201726632

(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 201726632 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：105137804 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 11 月 18 日

(51)Int. Cl.： *C07D245/04 (2006.01)* *C07D401/12 (2006.01)*
C07D403/12 (2006.01) *A61K31/395 (2006.01)*
A61K31/4427(2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*
A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2015/11/20 世界智慧財產權組織 PCT/CN2015/095166
2016/11/08 世界智慧財產權組織 PCT/CN2016/105042

(71)申請人：ＲＱＸ製藥公司 (美國) RQX PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國
建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)
美國

(72)發明人：史密斯 彼德 安德魯 SMITH, PETER ANDREW (US)；羅伯茲 塔克 克倫 ROBERTS, TUCKER CURRAN (US)；希古奇 羅伯特 Ｉ HIGUCHI, ROBERT I. (US)；帕拉賽利 普拉蘇納 PARASELLI, PRASUNA (US)；克勒 麥可 Ｆ Ｔ KOEHLER, MICHAEL F. T. (US)；史琪華茲 傑考伯 布萊德利 SCHWARZ, JACOB BRADLEY (US)；奎福特 詹姆士 約翰 CRAWFORD, JAMES JOHN (GB)；立 邱 LY, CUONG Q. (US)；哈南 艾蜜莉 Ｊ HANAN, EMILY J. (US)；胡 惠永 HU, HUIYONG (CN)；陳 永盛 CHEN, YONGSHENG (CN)；俞 志勇 YU, ZHIYONG (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：143 項 圖式數：1 共 529 頁

(54)名稱

巨環廣效抗生素

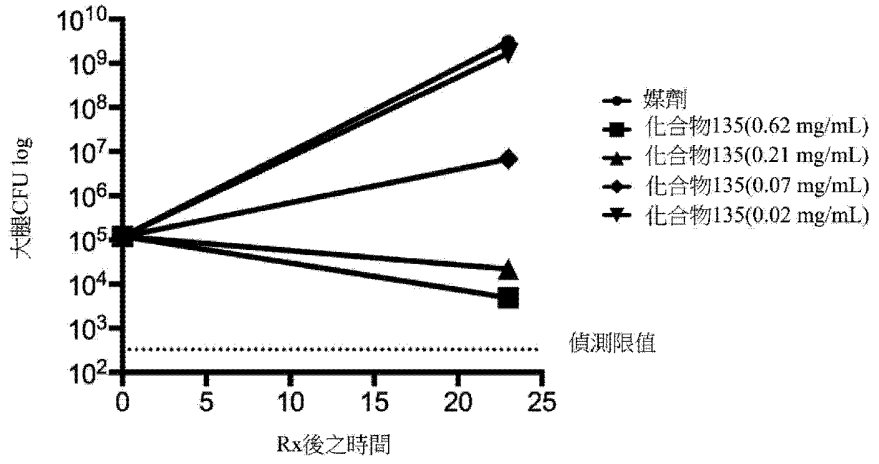
MACROCYCLIC BROAD SPECTRUM ANTIBIOTICS

(57)摘要

本文提供抗細菌化合物，其中該等化合物在一些實施例中具有廣效生物活性。在各種實施例中，該等化合物藉由抑制細菌 1 型信號肽酶(SpsB，細菌中之必需蛋白質)起作用。亦提供使用本文所描述之化合物進行治療之醫藥組合物及方法。

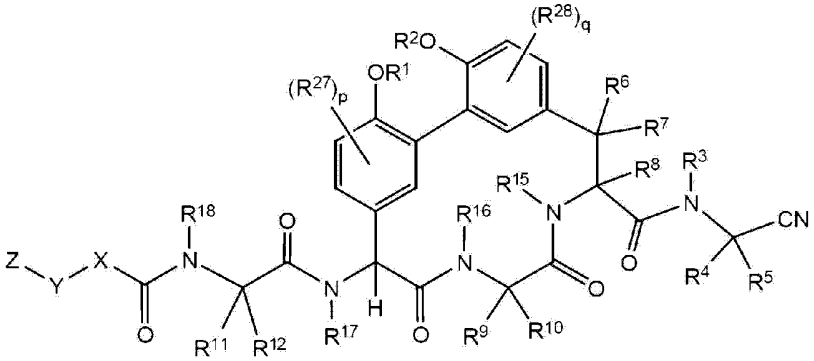
Provided herein are antibacterial compounds, wherein the compounds in some embodiments have broad spectrum bioactivity. In various embodiments, the compounds act by inhibition of bacterial type 1 signal peptidase (SpsB), an essential protein in bacteria. Pharmaceutical compositions and methods for treatment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

指定代表圖：

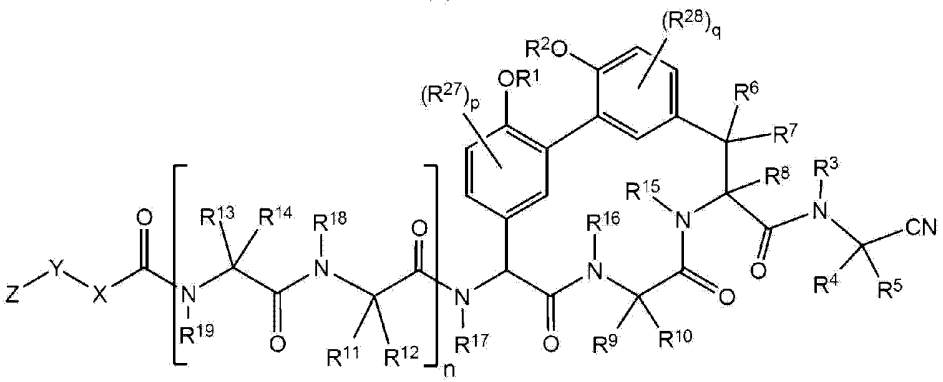


【圖1】

特徵化學式：



式(I)



式(II)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

巨環廣效抗生素

【英文發明名稱】

MACROCYCLIC BROAD SPECTRUM ANTIBIOTICS

【技術領域】

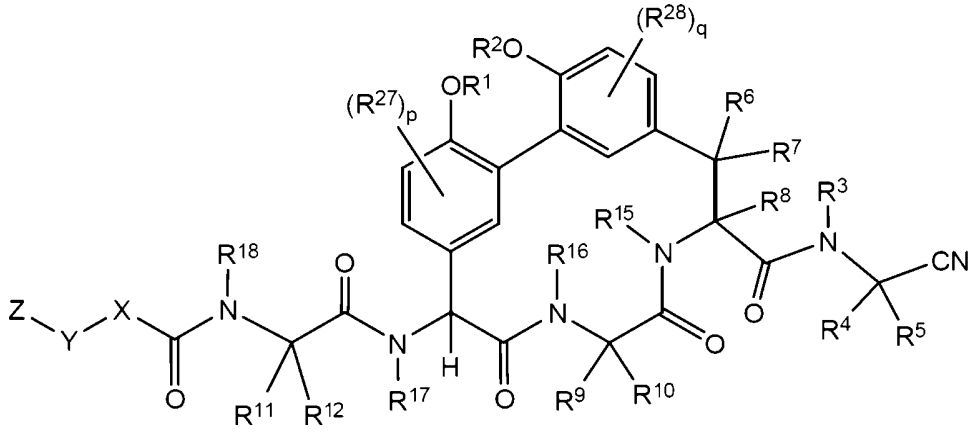
【先前技術】

抗生素抗性在當代醫學中係日益增長之嚴重現象且作為21世紀之重大公眾健康問題而出現。因此，需要新穎種類之廣效抗生素，尤其靶向新穎作用機制者來治療多重抗藥性病原體。

【發明內容】

本文描述用於治療微生物感染，諸如用於治療細菌感染之新穎巨環化合物。在各種實施例中，本發明提供用於治療細菌感染之脂肽巨環化合物。在各種實施例中，本發明提供用於治療細菌感染的在結構上與艾瑞爾黴素(arylomycin)有關之化合物種類及亞類。在各種實施例中，該等巨環化合物藉由抑制細菌1型信號肽酶(SpsB，細菌中之必需蛋白質)起作用。

在一個態樣中，本文描述一種式(I)之化合物：



式(I)；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(雜環烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$或-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基，或視情況經取代之雜環烷基；

R^3為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^4為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)環烷基或-$C(O)NH_2$；或R^3與R^4組合形成雜環烷基環；

R^5為H或-(C_1-C_6)烷基；或R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環；

R^6、R^7基R^8各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^9為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)鹵烷基或-(C_3-C_6)環烷基；

R^{10}為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{11}及R^{12}各自獨立地為H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)雜烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)C(NH)NH_2$、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-N(H)雜環烷基，或-(C_1-C_6)烷基-雜芳基；或R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環，且R^{12}為H；

R^{15}、R^{16}、R^{17}及R^{18}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)環烷

基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_3-C_7)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、-O-(C_1-C_6)烷基-、-$N(R^{24})$(C_1-C_6)烷基-、-$N(R^{24})$(C_6-C_{10})芳基-，或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

Y為一鍵、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{24})$(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-$N(R^{24})$(C_1-C_6)烷基-、-$N(R^{24})SO_2$(C_1-C_6)烷基-、-$N(R^{24})C(O)$(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、-(C_3-C_7)環烷基-、視情況經取代之-$C(O)N(R^{24})$芳基-、視情況經取代之-$N(R^{24})C(O)$芳基-、視情況經取代之-$N(R^{24})SO_2$芳基-、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

Z為H、鹵素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-(C_2-C_{12})炔基、-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-$N(R^{24})$(C_1-C_{12})烷基、-$N(R^{24})C(O)$(C_1-C_{12})烷基、視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

R^{21}及R^{22}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-$C(O)N(R^{31})_2$或-$SO_2N(R^{31})_2$；或R^{21}與R^{22}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{31}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；或兩個R^{31}及其所連接之氮原子

形成雜環烷基環；

R^{23}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{24}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{25}及R^{26}各自獨立地為H或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基；或R^{25}與R^{26}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{27}各自獨立地為鹵素、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)雜烷基；

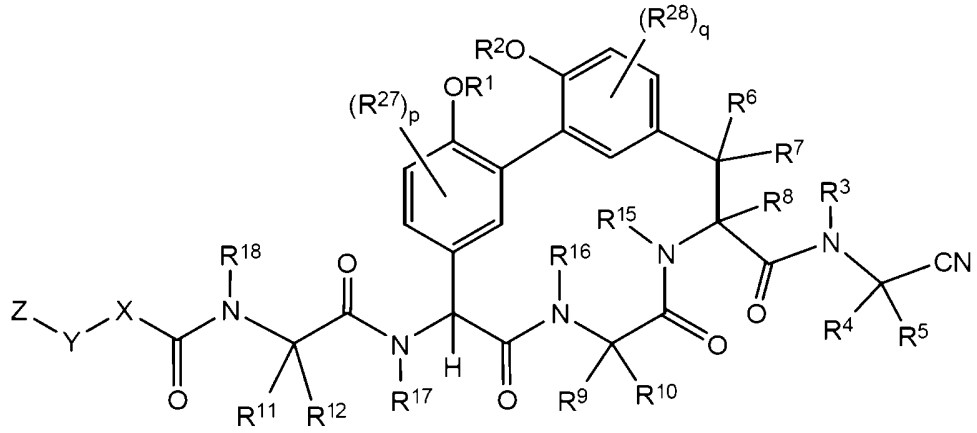
R^{28}各自獨立地為鹵素、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基，或視情況經取代之-(C_1-C_6)雜烷基；

p為0、1或2；及

q為0、1或2；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在另一態樣中，本文描述一種式(I')之化合物：



式(I')；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(雜環烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-

$NR^{21}R^{22}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$N(R^{23})C(O)(C_1$-$C_6)$烷基$NR^{21}R^{22}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$C(O)N(R^{23})(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$C(O)N(R^{23})(C_1$-$C_6)$烷基-雜環烷基、$(C_1$-$C_6)$雜烷基或視情況經取代之雜環烷基；

R^3為H或-$(C_1$-$C_6)$烷基；

R^4為H、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-OH、-$(C_3$-$C_6)$環烷基或-$C(O)NH_2$；或R^3與R^4組合形成雜環烷基環；

R^5為H或-$(C_1$-$C_6)$烷基；或R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環；

R^6、R^7及R^8各自獨立地為H、氟、羥基、胺基、視情況經取代之烷基或雜烷基或-$(C_1$-$C_6)$烷基；

R^9為H、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$鹵烷基或-$(C_3$-$C_6)$環烷基；

R^{10}為H、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$鹵烷基或-$(C_3$-$C_6)$環烷基；

或R^9與R^{10}組合形成雜環烷基或環烷基環

R^{11}及R^{12}各自獨立地為H、-NH_2、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-OR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-SR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$C(O)OR^{23}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-CN、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$雜烷基-CO_2H、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$S(O)$-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$N(H)CH{=}NH$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$C(NH_2){=}NH$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$N(H)C(NH)NH_2$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$N(H)SO_2NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$N(H)$-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-雜環烷基、視情況經取代之-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)雜環烷基，或-$(C_1$-$C_6)$烷基-雜芳基；或R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環，且R^{12}為H；

R^{15}、R^{16}、R^{17}及R^{18}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}，或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_3-C_7)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、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

Y為一鍵、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、-(C_3-C_7)環烷基-、視情況經取代之-C(O)N(R^{24})芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})C(O)芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})SO_2芳基-、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

Z為H、鹵素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

R^{21}及R^{22}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)鹵烷基、-C(=NH)(C_1-C_6)烷基、-C(=NH)N(R^{31})$_2$、-C(O)N(R^{31})$_2$或-

$SO_2N(R^{31})_2$；或R^{21}與R^{22}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{31}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；或兩個R^{31}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{23}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{24}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{25}及R^{26}各自獨立地為H或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基；或R^{25}與R^{26}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{27}各自獨立地為鹵素、-$NR^{23}R^{24}$、-$NC(O)R^{23}$、-$NC(O)NR^{23}R^{24}$)、硝基、羥基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷氧基、-$C(O)(C_1$-C_6)烷基或-$S(O)_2(C_1$-C_6)烷基；

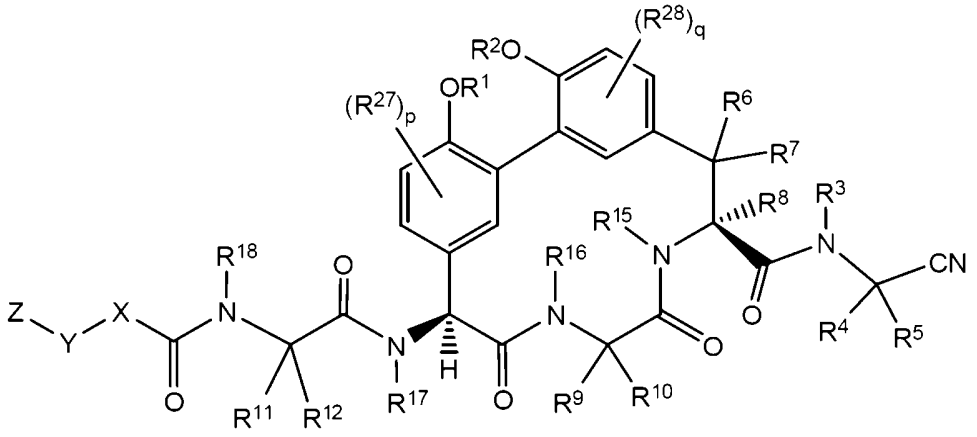
R^{28}各自獨立地為鹵素、-$NR^{23}R^{24}$、-$NC(O)R^{23}$、-$NC(O)NR^{23}R^{24}$)、硝基、羥基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷氧基、-$C(O)(C_1$-C_6)烷基，或-$S(O)_2(C_1$-C_6)烷基；

p為0、1或2；及

q為0、1或2；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

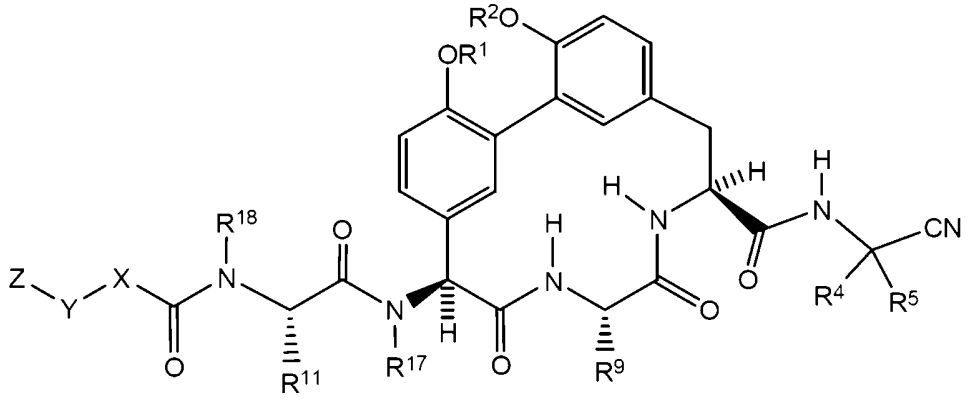
在另一實施例中，本文描述一種具有式(Ia)之結構的式(I)或(I')之化合物：



式(Ia)。

在另一實施例中，本文描述一種式(I)、(I')或(Ia)之化合物，其中R^6、R^7及R^8為H。在另一實施例中，本文描述一種式(I)、(I')或(Ia)之化合物，其中R^{15}及R^{16}為H。

在另一實施例中，本文描述一種具有式(Ib)之結構的式(I)或(I')之化合物：

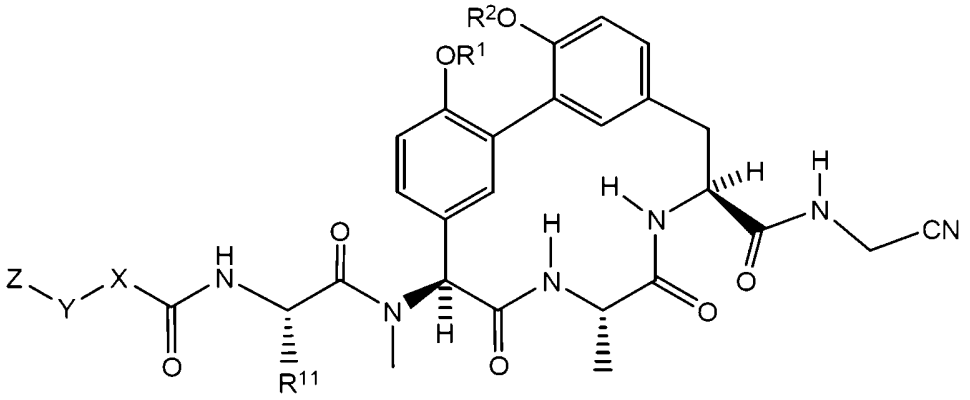


式(Ib)。

在一個實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)或(Ib)之化合物，其中R^{17}為-CH_3。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)或(Ib)之化合物，其中R^{18}為H。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)或(Ib)之化合物，其中R^5為H。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)或(Ib)之化合物，其中R^4為H。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)或(Ib)之化合物，其中R^4為-(C_1-C_6)烷基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)或(Ib)之化合物，其中R^4為-(C_3-C_6)環烷基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)或(Ib)之化合物，其中R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)或(Ib)之化合物，其中R^9為-(C_1-C_6)烷基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)或(Ib)之化合物，其中R^9為-CH_3。

在另一實施例中，本文描述一種具有式(Ic)之結構的式(I)或(I')之化

合物：

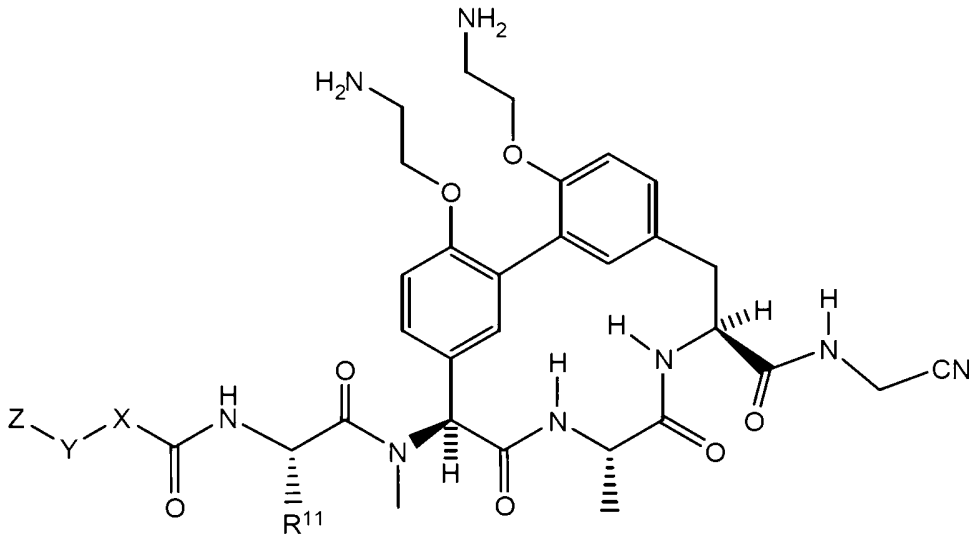


式(Ic)。

在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R^{11}為-CH_2CH_2OH。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R^{11}為-CH_2NH_2。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2NH_2$。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R^1及R^2各自為-

$CH_2CH_2NH_2$。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R^1為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2為H。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R^1為-$CH_2CH_2NH_2$且R^2為H。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R^1為H且R^2為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物，其中R^1為H且R^2為-$CH_2CH_2NH_2$。

在另一實施例中，本文描述一種具有式(Id)之結構的式(I)或(I')之化合物：



式(Id)；

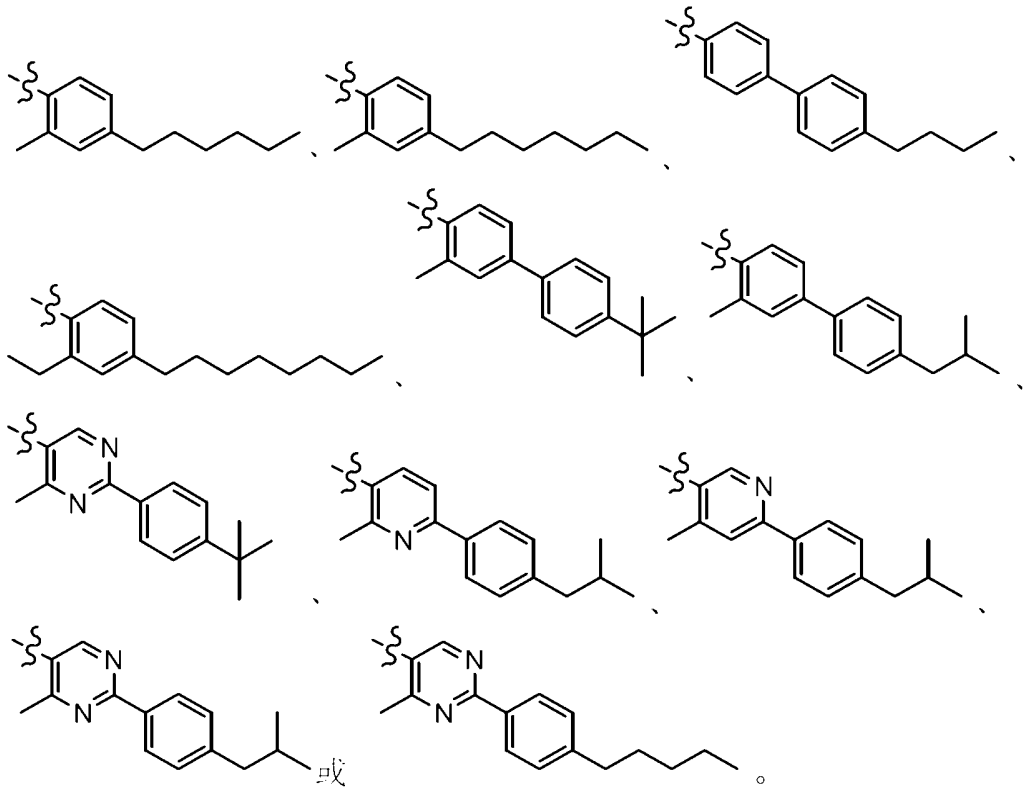
其中R^{11}為-CH_2NH_2、-$CH_2CH_2NH_2$，或-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。

在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中X為視情況經取代之芳基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中X為視情況經取代之苯基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中X為視情況經取代之雜芳基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次或兩次

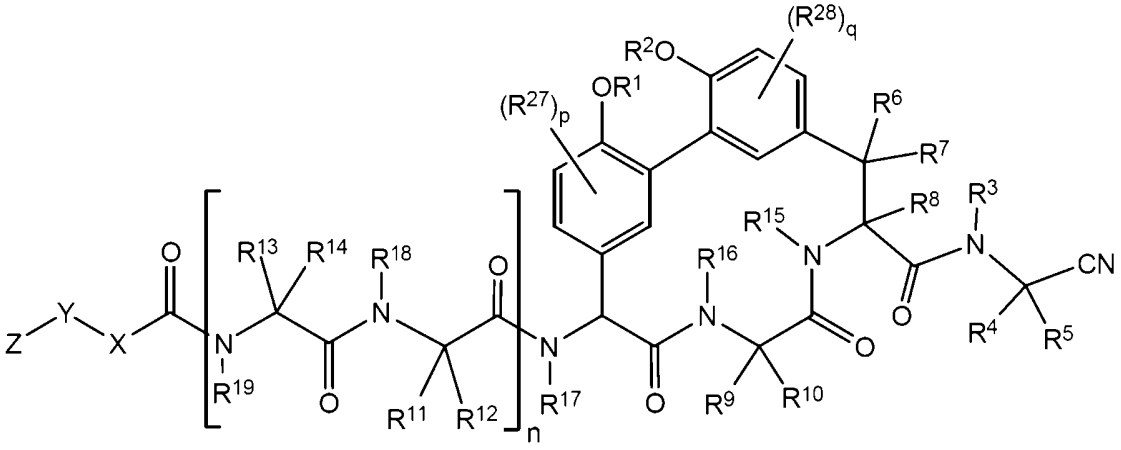
之雜芳基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次之雜芳基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中X為視情況經取代之吡啶或視情況經取代之嘧啶。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次或兩次之吡啶。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次之吡啶。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中X為未經取代或經甲基取代一次或兩次之。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次或兩次之。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次之。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中X為未經取代或經甲基取代一次或兩次之。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中X為經甲基取代一次之吡啶。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中X為經甲基取代一次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中X為經甲基取代兩次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中Y為視情況經取代之芳基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中Y為視情況經取代之苯基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)

或(Id)之化合物，其中Y為視情況經取代之雜芳基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中Y為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中Y為-O-(C_1-C_6)烷基-。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中Y為-N(H)-(C_1-C_6)烷基-。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中Y為一鍵。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中Z為-(C_1-C_6)烷基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中Z為視情況經取代之芳基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中Z為視情況經取代之苯基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中Z為經-(C_1-C_8)烷基取代一次或兩次之苯基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中Z為經正丁基、異丁基或第三丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中Z為經正丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中Z為經異丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中Z為經第三丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中Z為視情況經取代之雜芳基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中Z為視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基。在又一實施例中為一種式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中Z為鹵素。

在又一實施例中為一種式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)之化合物，其中-X-Y-Z為



在另一態樣中，本文描述一種式(II)之化合物：



式(II)；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(雜環烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-

$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、$-(C_1-C_6)$烷基$-C(O)OR^{23}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{21}R^{22}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-C(O)NR^{25}R^{26}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)$烷基$NR^{21}R^{22}$或$-(C_1-C_6)$烷基$-C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)$烷基，或視情況經取代之雜環烷基；

R^3為H或$-(C_1-C_6)$烷基；

R^4為H、$-(C_1-C_6)$烷基、$-(C_1-C_6)$烷基$-OH$、$-(C_3-C_6)$環烷基或$-C(O)NH_2$；或R^3與R^4組合形成雜環烷基環；

R^5為H或$-(C_1-C_6)$烷基；或R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環；

R^6、R^7及R^8各自獨立地為H或$-(C_1-C_6)$烷基；

R^9為H、$-(C_1-C_6)$烷基、$-(C_1-C_6)$鹵烷基或$-(C_3-C_6)$環烷基；

R^{10}為H或$-(C_1-C_6)$烷基；

R^{11}及R^{12}各自獨立地為H、$-NH_2$、$-(C_1-C_6)$烷基、$-(C_1-C_6)$烷基$-OR^{23}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-SR^{23}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-C(O)OR^{23}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{21}R^{22}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-CN$、$-(C_1-C_6)$烷基$-C(O)NR^{25}R^{26}$、$-(C_1-C_6)$雜烷基$-CO_2H$、$-(C_1-C_6)$烷基$-S(O)-(C_1-C_6)$烷基、$-(C_1-C_6)$烷基$-N(H)CH=NH$、$-(C_1-C_6)$烷基$-N(H)C(NH)NH_2$、$-(C_1-C_6)$烷基-雜環烷基、視情況經取代之$-(C_1-C_6)$烷基$-N(H)$雜環烷基，或$-(C_1-C_6)$烷基-雜芳基；或R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環，且R^{12}為H；

R^{13}及R^{14}各自獨立地為H、$-NH_2$、$-(C_1-C_6)$烷基、$-(C_1-C_6)$烷基$-OR^{23}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-SR^{23}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-C(O)OR^{23}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{21}R^{22}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-CN$、$-(C_1-C_6)$烷基$-C(O)NR^{25}R^{26}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-N(H)C(NH)NH_2$、$-(C_1-C_6)$烷基-雜環烷基或$-(C_1-C_6)$烷基-雜芳基；或R^{13}

與R^{19}組合形成視情況經取代之雜環烷基環，且R^{14}為H；

R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}及R^{19}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_3-C_7)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、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

Y為一鍵、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、-(C_3-C_7)環烷基-、視情況經取代之-C(O)N(R^{24})芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})C(O)芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})SO_2芳基-、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

Z為H、鹵素、-NH_2、-CN、-CF_3、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

R^{21}及R^{22}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或R^{21}與R^{22}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{31}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；或兩個R^{31}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{23}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{24}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{25}及R^{26}各自獨立地為H或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基；或R^{25}與R^{26}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{27}各自獨立地為鹵素、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)雜烷基；

R^{28}各自獨立地為鹵素、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)雜烷基；

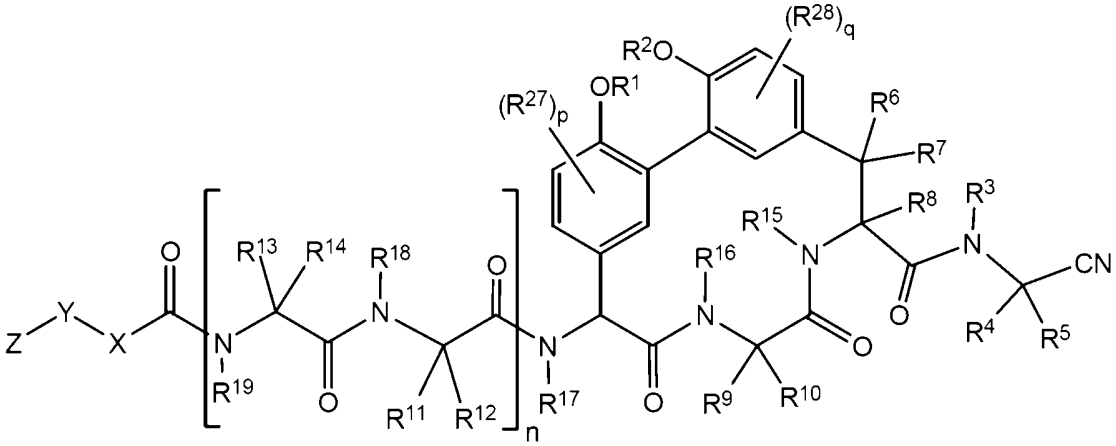
n為0或1；

p為0、1或2；及

q為0、1或2；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在另一態樣中，本文描述一種式(II')之化合物：



式(II')；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-

$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(雜環烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)雜烷基或視情況經取代之雜環烷基；

R^3為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^4為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)環烷基或-$C(O)NH_2$；或R^3與R^4組合形成雜環烷基環；

R^5為H或-(C_1-C_6)烷基；或R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環；

R^6、R^7及R^8各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^9為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)鹵烷基或-(C_3-C_6)環烷基；

R^{10}為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{11}及R^{12}各自獨立地為H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)雜烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-$C(NH_2)$=NH、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)C(NH)NH_2$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)SO_2NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-N(H)雜環烷基，或-(C_1-C_6)烷基-雜芳基；或R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環，且R^{12}為H；

R^{13}及R^{14}各自獨立地為H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基，或-(C_1-C_6)烷基-雜芳基；或R^{13}與R^{19}組合形成視情況經取代之雜環烷基環，且R^{14}為H；

R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}及R^{19}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}，或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_3-C_7)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、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-，或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

Y為一鍵、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、-(C_3-C_7)環烷基-、視情況經取代之-C(O)N(R^{24})芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})C(O)芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})SO_2芳基-、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

Z為H、鹵素、-NH_2、-CN、-CF_3、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基、-(C_1-C_6)烷

基-雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

R^{21}及R^{22}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或R^{21}與R^{22}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{31}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；或兩個R^{31}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{23}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{24}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{25}及R^{26}各自獨立地為H或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基；或R^{25}與R^{26}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{27}各自獨立地為鹵素、-$NR^{23}R^{24}$、-NC(O)R^{23}、-NC(O)$NR^{23}R^{24}$)、硝基、羥基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷氧基、-C(O)(C_1-C_6)烷基，或-S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基；

R^{28}各自獨立地為鹵素、-$NR^{23}R^{24}$、-NC(O)R^{23}、-NC(O)$NR^{23}R^{24}$)、硝基、羥基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷氧基、-C(O)(C_1-C_6)烷基或-S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基；

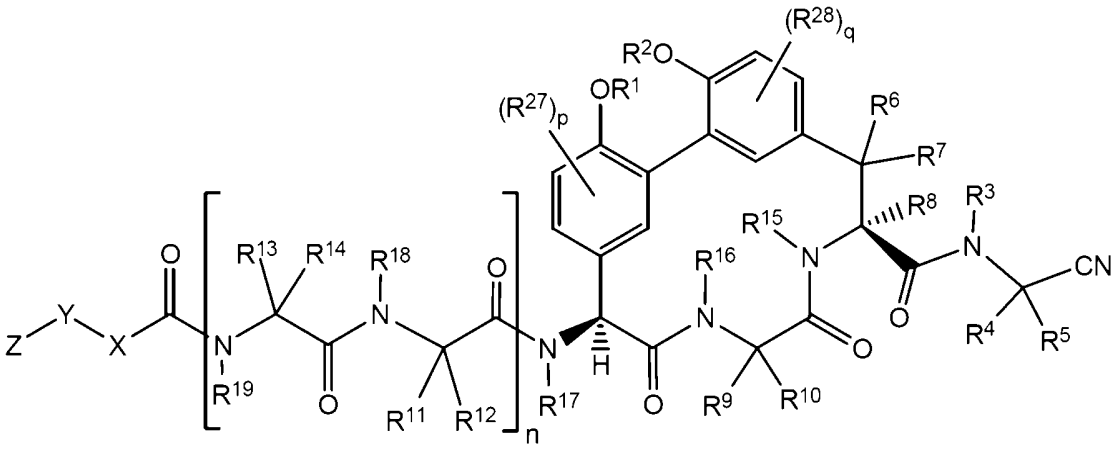
n為0或1；

p為0、1或2；及

q為0、1或2；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

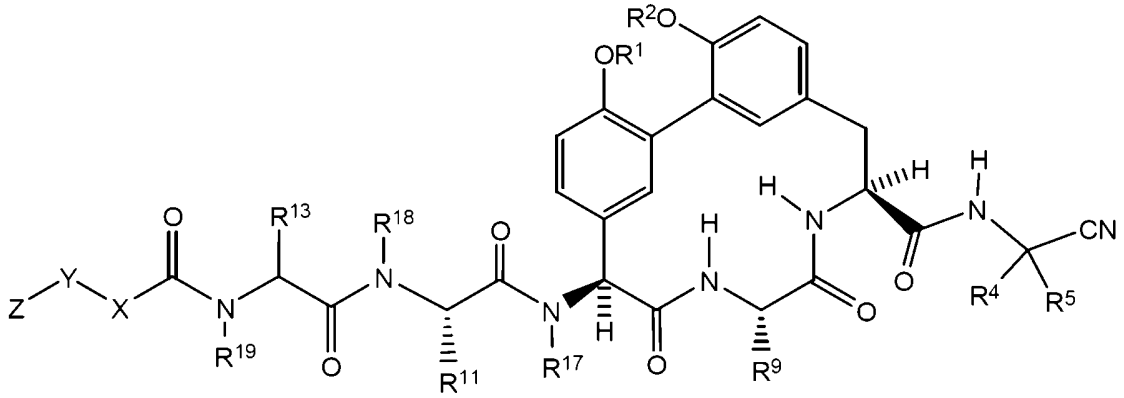
在另一實施例中，本文描述一種具有式(IIa)之結構的式(II)或(II')之化合物：



式(IIa)。

在另一實施例中，本文描述一種式(II)、(II')或(IIa)之化合物，其中R^6、R^7及R^8為H。在另一實施例中，本文描述一種式(II)、(II')或(IIa)之化合物，其中R^{15}及R^{16}為H。

在另一實施例中，本文描述一種具有式(IIb)之結構的式(II)或(II')之化合物：

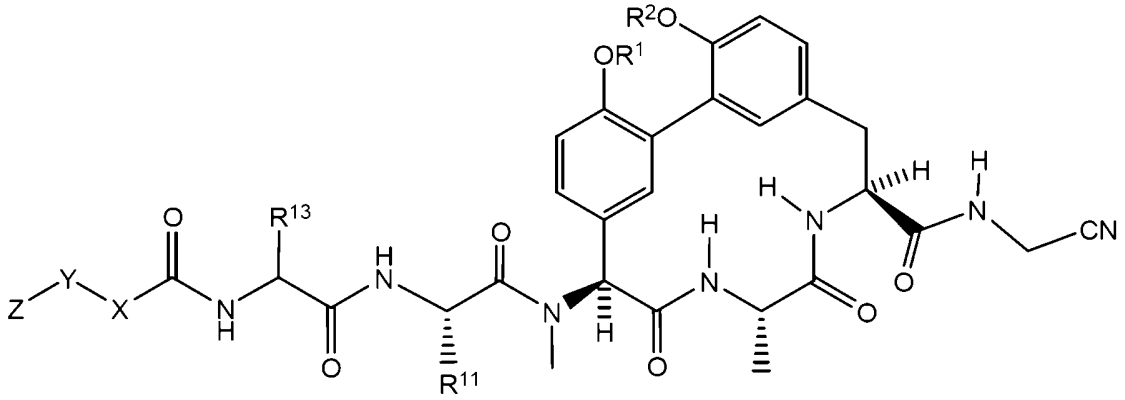


式(IIb)。

在另一實施例中，本文描述一種式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)之化合物，其中R^{18}為H。在另一實施例中，本文描述一種式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)之化合物，其中R^{19}為H。在另一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)之化合物，其中R^{17}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)之化合物，其中R^5為H。在另一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)之化合物，其中R^4為H。在另一實施例中為一種式(II)、(II')、

(IIa)或(IIb)之化合物，其中R^4為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)之化合物，其中R^4為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)之化合物，其中R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環。在另一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)之化合物，其中R^9為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)之化合物，其中R^9為-CH_3。在另一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)之化合物，其中R^1及R^2各自為-$CH_2CH_2NH_2$。

在另一實施例中，本文描述一種具有式(IIc)之結構的式(II)或(II')之化合物：



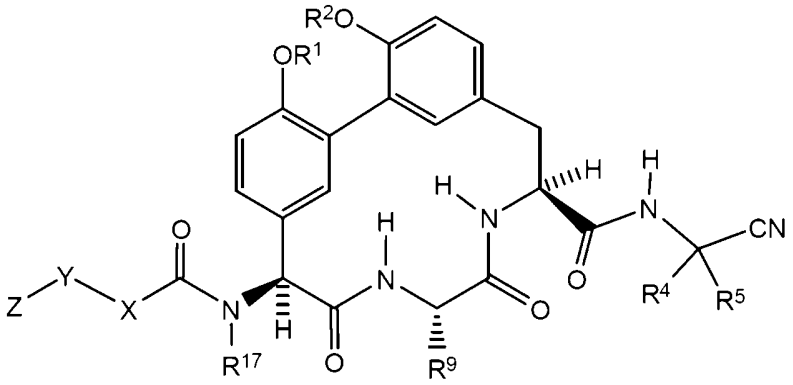
式(IIc)；

其中R^1及R^2各自獨立地為H或-$CH_2CH_2NH_2$。

在另一實施例中，本文描述一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一實施例中，本文描述一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R^{11}為-CH_2CH_2OH。在

另一實施例中，本文描述一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中，本文描述一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中，本文描述一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一實施例中，本文描述一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R^{11}為-CH_2NH_2。在另一實施例中，本文描述一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中，本文描述一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中，本文描述一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中，本文描述一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一實施例中，本文描述一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R^{13}為-CH_2OH。在另一實施例中，本文描述一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)之化合物，其中R^{13}為-CH_2CH_2OH。

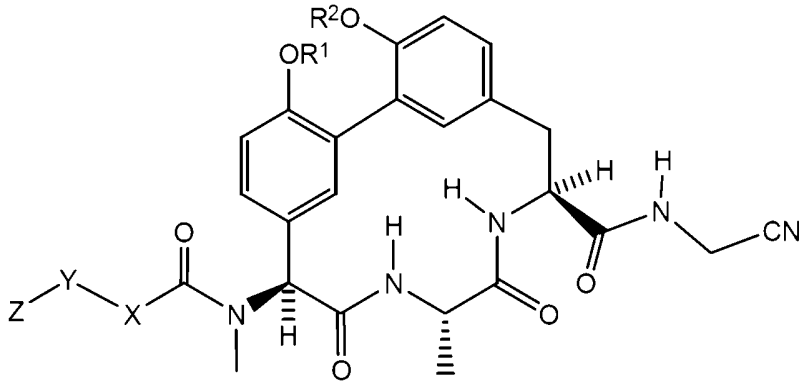
在另一實施例中，本文描述一種具有式(IId)之結構的式(II)或(II')之化合物：



式(IId)。

在一個實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)或(IId)之化合物，其中R^{17}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)或(IId)之化合物，其中R^5為H。在另一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)或(IId)之化合物，其中R^4為H。在另一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)或(IId)之化合物，其中R^4為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)或(IId)之化合物，其中R^4為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)或(IId)之化合物，其中R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環。在另一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)或(IId)之化合物，其中R^9為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)或(IId)之化合物，其中R^9為-CH_3。在另一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)或(IId)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)或(IId)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)或(IId)之化合物，其中R^1及R^2各自為-$CH_2CH_2NH_2$。

在另一實施例中，本文描述一種具有式(IIe)之結構的式(II)或(II')之化合物：



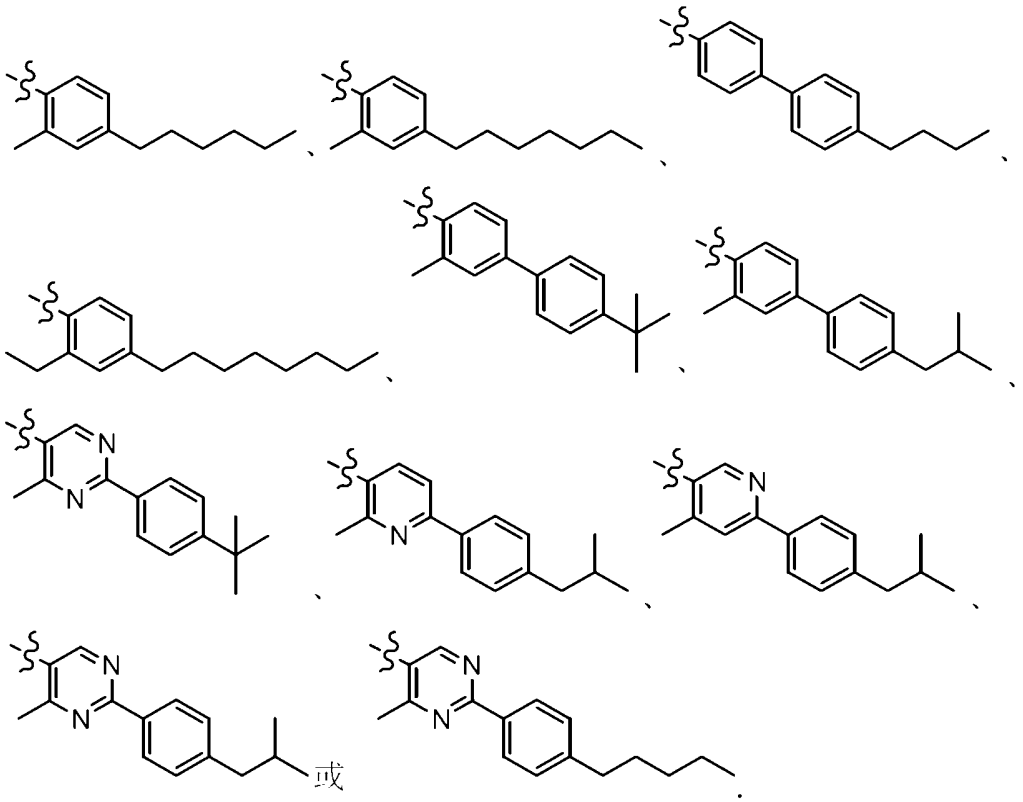
式(IIe)；

其中R^1及R^2各自獨立地為H或-$CH_2CH_2NH_2$。

在又一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，其中X為視情況經取代之芳基。在又一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，其中X為視情況經取代之苯基。在又一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，其中X為視情況經取代之雜芳基。在又一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，其中X為視情況經取代之吡啶或視情況經取代之嘧啶。在又一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，其中X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在又一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，其中Y為視情況經取代之芳基。在又一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，其中Y為視情況經取代之苯基。在又一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，其中Y為視情況經取代之雜芳基。在又一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，其中Y為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在又一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，其中Y為-O-(C_1-C_6)烷基-。在又一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，其中Y為-N(H)-(C_1-C_6)烷基-。在又一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，其中Y為一鍵。在又一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，其中Z為-(C_1-C_6)烷基。在又一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，其中Z為視情況經取代之芳基。在又一實施例中為一種式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化

合物，其中Z為視情況經取代之苯基。在又一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，其中Z為視情況經取代之雜芳基。在又一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，其中Z為視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基。在又一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，其中Z為鹵素。

在又一實施例中為一種式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，其中-X-Y-Z為



在另一態樣中為一種醫藥組合物，其包含式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥，及其醫藥學上可接受之賦形劑。

在另一態樣中為式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(I')、

(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥的用途，其係用於製備用以治療患者之細菌感染的藥劑。

在另一實施例中為一種用於治療哺乳動物之細菌感染的方法，其包含以足以向該哺乳動物提供有益作用之頻率及持續時間向該哺乳動物投與式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥。在另一個實施例中，該細菌感染為涉及以下之感染：綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa)、螢光假單胞菌(Pseudomonas fluorescens)、食酸假單胞菌(Pseudomonas acidovorans)、產鹼假單胞菌(Pseudomonas alcaligenes)、惡臭假單胞菌(Pseudomonas putida)、嗜麥芽窄食單胞菌(Stenotrophomonas maltophilia)、洋蔥伯克霍爾德氏菌(Burkholderia cepacia)、親水性產氣單胞菌(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)、痢疾志賀菌(Shigella dysenteriae)、弗氏志賀菌(Shigella flexneri)、索氏志賀菌(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)、土拉熱弗朗西絲菌(Francisella tularensis)、摩氏摩根氏菌(Morganella morganii)、奇異變形桿菌(Proteus mirabilis)、普通變形桿菌(Proteus vulgaris)、產鹼普羅威登斯菌

(Providencia alcalifaciens)、雷氏普羅威登斯菌(Providencia rettgeri)、斯氏普羅威登斯菌(Providencia stuartii)、鮑氏不動桿菌(Acinetobacter baumannii)、醋酸鈣不動桿菌(Acinetobacter calcoaceticus)、溶血不動桿菌(Acinetobacter haemolyticus)、小腸結腸炎耶氏桿菌(Yersinia enterocolitica)、鼠疫耶氏桿菌(Yersinia pestis)、假結核耶氏桿菌(Yersinia pseudotuberculosis)、中間耶氏桿菌(Yersinia intermedia)、百日咳博德氏菌(Bordetella pertussis)、副百日咳博德氏菌(Bordetella parapertussis)、支氣管敗血性博德氏菌(Bordetella bronchiseptica)、流感嗜血桿菌(Haemophilus influenzae)、副流感嗜血桿菌(Haemophilus parainfluenzae)、溶血嗜血桿菌(Haemophilus haemolyticus)、副溶血嗜血桿菌(Haemophilus parahaemolyticus)、杜氏嗜血桿菌(Haemophilus ducreyi)、多殺巴斯德菌(Pasteurella multocida)、溶血巴斯德菌(Pasteurella haemolytica)、卡他布蘭漢菌(Branhamella catarrhalis)、幽門螺旋桿菌(Helicobacter pylori)、胎兒彎曲桿菌(Campylobacter fetus)、空腸彎曲桿菌(Campylobacter jejuni)、大腸彎曲桿菌(Campylobacter coli)、伯氏疏螺旋體(Borrelia burgdorferi)、霍亂弧菌(Vibrio cholerae)、副溶血弧菌(Vibrio parahaemolyticus)、嗜肺性退伍軍人桿菌(Legionella pneumophila)、單核球增多性李氏菌(Listeria monocytogenes)、淋病雙球菌(Neisseria gonorrhoeae)、腦膜炎雙球菌(Neisseria meningitidis)、金氏菌屬(Kingella)、莫拉菌屬(Moraxella)、陰道加德納菌(Gardnerella vaginalis)、脆弱擬桿菌(Bacteroides fragilis)、狄氏擬桿菌(Bacteroides distasonis)、擬桿菌屬3452A同源組、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)、難養芽胞梭菌(Clostridium difficile)、結核分支桿菌(Mycobacterium tuberculosis)、鳥分支桿菌(Mycobacterium avium)、胞內分支桿菌(Mycobacterium intracellulare)、麻風分支桿菌(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)、化膿性鏈球菌(Streptococcus pyogenes)、糞腸球菌(Enterococcus faecalis)、屎腸球菌(Enterococcus faecium)、金黃色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、表皮葡萄球菌(Staphylococcus epidermidis)、腐生葡萄球菌(Staphylococcus saprophyticus)、中間葡萄球菌(Staphylococcus intermedius)、豬葡萄球菌豬亞種(Staphylococcus hyicus subsp. hyicus)、溶血葡萄球菌(Staphylococcus haemolyticus)、人葡萄球菌(Staphylococcus hominis)或解糖葡萄球菌(Staphylococcus saccharolyticus)。

在另一實施例中，細菌感染為涉及革蘭氏陰性細菌之感染。在另一個實施例中，投與包含局部投與。

在另一實施例中為治療需要此類治療之哺乳動物的方法，其包含向哺乳動物投與第二治療劑。在另一個實施例中，第二治療劑不為SpsB抑制劑。在另一個實施例中，第二治療劑為胺基醣苷類抗生素、氟喹諾酮類抗生素、β-內醯胺類抗生素、巨環內酯類抗生素、糖肽類抗生素、利福平(rifampicin)、氯黴素(chloramphenicol)、氟黴素(fluoramphenicol)、黏菌素、莫匹羅星(mupirocin)、枯草菌素(bacitracin)、達托黴素

(daptomycin)或利奈唑胺(linezolid)。在另一個實施例中，第二治療劑為β-內醯胺類抗生素。在另一個實施例中，β-內醯胺類抗生素係選自青黴素(penicillins)、單醯胺菌素(monobactams)、頭孢菌素(cephalosporins)、頭黴素(cephamycins)及碳青黴烯(carbapenems)。在另一個實施例中，β-內醯胺類抗生素係選自阿洛西林(Azlocillin)、阿莫西林(Amoxicillin)、安比西林(Ampicillin)、多尼培南(Doripenem)、美羅培南(Meropenem)、比阿培南(Biapenem)、頭孢孟多(Cefamandole)、亞胺培南(Imipenem)、美洛西林(Mezlocillin)、頭孢美唑(Cefmetazole)、頭孢羅齊(Cefprozil)、哌拉西林(Piperacillin)/他唑巴坦(tazobactam)、卡本西林(Carbenicillin)、頭孢克洛(Cefaclor)、先鋒黴素(Cephalothin)、厄他培南(Ertapenem)、頭孢唑林(Cefazolin)、頭孢吡肟(Cefepime)、頭孢尼西(Cefonicid)、頭孢西丁(Cefoxitin)、頭孢他啶(Ceftazidime)、苯唑西林(Oxacillin)、頭孢地尼(Cefdinir)、頭孢克肟(Cefixime)、頭孢噻肟(Cefotaxime)、頭孢替坦(Cefotetan)、頭孢泊肟(Cefpodoxime)、頭孢唑肟(Ceftizoxime)、頭孢曲松、法羅培南(Faropenem)、美西林(Mecillinam)、甲氧西林、拉氧頭孢(Moxalactam)、替卡西林(Ticarcillin)、托莫培南(Tomopenem)、頭孢吡普(Ceftobiprole)、頭孢洛林(Ceftaroline)、氟氧頭孢(Flomoxef)、頭孢匹羅(Cefiprome)及頭孢唑蘭。另一實施例包含投與β-內醯胺酶抑制劑。

以引用的方式併入

本說明書中所提及之所有出版物、專利及專利申請案均以引用的方式併入本文中，其引用的程度如同特定且單獨地指示每一個別出版物、專利或專利申請案以引用的方式併入一般。

【圖式簡單說明】

圖1描繪化合物135在嗜中性白血球減少性大腿感染模型中之活性。

【實施方式】

交叉引用

本申請案要求2016年11月8日提交之PCT國際申請案PCT/CN2016/105042及2015年11月20日提交之PCT國際申請案PCT/CN2015/095166之權益，二者皆以全文引用之方式併入。

定義

除非上下文另外明確指示，否則如在本說明書及所附申請專利範圍中所使用，單數形式「一個(種)(a/an)」及「該(the)」包括複數個(種)指示物。

當提及數值或範圍時，如本文所使用之術語「約」係指允許該值或範圍一定程度之變化性，例如在所陳述之值或範圍之所陳述界限的10%內，或在5%內。

除非另外說明，否則所有組成百分比均以重量百分含量給出。

除非另外規定，否則聚合物之所有平均分子量為重量平均分子量。

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

術語「疾病」或「病症」或「不良狀況」可互換使用，且用以指細菌SP酶在疾病或不良狀況所涉及之生物化學機制中起作用使得藉由作用於該酶可實現治療有益作用的疾病或病況。「作用於」SP酶可包括結合至

SP酶及/或抑制SP酶之生物活性。

當用於描述針對患有病症之個體的療法時，表述「有效量」係指有效抑制或以其他方式作用於該病症所涉及之SP酶具有活性之個體組織中之SP酶的本文所描述之化合物之量，其中此類抑制或其他作用在一定程度上發生，足以產生有益的治療作用。

如本文所使用，術語「實質上」意謂完全或幾乎完全；舉例而言，「實質上不含」一種組分的組合物不具有該組分或含有痕量以使得該組合物的任何相關功能特性不受該痕量的存在影響，或化合物為「實質上純的」係指僅存在可忽略的痕量雜質。

「治療(Treating)」或「治療(treatment)」在本文中之意義內係指緩解與病症或疾病相關之症狀，或抑制彼等症狀之進一步進展或惡化，或預防或防治疾病或病症，或治癒疾病或病症。類似地，如本文所使用，化合物之「有效量」或「治療有效量」係指作為整體或部分緩解與病症或病況相關之症狀，或中斷或減慢彼等症狀之進一步進展或惡化，或預防病症或病況或提供對病症或病況之防治的化合物之量。具體而言，「治療有效量」係指在必需劑量下且在必需時間內有效實現所需治療結果的量。治療有效量亦為本文所描述之化合物之治療有益作用超過其任何有毒或有害作用的量。

「化學上可行的」意謂不違反一般理解的有機結構之法則的鍵結佈置或化合物；例如，在某些情形中將含有自然界中不存在之五價碳原子的申請專利範圍定義中之結構應理解為不在該申請專利範圍內。本文揭示之結構在其所有實施例中意欲僅包括「化學上可行的」結構，且預期在本文中不揭示或主張化學上不可行的任何所述結構，例如在顯示有可變原子或

基團之結構中。

當指定一個取代基為具有指定身分之原子「或鍵」時，當取代基為「鍵」時，提及緊鄰指定取代基之基團以化學上可行的鍵結結構彼此直接連接的結構。

除非具體指示特定立體化學或異構形式，否則預期一種結構之所有對掌性形式、非對映異構體形式及外消旋形式。本文所描述之化合物可包括在任何增濃程度下在如自描繪顯而易見之任何或所有不對稱原子處增濃或解析之光學異構體。外消旋及非對映異構體混合物以及個別光學異構體可經分離或合成，以致實質上不含其對映異構體或非對映異構體搭配物，且此等均在本發明之範疇內。

在一個分子內包括一或多個原子之不同於自然界該原子之天然存在之同位素分佈的同位素形式稱為該分子之「同位素標記之形式」。除非指定原子之特定同位素形式，否則包括原子之所有同位素形式作為任一分子之組成之選擇。舉例而言，一個分子中之任何氫原子或其組合可為氫之同位素形式中之任一種，亦即，呈任何組合形式之氕(^{1}H)、氘(^{2}H)或氚(^{3}H)。類似地，一個分子中之任何碳原子或其組合可為碳之同位素形式中之任一種，諸如^{11}C、^{12}C、^{13}C或^{14}C，或一個分子中之任何氮原子或其組合可為氮之同位素形式中之任一種，諸如^{13}N、^{14}N或^{15}N。一個分子可包括構成該分子之組分原子之同位素形式的任何組合，形成該分子之每一原子之同位素形式係獨立選擇。在一種化合物之多分子樣品中，未必每一個別分子具有相同的同位素組成。舉例而言，一種化合物之樣品可包括含有各種不同同位素組成之分子，諸如在氚或^{14}C放射性標記之樣品中，其中構成該宏觀樣品之分子集合中僅一部分含有放射性原子。亦應理解，本身

並非人工同位素增濃之許多元素為天然存在之同位素形式的混合物，諸如^{14}N及^{15}N、^{32}S及^{34}S等。如本文所述，分子定義為在該分子中之每一位置處包括所有其成分元素之同位素形式。如此項技術中所熟知，同位素標記之化合物可藉由常見化學合成方法製備，不過代入同位素標記之前驅物分子。放射性標記或穩定同位素可藉由此項技術中已知之任何方法獲得，諸如藉由核反應器中前驅物核素之中子吸收、藉由迴旋加速器反應或藉由同位素分離，諸如藉由質譜法產生。視需要將同位素形式併入前驅物中以用於任何特定合成途徑。舉例而言，^{14}C及^{3}H可使用核反應器中產生之中子製備。在核轉化之後，將^{14}C及^{3}H併入前驅物分子中，隨後視需要進一步加工。

如本文所使用，術語「胺基保護基」或「N受保護之」係指意欲在合成程序期間保護胺基免於發生非所需反應且可稍後移除以顯露胺的彼等基團。常用胺基保護基揭示於Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (第3版, 1999)中。胺基保護基包括醯基，諸如甲醯基、乙醯基、丙醯基、特戊醯基、第三丁基乙醯基、2-氯乙醯基、2-溴乙醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基、鄰硝基苯氧基乙醯基、α-氯丁醯基、苯甲醯基、4-氯苯甲醯基、4-溴苯甲醯基、4-硝基苯甲醯基及其類似基團；磺醯基，諸如苯磺醯基、對甲苯磺醯基及其類似基團；烷氧基羰基或芳氧基羰基(其與受保護之胺形成胺基甲酸酯)，諸如苯甲氧羰基(Cbz)、對氯苯甲氧羰基、對甲氧基苯甲氧羰基、對硝基苯甲氧羰基、2-硝基苯甲氧羰基、對溴苯甲氧羰基、3,4-二甲氧基苯甲氧羰基、3,5-二甲氧基苯甲氧羰基、2,4-二甲氧基苯甲氧羰基、4-甲氧基苯甲氧羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苯甲氧羰基、3,4,5-三甲

氧基苯甲氧羰基、1-(對聯苯基)-1-甲基乙氧羰基、α,α-二甲基-3,5-二甲氧基苯甲氧羰基、二苯甲氧羰基、第三丁氧基羰基(Boc)、二異丙基甲氧羰基、異丙氧羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙氧基羰基(Alloc)、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-三甲基矽烷基乙氧基羰基(Teoc)、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、芴基-9-甲氧基羰基(Fmoc)、環戊基氧基羰基、金剛烷氧羰基、環己氧羰基、苯硫基羰基及其類似基團；芳烷基，諸如苯甲基、三苯甲基、苯甲氧基甲基及其類似基團；及矽烷基，諸如三甲基矽烷基及其類似基團。胺保護基亦包括環狀胺基保護基，諸如酞醯基及二硫代琥珀醯亞胺基，其將胺基氮併入雜環中。通常，胺基保護基包括甲醯基、乙醯基、苯甲醯基、特戊醯基、第三丁基乙醯基、苯磺醯基、Alloc、Teoc、苯甲基、Fmoc、Boc及Cbz。選擇及使用適當胺基保護基用於即將進行的合成任務剛好在普通技術人員之技能範圍內。

如本文所使用，術語「羥基保護基」或「O受保護之」係指意欲在合成程序期間保護OH基團免於發生非所需反應且可稍後經移除以顯露胺的彼等基團。常用羥基保護基揭示於Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (第3版, 1999)中。羥基保護基包括醯基，諸如甲醯基、乙醯基、丙醯基、特戊醯基、第三丁基乙醯基、2-氯乙醯基、2-溴乙醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基、鄰硝基苯氧基乙醯基、α-氯丁醯基、苯甲醯基、4-氯苯甲醯基、4-溴苯甲醯基、4-硝基苯甲醯基及其類似基團；磺醯基，諸如苯磺醯基、對甲苯磺醯基及其類似基團；醯氧基(其與受保護之胺形成胺基甲酸酯)，諸如苯甲氧羰基(Cbz)、對氯苯甲氧羰基、對甲氧基苯甲氧羰基、對硝基苯甲氧羰基、2-硝基苯甲氧羰基、對溴苯甲氧羰基、3,4-二甲

氧基苯甲氧羰基、3,5-二甲氧基苯甲氧羰基、2,4-二甲氧基苯甲氧羰基、4-甲氧基苯甲氧羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苯甲氧羰基、3,4,5-三甲氧基苯甲氧羰基、1-(對聯苯基)-1-甲基乙氧羰基、α,α-二甲基-3,5-二甲氧基苯甲氧羰基、二苯甲氧羰基、第三丁氧基羰基(Boc)、二異丙基甲氧羰基、異丙氧羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙氧基羰基(Alloc)、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-三甲基矽烷基乙氧基羰基(Teoc)、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、芴基-9-甲氧基羰基(Fmoc)、環戊基氧基羰基、金剛烷氧羰基、環己氧羰基、苯硫基羰基及其類似基團；芳烷基，諸如苯甲基、三苯甲基、苯甲氧基甲基及其類似基團；及矽烷基，諸如三甲基矽烷基及其類似基團。選擇及使用適當羥基保護基用於即將進行的合成任務剛好在普通技術人員之技能範圍內。

一般而言，「經取代」係指在如本文所定義之有機基團中，與其中所含之氫原子的一或多個鍵結經一或多個與非氫原子，諸如(但不限於)鹵素(亦即，F、Cl、Br及I)；基團形式之氧原子，諸如羥基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、側氧基(羰基)、羧基(包括羧酸、羧酸鹽及羧酸酯)；基團形式之硫原子，諸如硫醇基、烷基及芳基硫化物基團、亞碸基團、碸基團、磺醯基及磺醯胺基團；基團形式之氮原子，諸如胺、羥胺、腈、硝基、N-氧化物、醯肼、疊氮化物及烯胺；及各種其他基團形式之其他雜原子的鍵結置換。可鍵結至經取代碳(或其他)原子之取代基的非限制性實例包括F、Cl、Br、I、OR'、$OC(O)N(R')_2$、CN、NO、NO_2、ONO_2、疊氮基、CF_3、OCF_3、R'、O (側氧基)、S (硫代)、C(O)、S(O)、亞甲基二氧基、伸乙基二氧基、$N(R')_2$、SR'、SOR'、SO_2R'、$SO_2N(R')_2$、SO_3R'、C(O)R' 、 C(O)C(O)R' 、 $C(O)CH_2C(O)R'$ 、 C(S)R' 、 C(O)OR' 、

$OC(O)R'$ 、 $C(O)N(R')_2$ 、 $OC(O)N(R')_2$ 、 $C(S)N(R')_2$ 、 $(CH_2)_{0-2}N(R')C(O)R'$ 、 $(CH_2)_{0-2}N(R')N(R')_2$ 、 $N(R')N(R')C(O)R'$ 、 $N(R')N(R')C(O)OR'$ 、 $N(R')N(R')CON(R')_2$ 、 $N(R')SO_2R'$ 、 $N(R')SO_2N(R')_2$ 、 $N(R')C(O)OR'$ 、 $N(R')C(O)R'$ 、 $N(R')C(S)R'$ 、 $N(R')C(O)N(R')_2$ 、 $N(R')C(S)N(R')_2$ 、 $N(COR')COR'$ 、 $N(OR')R'$ 、 $C(=NH)N(R')_2$ 、 $C(O)N(OR')R'$或$C(=NOR')R'$，其中R'可為氫或碳基部分，並且其中該碳基部分本身可進一步經取代。

當取代基為單價，諸如F或Cl時，其藉由單鍵來鍵結至進行取代之原子。當取代基超過單價時，諸如O(其為二價)，其可藉由超過一個鍵來鍵結至進行取代之原子，亦即，二價取代基藉由雙鍵進行鍵結；舉例而言，經O取代之C形成羰基，即，C=O，其亦可寫為「CO」、「C(O)」或「C(=O)」，其中C與O係雙鍵鍵結的。當碳原子經雙鍵鍵結之氧(=O)基團取代時，氧取代基稱為「側氧基」。當二價取代基(諸如NR)經雙鍵鍵結至碳原子時，所得C(=NR)基團稱為「亞胺基」。當二價取代基(諸如S)經雙鍵鍵結至碳原子時，結果C(=S)基團稱為「硫羰基(thiocarbonyl)」。

或者，二價取代基，諸如O、S、C(O)、S(O)或$S(O)_2$可藉由兩個單鍵連接至兩個不同碳原子。舉例而言，O(二價取代基)可鍵結至兩個相鄰碳原子中之每一者以得到環氧化物基團，或O可在相鄰或不相鄰碳原子之間形成橋接醚基團，稱為「氧基」，例如橋接環己基之1,4-碳以形成[2.2.1]-氧雜雙環系統。另外，，任何取代基可藉由連接基團，諸如$(CH_2)_n$或$(CR'_2)_n$鍵結至碳或其他原子，其中n為1、2、3或更高，且R'各自獨立地選擇。

C(O)及$S(O)_2$基團可結合至一個或兩個雜原子，諸如氮，而非結合至

碳原子。舉例而言，當C(O)基團結合至一個碳及一個氮原子時，所得基團稱為「醯胺」或「甲醯胺」。當C(O)基團結合至兩個氮原子時，官能基稱為脲。當$S(O)_2$基團結合至一個碳及一個氮原子時，所得單元稱為「磺醯胺」。當$S(O)_2$基團結合至兩個氮原子時，所得單元稱為「胺基磺酸酯」。

經取代烷基、烯基、炔基、環烷基及環烯基以及其他經取代基團亦包括一或多個與氫原子之鍵結經一或多個與碳原子或與雜原子之鍵結(包括雙鍵或參鍵)置換的基團，該雜原子諸如(但不限於)羰基(側氧基)、羧基、酯、醯胺、醯亞胺、胺基甲酸酯及脲基形式之氧；及亞胺、羥基亞胺、肟、腙、脒、胍及腈形式之氮。

經取代環基團，諸如經取代環烷基、芳基、雜環基及雜芳基亦包括與氫原子之鍵結經與碳原子之鍵結置換的環及稠環系統。因此，經取代環烷基、芳基、雜環基及雜芳基亦可經如本文所定義之烷基、烯基及炔基取代。

如本文所使用之術語「環系統」意謂包含一個、兩個、三個或超過三個環之部分，其可經非環基團或經其他環系統或兩者取代，其可為完全飽和、部分不飽和、完全不飽和或芳族環，且當該環系統包括超過一個單環時，該等環可為稠環、橋環或螺環。如此項技術中所熟知，「螺環」意謂兩個環在單一四面體碳原子處稠合的一類結構。

對於本文所描述的含有一或多個取代基之基團中之任一種，當然應瞭解，此類基團並不含有在空間上不切實際及/或在合成上不可行之任何取代或取代模式。此外，在此揭示之主題之化合物包括由此等化合物之取代產生的所有立體化學異構體。

在本文所描述之化合物內的所選擇取代基係以遞歸程度存在。在此情形下，「遞歸取代基」意謂一個取代基可列舉本身或另一取代基的另一實例，該另一取代基本身列舉該第一取代基。由於該等取代基之遞歸性質，故理論上在任何給定申請專利範圍中可大量存在。藥物化學及有機化學之一般技術者理解，該等取代基之總數合理地受既定化合物之所需特性限制。該等特性包括(例如但不限於)物理特性，諸如分子量、溶解度或log P；應用特性，諸如針對既定標靶之活性；及實用特性，諸如合成之簡易性。

遞歸取代基為所揭示之主題之既定態樣。藥物化學及有機化學之一般技術者理解該等取代基之通用性。就所揭示主題之申請專利範圍中存在遞歸取代基而言，總數應如上文所闡述確定。

烷基包括具有1至約20個碳原子，且通常具有1至12個碳，或在一些實施例中具有1至8個碳原子的直鏈及分支鏈烷基及環烷基。直鏈烷基之實例包括具有1至8個碳原子者，諸如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基及正辛基。分支鏈烷基之實例包括(但不限於)異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、新戊基、異戊基及2,2-二甲基丙基。如本文所使用，術語「烷基」涵蓋正烷基、異烷基及反異烷基以及烷基之其他分支鏈形式。代表性經取代烷基可經以上所列基團中之任一個，例如胺基羥基、氰基、羧基、硝基、硫基、烷氧基及鹵素基團取代一或多次。

除非另外說明，否則術語「伸烷基」意謂具有一至六個碳原子之直鏈飽和二價烴基或具有一至六個碳原子之分支鏈飽和二價烴基，諸如亞甲基、伸乙基、伸丙基、1-甲基伸丙基、2-甲基伸丙基、伸丁基、伸戊基及其類似基團。

術語「羰基」意謂C=O。

術語「羧基」及「羥基羰基」意謂COOH。

環烷基為環狀烷基，諸如(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。在一些實施例中，環烷基可具有3至約8到12個環成員，而在其他實施例中，環碳原子之數量在3至4、5、6或7個之範圍內。環烷基進一步包括多環環烷基，諸如(但不限於)降莰基、金剛烷基、莰基、崁烯基、異崁烯基及聯烯基；及稠合環，諸如(但不限於)十氫萘基及其類似基團。環烷基亦包括經如上文所定義之直鏈或分支鏈烷基取代之環。代表性經取代環烷基可經單取代或經取代超過一次，諸如(但不限於)2,2-、2,3-、2,4-、2,5-或2,6-雙取代之環己基，或單取代、二取代或三取代之降莰基或環庚基，其可經例如胺基、羥基、氰基、羧基、硝基、硫基、烷氧基及鹵素基團取代。術語「環烯基」單獨或以組合形式表示環狀烯基。

術語「碳環的」、「碳環基」及「碳環」表示環原子為碳之環結構，諸如環烷基或芳基。在一些實施例中，碳環具有3至8個環成員，而在其他實施例中，環碳原子之數量為4、5、6或7個。除非作相反具體指示，否則碳環可經多達N-1個取代基(其中N為碳環之大小)取代，例如經烷基、烯基、炔基、胺基、芳基、羥基、氰基、羧基、雜芳基、雜環基、硝基、硫基、烷氧基及鹵素基團，或以上所列之其他基團取代。碳環基環可為環烷基環、環烯基環或芳環。碳環基可為單環或多環的，且若為多環的，則每個環可獨立地為環烷基環、環烯基環或芳環。

(環烷基)烷基，亦表示環烷基烷基，係烷基之氫或碳鍵經與如上文所定義之環烷基之鍵結置換的如上文所定義之烷基。

烯基包括在兩個碳原子之間存在至少一個雙鍵的如上文所定義之直鏈及分支鏈及環狀烷基。因此，烯基具有2至約20個碳原子，且通常具有2至12個碳，或在一些實施例中具有2至8個碳原子。實例包括(但不限於)乙烯基、-CH=CH(CH_3)、-CH=C(CH_3)$_2$、-C(CH_3)=CH_2、-C(CH_3)=CH(CH_3)、-C(CH_2CH_3)=CH_2、環己烯基、環戊烯基、環己二烯基、丁二烯基、戊二烯基及己二烯基等。

環烯基包括在2個碳之間具有至少一個雙鍵的環烷基。因此，舉例而言，環烯基包括(但不限於)環己烯基、環戊烯基及環己二烯基。環烯基可具有3至約8到12個環成員，而在其他實施例中，環碳原子之數量在3至5、6或7個之範圍內。環烷基進一步包括多環環烷基，諸如(但不限於)降莰基、金剛烷基、莰基、崁烯基、異崁烯基及萜烯基；及稠合環，諸如(但不限於)十氫萘基及其類似基團，其限制條件為，其在環內包括至少一個雙鍵。環烯基亦包括經如上文所定義之直鏈或分支鏈烷基取代的環。

(環烯基)烷基為烷基之氫或碳鍵經與如上文所定義之環烯基之鍵結置換的如上文所定義之烷基。

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

除非另外規定，否則本身或與另一術語組合的術語「雜烷基」意謂由所述數量之碳原子及一個或兩個選自由O、N及S組成之群的雜原子組成的穩定直鏈或分支鏈烷基，並且其中氮及硫原子可視情況經氧化且氮雜原

子可視情況經四級銨化。雜原子可置放於在雜烷基之任何位置處，包括在雜烷基之其餘部分與其所連接之片段之間，以及連接至雜烷基中之最遠端碳原子。實例包括：$-O-CH_2-CH_2-CH_3$、$-CH_2-CH_2CH_2-OH$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-CH_2CH_2-S(=O)-CH_3$及$-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_3$。至多兩個雜原子可為連續的，諸如$-CH_2-NH-OCH_3$或$-CH_2-CH_2-S-S-CH_3$。

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

除非另外規定，否則本身或與另一術語組合的術語「雜烯基」意謂由所述數量之碳原子及一個或兩個選自由O、N及S組成之群之雜原子組成的穩定直鏈或分支鏈單不飽和或二不飽和烴基，並且其中氮及硫原子可視情況經氧化且氮雜原子可視情況四級銨化。至多兩個雜原子可連續置放。實例包括$-CH=CH-O-CH_3$、$-CH=CH-CH_2-OH$、$-CH_2-CH=N-OCH_3$、$-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-CH=CH-CH_2-SH$及$-CH=CH-O-CH_2CH_2-O-CH_3$。

芳基為環中不含雜原子之環狀芳族烴。因此，芳基包括(但不限於)苯基、薁基、并環庚三烯基、聯苯、二環戊二烯并苯基、茀基、菲基、聯伸三苯基、苊基、稠四苯基、屈基、伸聯苯基、蒽基及萘基。在一些實施例中，芳基在基團之環部分中含有約6至約14個碳。芳基可為未經取代或經取代的，如上文所定義。代表性經取代芳基可經單取代的或經取代超過一次，諸如(但不限於)2-取代、3-取代、4-取代、5-取代或6-取代之苯基或2-8取代之萘基，其可經碳或非碳基團(諸如以上所列者)取代。

芳烷基為烷基之氫或碳鍵經與如上文所定義之芳基之鍵結置換的如

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

雜環基團(Heterocyclyl groups)或術語「雜環基(heterocyclyl)」包括含有3個或更多個環成員之芳族及非芳族環化合物，在該等環成員中有一或多個為雜原子，諸如(但不限於)N、O及S。因此，雜環基可為雜環烷基或雜芳基，或若為多環，則為其任何組合。在一些實施例中，雜環基包括3至約20個環成員，而其他此類基團具有3至約15個環成員。指定為C_2雜環基之雜環基可為具有兩個碳原子及三個雜原子之5員環、具有兩個碳原子及四個雜原子之6員環等。同樣，C_4雜環基可為具有一個雜原子之5員環、具有兩個雜原子之6員環等。碳原子數加雜原子數總計等於環原子總數。雜環基環亦可包括一或多個雙鍵。雜芳基環為雜環基之一個實施例。片語「雜環基」包括稠環物質，包括含稠合芳族及非芳族基團者。舉例而言，二氧雜環戊烷基環及苯并二氧雜環戊烷基環系統(亞甲基二氧基苯基環系統)均為在本文中之含義內的雜環基。該片語亦包括含有雜原子(諸如(但不限於)奎寧環基)之多環系統。雜環基可為未經取代的，或可如上文所論述經取代。雜環基包括(但不限於)吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基異噁唑基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二氫苯并呋喃基、吲哚基、二氫吲哚基、氮雜吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、氮雜苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、咪唑并吡啶基、異噁唑并吡啶基、噻萘基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、喹喏啉基及喹唑啉基。代表性經取代雜環基可經單取代或經取代

超過一次，諸如(但不限於)哌啶基或喹啉基，其經諸如以上所列之基團2-取代、3-取代、4-取代、5-取代或6-取代或雙取代。

雜芳基為含有5個或更多個環成員之芳族環化合物，在該等環成員中有一或多個為雜原子，諸如(但不限於)N、O及S；舉例而言，雜芳基環可具有5至約8到12個環成員。雜芳基為具有芳族電子結構之多種雜環基。指定為C_2雜芳基之雜芳基可為具有兩個碳原子及三個雜原子之5員環、具有兩個碳原子及四個雜原子之6員環等。同樣，C_4雜芳基可為具有一個雜原子之5員環、具有兩個雜原子之6員環等。碳原子數加雜原子數總計等於環原子總數。雜芳基包括(但不限於)諸如以下基團：吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、氮雜吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、氮雜苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、咪唑并吡啶基、異噁唑并吡啶基、噻萘基、嘌呤基、黃嘌呤基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、喹喏啉基及喹唑啉基。雜芳基可為未經取代的，或可經如上文所論述之基團取代。代表性經取代雜芳基可經諸如上文所列之基團之基團取代一或多次。

芳基及雜芳基之另外的實例包括(但不限於)苯基、聯苯、茚基、萘基(1-萘基、2-萘基)、N-羥基四唑基、N-羥基三唑基、N-羥基咪唑基、蒽基(1-蒽基、2-蒽基、3-蒽基)、噻吩基(2-噻吩基、3-噻吩基)、呋喃基(2-呋喃基、3-呋喃基)、吲哚基、噁二唑基、異噁唑基、喹唑啉基、芴基、茚基、異茚滿基、二苯甲基、吖啶基、噻唑基、吡咯基(2-吡咯基)、吡唑基(3-吡唑基)、咪唑基(1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基)、三唑基(1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-2-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,4-三唑-3-

基)、噁唑基(2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、噻唑基(2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、吡啶基(2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基(2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基)、吡嗪基、噠嗪基(3-噠嗪基、4-噠嗪基、5-噠嗪基)、喹啉基(2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-喹啉基)、異喹啉基(1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、5-異喹啉基、6-異喹啉基、7-異喹啉基、8-異喹啉基)、苯并[b]呋喃基 (2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基、4-苯并[b]呋喃基、5-苯并[b]呋喃基、6-苯并[b]呋喃基、7-苯并[b]呋喃基)、2,3-二氫-苯并[b]呋喃基 (2-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、3-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、4-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、5-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、6-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、7-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、苯并[b]噻吩基 (2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、4-苯并[b]噻吩基、5-苯并[b]噻吩基、6-苯并[b]噻吩基、7-苯并[b]噻吩基)、2,3-二氫-苯并[b]噻吩基、(2-(2,3-二氫-苯并[b]噻吩基)、3-(2,3-二氫-苯并[b]噻吩基)、4-(2,3-二氫-苯并[b]噻吩基)、5-(2,3-二氫-苯并[b]噻吩基)、6-(2,3-二氫-苯并[b]噻吩基)、7-(2,3-二氫-苯并[b]噻吩基)、吲哚基(1-吲哚基、2-吲哚基、3-吲哚基、4-吲哚基、5-吲哚基、6-吲哚基、7-吲哚基)、吲唑(1-吲唑基、3-吲唑基、4-吲唑基、5-吲唑基、6-吲唑基、7-吲唑基)、苯并咪唑基(1-苯并咪唑基、2-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基、5-苯并咪唑基、6-苯并咪唑基、7-苯并咪唑基、8-苯并咪唑基)、苯并噁唑基(1-苯并噁唑基、2-苯并噁唑基)、苯并噻唑基(1-苯并噻唑基、2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基、7-苯并噻唑基)、咔唑基(1-咔唑基、2-咔唑基、3-咔唑基、4-咔唑基)、5H-二苯并[b,f]氮呯 (5H-二苯并[b,f]氮呯-1-基、5H-二苯并[b,f]氮

呼-2-基、5H-二苯并[b,f]氮呼-3-基、5H-二苯并[b,f]氮呼-4-基、5H-二苯并[b,f]氮呼-5-基)、10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮呼(10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮呼-1-基、10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮呼-2-基、10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮呼-3-基、10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮呼-4-基、10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮呼-5-基)及其類似基團。

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

雜芳基烷基為烷基之氫或碳鍵經與如上文所定義之雜芳基之鍵結置換的如上文所定義之烷基。

術語「烷氧基」係指連接至烷基，包括環烷基(如以上所定義)之氧原子。直鏈烷氧基之實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基及其類似基團。分支鏈烷氧基之實例包括(但不限於)異丙氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、異戊氧基、異己氧基及其類似基團。環狀烷氧基之實例包括(但不限於)環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基及其類似基團。烷氧基可包括鍵結至氧原子之一個至約12-20個碳原子，且可進一步包括雙鍵或參鍵，且亦可包括雜原子。舉例而言，烯丙氧基為在本文中之含義範圍內的烷氧基。甲氧基乙氧基以及在一種結構之兩個相鄰原子經此取代之上下文中的亞甲基二氧基亦為在本文中之含義範圍內的烷氧基。

術語「硫代烷氧基」係指經由硫原子連接至母體分子部分的先前所定義之烷基。

術語「糖氧基氧基」係指經由氧原子連接至母體分子部分之糖苷。

術語「烷氧羰基」表示酯基；亦即，經由羰基連接至母體分子部分之烷氧基，諸如甲氧羰基、乙氧羰基及其類似基團。

除非另外規定，否則本身或作為另一取代基之一部分的術語「鹵基」或「鹵素」或「鹵化物」意謂氟、氯、溴或碘原子，較佳意謂氟、氯或溴。

「鹵烷基」包括單鹵基烷基、所有鹵原子可相同或不同之多鹵基烷基，及所有氫原子經鹵素原子(諸如氟)置換之全鹵基烷基。鹵烷基之實例包括三氟甲基、1,1-二氯乙基、1,2-二氯乙基、1,3-二溴-3,3-二氟丙基、全氟丁基及其類似基團。

「鹵烷氧基」包括單鹵基烷氧基、所有鹵原子可相同或不同之多鹵基烷氧基，及所有氫原子經鹵素原子(諸如氟)置換之全鹵基烷氧基。鹵烷氧基之實例包括三氟甲氧基、1,1-二氯乙氧基、1,2-二氯乙氧基、1,3-二溴-3,3-二氟丙氧基、全氟丁氧基及其類似基團。

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

術語「(C_x-C_y)全氟伸烷基」(其中x<y)意謂具有最少x個碳原子且最大y個碳原子之烷基，其中所有氫原子均經氟原子置換。較佳為-(C_1-C_6)全氟伸烷基，更佳為-(C_1-C_3)全氟伸烷基，最佳為-CF_2-。

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

如本文所使用的術語「醯基」係指含有羰基部分之基團，其中該基團經由羰基碳原子鍵結。羰基碳原子亦鍵結至另一碳原子，其可為烷基、芳基、芳烷基環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或類似基團之一部分。在羰基碳原子鍵結至氫之特殊情況下，該基團為「甲醯基」，如本文中之術語醯基所定義。醯基可包括0至約12-20個鍵結至羰基之另外的碳原子。在本文中之含義內，醯基可包括雙鍵或參鍵。丙烯醯基為醯基之實例。在此處之含義內，醯基亦可包括雜原子。在本文中之含義內，菸鹼醯基(吡啶基-3-羰基)為醯基之實例。其他實例包括乙醯基、苯甲醯基、苯乙醯基、吡啶基乙醯基、肉桂醯基及丙烯醯基，及其類似基團。當含有鍵結至羰基碳原子之碳原子的基團含有鹵素時，該基團稱為「鹵醯基」。一個實例為三氟乙醯基。

術語「胺」包括具有例如式$N(基團)_3$(其中每個基團可獨立地為H或非H，諸如烷基、芳基及其類似基團)之一級胺、二級胺及三級胺。胺包括(但不限於)$R\text{-}NH_2$，例如烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺；R_2NH，其中各R係獨立地選擇，諸如二烷基胺、二芳基胺、芳烷基胺、雜環基胺及其類似基團；及R_3N，其中各R係獨立地選擇，諸如三烷基胺、二烷基芳基胺、烷基二芳基胺、三芳基胺及其類似基團。如本文所使用，術語「胺」亦包括銨離子。

「胺基」為具有式$-NH_2$、-NHR、$-NR_2$、$-NR_3^+$(其中各R係獨立地選擇)之取代基，及其各自之質子化形式，$-NR_3^+$除外，其不可質子化。因此，經胺基取代之任何化合物均可視為胺。在本文中之含義內，「胺基」可為一級胺基、二級胺基、三級胺基或四級胺基。「烷基胺基」包括單烷胺基、二烷基胺基及三烷基胺基。

「銨」離子包括未經取代之銨離子NH_4^+，但除非另外規定，否則其亦包括胺之任何質子化或四級銨化形式。因此，在本文中之含義內，三甲銨鹽酸鹽及氯化四甲銨同時為銨離子及胺。

術語「醯胺」(或「醯胺基」)包括C-醯胺及N-醯胺基團，亦即，分別為-C(O)NR_2及-NRC(O)R基團。因此，醯胺基團包括(但不限於)一級羧醯胺基團(-C(O)NH_2)及甲醯胺基團(-NHC(O)H)。「羧醯胺基」或「胺基羰基」為式C(O)NR_2之基團，其中R可為H、烷基、芳基等。

術語「疊氮基」係指N_3基團。「疊氮化物」可為有機疊氮化物或可為疊氮(N_3^-)陰離子之鹽。術語「硝基」係指鍵結至有機部分之NO_2基團。術語「亞硝基」係指鍵結至有機部分之NO基團。術語硝酸酯係指鍵結至有機部分之ONO_2基團或硝酸根(NO_3^-)陰離子之鹽。

「胺基甲酸酯」(「胺甲醯基(carbamoyl)」或「胺甲醯基(carbamyl)」包括N-及O-胺基甲酸酯基團，亦即，分別為-NRC(O)OR及-OC(O)NR_2基團。

術語「磺醯胺」(或「磺醯胺基」)包括S-及N-磺醯胺基團，亦即，分別為-SO_2NR_2及-$NRSO_2$R基團。因此，磺醯胺基團包括(但不限於)胺磺醯基(-SO_2NH_2)。由式-S(O)(NR)-表示之有機硫結構應理解為指磺基肟，其中氧及氮原子均鍵結至硫原子，該硫原子亦鍵結至兩個碳原子。

術語「脒」或「甲脒基」包括式-C(NR)NR_2之基團。通常，甲脒基為-C(NH)NH_2。

術語「胍」或「胍基」包括式-NRC(NR)NR_2之基團。通常，胍基為NHC(NH)NH_2。

術語「衍生自糖之環」係指藉由移除來自任何糖之兩個羥基之氫原

子形成環的化合物。

如此項技術中所熟知之「鹽」包括呈離子形式之有機化合物(諸如羧酸、磺酸或胺)與相對離子之組合。舉例而言，呈陰離子形式之酸可與以下形成鹽：陽離子，諸如金屬陽離子，例如鈉、鉀及其類似物；銨鹽，諸如NH_4^+或各種胺之陽離子，包括四烷基銨鹽，諸如四甲銨，或其他陽離子，諸如三甲基銃及其類似物。「醫藥學上可接受」或「藥理學上可接受」之鹽為由離子形成之鹽，該離子已批准用於人類消費且一般為無毒的，諸如氯離子鹽或鈉鹽。「兩性離子」為一種內鹽，諸如可在具有至少兩個可電離基團(一個形成陰離子且另一個形成陽離子，其用來彼此平衡)之分子中形成。舉例而言，胺基酸(諸如甘胺酸)可以兩性離子形式存在。「兩性離子」係在本文含義範圍內之鹽。本文所描述之化合物可呈鹽形式。術語「鹽」包含作為本發明化合物之游離酸或游離鹼之加成鹽。鹽可為「醫藥學上可接受之鹽」。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在醫藥應用中提供效用之範圍內具有毒性型態之鹽。醫藥學上不可接受之鹽仍然可具有諸如高結晶度之特性，其在本發明實踐中具有效用，諸如在本發明化合物之合成、純化或調配程序中具有效用。

適合醫藥學上可接受之酸加成鹽可以由無機酸或由有機酸製備。無機酸之實例包括氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、碳酸、硫酸及磷酸。適當有機酸可以選自脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類別之有機酸，其實例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、葡糖醛酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、丙酮酸、天冬胺酸、麩胺酸、苯甲酸、鄰胺基苯甲酸、4-羥基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、恩波酸(雙羥萘酸)、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯

磺酸、泛酸、三氟甲烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、對甲苯磺酸、對胺基苯磺酸、環己胺基磺酸、硬脂酸、褐藻酸、β-羥基丁酸、水楊酸、半乳糖二酸以及半乳糖醛酸。醫藥學上不可接受之酸加成鹽之實例包括例如過氯酸鹽及四氟硼酸鹽。

適合醫藥學上可接受的本發明化合物之鹼加成鹽包括例如金屬鹽，包括鹼金屬、鹼土金屬以及過渡金屬鹽，諸如鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽、鈉鹽以及鋅鹽。醫藥學上可接受之鹼加成鹽亦包括由鹼性胺製成之有機鹽，該等鹼性胺諸如***N*,*N'***-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基還原葡糖胺)以及普魯卡因(procaine)。醫藥學上不可接受之鹼加成鹽之實例包括鋰鹽及氰酸鹽。儘管醫藥學上不可接受之鹽一般不適合用作藥劑，但此類鹽可例如在式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物之合成中，例如在藉由再結晶進行其純化時用作中間物。所有此等鹽均可藉由習知方式，由根據式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之相應化合物，藉由使例如適當酸或鹼與根據式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物反應製備。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指無毒無機或有機酸及/或鹼加成鹽，參見例如，Lit等人, Salt Selection for Basic Drugs (1986), ***Int J. Pharm.***, **33**, 201-217，以引用的方式併入本文中。

「水合物」為與水分子以組合物形式存在之化合物。該組合物可包括化學計量之量的水，諸如單水合物或二水合物，或可包括任意量之水。如本文所使用的術語「水合物」係指固體形式，亦即，於水溶液中之化合

物，雖然其可經水合，但不為如本文所使用的術語水合物。

「溶劑合物」為類似組合物，不過以非水溶劑代替水。舉例而言，甲醇或乙醇可形成「醇化物」，其又可為化學計量或非化學計量的。如本文所使用的術語「溶劑合物」係指固體形式，亦即，於溶劑中呈溶液形式之化合物，雖然其可經溶劑化，但不為如本文所使用的術語溶劑合物。

如此項技術中所熟知的「前藥」為可投與患者之物質，其中該物質藉由患者體內之生物化學作用(諸如酶)在活體內轉化成活性醫藥成分。前藥之實例包括羧酸基團之酯，其可利用如在人類及其他哺乳動物之血流中發現的內源性酯酶水解。前藥之其他實例包括醯酸酯，其可在生理條件下水解，得到相應醯酸。用於選擇及製備適合前藥衍生物之習知程序描述於例如「Design of Prodrugs」, H. Bundgaard編輯, Elsevier, 1985中。

此外，當以馬庫什群組(Markush group)描述本發明之特徵或態樣時，熟習此項技術者應認識到，由此亦藉由該馬庫什群組之任何個別成員或成員亞群描述。當前描述之化合物舉例而言，若X描述為選自由溴、氯及碘組成之群，則全面描述對於X為溴之主張以及對於X為溴及氯之主張。此外，在以馬庫什群組描述本發明之特徵或態樣時，熟習此項技術者應認識到，由此亦藉由馬庫什群組之個別成員之任何組合或成員亞群描述本發明。因此，舉例而言，若X描述為選自由溴、氯及碘組成之群，且Y描述為選自由甲基、乙基及丙基組成之群，則全面描述對於X為溴且Y為甲基之主張。

若必然為整數之變量的值(例如烷基中之碳原子數量或環上取代基之數量)係以範圍形式描述，例如0-4，則意謂該值可為0與4之間的任何整數，包括端點，亦即，0、1、2、3或4在內。

在各種實施例中，諸如用於本發明方法中的化合物或化合物組可為以上列出之實施例之任何組合及/或子組合中之任一者。

在各種實施例中，提供如實例中之任一者中或例示性化合物當中所示的化合物。條件可適用於所揭示之類別或實施例中之任一者，其中以上所揭示其他實施例或種類中之任一者或多者可自該等類別或實施例中排除。

本發明另外包含分離的根據式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物。表述「分離之化合物」係指式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，或根據式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物之混合物的製劑，其中該分離之化合物已與該或該等化合物之合成中所用試劑及/或所形成之副產物分離。「分離」並不意謂該製劑為技術上純的(均勻的)，但其對於呈治療上使用形式之化合物為足夠純的。較佳「分離之化合物」係指式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，或根據式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物之混合物的製劑，其含有佔總重量至少10重量%之量的根據式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物或所述化合物之混合物。較佳該製劑含有佔總重量至少50重量%；更佳佔總重量至少80重量%；且最佳佔該製劑總重量至少90%、至少95%或至少98重量%之量的所述化合物或化合物之混合物。

本文所描述之化合物及中間物可自其反應混合物分離且藉由標準技

術，諸如過濾、液-液萃取、固相萃取、蒸餾、再結晶或層析(包括急驟管柱層析或HPLC)純化。

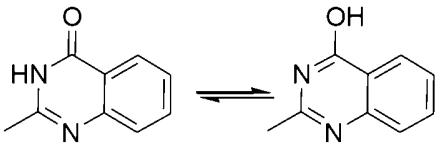
本文所描述之化合物之異構現象及互變異構現象

互變異構現象

在本發明之範圍內，應理解，式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物或其鹽可展現互變異構現象，藉此兩種化合物能夠藉由在兩個原子之間交換氫原子便利地互換，該氫原子與該兩個原子中之任一者形成共價鍵。因為互變異構化合物以移動平衡彼此存在，故其可被視為相同化合物之不同異構形式。應瞭解，本說明書內之化學式圖僅可表示可能互變異構形式中之一者。然而，亦應理解，本發明涵蓋任何互變異構形式，且不僅僅侷限於化學式圖內所利用之任一互變異構形式。在本說明書內之化學式圖可僅表示可能之互變異構形式之一且應理解本說明書涵蓋所繪製之化合物之所有可能互變異構形式，而不僅僅已便利地在本文中以圖形方式顯示之彼等形式。舉例而言，互變異構現象可藉由如波浪線指示而鍵結之吡唑基展現。儘管兩個取代基均稱為4-吡唑基，但顯而易見，在每一結構中不同氮原子具有氫原子。



此類互變異構現象亦可存在於經取代之吡唑，諸如3-甲基吡唑、5-甲基吡唑或3,5-二甲基吡唑及其類似基團中。互變異構現象之另一實例為醯胺基-醯亞胺基(當呈環狀時內醯胺-內醯亞胺)互變異構現象，諸如具有與環氮原子相鄰之環氧原子的雜環化合物中所見。舉例而言，平衡：

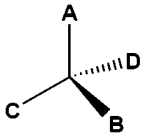


為互變異構現象之實例。因此，在本文中描繪為一種互變異構體之結構亦意欲包括另一互變異構體。

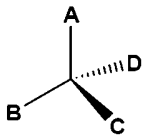
光學異構現象

應瞭解，當本發明之化合物含有一或多個對掌性中心時，該等化合物可以純對映異構形式或非對映異構形式或以外消旋混合物形式存在，且可分離為純對映異構形式或非對映異構形式或外消旋混合物形式。因此，本發明包括本文所描述之化合物之任何可能的對映異構體、非對映異構體、外消旋物或其混合物。

由於存在對掌性中心而產生之異構體包含一對不可重疊之異構體，稱為「對映異構體」。純化合物之單一對映異構體具有光活性，亦即，其能夠旋轉平面偏振光之平面。單一對映異構體根據***Cahn-Ingold-Prelog***系統命名。取代基之優先順序根據原子量分級，如由該系統程序所測定，原子量愈高，優先等級愈高。在四個基團之優先等級確定後，即可對分子定向以使得最低等級基團指向遠離觀察者之方向。接著，若其他基團之遞減等級次序以順時針進行，則分子命名為(***R***)，且若其他基團之遞減等級以逆時針進行，則分子命名為(***S***)。在以下實例中，***Cahn-Ingold-Prelog***等級為A>B>C>D。最低等級原子D遠離觀察者定向。



(R)構形



(S)構形

本發明意欲涵蓋非對映異構體以及其外消旋形式及經解析之非對映異構及對映異構純形式及其鹽。非對映異構體對可藉由已知分離技術(包

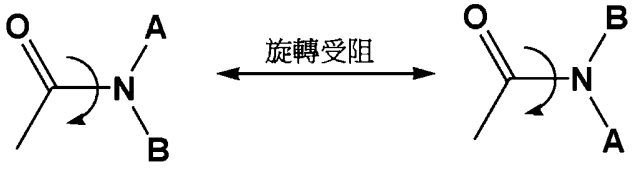
括正相及逆相層析及結晶)解析。

「分離之光學異構體」意謂已實質上自具有相同式之相應光學異構體純化之化合物。較佳地，分離之異構體的純度以重量計為至少約80%，更佳至少90%，甚至更佳至少98%，最佳至少約99%。

分離之光學異構體可藉由熟知對掌性分離技術自外消旋混合物純化。根據一種此類方法，本文所描述之化合物之外消旋混合物或其對掌性中間物藉由HPLC，使用適合對掌性管柱(諸如DAICEL® CHIRALPAK®管柱家族系列之成員(Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan)分離成99 wt%純之光學異構體。管柱係根據製造商之說明操作。

旋轉異構現象

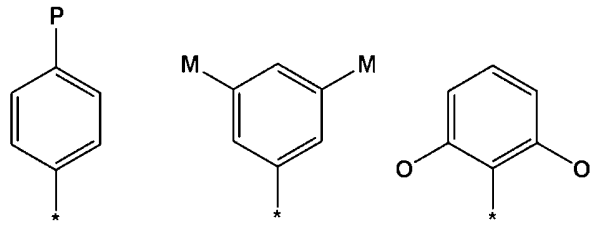
應瞭解，由於圍繞醯胺鍵鍵聯限制性旋轉(如下文所說明)的化學特性(亦即，賦予C-N鍵某種雙鍵特徵之共振)，可觀察到各別旋轉異構體物質，且甚至在一些情況下，分離此類物質(參見下文)。應進一步瞭解，某些結構要素(包括空間主體或醯胺氮上之取代基)可增強旋轉異構體之穩定性，達到化合物可分離成單一穩定旋轉異構體且以單一穩定旋轉異構體形式無限存在的程度。因此，本發明包括在治療癌症或其他增生性疾病狀態中具有生物學活性的具有式(I)之任何可能的穩定旋轉異構體。



區位異構現象

在一些實施例中，本文所描述之化合物在芳族環上具有取代基之特定空間佈置，該佈置與化合物類別所展現之結構活性關係有關。通常此類取代基佈置由編號系統表示；然而，不同環系統之間的編號系統通常不

同。在六員芳族系統中，空間佈置係由常用命名法規定，如下文所示，1,4-取代指定為「對位」，1,3-取代指定為「間位」且1,2-取代指定為「鄰位」。

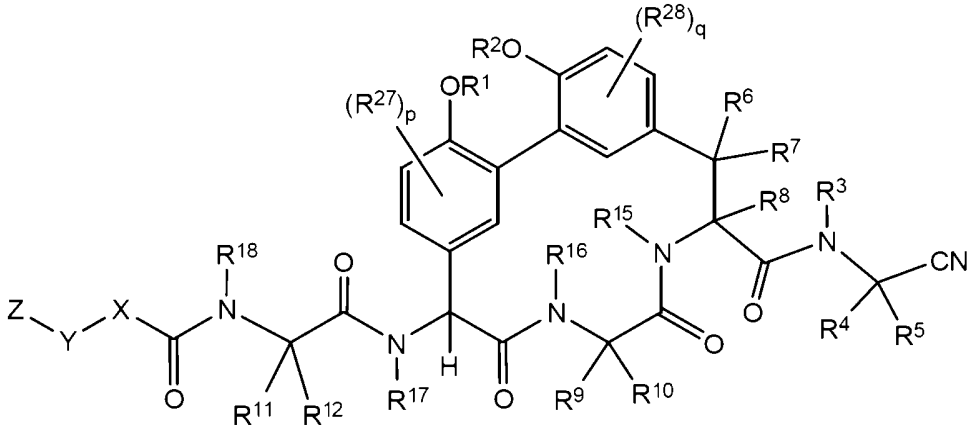


「對位」　「間位」　「鄰位」

在各種實施例中，該化合物或化合物組，諸如本發明化合物或用於本發明方法中者，可為以上所列實施例之任何組合及/或子組合中之任一種。

化合物

在一個態樣中，本文描述式(I)之化合物：



式(I)；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(雜環烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)(C_1$-C_6)

烷基$NR^{21}R^{22}$，或-$(C_1$-$C_6)$烷基-C(O)N$(R^{23})$$(C_1$-$C_6)$烷基，或視情況經取代之雜環烷基；

R^3為H或-$(C_1$-$C_6)$烷基；

R^4為H、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-OH、-$(C_3$-$C_6)$環烷基或-C(O)NH_2；或R^3與R^4組合形成雜環烷基環；

R^5為H或-$(C_1$-$C_6)$烷基；或R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環；

R^6、R^7及R^8各自獨立地為H或-$(C_1$-$C_6)$烷基；

R^9為H、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$鹵烷基或-$(C_3$-$C_6)$環烷基；

R^{10}為H或-$(C_1$-$C_6)$烷基；

R^{11}及R^{12}各自獨立地為H、-NH_2、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-OR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-SR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-C(O)OR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-CN、-$(C_1$-$C_6)$烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$雜烷基-CO_2H、-$(C_1$-$C_6)$烷基-S(O)-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)CH=NH、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)C(NH)NH_2、-$(C_1$-$C_6)$烷基-雜環烷基、視情況經取代之-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)雜環烷基，或-$(C_1$-$C_6)$烷基-雜芳基；或R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環，且R^{12}為H；

R^{15}、R^{16}、R^{17}及R^{18}各自獨立地為H、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_3$-$C_6)$環烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-OR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-C(O)OR^{23}，或-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}$；

X為視情況經取代之-$(C_1$-$C_6)$烷基-、-$(C_2$-$C_6)$烯基-、-$(C_2$-$C_6)$炔基、-$(C_3$-$C_7)$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、-O-$(C_1$-$C_6)$烷基-、-N$(R^{24})$$(C_1$-$C_6)$烷基-、-

$N(R^{24})(C_6\text{-}C_{10})$芳基-或-$SO_2(C_1\text{-}C_6)$烷基-；

Y為一鍵、視情況經取代之-$(C_1\text{-}C_6)$烷基-、-$(C_2\text{-}C_6)$烯基-、-$(C_2\text{-}C_6)$炔基、-$(C_1\text{-}C_6)$烷基-$N(R^{24})(C_1\text{-}C_6)$烷基-、-O-$(C_1\text{-}C_6)$烷基-、-O$(C_6\text{-}C_{10})$芳基-、-$N(R^{24})(C_1\text{-}C_6)$烷基-、-$N(R^{24})SO_2(C_1\text{-}C_6)$烷基-、-$N(R^{24})C(O)(C_1\text{-}C_6)$烷基-、-$C(O)(C_1\text{-}C_6)$烷基-、-$S(C_1\text{-}C_6)$烷基-、-$SO_2(C_1\text{-}C_6)$烷基-、-$C(O)NH(C_1\text{-}C_6)$烷基-、-$(C_3\text{-}C_7)$環烷基-、視情況經取代之-$C(O)N(R^{24})$芳基-、視情況經取代之-$N(R^{24})C(O)$芳基-、視情況經取代之-$N(R^{24})SO_2$芳基-、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

Z為H、鹵素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、-$(C_2\text{-}C_{12})$烯基、-$(C_2\text{-}C_{12})$炔基、-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-O-$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、-$N(R^{24})(C_1\text{-}C_{12})$烷基、-$N(R^{24})C(O)(C_1\text{-}C_{12})$烷基、視情況經取代之-$(C_3\text{-}C_7)$環烷基、-$(C_1\text{-}C_6)$烷基-雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

R^{21}及R^{22}各自獨立地為H、-$(C_1\text{-}C_6)$烷基、-$(C_1\text{-}C_6)$雜烷基、-$(C_1\text{-}C_6)$烷基-CO_2H、-$C(O)(C_1\text{-}C_6)$烷基、-$C(O)N(R^{31})_2$或-$SO_2N(R^{31})_2$；或R^{21}與R^{22}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{31}各自獨立地為H或-$(C_1\text{-}C_6)$烷基；或兩個R^{31}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{23}各自獨立地為H或-$(C_1\text{-}C_6)$烷基；

R^{24}各自獨立地為H或-$(C_1\text{-}C_6)$烷基；

R^{25}及R^{26}各自獨立地為H或視情況經取代之-$(C_1\text{-}C_6)$烷基；或R^{25}與R^{26}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{27}各自獨立地為鹵素、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)雜烷基；

R^{28}各自獨立地為鹵素、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)雜烷基；

p為0、1或2；及

q為0、1或2；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一個實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^6、R^7及R^8為H。

在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{15}及R^{16}為H。

在一個實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{17}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{17}為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{17}為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{17}為環丙基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{17}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{17}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{17}為H。

在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{18}為H。

在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^3為H。

在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^5為H。

在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^4為H。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^4為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種

式(I)之化合物，其中R^4為-CH_3。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^4為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^4為-(C_1-C_6)烷基-OH。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^4為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^4為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^4為環丙基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^4為-$C(O)NH_2$。

在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^3、R^4及R^5為H。

在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環。

在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{10}為H。

在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-CH_3。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-(C_1-C_6)鹵烷基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-CH_2F。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-CHF_2。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為環丙基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為H。

在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{12}為H。

在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-

OR^{23}。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_2NH_2。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_2CN。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-雜芳基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為H。

在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環且R^{12}為H。

在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中p為1且R^{27}為鹵素。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中p為1且R^{27}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中q為0，p為1且R^{27}為

鹵素。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中q為0，p為1且R^{27}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中q為1且R^{28}為鹵素。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中q為1且R^{28}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中p為0，q為1且R^{28}為鹵素。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中p為0，q為1且R^{28}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。

在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中p為0且q為0。

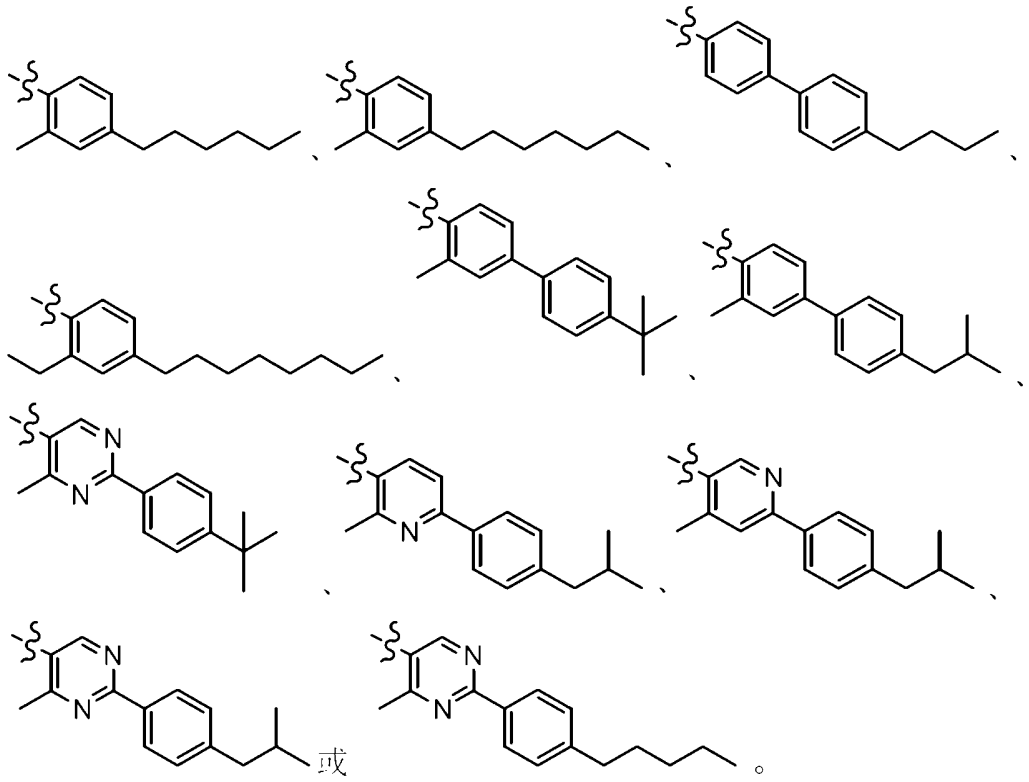
在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^1及R^2各自為H。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^1為H且R^2為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^1為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$，且R^2為H。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^1為H且R^2為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^1為-$CH_2CH_2NH_2$，且R^2為H。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^1及R^2各自為-$CH_2CH_2NH_2$。在又一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^1為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2為H。在又一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^1為-$CH_2CH_2NH_2$且R^2為H。在又一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^1為H且R^2為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在又一實施例中為一種式(I)之化合物，其中R^1為H且R^2為-$CH_2CH_2NH_2$。

在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為視情況經取代之雜芳

基。在又一實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次或兩次之雜芳基。在又一實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次之雜芳基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為視情況經取代之吡啶或視情況經取代之嘧啶。在又一實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次或兩次之吡啶。在又一實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次之吡啶。在又一實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為未經取代或經甲基取代一次或兩次之吡啶。在又一實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次或兩次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為未經取代或經甲基取代一次或兩次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為經甲基取代一次之吡啶。在又一實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為經甲基取代一次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為經甲基取代兩次之嘧啶。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中Y為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中Y為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中Y為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中Y為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中Y為-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中Y為-N(H)-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中Y為一鍵。在另一實施例中

為一種式(I)之化合物，其中Z為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中Z為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中Z為視情況經取代之苯基。在又一實施例中為一種式(I)之化合物，其中Z為經-(C_1-C_8)烷基取代一次或兩次之苯基。在又一實施例中為一種式(I)之化合物，其中Z為經正丁基、異丁基或第三丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(I)之化合物，其中Z為經正丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(I)之化合物，其中Z為經異丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(I)之化合物，其中Z為經第三丁基取代一次之苯基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中Z為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中Z為視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中Z為鹵素。

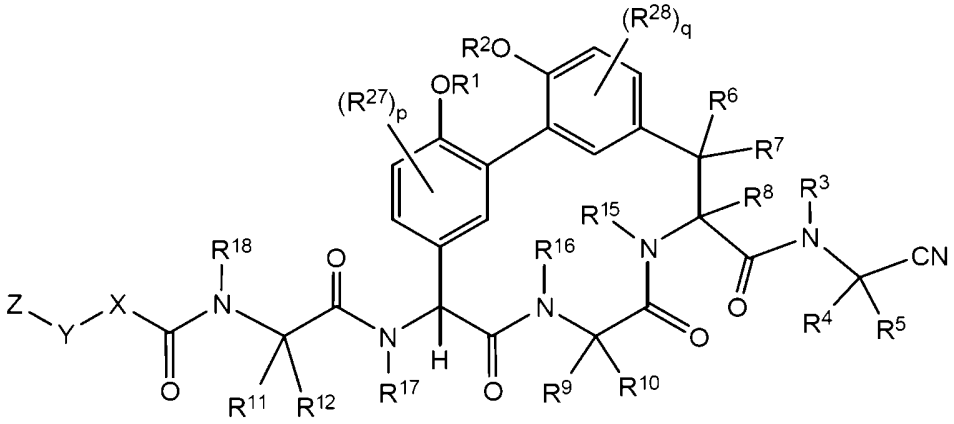
在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中-X-Y-Z為



第 64 頁(發明說明書)

C201410PA.docx

在一個態樣中，本文描述式(I')之化合物：



式(I')；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(雜環烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、(C_1-C_6)雜烷基或視情況經取代之雜環烷基；

R^3為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^4為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)環烷基或-$C(O)NH_2$；或R^3與R^4組合形成雜環烷基環；

R^5為H或-(C_1-C_6)烷基；或R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環；

R^6、R^7及R^8各自獨立地為H、氟、羥基、胺基、視情況經取代之烷基或雜烷基或-(C_1-C_6)烷基；

R^9為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)鹵烷基或-(C_3-C_6)環烷基；

R^{10}為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)鹵烷基或-(C_3-C_6)環烷基；

或R^9與R^{10}組合形成雜環烷基或環烷基環

R^{11}及R^{12}各自獨立地為H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)雜烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-C(NH_2)=NH、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-N(H)$SO_2NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-N(H)雜環烷基，或-(C_1-C_6)烷基-雜芳基；或R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環，且R^{12}為H；

R^{15}、R^{16}、R^{17}及R^{18}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}，或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_3-C_7)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、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

Y為一鍵、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、-(C_3-C_7)環烷基-、視情況經取

代之-C(O)N(R^{24})芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})C(O)芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})SO_2芳基-、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

Z為H、鹵素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)N$R^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

R^{21}及R^{22}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)鹵烷基、-C(=NH)(C_1-C_6)烷基、-C(=NH)N(R^{31})$_2$、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或R^{21}與R^{22}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{31}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；或兩個R^{31}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{23}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{24}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{25}及R^{26}各自獨立地為H或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基；或R^{25}與R^{26}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{27}各自獨立地為鹵素、-N$R^{23}R^{24}$、-NC(O)R^{23}、-NC(O)N$R^{23}R^{24}$)、硝基、羥基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷氧基、-C(O)(C_1-C_6)烷基，或-S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基；

R^{28}各自獨立地為鹵素、-N$R^{23}R^{24}$、-NC(O)R^{23}、-NC(O)N$R^{23}R^{24}$)、硝基、羥基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)雜

烷基、-(C_1-C_6)烷氧基、-C(O)(C_1-C_6)烷基，或-$S(O)_2$(C_1-C_6)烷基；

p為0、1或2；及

q為0、1或2；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一個實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^6、R^7及R^8為H。

在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{15}及R^{16}為H。

在一個實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{17}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{17}為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{17}為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{17}為環丙基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{17}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{17}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{17}為H。

在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{18}為H。

在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^3為H。

在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^5為H。

在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^4為H。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^4為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^4為-CH_3。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^4為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^4為-

$(C_1$-$C_6)$烷基-OH。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^4為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^4為-$(C_3$-$C_6)$環烷基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^4為環丙基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^4為-$C(O)NH_2$。

在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^3、R^4及R^5為H。

在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環。

在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{10}為H。

在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-$(C_1$-$C_6)$烷基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-CH_3。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-$(C_1$-$C_6)$鹵烷基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-CH_2F。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-CHF_2。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-$(C_3$-$C_6)$環烷基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{10}為H且R^9為環丙基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{10}為H且R^9為H。

在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{12}為H。

在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$(C_1$-$C_6)$烷基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$(C_1$-$C_6)$烷基-OR^{23}。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-

CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_2NH_2。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_2CN。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-雜芳基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為H。

在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環且R^{12}為H。

在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中p為1且R^{27}為鹵素。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中p為1且R^{27}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中q為0，p為1且R^{27}為鹵素。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中q為0，p為1且R^{27}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其

中q為1且R^{28}為鹵素。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中q為1且R^{28}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中p為0，q為1且R^{28}為鹵素。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中p為0，q為1且R^{28}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。

在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中p為0且q為0。

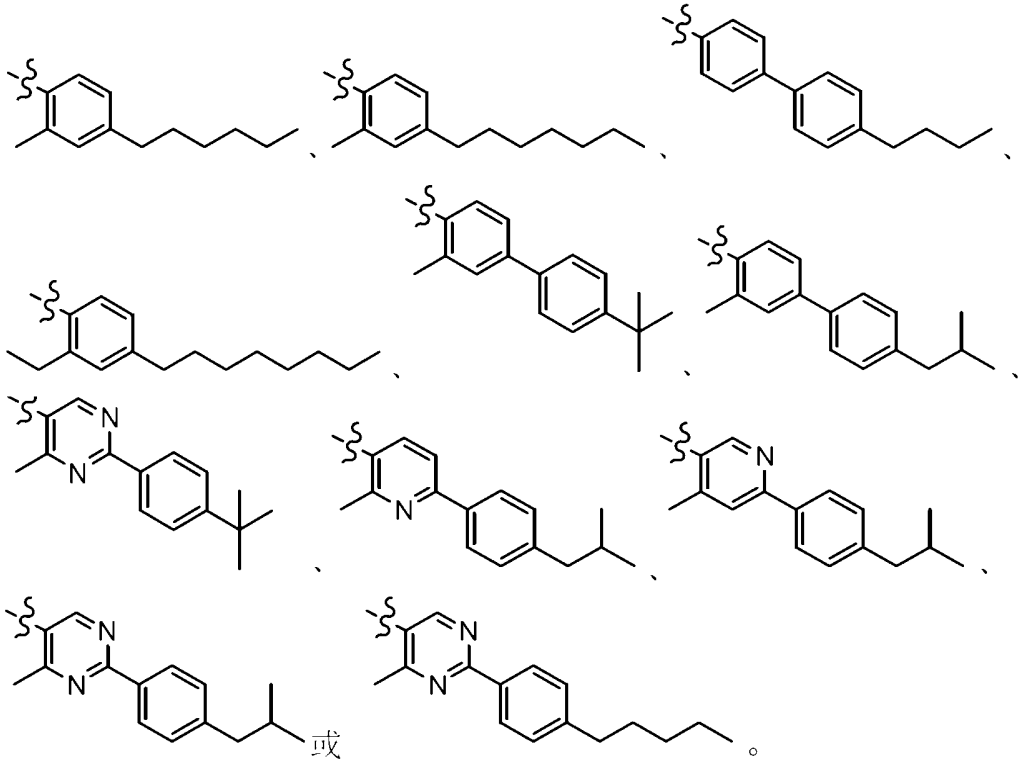
在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^1及R^2各自為H。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^1為H且R^2為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^1為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$，且R^2為H。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^1為H且R^2為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^1為-$CH_2CH_2NH_2$，且R^2為H。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^1及R^2各自為-$CH_2CH_2NH_2$。在又一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^1為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2為H。在又一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^1為-$CH_2CH_2NH_2$且R^2為H。在又一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^1為H且R^2為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在又一實施例中為一種式(I')之化合物，其中R^1為H且R^2為-$CH_2CH_2NH_2$。

在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中X為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中X為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中X為視情況經取代之雜芳基。在又一實施例中為一種式(I')之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-

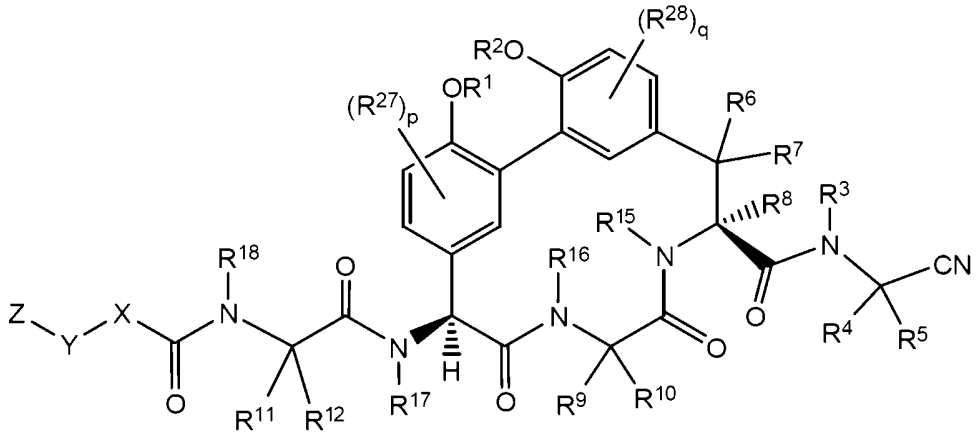
C_6)烷基取代一次或兩次之雜芳基。在又一實施例中為一種式(I')之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次之雜芳基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中X為視情況經取代之吡啶或視情況經取代之嘧啶。在又一實施例中為一種式(I')之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次或兩次之吡啶。在又一實施例中為一種式(I')之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次之吡啶。在又一實施例中為一種式(I')之化合物，其中X為未經取代或經甲基取代一次或兩次之吡啶。在又一實施例中為一種式(I')之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次或兩次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(I')之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(I')之化合物，其中X為未經取代或經甲基取代一次或兩次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(I')之化合物，其中X為經甲基取代一次之吡啶。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中Y為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中Y為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中Y為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中Y為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中Y為-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中Y為-N(H)-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中Y為一鍵。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中Z為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中Z為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中Z為視情況經取代之苯基。在又一實施例中為一

種式(I')之化合物，其中Z為經-(C_1-C_8)烷基取代一次或兩次之苯基。在又一實施例中為一種式(I')之化合物，其中Z為經正丁基、異丁基或第三丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(I')之化合物，其中Z為經正丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(I')之化合物，其中Z為經異丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(I')之化合物，其中Z為經第三丁基取代一次之苯基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中Z為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中Z為視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基。在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中Z為鹵素。

在另一實施例中為一種式(I')之化合物，其中-X-Y-Z為



在另一實施例中為一種具有式(Ia)之結構的式(I)之化合物：



式(Ia)；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(雜環烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$，或-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基，或視情況經取代之雜環烷基；

R^3為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^4為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)環烷基或-$C(O)NH_2$；或R^3與R^4組合形成雜環烷基環；

R^5為H或-(C_1-C_6)烷基；或R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環；

R^6、R^7及R^8各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^9為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)鹵烷基或-(C_3-C_6)環烷基；

R^{10}為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{11}及R^{12}各自獨立地為H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-

$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)雜烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-N(H)雜環烷基，或-(C_1-C_6)烷基-雜芳基；或R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環，且R^{12}為H；

R^{15}、R^{16}、R^{17}及R^{18}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}，或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_3-C_7)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、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

Y為一鍵、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、-(C_3-C_7)環烷基-、視情況經取代之-C(O)N(R^{24})芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})C(O)芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})SO_2芳基-、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

Z為H、鹵素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、視情況經取代之-(C_3-

C_7)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

R^{21}及R^{22}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或R^{21}與R^{22}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{31}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；或兩個R^{31}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{23}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{24}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{25}及R^{26}各自獨立地為H或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基；或R^{25}與R^{26}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{27}各自獨立地為鹵素、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)雜烷基；

R^{28}各自獨立地為鹵素、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)雜烷基；

p為0、1或2；及

q為0、1或2；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一個實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^6、R^7及R^8為H。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{15}及R^{16}為H。

在一個實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{17}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{17}為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式

(Ia)之化合物，其中R^{17}為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{17}為環丙基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{17}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{17}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{17}為H。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{18}為H。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^3為H。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^5為H。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^4為H。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^4為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^4為-CH_3。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^4為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^4為-(C_1-C_6)烷基-OH。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^4為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^4為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^4為環丙基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^4為-C(O)NH_2。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^3、R^4及R^5為H。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{10}為H。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-(C_1-C_6)

烷基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-CH_3。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-(C_1-C_6)鹵烷基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-CH_2F。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-CHF_2。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為環丙基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為H。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{12}為H。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_2NH_2。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-CN。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_2CN。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-雜芳基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為H。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環且R^{12}為H。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中p為1且R^{27}為鹵素。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中p為1且R^{27}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中q為0，p為1且R^{27}為鹵素。在另一實施例中為一種式(I)之化合物，其中q為0，p為1且R^{27}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中q為1且R^{28}為鹵素。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中q為1且R^{28}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中p為0，q為1且R^{28}為鹵素。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中p為0，q為1且R^{28}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中p為0且q為0。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^1及R^2各自為H。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合

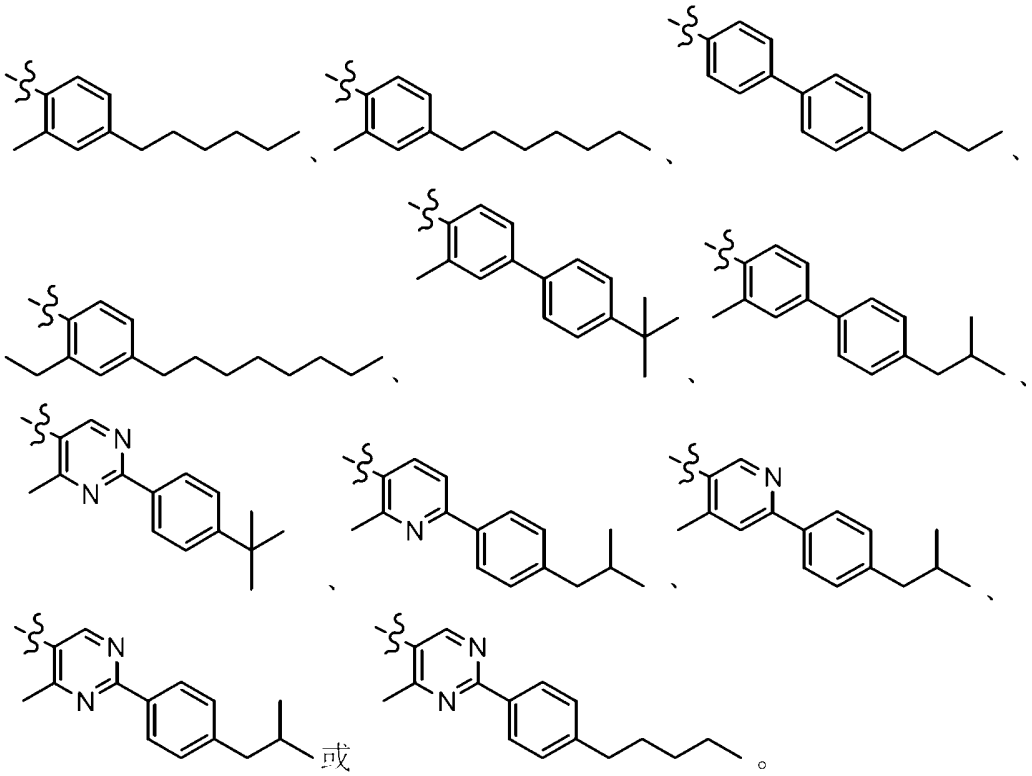
物，其中R^1為H且R^2為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^1為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$，且R^2為H。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^1為H且R^2為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^1為-$CH_2CH_2NH_2$，且R^2為H。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^1及R^2各自為-$CH_2CH_2NH_2$。在又一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^1為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2為H。在又一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^1為-$CH_2CH_2NH_2$且R^2為H。在又一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^1為H且R^2為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在又一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中R^1為H且R^2為-$CH_2CH_2NH_2$。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為視情況經取代之雜芳基。在又一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次或兩次之雜芳基。在又一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次之雜芳基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為視情況經取代之吡啶或視情況經取代之嘧啶。在又一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次或兩次之吡啶。在又一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次之吡啶。在又一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為未經取代或經甲基取代一次或兩次之吡啶。在又一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次或兩次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(Ia)

之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為未經取代或經甲基取代一次或兩次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為經甲基取代一次之吡啶。在又一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為經甲基取代一次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為經甲基取代兩次之嘧啶。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中Y為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中Y為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中Y為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中Y為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中Y為-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中Y為-N(H)-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中Y為一鍵。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中Z為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中Z為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中Z為視情況經取代之苯基。在又一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中Z為經-(C_1-C_8)烷基取代一次或兩次之苯基。在又一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中Z為經正丁基、異丁基或第三丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中Z為經正丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中Z為經異丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中Z為經第三丁基取代一次之苯基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中Z為視情況經取代之雜芳基。

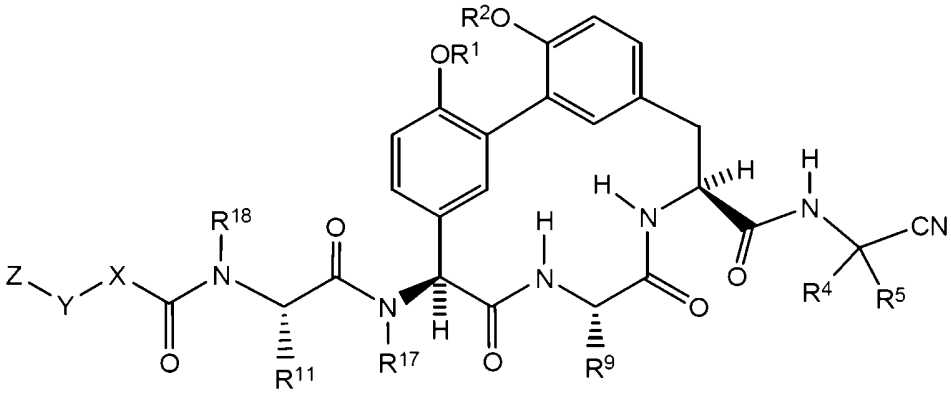
在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中Z為視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基。在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中Z為鹵素。

在另一實施例中為一種式(Ia)之化合物，其中-X-Y-Z為



或。

在另一實施例中為一種具有式(Ib)之結構的式(I)之化合物：



式(Ib)；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(雜環烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-

$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$C(O)OR^{23}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$N(R^{23})C(O)(C_1$-$C_6)$烷基$NR^{21}R^{22}$，或-$(C_1$-$C_6)$烷基-$C(O)N(R^{23})(C_1$-$C_6)$烷基，或視情況經取代之雜環烷基；

R^4為H、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-OH、-$(C_3$-$C_6)$環烷基或-$C(O)NH_2$；

R^5為H或-$(C_1$-$C_6)$烷基；或R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環；

R^9為H、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$鹵烷基或-$(C_3$-$C_6)$環烷基；

R^{11}為H、-NH_2、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-OR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-SR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$C(O)OR^{23}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-CN、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$雜烷基-CO_2H、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$S(O)$-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$N(H)CH=NH$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$N(H)C(NH)NH_2$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-雜環烷基、視情況經取代之-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)雜環烷基，或-$(C_1$-$C_6)$烷基-雜芳基；或R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環；

R^{17}及R^{18}各自獨立地為H、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_3$-$C_6)$環烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-OR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$C(O)OR^{23}$，或-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}$；

X為視情況經取代之-$(C_1$-$C_6)$烷基-、-$(C_2$-$C_6)$烯基-、-$(C_2$-$C_6)$炔基、-$(C_3$-$C_7)$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、-O-$(C_1$-$C_6)$烷基-、-$N(R^{24})(C_1$-$C_6)$烷基-、-$N(R^{24})(C_6$-$C_{10})$芳基-，或-$SO_2(C_1$-$C_6)$烷基-；

Y為一鍵、視情況經取代之-$(C_1$-$C_6)$烷基-、-$(C_2$-$C_6)$烯基-、-$(C_2$-$C_6)$

炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、-(C_3-C_7)環烷基-、視情況經取代之-C(O)N(R^{24})芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})C(O)芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})SO_2芳基-、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

Z為H、鹵素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)N$R^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

R^{21}及R^{22}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或R^{21}與R^{22}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{31}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；或兩個R^{31}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{23}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{24}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；及

R^{25}及R^{26}各自獨立地為H或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基；或R^{25}與R^{26}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一個實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基。在

另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{17}為$-CH_3$。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{17}為$-CH_2CH_3$。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{17}為$-(C_3-C_6)$環烷基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{17}為環丙基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{17}為$-(C_1-C_6)$烷基$-C(O)OR^{23}$。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{17}為$-CH_2CH_2OH$。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{17}為$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{17}為$-CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{17}為H。

在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{18}為H。

在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^5為H。

在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^4為H。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^4為$-(C_1-C_6)$烷基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^4為$-CH_3$。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^4為$-CH_2CH_3$。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^4為$-(C_1-C_6)$烷基-OH。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^4為$-CH_2OH$。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^4為$-(C_3-C_6)$環烷基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^4為環丙基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^4為$-C(O)NH_2$。

在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環。

在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^9為$-(C_1-C_6)$烷基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^9為$-CH_3$。在另一實施例中為

一種式(Ib)之化合物，其中R^9為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^9為-(C_1-C_6)鹵烷基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^9為-CH_2F。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^9為-CHF_2。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^9為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^9為環丙基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^9為H。

在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{11}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{11}為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{11}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{11}為-CH_2NH_2。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{11}為-CH_2CN。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{11}為-

$(C_1$-$C_6)$烷基-雜芳基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{11}為H。

在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環。

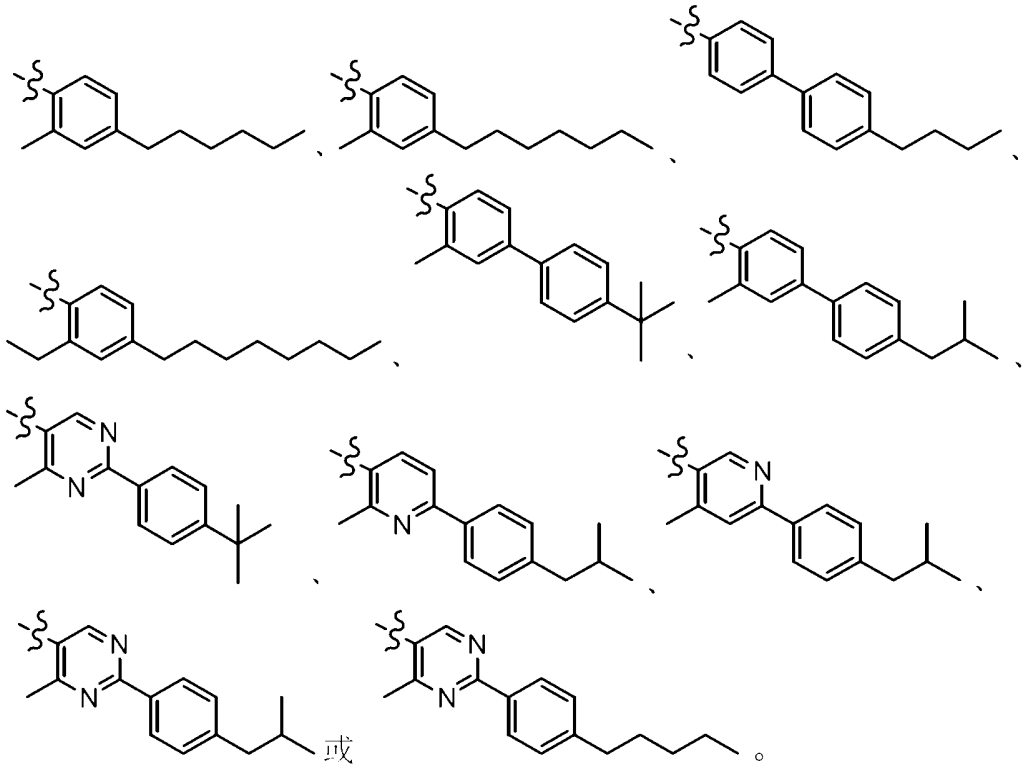
在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為H或-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^1及R^2各自為H。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^1為H且R^2為-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^1為-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}$，且R^2為H。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^1為H且R^2為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^1為-$CH_2CH_2NH_2$，且R^2為H。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^1及R^2各自為-$CH_2CH_2NH_2$。在又一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^1為-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2為H。在又一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^1為-$CH_2CH_2NH_2$且R^2為H。在又一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^1為H且R^2為-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}$。在又一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中R^1為H且R^2為-$CH_2CH_2NH_2$。

在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為視情況經取代之雜芳基。在又一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為未經取代或經-$(C_1$-$C_6)$烷基取代一次或兩次之雜芳基。在又一實施例中為一種式(Ib)之化

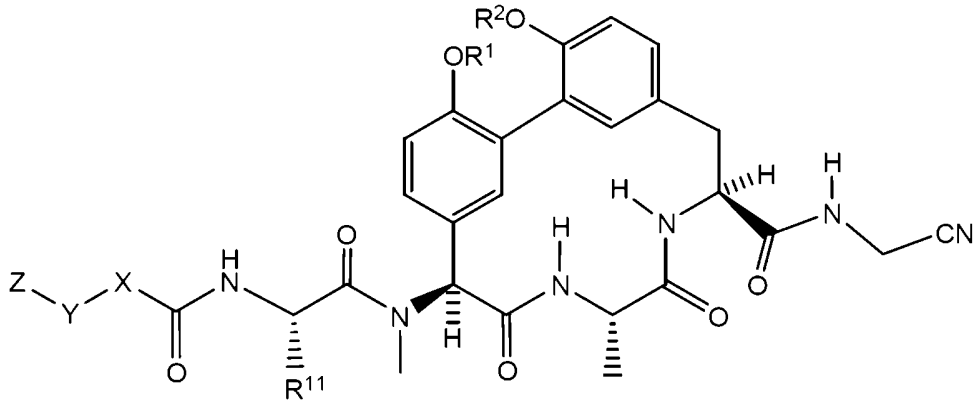
合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次之雜芳基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為視情況經取代之吡啶或視情況經取代之嘧啶。在又一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次或兩次之吡啶。在又一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次之吡啶。在又一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為未經取代或經甲基取代一次或兩次之吡啶。在又一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次或兩次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為未經取代或經甲基取代一次或兩次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為經甲基取代一次之吡啶。在又一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為經甲基取代一次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為經甲基取代兩次之嘧啶。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中Y為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中Y為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中Y為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中Y為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中Y為-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中Y為-N(H)-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中Y為一鍵。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中Z為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中Z為視情況經

取代之芳基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中Z為視情況經取代之苯基。在又一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中Z為經-(C_1-C_8)烷基取代一次或兩次之苯基。在又一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中Z為經正丁基、異丁基或第三丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中Z為經正丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中Z為經異丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中Z為經第三丁基取代一次之苯基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中Z為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中Z為視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基。在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中Z為鹵素。

在另一實施例中為一種式(Ib)之化合物，其中-X-Y-Z為



在另一實施例中為一種具有式(Ic)之結構的式(I)之化合物：



式(Ic)；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(雜環烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$，或-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基，或視情況經取代之雜環烷基；

R^{11}為H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)雜烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)C(NH)NH_2$、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-N(H)雜環烷基，或-(C_1-C_6)烷基-雜芳基；

X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_3-C_7)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、-O-(C_1-C_6)烷基-、-$N(R^{24})$(C_1-C_6)烷基-、-$N(R^{24})$(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

Y為一鍵、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、-(C_3-C_7)環烷基-、視情況經取代之-C(O)N(R^{24})芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})C(O)芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})SO_2芳基-、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

Z為H、鹵素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)N$R^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

R^{21}及R^{22}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或R^{21}與R^{22}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{31}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；或兩個R^{31}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{23}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{24}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；及

R^{25}及R^{26}各自獨立地為H或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基；或R^{25}與R^{26}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^{11}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^{11}為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^{11}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^{11}為-CH_2NH_2。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^{11}為-CH_2CN。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-雜芳基。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^{11}為H。

在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^1及R^2各自為H。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合

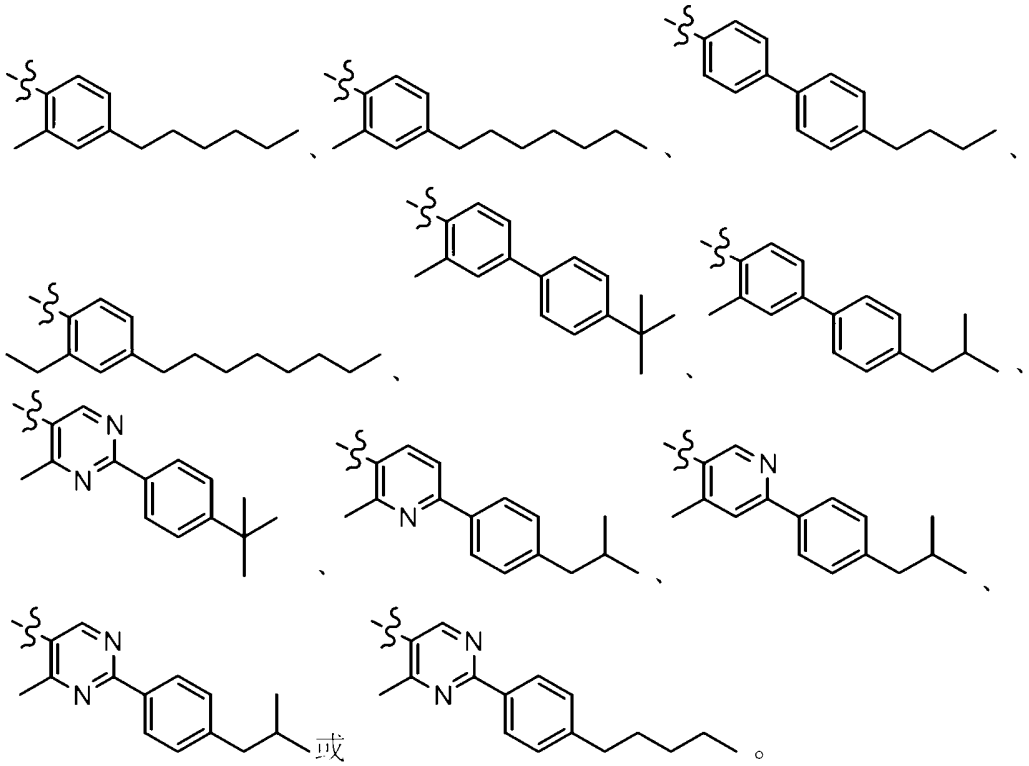
物，其中R^1為H且R^2為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^1為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$，且R^2為H。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^1為H且R^2為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^1為-$CH_2CH_2NH_2$，且R^2為H。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^1及R^2各自為-$CH_2CH_2NH_2$。在又一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^1為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2為H。在又一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^1為-$CH_2CH_2NH_2$且R^2為H。在又一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^1為H且R^2為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在又一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中R^1為H且R^2為-$CH_2CH_2NH_2$。

在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為視情況經取代之雜芳基。在又一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次或兩次之雜芳基。在又一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次之雜芳基。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為視情況經取代之吡啶或視情況經取代之嘧啶。在又一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次或兩次之吡啶。在又一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次之吡啶。在又一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為未經取代或經甲基取代一次或兩次之吡啶。在又一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次或兩次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(Ic)

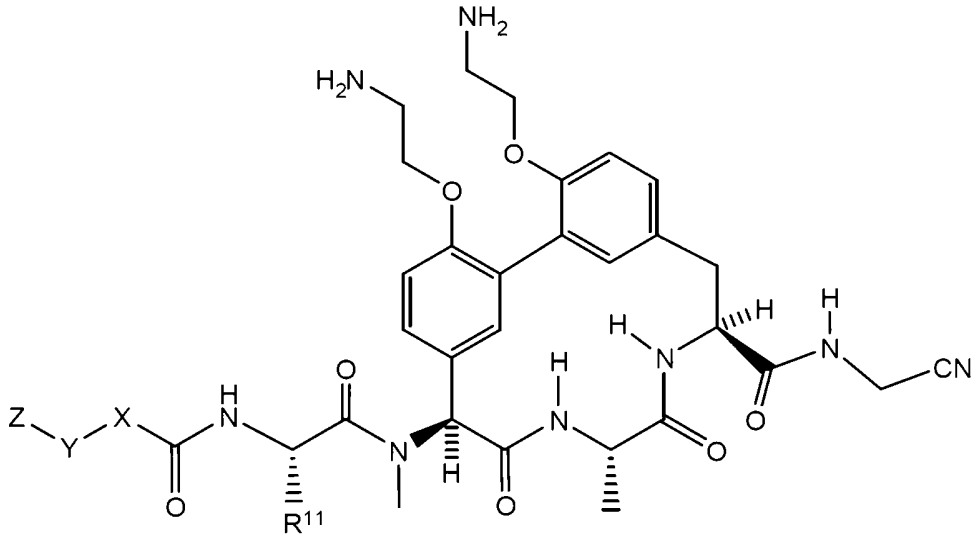
之化合物，其中X為未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為未經取代或經甲基取代一次或兩次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為經甲基取代一次之吡啶。在又一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為經甲基取代一次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為經甲基取代兩次之嘧啶。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中Y為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中Y為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中Y為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中Y為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中Y為-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中Y為-N(H)-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中Y為一鍵。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中Z為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中Z為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中Z為視情況經取代之苯基。在又一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中Z為經-(C_1-C_8)烷基取代一次或兩次之苯基。在又一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中Z為經正丁基、異丁基或第三丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中Z為經正丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中Z為經異丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中Z為經第三丁基取代一次之苯基。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中Z為視情況經取代之雜芳基。

在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中Z為視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基。在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中Z為鹵素。

在另一實施例中為一種式(Ic)之化合物，其中-X-Y-Z為



在另一實施例中為一種具有式(Id)之結構的式(I)之化合物：



式(Id)；

其中：

R^{11}為-CH_2NH_2、-$CH_2CH_2NH_2$或-$CH_2CH_2CH_2NH_2$；

X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_3-C_7)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、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

Y為一鍵、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、-(C_3-C_7)環烷基-、視情況經取代之-C(O)N(R^{24})芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})C(O)芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})SO_2芳基-、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

Z為H、鹵素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)N$R^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

R^{24}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；及

R^{25}及R^{26}獨立地為H或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基；或R^{25}與R^{26}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

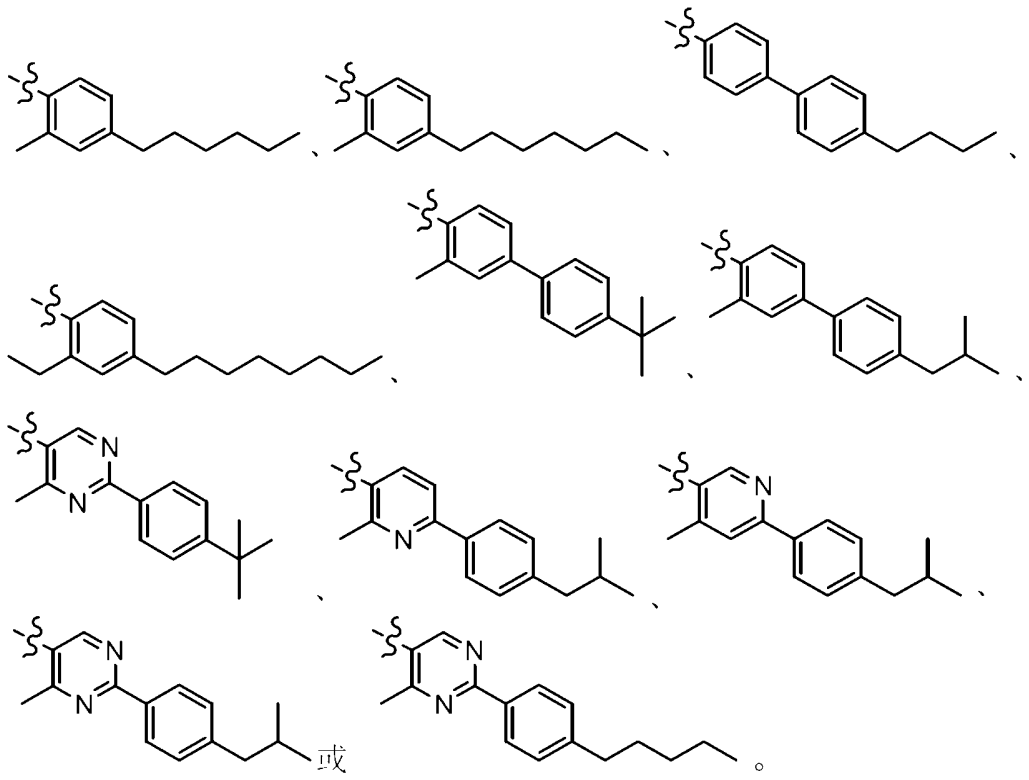
在一個實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R^{11}為-CH_2NH_2。在另

一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R^{11}為$-CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中R^{11}為$-CH_2CH_2CH_2NH_2$。

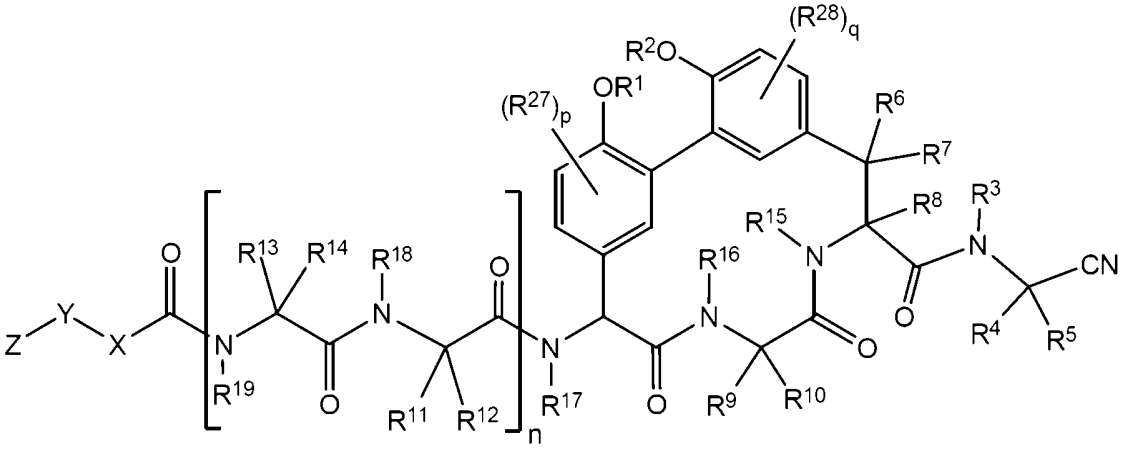
在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為視情況經取代之雜芳基。在又一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為未經取代或經-$(C_1$-$C_6)$烷基取代一次或兩次之雜芳基。在又一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為未經取代或經-$(C_1$-$C_6)$烷基取代一次之雜芳基。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為視情況經取代之吡啶或視情況經取代之嘧啶。在又一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為未經取代或經-$(C_1$-$C_6)$烷基取代一次或兩次之吡啶。在又一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為未經取代或經-$(C_1$-$C_6)$烷基取代一次之吡啶。在又一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為未經取代或經甲基取代一次或兩次之吡啶。在又一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為未經取代或經-$(C_1$-$C_6)$烷基取代一次或兩次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為未經取代或經-$(C_1$-$C_6)$烷基取代一次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為未經取代或經甲基取代一次或兩次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為經甲基取代一次之吡啶。在又一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為經甲基取代一次之嘧啶。在又一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為經甲基取代兩次之嘧啶。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中X為視情況經取代之-$(C_1$-$C_6)$烷基-。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中Y為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其

中Y為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中Y為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中Y為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中Y為-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中Y為-N(H)-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中Y為一鍵。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中Z為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中Z為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中Z為視情況經取代之苯基。在又一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中Z為經-(C_1-C_8)烷基取代一次或兩次之苯基。在又一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中Z為經正丁基、異丁基或第三丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中Z為經正丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中Z為經異丁基取代一次之苯基。在又一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中Z為經第三丁基取代一次之苯基。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中Z為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中Z為視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基。在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中Z為鹵素。

在另一實施例中為一種式(Id)之化合物，其中-X-Y-Z為



在另一態樣中，本文描述一種式(II)之化合物：



式(II)；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(雜環烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$，或-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基，或視情況經取代

之雜環烷基；

R^3為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^4為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)環烷基或-C(O)NH_2；或R^3與R^4組合形成雜環烷基環；

R^5為H或-(C_1-C_6)烷基；或R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環；

R^6、R^7及R^8各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^9為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)鹵烷基或-(C_3-C_6)環烷基；

R^{10}為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{11}及R^{12}各自獨立地為H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)雜烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-N(H)雜環烷基，或-(C_1-C_6)烷基-雜芳基；或R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環，且R^{12}為H；

R^{13}及R^{14}各自獨立地為H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基，或-(C_1-C_6)烷基-雜芳基；或R^{13}與R^{19}組合形成視情況經取代之雜環烷基環，且R^{14}為H；

R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}及R^{19}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}，或-(C_1-C_6)烷基-

$NR^{21}R^{22}$；

X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_3-C_7)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、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-，或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

Y為一鍵、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、-(C_3-C_7)環烷基-、視情況經取代之-C(O)N(R^{24})芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})C(O)芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})SO_2芳基-、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

Z為H、鹵素、-NH_2、-CN、-CF_3、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

R^{21}及R^{22}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或R^{21}與R^{22}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{31}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；或兩個R^{31}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{23}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{24}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{25}及R^{26}各自獨立地為H或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基；或R^{25}與R^{26}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{27}各自獨立地為鹵素、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)雜烷基；

R^{28}各自獨立地為鹵素、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)雜烷基；

n為0或1；

p為0、1或2；及

q為0、1或2；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一個實施例中為一種式(II)之化合物，其中n為0。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中n為1。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^6、R^7及R^8為H。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{15}及R^{16}為H。

在一個實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{17}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{17}為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{17}為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{17}為環丙基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{17}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中

R^{17}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{17}為H。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{18}為H。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{19}為H。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^3為H。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^5為H。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^4為H。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^4為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^4為-CH_3。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^4為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^4為-(C_1-C_6)烷基-OH。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^4為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^4為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^4為環丙基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^4為-C(O)NH_2。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^3、R^4及R^5為H。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{10}為H。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-CH_3。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-(C_1-C_6)鹵烷基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{10}為H且R^9為-CH_2F。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為-CHF_2。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為環丙基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為H。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{12}為H。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{11}為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_2NH_2。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_2CN。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{12}為H且

R^{11}為-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-雜芳基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為H。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環且R^{12}為H。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{14}為H。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-CH_2NH_2。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-CH_2CN。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}

為-$CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-雜芳基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為H。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^{13}與R^{19}組合形成視情況經取代之雜環烷基環且R^{14}為H。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中p為1且R^{27}為鹵素。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中p為1且R^{27}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中q為0，p為1且R^{27}為鹵素。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中q為0，p為1且R^{27}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中q為1且R^{28}為鹵素。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中q為1且R^{28}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中p為0，q為1且R^{28}為鹵素。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中p為0，q為1且R^{28}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。

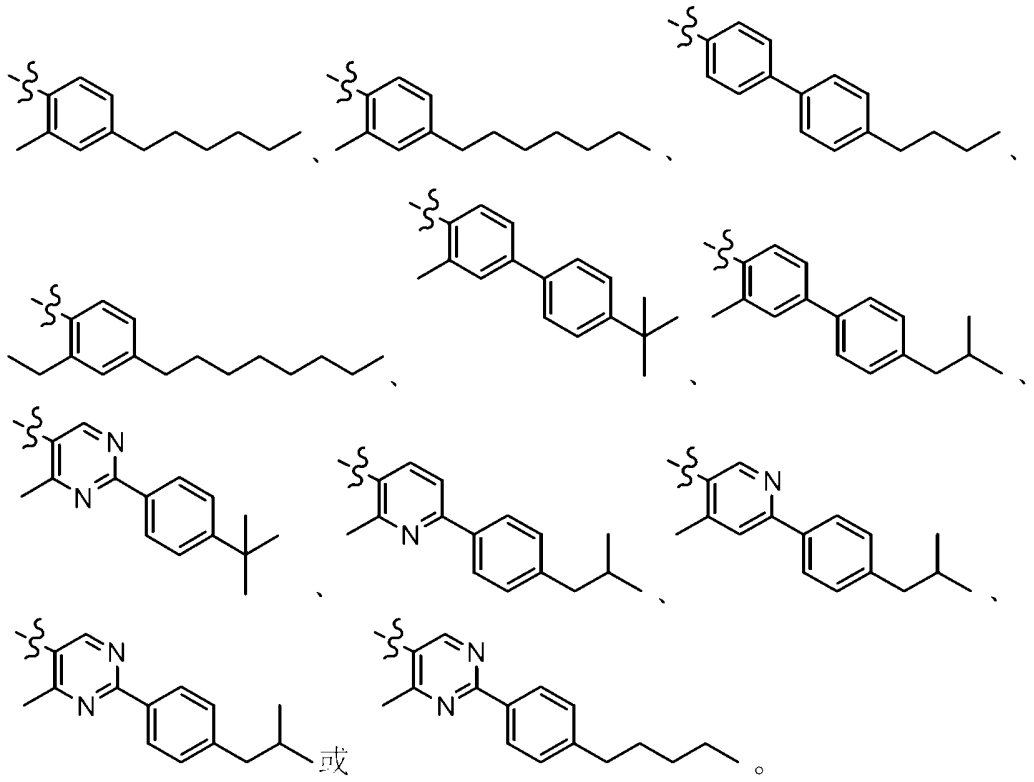
在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中p為0且q為0。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^1及R^2各自為H。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^1為H且R^2為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^1為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$，且R^2為H。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^1為H且R^2為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施

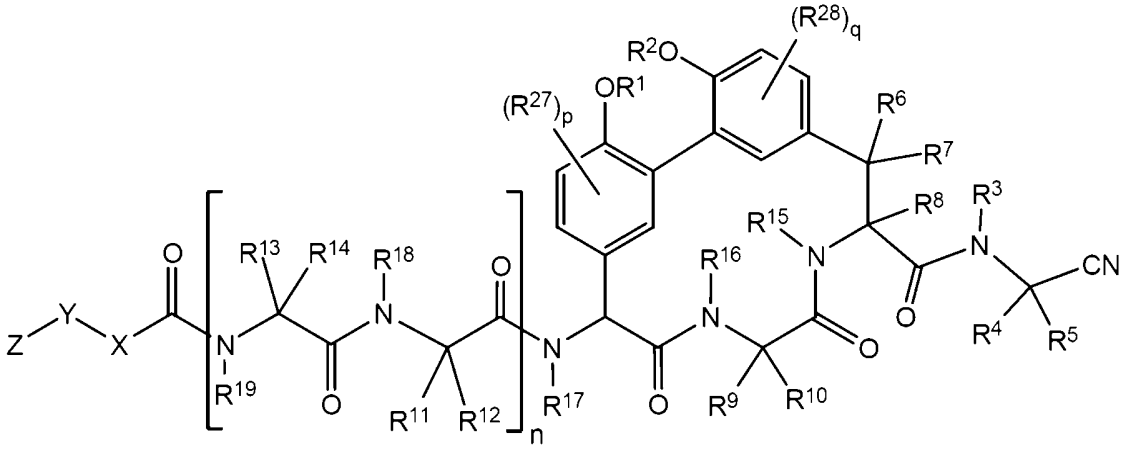
例中為一種式(II)之化合物，其中R^1為$-CH_2CH_2NH_2$，且R^2為H。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中R^1及R^2各自為$-CH_2CH_2NH_2$。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中X為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中X為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中X為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中X為視情況經取代之吡啶或視情況經取代之嘧啶。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中X為視情況經取代之$-(C_1-C_6)$烷基-。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中Y為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中Y為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中Y為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中Y為視情況經取代之$-(C_1-C_6)$烷基-。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中Y為$-O-(C_1-C_6)$烷基-。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中Y為$-N(H)-(C_1-C_6)$烷基-。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中Y為一鍵。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中Z為$-(C_1-C_6)$烷基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中Z為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中Z為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中Z為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中Z為視情況經取代之$-(C_3-C_7)$環烷基。在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中Z為鹵素。

在另一實施例中為一種式(II)之化合物，其中-X-Y-Z為



在另一態樣中，本文描述一種式(II')之化合物：



式(II')；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(雜環烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)(C_1$-C_6)

烷基$NR^{21}R^{22}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-C(O)$N(R^{23})(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-C(O)$N(R^{23})(C_1$-$C_6)$烷基-雜環烷基、視情況經取代之$(C_1$-$C_6)$雜烷基或視情況經取代之雜環烷基；

R^3為H或-$(C_1$-$C_6)$烷基；

R^4為H、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-OH、-$(C_3$-$C_6)$環烷基或-C(O)NH_2；或R^3與R^4組合形成雜環烷基環；

R^5為H或-$(C_1$-$C_6)$烷基；或R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環；

R^6、R^7及R^8各自獨立地為H或-$(C_1$-$C_6)$烷基；

R^9為H、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$鹵烷基或-$(C_3$-$C_6)$環烷基；

R^{10}為H或-$(C_1$-$C_6)$烷基；

R^{11}及R^{12}各自獨立地為H、-NH_2、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-OR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-SR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-C(O)OR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-CN、-$(C_1$-$C_6)$烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$雜烷基-CO_2H、-$(C_1$-$C_6)$烷基-S(O)-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)CH=NH、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$C(NH_2)$=NH、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)C(NH)NH_2、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)$SO_2NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-雜環烷基、視情況經取代之-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)雜環烷基，或-$(C_1$-$C_6)$烷基-雜芳基；或R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環，且R^{12}為H；

R^{13}及R^{14}各自獨立地為H、-NH_2、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-OR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-SR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-C(O)OR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-CN、-$(C_1$-$C_6)$烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-

$N(H)C(NH)NH_2$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-雜環烷基，或-$(C_1$-$C_6)$烷基-雜芳基；或R^{13}與R^{19}組合形成視情況經取代之雜環烷基環，且R^{14}為H；

R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}及R^{19}各自獨立地為H、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_3$-$C_6)$環烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-OR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$C(O)OR^{23}$，或-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}$；

X為視情況經取代之-$(C_1$-$C_6)$烷基-、-$(C_2$-$C_6)$烯基-、-$(C_2$-$C_6)$炔基、-$(C_3$-$C_7)$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、-O-$(C_1$-$C_6)$烷基-、-$N(R^{24})(C_1$-$C_6)$烷基-、-$N(R^{24})(C_6$-$C_{10})$芳基-或-$SO_2(C_1$-$C_6)$烷基-；

Y為一鍵、視情況經取代之-$(C_1$-$C_6)$烷基-、-$(C_2$-$C_6)$烯基-、-$(C_2$-$C_6)$炔基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$N(R^{24})(C_1$-$C_6)$烷基-、-O-$(C_1$-$C_6)$烷基-、-$O(C_6$-$C_{10})$芳基-、-$N(R^{24})(C_1$-$C_6)$烷基-、-$N(R^{24})SO_2(C_1$-$C_6)$烷基-、-$N(R^{24})C(O)(C_1$-$C_6)$烷基-、-$C(O)(C_1$-$C_6)$烷基-、-$S(C_1$-$C_6)$烷基-、-$SO_2(C_1$-$C_6)$烷基-、-$C(O)NH(C_1$-$C_6)$烷基-、-$(C_3$-$C_7)$環烷基-、視情況經取代之-$C(O)N(R^{24})$芳基-、視情況經取代之-$N(R^{24})C(O)$芳基-、視情況經取代之-$N(R^{24})SO_2$芳基-、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

Z為H、鹵素、-NH_2、-CN、-CF_3、-$(C_1$-$C_{12})$烷基、-$(C_2$-$C_{12})$烯基、-$(C_2$-$C_{12})$炔基、-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-O-$(C_1$-$C_{12})$烷基、-$N(R^{24})(C_1$-$C_{12})$烷基、-$N(R^{24})C(O)(C_1$-$C_{12})$烷基、視情況經取代之-$(C_3$-$C_7)$環烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

R^{21}及R^{22}各自獨立地為H、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$雜烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-CO_2H、-$C(O)(C_1$-$C_6)$烷基、-$C(O)N(R^{31})_2$或-$SO_2N(R^{31})_2$；或R^{21}與

R^{22}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{31}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；或兩個R^{31}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{23}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{24}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{25}及R^{26}各自獨立地為H或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基；或R^{25}與R^{26}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{27}各自獨立地為鹵素、-$NR^{23}R^{24}$、-$NC(O)R^{23}$、-$NC(O)NR^{23}R^{24}$)、硝基、羥基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷氧基、-$C(O)(C_1$-C_6)烷基，或-$S(O)_2(C_1$-C_6)烷基；

R^{28}各自獨立地為鹵素、-$NR^{23}R^{24}$、-$NC(O)R^{23}$、-$NC(O)NR^{23}R^{24}$)、硝基、羥基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷氧基、-$C(O)(C_1$-C_6)烷基，或-$S(O)_2(C_1$-C_6)烷基；

n為0或1；

p為0、1或2；及

q為0、1或2；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一個實施例中為一種式(II')之化合物，其中n為0。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中n為1。

在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^6、R^7及R^8為H。

在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{15}及R^{16}為H。

在一個實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{17}為-CH_3。在另一實施例中

為一種式(II')之化合物，其中R^{17}為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{17}為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{17}為環丙基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{17}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{17}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{17}為H。

在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{18}為H。

在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{19}為H。

在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^3為H。

在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^5為H。

在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^4為H。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^4為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^4為-CH_3。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^4為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^4為-(C_1-C_6)烷基-OH。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^4為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^4為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^4為環丙基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^4為-$C(O)NH_2$。

在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^3、R^4及R^5為H。

在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環。

在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{10}為H。

在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為-(C_1-C_6)鹵烷基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為-CH_2F。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為-CHF_2。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為環丙基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為H。

在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{12}為H。

在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{11}為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_2NH_2。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一

種式(II')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_2CN。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-雜芳基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為H。

在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環且R^{12}為H。

在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{14}為H。

在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-CH_2NH_2。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一

種式(II')之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為$-CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為$-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為$-CH_2CN$。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為$-CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為$-CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-雜芳基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為H。

在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^{13}與R^{19}組合形成視情況經取代之雜環烷基環且R^{14}為H。

在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中p為1且R^{27}為鹵素。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中p為1且R^{27}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中q為0，p為1且R^{27}為鹵素。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中q為0，p為1且R^{27}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中q為1且R^{28}為鹵素。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中q為1且R^{28}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中p為0，q為1且R^{28}為鹵素。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中p為0，q為1且R^{28}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。

在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中p為0且q為0。

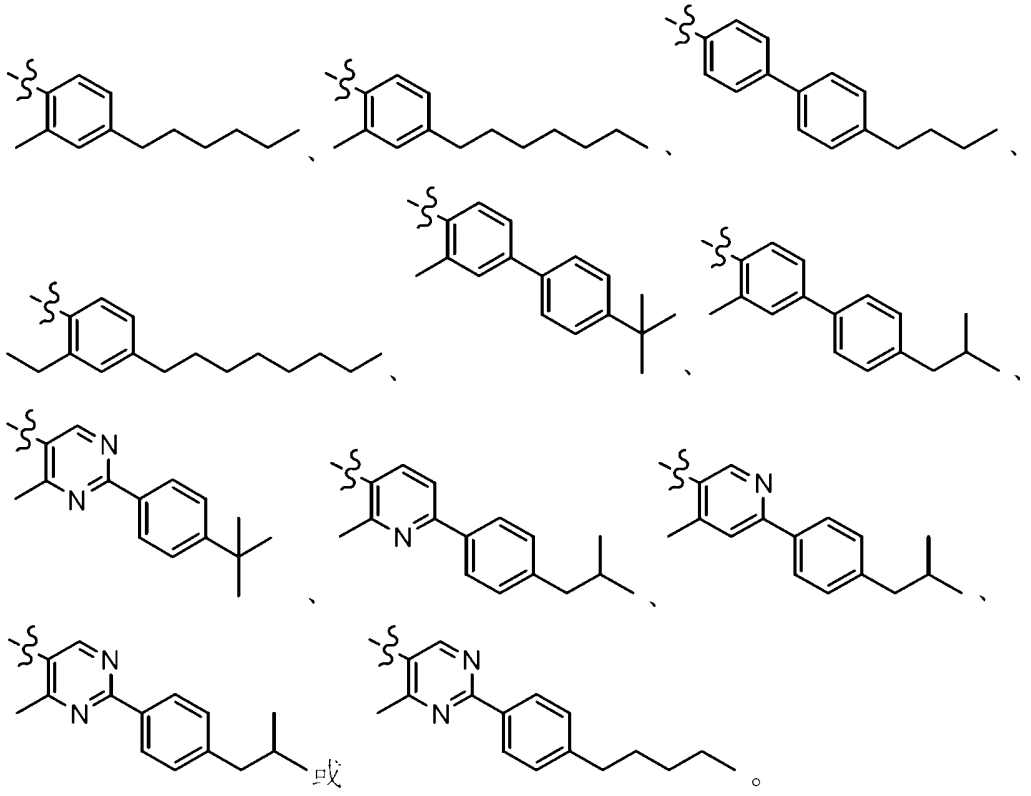
在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為H

或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^1及R^2各自為H。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^1為H且R^2為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^1為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$，且R^2為H。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^1為H且R^2為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^1為-$CH_2CH_2NH_2$，且R^2為H。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中R^1及R^2各自為-$CH_2CH_2NH_2$。

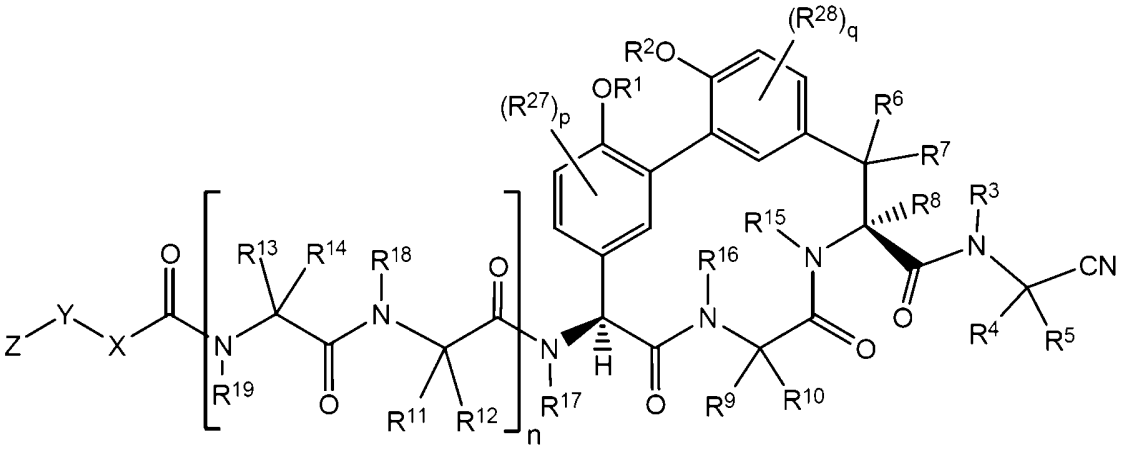
在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中X為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中X為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中X為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中X為視情況經取代之吡啶或視情況經取代之嘧啶。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中Y為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中Y為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中Y為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中Y為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中Y為-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中Y為-N(H)-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中Y為一鍵。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中Z為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中Z為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中Z為

視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中Z為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中Z為視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基。在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中Z為鹵素。

在另一實施例中為一種式(II')之化合物，其中-X-Y-Z為



在另一實施例中，本文描述一種具有(IIa)式之結構的式(II)之化合物：



式(IIa)；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(雜環烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$，或-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基，或視情況經取代之雜環烷基；

R^3為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^4為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)環烷基或-$C(O)NH_2$；或R^3與R^4組合形成雜環烷基環；

R^5為H或-(C_1-C_6)烷基；或R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環；

R^6、R^7及R^8各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^9為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)鹵烷基或-(C_3-C_6)環烷基；

R^{10}為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{11}及R^{12}各自獨立地為H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)雜烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)C(NH)NH_2$、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-N(H)雜環烷基，或-(C_1-C_6)烷基-雜芳基；或R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環，且R^{12}為H；

R^{13}及R^{14}各自獨立地為H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基或-(C_1-C_6)烷基-雜芳基；或R^{13}與R^{19}組合形成視情況經取代之雜環烷基環，且R^{14}為H；

R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}及R^{19}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}，或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_3-C_7)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、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

Y為一鍵、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、-(C_3-C_7)環烷基-、視情況經取代之-C(O)N(R^{24})芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})C(O)芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})SO_2芳基-、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

Z為H、鹵素、-NH_2、-CN、-CF_3、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基、-(C_1-C_6)烷

基-雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

R^{21}及R^{22}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或R^{21}與R^{22}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{31}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；或兩個R^{31}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{23}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{24}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{25}及R^{26}各自獨立地為H或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基；或R^{25}與R^{26}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{27}各自獨立地為鹵素、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)雜烷基；

R^{28}各自獨立地為鹵素、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)雜烷基；

n為0或1；

p為0、1或2；及

q為0、1或2；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一個實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中n為0。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中n為1。

在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^6、R^7及R^8為H。

在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{15}及R^{16}為H。

在一個實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基。

在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{17}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{17}為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{17}為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{17}為環丙基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{17}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{17}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{17}為H。

在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{18}為H。

在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{19}為H。

在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^3為H。

在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^5為H。

在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^4為H。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^4為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^4為-CH_3。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^4為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^4為-(C_1-C_6)烷基-OH。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^4為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^4為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^4為環丙基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^4為-C(O)NH_2。

在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^3、R^4及R^5為H。

在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^4與R^5及其所連接之

碳原子形成環丙基環。

在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{10}為H。

在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為-(C_1-C_6)鹵烷基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為-CH_2F。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為-CHF_2。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為環丙基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{10}為H且R^{9}為H。

在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{12}為H。

在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{11}為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_2NH_2。在另一實施例中為一種式(IIa)之化

合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-CH_2CN。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-雜芳基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{12}為H且R^{11}為H。

在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環且R^{12}為H。

在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{14}為H。

在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一實施例中為一種式

(IIa)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-CH_2NH_2。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-CH_2CN。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-C(O)N$R^{25}R^{26}$。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-$CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-雜芳基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{14}為H且R^{13}為H。

在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^{13}與R^{19}組合形成視情況經取代之雜環烷基環且R^{14}為H。

在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中p為1且R^{27}為鹵素。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中p為1且R^{27}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中q為0，p為1且R^{27}為鹵素。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中q為0，p為1且R^{27}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中q為1且R^{28}為鹵素。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中q為1且R^{28}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中p為0，q為1且R^{28}為鹵素。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中p為0，q為1且R^{28}為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基。

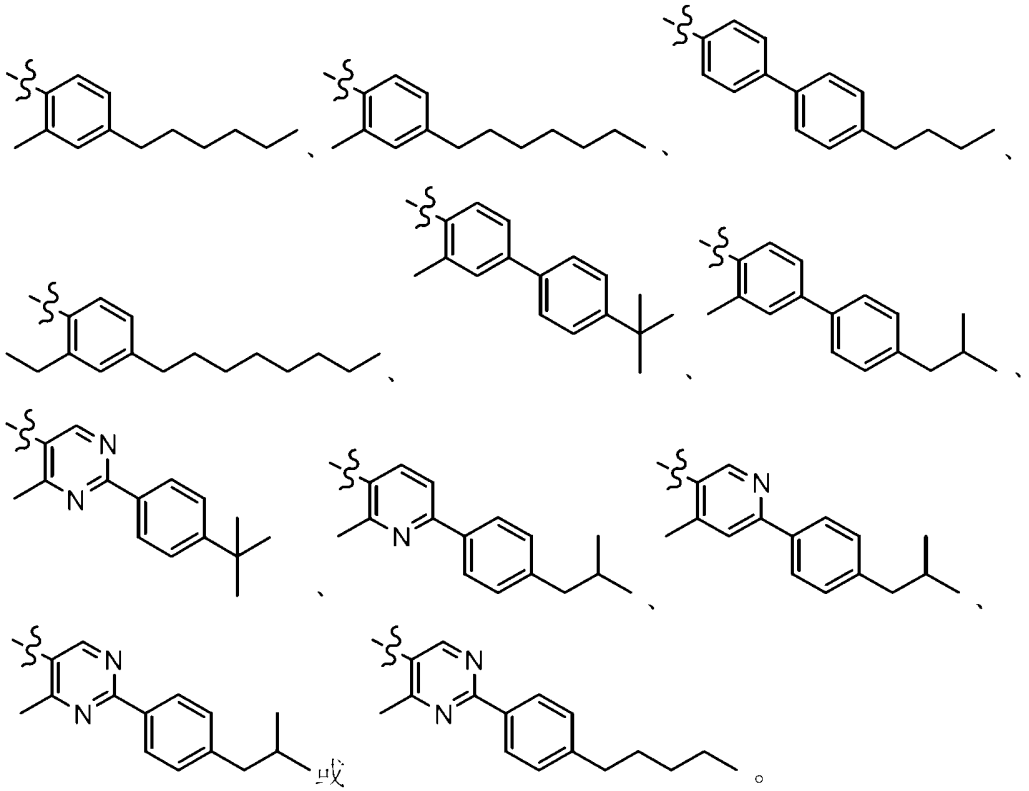
在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中p為0且q為0。

在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^1及R^2各自為H。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^1為H且R^2為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^1為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$，且R^2為H。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^1為H且R^2為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^1為-$CH_2CH_2NH_2$，且R^2為H。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中R^1及R^2各自為-$CH_2CH_2NH_2$。

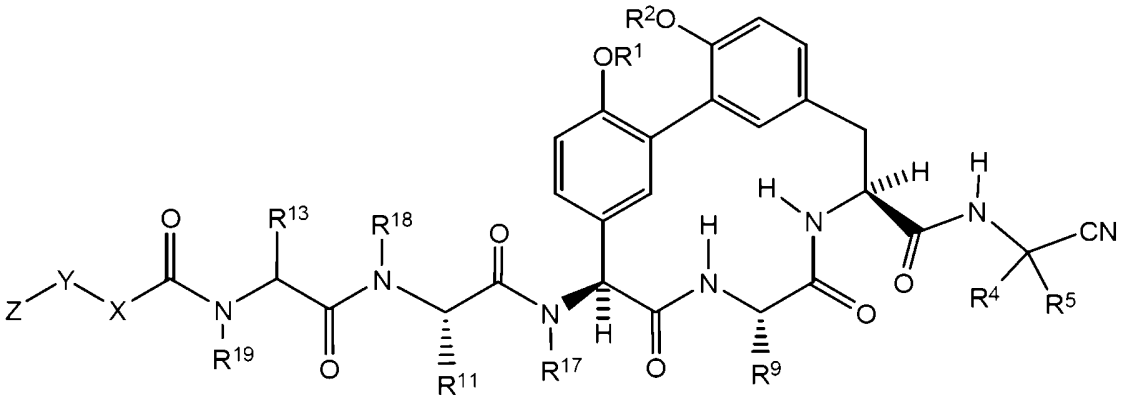
在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中X為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中X為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中X為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中X為視情況經取代之吡啶或視情況經取代之嘧啶。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中Y為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中Y為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中Y為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中Y為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中Y為-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中Y為-N(H)-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中Y為一鍵。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，

其中Z為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中Z為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中Z為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中Z為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中Z為視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基。在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中Z為鹵素。

在另一實施例中為一種式(IIa)之化合物，其中-X-Y-Z為



在另一實施例中，本文描述一種具有式(IIb)之結構的式(II)之化合物：



式(IIb)；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(雜環烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$，或-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基，或視情況經取代之雜環烷基；

R^4為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)環烷基或-$C(O)NH_2$；

R^5為H或-(C_1-C_6)烷基；或R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環；

R^9為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)鹵烷基或-(C_3-C_6)環烷基；

R^{11}為H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)雜烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)C(NH)NH_2$、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-

N(H)雜環烷基，或-(C_1-C_6)烷基-雜芳基；或R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環；

R^{13}為H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基或-(C_1-C_6)烷基-雜芳基；或R^{13}與R^{19}組合形成視情況經取代之雜環烷基環；

R^{17}、R^{18}及R^{19}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_3-C_7)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、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

Y為一鍵、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、-(C_3-C_7)環烷基-、視情況經取代之-C(O)N(R^{24})芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})C(O)芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})SO_2芳基-、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

Z為H、鹵素、-NH_2、-CN、-CF_3、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、

-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

R^{21}及R^{22}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或R^{21}與R^{22}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{31}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；或兩個R^{31}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{23}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{24}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；及

R^{25}及R^{26}各自獨立地為H或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基；或R^{25}與R^{26}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一個實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{17}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{17}為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{17}為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{17}為環丙基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{17}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基-N$R^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{17}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{17}為H。

在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{18}為H。

在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{19}為H。

在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^5為H。

在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^4為H。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^4為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^4為-CH_3。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^4為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^4為-(C_1-C_6)烷基-OH。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^4為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^4為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^4為環丙基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^4為-$C(O)NH_2$。

在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^4及R^5為H。

在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環。

在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^9為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^9為-CH_3。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^9為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^9為-(C_1-C_6)鹵烷基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^9為-CH_2F。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^9為-CHF_2。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^9為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^9為環丙基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^9為H。

在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{11}為-CH_3。在另一實施例

中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{11}為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{11}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{11}為-CH_2NH_2。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{11}為-CH_2CN。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-雜芳基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{11}為H。

在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環且R^{12}為H。

在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{13}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{13}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{13}為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式

(IIb)之化合物，其中R^{13}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{13}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{13}為-CH_2NH_2。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{13}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{13}為-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{13}為-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{13}為-CH_2CN。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{13}為-$CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{13}為-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-雜芳基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{13}為H。

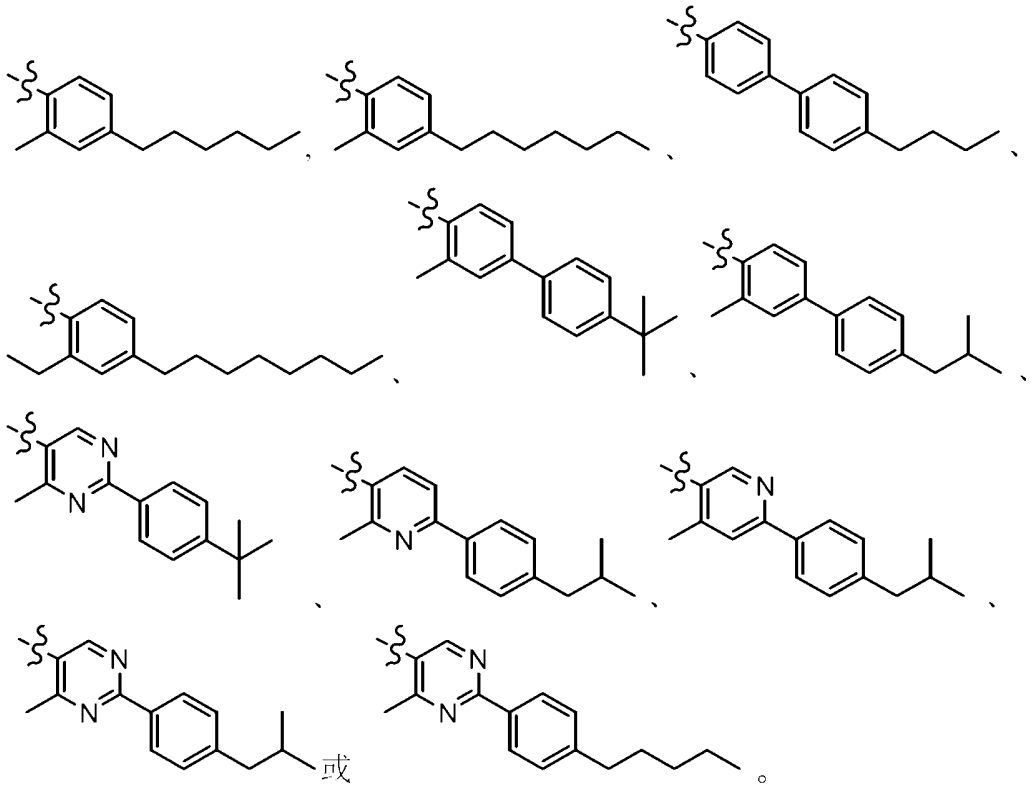
在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^{13}與R^{19}組合形成視情況經取代之雜環烷基環且R^{14}為H。

在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^1及R^2各自為H。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^1為H且R^2為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^1為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$，且R^2為H。在另一實

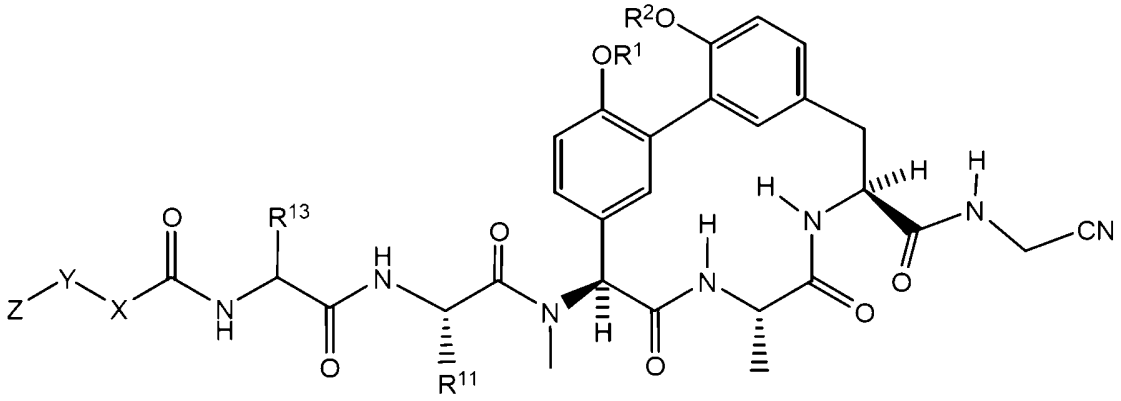
施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^1為H且R^2為$-CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^1為$-CH_2CH_2NH_2$，且R^2為H。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中R^1及R^2各自為$-CH_2CH_2NH_2$。

在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中X為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中X為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中X為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中X為視情況經取代之吡啶或視情況經取代之嘧啶。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中Y為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中Y為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中Y為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中Y為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中Y為-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中Y為-N(H)-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中Y為一鍵。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中Z為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中Z為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中Z為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中Z為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中Z為視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基。在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中Z為鹵素。

在另一實施例中為一種式(IIb)之化合物，其中-X-Y-Z為



在另一實施例中，本文描述一種具有式(IIc)之結構的式(II)之化合物：



式(IIc)；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H或$-CH_2CH_2NH_2$；

R^{11}為H、$-NH_2$、$-(C_1-C_6)$烷基、$-(C_1-C_6)$烷基$-OR^{23}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-SR^{23}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-C(O)OR^{23}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{21}R^{22}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-CN$、$-(C_1-C_6)$烷基$-C(O)NR^{25}R^{26}$、$-(C_1-C_6)$雜烷基$-CO_2H$、$-(C_1-C_6)$烷基-

S(O)-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-N(H)雜環烷基，或-(C_1-C_6)烷基-雜芳基；

R^{13}為H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基或-(C_1-C_6)烷基-雜芳基；

X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_3-C_7)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、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

Y為一鍵、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、-(C_3-C_7)環烷基-、視情況經取代之-C(O)N(R^{24})芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})C(O)芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})SO_2芳基-、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

Z為H、鹵素、-NH_2、-CN、-CF_3、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

R^{21}及R^{22}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或R^{21}與R^{22}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{31}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；或兩個R^{31}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{23}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{24}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；及

R^{25}及R^{26}各自獨立地為H或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基；或R^{25}與R^{26}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{11}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{11}為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{11}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{11}為-CH_2NH_2。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{11}為

-CH_2CN。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-雜芳基。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{11}為H。

在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{13}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{13}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{13}為-CH_2OH。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{13}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{13}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{13}為-CH_2NH_2。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{13}為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{13}為-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{13}為-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{13}為-CH_2CN。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{13}為-$CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{13}為-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{13}為-

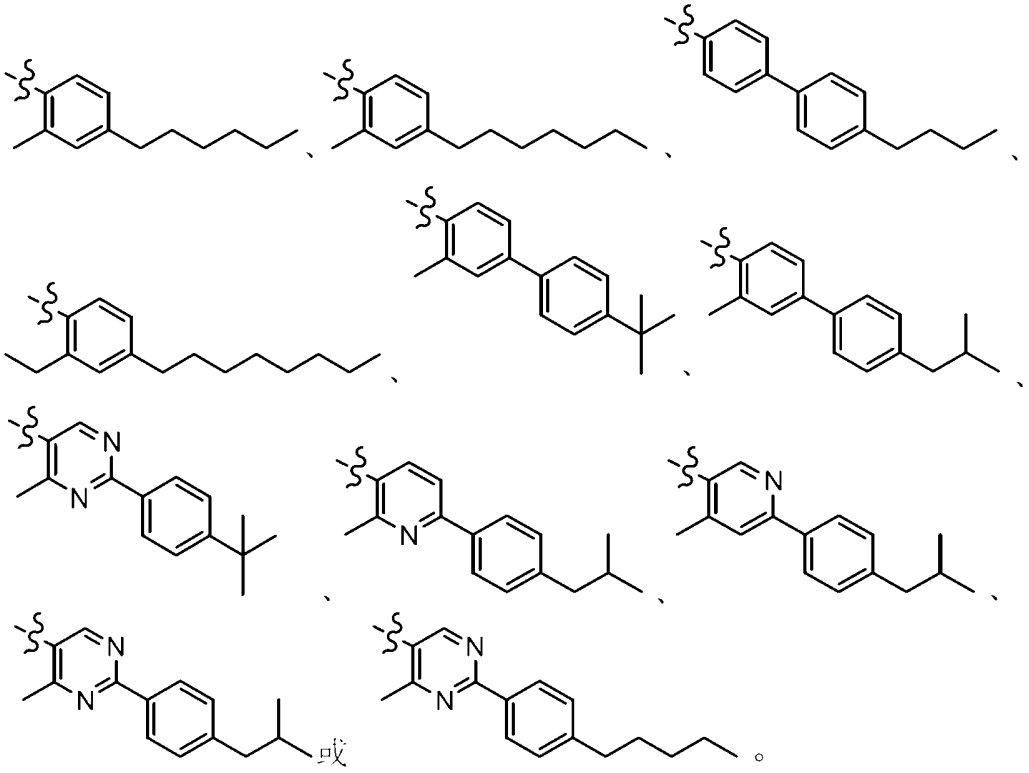
$(C_1$-$C_6)$烷基-雜芳基。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^{13}為H。

在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^1及R^2各自為H。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^1為H且R^2為$-CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^1為$-CH_2CH_2NH_2$，且R^2為H。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中R^1及R^2各自為$-CH_2CH_2NH_2$。

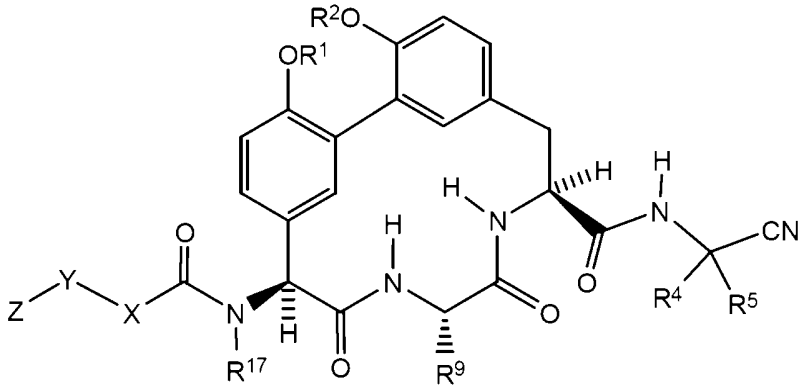
在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中X為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中X為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中X為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中X為視情況經取代之吡啶或視情況經取代之嘧啶。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中X為視情況經取代之-$(C_1$-$C_6)$烷基-。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中Y為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中Y為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中Y為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中Y為視情況經取代之-$(C_1$-$C_6)$烷基-。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中Y為-O-$(C_1$-$C_6)$烷基-。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中Y為-N(H)-$(C_1$-$C_6)$烷基-。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中Y為一鍵。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中Z為-$(C_1$-$C_6)$烷基。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中Z為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中Z為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中Z為

視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中Z為視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基。在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中Z為鹵素。

在另一實施例中為一種式(IIc)之化合物，其中-X-Y-Z為



在另一實施例中，本文中描述具有式(IId)之結構的式(II)之化合物：



式(IId)；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-

$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(雜環烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)(C_1$-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$，或-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})(C_1$-C_6)烷基，或視情況經取代之雜環烷基；

R^4為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)環烷基或-$C(O)NH_2$；

R^5為H或-(C_1-C_6)烷基；或R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環；

R^9為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)鹵烷基或-(C_3-C_6)環烷基；

R^{17}為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_3-C_7)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、-O-(C_1-C_6)烷基-、-$N(R^{24})$(C_1-C_6)烷基-、-$N(R^{24})$(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

Y為一鍵、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{24})$(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-$N(R^{24})$(C_1-C_6)烷基-、-$N(R^{24})SO_2$(C_1-C_6)烷基-、-$N(R^{24})C(O)$(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、-(C_3-C_7)環烷基-、視情況經取代之-$C(O)N(R^{24})$芳基-、視情況經取代之-$N(R^{24})C(O)$芳基-、視情況經取代之-$N(R^{24})SO_2$芳基-、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳

基；

Z為H、鹵素、-NH_2、-CN、-CF_3、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

R^{21}及R^{22}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或R^{21}與R^{22}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{31}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；或兩個R^{31}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{23}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{24}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；及

R^{25}及R^{26}各自獨立地為H或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基；或R^{25}與R^{26}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一個實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^{17}為-CH_3。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^{17}為-CH_2CH_3。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^{17}為-(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^{17}為環丙基。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^{17}為-CH_2CH_2OH。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^{17}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(IId)之化

合物，其中R^{17}為$-CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^{17}為H。

在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^5為H。

在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^4為H。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^4為$-(C_1-C_6)$烷基。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^4為$-CH_3$。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^4為$-CH_2CH_3$。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^4為$-(C_1-C_6)$烷基-OH。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^4為$-CH_2OH$。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^4為$-(C_3-C_6)$環烷基。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^4為環丙基。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^4為$-C(O)NH_2$。

在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^4及R^5為H。

在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環。

在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^9為$-(C_1-C_6)$烷基。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^9為$-CH_3$。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^9為$-CH_2CH_3$。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^9為$-(C_1-C_6)$鹵烷基。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^9為$-CH_2F$。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^9為$-CHF_2$。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^9為$-(C_3-C_6)$環烷基。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^9為環丙基。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^9為H。

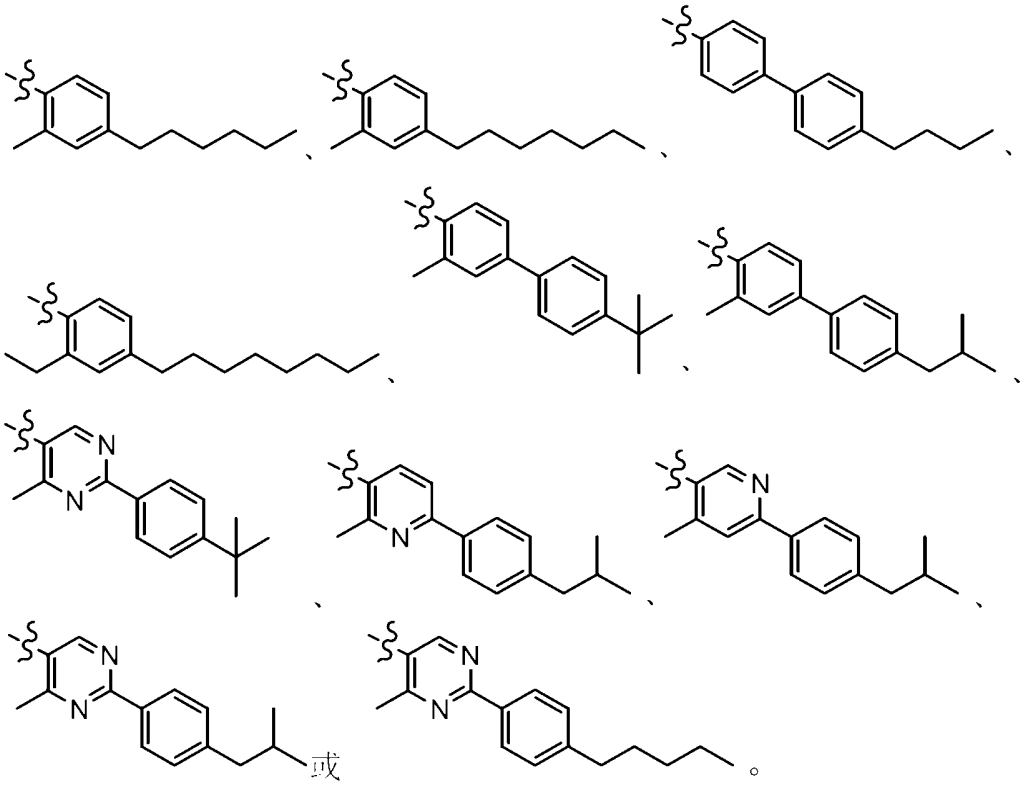
在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為

H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^1及R^2各自為H。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^1為H且R^2為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^1為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$，且R^2為H。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^1為H且R^2為-$CH_2CH_2NH_2$。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^1為-$CH_2CH_2NH_2$，且R^2為H。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中R^1及R^2各自為-$CH_2CH_2NH_2$。

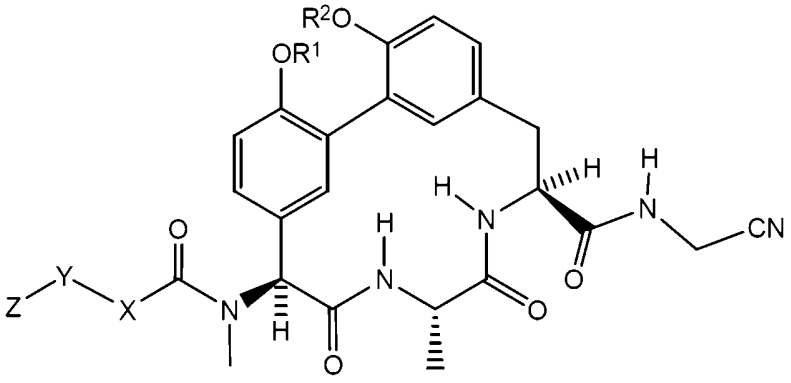
在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中X為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中X為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中X為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中X為視情況經取代之吡啶或視情況經取代之嘧啶。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中Y為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中Y為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中Y為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中Y為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中Y為-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中Y為-N(H)-(C_1-C_6)烷基-。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中Y為一鍵。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中Z為-(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中Z為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中Z為

視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中Z為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中Z為視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基。在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中Z為鹵素。

在另一實施例中為一種式(IId)之化合物，其中-X-Y-Z為



在另一實施例中，本文描述中具有式(IIe)之結構的式(II)之化合物：



式(IIe)；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H或-$CH_2CH_2NH_2$；

X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_3-C_7)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、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

Y為一鍵、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、-(C_3-C_7)環烷基-、視情況經取代之-C(O)N(R^{24})芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})C(O)芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})SO_2芳基-、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

Z為H、鹵素、-NH_2、-CN、-CF_3、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)N$R^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

R^{24}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；及

R^{25}及R^{26}獨立地為H或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基；或R^{25}與R^{26}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

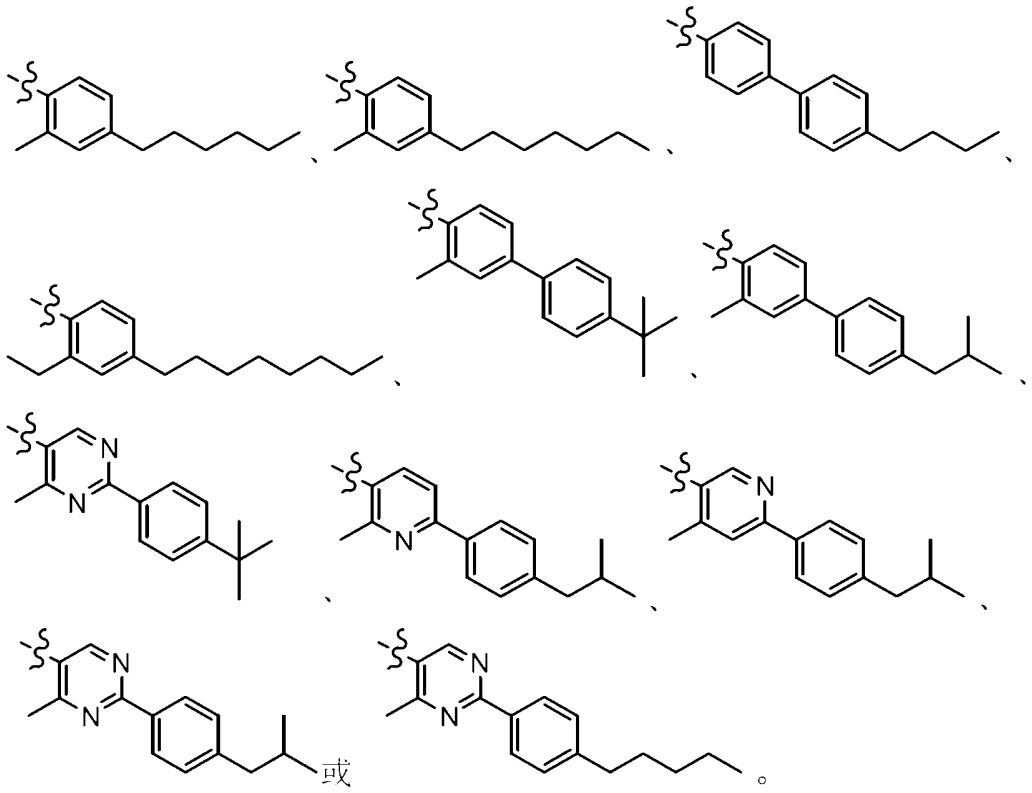
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一個實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中R^1及R^2各自為H。在另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中R^1為H且R^2為-$CH_2CH_2NH_2$。在

另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中R^1為$-CH_2CH_2NH_2$，且R^2為H。在另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中R^1及R^2各自為$-CH_2CH_2NH_2$。

在另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中X為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中X為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中X為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中X為視情況經取代之吡啶或視情況經取代之嘧啶。在另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中X為視情況經取代之$-(C_1-C_6)$烷基-。在另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中Y為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中Y為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中Y為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中Y為視情況經取代之$-(C_1-C_6)$烷基-。在另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中Y為$-O-(C_1-C_6)$烷基-。在另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中Y為$-N(H)-(C_1-C_6)$烷基-。在另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中Y為一鍵。在另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中Z為$-(C_1-C_6)$烷基。在另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中Z為視情況經取代之芳基。在另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中Z為視情況經取代之苯基。在另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中Z為視情況經取代之雜芳基。在另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中Z為視情況經取代之$-(C_3-C_7)$環烷基。在另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中Z為鹵素。

在另一實施例中為一種式(IIe)之化合物，其中-X-Y-Z為



在另一態樣中為包含前述化合物中之任一者的水合物或代謝物。

在另一態樣中為包含前述化合物中之任一者以及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

在另一態樣中，本文描述本文所描述之化合物之用途，其係用於製造供治療患者之細菌感染之藥劑。

在另一態樣中為治療需要此類治療之哺乳動物的方法，其包含以足以向該哺乳動物提供有益作用之頻率及持續時間向該哺乳動物投與抗細菌有效量之前述化合物中之任一者。在一個實施例中，哺乳動物患有對艾瑞爾黴素A2治療具有抗性之細菌相關感染。在另一實施例中，細菌感染之致病細菌種類為涉及以下之感染：綠膿桿菌、螢光假單胞菌、食酸假單胞菌、產鹼假單胞菌、惡臭假單胞菌、嗜麥芽窄食單胞菌、洋蔥伯克霍爾德氏菌、親水性產氣單胞菌、大腸桿菌、弗氏檸檬酸桿菌、鼠傷寒沙門氏菌、傷寒沙門氏菌、副傷寒沙門氏菌、腸炎沙門氏菌、痢疾志賀菌、弗氏

志賀菌、索氏志賀菌、陰溝腸桿菌、產氣腸桿菌、肺炎克雷伯氏桿菌、產酸克雷伯氏菌、黏質沙雷氏菌、土拉熱弗朗西絲菌、摩氏摩根氏菌、奇異變形桿菌、普通變形桿菌、產鹼普羅威登斯菌、雷氏普羅威登斯菌、斯氏普羅威登斯菌、鮑氏不動桿菌、醋酸鈣不動桿菌、溶血不動桿菌、小腸結腸炎耶氏桿菌、鼠疫耶氏桿菌、假結核耶氏桿菌、中間耶氏桿菌、百日咳博德氏菌、副百日咳博德氏菌、支氣管敗血性博德氏桿菌、流感嗜血桿菌、副流感嗜血桿菌、溶血嗜血桿菌、副溶血嗜血桿、杜氏嗜血桿菌、多殺巴斯德菌、溶血巴斯德菌、卡他布蘭漢菌、幽門螺旋桿菌、胎兒彎曲桿菌、空腸彎曲桿菌、大腸彎曲桿菌、伯氏疏螺旋體、霍亂弧菌、副溶血弧菌、嗜肺性退伍軍人桿菌、單核球增多性李氏菌、淋病雙球菌、腦膜炎雙球菌、金氏菌屬、莫拉菌屬、陰道加德納菌、脆弱擬桿菌、狄氏擬桿菌、擬桿菌3452A同源組、普通擬桿菌、卵形擬桿菌、多形擬桿菌、單形擬桿菌、埃氏擬桿菌、內臟擬桿菌、難養芽胞梭菌、結核分支桿菌、鳥分支桿菌、細胞內分支桿菌、麻風分支桿菌、白喉棒狀桿菌、潰瘍棒狀桿菌、肺炎鏈球菌、無乳鏈球菌、化膿性鏈球菌、糞腸球菌、屎腸球菌、金黃色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、中間葡萄球菌、豬葡萄球菌豬亞種、溶血葡萄球菌、人葡萄球菌或解糖葡萄球菌。在另一實施例中，細菌感染為涉及革蘭氏陰性細菌之感染。在另一實施例中，細菌感染為涉及革蘭氏陽性細菌之感染。

在另一實施例中為治療需要此類治療之哺乳動物的方法，其包含向哺乳動物投與前述治療方法中之任一種之第二治療劑。在另一個實施例中，第二治療劑不為SpsB抑制劑。在另一個實施例中，第二治療劑為胺基醣苷類抗生素、氟喹諾酮類抗生素、β-內醯胺類抗生素、巨環內酯類抗

生素、糖肽類抗生素、利福平、氯黴素、氟黴素、黏菌素、莫匹羅星、枯草菌素、達托黴素或利奈唑胺。

在一些實施例中為用於治療患者，較佳人類之細菌感染的方法，其中該治療包括投與治療或藥理學有效量的以下各物之組合：1)β-內醯胺類抗生素；及2)式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽；及3)醫藥學上可接受之載劑。在β-內醯胺類抗生素與式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物組合使用之實施例中，β-內醯胺類抗生素可為碳青黴烯、頭孢菌素(cephalosporin)、頭黴素(cephamycin)、單醯胺菌素(monobactam)或青黴素。可用於本發明之方法中的示例性碳青黴烯類抗生素包括厄他培南、亞胺培南、比阿培南及美羅培南。可用於本發明之方法中的示例性頭孢菌素類抗生素包括頭孢吡普、頭孢洛林、頭孢匹羅、頭孢唑蘭、頭孢吡肟、頭孢噻肟及頭孢曲松。可用於本發明之方法中之示例性青黴素類抗生素包括安比西林、阿莫西林、哌拉西林、苯唑西林、氯唑西林、甲氧西林及萘夫西林。在本發明之一些實施例中，β-內醯胺可與β-內醯胺酶抑制劑一起投與。在本發明之一些實施例中，碳青黴烯可與DHP抑制劑(例如西司他汀)一起投與。

在式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物與β-內醯胺類抗生素組合使用的本發明之各種實施例中，β-內醯胺類抗生素與式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物可依序或同時投與。較佳地，β-內醯胺類抗生素與式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、

(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物係一起投與。當同時投與時，β-內醯胺類抗生素與式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物可以同一調配物或以獨立調配物投與。當依序投與時，可先投與β-內醯胺或者式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物。在投與第一化合物之後，在例如1至60分鐘內，例如在1、2、3、4、5、10、15、30或60分鐘內投與另一化合物。在本發明之一個態樣中，當使用β-內醯胺酶抑制劑時，其可單獨投與，或以與式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物及/或β-內醯胺類抗生素之調配物投與。在本發明之一個態樣中，當使用DHP抑制劑改善碳青黴烯之穩定性時，其可單獨投與，或以與式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物及/或碳青黴烯之調配物投與。

另外，本文描述包含式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物、醫藥學上可接受之載劑及視情況選用之β-內醯胺類抗生素的醫藥組合物。在使用組合之實施例中，β-內醯胺類抗生素及式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物係以使其組合構成治療有效量之量存在。由於式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物的增強作用，組合中存在的β-內醯胺類抗生素之量可低於單獨使用之β-內醯胺類抗生素之量。在某些實施例中，組合物另外包含β-內醯胺酶抗生素。

在β-內醯胺類抗生素為碳青黴烯之其他實施例中，提供一種醫藥組

合物，其包含碳青黴烯類抗生素、DHP抑制劑、式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，及醫藥學上可接受之載劑。在β-內醯胺類抗生素為碳青黴烯之一些實施例中，碳青黴烯類抗生素較佳選自由厄他培南、亞胺培南及美羅培南組成之群。

在一些實施例中為用於治療細菌感染之式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物。在一些實施例中為式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物與包括β-內醯胺類抗生素在內之一或多種另外的治療劑之組合，其係用於治療細菌感染。在一些實施例中為式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，其係用作用於治療細菌感染之藥劑。在一些實施例中為式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物與包括β-內醯胺類抗生素在內之一或多種另外的治療劑之組合，其係用作用於治療細菌感染之藥劑。在一些實施例中為式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，其係用於製備用以治療細菌感染之藥劑。在一些實施例中為式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物與包括β-內醯胺類抗生素在內之一或多種另外的治療劑之組合，其係用於製備用以治療細菌感染之藥劑。

在本文所描述之一些實施例中，式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物可藉由誘導抗藥性菌株，諸如MRSA對抗細菌劑之敏感性來增強β-抗細菌劑之活性。在一些實施例中，式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、

(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物可藉由降低藥物敏感性菌株中達到治療作用所需抗細菌劑之劑量來增強β-內醯胺抗細菌劑之活性。舉例而言，若式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物降低敏感性菌株中抗細菌劑之最低抑制濃度(MIC)(其中MIC為完全抑制生長的抗細菌劑之最低濃度)，則此類治療能夠有利地減少所投與之抗細菌劑之量(可降低抗生素之副作用)，或降低投藥頻率。在一些實施例中，式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物可增強抗細菌劑(諸如碳青黴烯)之活性以防止在具有抗性亞群之異質性細菌群中抗性亞群之出現。

可使用增效劑增強臨床功效由於抗性菌株之發生率增加而受到限制之抗細菌劑的活性。在本文所描述之一些實施例中，使用式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物作為增效劑，其中式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物可與β-內醯胺類抗生素一起(同時或依序)投與以允許有效治療涉及抗性細菌之感染，或降低治療感染所需之抗細菌劑的之量。

在一個實施例中為展示可用於治療細菌感染之抗生素活性的本文所描述之化合物，該等細菌感染諸如(僅舉例而言)金黃色葡萄球菌、肺炎鏈球菌、糞腸球菌、屎腸球菌、枯草芽孢桿菌及大腸桿菌之各種菌株，包括對許多已知抗生素具有抗性之種類，諸如甲氧西林抗性金黃色葡萄球菌(MRSA)、萬古黴素抗性腸球菌屬(VRE)、多藥抗性屎腸球菌、巨環內酯抗性金黃色葡萄球菌及表皮葡萄球菌，及利奈唑胺抗性金黃色葡萄球菌及

屎腸球菌。

甲氧西林抗性金黃色葡萄球菌

金黃色葡萄球菌(一種球狀細菌)為引起葡萄球菌感染之最常見原因。已知金黃色葡萄球菌可引起一系列疾病，自微小皮膚感染諸如丘疹、膿皰、疔、蜂窩組織炎毛囊炎、疔瘡、癰、燙傷樣皮膚症候群、膿腫，至危及生命之疾病諸如肺炎、腦膜炎、骨髓炎心內膜炎、中毒休克症候群及敗血症。另外，金黃色葡萄球菌亦為病院感染之最常見原因之一，通常引起術後傷口感染。

甲氧西林係在1950年代後期引入，用以治療由青黴素抗性金黃色葡萄球菌引起之感染。先前已報導，金黃色葡萄球菌分離株對甲氧西林具有獲得性抗性(甲氧西林抗性金黃色葡萄球菌，MRSA)。甲氧西林抗性基因(***mecA***)編碼敏感性菌株中不存在之甲氧西林抗性青黴素結合蛋白。***mecA***被攜帶於可移動遺傳元件，即葡萄球菌盒染色體***mec***(SCC***mec***)上，其中已描述四種形式具有不同尺寸及基因組成。甲氧西林抗性青黴素結合蛋白允許對β-內醯胺類抗生素產生抗性且在MRSA感染期間阻止其在臨床上使用。

在一態樣中為一種用於治療具有抗性細菌之個體的方法，其包含向該個體投與式(I)、(I')(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥。在一個實施例中，細菌為革蘭氏陽性細菌。在另一個實施例中，革蘭氏陽性細菌為金黃色葡萄球菌。在另一實施例中，金黃色葡萄球菌為β-內醯胺類抗生素抗性或難治的。在又另一個實施例中，β-內醯胺類抗生素屬於青黴素種類。在另一實

施例中，β-內醯胺類抗生素為甲氧西林。在又一實施例中，個體具有甲氧西林抗性金黃色葡萄球菌細菌。在一個實施例中，β-內醯胺類抗生素為氟氯西林。在另一實施例中為一種用於治療具有雙氯西林抗性細菌之個體的方法，其包含向該個體投與式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該個體難以用雙氯西林治療。本文亦揭示一種用於治療具有甲氧西林抗性細菌之個體的方法，其包含投與式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中已確定該個體具有甲氧西林抗性細菌。在一個實施例中，針對甲氧西林抗性細菌篩選個體。在另一個實施例中，個體篩選係經由鼻培養物進行。在另一實施例中，藉由擦拭個體之鼻孔且分離細菌來偵測甲氧西林抗性細菌。在另一個實施例中，採用即時PCR及/或定量PCR來確定個體是否具有甲氧西林抗性細菌。

在一個實施例中為一種用於治療具有第一代頭孢菌素抗性細菌之個體的方法，其包含投與式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該個體難以用第一代頭孢菌素治療。在一個實施例中，該細菌對第一代頭孢菌素具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢乙腈(cefacetrile)具有抗性。在另一個實施例中，該細菌對頭孢羥胺苄(cefadroxil)具有抗性。在又一實施例中，該細菌對頭孢胺苄(cefalexin)具有抗性。在一個實施例

中，該細菌對頭孢來星(cefaloglycin)具有抗性。在另一個實施例中，該細菌對頭孢洛寧(cefalonium)具有抗性。在另一個實施例中，該細菌對頭孢噻啶(cefaloridine)具有抗性。在又一實施例中，該細菌對頭孢噻吩(cefalotin)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢匹林(cefapirin)具有抗性。在又另一個實施例中，該細菌對頭孢曲秦(cefatrizine)具有抗性。在一個實施例中，該細菌對頭孢氮氟(cefazaflur)具有抗性。在另一個實施例中，該細菌對頭孢西酮(cefazedone)具有抗性。在又一實施例中，該細菌對頭孢唑林(cefazolin)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢拉定(cefradine)具有抗性。在又另一個實施例中，該細菌對頭孢沙定(cefroxadine)具有抗性。在一個實施例中，該細菌對頭孢替唑(ceftezole)具有抗性。

在一個實施例中為一種用於治療具有第二代頭孢菌素抗性細菌之個體的方法，其包含投與式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該個體難以用第二代頭孢菌素治療。在另一個實施例中，該細菌對第二代頭孢菌素具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢克洛(cefaclor)具有抗性。在另一個實施例中，該細菌對頭孢尼西(cefonicid)具有抗性。在又一實施例中，該細菌對頭孢羅齊(cefprozil)具有抗性。在一個實施例中，該細菌對頭孢呋辛(cefuroxime)具有抗性。在另一個實施例中，該細菌對頭孢唑喃(cefuzonam)具有抗性。在另一個實施例中，該細菌對頭孢美唑(cefmetazole)具有抗性。在又一實施例中，該細菌對頭孢替坦(cefotetan)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢西丁(cefoxitin)具有抗性。

在一個實施例中為一種用於治療具有第三代頭孢菌素抗性細菌之個體的方法，其包含投與式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該個體難以用第三代頭孢菌素治療。在另一個實施例中，該細菌對第三代頭孢菌素具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢卡品(cefcapene)具有抗性。在另一個實施例中，該細菌對頭孢達肟(cefdaloxime)具有抗性。在又一實施例中，該細菌對頭孢地尼(cefdinir具有抗性。在一個實施例中，該細菌對頭孢托侖(cefditoren)具有抗性。在另一個實施例中，該細菌對頭孢克肟(cefixime)具有抗性。在另一個實施例中，該細菌對頭孢甲肟(cefmenoxime)具有抗性。在又一實施例中，該細菌對頭孢地秦(cefodizime)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢噻肟(cefotaxime)具有抗性。在又另一個實施例中，該細菌對頭孢咪唑(cefpimizole)具有抗性。在一個實施例中，該細菌對頭孢泊肟(cefpodoxime)具有抗性。在另一個實施例中，該細菌對頭孢特侖(cefteram)具有抗性。在又一實施例中，該細菌對頭孢布坦(ceftibuten)具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢噻夫(ceftiofur)具有抗性。在又另一個實施例中，該細菌對頭孢噻林(ceftiolene)具有抗性。在一個實施例中，該細菌對頭孢唑肟(ceftizoxime)具有抗性。在另一個實施例中，該細菌對頭孢曲松(ceftriaxone)具有抗性。在又一實施例中，該細菌對頭孢哌酮(cefoperazone)具有抗性。在又另一個實施例中，該細菌對頭孢他啶(ceftazidime)具有抗性。

在一個實施例中為一種用於治療具有第四代頭孢菌素抗性細菌之個

體的方法，其包含投與式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該個體難以用第四代頭孢菌素治療。在另一個實施例中，該細菌對第四代頭孢菌素具有抗性。在另一實施例中，該細菌對頭孢克定(cefclidine)具有抗性。在另一個實施例中，該細菌對頭孢吡肟(cefepime)具有抗性。在又一實施例中，該細菌對頭孢瑞南(cefluprenam)具有抗性。在一個實施例中，該細菌對頭孢噻利(cefoselis)具有抗性。在另一個實施例中，該細菌對頭孢唑蘭(cefozopran)具有抗性。在另一個實施例中，該細菌對頭孢匹羅(cefpirome)具有抗性。在又一實施例中，該細菌對頭孢喹肟(cefquinome)具有抗性。

在一個實施例中為一種用於治療具有碳青黴烯抗性細菌之個體的方法，其包含投與式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該個體難以用碳青黴烯治療。在另一個實施例中，該細菌對碳青黴烯具有抗性。在另一實施例中，該細菌對亞胺培南具有抗性。在另一個實施例中，該細菌對美羅培南具有抗性。在又一實施例中，該細菌對厄他培南具有抗性。在一個實施例中，該細菌對法羅培南具有抗性。在另一個實施例中，該細菌對多尼培南具有抗性。在另一個實施例中，該細菌對帕尼培南(panipenem)具有抗性。在又一實施例中，該細菌對比阿培南具有抗性。

萬古黴素中介及萬古黴素抗性金黃色葡萄球菌

萬古黴素中介金黃色葡萄球菌及萬古黴素抗性金黃色葡萄球菌為難

以用萬古黴素治療進行治療的特定類型之抗微生物抗性葡萄球菌細菌。萬古黴素MIC為4至8 μg/mL之金黃色葡萄球菌分離株歸類為萬古黴素中介且萬古黴素MIC ≥16 μg/mL之分離株歸類為萬古黴素抗性(Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Sixteenth informational supplement. M100-S16. Wayne, PA: CLSI, 2006)。

如本文所使用，術語「最低抑制濃度」(MIC)係指在活體外抑制細菌分離株生長所需的抗生素之最低濃度。用於測定一種抗生素之MIC的常用方法係製備含有抗生素連續稀釋液之若干管，接著接種所關注之細菌分離株。抗生素之MIC係由顯示無濁度(無生長)的具有最低濃度之管測定。

在一態樣中為一種治療患有細菌感染之個體的方法，其包含向該個體投與式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該細菌感染包含萬古黴素中介金黃色葡萄球菌細菌。在一個實施例中，萬古黴素中介金黃色葡萄球菌細菌之MIC在約4至約8 μg/mL之間。在另一個實施例中，萬古黴素中介金黃色葡萄球菌細菌之MIC為約4 μg/mL。在又一實施例中，萬古黴素中介金黃色葡萄球菌細菌之MIC為約5 μg/mL。在另一實施例中，萬古黴素中介金黃色葡萄球菌細菌之MIC為約6 μg/mL。在又另一個實施例中，萬古黴素中介金黃色葡萄球菌細菌之MIC為約7 μg/mL。在一個實施例中，萬古黴素中介金黃色葡萄球菌細菌之MIC為約8 μg/mL。

在另一態樣中為一種治療患有細菌感染之個體的方法，其包含向該個體投與式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、

(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該細菌感染包含萬古黴素抗性金黃色葡萄球菌細菌。在一個實施例中，萬古黴素抗性金黃色葡萄球菌細菌之MIC在約16 μg/mL之間。在另一個實施例中，萬古黴素抗性金黃色葡萄球菌細菌之MIC≥約16 μg/mL。在又一實施例中，萬古黴素抗性金黃色葡萄球菌細菌之MIC為約20 μg/mL。在另一實施例中，萬古黴素抗性金黃色葡萄球菌細菌之MIC為約25 μg/mL。

在一個實施例中，利用本文所描述之化合物治療之病況包括(但不限於)心內膜炎、骨髓炎、腦膜炎、皮膚及皮膚結構感染、泌尿生殖道感染、膿腫及壞死性感染。在另一個實施例中，使用本文揭示之化合物治療病況，諸如(但不限於)糖尿病性足感染、褥瘡潰瘍、燒傷感染、動物或人類叮咬傷口感染、協同性壞死性壞疽、壞死性筋膜炎、與腸屏障破壞有關之腹內感染、與腸屏障破壞有關之盆腔感染、吸入性肺炎及術後傷口感染。在另一個實施例中，本文中所列之病況係由VISA及/或VRSA之存在引起，含有VISA及/或VRSA或導致VISA及/或VRSA之存在。

萬古黴素抗性腸球菌

腸球菌為通常存在於人類腸中及女性生殖道中且通常見於該環境中的細菌。此等細菌有時會引起感染。在一些情況下，腸球菌變得對萬古黴素具有抗性(亦稱為萬古黴素抗性腸球菌或VRE)。在腸球菌菌株中常見之萬古黴素抗性形式涉及獲得一組編碼引導肽聚糖前驅物併入D-Ala-D-Lac代替D-Ala-D-Ala之蛋白質的基因。腸球菌所顯示的六種不同類型之萬古黴素抗性為：Van-A、Van-B、Van-C、Van-D、Van-E及Van-F。在一些情況下，Van-A VRE對萬古黴素及替考拉寧具有抗性，而在其他情況下，

Van-B VRE對萬古黴素具有抗性，但對替考拉寧敏感；在其他情況下，Van-C對萬古黴素具有部分抗性，並且對替考拉寧敏感。

在一個態樣中為一種治療具有萬古黴素抗性腸球菌之個體的方法，其包含向該個體投與式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該腸球菌已對萬古黴素產生抗性。個體先前已用萬古黴素治療一段較長時間。在另一個實施例中，個體已住院。在又一實施例中，個體具有減弱之免疫系統，諸如特護病房中或者癌症或移植病房中之患者。在另一實施例中，個體已經歷手術程序，諸如腹部或胸部手術。在又另一個實施例中，個體已經VRE定殖。在一個實施例中，個體具有醫療裝置，由此發生感染。在另一個實施例中，該醫療裝置為尿道導管或中央靜脈內(IV)導管。

在另一個實施例中為一種治療具有萬古黴素抗性腸球菌之個體的方法，其包含向該個體投與式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該腸球菌具有Van-A抗性。

在另一個實施例中為一種治療具有萬古黴素抗性腸球菌之個體的方法，其包含向該個體投與式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該腸球菌具有Van-B抗性。

在另一個實施例中為一種治療具有萬古黴素抗性腸球菌之個體的方

法，其包含向該個體投與式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化四級銨鹽、立體異構體、互變異構體或前藥，其中該腸球菌具有Van-C抗性。

投藥與醫藥組合物

本文所描述之醫藥組合物包含與一或多種醫藥學上可接受之載劑一起調配的治療有效量的本文所描述之化合物(亦即，式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)中之任一種之化合物)。如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之載劑」意謂無毒、惰性之任何類型固體、半固體或液體填充劑、稀釋劑、囊封材料或調配助劑。可充當醫藥學上可接受之載劑之物質的一些實例為糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可豆油及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；褐藻酸無熱原質水；等滲生理食鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇及磷酸鹽緩衝溶液，以及其他無毒、可相容之潤滑劑。諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂，以及著色劑、釋放劑、包覆劑、甜味劑、調味劑及芳香劑，根據配製者之判斷，組合物中亦可存在防腐劑及抗氧化劑。本文所描述之醫藥組合物可經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如藉由散劑、軟膏或滴液)、經頰或作為口腔或鼻噴霧，或供吸入之液體氣霧劑或乾粉調配物投與人類及其他動物。

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

視情況根據已知技術，使用適合分散劑或潤濕劑及懸浮劑調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑視情況為於無毒、非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。在視情況採用的可接受之媒劑及溶劑中有水、林格氏溶液、U.S.P.及等滲氯化鈉溶液。此外，常將無菌不揮發性油用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和的不揮發性油，包括合成之單酸甘油酯或二酸甘油酯。此外，脂肪酸，諸如油酸亦用於可注射劑製備中。

可例如藉由經細菌截留過濾器過濾或藉由併入在使用之前可溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之呈無菌固體組合物形式之滅菌劑來對可注射調配物滅菌。

為延長藥物之作用，通常需要減慢皮下或肌肉內注射之藥物之吸收。此係視情況藉由使用水溶性較差之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來實現。藥物吸收速率則取決於其溶解速率，溶解速率又可取決於晶體大小及結晶形式。或者，視情況藉由將藥物溶解或懸浮於油媒劑中來實現非經

腸投與之藥物形式之延遲吸收。藉由在生物可降解聚合物(諸如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成藥物之微膠囊基質來製得可注射儲槽形式。取決於藥物與聚合物之比率及所用的特定聚合物之性質，可控制藥物釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。視情況藉由將藥物包覆於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備儲槽式可注射調配物。

供直腸或陰道投與之組合物較佳為栓劑，其可藉由將本文所描述之化合物(亦即，式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)中之任一種之化合物)與適合非刺激性賦形劑或載劑，諸如可可豆油、聚乙二醇或栓劑蠟混合來製備，該等賦形劑或載劑在環境溫度下為固體，但在體溫下為液體且因此在直腸或陰道腔中熔融並釋放活性化合物。

供經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒劑。在此類固體劑型中，將活性化合物與以下混合：至少一種醫藥學上可接受之惰性賦形劑或載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧基甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽，及碳酸鈉；e)阻溶劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g)潤濕劑，諸如乙醯醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，該劑型亦視情況包含緩衝劑。

視情況採用類似類型之固體組合物作為使用諸如乳糖(lactose/milk

sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟及硬填充明膠膠囊中的填充物。

可用包衣及殼層來製備固體劑型錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑，該等包衣及殼層諸如為腸溶衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

視情況採用類似類型之固體組合物作為使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟及硬填充明膠膠囊中的填充物。

活性化合物亦可與一或多種上述賦形劑一起以微囊封形式存在。可用包衣及殼層來製備固體劑型錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑，該等包衣及殼層諸如為腸溶衣、控制釋放包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。在此類固體劑型中，活性化合物視情況與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。如在正常實踐中，此類劑型視情況包含除惰性稀釋劑外之額外物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，該劑型視情況包含緩衝劑。其視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

用於局部或經皮投與本文所描述之化合物之劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。視情況需要，在無菌條件下將活性組分與醫藥學上可接受之載劑及任何所需防腐劑或緩

衝劑混合。亦涵蓋眼用調配物、滴耳劑及其類似物。

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

本文所描述之組合物視情況調配成以液體氣霧劑或可吸入乾粉形式遞送。液體氣霧劑調配物視情況主要霧化成可遞送至終末及呼吸性細支氣管的粒度，在該等細支氣管中，細菌存在於支氣管感染(諸如慢性支氣管炎及肺炎)之患者中。病原菌通常存在於整個氣道向下至支氣管、細支氣管及肺實質，尤其終末及呼吸性細支氣管中。在感染惡化期間，細菌亦可存在於肺泡中。液體氣霧劑及可吸入乾粉調配物較佳在支氣管內樹至終末細支氣管內遞送且最終遞送至實質組織。

本文所描述之氣霧化調配物視情況使用氣霧劑形成裝置，諸如噴射器、振動多孔盤或超音噴霧器遞送，該氣霧劑形成裝置較佳經選擇以允許在質量介質存在下形成平均直徑主要在1至5 μ之間的氣霧劑粒子。另外，該調配物較佳具有平衡的容積滲透濃度離子強度及氯離子濃度，且最小可霧化體積能夠將有效劑量之本文所描述之化合物(亦即，式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)中之任一種之化合物)遞送至感染部位。另外，氣霧化調配物較佳不會不利地削弱氣道之功能且不會引起不希望的副作用。

適於投與本文所描述之氣霧劑調配物的氣霧化裝置包括例如噴射器、振動多孔盤、超音噴霧器及供能乾粉吸入器，其能夠將調配物霧化成尺寸範圍主要為1至5 μ之氣霧劑粒度。主要在本申請案中意謂所有產生之氣霧劑粒子中至少70%但較佳超過90%在1至5μ範圍內。射流式噴霧器藉

由氣壓將液體溶液分離成氣霧劑液滴來起作用。振動多孔盤噴霧器藉由使用迅速振動多孔盤產生之音波真空擠壓溶劑液滴通過多孔盤來起作用。超音噴霧器藉由壓電晶體將液體剪切成小氣霧劑液滴來起作用。多種適合裝置可用，包括例如AeroNeb™及AeroDose™ 振動多孔盤噴霧器(AeroGen, Inc., Sunnyvale, California)、Sidestream®噴霧器(Medic-Aid Ltd., West Sussex, England)、Pari LC®及Pari LC Star® 射流式噴霧器(Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia)，以及Aerosonic™ (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany)及UltraAire® (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois)超音噴霧器。

在一些實施例中，本文所描述之化合物(亦即，式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)中之任一種之化合物)經調配成局部散劑及噴霧劑形式使用，除本文所描述之化合物外，其亦含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末，或此等物質之混合物。噴霧劑視情況含有慣用推進劑，諸如氯氟烴。

經皮貼片具有使活性成分控制性遞送至身體之附加優點。可藉由將化合物溶解或分配於適當介質中來製造此類劑型。亦可使用吸收增強劑來增加通過皮膚之化合物之通量。速率可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

根據本文所描述之治療方法，藉由以實現所需結果所需之量及時間向患者(諸如人類或低等哺乳動物)投與治療有效量的本文所描述之化合物來治療或預防患者之細菌感染。本文所描述之化合物「治療有效量」意謂

足以按適用於任何醫學治療之合理的效益/風險比率治療細菌感染的化合物之量。然而，應瞭解，本文所描述之化合物及組合物的每日總用量將由主治醫師在合理醫學判斷之範圍內來決定。針對任何特定患者之具體有效劑量將取決於多種因素，包括所治療病症及該病症之嚴重程度；所採用之特定化合物之活性；所採用之特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及膳食；所採用之特定化合物之投與時間、投與途徑及排泄速率；治療持續時間；與所採用之特定化合物組合或同時使用之藥物；及醫學技術中已知之類似因素。

以單次劑量或分多次劑量投與人類或其他哺乳動物的本文所描述之化合物(亦即，式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)中之任一種之化合物)之總日劑量可為例如每公斤體重0.01至50 mg或更高，通常為每公斤體重0.1至25 mg。單次劑量之組合物可含有構成日劑量之該等量或其次倍量。一般而言，本文所描述之治療方案包含每天以單次劑量或多次劑量向需要此類治療之患者投與約10 mg至約2000 mg本文所描述之化合物。

實例

本文揭示之化合物係藉由以下所示反應流程中描繪之方法製備。在一些實施例中，使用本文中提供之程序結合在此項技術中具有一般技能之合成有機化學工作者的知識來製備如本文中所揭示及主張的所有化合物。

製備此等化合物時使用的起始物質及試劑係購自商業供應商，諸如Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.)、Bachem (Torrance, Calif.)或Sigma (St. Louis, Mo.)或藉由熟習此項技術者已知之方法，遵循參考文獻闡述闡述之程序製備，諸如Fieser and Fieser's Reagents for Organic

Synthesis, 第1-17卷(John Wiley and Sons, 1991)；Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1-5卷及增補版 (Elsevier Science Publishers, 1989)；Organic Reactions, 第1-40卷(John Wiley and Sons, 1991)；March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition)；及Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。此等流程僅說明在一些實施例中用於合成本文揭示之化合物的一些方法，且可對此等流程作出各種修改且熟習此項技術者將參考本發明提出各種修改。必要時，可使用習知技術，包括(但不限於)過濾、蒸餾、結晶、層析及其類似技術來分離及純化反應之起始物質及中間物及最終產物。可使用習知方式(包括物理常數及光譜資料)來表徵此類物質。化合物通常藉由逆相HPLC，使用含作為添加劑之甲酸的AcCN/H_2O以甲酸鹽形式分離。在一些情況下，純化係在無甲酸情況下進行，且化合物係以游離鹼形式分離。

LCMS分析方法如下：

LCMS (方法5-95 AB，ESI)：ESI，5% AcCN/H_2O，0.7 min；至95% AcCN/H_2O，0.4 min；1.5 mL/min，Merck RP-18e，2 × 25 mm。

LCMS (方法10-80AB，2 min，ESI)：ESI，10% AcCN/H_2O (0.04% TFA)，0.9 min，至80% AcCN/H_2O (0.04% TFA)，接著保持0.6 min；1.2 mL/min，Xtimate C18，3 μm，2.1 × 30 mm)。

LCMS (方法10-80AB，7 min，ESI)：ESI，10% AcCN/H_2O (0.04% TFA)，6 min，至80% AcCN/H_2O (0.04% TFA)，接著保持0.9 min；0.8 mL/min，Xtimate C18，3 μm，2.1 × 30 mm)。

本文所使用的一些縮寫如下：

DIPEA：二異丙基乙胺

DMAP：4-二甲胺基吡啶

DMF：二甲基甲醯胺

DCM：二氯甲烷

TFA：三氟乙酸

EDC：1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺

HATU：***O***-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-***N***,***N***,***N'***,***N'***-四甲鋁六氟磷酸鹽

HCTU：***O***-(6-氯苯并三唑-1-基)-***N***,***N***,***N'***,***N'***-四甲鋁六氟磷酸鹽

HOBt：羥基苯并三唑

pyBOP：(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鏻六氟磷酸鹽

DMDO：3,3-二甲基二環氧乙烷

DMP：戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)

THF：四氫呋喃

MeOH：甲醇

EtOAc：乙酸乙酯

Trt樹脂：2-氯三苯甲基氯化物樹脂

Rink醯胺樹脂：Rink醯胺(胺甲基)聚苯乙烯

Boc：第三丁氧羰基

CBz：苯甲氧羰基

Fmoc：[(***9H***-茀-9-基)甲氧基]羰基

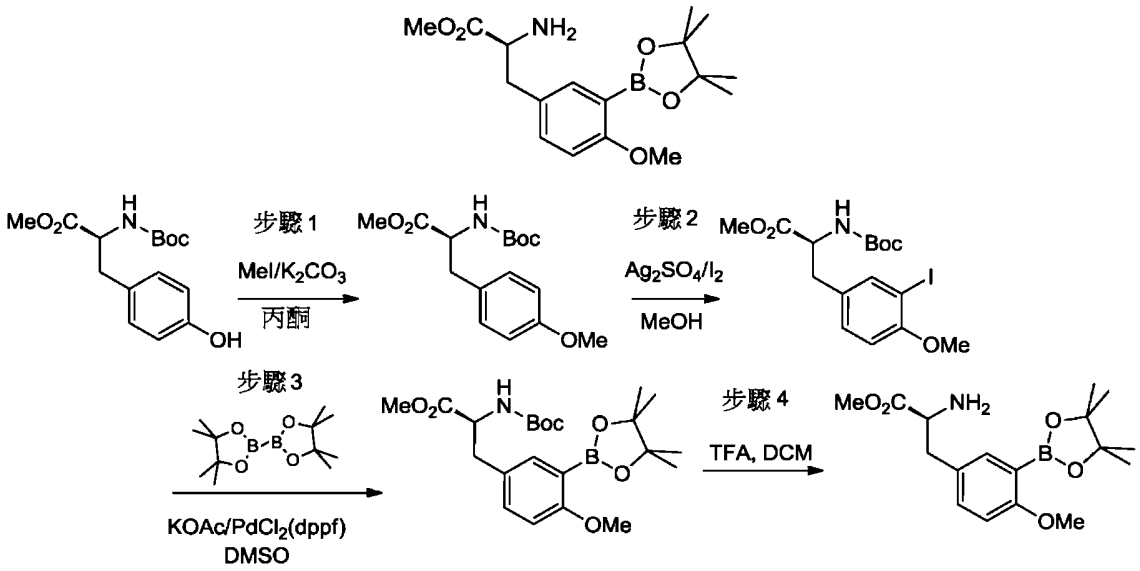
Teoc：三甲基矽烷基乙氧羰基

CDI：1,1'-羰基二咪唑

HFIP：1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇

TLC：薄層層析

實例**1**：合成**(S)-2-**胺基**-3-(4-**甲氧基**-3-(4,4,5,5-**四甲基**-1,3,2-**二氧硼喃**-2-**基**)**苯基**)**丙酸甲酯



步驟1：向(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-羥基苯基)丙酸甲酯(100 g，0.323 mol)於丙酮(2.0 L)中之溶液中添加K_2CO_3 (37 g，0.34 mol)。添加後，逐滴添加MeI (32 mL，0.97 mol)，且在室溫下攪拌反應混合物72小時且藉由TLC監測。反應尚未完成，因此將NaOH (0.1 eq)添加至反應混合物中。且在2小時後，反應完成。過濾固體並移除溶劑。殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用H_2O洗滌，用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮，得到(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-甲氧基苯基)丙酸甲酯(100 g，95.4%)。

步驟2：向(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-甲氧基苯基)丙酸甲酯(80 g，各40 g× 2，分兩批獨立批料執行，總計259 mmol)於甲醇(兩個燒瓶各1.5 L)中之溶液中依序添加Ag_2SO_4 (85 g，272 mmol，向每一燒瓶中添加½)及I_2 (72 g，283 mmol，向每一燒瓶中添加½)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。藉由LCMS監測反應。當所有(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺

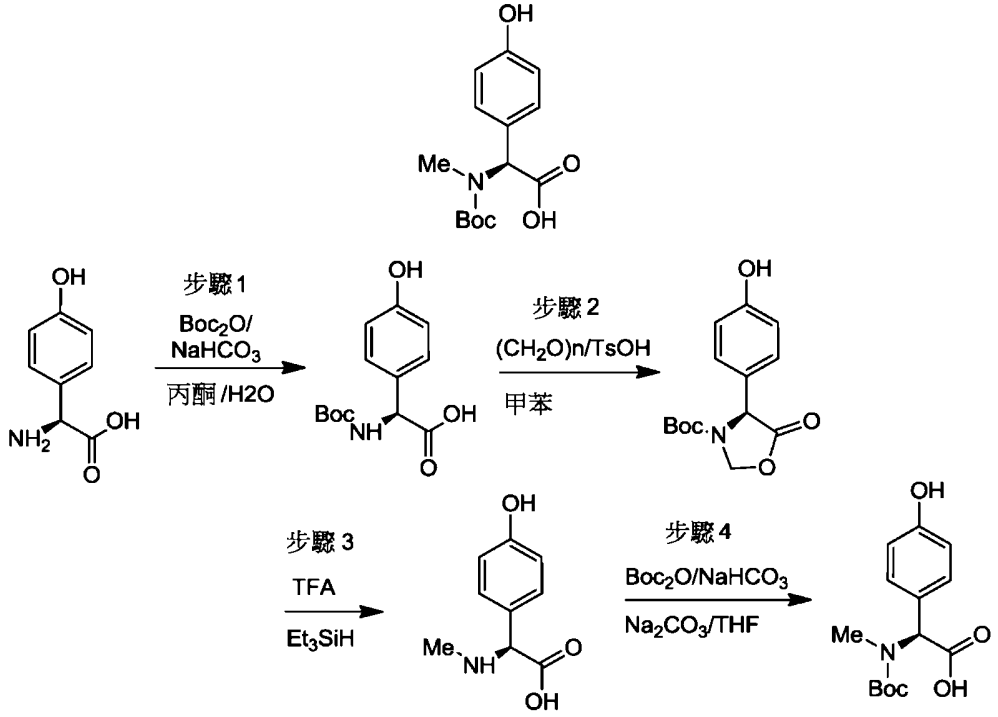
基)-3-(4-甲氧基苯基)丙酸甲酯均消耗時，接著添加10% (w/w)硫代硫酸鈉溶液直至反應物變為淺黃色。過濾固體且藉由旋轉蒸發法蒸發大部分甲醇。將水及乙酸乙酯添加至每一批料中。用乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。合併兩個批料之粗物質且其一起在矽膠上藉由急驟管柱層析法(25% 接著35%接著40%乙酸乙酯於己烷中)純化，得到(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-iodo-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯(97 g，89%)。

步驟3：在氬氣下，(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(3-碘-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯(92 g，各46 g，分兩批獨立批料執行，211 mmol)溶解於無水DMSO (1.5 L，每一批料添加½)中且向該溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(80.5 g，317 mmol，每一批料添加½)及KOAc (103 g，1.05 mol，每一批料添加½)。此混合物用氬氣脫氣二十分鐘，接著添加$Pd(dppf)Cl_2$ (4.6 g，6 mmol，每一批料添加½)。混合物用氬氣脫氣五次，接著保持在氬氣下，並加熱至80℃，保持3小時。TLC顯示反應完成，且將反應混合物冷卻至室溫並過濾。將反應混合物溶解於EA中並用H_2O洗滌。水層用乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物。接著合併各批料並且一起在矽膠上藉由急驟管柱層析法(3%乙酸乙酯於己烷中，接著20%至25%乙酸乙酯於己烷中)純化，得到(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)丙酸甲酯(70 g，76%)。

步驟4：將(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)丙酸甲酯(22 g，50.6 mmol)溶解於二氯甲烷(150 mL)中並用三氟乙酸(50 mL)處理。在室溫下攪拌反應混合物且

藉由HPLC監測反應。當所有起始物質均消耗時，蒸發溶劑，添加DCM且添加Na_2CO_3以中和TFA。過濾混合物，且濃縮溶液。將DCM添加至濃稠油狀物中，且混合物在0℃下冷卻1小時，此時過濾所形成之沈澱。濃縮濾液，得到(S)-2-胺基-3-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)丙酸甲酯。該物質不經進一步純化即使用。

實例**2**：合成**(S)-2-((**第三丁氧基羰基**)**胺基**)-2-(4-**羥基苯基**)**乙酸



步驟1：向(S)-2-胺基-2-(4-羥基苯基)乙酸(100 g，0.6 mol，1 eq)於丙酮(400 mL)及水(400 mL)之混合物中之經攪拌混合物中添加二碳酸二第三丁酯(130.5 g，0.6 mol，1 eq)及$NaHCO_3$ (75.4 g，0.9 mol，1.5 eq)。使混合物在25℃下攪拌隔夜。在HPLC顯示反應完成後，混合物用5%檸檬酸(約pH 3)酸化。過濾混合物且濾餅用水洗滌，接著乾燥，得到(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(4-羥基苯基)乙酸(140 g，87.5%)。粗產物不經進一步純化即直接使用。

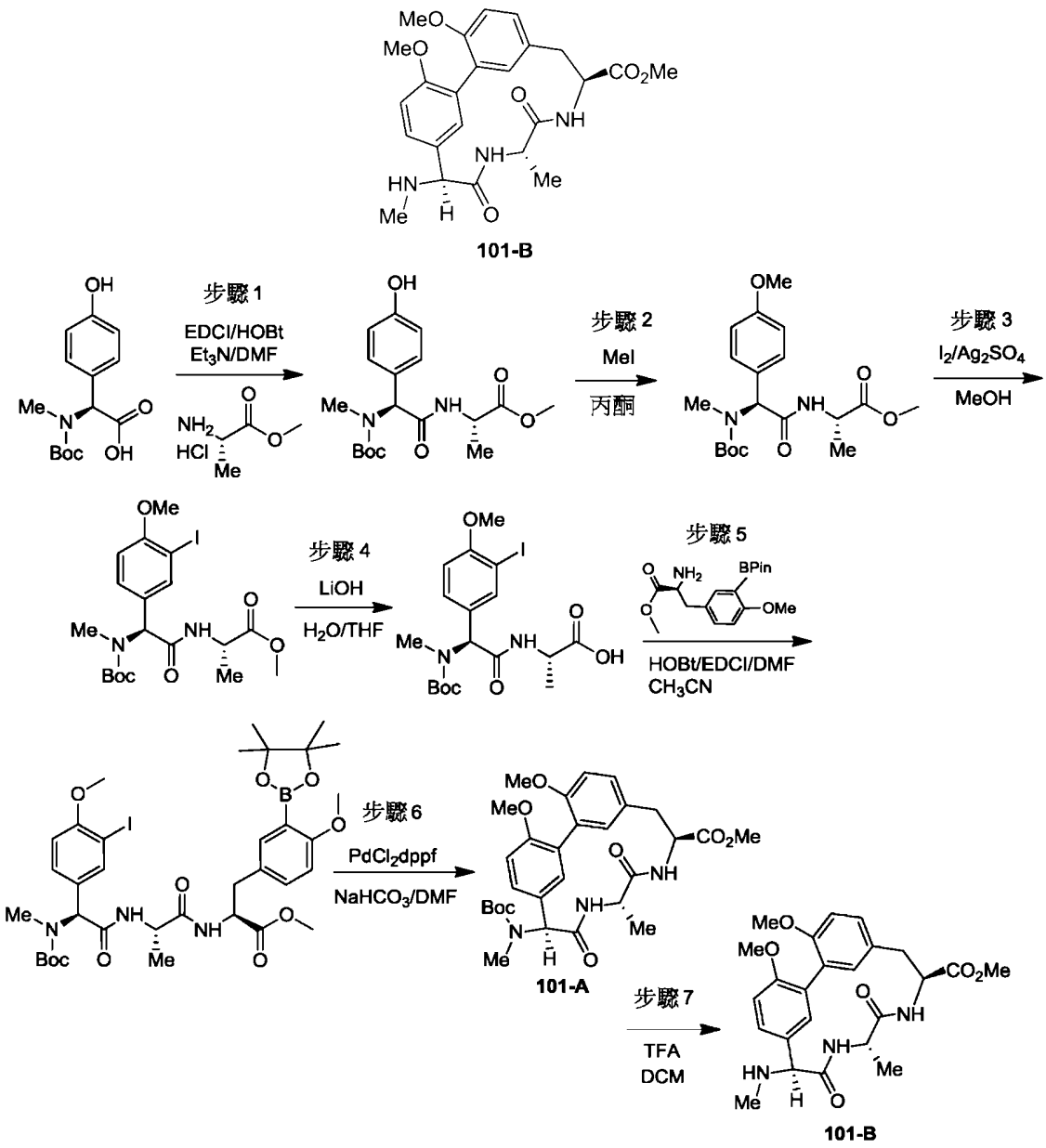
步驟2：向(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(4-羥基苯基)乙酸(45

g，0.17 mol)於無水苯(500 mL)中之溶液中添加三聚甲醛(75.6 g，0.84 mol，5 eq)及對甲苯磺酸(1.6 g，8.5 mmol，0.05 eq)。接著將附接有冷凝器之迪恩-斯達克裝置(Dean-Stark apparatus)安裝至燒瓶頂部且混合物在約120℃下加熱，直至LC-MS顯示反應完成。接著冷卻反應物並蒸發苯。殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用飽和$NaHCO_3$ (2 × 150 mL)洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，並過濾。移除溶劑，得到(S)-4-(4-羥基苯基)-5-側氧基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(36 g，76.5%)。

步驟3：在0℃下，將(S)-4-(4-羥基苯基)-5-側氧基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(36 g，0.13 mol，1 eq)溶解於三氟乙酸(75 mL)中，接著用三乙基矽烷(80 mL，4 eq)處理。在室溫下攪拌混合物隔夜。LC-MS顯示反應完成後，接著蒸發TFA，得到(S)-2-(4-羥基苯基)-2-(甲基胺基)乙酸，不經進一步純化即使用。

步驟4：將所得到的(S)-2-(4-羥基苯基)-2-(甲基胺基)乙酸溶解於水(85 mL)中，且向此溶液中添加固體$NaHCO_3$，直至pH值達到7。將溶液冷卻至0℃，接著添加Na_2CO_3，直至pH值達到9。將二碳酸二第三丁酯(28.3 g，1.0 eq)於THF (75 mL)中之溶液添加至混合物中。使混合物升溫至室溫，接著攪拌隔夜。HPLC顯示反應完成後，接著蒸發THF。水溶液用己烷萃取2次且接著用檸檬酸酸化至約pH 3-4。酸化之溶液接著用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到(S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-2-(4-羥基苯基)乙酸(35 g，97%，經2個步驟)。

實例**3**：合成化合物**101-B**



步驟1：向(S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-2-(4-羥基苯基)乙酸(35 g，0.12 mol)於DMF (300 mL)中之溶液中添加三乙胺(18.4 mL，0.14 mol，1.1 eq)、HOBt (16.2 g，0.12 mol，1 eq)、Ala-OMe HCl (19.5 g，0.14 mol，1.1 eq)及EDC (26.7 g，0.14 mol，1.1 eq)並攪拌反應隔夜。LC-MS顯示反應完成後，添加水及EtOAc。用EtOAc (3×150 mL)萃取水層，且合併之有機層用5%檸檬酸(pH - 3)、飽和$NaHCO_3$ (水溶液)、水及鹽水洗滌。合併之有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈白色泡沫狀之(S)-2-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-2-(4-羥基苯基)乙

醯胺基)丙酸甲酯(30 g，65.8%)。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟。

步驟2：向(S)-2-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-2-(4-羥基苯基)乙醯胺基)丙酸甲酯(30 g，82 mmol)於丙酮(400 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (56.6 g，0.41 mol，5 eq)及碘甲烷(20.8 mL，0.41 mol，5 eq)且在回流下攪拌反應隔夜。LC-MS顯示反應完成後，接著將反應物冷卻至室溫且過濾混合物。濃縮濾液且殘餘物溶解於水及乙酸乙酯中。用EtOAc (3 × 150 mL)萃取水相。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈白色泡沫狀之(S)-2-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-2-(4-甲氧基苯基)乙醯胺基)丙酸甲酯(28 g，90%)。

步驟3：向(S)-2-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-2-(4-甲氧基苯基)乙醯胺基)丙酸甲酯(85 g，0.22 mol，1 eq)於甲醇(1000 mL)中之溶液中依序添加Ag_2SO_4 (72.6 g，0.23 mol，1.05 eq)及I_2 (59.6 g，1.05 eq)。LC-MS顯示反應完成後，添加10% (w/w)硫代硫酸鈉溶液，直至反應物變為淺黃色。藉由旋轉蒸發法蒸發大部分甲醇且接著添加水及乙酸乙酯。用乙酸乙酯(3 × 300 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮，得到(S)-2-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-2-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙醯胺基)丙酸甲酯(100 g，88.5%)。

步驟4：向於THF (300 mL)中之(S)-2-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-2-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙醯胺基)丙酸甲酯(25 g，49.4 mmol，1 eq)中添加0.2 M LiOH (500 mL，98.8 mmol，2 eq)。攪拌溶液，直至TLC顯示所有起始物質已消耗。添加5%檸檬酸(pH - 3)以達到pH - 3且接著藉由旋轉蒸發法蒸發THF。用EtOAc (3 × 100 mL)萃取水層。合併之有

機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到(S)-2-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-2-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙醯胺基)丙酸(23 g，94.6%)，不經進一步純化即直接使用。

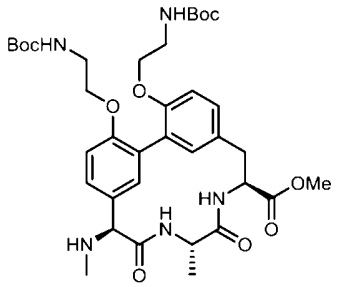
步驟5：向(S)-2-胺基-3-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)丙酸甲酯(6.5 g，19.4 mmol，1 eq)及(S)-2-((S)-2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-2-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙醯胺基)丙酸(10 g，20.3 mmol，1.05 eq)於乙腈:DMF (2.2:1, 168 mL)中之溶液中添加HOBt (6.5 g，48.5 mmol，2.5 eq)及EDC (8.1 g，42.7 mmol，2.2 eq)。在室溫下攪拌反應隔夜。LC-MS顯示反應完成後，添加稀檸檬酸(pH- 3)且用EtOAc (3 × 150 mL)萃取水層。合併之有機層接著用飽和$NaHCO_3$溶液、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾混合物且濃縮濾液，得到粗產物(6S,9S,12S)-6-(3-碘-4-甲氧基苯基)-12-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)-2,2,5,9-四甲基-4,7,10-三側氧基-3-氧雜-5,8,11-三氮雜十三烷-13-酸甲酯，不經進一步純化即直接使用。

步驟6：將(6S,9S,12S)-6-(3-碘-4-甲氧基苯基)-12-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲基)-2,2,5,9-四甲基-4,7,10-三側氧基-3-氧雜-5,8,11-三氮雜十三烷-13-酸甲酯(16 g，19.4 mmol，1 eq)及$NaHCO_3$ (16.3 g，0.19 mol)密封於帶有冷凝器之燒瓶中並使其處於氬氣氛圍下。在圓底燒瓶中，經由用真空與Ar循環淨化DMF (600 mL)若干次。接著將$PdCl_2$(dppf) (3.3 g，4.5 mmol)添加至DMF中。接著用Ar使DMF溶液脫氣15分鐘。接著經由注射器將$PdCl_2$(dppf)溶解於DMF中之溶液轉移至含有基質及$NaHCO_3$之燒瓶中。所得混合物再經歷若干次真空與Ar之循環，接著加熱至120℃隔夜。LCMS顯示反應完成後，真空蒸發

DMF。粗物質經歷簡短的管柱層析法 (40% EA於PE中)以移除大部分Pd物質且接著藉由製備型HPLC純化，得到化合物101-A (2.1 g，經兩個步驟19.5%)。

步驟7：向化合物101-A (2.1 g，3.78 mmol)於DCM (25 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (2 mL)。經由TLC監測反應且當起始物質耗盡時，真空蒸發溶劑。接著將殘餘物溶解於EtOAc中且有機層用飽和$NaHCO_3$ (10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮，得到化合物101-B (1.7 g，98.8%)。MS (ESI) ***m/z*** 456.2 $(M + H)^+$。

實例**4**：合成化合物**101-G**



101-G

步驟1：描述甲氧基保護基之移除且稱為通用方法1。在N_2下，在0℃下向化合物101-B (5.0 g，11.0 mmol)於EtSH (116 mL，1.61 mol)中之溶液中緩慢添加$AlBr_3$ (165 mL，165 mmol)。攪拌混合物18小時。減壓移除揮發性物質且殘餘物藉由水(50 mL)淬滅，再用DCM (20 mL × 3)洗滌。水層藉由製備型HPLC(乙腈 1-20% /含0.1% TFA之水)純化，得到呈白色固體狀之化合物101-C (4.5 g，99.2%產率)。

步驟2：向化合物101-C (4.7 g，8.9 mmol)於1,4-二噁烷/H_2O (9:1，165 mL)中之溶液中逐滴添加1 N NaOH，直至約pH 11。接著添加Cbz-OSu (6.66 g，26.7 mmol)溶解於1,4-二噁烷 (50 mL)中之溶液。攪拌1小時後，接著將NaOH (1.07 g，26.7 mmol)添加至反應物中，隨後添加

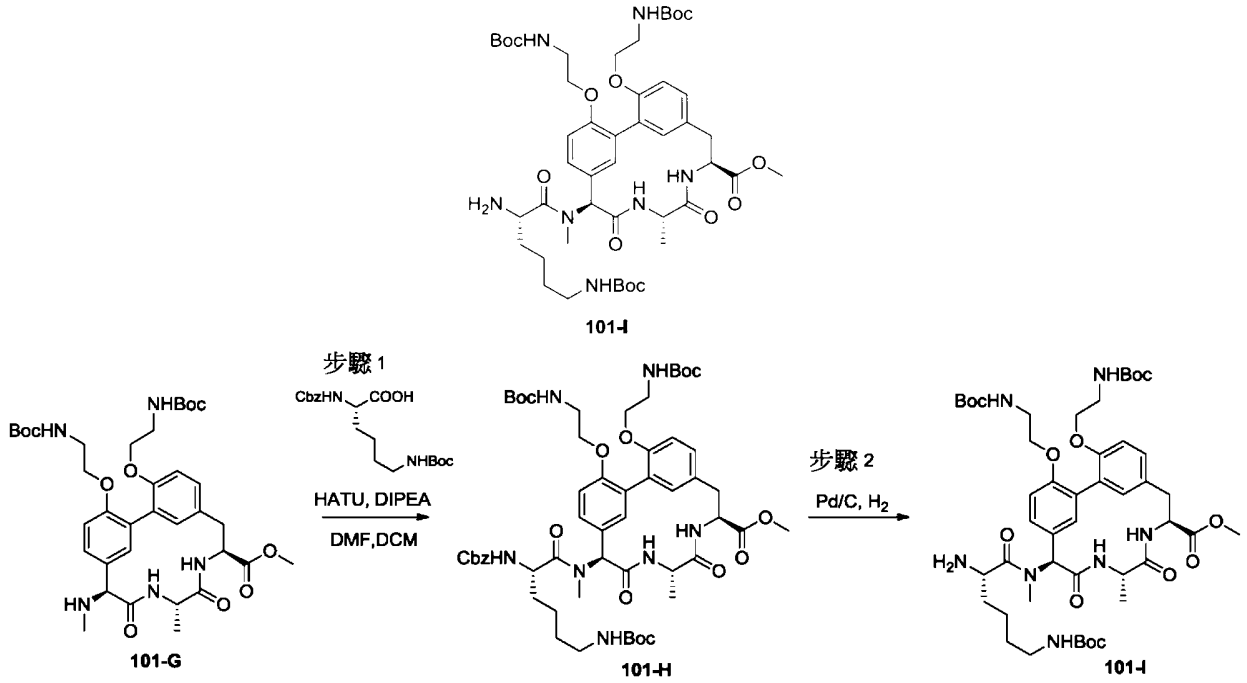
MeOH (60 mL)。使由此得到的攪拌混合物20分鐘。接著向反應物中添加稀檸檬酸(10% v/v，50 mL)，用EtOAc (3 × 150 mL)萃取水層且合併之有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮，得到粗產物。殘餘物用DCM (50 mL)稀釋且過濾懸浮液，得到所需化合物(3.2 g)。濃縮DCM相且殘餘物藉由矽膠管柱(於EtOAc中之10~20%甲醇溶離)純化，得到所需化合物(1.0 g)。合併批料得到呈白色固體狀之化合物101-D (4.2 g，86.1%產率)。

步驟3：向化合物101-D (4.3 g，7.85 mmol)中添加1.25M HCl之MeOH溶液(128 mL)且在0℃下攪拌反應。移除揮發性物質，得到呈白色固體狀之化合物101E (4.15 g，94.1%產率)，直接用於下一步驟中。

步驟4：描述酚基之雙烷基化且稱為通用方法2。在0℃下，向化合物101-E (3.9 g，6.94 mmol)及K_2CO_3 (14.4 g，104 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加2-溴乙基胺基甲酸第三丁酯(15.6 g，69.5 mmol)。混合物在室溫下攪拌48小時。過濾混合物且濾液用EtOAc (500 mL)稀釋。EtOAc層用鹽水(2 × 400 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由二氧化矽層析法(溶劑梯度：0-60% EtOAc於石油醚中)純化，得到呈白色固體狀之化合物101-F (4.8 g，81.5%產率)。

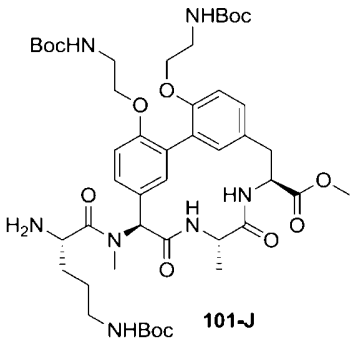
步驟5：描述Cbz保護基之氫化且稱為通用方法3。在室溫下，向化合物101-F (4.8 g，5.7 mmol)於MeOH (100 mL)中之溶液中添加在碳上之10% Pd/C (1.26 g，1.18 mmol)。在氫氣氛圍(15 psi)下，在相同溫度下攪拌反應混合物1小時。接著濃縮濾液，得到呈白色固體狀之化合物101-G (4.0 g，99%產率)。

實例**5**：合成化合物**101-I**、**101-J**、**101-K**及**101-L**



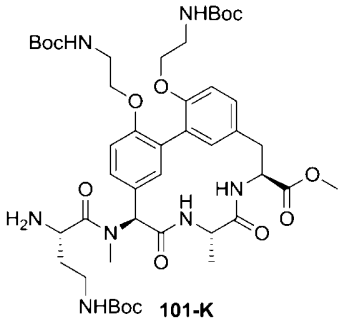
步驟1：描述Cbz保護之胺基酸與胺之偶合且稱為通用方法4。在0℃下，向化合物101-G (3.5 g，4.9 mmol)及(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-6-((第三丁氧基羰基)胺基)己酸(2.4 g，6.4 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加HATU (3.7 g，9.8 mmol)及DIPEA (1.9 g，14.7 mmol)。使所得混合物逐漸升溫至室溫且攪拌2小時。用DCM (100 mL)稀釋反應混合物，用鹽水(100 mL × 3)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由二氧化矽管柱層析法純化，得到呈白色固體狀之化合物101-H (5.3 g，99%產率)。

步驟2：使用通用方法3 (實例4)，使用化合物101-H (1.5 g，1.4 mmol)執行氫化步驟，得到呈白色固體狀之化合物101-I (1.2 g，93%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.711, $[M + H]^+$ = 942.6。



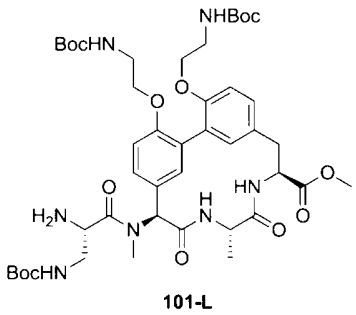
101-J

化合物101-J係使用實例5中之條件，由化合物101-G及(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)戊酸製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.841, $[M + H]^+$ = 928.4。



101-K

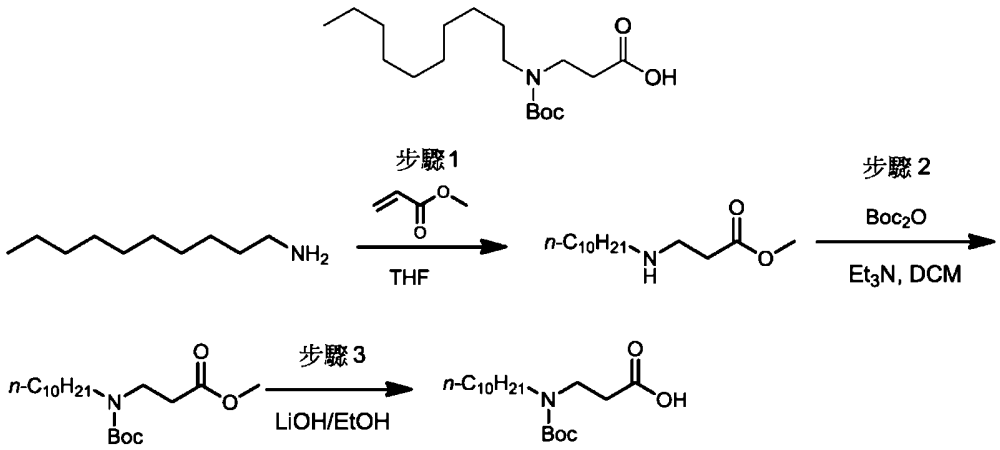
化合物101-K係使用實例5中之條件，由化合物101G及(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁酸製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.838, $[M + H]^+$ = 914.5。



101-L

化合物101-L係使用實例5中之條件，由化合物101G及(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.833, $[M + H]^+$ = 900.5。

實例**6**：合成**3-((**第三丁氧基羰基**)(**癸基**)**胺基**)**丙酸



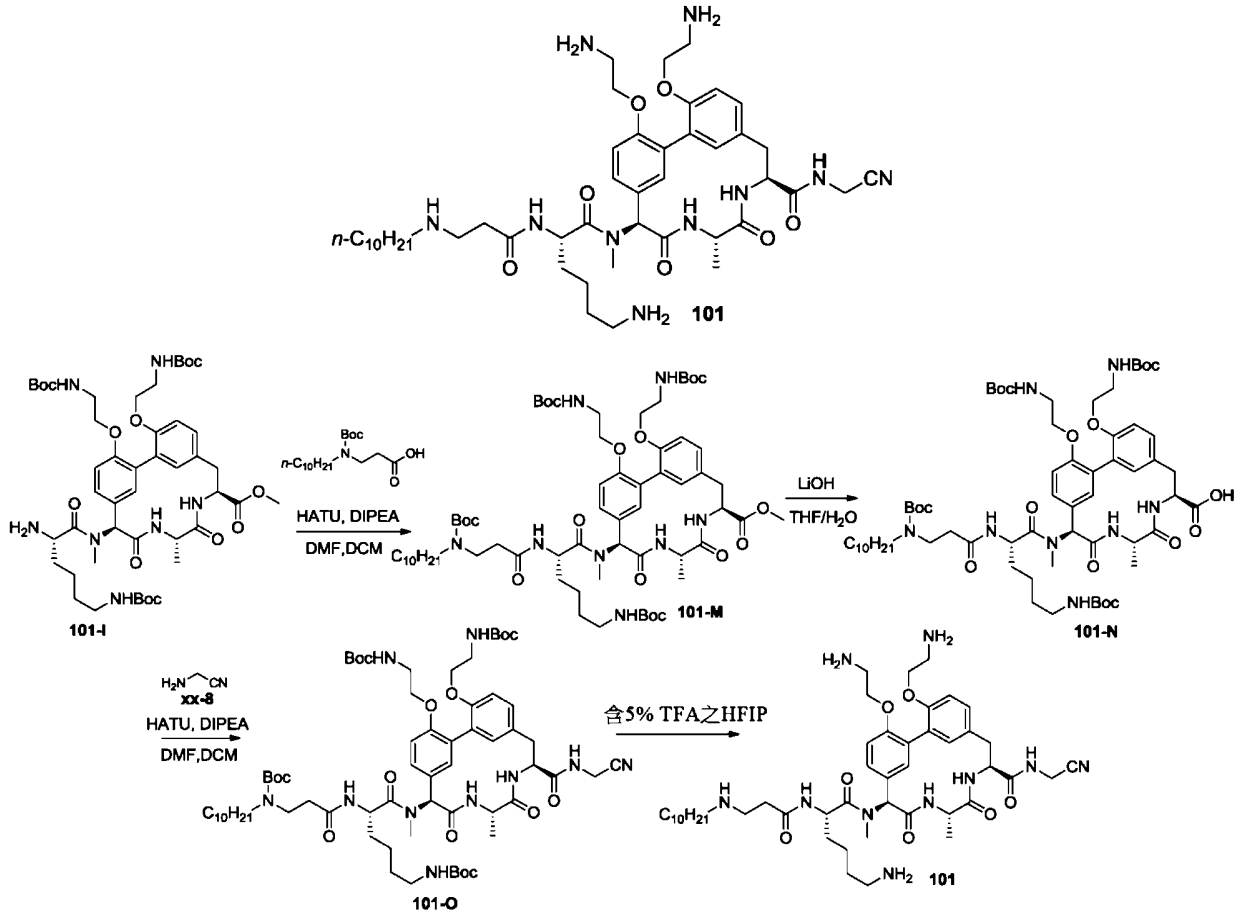
在0℃下，向丙烯酸甲酯(2.2 g，26 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加癸-1-胺(6 g，38 mmol)於THF (20 mL)中之溶液。反應混合物在30℃下攪拌48小時。濃縮所得溶液，得到3-(癸基胺基)丙酸甲酯(6.4 g)。

步驟2：在0℃下，向粗3-(癸基胺基)丙酸甲酯(6.4 g，15 mmol)及Et_3N (4 g，40 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中逐滴添加 Boc_2O (5.7 g，26 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液。接著使反應混合物逐漸升溫至30℃並攪拌18小時。反應完成後，添加H_2O (50 mL)且所得水層進一步用DCM (50 mL*2)萃取。濃縮合併之有機層且殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc=50/1~20/1)純化，得到呈無色油狀之3-((第三丁氧基羰基)(癸基)胺基)丙酸甲酯(6.5 g，73%)。

步驟3：在0℃下，向3-((第三丁氧基羰基)(癸基)胺基)丙酸甲酯(8.2 g，23.9 mmol，粗品)於EtOH (40 mL)中之溶液中添加LiOH (1.15 g，48 mmol)於H_2O (20 mL)中之溶液。接著使反應混合物逐漸升溫至30℃並攪拌18小時。反應完成後，減壓移除EtOH。接著用6 N HCl將所得水溶液調至pH=2~3，隨後用EtOAc (50 mL *3)萃取。合併之EtOAc層經Na_2SO_4乾燥，並濃縮，得到呈無色油狀之3-((第三丁氧基羰基)(癸基)胺基)丙酸(7 g，88.6%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 3.47-3.43 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 3.19-3.15 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 2.61 (brs, 2H), 1.51-1.39 (m, 11H), 1.24-

1.22 (m, 14H), 0.88-0.84 (t, *J*=6.8Hz, 3H)。

實例**7**：合成化合物**101**



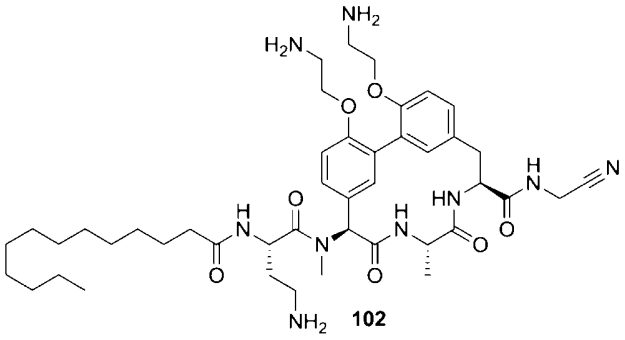
步驟1：將通用方法4 (實例5)應用於化合物101-I (1.0 g，1.27 mmol)及3-((第三丁氧基羰基)(癸基)胺基)丙酸(504 mg，1.53 mmol)，得到呈白色固體狀之化合物101-M (1.3 g，82%產率)。

步驟2：酯經氫氧化鋰水解得到酸描述且稱為通用方法5。在0℃下，向化合物101-M (1.3 g，1.04 mmol)於THF/H_2O (40 mL，1:1)中之溶液中添加LiOH單水合物(87 mg，2.07 mmol)。使混合物逐漸升溫至室溫並攪拌1小時。減壓移除大部分THF且用飽和檸檬酸將所得混合物調至pH=5，再藉由EtOAc (30 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮，得到呈白色固體狀之化合物101-N (1.1 g，86%產率)。

步驟3及4：描述胺基腈與羧酸偶合且隨後Boc保護基脫除且稱為通用方法6。在攪拌下，在0℃下向化合物101-N (180 mg，0.15 mmol)、胺基乙腈鹽酸鹽(31 mg，0.33 mmol)及DIPEA (38 mg，0.29 mmol)於DCM/DMF (3 mL，2:1)中之溶液中添加HATU (56 mg，0.15 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌1小時。減壓移除大部分DCM且將殘餘物傾入水(10 mL)中，用EtOAc (20 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到殘餘物，藉由急驟管柱層析法純化，得到呈白色固體狀之化合物101-O (140 mg，76%)。

將化合物101-O (130 mg，0.10 mmol)添加至含5% TFA之HFIP (6.5 mL)中且混合物在室溫下攪拌2小時。減壓移除揮發性物質且所得粗品用DMF (5mL)再溶解，用固體$NaHCO_3$中和。接著藉由HPLC純化濾液，得到呈白色固體狀之化合物101 (54 mg，60%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.710, $M+H^+$ = 877.6; ^{1}HNMR (400 MHz, MeOH-***d***4) δ 8.51 (brs, 2H, HCOOH), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.20 (d, ***J***=8 Hz, 1H), 7.18 (d, ***J***=8 Hz, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.82-4.79 (m, 3H), 4.28-4.20 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.33-3.26 (m, 2H), 3.26-3.16 (m, 5H), 3.16-3.12 (m, 1H), 3.11-2.95 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.73-2.66 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 6H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.50-1.16 (m, 18H), 0.92 (t, ***J***=6.8 Hz, 3H)。

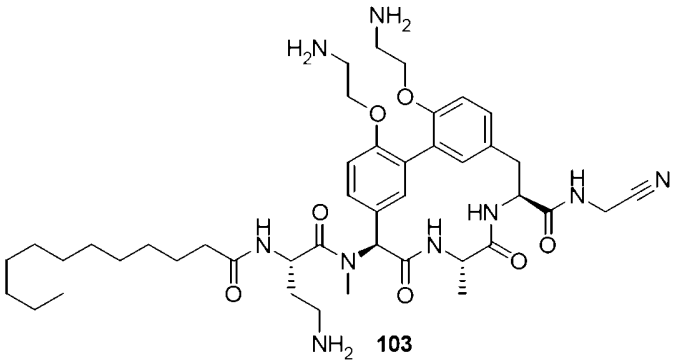
實例**8**：合成化合物**102**



102

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物102(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.766 min, $[M + H]^+$ = 834.4。

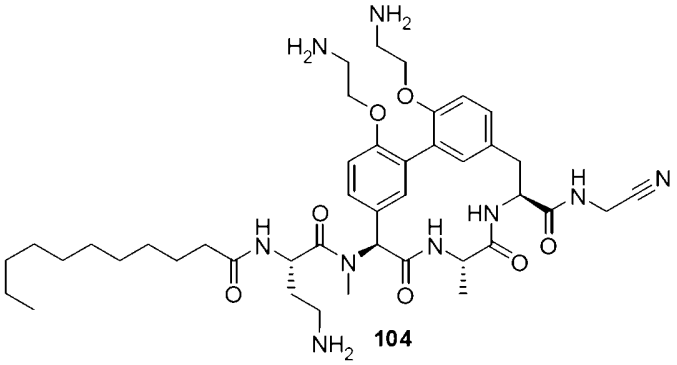
實例**9**：合成化合物**103**



103

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物103(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.747 min, $[M + H]^+$ = 820.4。

實例**10**：合成化合物**104**

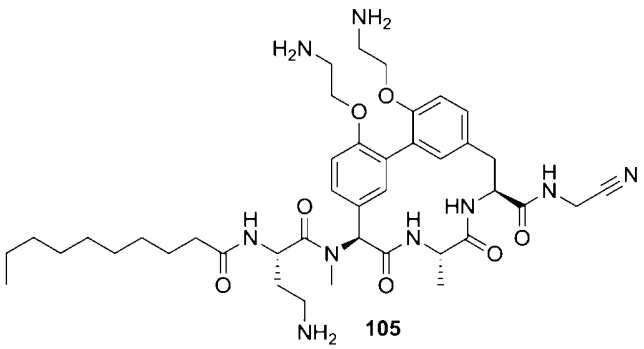


104

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物104(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.725 min, $[M + H]^+$ =

806.5。

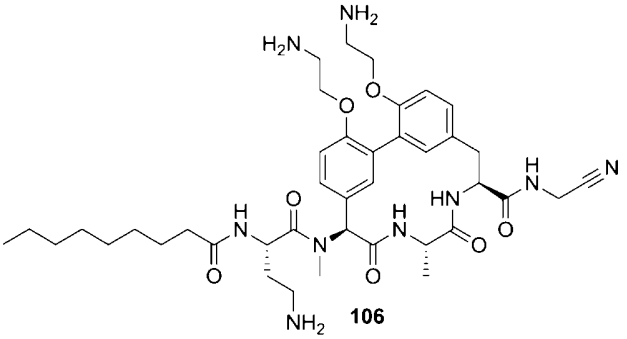
實例**11**：合成化合物**105**



105

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物105 (甲酸鹽)，產率50%。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.709 min, $[M + H]^+$ = 792.3。

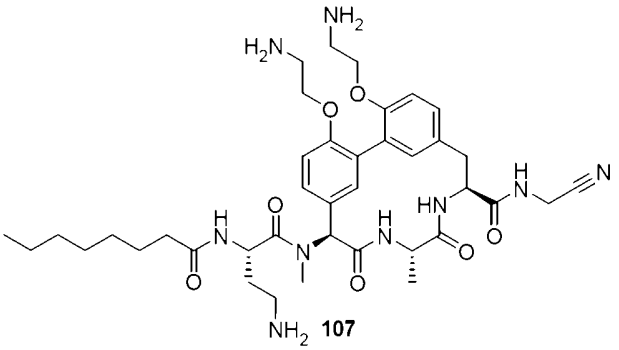
實例**12**：合成化合物**106**



106

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物106 (甲酸鹽)，產率43%。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.681 min, $[M + H]^+$ = 778.3。

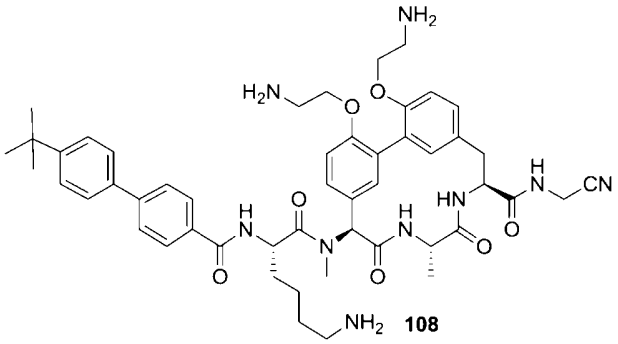
實例**13**：合成化合物**107**



107

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物107 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.652 min, $[M + H]^+$ = 764.4。

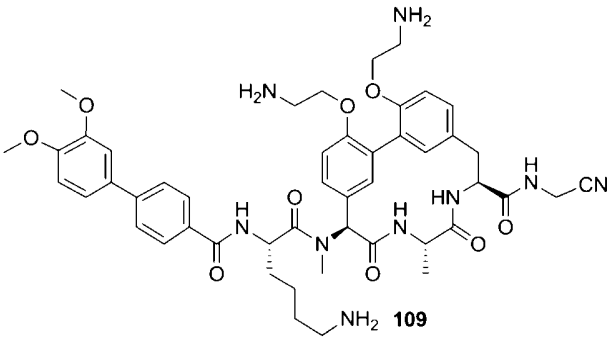
實例**14**：合成化合物**108**



108

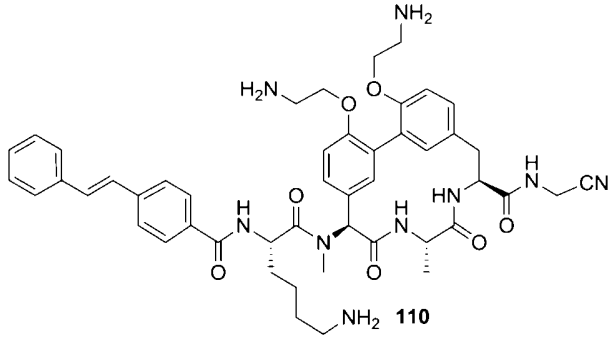
化合物108 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LC-MS: m/z = 902 $[M + H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (d, ***J*** = 7.7 Hz, 1H), 9.00 (d, ***J*** = 5.1 Hz, 1H), 8.80 (dd, ***J*** = 23.6, 7.8 Hz, 1H), 8.39 (d, ***J*** = 7.9 Hz, 1H), 8.01 (dd, ***J*** = 15.0, 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, ***J*** = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.04 (dd, ***J*** = 21.3, 7.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.84 (dd, ***J*** = 13.5, 7.8 Hz, 1H), 4.79 - 4.74 (m, 1H), 4.69 (dd, ***J*** = 15.3, 8.2 Hz, 1H), 4.48 (d, ***J*** = 6.8 Hz, 1H), 4.17 (d, ***J*** = 5.6 Hz, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 4H), 3.19 (d, ***J*** = 16.0 Hz, 1H), 3.01 (d, ***J*** = 17.3 Hz, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 5H), 2.80 (s, 3H), 2.74 (dd, ***J*** = 18.2, 7.5 Hz, 2H), 1.94 - 1.72 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.53 - 1.37 (m, 2H), 1.33 (d, ***J*** = 3.7 Hz, 9H), 1.20 (d, ***J*** = 6.6 Hz, 3H)。

實例**15**：合成化合物**109**



化合物109 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LC-MS: m/z = 906 $[M + H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.76 - 8.68 (m, 2H), 8.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.86 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 2H), 4.18 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.10 (dq, J = 12.3, 5.9, 5.1 Hz, 4H), 3.84 (d, J = 23.8 Hz, 6H), 3.17 (s, 1H), 3.01 (dt, J = 10.6, 5.6 Hz, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.77 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

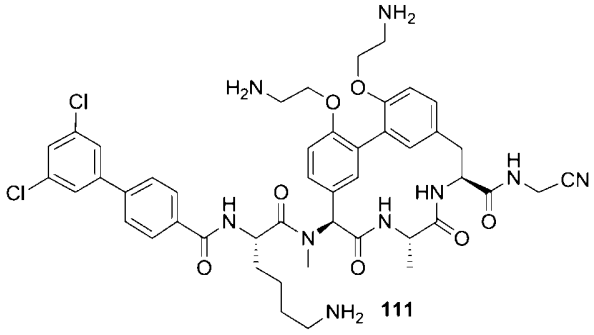
實例**16**：合成化合物**110**



化合物110 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LC-MS: m/z = 872 $[M + H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.70 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 8.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m,

3H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.16 (d, ***J*** = 1.3 Hz, 2H), 7.08 (d, ***J*** = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.84 (d, ***J*** = 7.2 Hz, 1H), 4.72 (dd, ***J*** = 17.1, 9.2 Hz, 2H), 4.19 (d, ***J*** = 5.9 Hz, 2H), 4.17 - 4.06 (m, 4H), 3.18 (s, 1H), 3.05 (dt, ***J*** = 10.9, 5.9 Hz, 5H), 2.80 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 1.77 (d, ***J*** = 7.7 Hz, 2H), 1.59 (d, ***J*** = 7.3 Hz, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.21 (d, ***J*** = 6.7 Hz, 3H)。

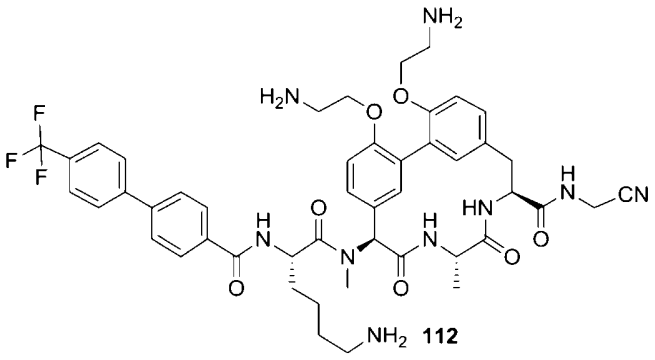
實例**17**：合成化合物**111**



111

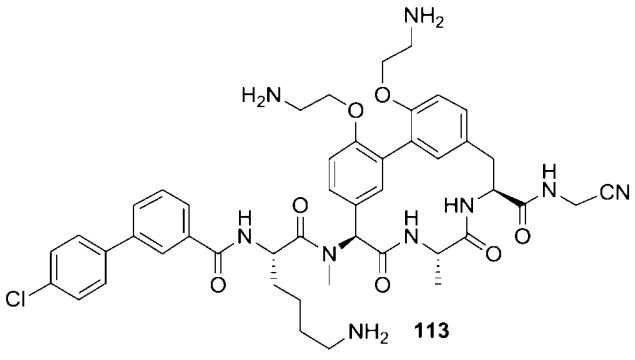
化合物111 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LC-MS: m/z = 914 $[M + H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (d, ***J*** = 8.0 Hz, 1H), 8.83 (d, ***J*** = 7.8 Hz, 1H), 8.70 (t, ***J*** = 5.6 Hz, 1H), 8.37 (d, ***J*** = 9.0 Hz, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.83 (dd, ***J*** = 5.6, 1.9 Hz, 2H), 7.68 (t, ***J*** = 1.8 Hz, 1H), 7.22 (d, ***J*** = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, ***J*** = 1.3 Hz, 2H), 7.07 (d, ***J*** = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (d, ***J*** = 1.9 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.86 (d, ***J*** = 7.3 Hz, 1H), 4.72 (dd, ***J*** = 16.4, 9.0 Hz, 2H), 4.18 (d, ***J*** = 5.9 Hz, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 4H), 3.17 (s, 1H), 3.01 (q, ***J*** = 5.3 Hz, 5H), 2.80 (s, 3H), 2.79 (d, ***J*** = 2.2 Hz, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.20 (d, ***J*** = 6.7 Hz, 3H)。

實例**18**：合成化合物**112**



化合物112 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LC-MS: m/z = 914 $[M + H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.70 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 4H), 7.22 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.90 - 4.82 (m, 1H), 4.80 - 4.66 (m, 2H), 4.18 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.12 - 4.05 (m, 4H), 3.17 (s, 1H), 2.99 (dt, J = 9.7, 5.3 Hz, 5H), 2.81 (s, 3H), 2.81 - 2.77 (m, 2H), 1.79 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

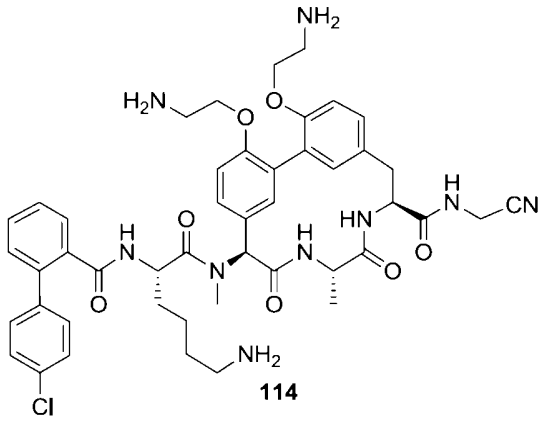
實例**19**：合成化合物**113**



化合物113 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LC-MS: m/z = 880 $[M + H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.73 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J

= 9.0 Hz, 1H), 8.21 (t, ***J*** = 1.9 Hz, 1H), 7.93 - 7.80 (m, 4H), 7.64 - 7.57 (m, 3H), 7.19 (ddd, ***J*** = 15.7, 8.7, 2.5 Hz, 2H), 7.04 (dd, ***J*** = 12.0, 8.5 Hz, 2H), 6.72 (t, ***J*** = 2.3 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.93 - 4.85 (m, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 2H), 4.18 (d, ***J*** = 5.7 Hz, 2H), 4.02 (dd, ***J*** = 11.1, 5.5 Hz, 4H), 3.19 (d, ***J*** = 18.3 Hz, 1H), 3.01 - 2.88 (m, 5H), 2.78 (s, 5H), 1.77 (d, ***J*** = 16.9 Hz, 2H), 1.59 (q, ***J*** = 7.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.20 (d, ***J*** = 6.8 Hz, 3H)。

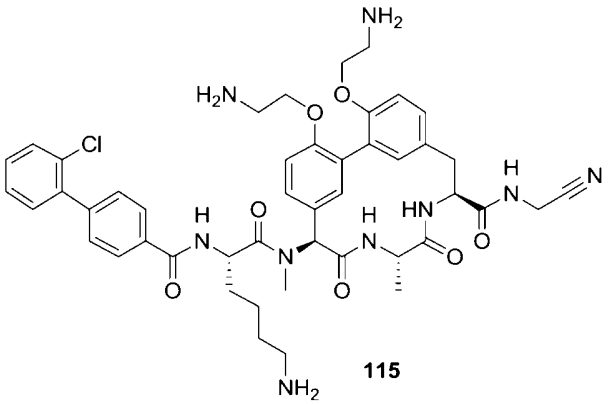
實例**20**：合成化合物**114**



114

化合物114 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LC-MS: m/z = 880 $[M + H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (d, ***J*** = 8.0 Hz, 1H), 8.79 (d, ***J*** = 7.5 Hz, 1H), 8.71 (t, ***J*** = 5.7 Hz, 1H), 8.36 (d, ***J*** = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (ddd, ***J*** = 7.6, 6.2, 2.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 7H), 7.23 (dd, ***J*** = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.99 (dd, ***J*** = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.76 - 6.69 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 2H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.19 (d, ***J*** = 5.9 Hz, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 4H), 3.19 (s, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 5H), 2.78 (d, ***J*** = 8.5 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.67 - 1.49 (m, 4H), 1.38 - 1.28 (m, 2H), 1.21 (d, ***J*** = 6.7 Hz, 3H)。

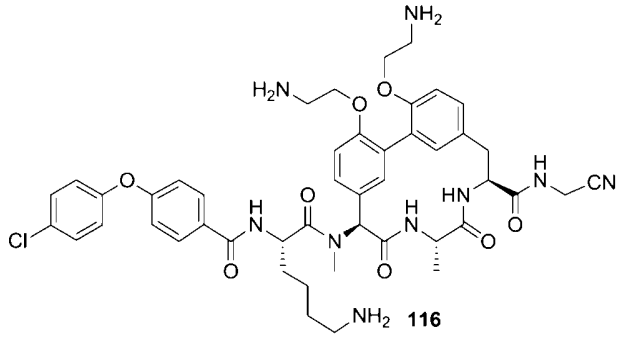
實例**21**：合成化合物**115**



115

化合物115 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LC-MS: m/z = 880 $[M + H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (d, ***J*** = 8.0 Hz, 1H), 8.81 (d, ***J*** = 7.9 Hz, 1H), 8.70 (t, ***J*** = 5.6 Hz, 1H), 8.35 (d, ***J*** = 8.9 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.16 (d, ***J*** = 1.3 Hz, 2H), 7.08 (d, ***J*** = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (d, ***J*** = 3.3 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.90 - 4.83 (m, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 2H), 4.19 (d, ***J*** = 6.0 Hz, 2H), 4.13 (dd, ***J*** = 10.5, 5.2 Hz, 4H), 3.18 (s, 1H), 3.06 (dq, ***J*** = 9.7, 5.4 Hz, 5H), 2.82 (s, 3H), 2.80 (s, 2H), 1.78 (d, ***J*** = 7.6 Hz, 2H), 1.59 (d, ***J*** = 7.1 Hz, 2H), 1.50 (s, 2H), 1.21 (d, ***J*** = 6.8 Hz, 3H)。

實例**22**：合成化合物**116**

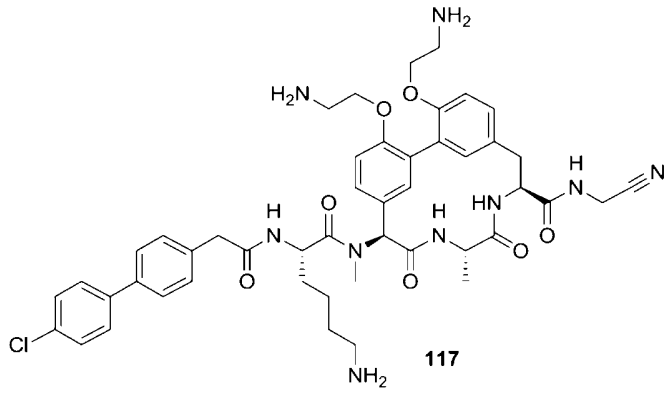


116

化合物116 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LC-MS: m/z = 896 $[M + H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (d, ***J*** = 7.9 Hz, 1H), 8.74 (t, ***J*** = 5.6 Hz, 1H), 8.66 (d, ***J*** = 7.7 Hz, 1H), 8.36 (d, ***J***

= 8.9 Hz, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 7H), 6.76 - 6.69 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.83 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 2H), 4.18 (d, ***J*** = 5.9 Hz, 2H), 4.09 (dd, ***J*** = 10.9, 5.6 Hz, 4H), 3.19 (d, ***J*** = 16.6 Hz, 1H), 2.98 (dt, ***J*** = 11.0, 5.4 Hz, 5H), 2.79 (s, 3H), 2.78 (s, 2H), 1.75 (q, ***J*** = 7.6 Hz, 2H), 1.58 (dq, ***J*** = 15.2, 7.4 Hz, 2H), 1.44 (dq, ***J*** = 15.0, 7.3 Hz, 2H), 1.20 (d, ***J*** = 6.7 Hz, 3H)。

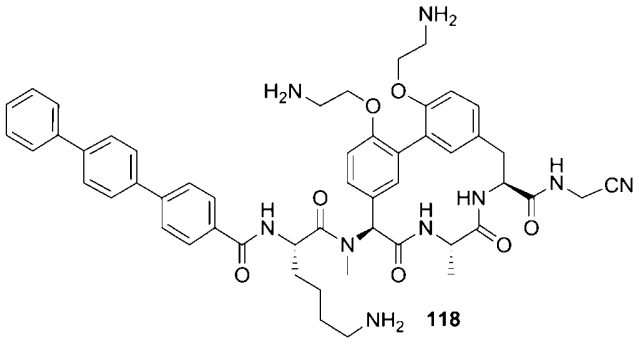
實例**23**：合成化合物**117**



117

化合物117 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LC-MS: m/z = 894 $[M + H]^+$。

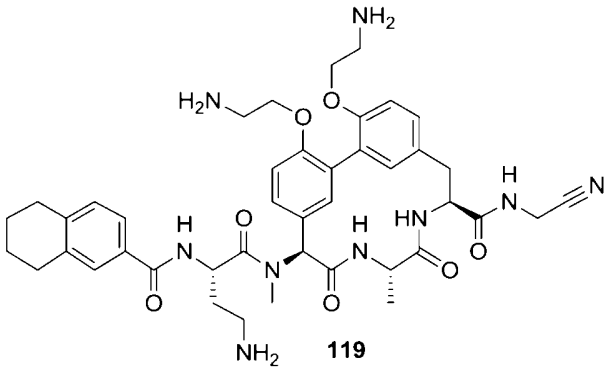
實例**24**：合成化合物**118**



118

化合物118 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LC-MS: m/z = 922 $[M + H]^+$。

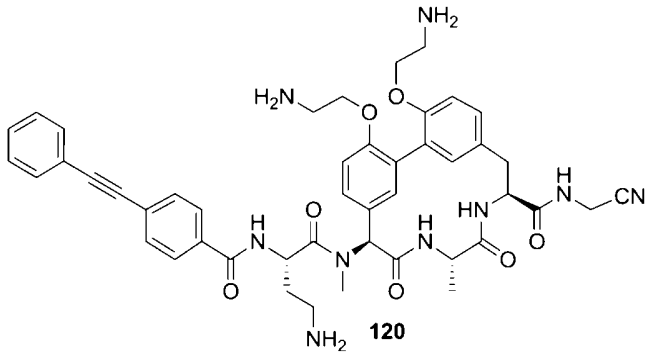
實例**25**：合成化合物**119**



119

化合物119 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LC-MS: m/z = 796 $[M + H]^+$。

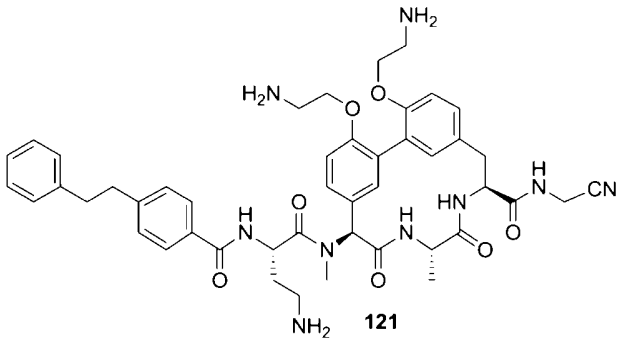
實例**26**：合成化合物**120**



120

化合物120 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LC-MS: m/z = 842 $[M + H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (d, ***J*** = 7.8 Hz, 1H), 9.01 (d, ***J*** = 7.3 Hz, 1H), 8.82 (t, ***J*** = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (d, ***J*** = 8.9 Hz, 1H), 7.99 (d, ***J*** = 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 3H), 7.22 - 7.08 (m, 3H), 7.04 (d, ***J*** = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (d, ***J*** = 2.5 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.74 (dt, ***J*** = 15.5, 8.9 Hz, 2H), 4.17 (d, ***J*** = 5.8 Hz, 2H), 4.00 (dd, ***J*** = 11.9, 6.4 Hz, 4H), 3.18 (d, ***J*** = 16.0 Hz, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.88 (d, ***J*** = 8.9 Hz, 6H), 2.77 (s, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.19 (d, ***J*** = 6.7 Hz, 3H)。

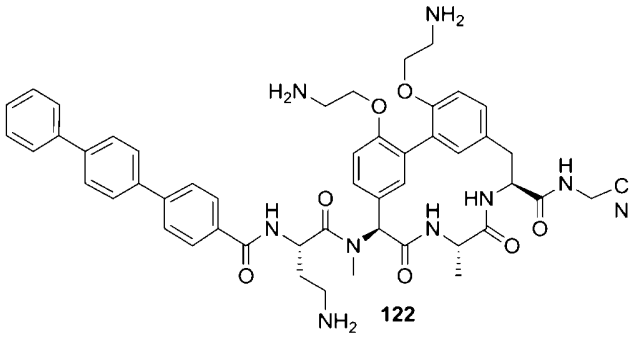
實例**27**：合成化合物**121**



121

化合物121 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LC-MS: m/z = 846 $[M + H]^+$。

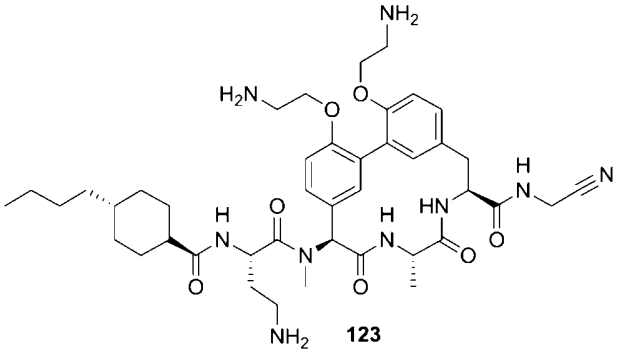
實例**28**：合成化合物**122**



122

化合物122 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LC-MS: m/z = 894 $[M + H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (dd, ***J*** = 7.6, 4.4 Hz, 2H), 8.70 (t, ***J*** = 5.6 Hz, 1H), 8.42 (d, ***J*** = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, ***J*** = 8.5 Hz, 2H), 7.91 - 7.79 (m, 5H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.22 (dt, ***J*** = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, ***J*** = 8.6 Hz, 2H), 7.07 (d, ***J*** = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (t, ***J*** = 2.3 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.02 (q, ***J*** = 7.3 Hz, 1H), 4.79 - 4.70 (m, 2H), 4.18 (d, ***J*** = 5.9 Hz, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 4H), 3.20 (d, ***J*** = 18.2 Hz, 1H), 3.06 - 2.92 (m, 9H), 2.77 (s, 3H), 2.07 (dd, ***J*** = 20.0, 12.5 Hz, 2H), 1.21 (d, ***J*** = 6.7 Hz, 3H)。

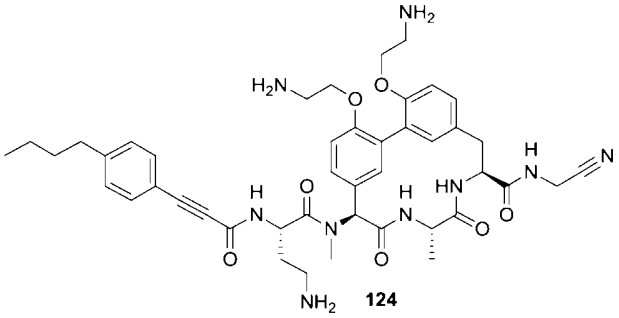
實例**29**：合成化合物**123**



123

化合物123 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LC-MS: m/z = 804 $[M + H]^+$。

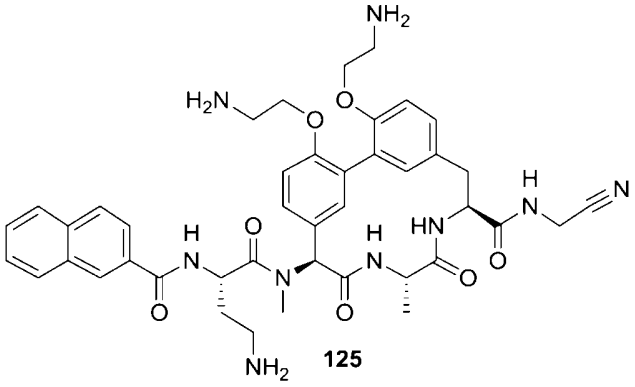
實例**30**：合成化合物**124**



124

化合物124 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LC-MS: m/z = 822 $[M + H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (d, ***J*** = 7.5 Hz, 1H), 8.96 (d, ***J*** = 7.9 Hz, 1H), 8.70 (t, ***J*** = 5.7 Hz, 1H), 8.39 (d, ***J*** = 9.0 Hz, 1H), 7.51 (d, ***J*** = 8.2 Hz, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.22 (dd, ***J*** = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.73 (td, ***J*** = 15.9, 14.1, 9.1 Hz, 2H), 4.18 (d, ***J*** = 5.8 Hz, 2H), 4.16 - 4.06 (m, 4H), 3.19 (d, ***J*** = 16.2 Hz, 1H), 3.01 (dt, ***J*** = 10.3, 5.4 Hz, 5H), 2.88 (dd, ***J*** = 10.0, 6.0 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.05 - 1.88 (m, 2H), 1.61 - 1.53 (m, 2H), 1.35 - 1.26 (m, 2H), 1.20 (d, ***J*** = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (t, ***J*** = 7.3 Hz, 3H)。

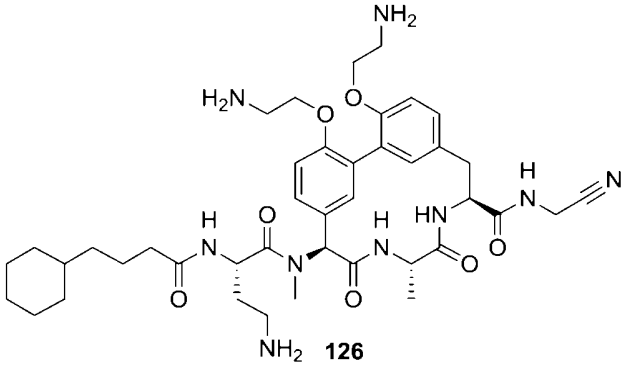
實例**31**：合成化合物**125**



125

化合物125 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LC-MS: m/z = 792 $[M + H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.71 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.08 - 7.95 (m, 4H), 7.64 (ddt, J = 10.3, 5.2, 3.7 Hz, 3H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.33 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 2H), 4.18 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.08 (s, 4H), 3.19 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 16.3 Hz, 5H), 2.78 (s, 3H), 2.68 - 2.64 (m, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

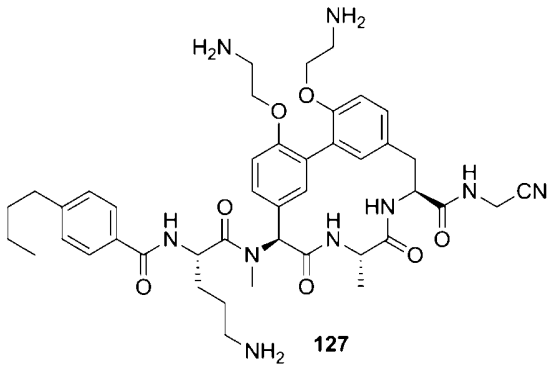
實例**32**：合成化合物**126**



126

化合物126 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LC-MS: m/z = 790 $[M + H]^+$。

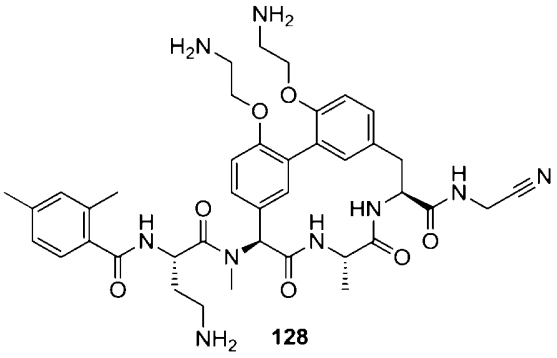
實例**33**：合成化合物**127**



127

利用實例7 (化合物101)中之方法，由化合物101-J及4-丁基苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物127 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.545, $[M + H]^+$ = 812.2。

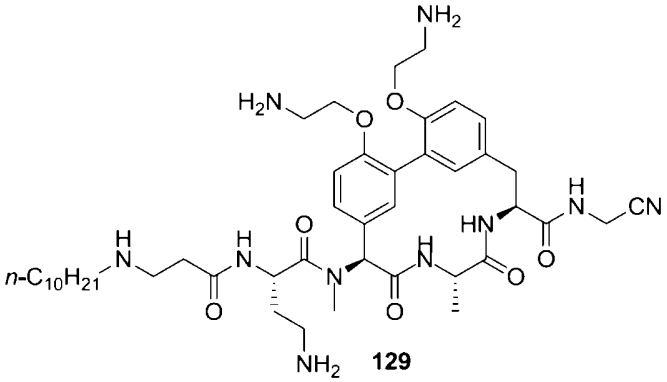
實例**34**：合成化合物**128**



128

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物128 (甲酸鹽)。LCMS (方法0-60AB): t_R = 0.850 min/ 2 min, $[M+H]^+$ = 770.5。

實例**35**：合成化合物**129**

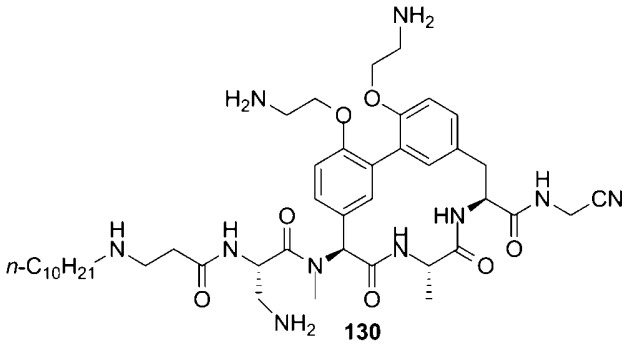


129

利用實例7 (化合物101)中之方法，由3-((第三丁氧基羰基)(癸基)胺

基)丙酸製備出呈白色固體狀之化合物129 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.557, $[M + H]^+$ = 849.5；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.49 (brs, 2H, HCOOH), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.17 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=8 Hz, 1H), 6.88 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.91-4.76 (m, 3H), 4.27-4.15 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.36-3.23 (m, 6H), 3.17-3.01 (m, 6H), 2.86 (s, 3H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.71 (brs, 2H), 1.38-1.31 (m, 17H), 0.90 (t, *J*=6.4 Hz, 3H)。

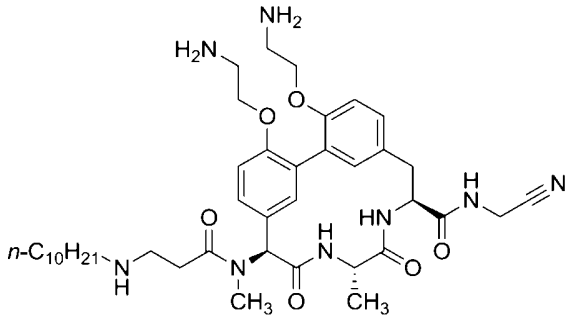
實例**36**：合成化合物**130**



130

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物130 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.699, $[M + H]^+$ = 835.6；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.45 (brs, 1H), 7.34-7.20 (m, 2H), 7.16 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.88 (brs, 1H), 6.80 (brs, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.21-5.13 (m, 1H), 4.86-4.79 (m, 2H), 4.30-4.17 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.41-3.32 (m, 3H), 3.29-3.22 (m, 5H), 3.22-3.09 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.46 - 1.23 (m, 19H), 0.90 (t, *J*=6.8 Hz, 3H)。

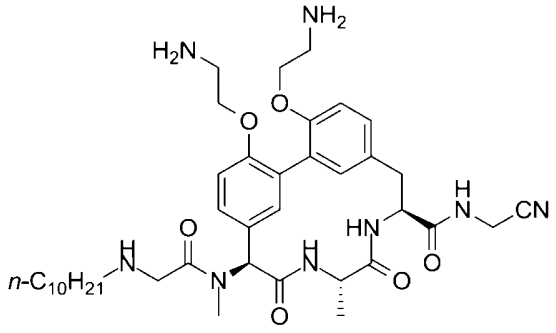
實例**37**：合成化合物**131**



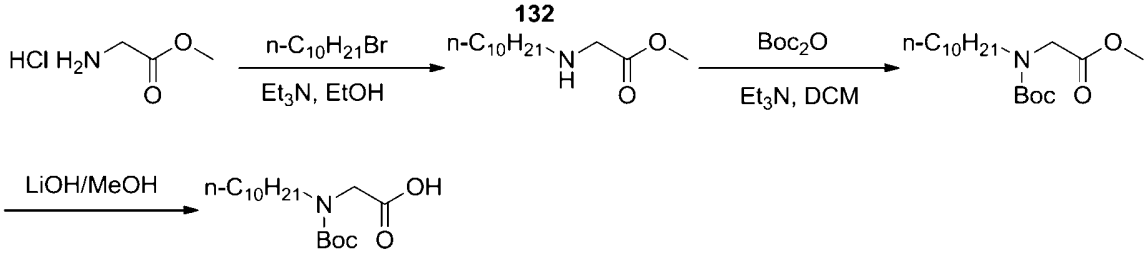
131

利用實例7 (化合物101)中之方法，由3-((第三丁氧基羰基)(癸基)胺基)丙酸及化合物101-G製備出呈白色固體狀之化合物131 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.585, $[M + H]^+$ = 749.3；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.47 (brs, 2H, HCOOH),7.29-7.23(m, 2H), 7.17 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.87 (brs, 1H), 6.80 (brs, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.81-4.76 (m, 2H), 4.26-4.18 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 4H), 3.15-3.10 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.39-1.32 (m, 17H), 0.90 (t, *J*=6.4 Hz, 3H)。

實例**38**：合成化合物**132**



132



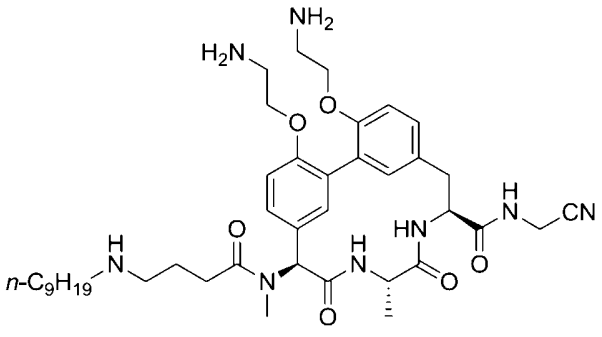
在0℃下，向癸-1-胺(10.5 g，66.8 mmol)於無水二氯甲烷(250 mL)

中之溶液中添加三乙胺(13.5 g，133.5 mmol)且反應混合物在0℃下攪拌30分鐘。接著在0℃下逐滴添加溴乙酸甲酯(10.2 g，66.8 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物14小時。含有2-(癸基胺基)乙酸甲酯之溶液直接用於下一步驟。

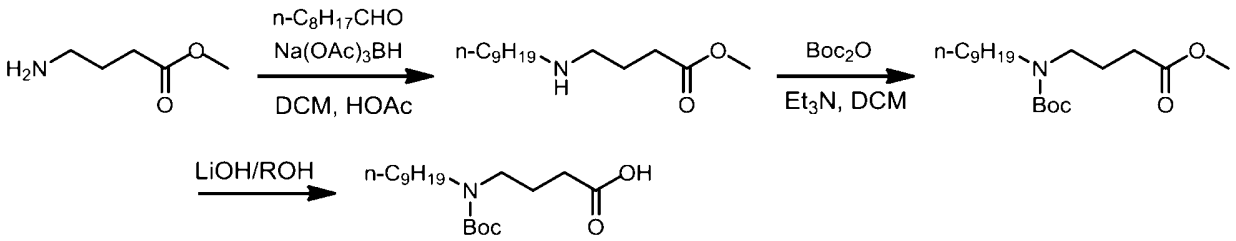
以與實例6類似之方式執行N-Boc形成及LiOH酯水解，得到1.1 g 2-((第三丁氧基羰基)(癸基)胺基)乙酸。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 3.96 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.25-3.23 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 11H), 1.25 (m, 14H), 0.88-0.85 (t, J=6.8Hz, 3H)。

利用實例37 (化合物131)中之方法，由2-((第三丁氧基羰基)(癸基)胺基)乙酸及化合物101-G製備出呈白色固體狀之化合物132 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.627, $[M + H]^+$ = 735.2。

實例**39**：合成化合物**133**



133



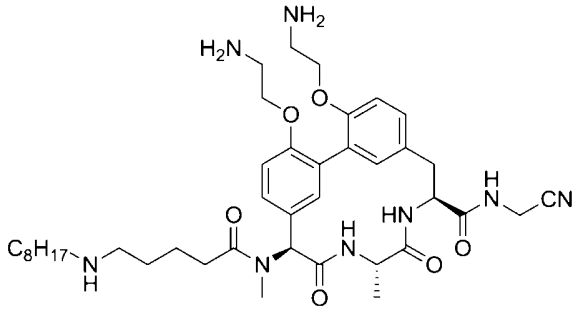
在0℃下，向壬醛(600 mg，4.22 mmol)於DCM (25 mL)中之溶液中添加4-胺基丁酸甲酯(988 mg，8.44 mmol)及HOAc (1 mL)，隨後添加$NaBH_3CN$ (398 mg，2 mmol)。在15℃下攪拌混合物12小時。反應完成後，添加H_2O (20 mL)且水層藉由DCM (30 mL*2)萃取。濃縮合併之有機

層，得到4-(壬基胺基)丁酸甲酯。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.770, $[M + H]^+$ = 244.0。

以與實例6類似之方式執行N-Boc形成及LiOH酯水解，得到0.46 g 4-((第三丁氧基羰基)(壬基)胺基)丁酸。ELSD-LC/MS 352.3 $[M+Na^+]$。

利用實例37 (化合物131)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物133 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.717, $[M + H]^+$ = 749.5；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.48 (brs, 3H, HCOOH), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.16 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.91(brs, 1H), 6.77 (brs, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.82-4.74 (m, 2H), 4.29-4.12 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.24-3.05 (m, 7H), 3.04-2.95 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.73-2.57 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.50-1.23 (m, 15H), 0.90 (t, *J*=6.6 Hz, 3H)。

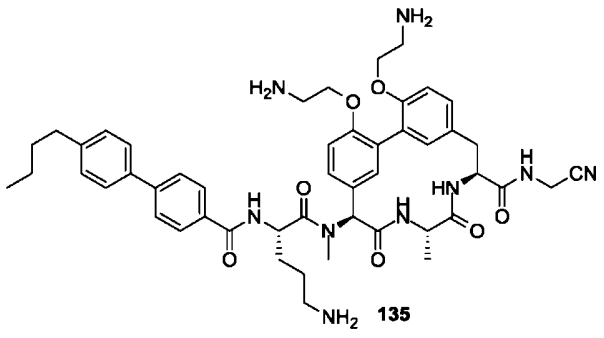
實例**40**：合成化合物**134**



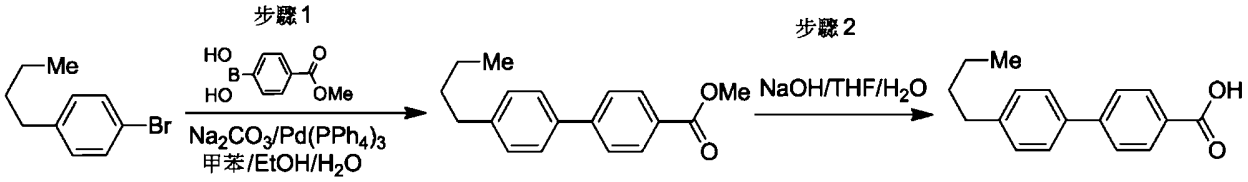
134

利用實例39 (化合物133)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物134 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.562, $M+H^+$ = 749.3。

實例**41**：合成化合物**135**



135



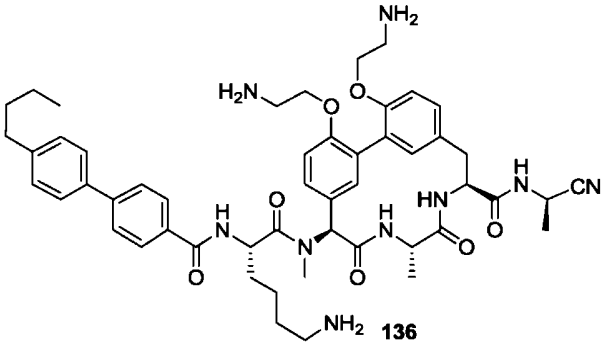
步驟1：用N_2使1-溴-4-正丁基苯(100 g，0.472 mol)、4-(甲氧基羰基)苯硼酸(82.0 g，0.456 mol)、2 M Na_2CO_3 (150 g，1.42 mol)於甲苯/EtOH (900 mL/300 mL)中之溶液脫氣三次，接著添加$Pd(PPh_3)_4$ (27.2 g，23.6 mmol)。所得混合物用N_2脫氣三次且接著加熱至回流，保持5小時。TLC顯示反應完成後，在真空下移除甲苯及EtOH。用EA (3×)萃取殘餘物。合併之有機層用鹽水洗滌且用Na_2SO_4乾燥。移除溶劑，得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱層析法純化，用PE: EA (150:1)溶離。移除溶劑，得到呈白色固體狀之4'-丁基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸甲酯(105 g，86.0%)。

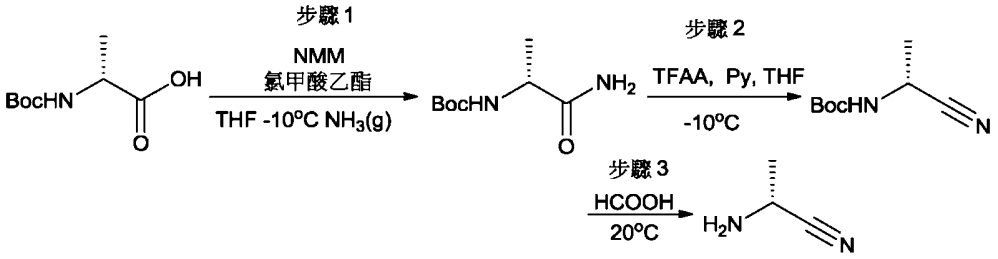
步驟2：將4'-丁基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸甲酯(89.0 g，0.332 mol)、NaOH (26.6 g，0.664 mol)於THF/H_2O (500 mL/100 mL)中之混合物加熱至回流隔夜。TLC顯示反應完成後，移除THF。用2 N HCl溶液將殘餘物調至pH=3~4。過濾所得混合物且用水洗滌濾餅，並乾燥，得到呈白色固體狀之4'-丁基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(60.0 g，71.1%)。

利用實例7 (化合物101)中之方法，由化合物101-J及4'-丁基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸製備出呈白色固體狀之化合物135 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95

AB, ESI): t_R = 0.757, $[M + H]^+$ = 888.4；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.47 (brs, 1H, HCOOH), 7.91 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7.71 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7.36-7.20 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.90 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.85-4.72 (m, 2H), 4.32-4.20 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.35-3.10 (m, 6H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.05-1.75 (m, 4H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.37 (d, J=7.2 Hz, 3H), 0.95 (t, *J*=6.8 Hz, 3H)。

實例**42**：合成化合物**136**





步驟1：在-10℃下，向(R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(10.0 g，52.8 mmol)、NMM (5.88 g，58.1 mmol)於THF (50 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加氯甲酸乙酯(8.86 g，81.6 mmol)且混合物在相同溫度下攪拌20分鐘，隨後緩慢添加10N氨之THF溶液(50 mL，500 mmol)。在-10℃下再攪拌所得混合物2小時。移除揮發性物質且殘餘物用EtOAc (100 mL)溶解，用1N $KHSO_4$溶液及鹽水(各50 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥並濃縮，得到呈白色固體狀之(R)-(1-胺基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁

酯(6.5 g，65.3%產率)。

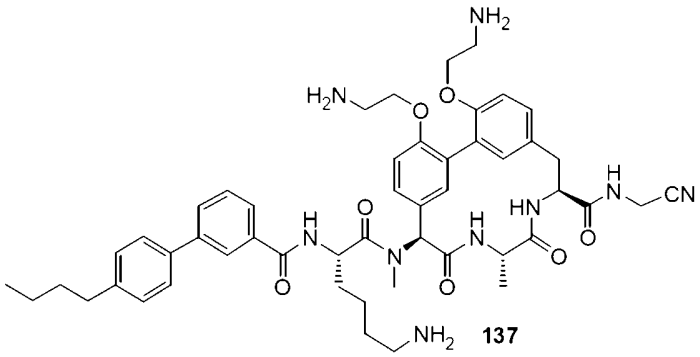
步驟2：在-10℃下，向(R)-(1-胺基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(3.5 g，18.6 mmol)及吡啶(4.4 g，55.8 mmol)於無水THF (50 mL)中之溶液中逐滴添加TFAA (5.9 g，27.9 mmol)且在相同溫度下攪拌混合物2小時。移除揮發性物質且殘餘物用EtOAc (100 mL)溶解，用1N $KHSO_4$溶液及鹽水(各50 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥並濃縮，得到粗產物，使用100 mL (20% EtOAc於石油醚中)進一步再結晶，得到呈白色固體狀之(R)-(1-氰基乙基)胺基甲酸第三丁酯(1.5 g，47.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.82 (brs, 1H), 4.61 (brs, 1H), 1.53 (d, ***J***=7.6 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H)。

步驟3：在攪拌下，在0℃下將(R)-(1-氰基乙基)胺基甲酸第三丁酯(100 mg，0.59 mmol)分數份添加至HCOOH (1.0 mL)中且使混合物升溫至20℃並在相同溫度下攪拌3小時。移除揮發性物質，得到呈白色固體狀之(R)-2-胺基丙腈(65 mg，95.3%產率)，直接用於下一步驟中。

化合物136 (甲酸鹽)係利用實例41 (化合物135)中之方法製備，不過在偶合步驟中使用(R)-2-胺基丙腈鹽酸鹽。LC-MS: m/z = 880 $[M + H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, ***J*** = 7.9 Hz, 1H), 8.82 (d, ***J*** = 7.5 Hz, 1H), 8.74 (d, ***J*** = 7.9 Hz, 1H), 8.37 (d, ***J*** = 8.9 Hz, 1H), 8.01 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 2H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.33 (d, ***J*** = 8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, ***J*** = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.84 (dd, ***J*** = 16.0, 7.4 Hz, 2H), 4.72 (d, ***J*** = 12.6 Hz, 2H), 4.05 (s, 4H), 2.94 (s, 5H), 2.80 (s, 3H), 2.78 (d, ***J*** = 7.9 Hz, 2H), 2.65 - 2.62 (m, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.60 (t, ***J*** = 7.6 Hz, 4H),

1.44 (d, ***J*** = 7.2 Hz, 5H), 1.38 - 1.31 (m, 2H), 1.20 (d, ***J*** = 6.7 Hz, 3H), 0.96 - 0.88 (m, 3H)。

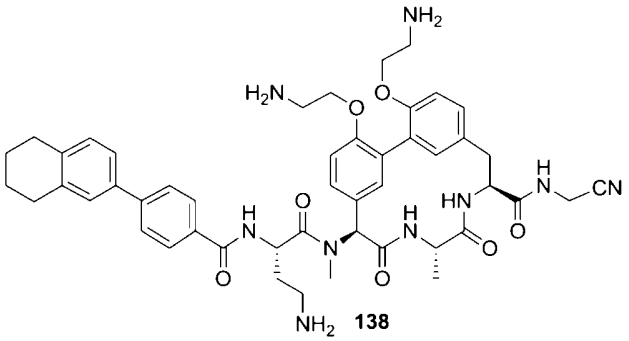
實例**43**：合成化合物**137**



137

化合物137 (甲酸鹽)係利用實例41 (化合物135)中之方法製備。LC-MS: m/z = 903 $[M + H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (d, ***J*** = 7.8 Hz, 1H), 8.89 (d, ***J*** = 8.0 Hz, 1H), 8.74 (t, ***J*** = 5.7 Hz, 1H), 8.39 (d, ***J*** = 9.0 Hz, 1H), 8.20 (t, ***J*** = 1.8 Hz, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 2H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.57 (t, ***J*** = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, ***J*** = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (ddd, ***J*** = 16.6, 8.6, 2.5 Hz, 2H), 7.03 (t, ***J*** = 8.7 Hz, 2H), 6.72 (d, ***J*** = 2.6 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.88 (q, ***J*** = 7.5, 7.0 Hz, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 2H), 4.18 (d, ***J*** = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (dt, ***J*** = 10.6, 5.5 Hz, 4H), 3.18 (d, ***J*** = 17.8 Hz, 1H), 3.02 (d, ***J*** = 12.1 Hz, 1H), 2.89 (q, ***J*** = 5.6, 4.3 Hz, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 1.77 (d, ***J*** = 13.1 Hz, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 4H), 1.45 (s, 4H), 1.40 - 1.29 (m, 2H), 1.20 (d, ***J*** = 6.7 Hz, 3H), 0.92 (t, ***J*** = 7.3 Hz, 3H)。

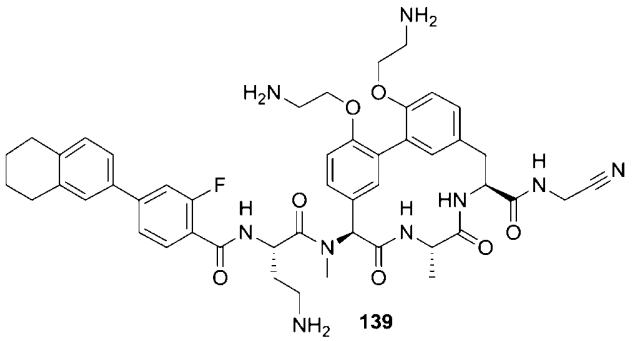
實例**44**：合成化合物**138**



138

化合物138 (甲酸鹽)係利用實例41 (化合物135)中之方法製備。LC-MS: m/z = 872 $[M + H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (t, ***J*** = 7.7 Hz, 1H), 8.98 (d, ***J*** = 7.6 Hz, 1H), 8.89 - 8.79 (m, 1H), 8.44 (d, ***J*** = 9.0 Hz, 1H), 8.01 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.24 - 7.12 (m, 5H), 7.07 (d, ***J*** = 8.6 Hz, 1H), 6.75 - 6.71 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 2H), 4.18 (d, ***J*** = 6.5 Hz, 2H), 4.08 (dq, ***J*** = 26.7, 10.5, 7.8 Hz, 4H), 3.19 (d, ***J*** = 15.8 Hz, 1H), 3.08 - 2.88 (m, 7H), 2.83 - 2.79 (m, 2H), 2.76 (s, 5H), 2.14 - 1.98 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 4H), 1.21 (d, ***J*** = 6.7 Hz, 3H)。

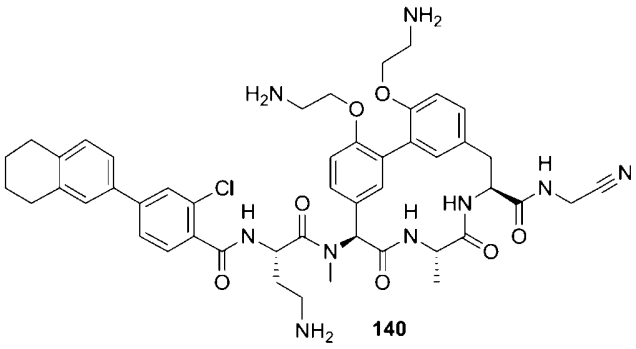
實例**45**：合成化合物**139**



139

化合物139 (甲酸鹽)係利用實例41 (化合物135)中之方法製備。LC-MS: m/z = 890 $[M + H]^+$。

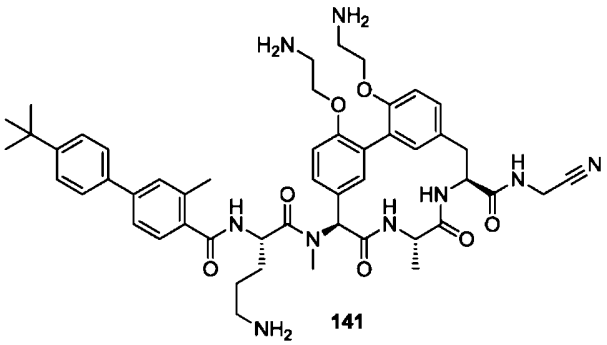
實例**46**：合成化合物**140**



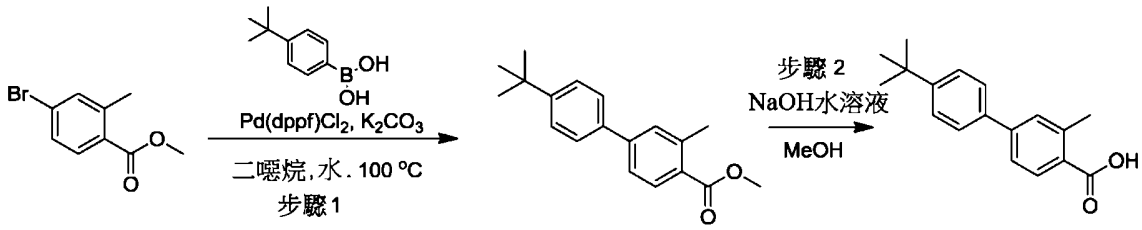
140

化合物140 (甲酸鹽)係利用實例41 (化合物135)中之方法製備。LC-MS: m/z = 906 $[M + H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (t, ***J*** = 8.7 Hz, 1H), 8.74 (t, ***J*** = 5.6 Hz, 1H), 8.39 (d, ***J*** = 9.0 Hz, 1H), 7.77 (d, ***J*** = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, ***J*** = 8.0, 1.8 Hz, 2H), 7.50 (d, ***J*** = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, ***J*** = 6.6 Hz, 2H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 7.06 (d, ***J*** = 8.6 Hz, 2H), 6.77 - 6.71 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.99 (d, ***J*** = 7.5 Hz, 1H), 4.80 - 4.68 (m, 2H), 4.18 (d, ***J*** = 5.8 Hz, 2H), 4.05 (dt, ***J*** = 11.2, 5.5 Hz, 4H), 3.19 (d, ***J*** = 15.8 Hz, 1H), 3.05 - 3.00 (m, 1H), 2.92 (t, ***J*** = 7.7 Hz, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.81 (s, 2H), 2.76 (s, 4H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.77 (p, ***J*** = 3.4 Hz, 4H), 1.20 (d, ***J*** = 6.8 Hz, 3H)。

實例**47**：合成化合物**141**



141



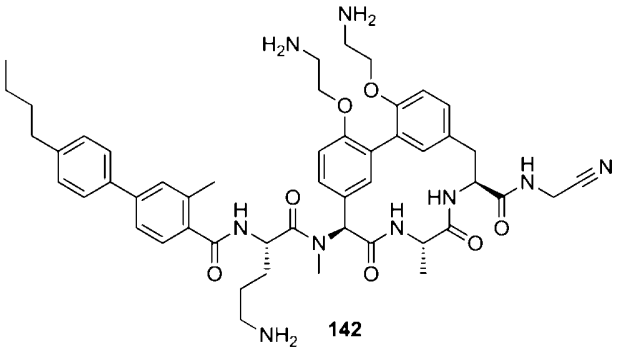
描述經由Pd催化的芳基硼酸與芳基鹵化物之鈴木偶合反應(Suzuki coupling)合成聯芳基尾，隨後鹼水解該酯且稱為通用方法7。

步驟1：向4-t-丁基苯硼酸(151.6 mg，0.85 mmol)於1,4-二噁烷 (5 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(181.0 mg，1.31 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀二氯化物(47.9 mg，0.07 mmol)及4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(150.0 mg，0.65 mmol)。在N_2下，在100℃下攪拌反應混合物2小時並濃縮。殘餘物溶解於EtOAc (20 mL)中並用水(20 mL × 2)及鹽水 (20 mL)洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(5% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.7)純化，得到呈無色油狀之4-(4-第三丁基苯基)-2-甲基-苯甲酸甲酯(120 mg，64.9%產率)。LCMS (5-95AB_1.5min): t_R = 0.972 min, $[M + H]^+$ = 281.9。

步驟2：使用通用方法NaOH水解4-(4-第三丁基苯基)-2-甲基-苯甲酸甲酯(120.0 mg，0.430 mmol)，得到呈白色固體狀之4-(4-第三丁基苯基)-2-甲基-苯甲酸(100 mg，0.3726 mmol，87.7%產率)。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物141 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.633 min, $[M + H]^+$ = 902.4。

實例**48**：合成化合物**142**

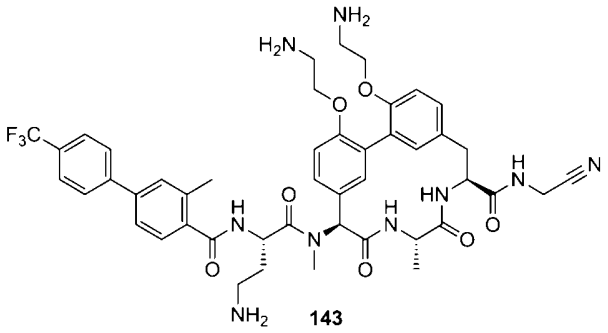


142

利用實例47 (化合物141)中之方法，由4-(4-丁基苯基)-2-甲基苯甲酸

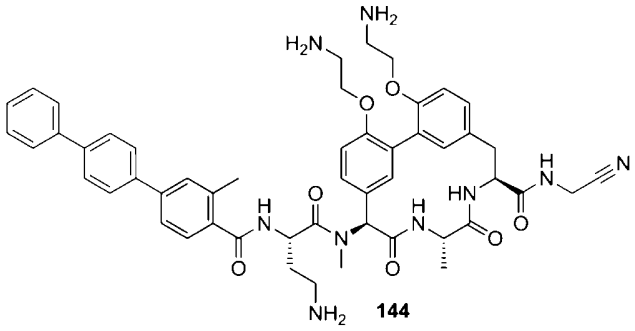
製備出呈白色固體狀之化合物142 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.643 min, $[M + H]^+$ = 902.4。

實例**49**：合成化合物**143**



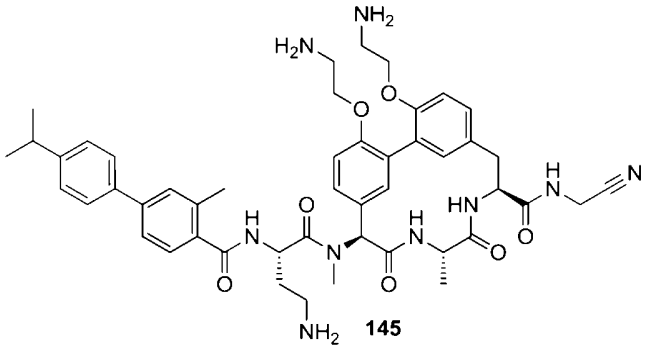
利用實例47 (化合物141)中之方法，由4-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物143 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.588 min, $[M + H]^+$ = 900.3。

實例**50**：合成化合物**144**



利用實例47 (化合物141)中之方法，由3-甲基-[1,1':4',1''-聯三苯基]-4-甲酸製備出呈白色固體狀之化合物144(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.615 min, $[M + H]^+$ = 908.4。

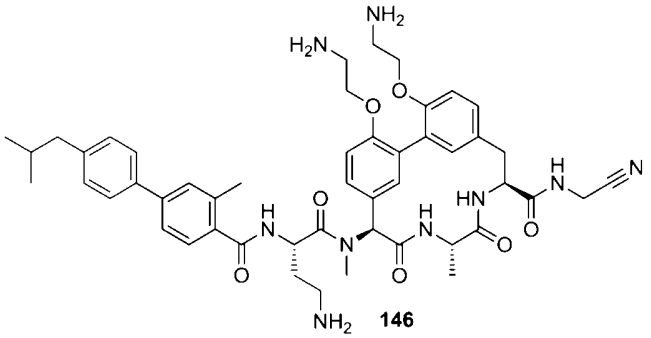
實例**51**：合成化合物**145**



145

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物145 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.632 min, $[M + H]^+$ = 874.6。

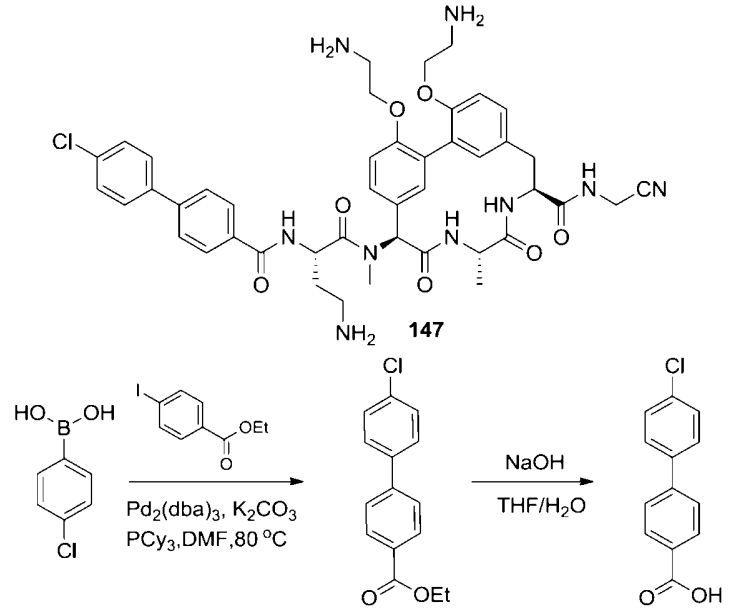
實例**52**：合成化合物**146**



146

利用實例47 (化合物141)中之方法，由4-(4-異丁基苯基)-2-甲基苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物146 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.653 min, $[M + H]^+$ = 888.5. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.56-7.50 (m, 4H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 4H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 4.81-4.79 (m, 3H), 4.30-4.15 (m, 5H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.25-3.05 (m, 7H), 2.95 (s, 3H), 2.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.95-1.80 (m,1H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

實例**53**：合成化合物**147**



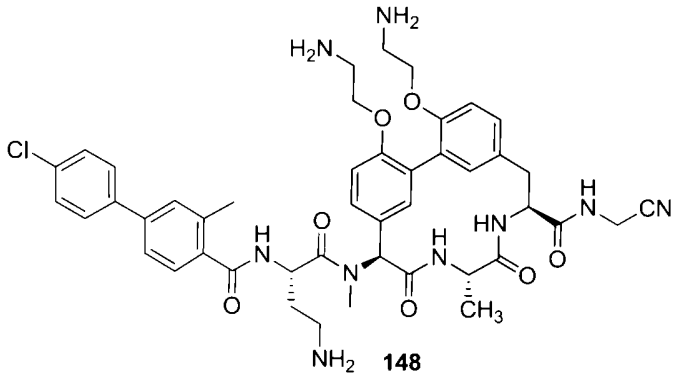
向烘箱乾燥之三頸燒瓶(500 mL)中裝入(4-氯苯基)硼酸(12 g，74.7 mmol)、4-碘苯甲酸乙酯(14.1 g 51.2 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (4.68 g，5.12 mmol)、PCy_3 (1.43 g，5.12 mmol)及K_2CO_3 (21.21 g，153.5 mmol)。添加DMF (100 mL)且用N_2淨化反應混合物。在80℃下攪拌混合物12小時。將反應混合物冷卻至室溫並過濾以移除K_2CO_3。移除溶劑且褐色殘餘物藉由管柱(1%至5% EtOAc於石油醚中)純化，得到4'-氯-[1,1'-聯苯]-4-甲酸乙酯(9.52 g，71.4%)。

向4'-氯-[1,1'-聯苯]-4-甲酸乙酯(9.52 g，36.6 mmol)於THF (150 mL)及H_2O (20 mL)之混合物中之溶液中添加NaOH (4N, 5.86 g，146 mmol)。在70℃下攪拌混合物10小時後，減壓移除有機溶劑，且pH值用4M HCl調至3。藉由過濾收集產物，用水洗滌並乾燥，得到4'-氯-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(8.5 g，100%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 2 H), 7.70 (d, ***J*** = 8 Hz, 2 H), 7.65 (d, ***J*** = 8.8 Hz, 2 H), 7.47 (d, ***J*** = 8.8 Hz, 2 H)。

利用實例47 (化合物141)中之方法，由4'-氯-[1,1'-聯苯]-4-甲酸製備

出呈白色固體狀之化合物147 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.710, $[M + H]^+$ = 852.4；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.48 (brs, 2H, HCOOH), 7.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.89 (brs, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.22-5.14 (m, 1H), 4.83-4.79 (m, 2H), 4.32-4.14 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.27-2.95 (m, 7H), 2.89 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.36 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。

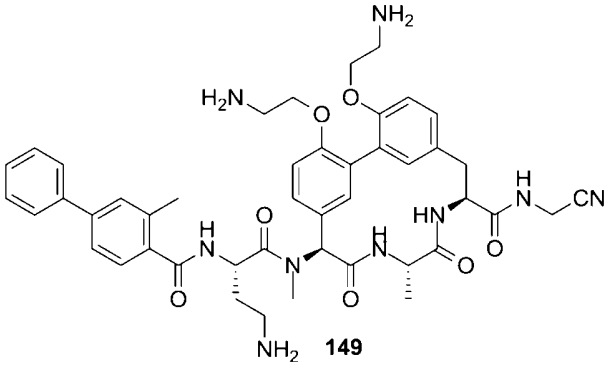
實例**54**：合成化合物**148**



148

利用實例47 (化合物141)中之方法，由4'-氯-3-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸製備出呈白色固體狀之化合物148 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.560, $[M + H]^+$ = 866.2。

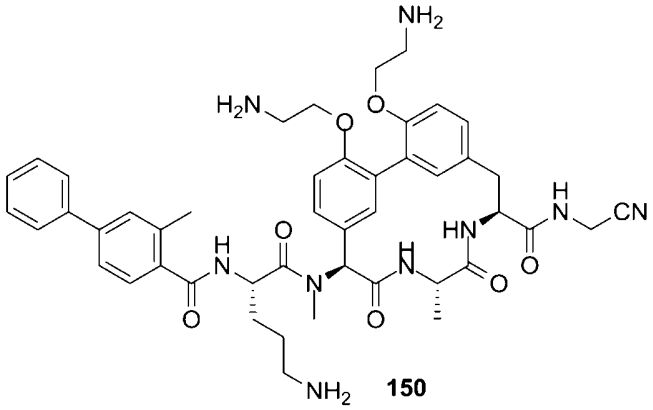
實例**55**：合成化合物**149**



149

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物149 (游離鹼)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.661, $[M + H]^+$ = 832.5。

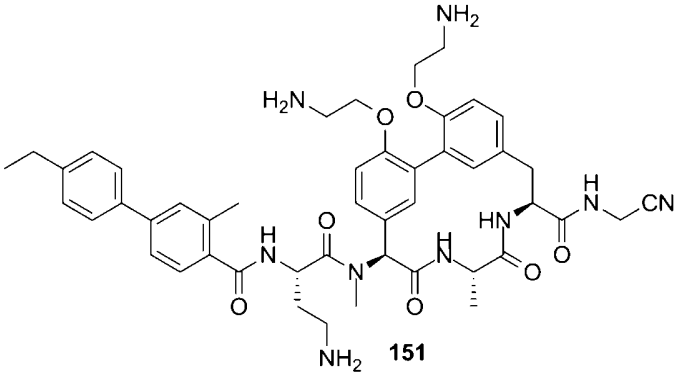
實例**56**：合成化合物**150**



150

利用實例47 (化合物141)中之方法，由3-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸製備出呈白色固體狀之化合物150 (游離鹼)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.649, $[M + H]^+$ = 846.4。

實例**57**：合成化合物**151**

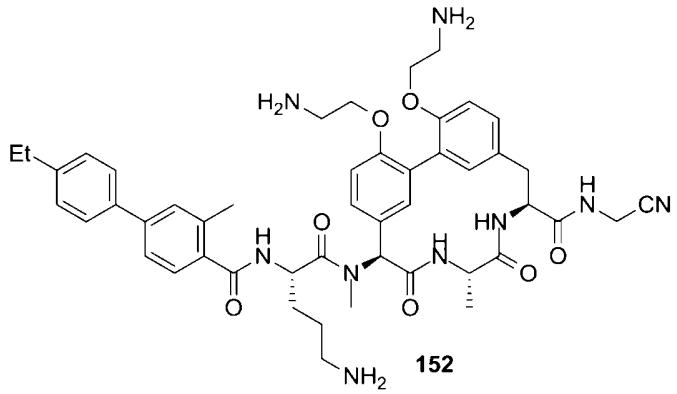


151

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物151 (游離鹼)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.735, $[M + H]^+$ = 860.5；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.45-7.38 (m, 2H), 7.36-7.16 (m, 7H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.84 (brs, 1H), 6.71 (brs, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.20-5.13 (m, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 4.23-3.97 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.10-2.80 (m, 5H), 3.00 (s, 3H), 2.67 (q, ***J***=6.8 Hz, 2H), 2.33 (s,

3H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.36 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 1.26 (t, ***J***=6.8 Hz, 3H)。

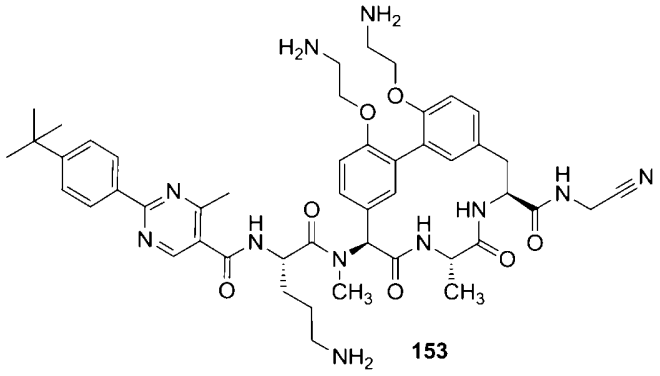
實例**58**：合成化合物**152**



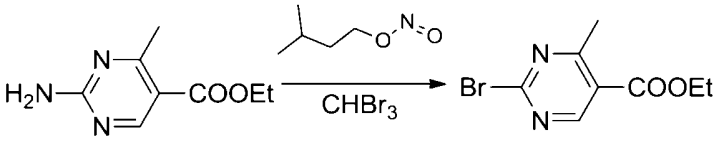
152

利用實例47 (化合物141)中之方法，由4'-乙基-3-甲基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸製備出呈白色固體狀之化合物152 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.698, $[M + H]^+$ = 874.2；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-***d***$_4$) δ 8.50 (brs, 1H, HCOOH), 7.50-7.44 (m, 5H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.29 (d, ***J***=8 Hz, 2H), 7.22 (d, ***J***=8 Hz, 2H), 7.12 (d, ***J***=8 Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 6.74-6.58 (m, 2H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.85-4.81 (m, 2H), 4.31-4.21 (m, 6H), 3.28-3.24 (m, 5H), 3.15-3.01 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.71 (q, ***J***=7.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.08-1.70 (m, 4H), 1.39 (d, ***J***=7.2 Hz, 3H), 1.29 (t, ***J***=7.2 Hz, 3H)。

實例**59**：合成化合物**153**



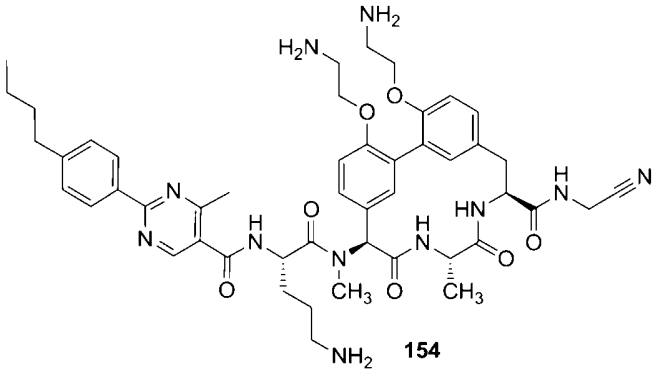
153



向2-胺基-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(4.0 g，22 mmol)於$CHBr_3$ (66 mL)中之溶液中添加亞硝酸異戊酯(44 mL)且在85℃下攪拌混合物4小時。移除揮發性物質且殘餘物藉由EtOAc (100 mL)溶解，藉由鹽水 (100 mL × 2)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈白色固體狀之2-溴-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(3.0 g，55.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.93 (s, 1H), 4.41 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.41 (t, ***J*** = 7.0 Hz, 3H)。

利用實例47 (化合物141)中之方法，由2-溴-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯製備出呈白色固體狀之化合物153 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.736 min, $[M+H]^+$ = 904.7。

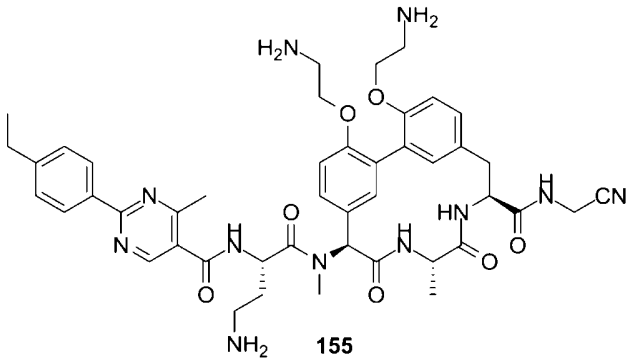
實例**60**：合成化合物**154**



154

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物154 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.661 min, $[M+H]^+$ = 905.6。

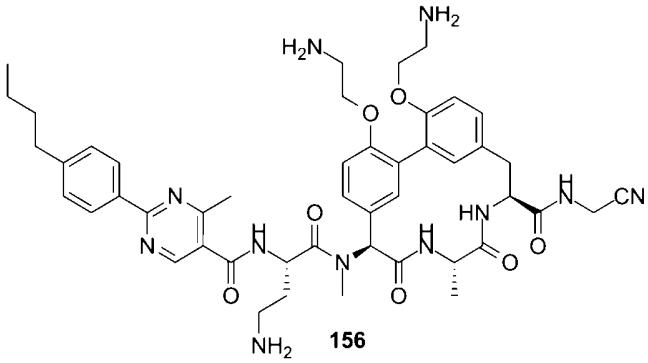
實例**61**：合成化合物**155**



155

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物155 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.681 min, $[M+H]^+$ = 862.4。

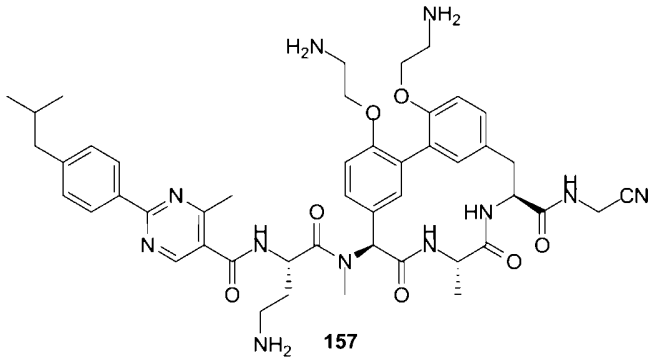
實例**62**：合成化合物**156**



156

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物156 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.617 min, $[M+H]^+$ = 890.4. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.77 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.30-4.10 (m, 6H), 3.35 (s, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 2.80-2.60 (m, 5H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.20-2.0 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.50-1.25 (m, 5H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

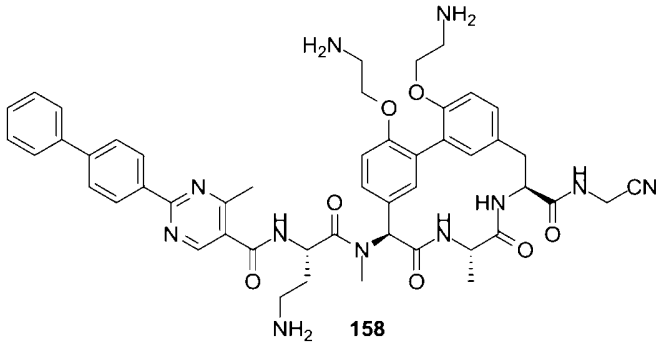
實例**63**：合成化合物**157**



157

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物157 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.607 min, $[M+H]^+$ = 890.5。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.70 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30-7.05 (m, 4H), 7.00-6.80 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.25-5.10 (m, 1H), 4.80-4.65 (m, 2H), 4.50-4.35 (m, 1H), 4.30-4.05 (m, 4H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.10-2.75 (m, 11H), 2.60-2.40 (m, 5H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

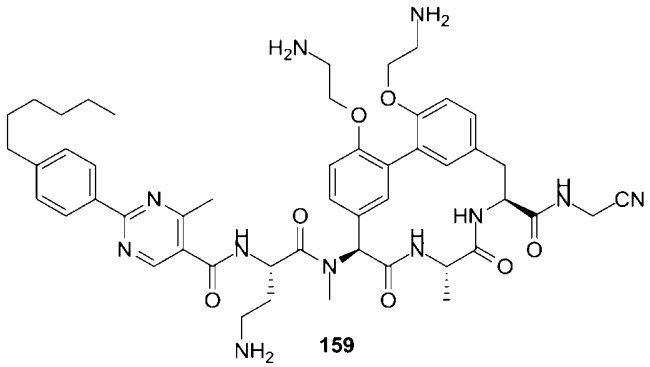
實例**64**：合成化合物**158**



158

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物158 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.722 min, $[M+H]^+$ = 910.4。

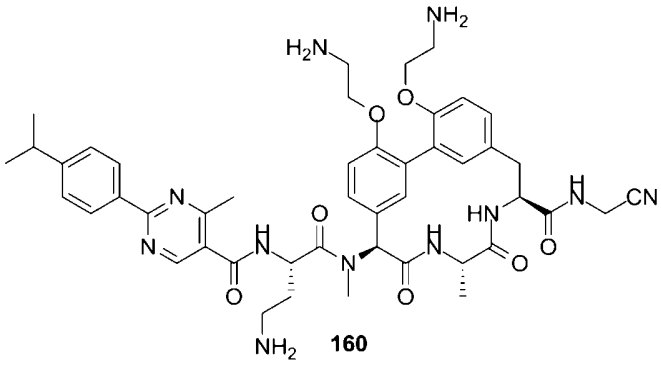
實例**65**：合成化合物**159**



159

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物159(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.770 min, $[M+Na]^+$ = 940.0。

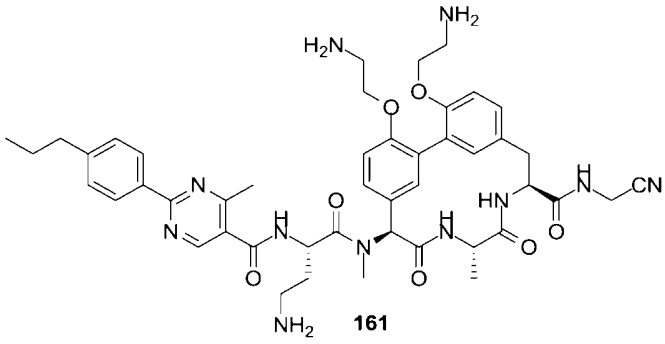
實例**66**：合成化合物**160**



160

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物160(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.710 min, $[M+H]^+$ = 876.8。

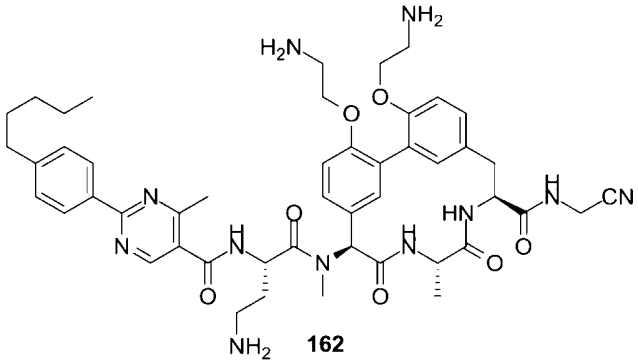
實例**67**：合成化合物**161**



161

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物161(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.587 min, $[M+H]^+$ = 876.6。

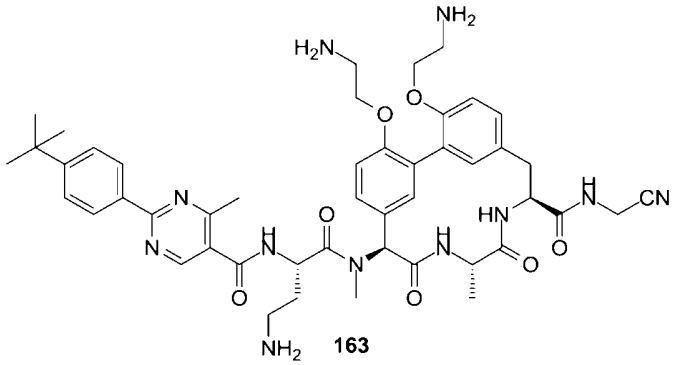
實例**68**：合成化合物**162**



162

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物162 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.757 min, $[M+H]^+$ = 904.6。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.78 (s, 1H), 8.50 (br s, 2H), 8.35 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 2H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 7.08 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.19 - 5.16 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.21 - 4.18 (m, 6H), 3.15 - 3.13 (m, 7H), 2.95 (s, 3H), 2.72 - 2.68 (m, 6H), 2.32 - 2.14 (m, 2H), 1.70 - 1.66 (m, 2H), 1.38 - 1.35 (m, 7H), 0.92 (t, ***J*** = 6.8 Hz, 3H)。

實例**69**：合成化合物**163**

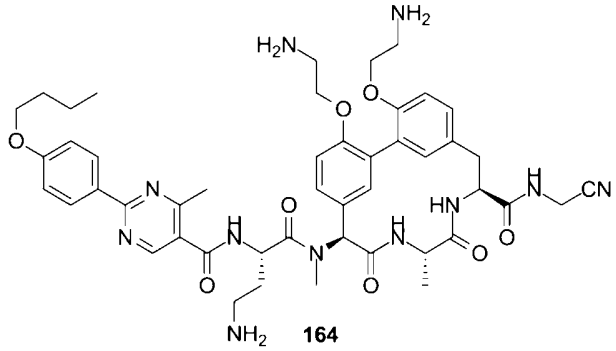


163

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物163 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.711 min, $[M+H]^+$ = 890.5。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.78 (s, 1H), 8.48 (br s, 2H), 8.36 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, ***J*** = 8.8 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.08 (d, ***J*** = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.39

(s, 1H), 5.19 - 5.16 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.25 - 4.10 (m, 6H), 3.20 - 3.10 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 2.75 - 2.65 (m, 4H), 2.32 - 2.14 (m, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 12H)。

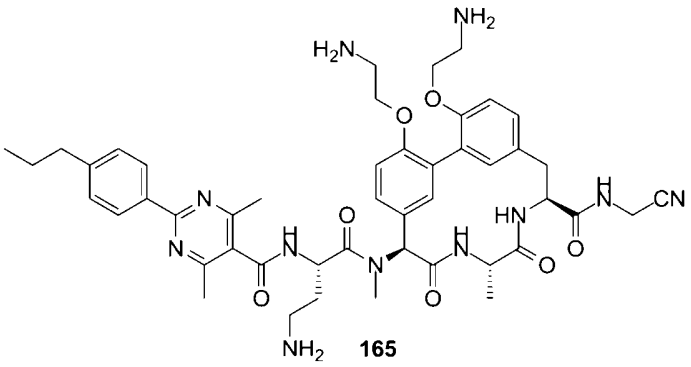
實例**70**：合成化合物**164**



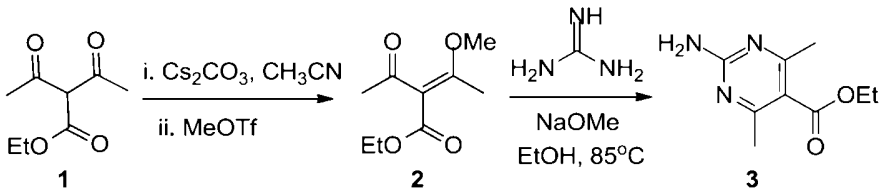
164

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物164 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.727 min, $[M+H]^+$ = 906.5。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.74 (s, 1H), 8.50 (br s, 2H), 8.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, ***J*** = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.25 - 5.15 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.30 - 4.15 (m, 6H), 4.08 (d, ***J*** = 6.4 Hz, 2H), 3.25 - 3.10 (m, 8H), 2.96 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.36 (d, ***J*** = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (t, ***J*** = 7.4 Hz, 3H)。

實例**71**：合成化合物**165**



165



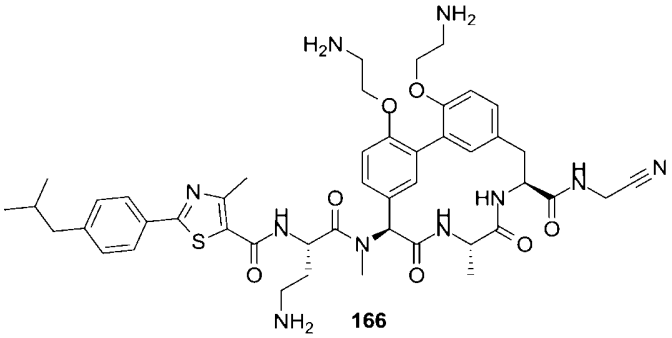
在25℃下，將二乙醯乙酸乙酯(4.0 g，23.23 mmol)及Cs_2CO_3 (15.2 g，46.46 mmol)於乙腈 (50 mL)中之混合物攪拌30分鐘且冷卻至0℃。逐滴添加MeOTf (3.81 g，23.23 mmol)且混合物在25℃下攪拌1.5小時。混合物用乙醚稀釋並過濾，且濃縮濾液。將殘餘物溶解於乙醚(100 mL)中，用2N NaOH (10 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮，得到呈黃色油狀之粗(E)-2-乙醯基-3-甲氧基-丁-2-烯酸乙酯(2.7 g，62.4%產率)，直接用於下一步驟中。

(E)-2-乙醯基-3-甲氧基-丁-2-烯酸乙酯(2.7 g，14.5 mmol)、鹽酸胍(3463.0 mg，36.25 mmol)及NaOMe (1566.6 mg，29 mmol)於乙醇(20 mL)中之混合物在80℃下攪拌12小時，且冷卻至0℃並過濾。在減壓下濃縮濾液。殘餘物溶解於EtOAc (100 mL)中，用鹽水 (50 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(10% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.45)純化，得到呈白色固體狀之2-胺基-4,6-二甲基-嘧啶-5-甲酸乙酯(820 mg，29%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 6.96 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.29 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

利用實例59 (化合物153)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物165 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.707 min, $[M+H]^+$ = 890.4。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.50 (br s, 2H), 8.30-8.20 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 3H), 7.19 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.25 - 5.20 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.30 - 4.10 (m, 6H), 3.25 - 3.10 (m, 8H), 3.00 (s, 3H), 2.67 (t, ***J*** = 7.4

Hz, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.35 (d, ***J*** = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H)。

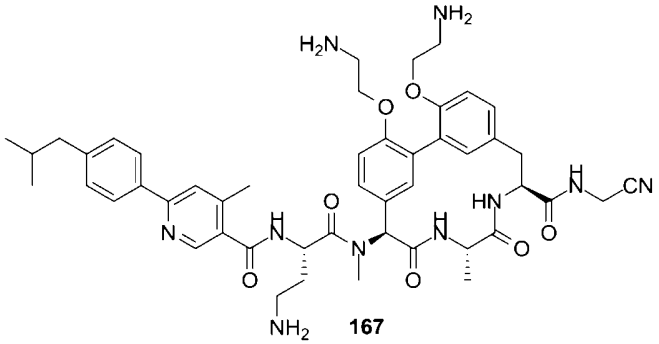
實例**72**：合成化合物**166**



166

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物166 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.613 min, $[M+H]^+$ = 895.5。

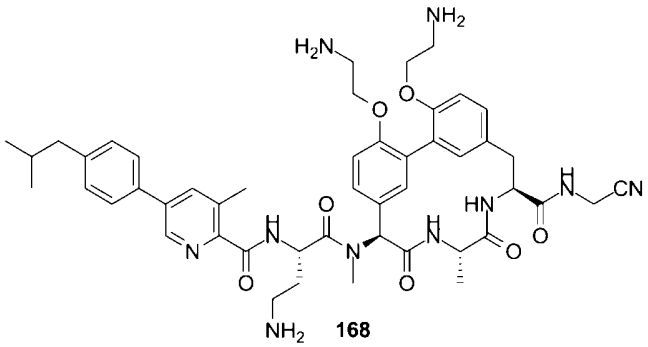
實例**73**：合成化合物**167**



167

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物167 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.604 min, $[M+H]^+$ = 889.9。

實例**74**：合成化合物**168**

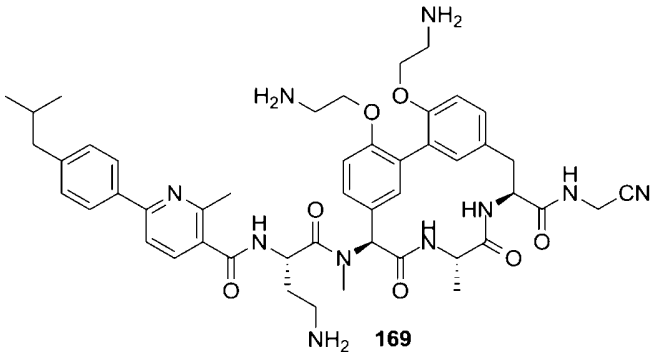


168

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物168

(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.745 min, $[M+H]^+$ = 889.4。

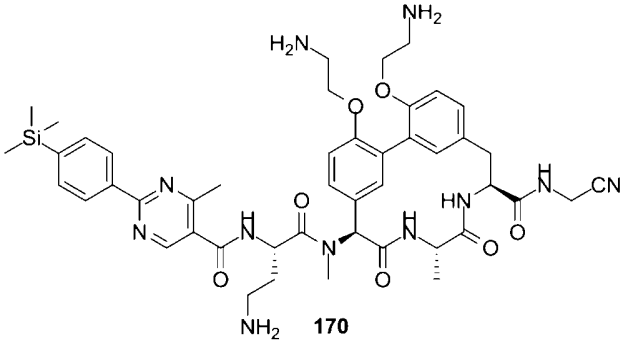
實例**75**：合成化合物**169**



169

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物169 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.644min, $[M+H]^+$ = 889.5。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.20 - 5.10 (m, 1H), 4.85 - 4.75 (m, 2H), 4.30 - 4.15 (m, 6H), 3.25 - 3.05 (m, 8H), 2.96 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.56 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

實例**76**：合成化合物**170**

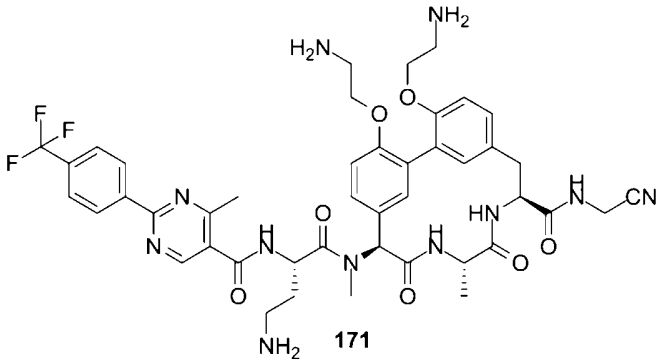


170

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物170 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.737 min, $[M+H]^+$ = 906.5。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.82 (s, 1H), 8.50 (br s, 2H, ***FA***), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (br s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.18 - 5.17 (m, 1H), 4.82 - 4.79 (m, 2H), 4.25-4.15 (m, 6H), 3.50-3.30 (m, 3H), 3.15 - 3.12 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.40-2.10 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.32 (s, 9H)。

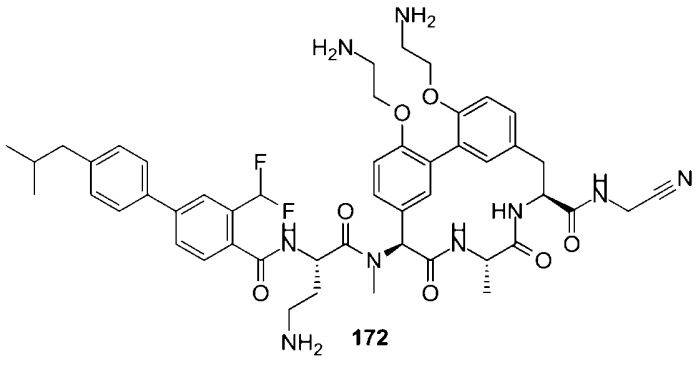
實例**77**：合成化合物**171**



171

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物171 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.697 min, $[M+H]^+$ = 902.7。

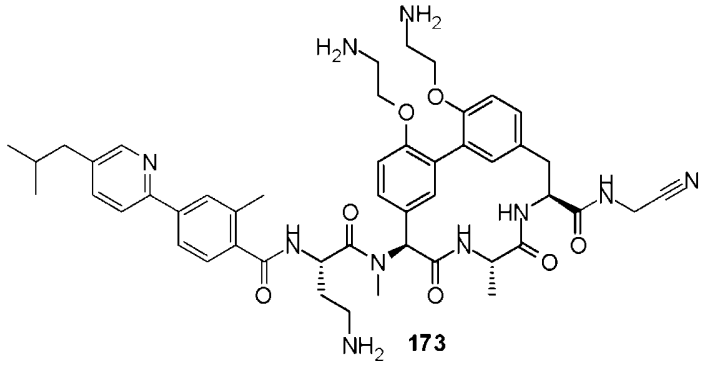
實例**78**：合成化合物**172**



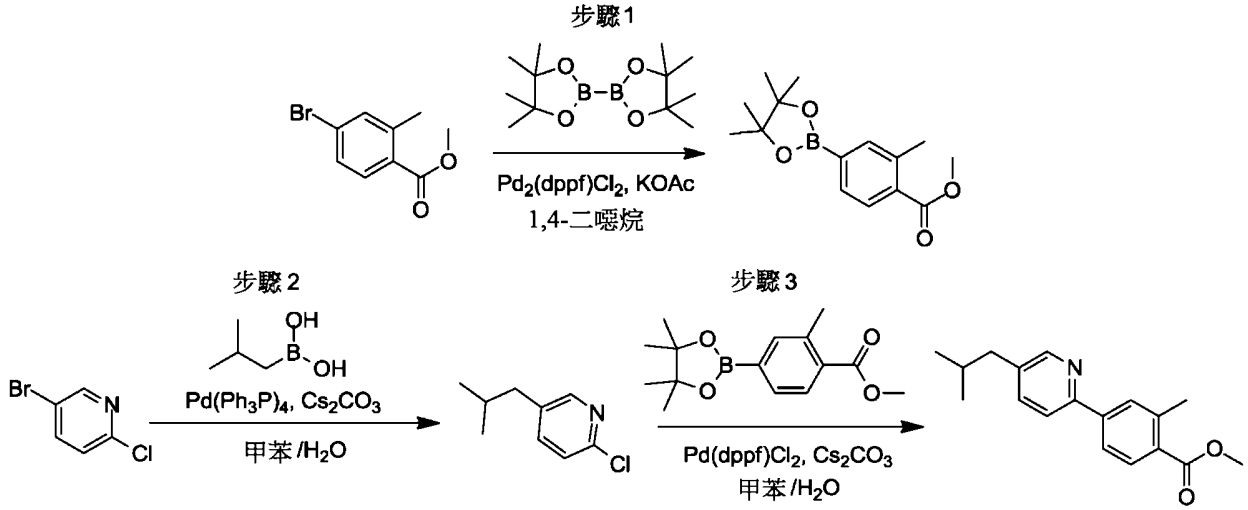
172

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物172 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.769 min, $[M+H]^+$ = 924.5。

實例**79**：合成化合物**173**



173



步驟1：在N_2保護下，將乙酸鉀(649.2 mg，6.55 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀二氯化物(159.7 mg，0.22 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(1108.5 mg，4.37 mmol)及4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(500.0 mg，2.18 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之混合物在110℃下攪拌4小時，並蒸發至乾。殘餘物溶解於EtOAc (30 mL)中，用水(20 mL × 2)及鹽水 (20 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(10% 乙酸乙酯於石油醚中，Rf = 0.6)純化，得到呈黃色油狀之2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲酸甲酯(400 mg，66.4%產率)。

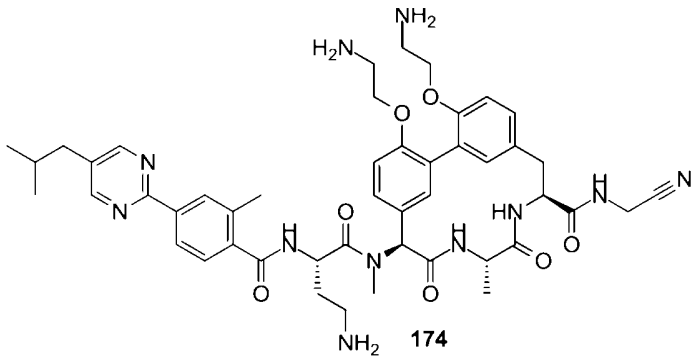
步驟2：向5-溴-2-氯吡啶(200.0 mg，1.04 mmol)於甲苯(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1693.1 mg，5.2 mmol)、異丁基酮酸(158.9 mg，1.56 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (120.1 mg，0.10 mmol)。在110℃下攪拌反應混合物16小時並過濾。濾液用H_2O (20 mL)稀釋並用

EtOAc (40 mL × 2)萃取。合併之有機層用水(80 mL × 3)及鹽水 (80 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (7.5% EtOAc於石油醚中)純化，得到呈黃色油狀之2-氯-5-異丁基吡啶(110 mg，62.4%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.872 min, $[M+H]^+$ = 169.8。

步驟3：在氮氣下，將2-氯-5-異丁基吡啶(50.0 mg，0.29 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀二氯化物(21.6 mg，0.03 mmol)、2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(122.1 mg，0.44 mmol)及碳酸銫(288.1 mg，0.88 mmol)於甲苯(5 mL)及水(1 mL)中之混合物在110℃下攪拌16小時。混合物用H_2O (10 mL)稀釋並用EtOAc (10 mL × 2)萃取。合併之有機層用水(20 mL × 4)及鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(7.5% EtOAc於石油中)純化，得到呈黃色油狀之4-(5-異丁基吡啶-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(74 mg，88.6%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.816 min, $[M+H]^+$ = 283.9。

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物173(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.639 min, $[M+H]^+$ = 889.5。

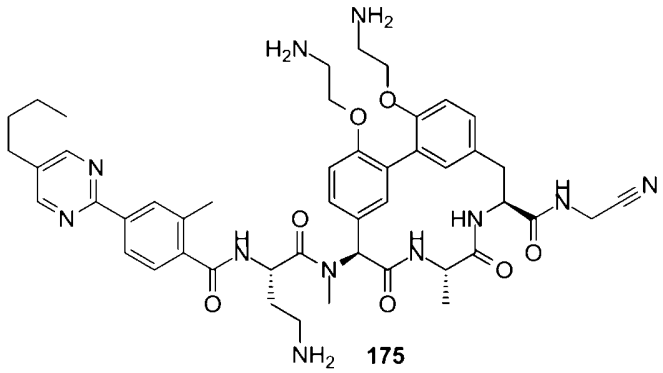
實例**80**：合成化合物**174**



174

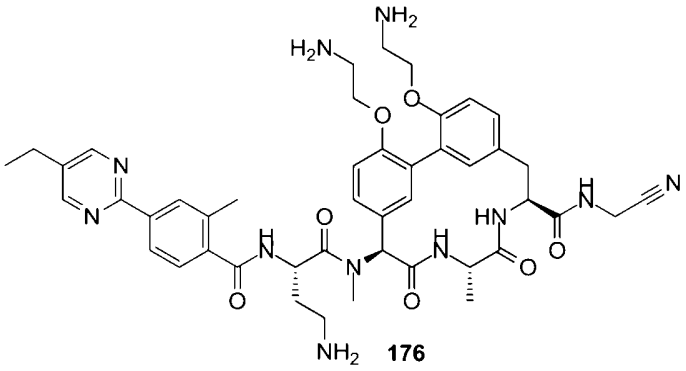
利用實例79 (化合物173)中之方法，由5-溴-2-氯嘧啶製備出呈白色固體狀之化合物174 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.553 min, $[M+H]^+$ = 890.9。

實例**81**：合成化合物**175**



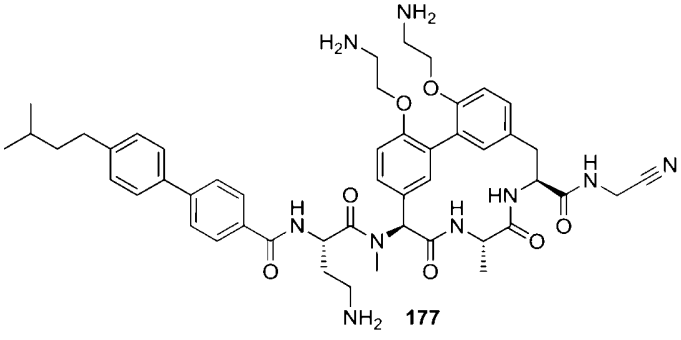
利用實例79 (化合物173)中之方法，由5-溴-2-氯嘧啶製備出呈白色固體狀之化合物175 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.699 min, $[M+H]^+$ = 890.5。

實例**82**：合成化合物**176**



利用實例79 (化合物173)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物176 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.626 min, $[M+H]^+$ = 862.5。

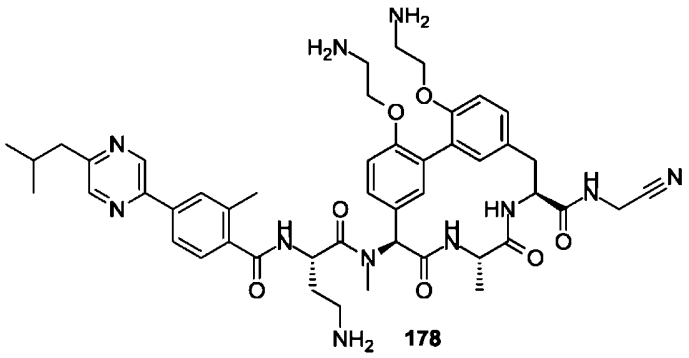
實例**83**：合成化合物**177**

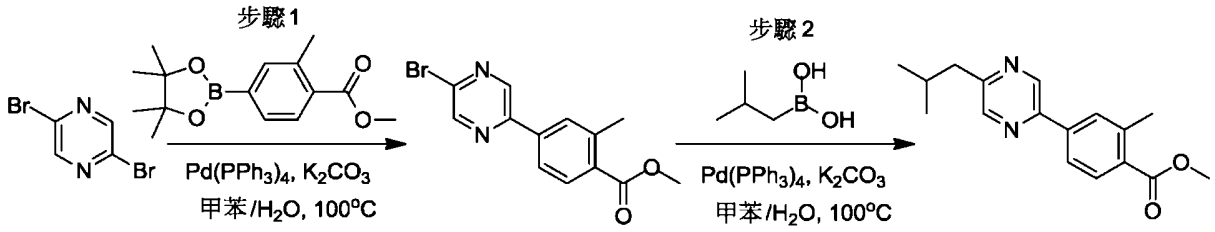


利用實例79 (化合物173)中之方法，由(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸、1-溴-4-碘苯及異戊基硼酸製備出呈白色固體狀之化合物177 (甲酸鹽)。

LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.782 min, $[M+H]^+$ = 888.5。

實例**84**：合成化合物**178**





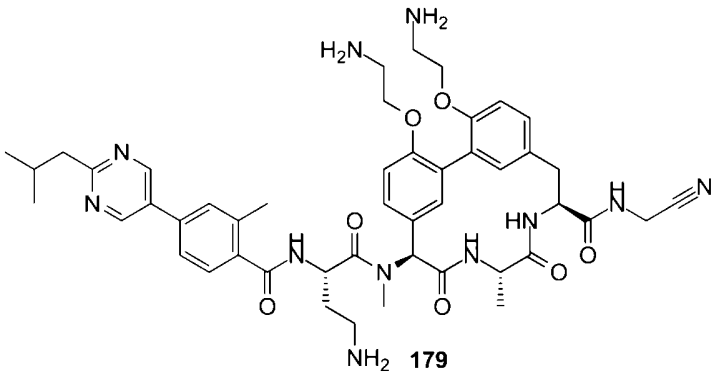
向2,5-二溴吡嗪(200.0 mg，0.84 mmol)於甲苯(5 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(348.6 mg，2.52 mmol)、2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲酸甲酯(232.2 mg，0.84 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (97.2 mg，0.08 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物16小時並過濾。濾液用H_2O (20 mL)稀釋並用EtOAc (40 mL × 2)萃取。合併之有機層用水(80 mL × 3)及鹽水(80 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(7.5% EtOAc於石油醚中)純化，得到呈白色固體狀之4-(5-溴吡嗪-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(150 mg，58.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.81 (s, 1H), 8.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)。

向異丁基硼酸(99.6 mg，0.98 mmol)於甲苯(3 mL)及水(0.3 mL)中之溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (56.4 mg，0.05 mmol)、碳酸鉀(202.5 mg，1.47 mmol)及4-(5-溴吡嗪-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(150.0 mg，0.49

mmol)。在100℃下攪拌反應混合物16小時並過濾。濾液用H_2O (20 mL)稀釋並用EtOAc (40 mL × 2)萃取。合併之有機層用水(80 mL × 3)及鹽水(80 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(9.5% EtOAc於石油醚中, Rf = 0.4)純化，得到呈黃色油狀之4-(5-異丁基吡嗪-2-基)-2-甲基-苯甲酸甲酯(52 mg，37.4%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.956 min, $[M+H]^+$ = 284.9。

利用實例47 (化合物141)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物178 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.679 min, $[M+H]^+$ = 890.5。

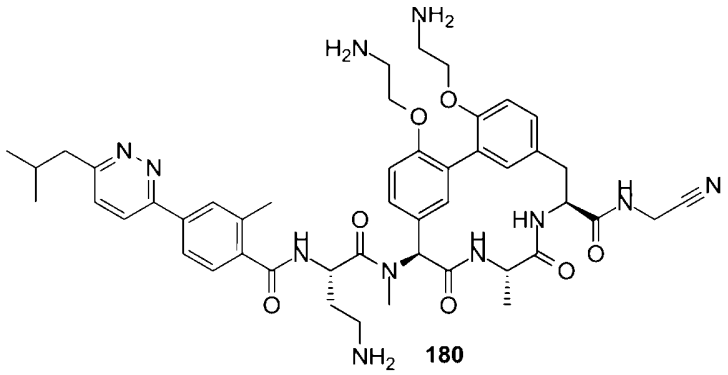
實例**85**：合成化合物**179**



179

利用實例84 (化合物178)中之方法，由5-溴-2-氯嘧啶製備出呈白色固體狀之化合物179 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.657 min, $[M+H]^+$ = 890.2。

實例**86**：合成化合物**180**

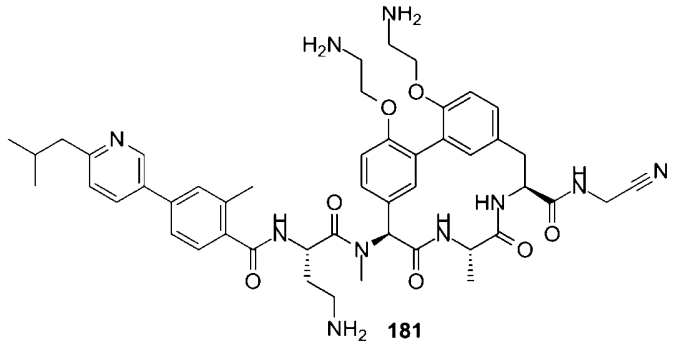


180

利用實例84 (化合物178)中之方法，由3,6-二溴噠嗪製備出呈白色固

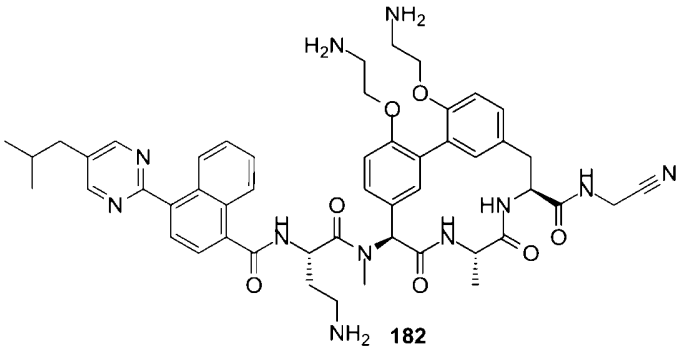
體狀之化合物180 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.633 min, $[M+H]^+$ = 890.4。

實例**87**：合成化合物**181**



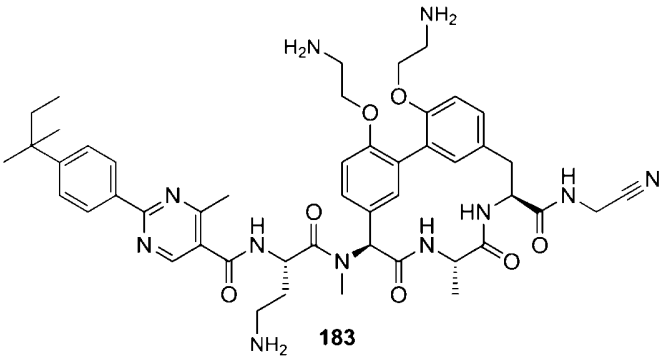
利用實例84 (化合物178)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物181 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.503 min, $[M+H]^+$ = 889.4。

實例**88**：合成化合物**182**



利用實例79 (化合物173)中之方法，由2-氯-5-異丁基嘧啶及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1-萘酸甲酯製備出呈白色固體狀之化合物182 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.596 min, $[M+H]^+$ = 926.3。

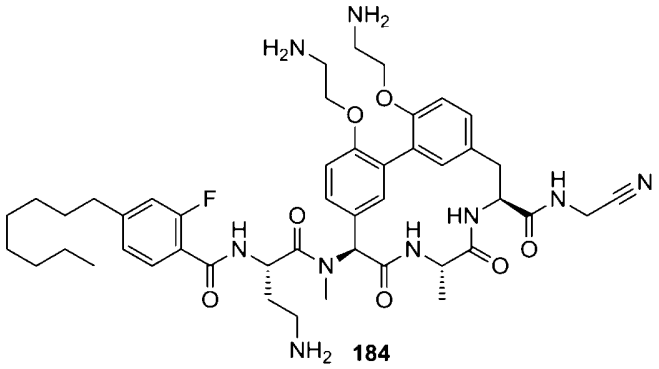
實例**89**：合成化合物**183**



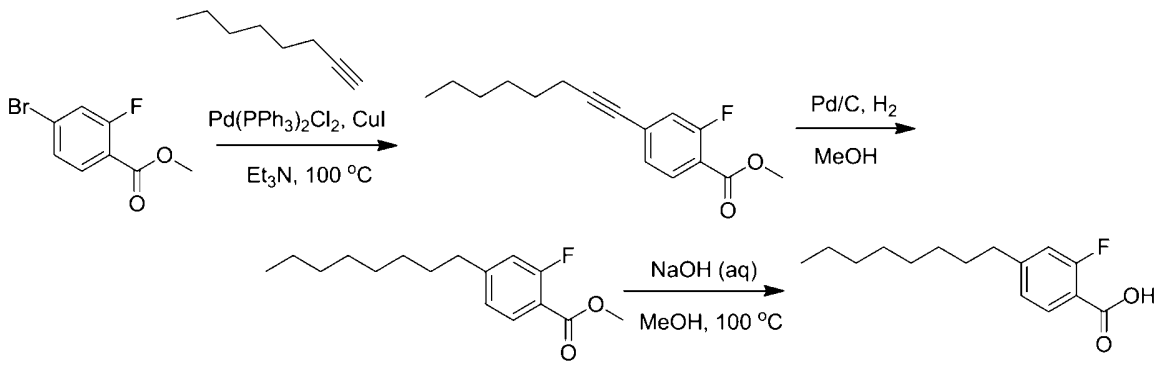
183

利用實例47 (化合物141)中之方法，由4,4,5,5-四甲基-2-(4-(第三戊基)苯基)-1,3,2-二氧雜硼喃製備出呈白色固體狀之化合物183 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.743 min, $[M+H]^+$ = 905.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.79 (s, 1H), 8.52 (br s, 3H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.80 (br s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.19 - 5.17 (m, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 7H), 3.15 - 3.05 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.74 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.30-1.20 (m, 3H), 0.71 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

實例**90**：合成化合物**184**



184



描述乙炔與芳族鹵化物之薗頭偶合(Sonogashiro coupling)，隨後該炔之還原及酯水解且稱為通用方法8。在氮氣氛圍下，將4-溴-2-氟苯甲酸甲酯(500.0 mg，2.15 mmol)、辛-1-炔(702.9 mg，6.44 mmol)、雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物(75.3 mg，0.11 mmol)及碘化銅(I) (20.4 mg，0.11 mmol)於三乙胺(9.83 mL，70.9 mmol)中之混合物在100℃下攪拌2小時。LCMS (5-95AB/1.5min): t_R = 1.006 min, $[M + H]^+$ 262.9顯示60% DP。用水(15 mL)淬滅反應並用二氯甲烷(3 × 25 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(2 × 25 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並過濾。濃縮濾液且殘餘物藉由矽膠管柱層析法(用於石油醚中之5%乙酸乙酯溶離，Rf = 0.5)純化，得到呈黃色固體狀之2-氟-4-(辛-1-炔-1-基)苯甲酸甲酯(550 mg，97.7%產率)。LCMS (5-95AB_1.5 min): t_R = 1.006 min, $[M + H]^+$ 262.9。

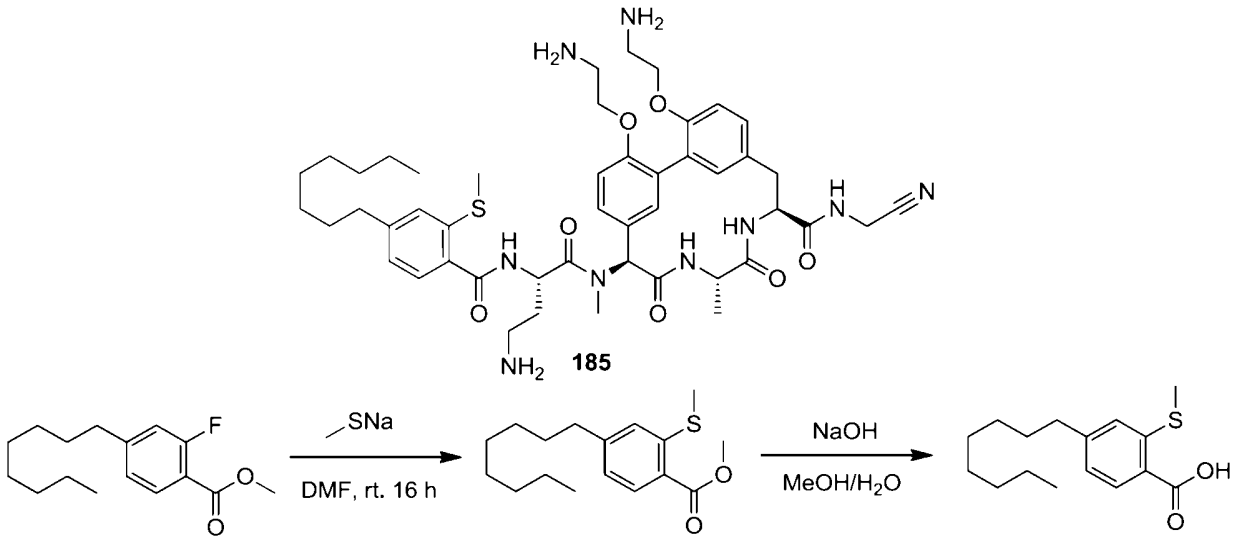
向2-氟-4-(辛-1-炔-1-基)苯甲酸甲酯(550.0 mg，2.1 mmol)於甲醇(25 mL)中之溶液中添加10%鈀/碳(111.56 mg，0.10 mmol)。在氫氣(40 psi)下，在30℃下攪拌混合物16小時。反應物經矽藻土墊過濾並濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法(用100:1至10:1石油醚 / 乙酸乙酯溶離)純化，得到呈黃色固體狀之2-氟-4-辛基苯甲酸甲酯(500 mg，89.5%產率)。LCMS (5-95AB_1.5min): t_R = 1.033 min, $[M + H]^+$ 266。

向2-氟-4-辛基苯甲酸甲酯(500.0 mg，1.88 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加於水(5 mL)中之NaOH (1000.0 mg，25 mmol)。在100℃下攪

拌混合物2小時，冷卻至RT並添加鹽酸(1.0 M)，直至pH = 3-4。混合物用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(2 × 30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之2-氟-4-辛基苯甲酸(450 mg，95%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (t, ***J*** = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, ***J*** = 12.0 Hz, 1H), 2.66 (t, ***J*** = 7.4 Hz, 2H), 1.65 - 1.62 (m, 2H), 1.31 - 1.28 (m, 10H), 0.89 (t, ***J*** = 6.8 Hz, 3H)。

利用實例7 (化合物101)中之方法，由2-氟-4-辛基苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物184 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.775 min, $[M + H]^+$ = 872.4。

實例**91**：合成化合物**185**



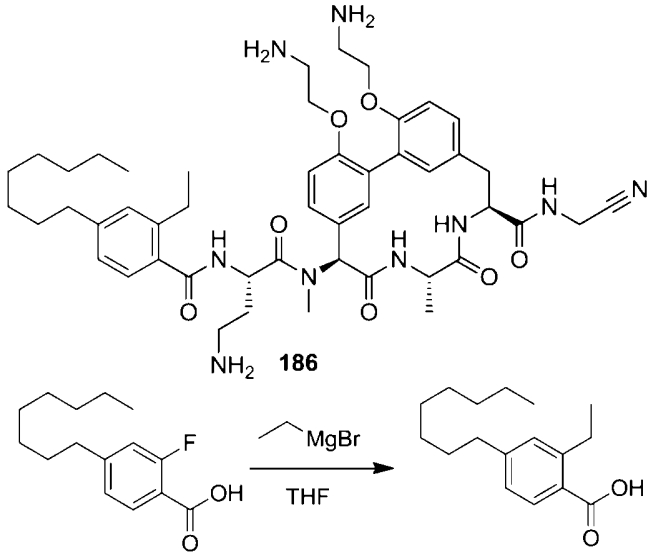
向硫代甲醇鈉(45.3 mg，0.65 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加2-氟-4-辛基苯甲酸甲酯(86.0 mg，0.32 mmol)且在20℃下攪拌混合物16小時。混合物用水(5 mL)稀釋並用EtOAc (10 mL × 3)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(10% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.7)純化，得到呈黃色油狀之2-(甲硫基)-4-辛基苯甲酸甲酯(30 mg，31.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$): δ 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.69 - 1.56 (m, 2H), 1.27 (m, 10H), 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

根據通用方法5 (實例5)，用LiOH水解2-(甲硫基)-4-辛基苯甲酸甲酯(30.0 mg，0.10 mmol)，得到呈黃色固體狀之粗2-(甲硫基)-4-辛基苯甲酸(22 mg，77%產率)。

利用實例7 (化合物101)中之方法，由2-(甲硫基)-4-辛基苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物185 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.676 min, $[M + H]^+$ = 900.4。

實例**92**：合成化合物**186**

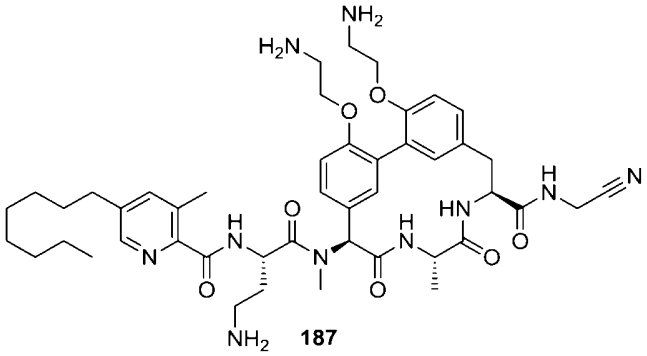


在0℃下，向2-氟-4-辛基苯甲酸(120.0 mg，0.48 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中逐滴添加溴化乙基鎂(0.55 mL，1.66 mmol)之Et_2O溶液(3 M)。在15℃下攪拌混合物16小時。用水(2 mL)淬滅反應並用EtOAc (20 mL × 3)萃取。合併之有機層用飽和鹽水 (15 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(20% 乙酸乙酯於石油醚中，Rf = 0.5)純化，得到呈白色固體狀之2-乙基-4-辛基苯甲酸(70 mg，56.1%產

率)。

利用實例7 (化合物101)中之方法，由2-乙基-4-辛基苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物186 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.787 min, $[M + H]^+$ = 882.5。

實例**93**：合成化合物**187**

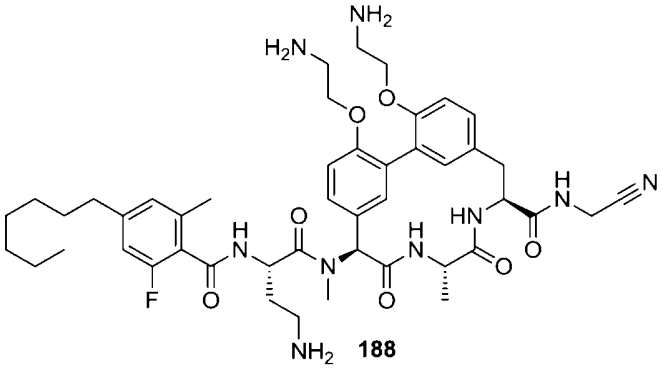


187

使用實例90 (化合物184)之方法製備3-甲基-5-辛基吡啶甲酸。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.730 min, $[M + H]^+$ = 250.0。

利用實例90 (化合物184) 中之方法，由3-甲基-5-辛基吡啶甲酸製備出呈白色固體狀之化合物187 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.658 min, $[M + H]^+$ = 869.6。

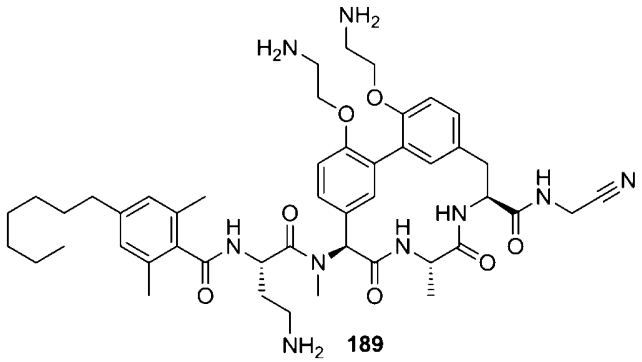
實例**94**：合成化合物**188**



188

利用實例90 (化合物184)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物188 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.614 min, $[M + H]^+$ = 872.7。

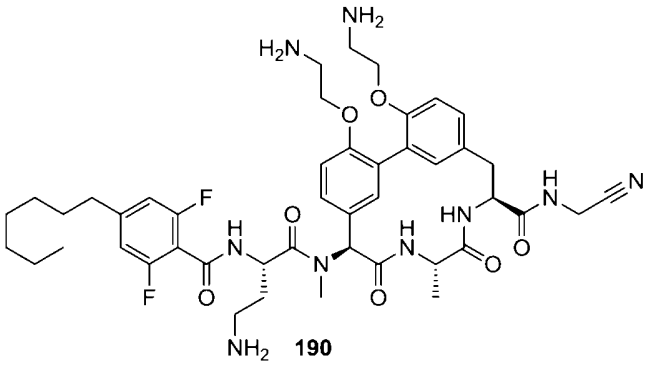
實例**95**：合成化合物**189**



使用實例90 (化合物184)之方法製備出呈無色油狀之4-庚基-2,6-二甲基苯甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.76 (s, 2H), 2.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.30-1.15 (m, 8H), 0.816 (t, J = 5.8 Hz, 3H)。

利用實例90 (化合物184)中之方法，由4-庚基-2,6-二甲基苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物189 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.776 min, $[M + H]^+$ = 869.4。

實例**96**：合成化合物**190**

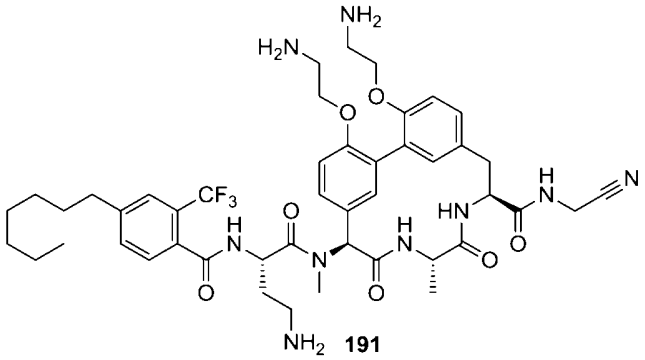


使用實例90 (化合物184)之方法製備出呈黃色固體狀之2,6-二氟-4-庚基苯甲酸。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.873 min, $[M + H]^+$ = 257.9。

利用實例90 (化合物184)中之方法，由2,6-二氟-4-庚基苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物190 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R =

0.636 min, $[M + H]^+$ = 876.4。

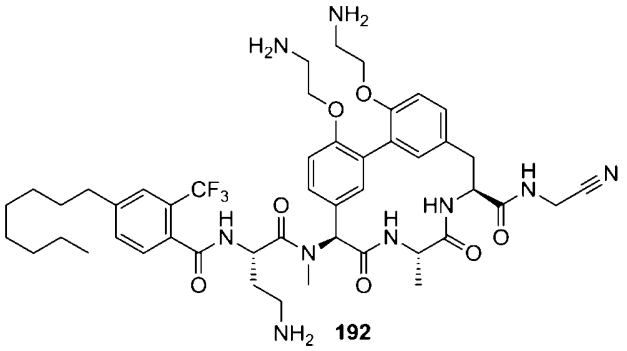
實例**97**：合成化合物**191**



使用實例90 (化合物184)之方法製備出呈褐色固體狀之4-庚基-2-(三氟甲基)苯甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.74 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 1.40 - 1.20 (m, 8H), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

利用實例90 (化合物184)中之方法，由4-庚基-2-(三氟甲基)苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物191 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.640 min, $[M + H]^+$ = 908.7。

實例**98**：合成化合物**192**

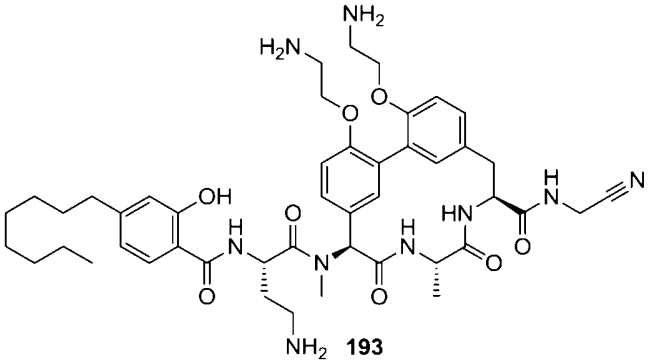


使用實例90 (化合物184)之方法製備出呈黃色固體狀之4 -辛基-2-(三氟甲基)苯甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.70

- 1.60 (m, 2H), 1.40 - 1.20 (m, 10H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

利用實例90 (化合物184)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物192 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.664 min, $[M + H]^+$ = 922.4。

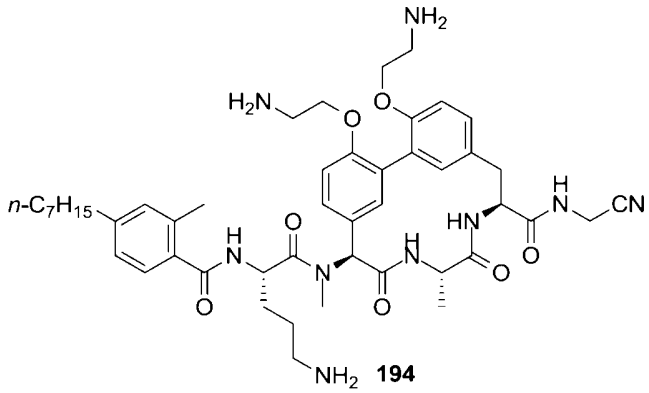
實例**99**：合成化合物**193**



193

利用實例90 (化合物184)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物193 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.637 min, $[M + H]^+$ = 871.3。

實例**100**：合成化合物**194**

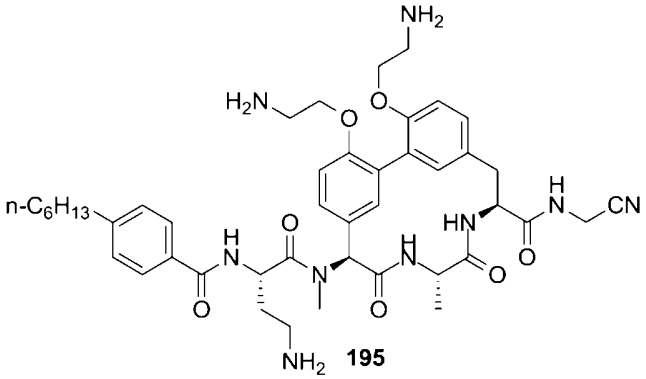


194

利用實例90 (化合物184)中之方法製備出呈白色固體狀之(42.7 mg)化合物194 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.633, $[M + H]^+$ = 868.5；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.51 (brs, 2H, HCOOH), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 3H), 6.90 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H),

4.81-4.77 (m, 2H), 4.27-4.15 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.22-3.10 (m, 5H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.61 (t, ***J***=7.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 10H), 0.90 (t, ***J***=6.4 Hz, 3H)。

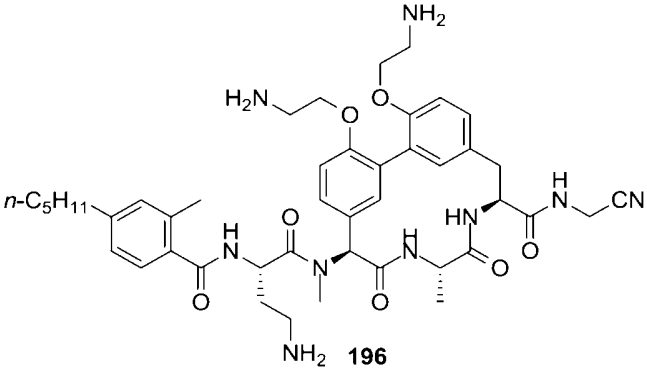
實例**101**：合成化合物**195**



195

利用實例90 (化合物184)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物195 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.590, $[M + H]^+$ = 826.4。

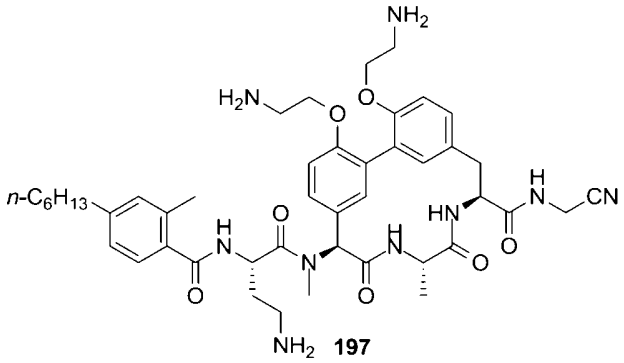
實例**102**：合成化合物**196**



196

利用實例90 (化合物184)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物196 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.704, $[M + H]^+$ = 826.5。

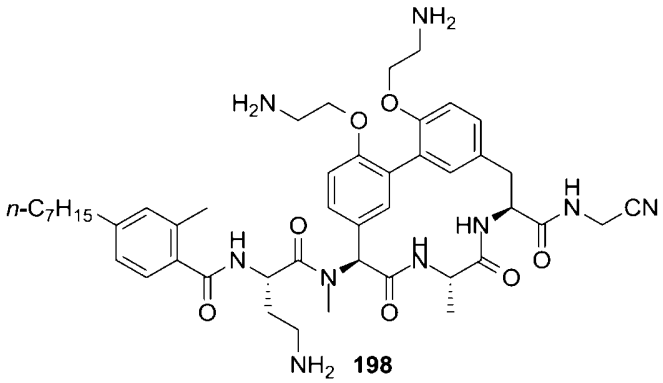
實例**103**：合成化合物**197**



197

利用實例90 (化合物184)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物197 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.584, $[M + H]^+$ = 840.5。

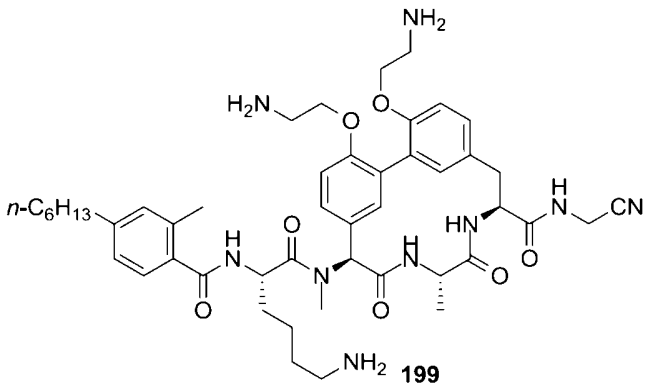
實例**104**：合成化合物**198**



198

利用實例90 (化合物184)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物198 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.753, $[M + H]^+$ = 854.4；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.49 (brs, 1H), 7.34 (d, ***J***=8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, ***J***=8.0 Hz, 1H), 7.13 (brs, 1H), 7.11 (d, ***J***=8.0 Hz, 2H), 6.92 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.17-5.14 (m, 2H), 4.83-4.81 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 3.32-3.13 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 2.64 (t, ***J***=7.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.64 (brs, 2H), 1.40-1.20 (m, 11H), 0.92 (t, ***J***=6.8 Hz, 3H)。

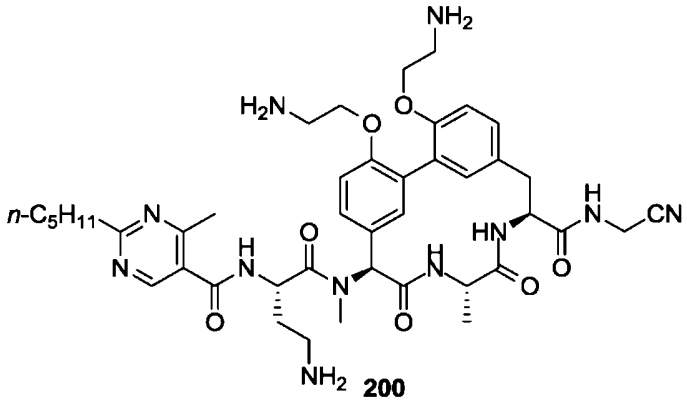
實例**105**：合成化合物**199**



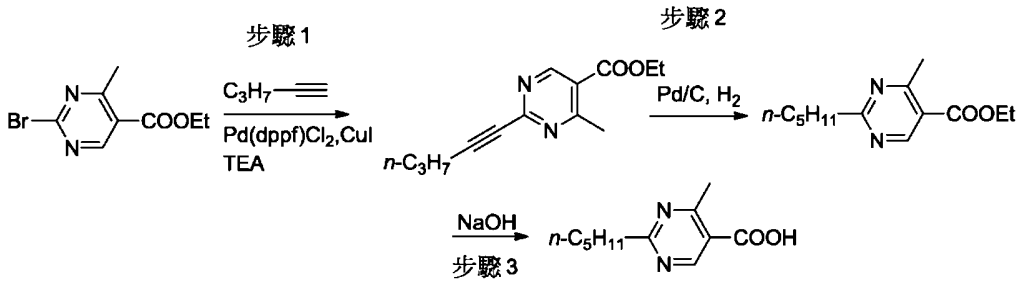
199

利用實例90 (化合物184)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物199。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.596, $M+H^+$ = 868.4。

實例**106**：合成化合物**200**



200

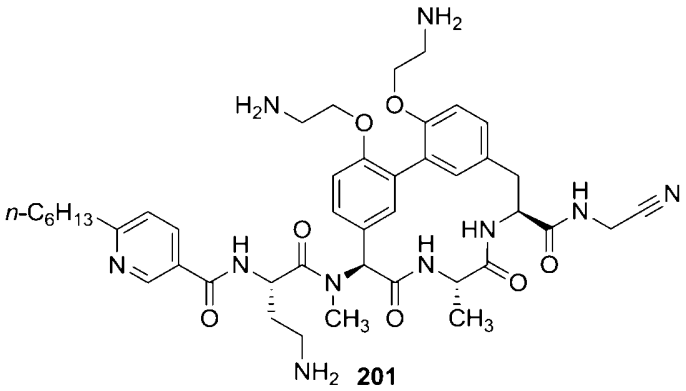


步驟1-3：以2-溴-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯為起始物質，由薗頭偶合、氫化及酯水解(通用方法薗頭)之標準程序得到呈黃色固體狀之4-甲基-2-戊基嘧啶-5-甲酸(105 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-***d***6) δ 8.97 (s, 1 H), 2.85 (d, ***J***=7.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 4H), 0.89-0.83 (t, J=6.8 Hz, 3H)。

利用實例90 (化合物184)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物200

(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.492, $[M + H]^+$ = 828.1；^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.70 (s, 1H), 8.50 (brs, 2H, HCOOH), 7.33 (d, *J*=8.0, 1H), 7.26 (d, *J*=8.0, 1H), 7.20 (d, *J*=8.4, 1H), 7.11(d, *J*=8.4, 1H), 6.92 (brs, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H),4.27-4.18 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 3.33-3.12 (m, 9H), 2.96 (s, 3H), 2.95 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 7H), 0.94 (t, *J*=6.4 Hz, 3H)。

實例**107**：合成化合物**201**

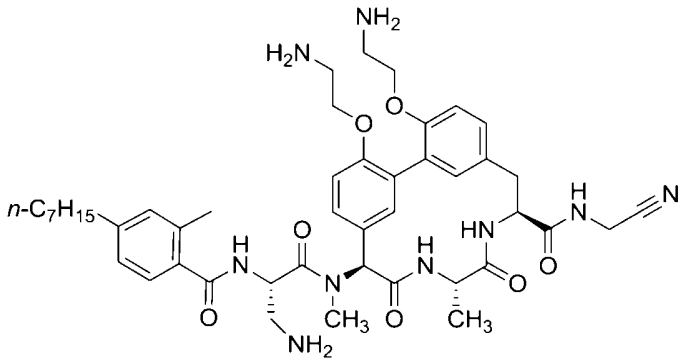


201

利用實例90 (化合物184)中之方法，由6-己基菸鹼酸製備出呈白色固體狀之化合物201 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.537, $[M + H]^+$ = 827.3；^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.92 (d, *J*=2 Hz, 1H), 8.48 (brs, 2H, HCOOH), 8.21 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.88 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.18-5.14 (m, 2H), 4.8-4.77 (m, 1H), 4.26-4.10 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 5H), 3.14-3.10 (m, 3H), 2.89-2.85 (m, 4H), 2.33-2.20 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 3H), 1.40-1.20 (m,

8H), 0.91 (t, ***J***=6.6 Hz, 3H)。

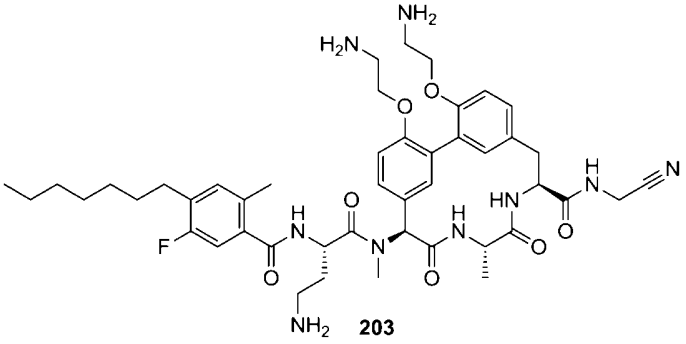
實例**108**：合成化合物**202**



202

利用實例90 (化合物184)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物202 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.749 min, $[M+H]^+$ = 840.5。

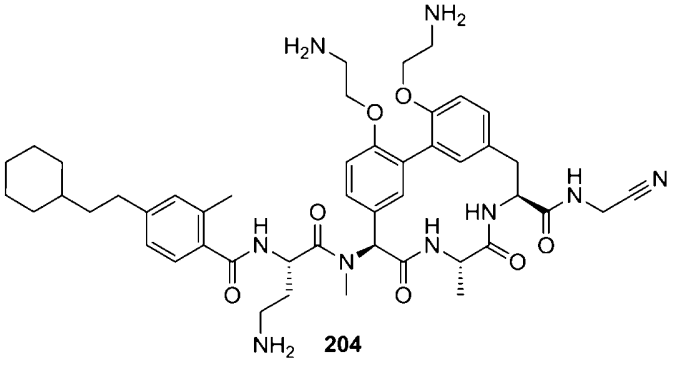
實例**109**：合成化合物**203**



203

利用實例90 (化合物184)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物203 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.641 min, $[M+H]^+$ = 872.4。

實例**110**：合成化合物**204**

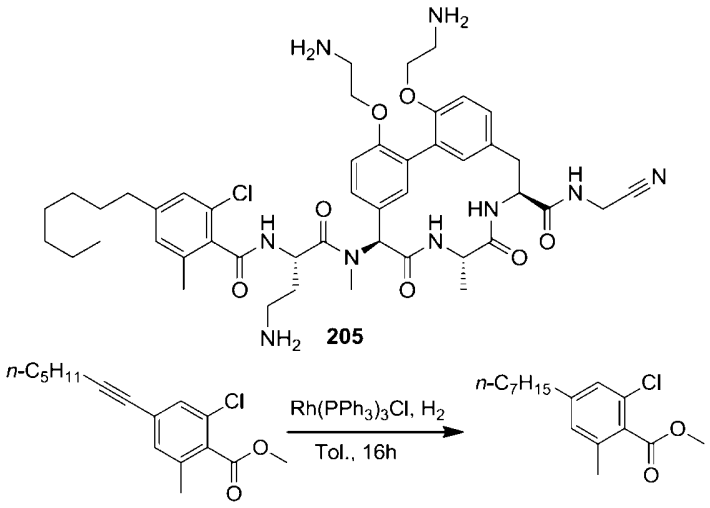


204

利用實例90 (化合物184)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物204

(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.636 min, $[M+H]^+$ = 866.6。

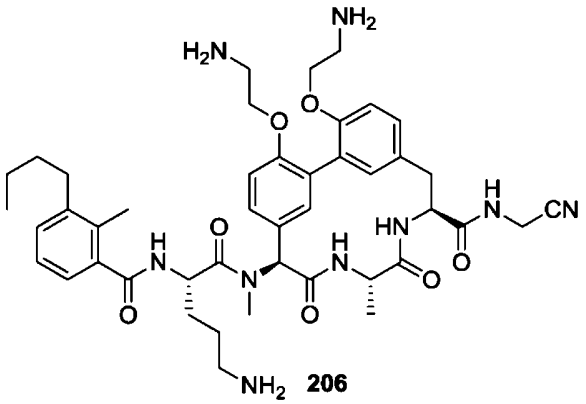
實例**111**：合成化合物**205**



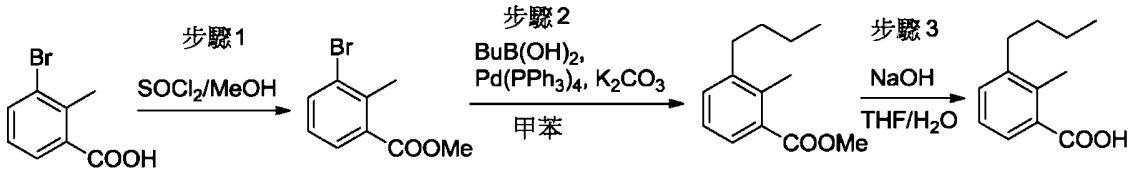
化合物205 (甲酸鹽)係利用實例90 (化合物184)中之方法製備，不過炔還原係如下執行。向2-氯-4-(庚-1-炔-1-基)-6-甲基苯甲酸甲酯(250.0 mg，0.90 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加氯參(三苯基膦)銠(I) (124.5 mg，0.13 mmol)。在60℃下，在15 psi氫氣壓下攪拌混合物16小時，過濾並蒸發。殘餘物藉由二氧化矽層析法(0-5% EtOAc於石油醚中)純化，得到呈黃色固體狀之2-氯-4-庚基-6-甲基苯甲酸甲酯(200 mg，78.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.10 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.58 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.35 - 1.25 (m, 8H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

化合物205之資料：LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.640 min, $[M+H]^+$ = 888.5。

實例**112**：合成化合物**206**



206



步驟1：在20℃下，向3-溴-2-甲基苯甲酸(5.0 g，23 mmol)於MeOH (80 mL)中之混合物中添加$SOCl_2$ (11.0 g，93 mmol)。在70℃下攪拌混合物1.5小時。移除揮發性物質且殘餘物藉由EtOAc (100 mL)溶解，依序用飽和$NaHCO_3$及鹽水(各100 mL)洗滌。EtOAc層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由急驟管柱層析法純化，得到呈紅色固體狀之3-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(5.3 g，99%產率)。

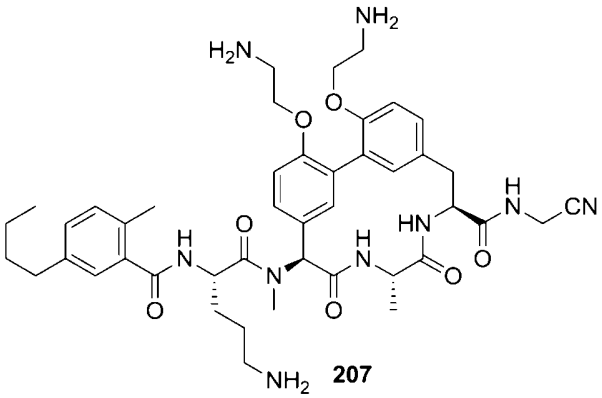
步驟2：將3-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(500 mg，2.2 mmol)、正丁基硼酸(890 mg，8.7 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (252 mg，0.22 mmol)及K_2CO_3 (905 mg，6.6 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液在100℃下攪拌4小時。過濾後，濾液用鹽水 (20 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘物藉由HPLC純化，得到呈無色油狀之3-丁基-2-甲基苯甲酸甲酯(120 mg，27%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.871, $[M + H]^+$ = 206.9。

步驟3：將先前描述(實例47)之NaOH酯水解方法 (通用方法NaOH)應用於3-丁基-2-甲基苯甲酸甲酯(120 mg，0.58 mmol)，得到呈白色固體狀之3-丁基-2-甲基苯甲酸(110 mg，98%產率)。

利用實例7 (化合物101)中之方法，由3-丁基-2-甲基苯甲酸製備出呈

白色固體狀之化合物206 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.541, $[M + H]^+$ = 826.3。

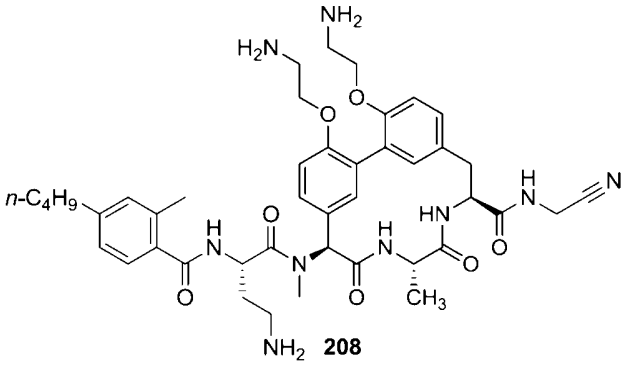
實例**113**：合成化合物**207**



207

利用實例112 (化合物206)中之方法，由5-丁基-2-甲基苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物207 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.554, $[M + H]^+$ = 826.2。

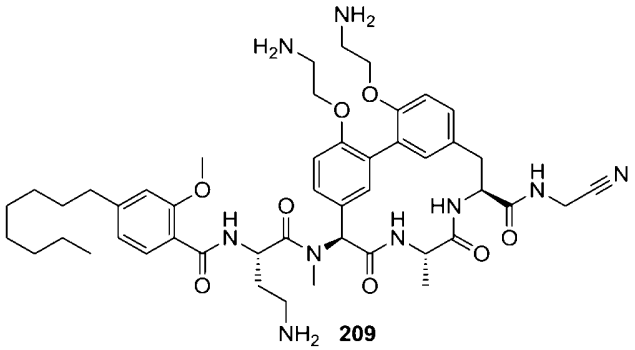
實例**114**：合成化合物**208**



208

利用實例112 (化合物206)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物208 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.546, $[M + H]^+$ = 812.3。

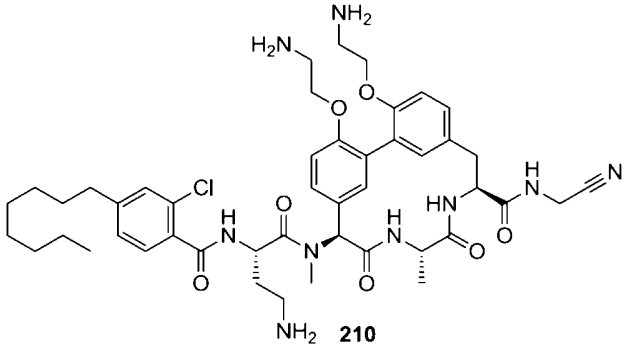
實例**115**：合成化合物**209**



209

利用實例112 (化合物206)中之方法，由2-甲氧基-4-辛基苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物209 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.782 min, $[M/2+H]^+$ = 442.9。

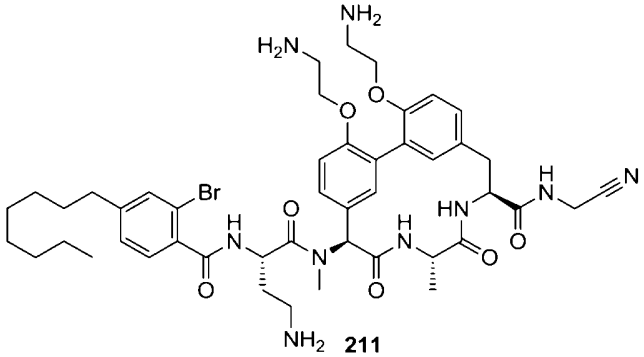
實例**116**：合成化合物**210**



210

利用實例112 (化合物206)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物210 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.772 min, $[M/2+H]^+$ = 444.8。

實例**117**：合成化合物**211**



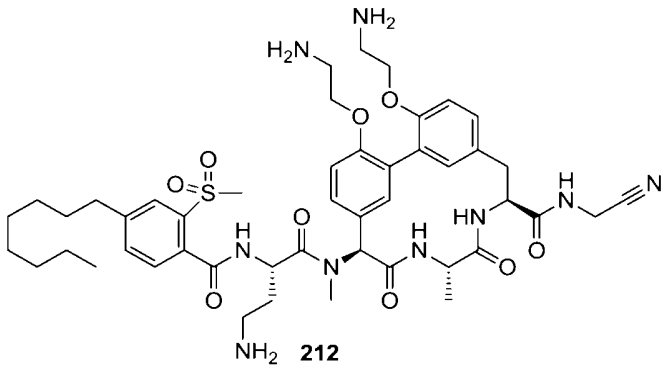
211

遵循與關於化合物206 (實例112)所描述類似之方法，由2-溴-4-碘苯甲酸獲得呈白色固體狀之2-溴-4-辛基苯甲酸(180 mg，0.5747 mmol，

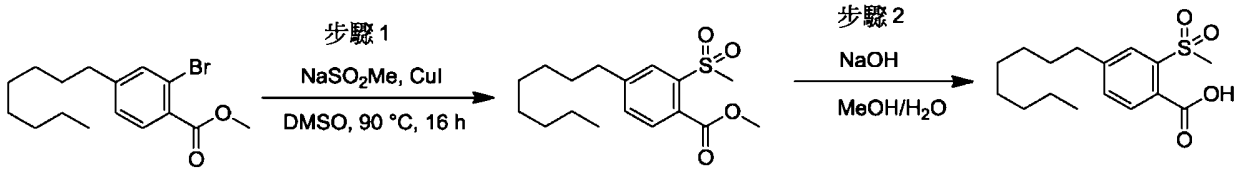
94%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 2.64 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.35 - 1.20 (m, 10H), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

利用實例112 (化合物206)中之方法，由2-溴-4-辛基苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物211 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.626 min, $[M + H]^+$ = 932.3。

實例**118**：合成化合物**212**



212



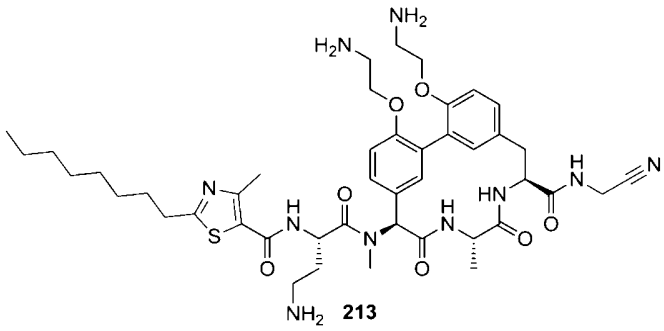
步驟1：向2-溴-4-辛基苯甲酸甲酯(100.0 mg，0.31 mmol)於二甲基亞碸(2 mL)中之溶液中添加碘化銅(I)(174.6 mg，0.92 mmol)及甲烷亞磺酸鈉(93.6 mg，0.92 mmol)。在N_2下，在100℃下攪拌混合物16小時，用水(10 mL)稀釋並用EtOAc (10 mL × 3)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(20% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.3)純化，得到呈白色固體狀之2-甲基磺醯基-4-辛基苯甲酸甲酯(80 mg，80.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ7.95 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.72 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 10H), 0.89 (t, J =

6.4 Hz, 3H)。

步驟2：2-(甲基磺醯基)-4-辛基苯甲酸係利用通用方法NaOH，由2-(甲基磺醯基)-4-辛基苯甲酸甲酯製備。

利用實例112 (化合物206)中之方法，由2-(甲基磺醯基)-4-辛基苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物212 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.759 min, $[M + H]^+$ = 932.5。

實例**119**：合成化合物**213**

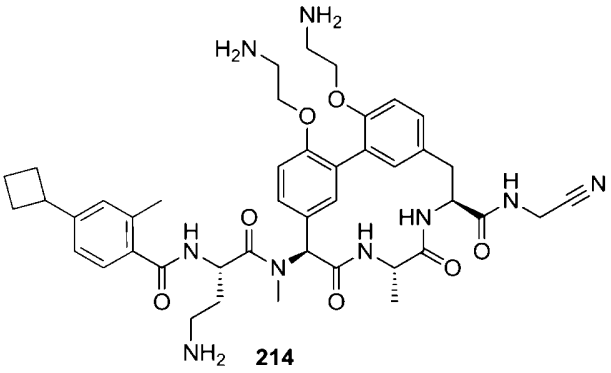


213

使用實例112 (化合物206)中之方法，由2-溴-4-甲基噻唑-5-甲酸乙酯製備出呈白色固體狀之4-甲基-2-辛基噻唑-5-甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.10 - 2.90 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.90 - 1.70 (m, 2H), 1.46 - 1.24 (m, 10H), 0.89 (t, 6.6 Hz, 3H)。

利用實例112 (化合物206)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物213 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.775 min, $[M + H]^+$ = 875.6。

實例**120**：合成化合物**214**

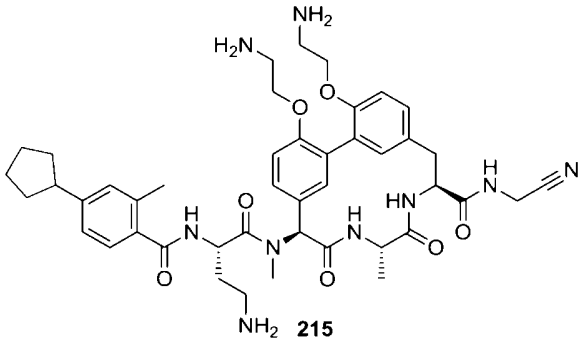


214

使用實例112 (化合物206)中之方法製備出呈白色固體狀之4-環丁基-2-甲基苯甲酸。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (d, ***J*** = 8.0 Hz, 1H), 7.14 -7.11 (m, 2H), 3.57 (p, ***J*** = 8.8 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.41 -2.37 (m, 2H), 2.20 -2.17 (m, 2H), 2.16 -2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H)。

利用實例112 (化合物206)中之方法，由4-環丁基-2-甲基苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物214 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.682 min, $[M + H]^+$ = 810.7。

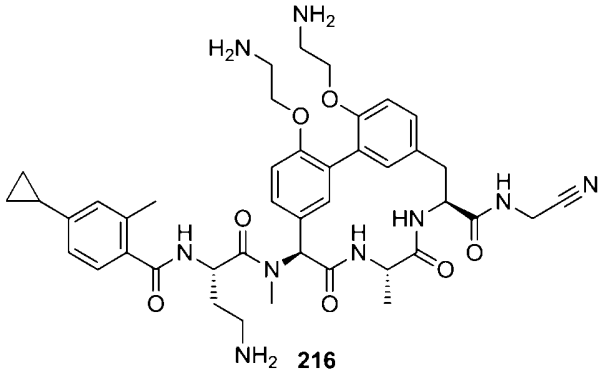
實例**121**：合成化合物**215**



215

利用實例112 (化合物206)中之方法，由4-環戊基-2-甲基苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物215 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.550 min, $[M + H]^+$ = 824.3。

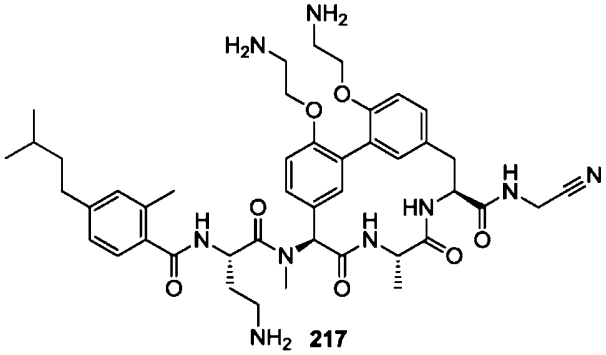
實例**122**：合成化合物**216**



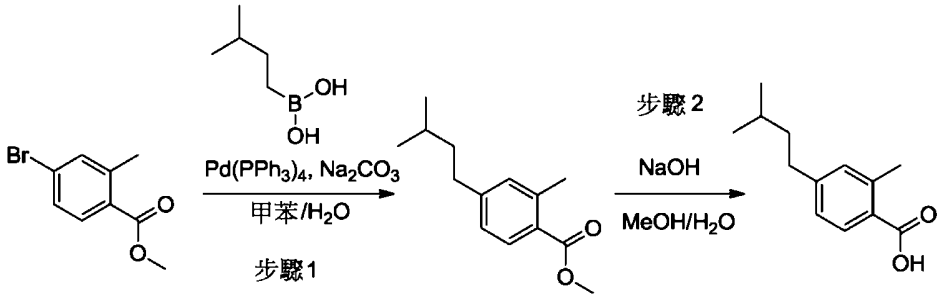
216

利用實例112 (化合物206)中之方法，由4-環丙基-2-甲基苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物216 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.479 min, $[M + H]^+$ = 797.2。

實例**123**：合成化合物**217**



217



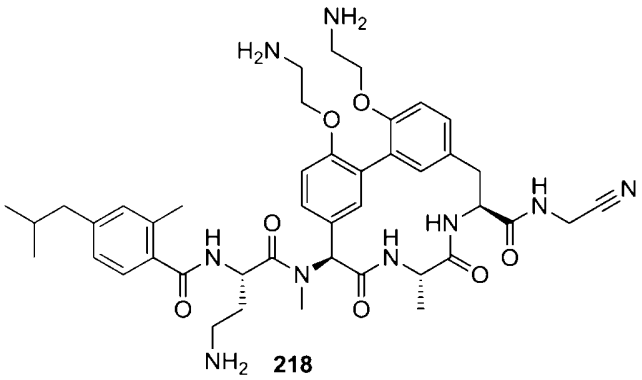
步驟1：向肆(三苯基膦)鈀(0) (151.3 mg，0.130 mmol)於甲苯(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加3-甲基-1-丁基硼酸(759.4 mg，6.55 mmol)、4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(300 mg，1.31 mmol)及碳酸鈉(694 mg，6.55 mmol)。在110℃下攪拌反應混合物16小時。過濾混合物且濾液用H_2O (30 mL)稀釋並用EtOAc (30 mL × 2)萃取。合併有機層並用水(60 mL × 2)及鹽水(30 mL)洗滌。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘

物藉由製備型TLC (5% EtOAc於石油醚中)純化，得到呈無色油狀之4-異戊基-2-甲基苯甲酸甲酯(250 mg，1.1348 mmol，86.6%產率)。

步驟2：如先前描述(通用方法NaOH)使4-異戊基-2-甲基苯甲酸甲酯(250 mg，1.13 mmol)水解，得到呈黃色固體狀之粗4-異戊基-2-甲基苯甲酸(200 mg，0.970 mmol，85.4%產率)。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物217(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.732 min, $[M + H]^+$ = 826.5。

實例**124**：合成化合物**218**

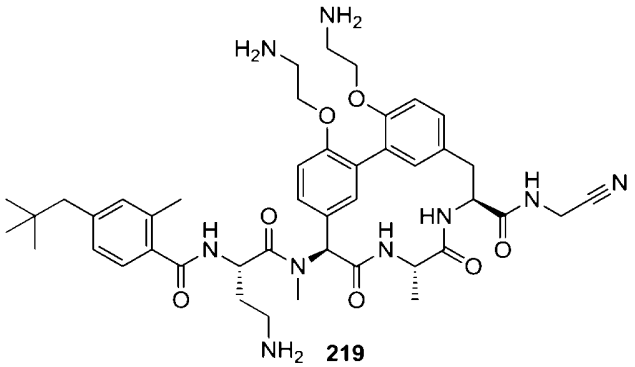


218

使用實例112 (化合物206)之方法製備出呈白色固體狀之4-異丁基-2-甲基苯甲酸。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 - 6.94 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.50 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.95-1.80 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。

利用實例112 (化合物206)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物218(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.701 min, $[M + H]^+$ = 812.4。

實例**125**：合成化合物**219**

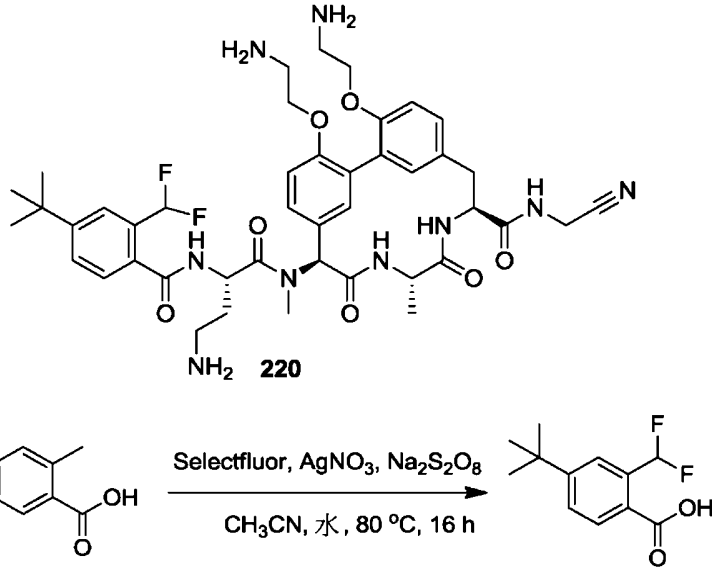


219

使用實例112 (化合物206)之方法製備出呈白色固體狀之2-甲基-4-新戊基苯甲酸。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.807 min, $[M + H]^+$ = 206.8。

利用實例112 (化合物206)中之方法，由2-甲基-4-新戊基苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物219 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.573 min, $[M + H]^+$ = 826.3。

實例**126**：合成化合物**220**



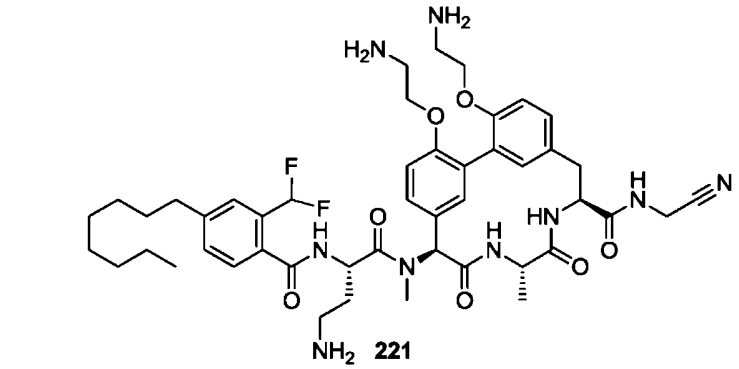
220

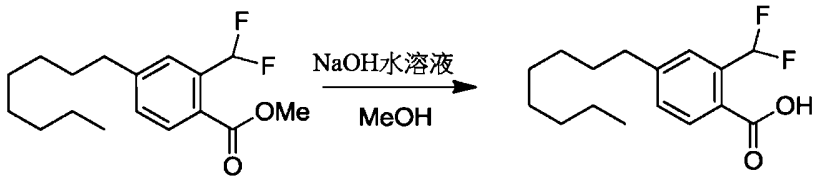
在乾冰丙酮浴中，向4-第三丁基-2-甲基-苯甲酸(192.0 mg，1 mmol)、過硫酸鈉(1.19 g，4.99 mmol)及Selectfluor (1.77 g，4.99 mmol)於乙腈(4 mL)及水(4 mL)中之脫氣混合物中添加硝酸銀(17.0 mg，0.10 mmol)。混合物藉由三個冷凍-泵吸-解凍循環進行脫氣並在80℃下加

熱16小時。添加水(10 mL)且用EtOAc (15 mL × 2)萃取混合物。濃縮合併之有機層且殘餘物藉由製備型TLC(石油醚/EtOAc/HOAc 2/1/0.01，Rf = 0.3)純化，得到呈白色固體狀之4-(第三丁基)-2-(二氟甲基)苯甲酸(75 mg，32.9%產率)。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物220 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.593 min, $[M + H]^+$ = 848.3。

實例**127**：合成化合物**221**



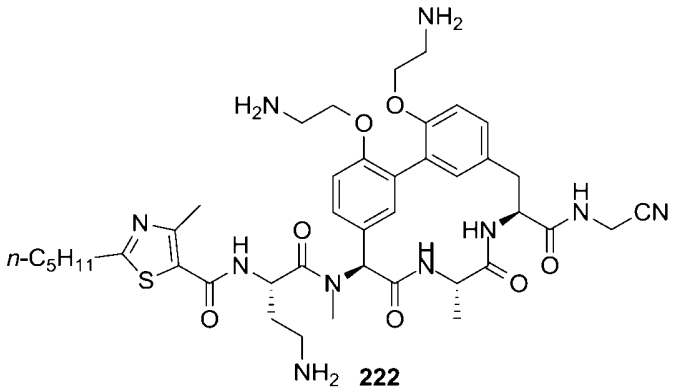


遵循與實例126 (化合物220)及實例112 (化合物206) 中所描述類似之程序，製備出呈無色油狀之2-(二氟甲基)-4-辛基苯甲酸甲酯。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (t, J = 55.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.68 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.64 - 1.58 (m, 2H), 1.40 - 1.10 (m, 10H), 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。如先前描述(通用方法NaOH)使2-(二氟甲基)-4-辛基苯甲酸甲酯水解，得到2-(二氟甲基)-4-辛基苯甲酸。

利用實例126 (化合物220)及實例112 (化合物206)中之方法製備出呈

白色固體狀之化合物221 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.780 min, $[M + H]^+$ = 904.8。

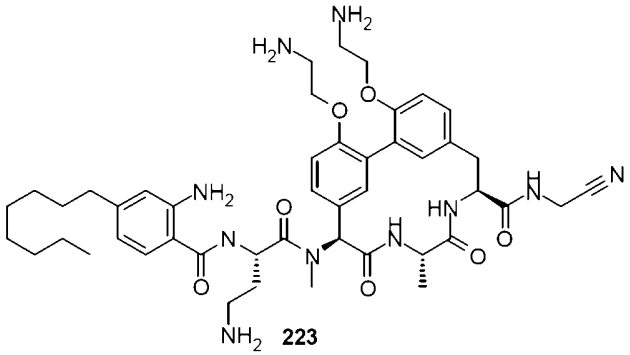
實例**128**：合成化合物**222**



222

利用實例112 (化合物206)中之方法，由4-甲基-2-戊基噻唑-5-甲酸製備出呈白色固體狀之化合物222 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.643, $[M + H]^+$ = 833.5；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.49 (brs, 2H, HCOOH), 7.33 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.82-4.81 (m, 2H), 4.28-4.20 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.22-3.09 (m, 7H), 3.03 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.42-1.37 (m, 7H), 0.98 (t, *J*=6.8 Hz, 3H)。

實例**129**：合成化合物**223**

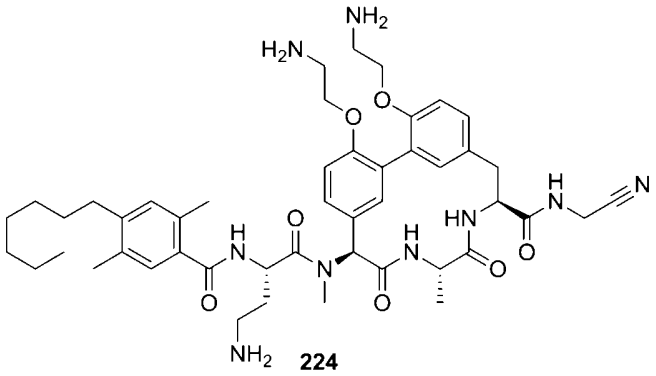


223

利用實例112 (化合物206)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物223

(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.760 min, $[M+H]^+$ = 869.6。

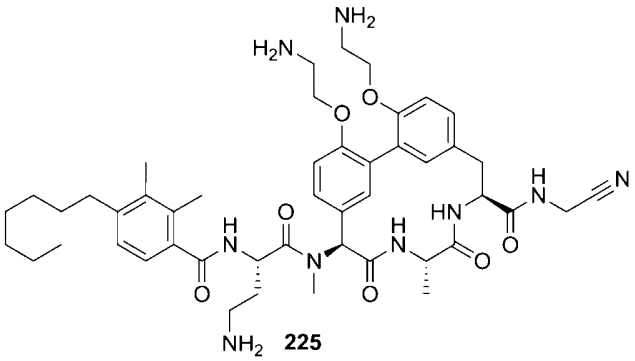
實例**130**：合成化合物**224**



224

利用實例112 (化合物206)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物224 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.758 min, $[M+H]^+$ = 868.4。

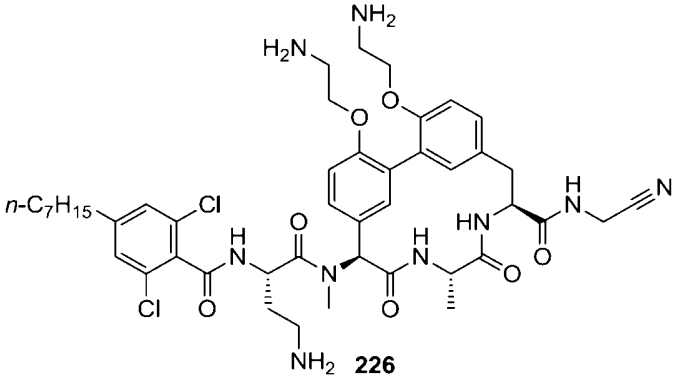
實例**131**：合成化合物**225**



225

利用實例112 (化合物206)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物225 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.753 min, $[M+H]^+$ = 869.5。

實例**132**：合成化合物**226**

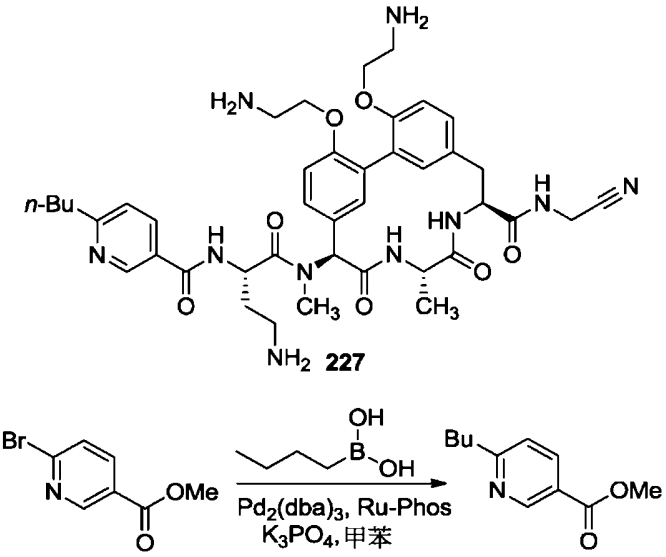


226

利用實例112 (化合物206)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物226

(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.753 min, $[M+H]^+$ = 908.4。

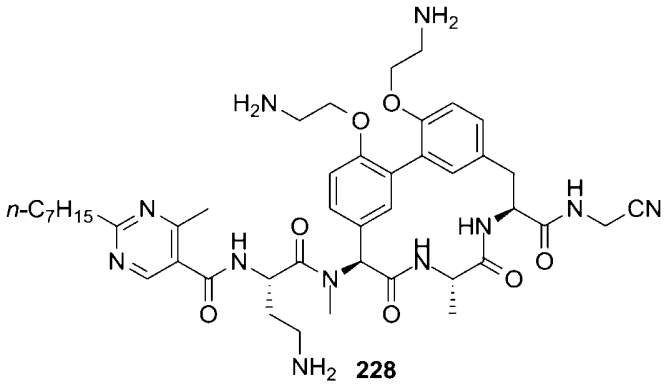
實例**133**：合成化合物**227**



在N_2下，在100℃下將6-溴菸鹼酸甲酯(500 mg，2.3 mmol)、正丁基硼酸(708 mg，6.9 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (212 mg，0.23 mmol)、RuPhos (108 mg，0.23 mmol)及K_3PO_4 (1.47 g，6.9 mmol)中之溶液攪拌隔夜。移除揮發性物質且所得殘餘物藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈無色油狀之6-丁基菸鹼酸甲酯(330 mg，73.8%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.733, $[M + H]^+$ = 194.0。

利用實例112 (化合物206)中之方法，由6-丁基菸鹼酸甲酯製備出呈白色固體狀之化合物227 (甲酸鹽)。LCMS (0-60 AB, 2 min, ESI): t_R = 0.828, $[M + H]^+$ = 799.5。

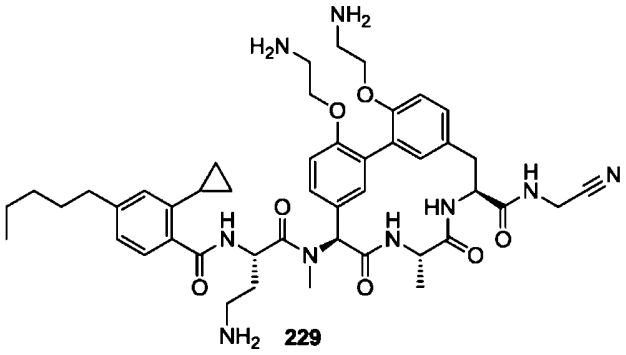
實例**134**：合成化合物**228**



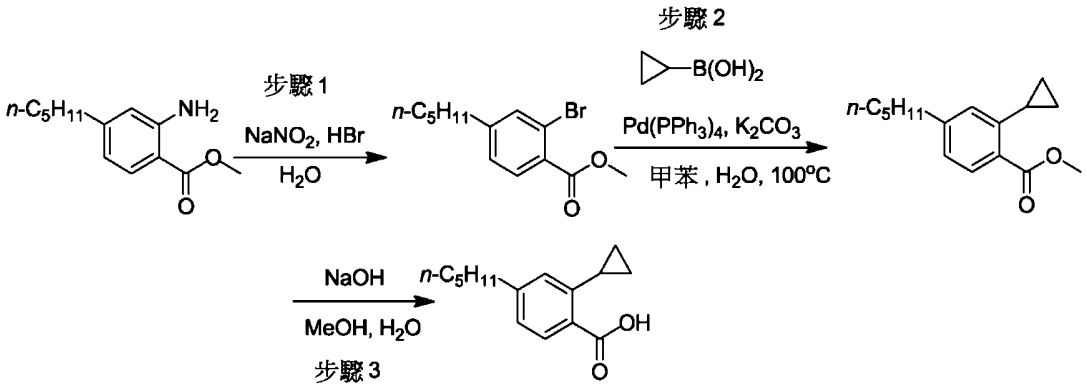
228

利用實例133 (化合物227)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物228 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.566 min, $[M+H]^+$ = 856.6。

實例**135**：合成化合物**229**



229



使用實例90 (化合物184)之方法，由2-胺基-4-溴苯甲酸製備出呈黃色油狀之2-胺基-4-戊基苯甲酸甲酯。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 - 6.43 (m, 2H), 5.66 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.51 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.62 - 1.57 (m, 2H), 1.33 - 1.30 (m, 4H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

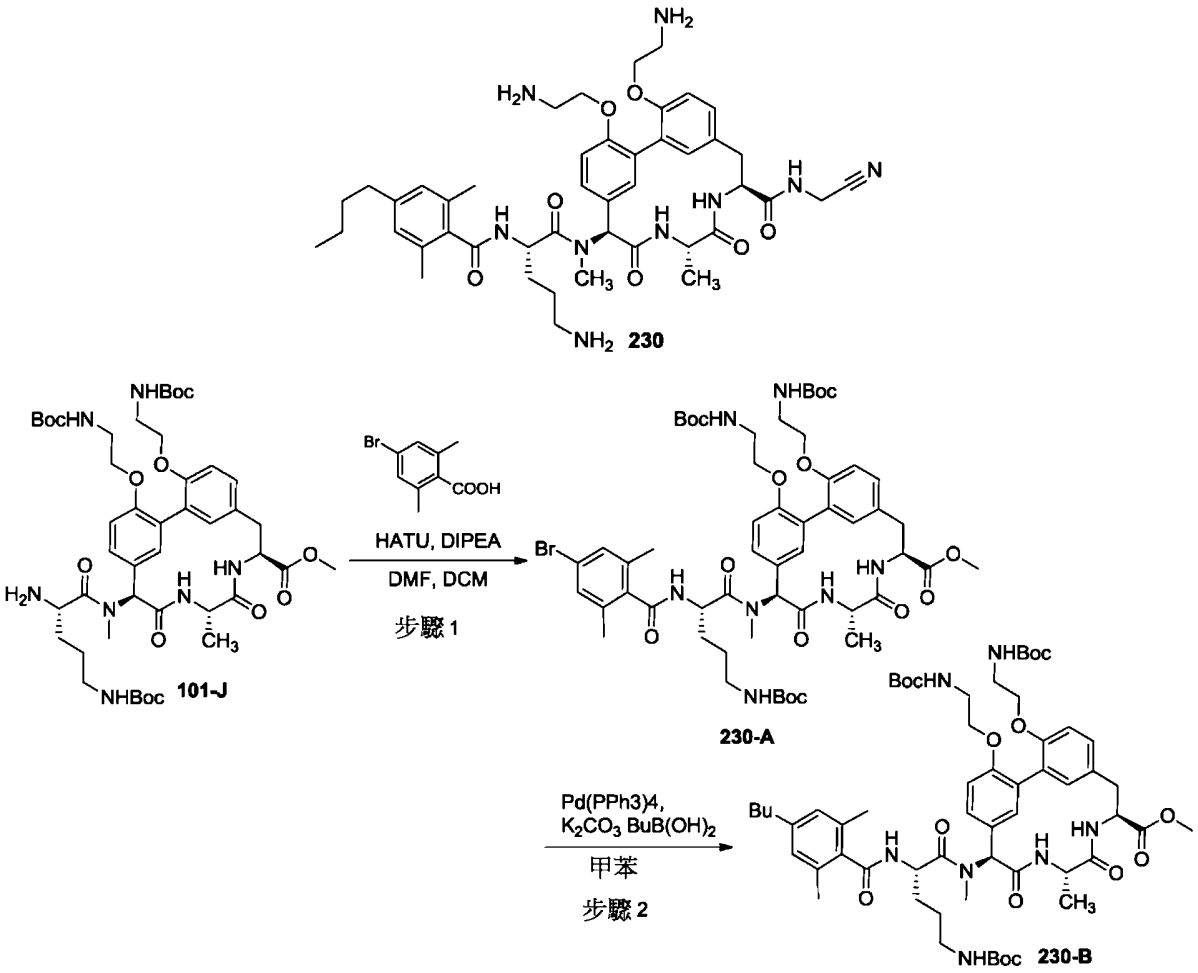
步驟1：向氫溴酸(1.08 mL，37.08 mmol)於水(4 mL)中之溶液中添加

2-胺基-4-戊基苯甲酸甲酯(400.0 mg，1.8075 mmol)。將溶液冷卻至0℃且逐滴添加於水(0.1 mL)中之亞硝酸鈉(249.4 mg，3.62 mmol)。在0℃下攪拌混合物直至無氣體放出，接著在80℃下加熱16小時，並用二氯甲烷(40 mL × 2)萃取。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$ (40 mL)及鹽水(40 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(10% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.6)純化，得到呈無色油狀之2-溴-4-戊基苯甲酸甲酯(90 mg，17.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.36 - 1.27 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

步驟2及3：遵循與實例120 (化合物214)中所描述類似之程序，獲得呈白色固體狀之2-環丙基-4-戊基苯甲酸(40 mg，94%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.63 - 1.57 (m, 3H), 1.35 - 1.29 (m, 4H), 1.06 - 1.00 (m, 2H), 0.90 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 0.75 - 0.69 (m, 2H)。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物229 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.733 min, $[M + H]^+$ = 852.5。

實例**136**：合成化合物**230**



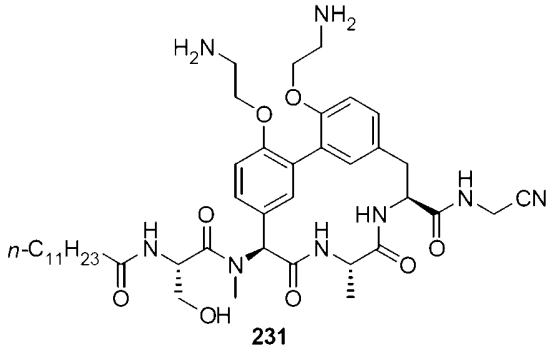
步驟1：將通用方法4 (實例5)應用於化合物101-J (200 mg，0.22 mmol)及4-溴-2,6-二甲基苯甲酸(99 mg，0.44 mmol)，得到呈白色固體狀之化合物230-A (186 mg，76%產率)。

步驟2：將通用方法烷基硼酸應用於化合物230-A (186 mg，0.16 mmol)及正丁基硼酸(67 mg，0.65 mmol)，得到呈淺黃色固體狀之化合物230-B (160 mg，88%產率)。

利用實例7 (化合物101)中之方法，由化合物230-B製備出呈白色固體狀之化合物230 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.556, $[M + H]^+$ = 840.4。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.48 (brs, 2H, HCOOH), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.19 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.89 (brs, 2H), 6.86 (brs, 1H), 6.73 (brs, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.10-5.08 (m,

1H), 4.89-4.78 (m, 2H), 4.29-4.23 (m, 4H), 4.22-4.20 (m, 2H), 3.35-3.33 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 4H), 3.15-3.08 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.98 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.57-1.49 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 2H), 1.36 (d, ***J***=7.2 Hz, 3H), 0.92 (t, ***J***=6.8 Hz, 3H)。

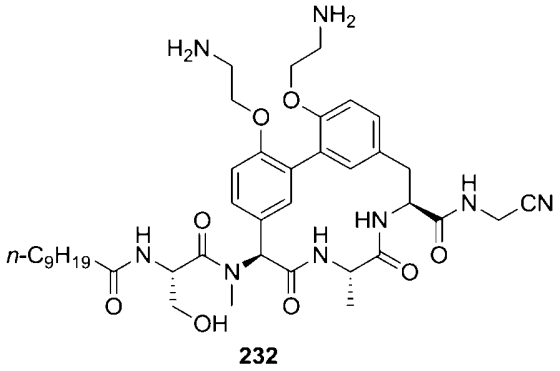
實例**137**：合成化合物**231**



231

利用實例7 (化合物101)中之方法，由(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-(第三丁氧基)丙酸及十二烷酸製備出呈白色固體狀之化合物231 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.653, $[M + H]^+$ = 807.3。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.653, $[M + H]^+$ = 807.3；^{1}HNMR (400 MHz, MeOH-***d***4) δ 8.48 (brs, 2H, HCOOH), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.15 (d, ***J***=8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, ***J***=8.0 Hz, 1H), 6.87 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.00-4.75 (m, 3H), 4.25-4.15 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 19H), 0.90 (t, ***J***=6.4 Hz, 3H)。

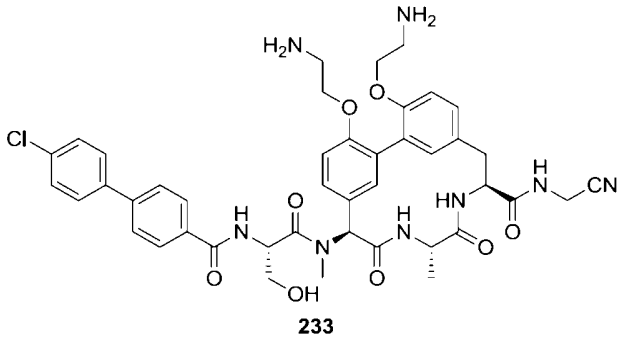
實例**138**：合成化合物**232**



232

使用實例137 (化合物231)中之方法，由癸酸製備出呈白色固體狀之化合物232 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.747, $[M + H]^+$ = 779.4。

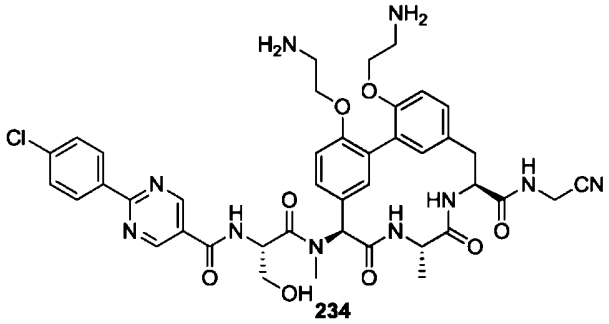
實例**139**：合成化合物**233**



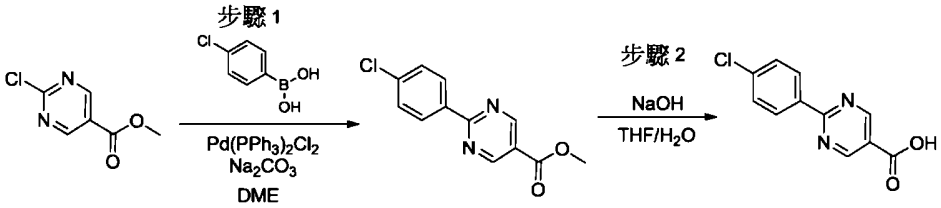
233

利用實例137 (化合物231)中之方法，由4'-氯-[1,1'-聯苯]-4-甲酸製備出呈白色固體狀之化合物233 (甲酸鹽) (17.3 mg)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.616, $[M + H]^+$ = 839.2。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-***d***4) δ 8.49 (brs, 2H, HCOOH), 7.96 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 4H), 7.47 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 2H), 7.35-7.20 (m, 2H), 7.17-7.06 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.80-4.76 (m, 2H), 4.32-4.13 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.26-3.08 (m, 5H), 3.00 (s, 3H), 1.36 (d, J=4.8 Hz, 3H)。

實例**140**：合成化合物**234**



234

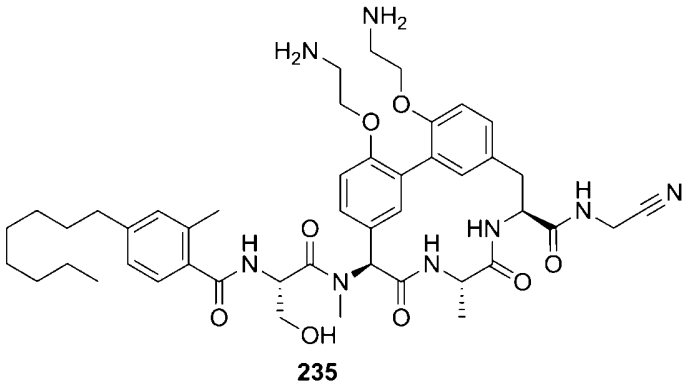


步驟1：在80℃下，將2-氯嘧啶-5-甲酸甲酯(2.0 g，12.9 mmol)及(4-氯苯基)硼酸(2.0 g，12.9 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (752 mg，1.07 mmol)及Na_2CO_3 (1.1 g，10.7 mmol)於DME (50 mL)中之混合物攪拌24小時。將水(250 mL)添加至反應物中，用EtOAc (100 mL × 3)萃取。將合併之有機層合併，濃縮且殘餘物藉由二氧化矽層析法純化，得到呈白色固體狀之2-(4-氯苯基)嘧啶-5-甲酸甲酯(250 mg，8.9%產率)。(典型鈴木偶合條件)

步驟2：向THF (15 mL)及H_2O (4 mL)之溶液中添加2-(4-氯苯基)嘧啶-5-甲酸甲酯(250 mg，1.0 mmol)及NaOH (103 mg，2.6 mmol)。在80℃下攪拌混合物隔夜。濃縮混合物且用2N HCl溶液將殘餘物調至約pH 5。收集所得沈澱，用水(20 mL)洗滌，得到呈白色固體狀之2-(4-氯苯基)嘧啶-5-甲酸(200 mg，85%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.839, $[M + H]^+$ = 234.7 (典型酯水解程序，NaOH/THF/H_2O)

利用實例137 (化合物231)中之方法，由2-(4-氯苯基)嘧啶-5-甲酸製備出呈白色固體狀之化合物234 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.698, $[M + H]^+$ = 841.5。

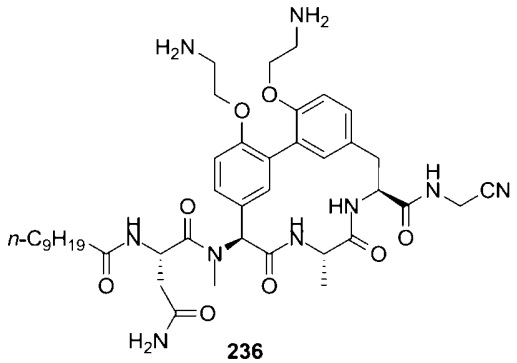
實例**141**：合成化合物**235**



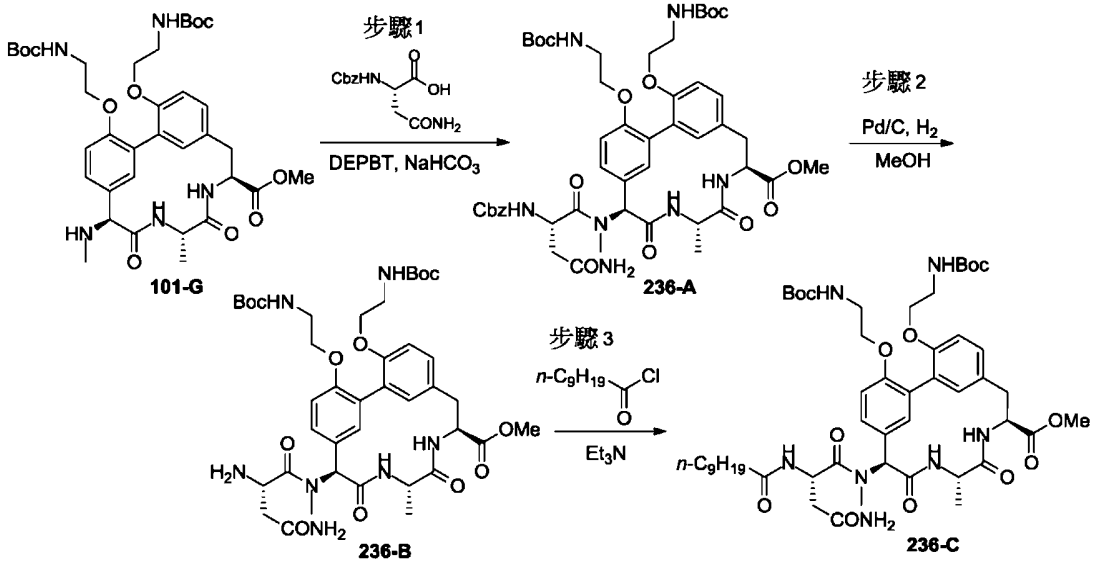
235

利用實例137 (化合物231)中之方法，不過在胺基酸偶合步驟中使用(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-(第三丁氧基)丙酸，製備出呈白色固體狀之化合物235 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.805 min, $[M + H]^+$ = 856.5。

實例**142**：合成化合物**236**



236



步驟1：在0℃下，向(S)-4-胺基-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-側氧基

丁酸(75 mg，0.28 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加DEPBT (252 mg，0.84 mmol)及$NaHCO_3$ (71 mg，0.84 mmol)。在相同溫度下攪拌混合物10分鐘，隨後添加化合物101-G (100 mg，0.14 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物4天。移除揮發性物質且將所得殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中，用鹽水(50 mL × 2)洗滌。EtOAc層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由急驟管柱層析法純化，得到呈白色固體狀之化合物236-A (95 mg，71%產率)。

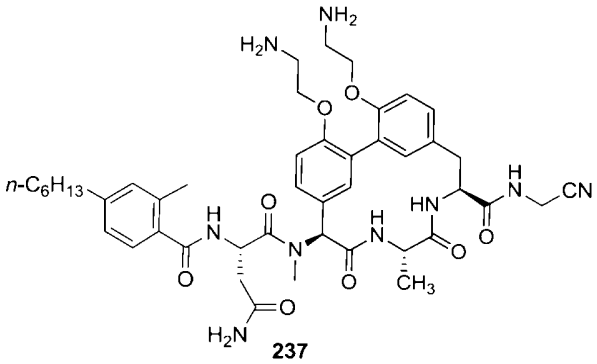
步驟2：將通用方法氫化(Pd/C, H_2)應用於化合物236-A (95 mg，0.10 mmol)，得到呈白色固體狀之化合物236-B (84 mg，99%產率)。

步驟3：描述胺與酸氯化物之偶合且稱為通用方法酸氯化物。在0℃下，向化合物236-B (84 mg，0.10 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加癸醯氯(23 mg，0.12 mmol)及Et_3N (20 mg，0.20 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。用飽和檸檬酸溶液將反應物的pH值調至5，用DCM (10 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌。DCM層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由製備型TLC純化，得到呈白色固體狀之化合物236-C (87 mg，90%產率)。

利用實例7 (化合物101)中之方法，由化合物236-C製備出呈白色固體狀之化合物236 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.896, $[M + H]^+$ = 806.8。^1H NMR (400 MHz, MeOH-***d***4) δ 7.28-7.22 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.87 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.22-5.18 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.21 (brs, 2H), 4.12-4.09 (m, 4H), 3.19-3.05 (m, 2H), 3.00 (brs, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 1.64 (brs, 2H), 1.36-1.33 (m, 15H), 0.92 (t, ***J***=7.2 Hz,

3H)。

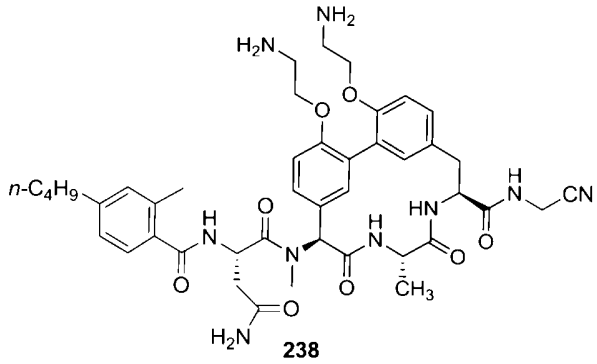
實例**143**：合成化合物**237**



237

利用實例142 (化合物236)中之方法，由化合物236-B製備出呈白色固體狀之化合物237 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.631, $[M + H]^+$ = 854.3。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-***d***4) δ 8.51 (brs, 2H, HCOOH), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.25 (d, ***J***=8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, ***J***=8.0 Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 6.90 (brs, 1H), 6.80 (brs, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.38-5.33 (m, 1H), 4.81-4.74 (m, 2H), 4.25-4.12 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.20-3.06 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.40-1.24 (m, 9H), 0.90 (t, ***J***=5.2 Hz, 3H)。

實例**144**：合成化合物**238**

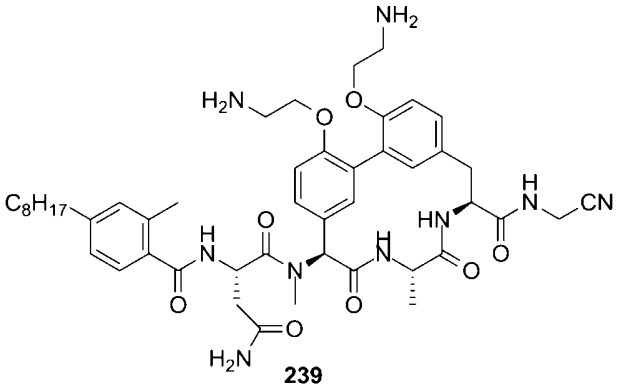


238

利用實例142 (化合物236)中之方法，由化合物236-B製備出呈白色固體狀之化合物238 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.587,

$[M + H]^+ = 826.4$。

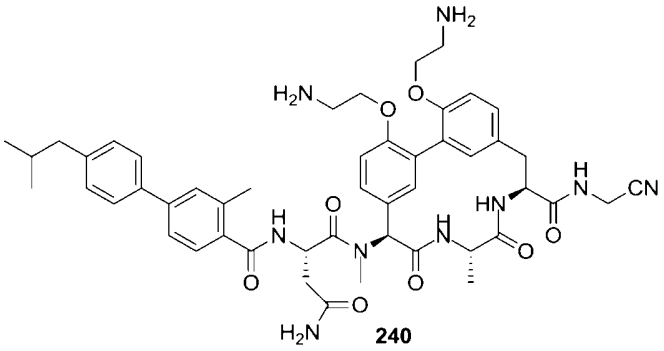
實例**145**：合成化合物**239**



239

利用實例142 (化合物236)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物239 (游離鹼)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): $t_R = 0.813$, $[M + H]^+ = 882.7$。

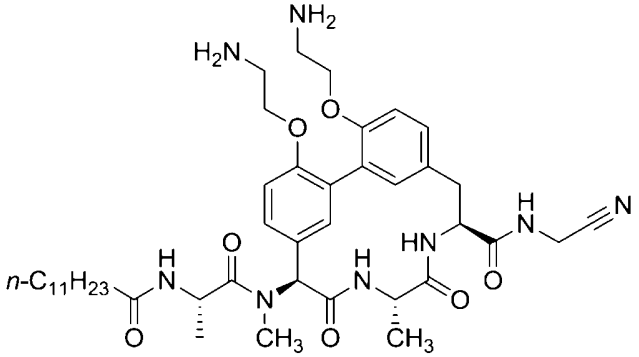
實例**146**：合成化合物**240**



240

利用實例142 (化合物236)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物240 (游離鹼)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): $t_R = 0.782$, $[M + H]^+ = 902.5$。

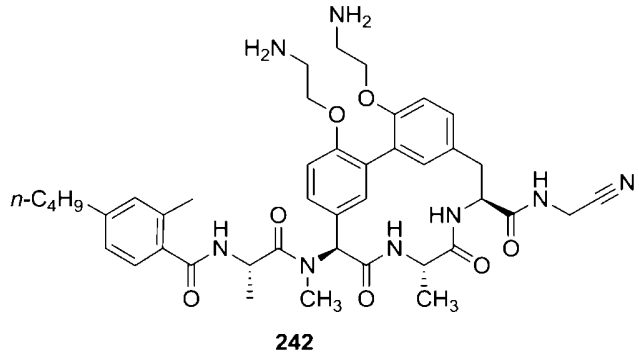
實例**147**：化合物**241**



241

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之，由化合物101-G及(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)丙酸化合物241 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.679, $[M + H]^+$ = 791.3。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.47 (brs, 2H, HCOOH), 7.30 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.89 (brs, 1H), 6.80 (brs, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.79-4.72 (m, 3H), 4.30-4.15 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.24-3.09 (m, 5H), 2.88 (s, 3H), 2.25 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.69-1.53 (m, 3H), 1.50-1.22 (m, 21H), 0.90 (t, *J*=6.6 Hz, 3H)。

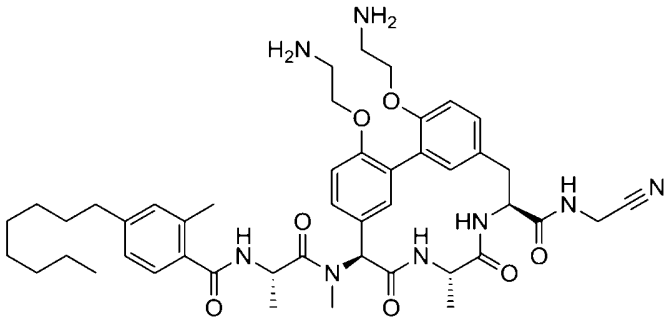
實例**148**：合成化合物**242**



242

利用實例147 (化合物241)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物242 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.616, $[M + H]^+$ = 783.3。

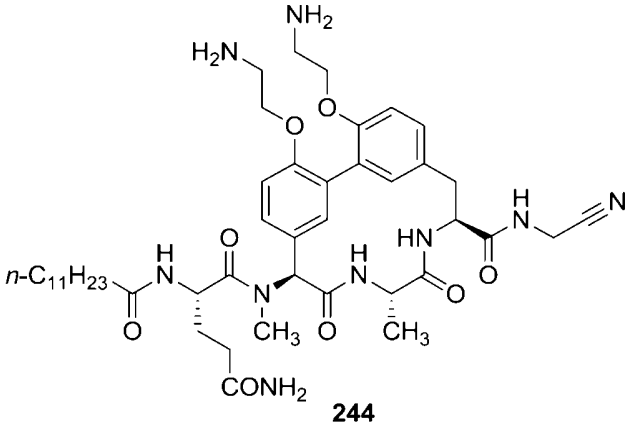
實例**149**：合成化合物**243**



243

利用實例7 (化合物101)中之方法，由(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)丙酸製備出呈白色固體狀之化合物243 (甲酸鹽)，產率29%。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.707 min, $[M + H]^+$ = 839.3。

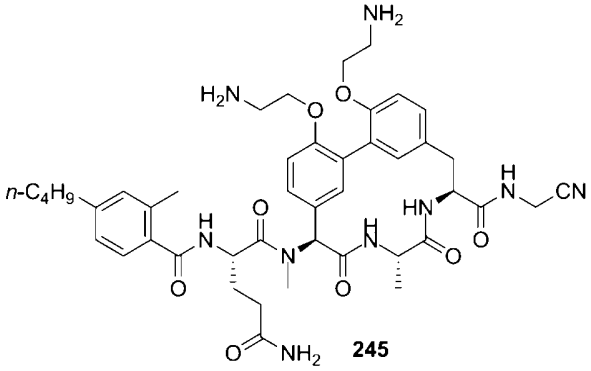
實例**150**：合成化合物**244**



244

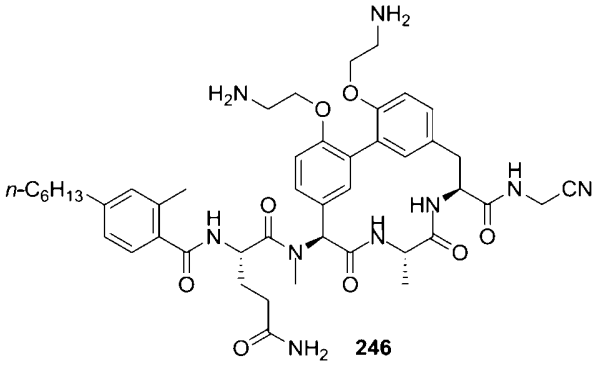
利用實例7 (化合物101)中使用之方法，由化合物101-G及(S)-5-胺基-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-5-側氧基戊酸製備出呈白色固體狀之化合物244 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.782, $[M + H]^+$ = 848.6。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.53 (brs, 2H, HCOOH), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.18 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.00-4.76 (m, 3H), 4.30-4.20 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.40-3.22 (m, 5H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.39-2.36 (m, 2H), 2.29-2.27 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.70-1.54 (m, 2H), 1.38-1.33 (m, 19H), 0.92 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

實例**151**：合成化合物**245**



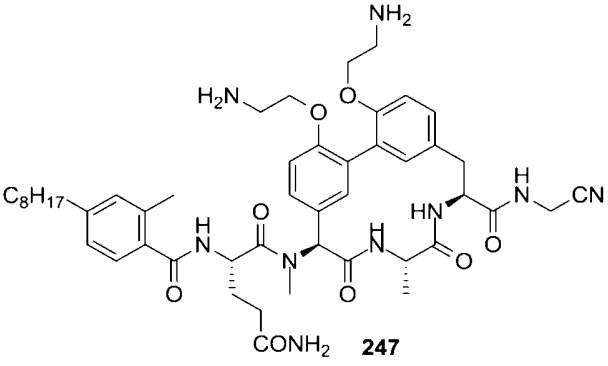
利用與實例150 (化合物244)中所使用相同之方法製備出呈白色固體狀之化合物245 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.732, $[M + H]^+$ = 840.5。

實例**152**：合成化合物**246**



利用實例150 (化合物244)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物246 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.637, $[M + H]^+$ = 868.9。

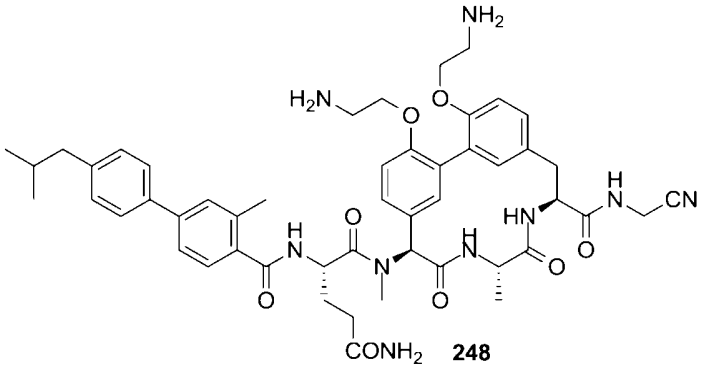
實例**153**：合成化合物**247**



利用實例150 (化合物244)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物247

(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.835, $[M + H]^+$ = 896.6。

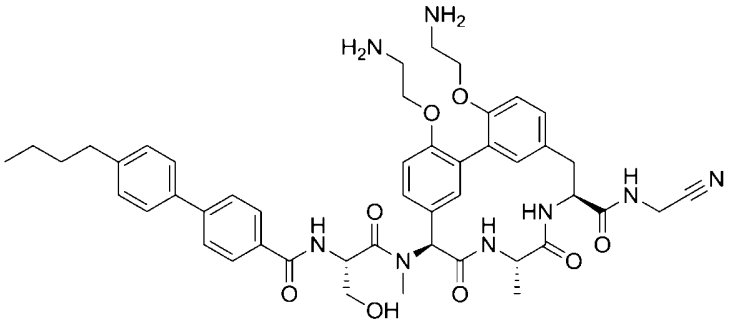
實例**154**：合成化合物**248**



248

利用實例150 (化合物244)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物248 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.786, $[M + H]^+$ = 916.5。

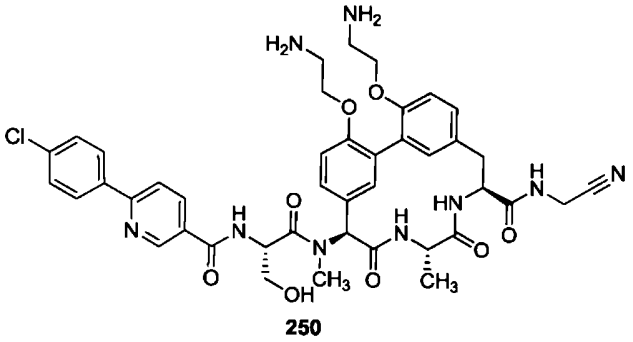
實例**155**：合成化合物**249**



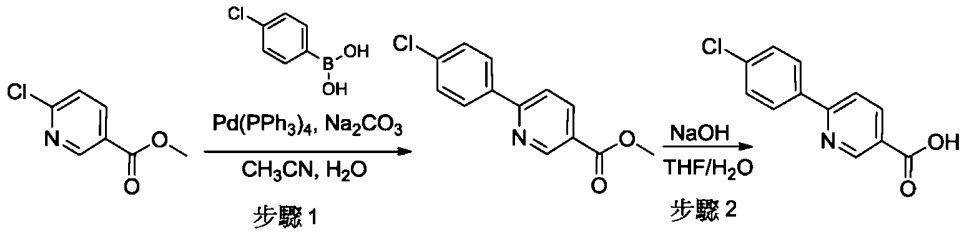
249

利用實例7 (化合物101)中之方法，不過在胺基酸偶合步驟中使用(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-羥基丙酸，製備出呈白色固體狀之化合物249 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.659 min, $[M + H]^+$ = 861.8。

實例**156**：合成化合物**250**



250

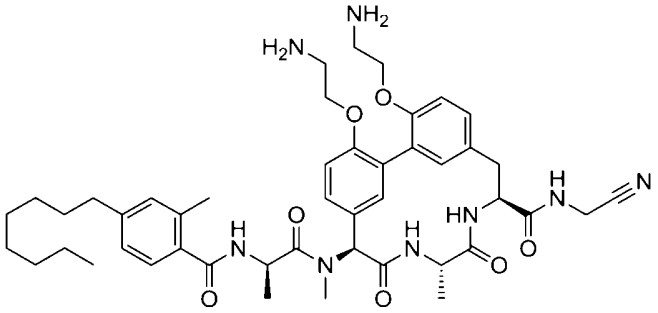


步驟1：在N_2下，在90℃下將6-氯菸鹼酸甲酯(4.0 g，23.3 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (32.7 g，46.6 mmol)、Na_2CO_3 (7.4 g，69.9 mmol)、(4-氯苯基)硼酸(7.3 g，46.6 mmol)於ACN/H_2O (70 mL，v/v = 5:2)中之溶液攪拌16小時。過濾後，移除揮發性物質且殘餘物藉由EtOAc (90 mL)溶解，用鹽水(90 mL × 2)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物在矽膠急驟管柱上純化，得到呈白色固體狀之產物6-(4-氯苯基)菸鹼酸甲酯(2.7 g，46.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (d, ***J***=2.0 Hz, 1H), 8.35 (dd, ***J***=8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, ***J***=8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, ***J***=8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, ***J***=8.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)。

步驟2：將典型酯水解(NaOH/THF)程序應用於6-(4-氯苯基)菸鹼酸甲酯(700 mg，2.83 mmol)，得到呈白色固體狀之6-(4-氯苯基)菸鹼酸(470 mg，72%產率)。

利用與化合物231 (實例137)製備中所使用相同之方法，不過在偶合步驟中使用6-(4-氯苯基)菸鹼酸，製備出呈白色固體狀之化合物250 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.640, $[M + H]^+$ = 840.0。

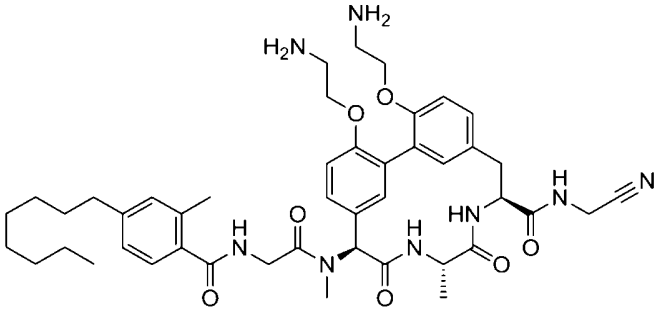
實例**157** 合成化合物**251**



251

利用實例7 (化合物101)中之方法，由(R)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)丙酸製備出呈白色固體狀之化合物251 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.851 min, $[M + H]^+$ = 839.5。

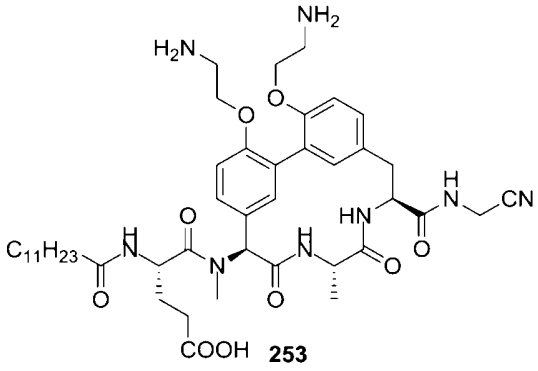
實例**158**：合成化合物**252**



252

利用實例7 (化合物101)中之方法，由2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)乙酸製備出呈白色固體狀之化合物252 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.723 min, $[M + H]^+$ = 825.2。

實例**159**：合成化合物**253**

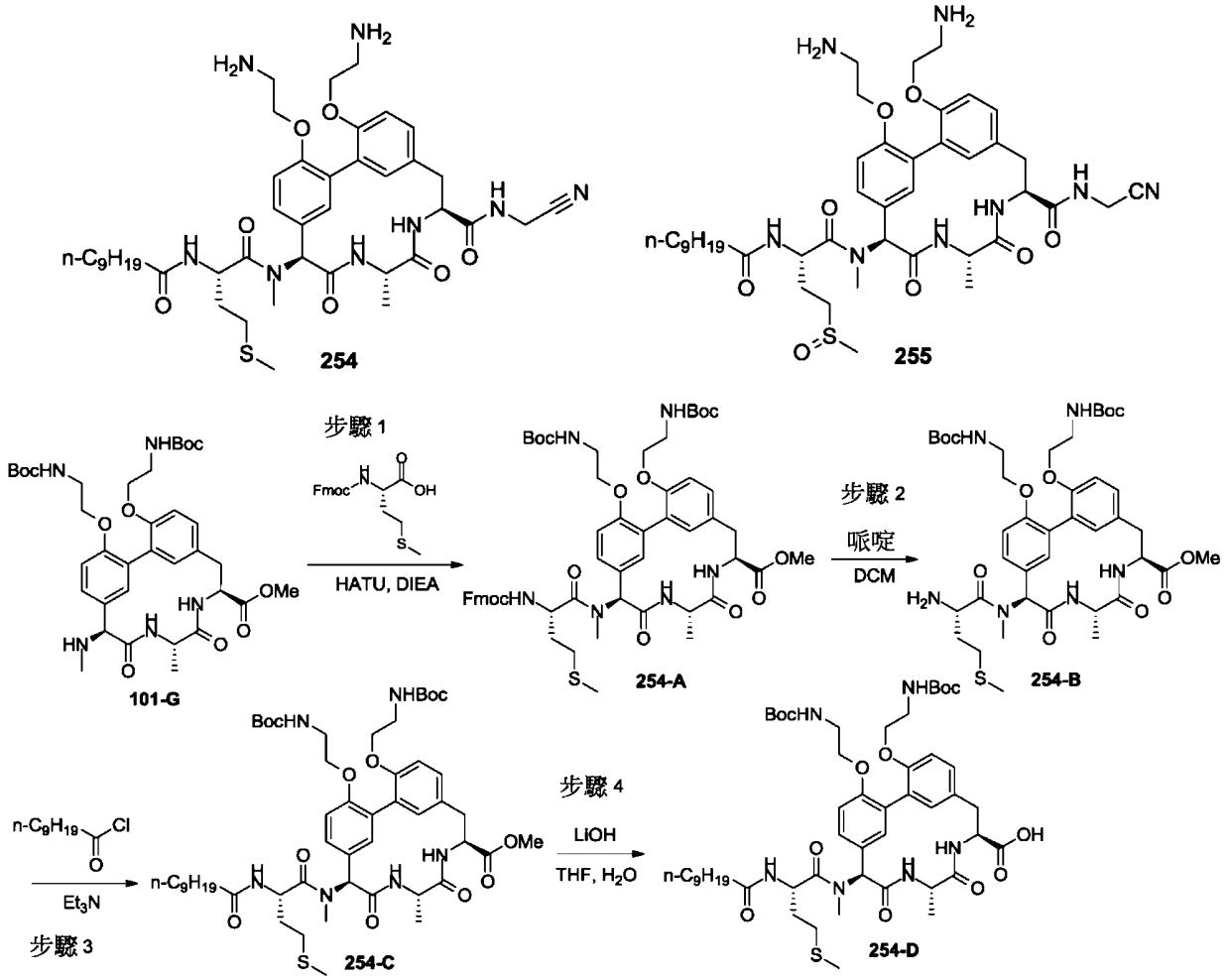


253

利用實例7 (化合物101)中之方法，由(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-5-(第三丁氧基)-5-側氧基戊酸製備出呈白色固體狀之化合物253 (甲酸

鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.799, $[M + H]^+$ = 849.4。

實例**160**：合成化合物**254**及化合物**255**



步驟1：根據通用方法4 (實例5)，由化合物101-G (104 mg，0.28 mmol)及Fmoc-L-甲硫胺酸製備化合物254-A，在二氧化矽管柱層析法後得到呈淺黃色固體狀之化合物254-A (100 mg，66.9%)。

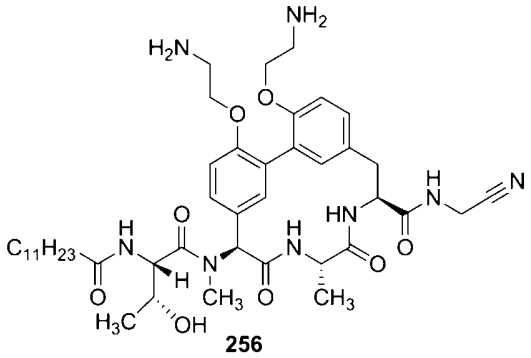
步驟2：使化合物254-A經歷標準Fmoc脫保護條件。在0℃下，向化合物254-A (100 mg，0.18 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加哌啶(1.0 mL)且在N_2下，在室溫下攪拌混合物2小時。濃縮揮發性物質且殘餘物再溶解於EtOAc (30 mL)中，藉由鹽水(2 × 30 mL)洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由製備型TLC(用於DCM中之3% MeOH溶離)純化，得到呈黃色固體狀之化合物254-B (50 mg，63.1%產率)。

步驟3及4：如先前描述，由癸醯氯，在DCM中使用三乙胺作為鹼，隨後LiOH酯水解來製備化合物254-C。

利用實例137 (化合物231)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物254 (甲酸鹽) (16 mg)。化合物254之資料：LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.663, $[M + H]^+$ = 823.2。

化合物 255 (2 mg，白色固體)係作為副產物分離，其係在製備化合物254期間由硫化物氧化產生。化合物255之資料：LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.653, $[M + H]^+$ = 839.2。

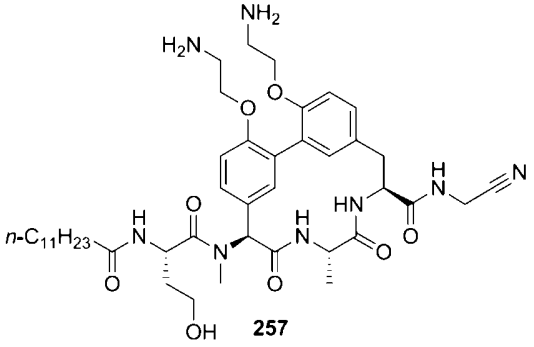
實例**161**：合成化合物**256**



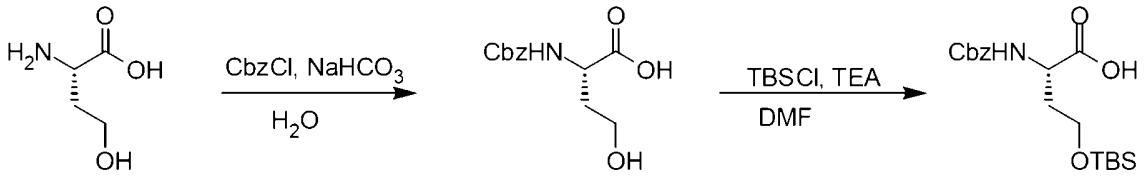
256

利用實例160 (化合物254)中之方法，由(2S,3R)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-(第三丁氧基)丁酸製備出呈白色固體狀之化合物256 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.659, $[M + H]^+$ = 821.3。

實例**162**：合成化合物**257**



257

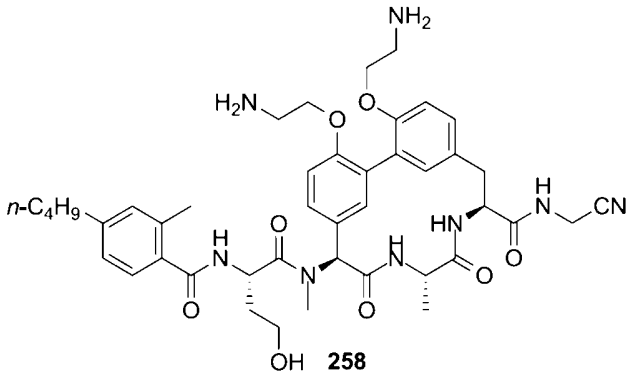


向氯甲酸苯甲酯(930.84 mg，5.46 mmol)及碳酸氫鈉(705.25 mg，8.39 mmol)於水(10 mL)中之混合物中添加(2S)-2-胺基-4-羥基-丁酸(500.0 mg，4.2 mmol)，且在氮氣下，在15℃下攪拌3小時。用乙酸乙酯(20 mL × 3)洗滌反應混合物，在0℃下使用2N HCl (約20 mL)酸化至pH 4，並用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮，得到呈無色油狀之(2S)-2-(苯甲氧基羰基胺基)-4-羥基-丁酸(450 mg，1.7769 mmol，42.3%產率)。其不經進一步純化即用於下一步驟。

在0℃下，向(2S)-2-(苯甲氧基羰基胺基)-4-羥基-丁酸(450.0 mg，1.78 mmol)及三乙胺(395.57 mg，3.91 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)中之混合物中添加第三丁基二甲基氯矽烷(401.72 mg，2.67 mmol)且在15℃下攪拌1小時。用水(30 mL)稀釋反應混合物並添加碳酸鈉(5 g)。用乙酸乙酯(15 mL × 3)洗滌所得混合物。在0℃下，使用2 N HCl (約20 mL)將水相酸化至pH 4並用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮，得到呈無色油狀之(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丁酸(450 mg，1.2245 mmol，68.9%產率)。其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.833 min, $[M+Na]^+$ = 389.9。

利用實例7 (化合物101)中之方法，由化合物101-G及(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-羥基丁酸製備出呈白色固體狀之化合物257 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.657, $[M + H]^+$ = 821.3。

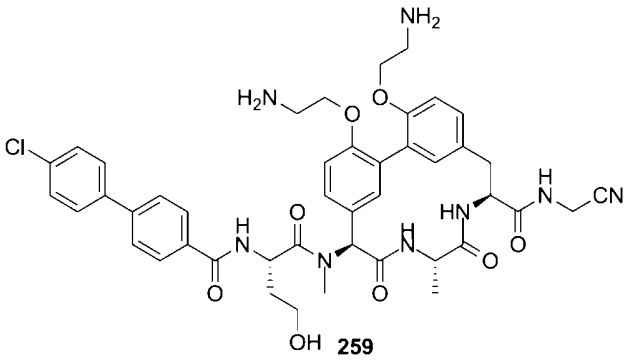
實例**163**：合成化合物**258**



258

利用實例162 (化合物257)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物258 (甲酸鹽) (10 mg)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.585, $[M + H]^+$ = 813.3。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d*4) δ 8.48 (brs, 2H, HCOOH), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.27 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 6.92 (brs, 1H), 6.85 (brs, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.17-5.14 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.27-4.20 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.25-3.23 (m, 4H), 3.16-3.12 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.66-2.62 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 5H), 0.96 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

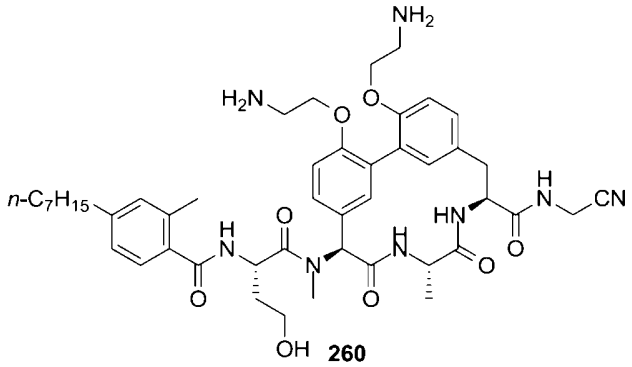
實例**164**：合成化合物**259**



259

利用實例162 (化合物257)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物259 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.598, $[M + H]^+$ = 853.5。

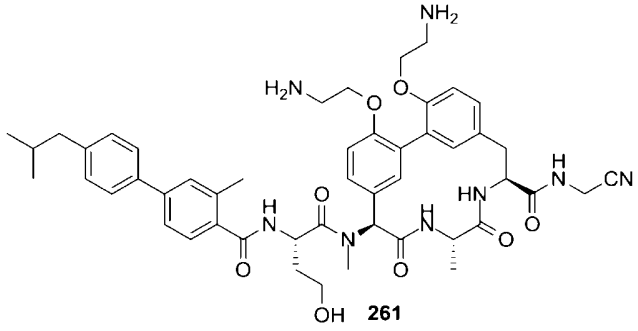
實例**165**：合成化合物**260**



260

利用實例162 (化合物257)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物260 (游離鹼)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.810, $[M + H]^+$ = 855.5；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-***d***4) δ 7.31-7.22 (m, 2H), 7.22 (d, ***J***=7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, ***J***=7.5 Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 3H), 6.84 (brs, 1H), 6.65-6.58 (m, 2H), 5.20-5.18 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.16-4.01(m, 4H), 3.74 (t, ***J***=5.6 Hz, 2H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.15-2.91 (m, 5H), 3.02 (s, 3H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.57 (brs, 2H), 1.40-1.20 (m, 11H), 0.92 (t, ***J***=6.4 Hz, 3H)。

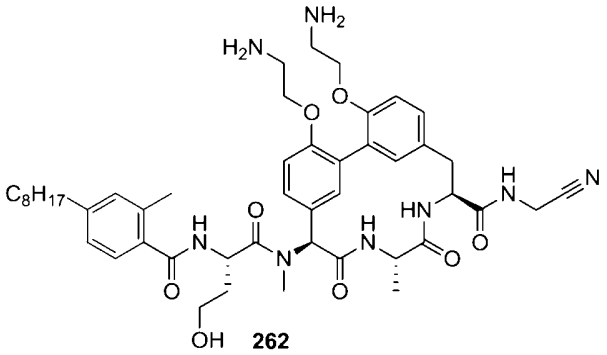
實例**166**：合成化合物**261**



261

利用實例162 (化合物257)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物261 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.794, $[M + H]^+$ = 889.6。

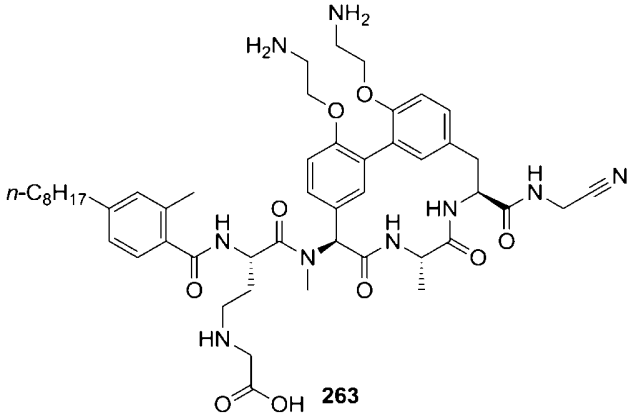
實例**167**：合成化合物**262**



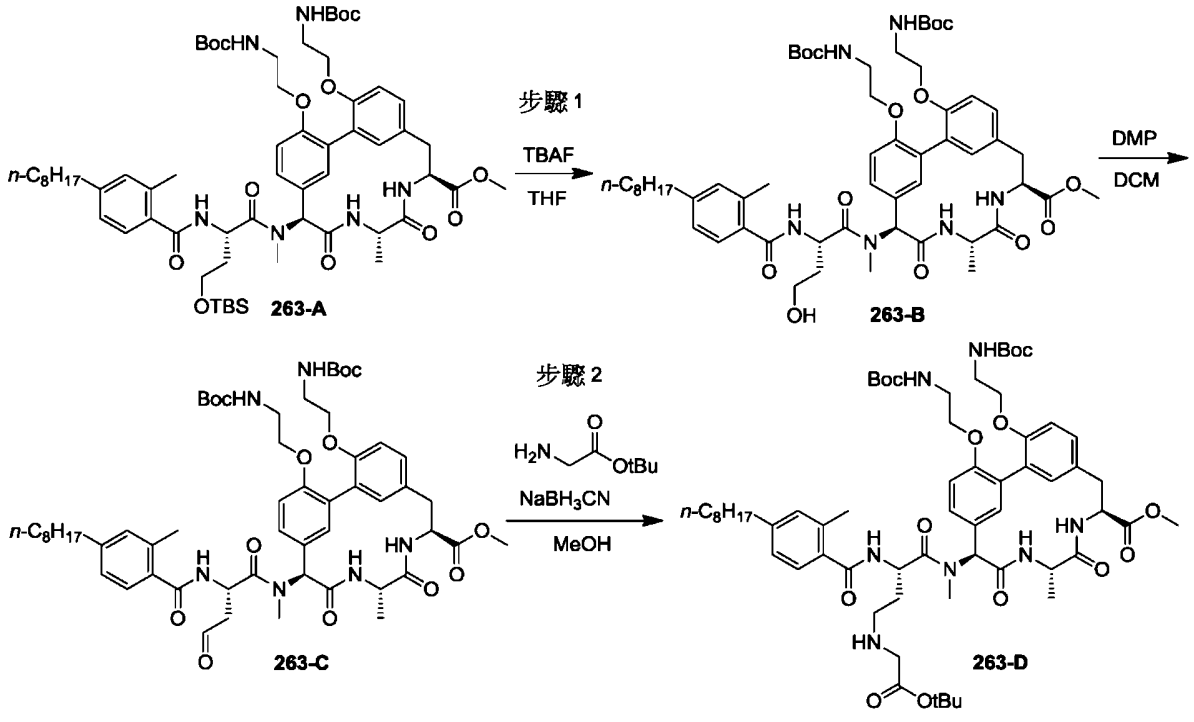
262

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物262(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.684 min, $[M + H]^+$ = 869.4。

實例**168**：合成化合物**263**



263



化合物263-A為製備化合物262 (實例167)之中間物。向化合物263-A (360.0 mg，0.31 mmol)於四氫呋喃(8 mL)中之溶液中添加氟化四丁基銨之四氫呋喃溶液(2M；2.0 mL，4 mmol)。在20℃下攪拌該溶液2小時且蒸發至乾。殘餘物溶解於EtOAc (20 mL)中，用水(20 mL × 2)及鹽水(20 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(5%甲醇於DCM中，Rf = 0.5)純化，得到呈白色固體狀之化合物263-B (320 mg，98.6%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 1.122 min, $[M + H]^+$ = 1045.4。

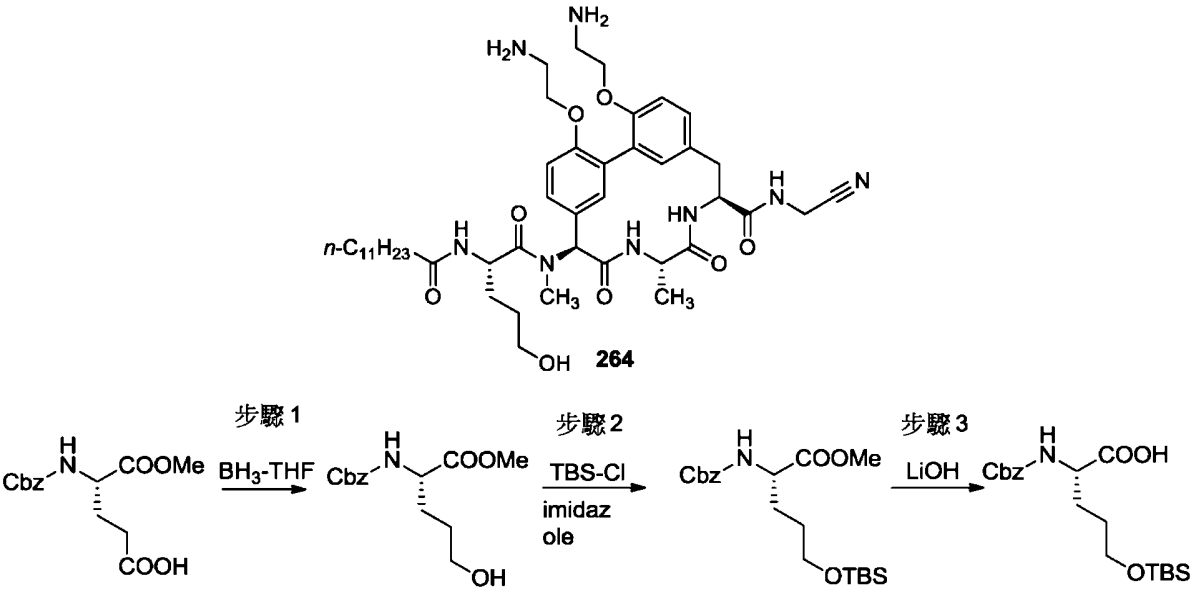
向化合物263-B (170.0 mg，0.16 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane) (138.0 mg，0.33 mmol)。在20℃下攪拌混合物2小時，用飽和$NaHCO_3$溶液淬滅且用EtOAc (20 mL)萃取。有機層用水(20 mL × 2)及鹽水(20 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮，得到呈白色固體狀之粗化合物263-C (160 mg，94.3%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.974 min, $[M + H]^+$ = 1043.5。

向化合物263-C (400.0 mg，0.38 mmol)及2-胺基乙酸第三丁酯鹽酸鹽(128.5 mg，0.77 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加氰基硼氫化鈉(48.2 mg，0.77 mmol)。在20℃下攪拌反應2小時且蒸發至乾。殘餘物溶解於EtOAc (10 mL)中，用水(10 mL × 2)及鹽水(10 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(5%甲醇於DCM中，Rf = 0.5)純化，得到呈白色固體狀之化合物263-D (300 mg，67.5%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 1.043 min, $[M + H]^+$ = 1159.3。

利用實例7 (化合物101)中之方法，由化合物263-D製備出呈白色固體狀之化合物263 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.642 min,

$[M + H]^+ = 927.4$。

實例**169**：合成化合物**264**



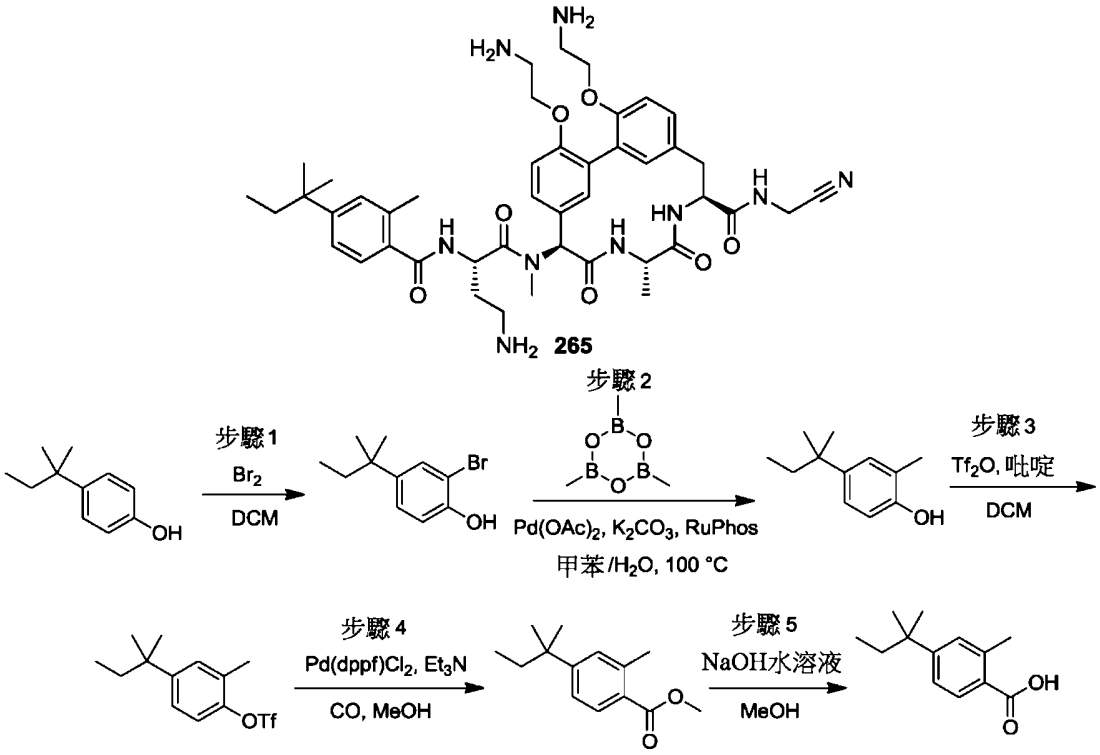
步驟1：在0℃下，向(S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-5-甲氧基-5-側氧基戊酸(1.0 g，3.4 mmol)於THF (3.5mL)中之溶液中添加1M BH_3/THF (6.7 mL，6.7 mmol)且在相同溫度下攪拌混合物1小時。藉由添加1M $NaHSO_4$ (10 mL)，隨後減壓移除大部分THF來淬滅反應。所得混合物用水(20 mL)稀釋，藉由EtOAc (30 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水(90 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈無色油狀之(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-5-羥基戊酸甲酯(550 mg，60%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): $t_R = 0.729$, $M+Na^+ = 303.9$。

步驟2及3：遵循典型TBS保護及酯水解 (LiOH)程序，得到呈無色油狀之(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-5-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)戊酸(640 mg)。

利用實例162 (化合物257)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物264 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): $t_R = 0.658$, $[M + H]^+ = 835.6$；^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.49 (brs, 2H, HCOOH), 7.35-7.25 (m,

2H), 7.17 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 6.80 (brs, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.82-4.70 (m, 2H), 4.40-4.22 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.65-3.58(m, 2H), 3.48-3.35 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.50-1.20 (m, 20H), 0.92 (t, *J*=6.8 Hz, 3H)。

實例**170**：合成化合物**265**



步驟1：在0℃下，向4-第三戊基苯酚(3.0 g，18.27 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中逐滴添加溴(0.94 mL，18.27 mmol)並攪拌30分鐘。接著使混合物升溫至20℃並攪拌16小時。反應混合物用DCM (20 mL)稀釋，用水(50 mL × 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。殘餘物在矽膠管柱上，用乙酸乙酯/石油醚 (1:10)溶離進行純化，得到呈白色固體狀之2-溴-4-(1,1-二甲基丙基)苯酚(2.6 g，58.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4,

2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 1.58 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H), 0.66 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

步驟2：用三甲基硼氧雜環己烷(516.3 mg，4.11 mmol)處理2-溴-4-(1,1-二甲基丙基)苯酚(500 mg，2.06 mmol)、乙酸鈀(II)(46.2 mg，0.21 mmol)、RuPhos (192.0 mg，0.41 mmol)及碳酸鉀(710.6 mg，5.14 mmol)於甲苯(10 mL)及水(1 mL)中之混合物並在氮氣下，在80℃下加熱16小時。反應混合物用水(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(10%乙酸乙酯於石油醚中)純化，得到呈無色油狀之4-(1,1-二甲基丙基)-2-甲基-苯酚(220 mg，60%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.05 - 6.95 (m, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.61 - 1.56 (m, 2H), 1.23 (s, 7H), 0.66 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

步驟3：在0℃下，用三氟甲烷磺酸酐(417.8 mg，1.48 mmol)處理4-(1,1-二甲基丙基)-2-甲基-苯酚(220.0 mg，1.23 mmol)及吡啶(292.9 mg，3.7 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液。在氮氣下，在15℃下攪拌所得混合物1小時。使用2N HCl將反應混合物調至pH = 5並用二氯甲烷(20 mL × 3)萃取。用硫酸鈉乾燥合併之有機層並過濾。濃縮濾液，得到呈褐色油狀之三氟甲烷磺酸[4-(1,1-二甲基丙基)-2-甲基-苯基]酯(360 mg，94%產率)，不經純化即用於下一步驟中。

步驟4：描述三氟甲磺酸芳基酯之羰基化描述且稱為通用方法羰基化。此方法亦可用於芳基溴化物及碘化物。

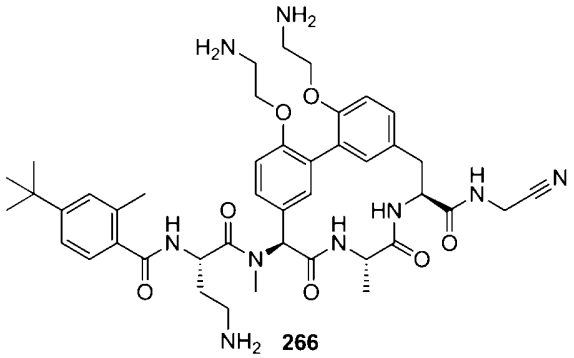
用1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀二氯化物(56.6 mg，0.08 mmol)處理三氟甲烷磺酸[4-(1,1-二甲基丙基)-2-甲基-苯基]酯(240 mg，0.770 mmol)

及三乙胺(234.8 mg，2.32 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液。在CO (35 psi)下，在60℃下攪拌所得混合物16小時。濃縮反應混合物且殘餘物用矽膠管柱(3%乙酸乙酯於石油中)純化，得到呈無色油狀之4-(1,1-二甲基丙基)-2-甲基-苯甲酸甲酯(40 mg，23.5%產率)。

步驟5：如先前描述(通用方法NaOH)使4-(1,1-二甲基丙基)-2-甲基-苯甲酸酯(40.0 mg，0.18 mmol)水解，得到呈白色固體狀之粗4-(1,1-二甲基丙基)-2-甲基-苯甲酸(30 mg，80.1%產率)。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物265 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.602 min, $[M + H]^+$ = 826.2。

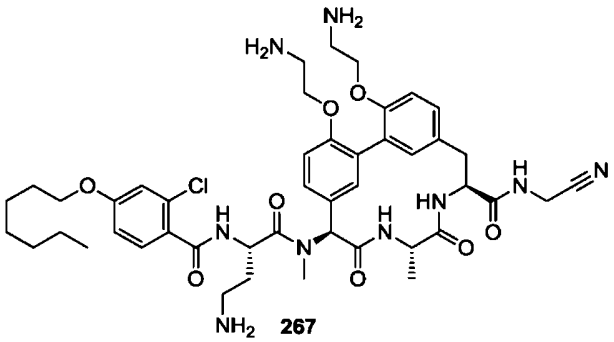
實例**171**：合成化合物**266**



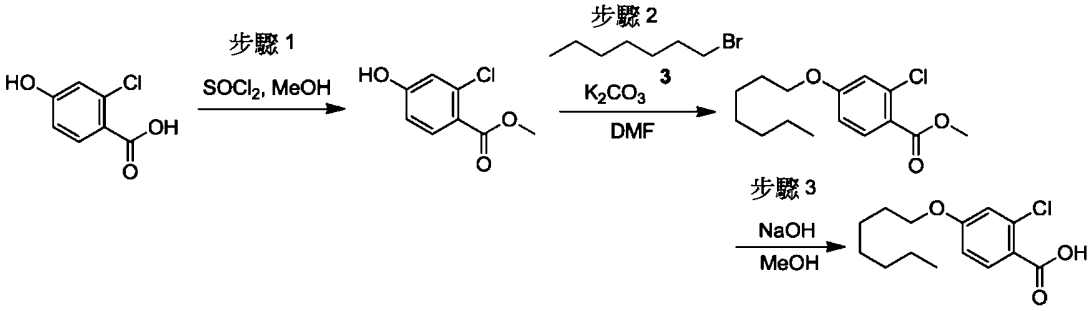
266

利用實例170 (化合物265)中之方法，以4-(第三丁基)-2-甲基苯酚為起始物質製備出呈白色固體狀之化合物266 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.562 min, $[M + H]^+$ = 812.5。

實例**172**：合成化合物**267**



267



步驟1：在0℃下，向2-氯-4-羥基苯甲酸(200.0 mg，1.16 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中逐滴添加亞硫醯氯(413.6 mg，3.48 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物2小時並濃縮。殘餘物用水(15 mL)稀釋並用EtOAc (15 mL × 2)萃取。合併有機層並用水(30 mL × 2)及鹽水(20 mL)洗滌。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥並濃縮，得到呈黃色固體狀之2-氯-4-羥基-苯甲酸甲酯(200 mg，92.5%產率)，不經進一步純化即直接使用。

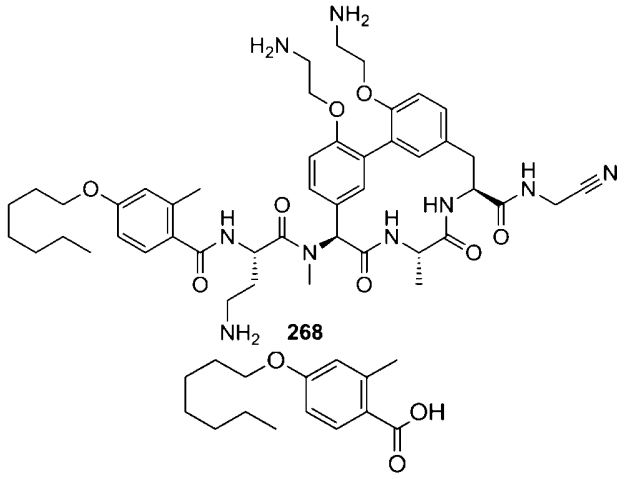
步驟2：向2-氯-4-羥基-苯甲酸甲酯(100.0 mg，0.54 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加1-溴庚烷(2879.6 mg，16.08 mmol)及碳酸鉀(2222.1 mg，16.08 mmol)。在20℃下攪拌混合物4小時，用水(20 mL)稀釋並用EtOAc (20 mL × 2)萃取。合併有機層並用水(40 mL × 4)及鹽水(20 mL)洗滌。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (5% EtOAc於石油醚中)純化，得到呈黃色油狀之2-氯-4-庚氧基-苯甲酸甲酯(152 mg，99.6%產率)。對於空間位阻較高之烷基鹵化物，使用較高溫度。

步驟3：如先前描述(通用方法NaOH)使2-氯-4-庚氧基-苯甲酸甲酯

(152.0 mg，0.53 mmol)水解，得到呈黃色固體狀之粗2-氯-4-庚氧基-苯甲酸(110 mg，76.1%產率)。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物267(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.647 min, $[M + H]^+$ = 890.4。

實例**173**：合成化合物**268**

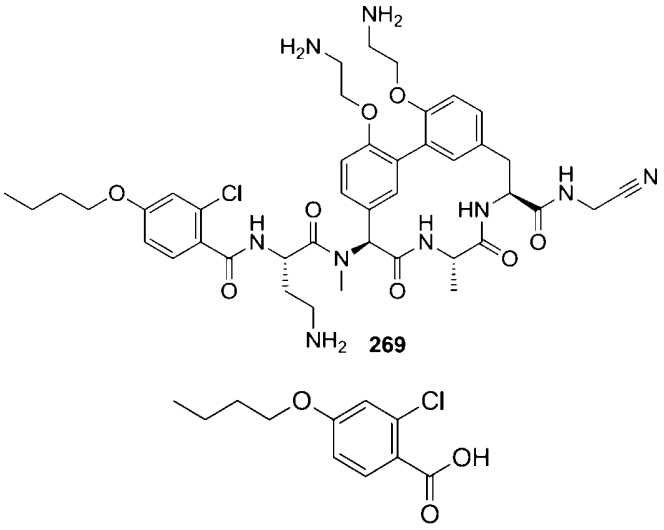


遵循與實例172 (化合物267)中所描述類似之程序，由4-羥基-2-甲基苯甲酸獲得呈黃色固體狀之4-(庚氧基)-2-甲基苯甲酸(605 mg，96.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 - 8.04 (m, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 2H), 4.01 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.49 - 1.27 (m, 8H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

利用實例172 (化合物267)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物268(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.608 min, $[M + H]^+$ = 870.4。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.46 (brs, 2H), 7.38 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 2H), 4.36-

4.18 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.99 (t, ***J***=6.4 Hz, 2H), 3.35-3.20 (m, 5H), 3.17-3.08 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.53-1.31 (m, 11H), 0.92 (t, ***J***=6.6 Hz, 3H)。

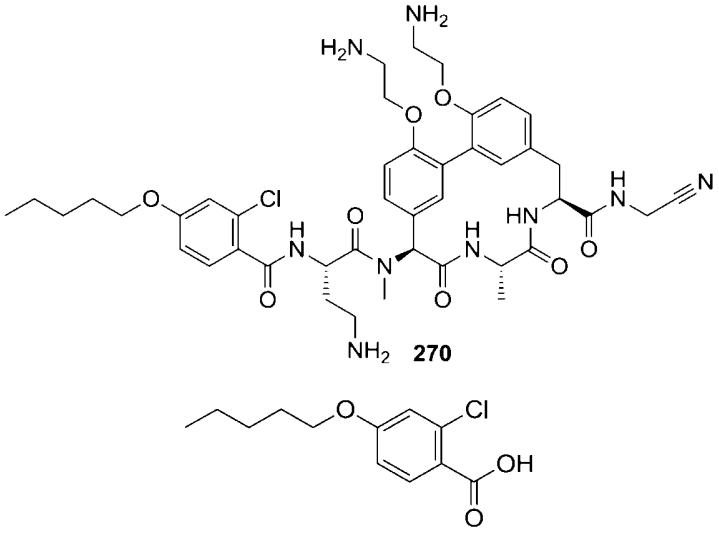
實例**174**：合成化合物**269**



遵循與實例172中所描述類似之程序，由2-氯-4-羥基苯甲酸獲得呈白色固體狀之4-丁氧基-2-氯苯甲酸(160 mg，0.70 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

利用實例172 (化合物267)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物269 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.574 min, $[M + H]^+$ = 848.5。

實例**175**：合成化合物**270**

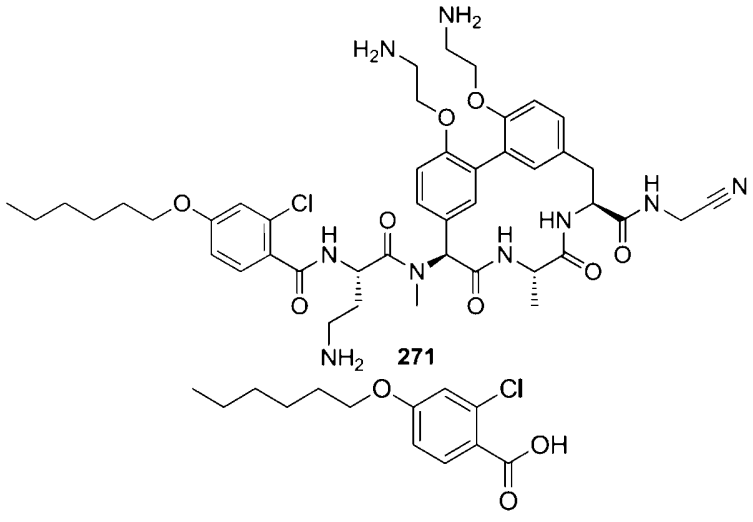


270

遵循與實例172中所描述類似之程序，獲得呈黃色固體狀之2-氯-4-(戊氧基)苯甲酸(160 mg，0.6593 mmol，94%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.50 - 1.35 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

利用實例172 (化合物267)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物270(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.591 min, $[M + H]^+$ = 862.6。

實例**176**：合成化合物**271**



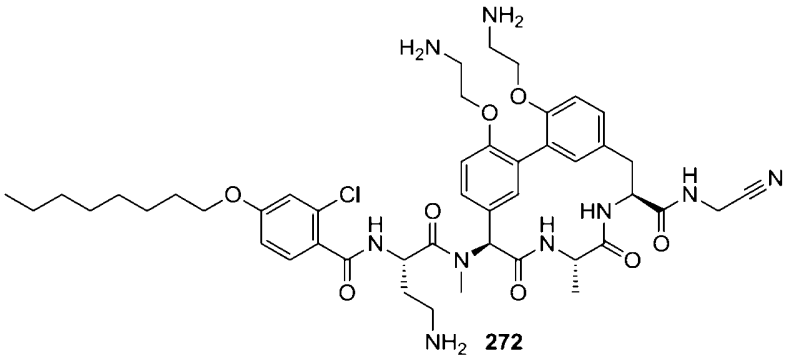
271

遵循與實例172中所描述類似之程序，獲得呈白色固體狀之2-氯-4-

(己氧基)苯甲酸(670 mg，2.61 mmol，88.3%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.926 min, $[M + H]^+$ = 256.9。

利用實例172 (化合物267)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物271 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.735 min, $[M + H]^+$ = 876.6。

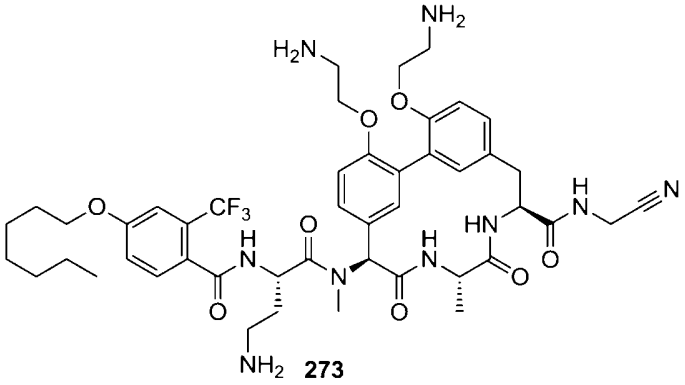
實例**177**：合成化合物**272**



272

利用實例172 (化合物267)中之方法，由2-氯-4-(辛氧基)苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物272 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.649 min, $[M + H]^+$ = 904.6。

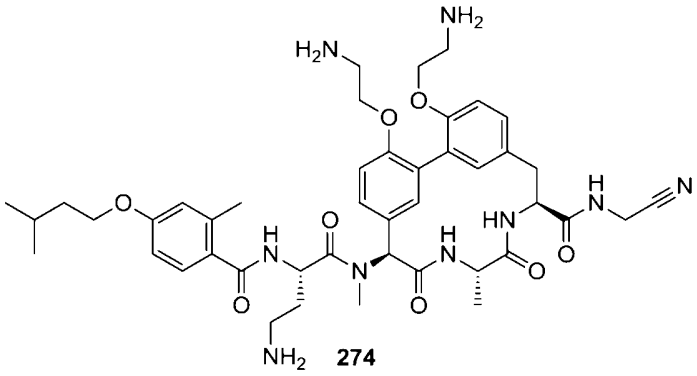
實例**178**：合成化合物**273**



273

利用實例172 (化合物267)中之方法，由4-(庚氧基)-2-(三氟甲基)苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物273 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.634 min, $[M + H]^+$ = 924.4。

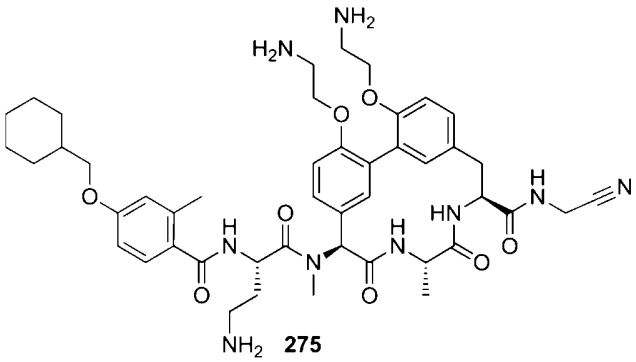
實例**179**：合成化合物**274**



274

利用實例172 (化合物267)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物274 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.582 min, $[M+H]^+$ = 842.3。

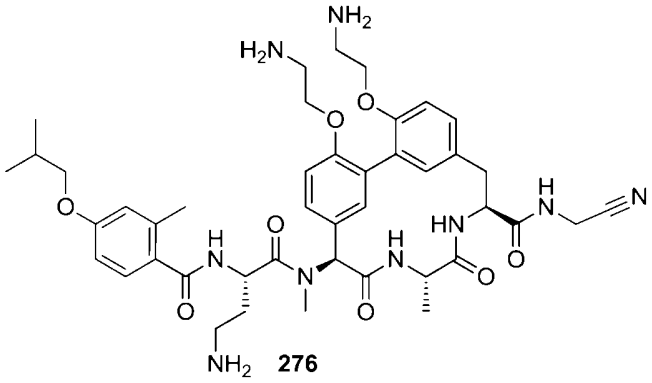
實例**180**：合成化合物**275**



275

化合物275 (甲酸鹽)係利用實例172 (化合物267)中之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.601 min, $[M+H]^+$ = 868.5。

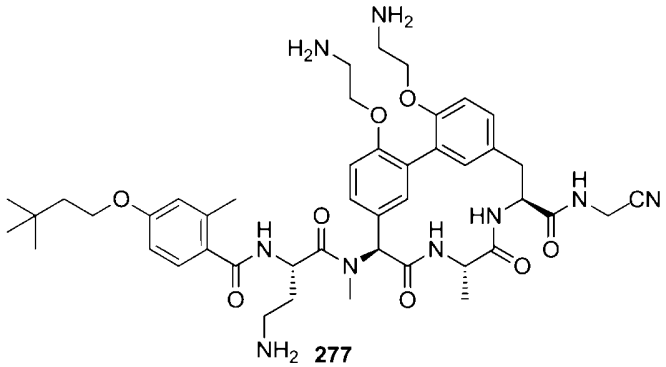
實例**181**：合成化合物**276**



276

化合物276 (甲酸鹽)係利用實例172 (化合物267)中之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.679 min, $[M+H]^+$ = 828.5。

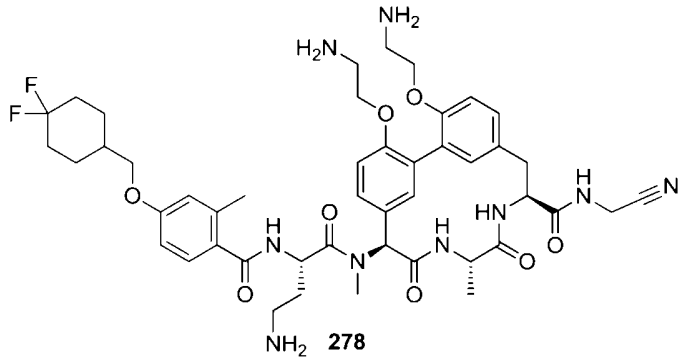
實例**182**：合成化合物**277**



277

化合物277 (甲酸鹽)係利用實例172 (化合物267)中之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.613 min, $[M+Na]^+$ = 878.4。

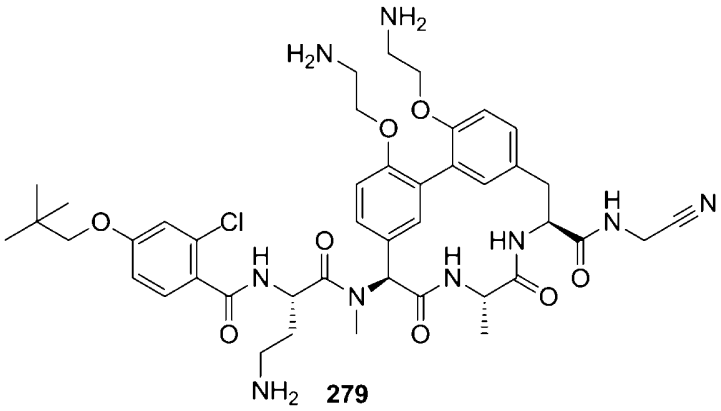
實例**183**：合成化合物**278**



278

化合物278 (甲酸鹽)係利用實例172 (化合物267)中之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.706 min, $[M+H]^+$ = 904.5。

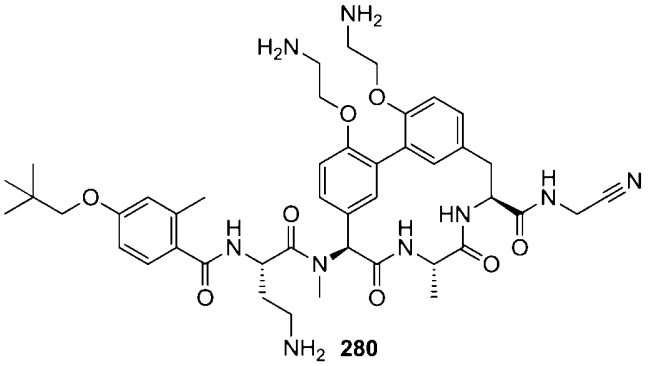
實例**184**：合成化合物**279**



279

化合物279 (甲酸鹽)係利用實例172 (化合物267)中之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.713 min, $[M+H]^+$ = 862.4。

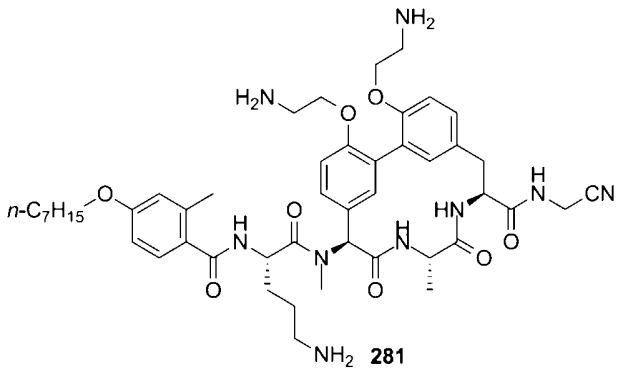
實例**185**：合成化合物**280**



280

利用實例172 (化合物267)中之方法，由2-甲基-4-(新戊氧基)苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物280 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.575 min, $[M/2+H]^+$ = 421.9。

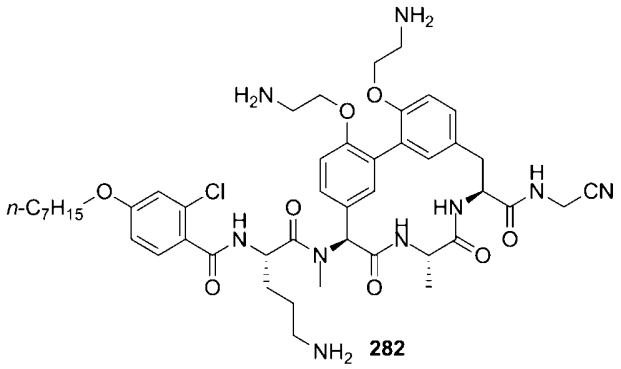
實例**186**：合成化合物**281**



281

利用實例172 (化合物267)中之方法，由4-(庚氧基)-2-甲基苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物281 (甲酸鹽) (38 mg)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.755, $[M + H]^+$ = 884.5。

實例**187**：合成化合物**282**

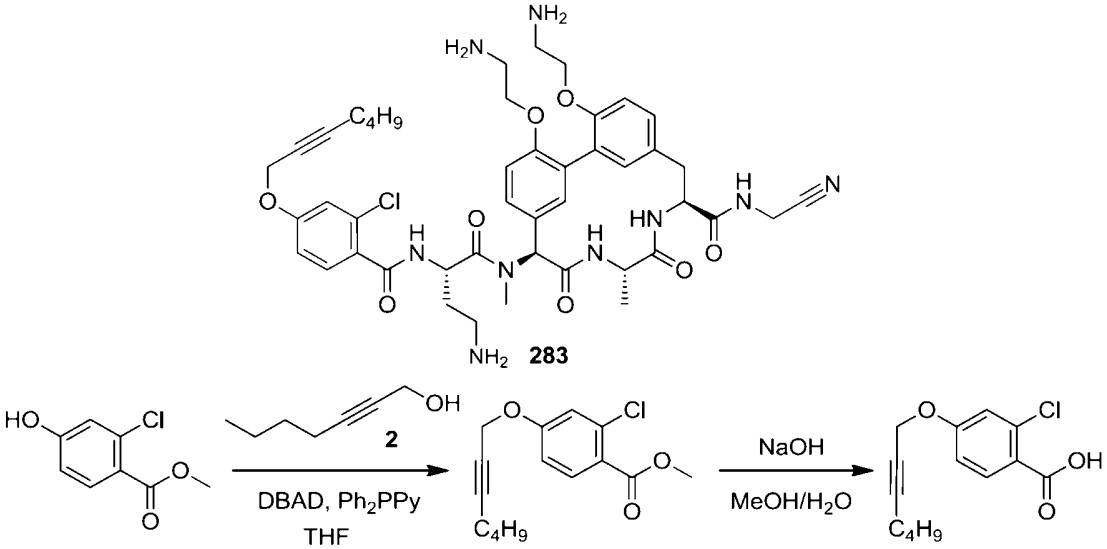


282

利用實例172 (化合物267)中之方法，由2-氯-4-(庚氧基)苯甲酸製備

出呈白色固體狀之化合物282 (甲酸鹽) (87 mg)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.760, $[M + H]^+$ = 904.9；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.45 (brs, 1H, HCOOH), 7.46 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.18 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.02 (brs, 1H), 6.94 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.89 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.07-5.03 (m, 1H), 4.81-4.75 (m, 2H), 4.29-4.17 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 4.01 (t, *J*=4.8 Hz, 2H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 4H), 3.15-3.05 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 5H), 1.52-1.30 (m, 11H), 0.92 (t, *J*=6.8 Hz, 3H)。

實例**188**：合成化合物**283**

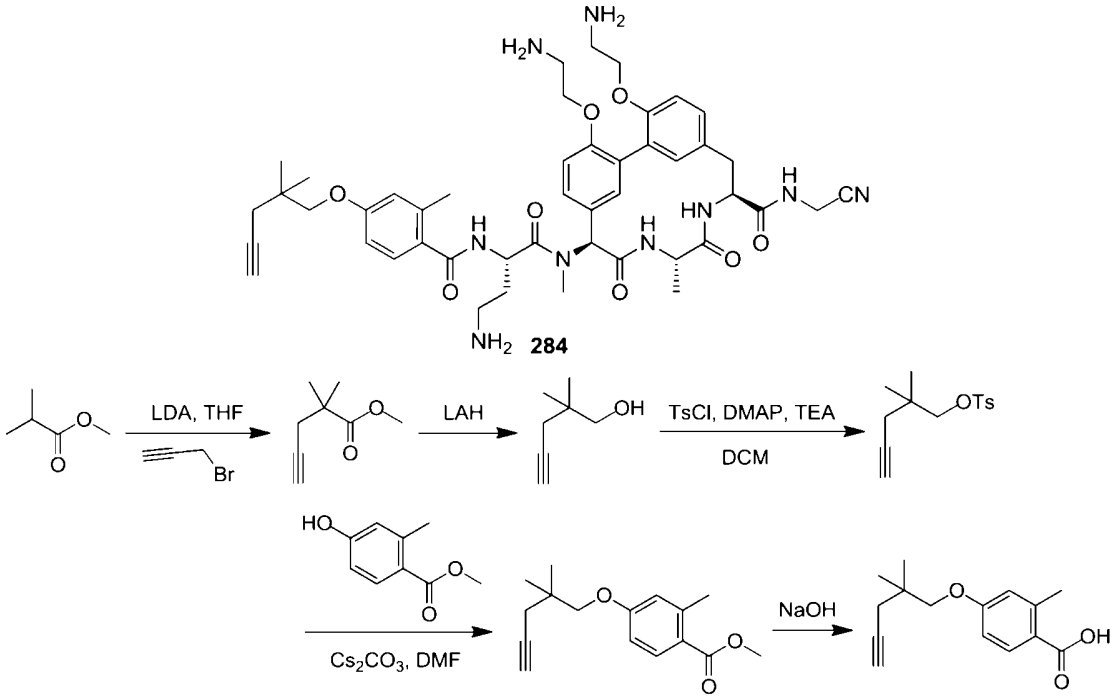


在氮氣氛圍下，在0℃下經5分鐘時間向2-氯-4-羥基-苯甲酸甲酯(200.0 mg，1.07 mmol)、庚-2-炔-1-醇(120.23 mg，1.07 mmol)及二苯基-2-吡啶基膦(338.63 mg，1.29 mmol)於無水四氫呋喃(10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加偶氮二甲酸二第三丁酯(296.17 mg，1.29 mmol)於THF (2 mL)中之溶液。攪拌反應1小時且減壓蒸發溶劑。所得油狀物用水(30 mL)稀釋並用EtOAc (25mL × 3)萃取。合併之有機層用1N HCl (10 mL ×

3)及鹽水(20 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(10% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.1)純化，得到呈無色油狀之2-氯-4-庚-2-炔氧基-苯甲酸甲酯(220 mg，0.7836 mmol，73.1%產率)。HNMR (400 MHZ, $CDCl_3$): 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.39-1.35 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

化合物283 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.712 min, $[M+H]^+$ = 886.4。

實例**189**：合成化合物**284**



在N_2保護下，向在-78℃下冷卻的異丁酸甲酯(2000.0 mg，19.58 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中添加二異丙基胺基鋰(11.75 mL，23.5 mmol)且在0℃下攪拌3小時。添加炔丙基溴(2562.5 mg，21.54 mmol)。在20℃下攪拌2小時後，用飽和NH_4Cl溶液(10 mL)淬滅反應並用EtOAc (20 mL)萃取。有機層用水(20 mL × 2)及鹽水(20 mL)洗滌，經

$MgSO_4$乾燥並濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(10% EtOAc於石油醚中)純化，得到呈黃色油狀之2,2-二甲基戊-4-炔酸甲酯(500 mg，3.5668 mmol，18.2%產率)。

向在0℃下冷卻的2,2-二甲基戊-4-炔酸甲酯(4000.0 mg，28.54 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中分數份添加氫化鋰鋁(1600.0 mg，42.8 mmol)，且在0℃下攪拌3小時。依序用水(1 mL)、10% NaOH溶液(1 mL)及水(1 mL)淬滅反應。過濾混合物並濃縮，得到呈黃色油狀之2,2-二甲基戊-4-炔-1-醇(3000 mg，26.745 mmol，93.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.44 (s, 2H), 2.18 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.01 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 0.99 (s, 6H)。

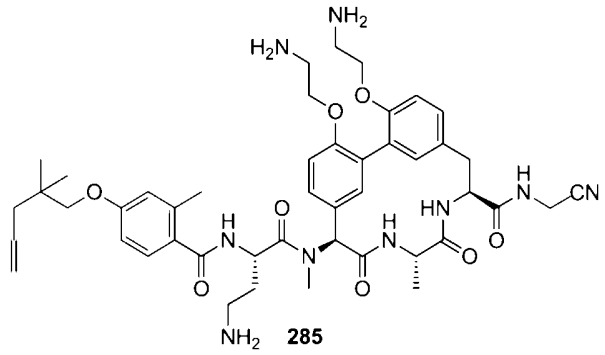
在35℃下，將2,2-二甲基戊-4-炔-1-醇(500.0 mg，4.46 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(54.5 mg，0.45 mmol)、三乙胺(2255.3 mg，22.29 mmol)及對甲苯磺醯氯(1699.7 mg，8.92 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之混合物攪拌16小時並濃縮至乾。殘餘物溶解於EtOAc (20 mL)中，用水(20 mL × 2)及鹽水(10 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(10% EtOAc於石油醚中)純化，得到呈黃色油狀之4-甲基苯磺酸2,2-二甲基戊-4-炔基酯(900 mg，3.38 mmol，75.8%產率)。

在120℃下將4-羥基-2-甲基-苯甲酸甲酯(100.0 mg，0.60 mmol)、碳酸銫(588.23 mg，1.81 mmol)及4-甲基苯磺酸2,2-二甲基戊-4-炔基酯(320.6 mg，1.2 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物攪拌16小時。用水(20 mL)淬滅反應並用EtOAc (20 mL)萃取。有機層用水(20 mL × 2)及鹽水(20 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(10% EtOAc於石油醚中)純化，得到呈黃色油狀之4-(2,2-二甲基戊-

4-炔氧基)-2-甲基-苯甲酸甲酯(150 mg，95.7%產率)。用NaOH (通用方法NaOH)進行酯水解，得到4-((2,2-二甲基戊-4-炔-1-基)氧基)-2-甲基苯甲酸。

化合物284 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.600 min, $[M+H]^+$ = 867.5。

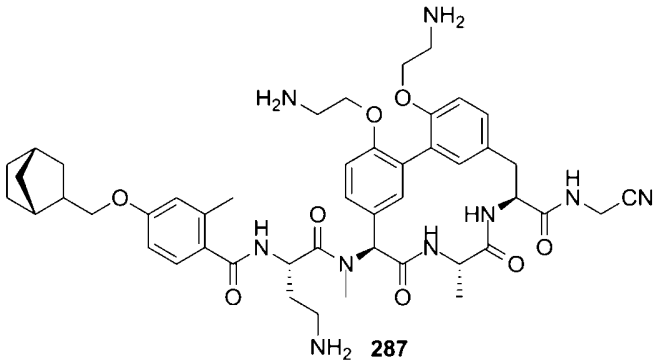
實例**190**：合成化合物**285**



285

利用實例189 (化合物284)中之方法，不過在利用異丁酸甲酯之初始烷基化步驟中使用烯丙基溴，製備出呈白色固體狀之化合物285 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.599 min, $[M+H]^+$ = 868.5。

實例**192**：合成化合物**287**

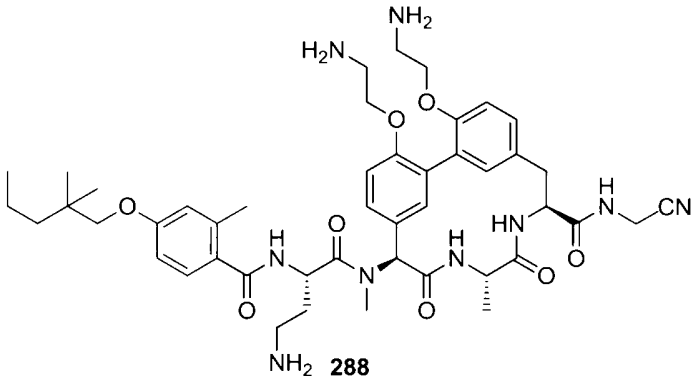


287

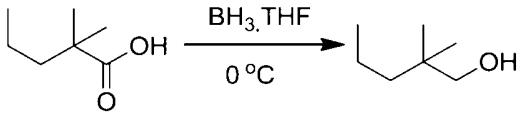
利用實例189 (化合物284)中之方法，以(1R,4S)-雙環[2.2.1]庚-2-基甲醇為起始物質製備出呈白色固體狀之化合物287 (甲酸鹽)。

LCMS (方法5-95 AB, ESI): RT = 0.723, $[M+H]^+$ = 880.5。

實例**193**：合成化合物**288**



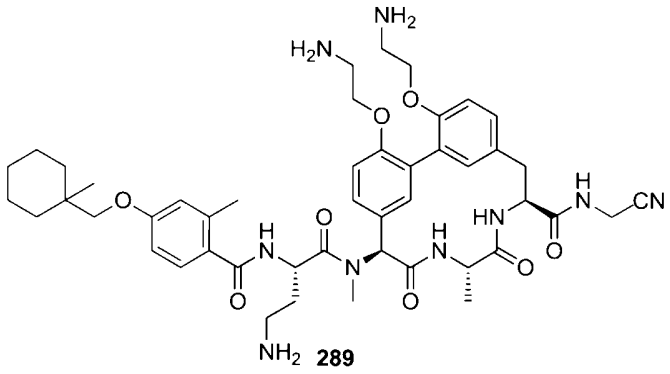
288



在0℃下，向2,2-二甲基戊酸(500 mg，3.84 mmol)添加1M硼烷之四氫呋喃溶液(19.2 mL，19.2 mmol)，並在氮氣下攪拌16小時。在0℃下，藉由MeOH淬滅反應並濃縮，得到呈黃色油狀之粗2,2-二甲基戊-1-醇(540 mg，4.6472 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.31 (s, 2H), 1.35-1.15 (m, 4H), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (s, 6H)。

利用實例189 (化合物284)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物288 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.749 min, $[M+Na]^+$ = 892.8。

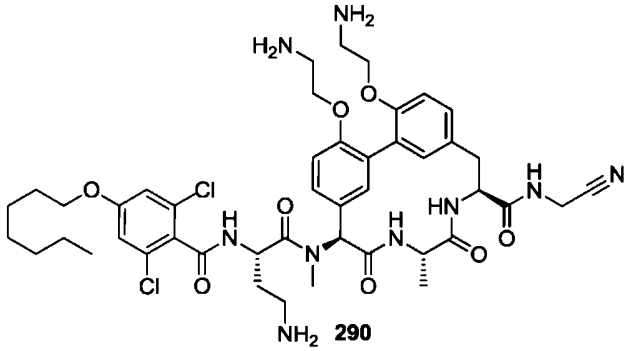
實例**194**：合成化合物**289**

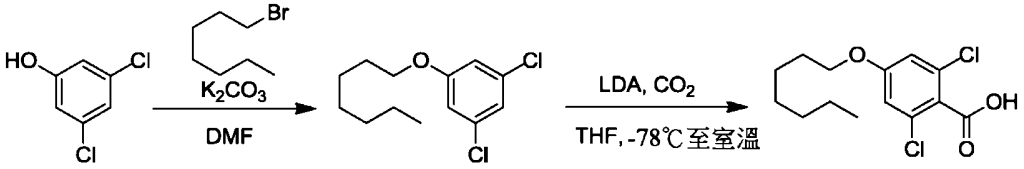


289

利用實例193 (化合物288)中之方法，以1-甲基環己烷甲酸為起始物質製備出呈白色固體狀之化合物289 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.636 min, $[M+Na]^+$ = 904.5。

實例**195**：合成化合物**290**



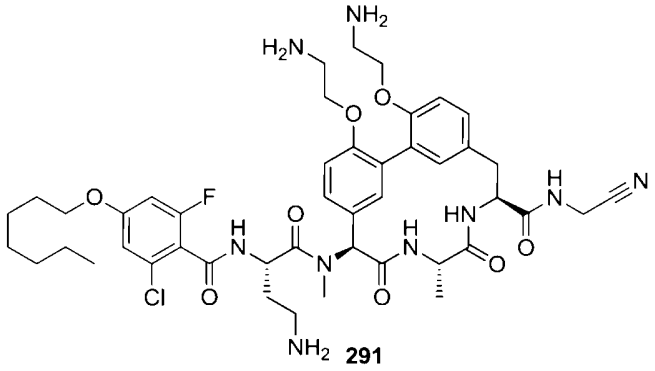


步驟1：1,3-二氯-5-庚氧基-苯係使用實例172 (化合物267)中之方法製備。

步驟2：向1,3-二氯-5-庚氧基-苯(200.0 mg，0.77 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加二異丙基胺基鋰(0.37 mL，0.92 mmol)且在-78℃下攪拌1小時。使CO_2鼓泡且在-78℃下攪拌2小時。用水(40 mL)淬滅反應並用EtOAc (30 mL × 3)萃取。有機層用水(50 mL × 2)及鹽水(50 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(20% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.5)純化，得到呈白色固體狀之2,6-二氯-4-庚氧基-苯甲酸(150 mg，64.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.72 (s, 2H), 3.83 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.69 - 1.64 (m, 2H), 1.35 - 1.19 (m, 8H), 0.82 (t, J = 6.4 Hz, 3H)。

化合物290 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.754 min, $[M+H]^+$ = 924.5。

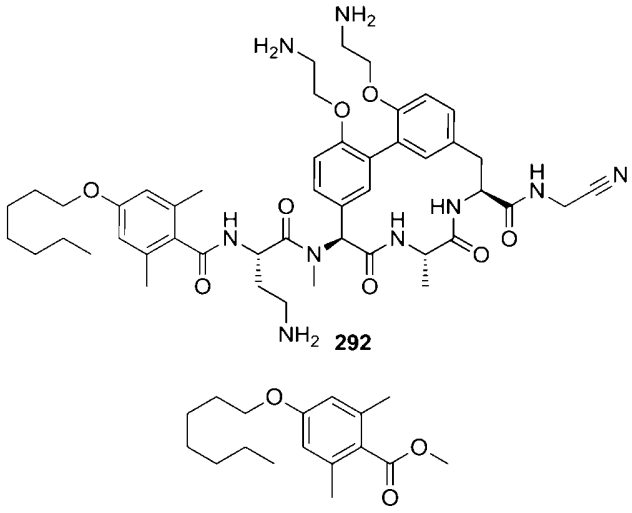
實例**196**：合成化合物**291**



291

化合物291 (甲酸鹽)係利用實例195 (化合物290)中之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.756 min, $[M+H]^+$ = 909.6。

實例**197**：合成化合物**292**

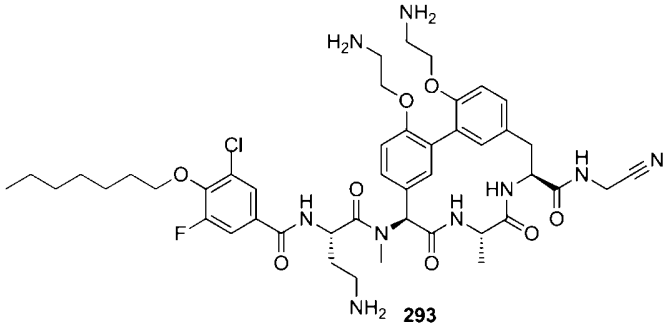


292

藉由實例170 (化合物265)之羰基化條件，由2-溴-5-(庚氧基)-1,3-二甲基苯製備4-(庚氧基)-2,6-二甲基苯甲酸甲酯。

化合物292 (甲酸鹽)係利用實例170 (化合物265)中之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.752 min, $[M+H]^+$ = 884.5。

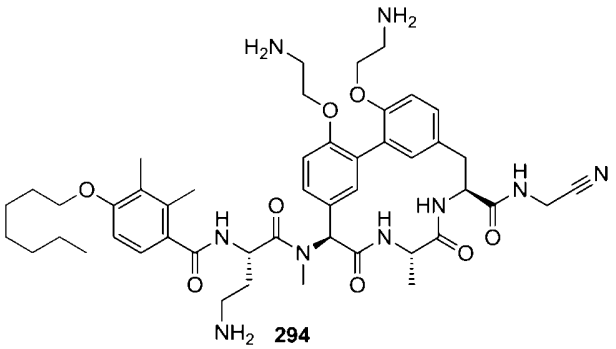
實例**198**：合成化合物**293**



293

化合物293 (甲酸鹽)係利用實例197 (化合物292)中之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.631 min, $[M+H]^+$ = 908.5。

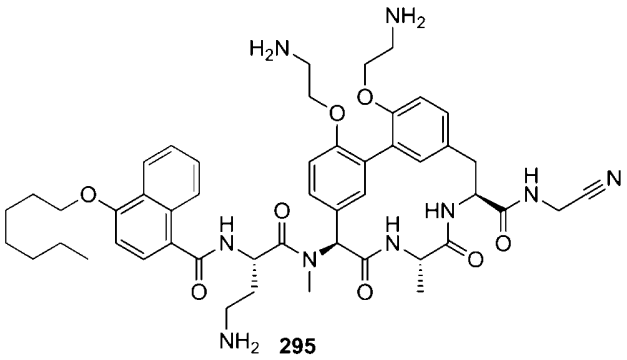
實例**199**：合成化合物**294**



294

化合物294 (甲酸鹽)係利用實例197 (化合物292)中之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.761 min, $[M+H]^+$ = 884.4。

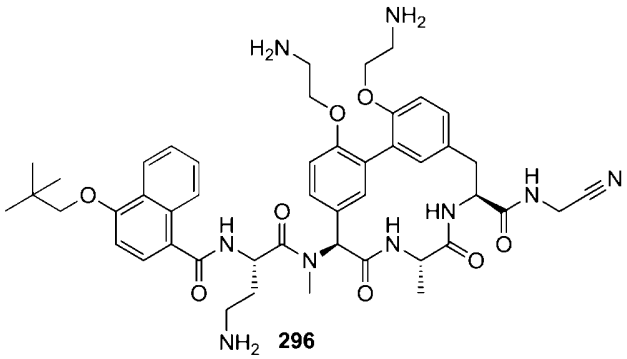
實例**200**：合成化合物**295**



295

化合物295 (甲酸鹽)係利用實例197 (化合物292)中之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.635 min, $[M+H]^+$ = 906.4。

實例**201**：合成化合物**296**

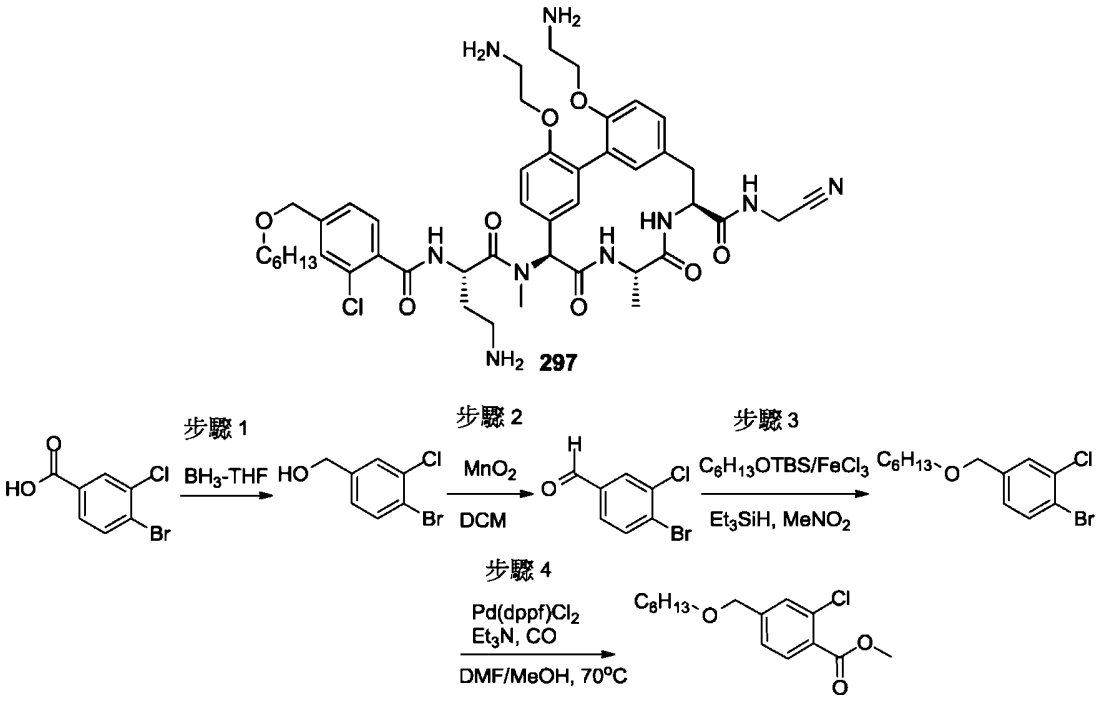


296

化合物296 (甲酸鹽)係利用實例197 (化合物292)中之方法製備。

LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.738 min, $[M + H]^+$ = 878.4。

實例**202**：合成化合物**297**



步驟1：在0℃下，將硼烷-THF錯合物(31.85 mL，31.85 mmol)添加至4-溴-3-氯苯甲酸(1.5 g，6.37 mmol)中且在0℃下攪拌10小時。藉由甲醇(50 mL)淬滅反應並減壓濃縮，得到呈淺黃色油狀之(4-溴-3-氯苯基)甲醇(1.3 g，5.8696 mmol，92.1%產率)。

步驟2：在25℃下，向(4-溴-3-氯苯基)甲醇(1.3 g，5.87 mmol)於1,2-二氯乙烷(20 mL)中之溶液中添加二氧化錳(5.1 g，58.7 mmol)，並在25℃下攪拌18小時。過濾混合物並減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱(5-10% EtOAc於石油醚中)純化，得到呈淺黃色油狀之4-溴-3-氯苯甲醛(600 mg，46.6%產率)。

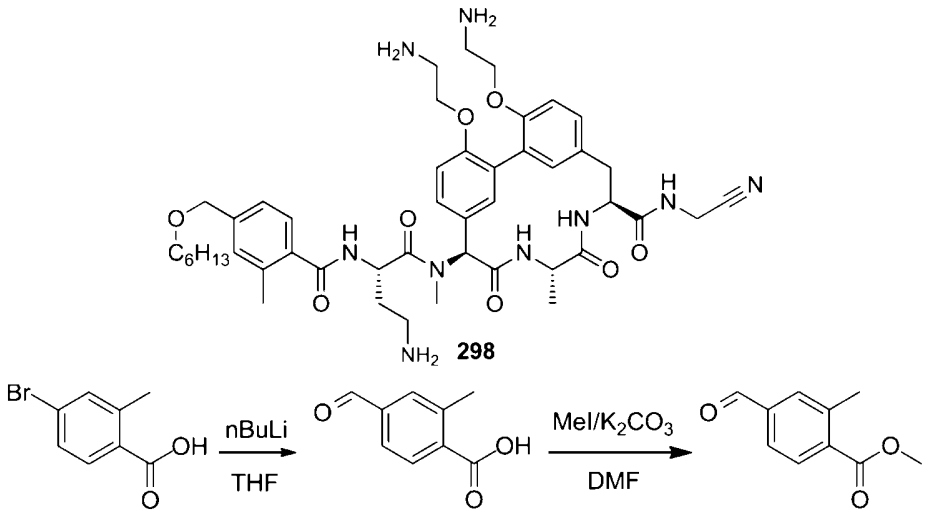
步驟3：在氮氣下，在0℃下向無水氯化鐵(14.2 mg，0.09 mmol)及4-溴-3-氯苯甲醛(462.4 mg，2.11 mmol)於硝基甲烷(10 mL)中之懸浮液中依序添加第三丁基(己氧基)二甲基矽烷(380.0 mg，1.76 mmol)及三乙

基矽烷(449.1 mg，3.86 mmol)。在室溫下攪拌30分鐘之後，用磷酸鹽緩衝液淬滅反應，直至pH = 7並用DCM (45 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水(15 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(5% EtOAc於石油醚中)純化，得到呈無色油狀之1-溴-2-氯-4-((己氧基)甲基)苯(450 mg，83.9%產率)。

步驟4：遵循甲氧基羰基化程序(通用方法羰基化)，將1-溴-2-氯-4-((己氧基)甲基)苯(200.0 mg，0.65 mmol)轉化成呈無色油狀之2-氯-4-((己氧基)甲基)苯甲酸甲酯(125 mg，67.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 (d, ***J*** = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (d, ***J*** = 8.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.46 (t, ***J*** = 6.6 Hz, 2H), 1.64 - 1.61 (m, 2H), 1.37 - 1.29 (m, 6H), 0.88 (t, ***J*** = 6.6 Hz, 3H)。

化合物297 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.719 min, $[M+H]^+$ = 890.9。

實例**203**：合成化合物**298**



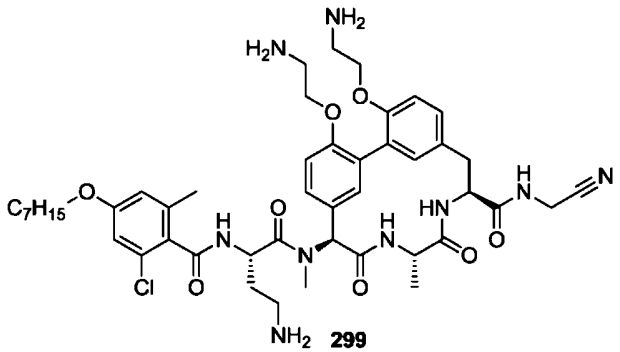
在-78℃下，向4-溴-2-甲基苯甲酸(3.0 g，13.95 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加2M nBuLi之己烷溶液(13.95 mL，27.9 mmol)並在-78℃下攪拌3小時。添加DMF (2.0 g，27.9 mmol)並在-78℃下攪拌混合物1.5

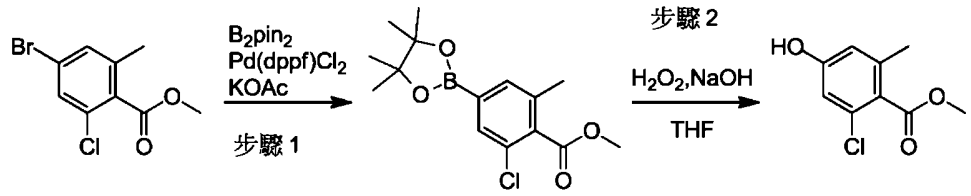
小時。用1N HCl (20 mL)淬滅反應並用EtOAc (200 mL × 4)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。用石油醚洗滌所得黃色固體，得到粗4-甲醯基-2-甲基-苯甲酸(900 mg，5.4825 mmol，39.3%產率)，直接用於下一步驟中。

在20℃下，向4-甲醯基-2-甲基-苯甲酸(0.9 g，5.48 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (2269.8 mg，16.45 mmol)及碘甲烷(2.84 g，20.01 mmol) 並攪拌10小時。混合物用1N HCl (15 mL)稀釋並用EtOAc (30 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(5% EtOAc於石油醚中)純化，得到呈黃色油狀之4-甲醯基-2-甲基-苯甲酸甲酯(900 mg，5.0511 mmol，92.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.03 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.72 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)。

化合物298 (甲酸鹽)係利用實例202 (化合物297)中之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.726 min, $[M+H]^+$ = 870.5。

實例**204**：合成化合物**299**





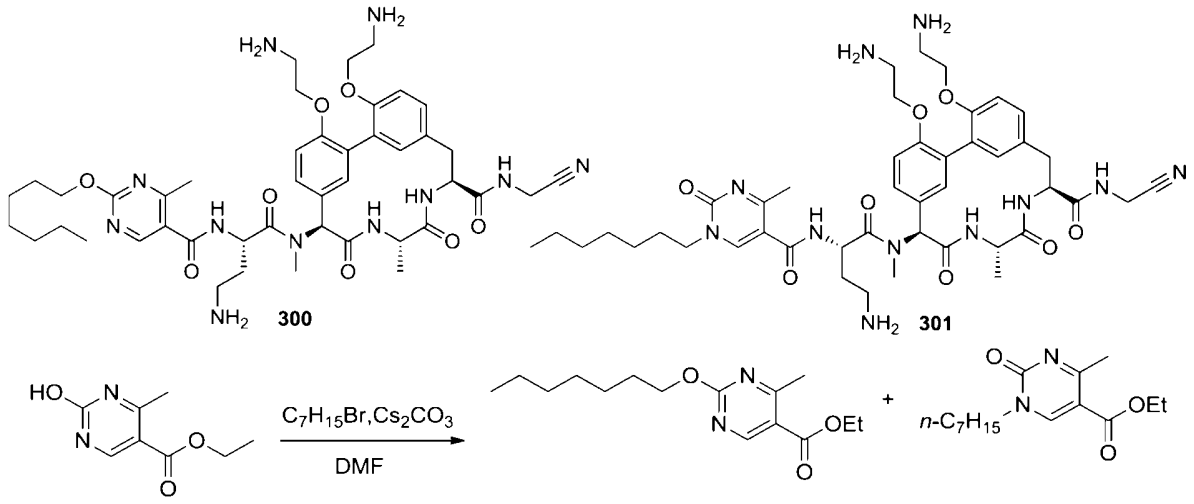
步驟1：向4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸甲酯(300 mg，1.14 mmol)及雙

(頻哪醇根基)二硼(361.4 mg，1.42 mmol)於二甲基亞碸(5 mL)中之溶液中添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀二氯化物(83.3 mg，0.11 mmol)及乙酸鉀(290.5 mg，2.96 mmol)，並在N_2下，在100℃下攪拌16小時。用水(5 mL)稀釋反應混合物並用EtOAc (10 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(9% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.5)純化，得到2-氯-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(260 mg，73.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.32 (s, 12H)。

步驟2：向2-氯-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(260.0 mg，0.84 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中添加過氧化氫(187.1 mg，1.93 mmol)及1M氫氧化鈉水溶液(0.84 mL，0.84 mmol)，並在28℃下攪拌16小時。混合物用水(5 mL)稀釋並用EtOAc (10 mL × 3)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，得到呈黃色固體狀之粗2-氯-4-羥基-6-甲基苯甲酸甲酯(150 mg，89.3%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.654 min, $[M+H]^+$ = 200.9。

利用實例172 (化合物267)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物299 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.756 min, $[M+H]^+$ = 904.5。

實例**205**：合成化合物**300**及**301**

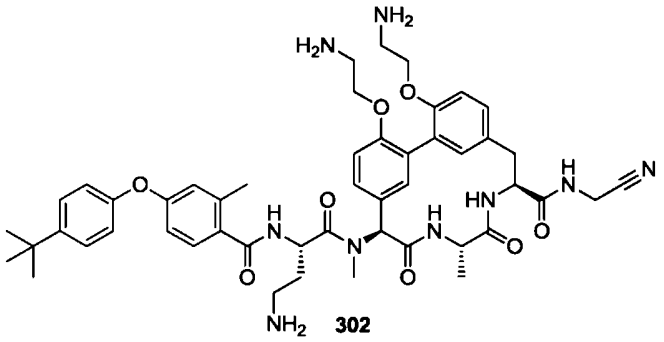


向2-羥基-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(200.0 mg，1.1 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(1073.1 mg，3.29 mmol)及1-溴庚烷(636.03 mg，3.29 mmol)。在20℃下攪拌混合物16小時並濃縮至乾。殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中，用水(50 mL × 2)及鹽水(50 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC純化，得到2-(庚氧基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(55 mg，0.1962 mmol，17.9%產率；5% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.3)及1-庚基-4-甲基-2-側氧基-1,2-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯(130 mg，0.4637 mmol，42.2%產率；50% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.3)，均呈白色固體狀。

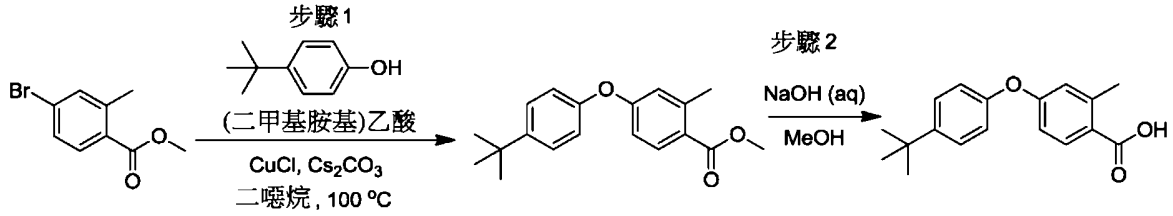
利用實例7 (化合物101)中之方法，由2-(庚氧基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯製備出呈白色固體狀之化合物 299 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.722 min, $[M+H]^+$ = 872.4。

利用實例7 (化合物101)中之方法，由1-庚基-4-甲基-2-側氧基-1,2-二氫嘧啶-5-甲酸乙酯製備出呈白色固體狀之化合物300 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.646 min, $[M+H]^+$ = 872.6。

實例**206**：合成化合物**302**



302

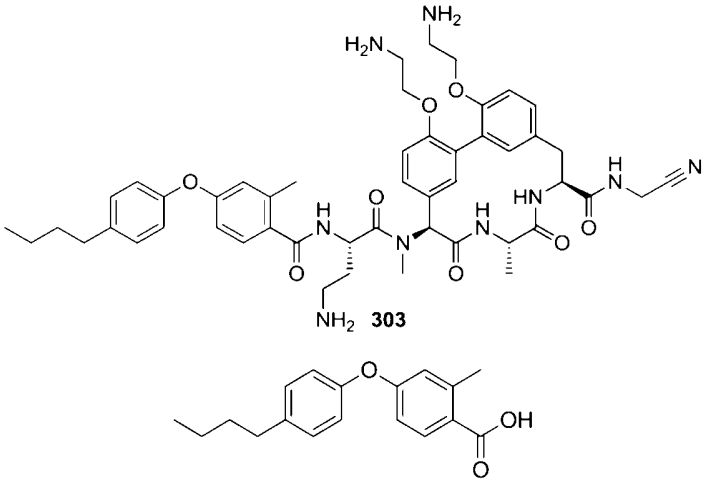


步驟1：在氮氣下，將4-第三丁基苯酚(275.4 mg，1.83 mmol)、4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(350.0 mg，1.53 mmol)、(二甲基胺基)乙酸(86.7 mg，0.84 mmol)、氯化亞銅(75.6 mg，0.76 mmol)及碳酸銫(995.7 mg，3.06 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之脫氣混合物在105℃下加熱16小時。冷卻後，反應物用EtOAc (15 mL)稀釋並過濾。濃縮濾液且殘餘物藉由製備型TLC(2% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.5)純化，得到呈無色油狀之4-(4-(第三丁基)苯氧基)-2-甲基苯甲酸甲酯(240 mg，52.6%產率)。

步驟2：如先前描述(通用方法NaOH)使4-(4-(第三丁基)苯氧基)-2-甲基苯甲酸甲酯(240.0 mg，0.80 mmol)水解，得到呈白色固體狀之4-(4-(第三丁基)苯氧基)-2-甲基苯甲酸(210 mg，91.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, ***J*** = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 2H), 6.89 - 6.78 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物302(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.777 min, $[M + H]^+$ = 904.6。

實例**207**：合成化合物**303**

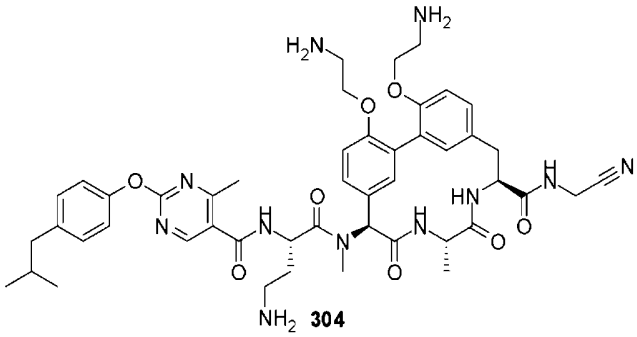


303

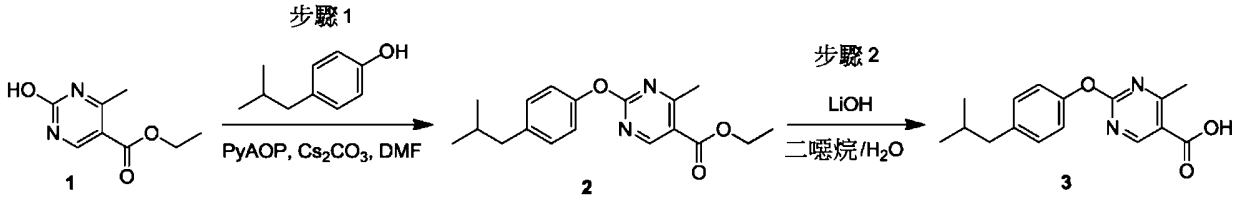
遵循與實例206中所描述類似之程序，獲得呈白色固體狀之4-(4-丁基苯氧基)-2-甲基苯甲酸(180 mg，94.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 - 6.77 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 5H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物303(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.756 min, $[M + H]^+$ = 904.4。

實例**208**：合成化合物**304**



304



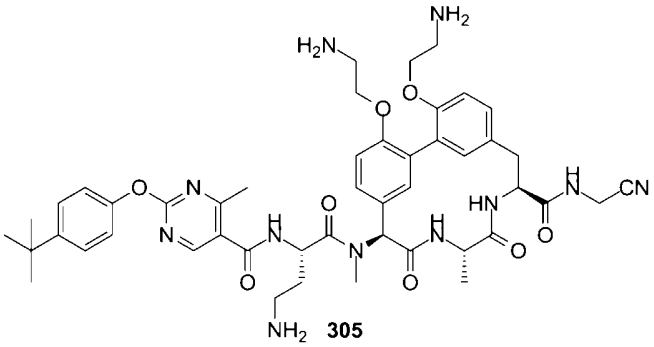
在25℃下，將2-羥基-4-甲基-嘧啶-5-甲酸乙酯(50.0 mg，0.27

mmol)、PyAOP (485.5 mg，1.1 mmol)及Cs_2CO_3 (179 mg，0.55 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物攪拌1小時，接著添加4-異丁基苯酚(164.9 mg，1.1 mmol)及Cs_2CO_3 (179 mg，0.55 mmol)。在微波中，在75℃下攪拌反應1小時，用水(20 mL)稀釋並用EtOAc (25 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水(25 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(10% EtOAc於石油醚中)純化，得到2-(4-異丁基苯氧基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(110 mg，63.7%產率)。

步驟2：用LiOH (通用方法LiOH)水解2-(4-異丁基苯氧基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(110.0 mg，0.35 mmol)，得到呈白色固體狀之2-(4-異丁基苯氧基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸(60 mg，59.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.07 (s, 1H), 7.20 (d, ***J*** = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.50 (d, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 1.95-1.80 (m, 1H), 0.94 (d, ***J*** = 6.4 Hz, 6H)。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物 304 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.722 min, $[M+H]^+$ = 906.4。

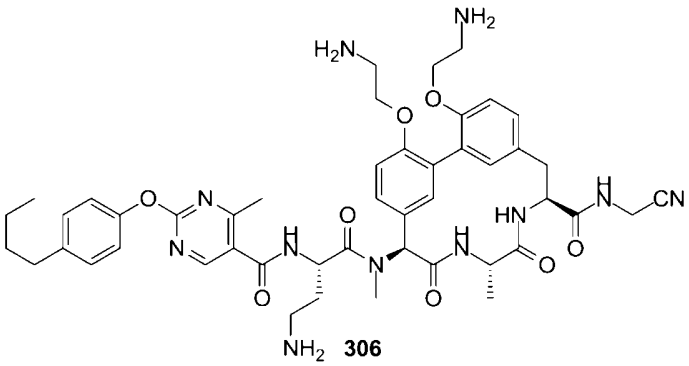
實例**209**：合成化合物**305**



305

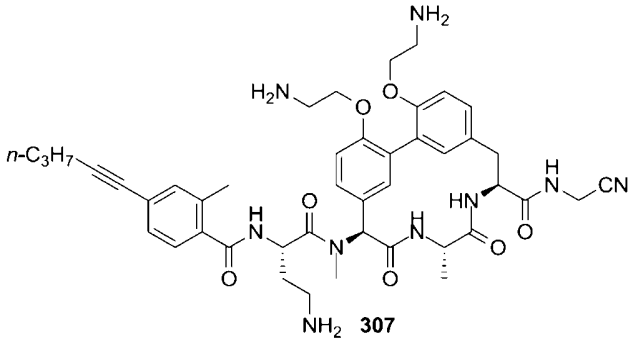
利用實例208 (化合物304)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物 305 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.706 min, $[M+H]^+$ = 906.5。

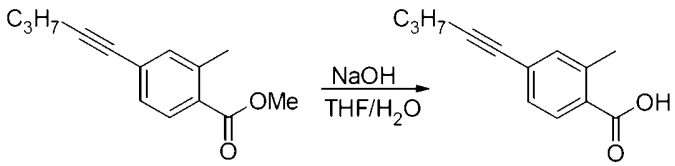
實例**210**：合成化合物**306**



利用實例208 (化合物304)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物306 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.718 min, $[M+H]^+$ = 906.7。

實例**211**：合成化合物**307**



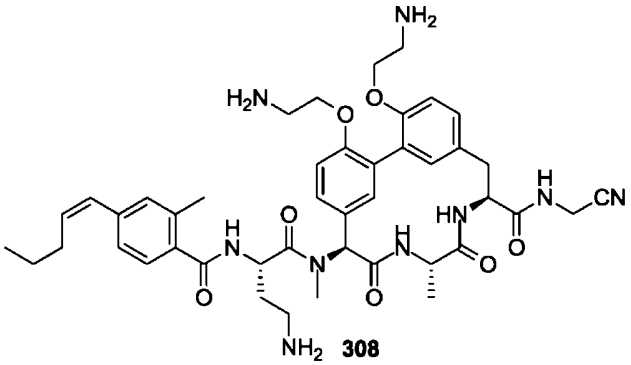


炔基芳族化合物之製備係藉由薗頭偶合及鹼水解實現。2-甲基-4-(戊-1-炔-1-基)苯甲酸甲酯為化合物197 (實例103)製備中之中間物。

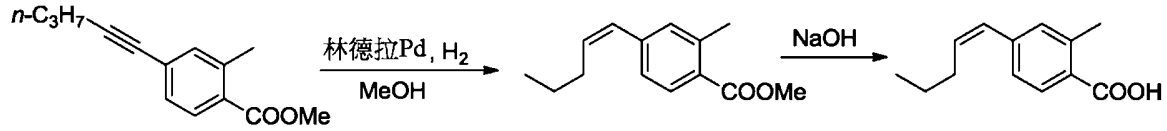
根據實例47用NaOH進行酯水解，得到2-甲基-4-(戊-1-炔-1-基)苯甲酸。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物307 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.686, $[M + H]^+$ = 822.4。

實例**212**：合成化合物**308**



308



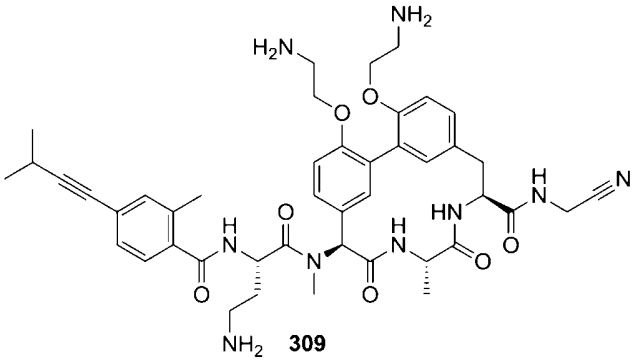
步驟1：向2-甲基-4-(戊-1-炔-1-基)苯甲酸甲酯(實例103) (300 mg，1.4 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液中添加林德拉Pd催化劑(30 mg，0.46 mmol)且在H_2 (15 psi)下，在室溫下攪拌混合物1小時。濃縮濾液，得到呈無色油狀之(Z)-2-甲基-4-(戊-1-en-1-基)苯甲酸甲酯(200 mg，65%產率)。LCMS (5-95 AB, 2 min, ESI): t_R = 1.464, $[M + H]^+$ = 219.2。

步驟2：將用NaOH進行之酯水解程序(實例47)應用於(Z)-2-甲基-4-(戊-1-en-1-基)苯甲酸甲酯(100 mg，0.45 mmol)，得到呈白色固體狀之(Z)-2-甲基-4-(戊-1-en-1-基)苯甲酸(80 mg，85.4%產率)。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物308(甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.573, $[M + H]^+$ = 824.4；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.49 (brs, 2H, HCOOH), 7.39 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.16 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.43 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 5.12-5.16 (m, 1H), 4.82-4.78 (m, 2H), 4.36-4.16 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.37-3.10 (m, 8H), 2.93 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.33-2.15 (m, 3H), 2.12-2.00 (m,

1H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.36 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.94 (t, ***J***=7.2 Hz, 3H)。

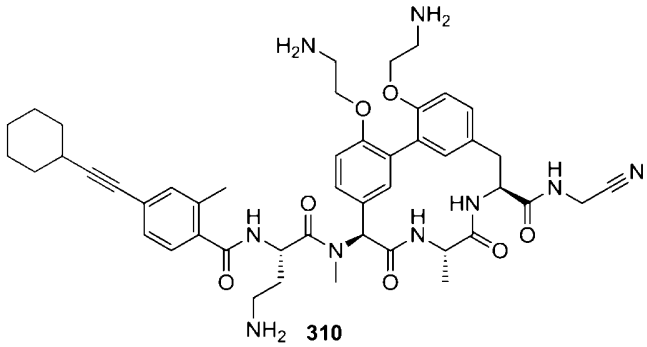
實例**213**：合成化合物**309**



309

利用實例211 (化合物307)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物309 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.567 min, $[M+H]^+$ = 822.7。

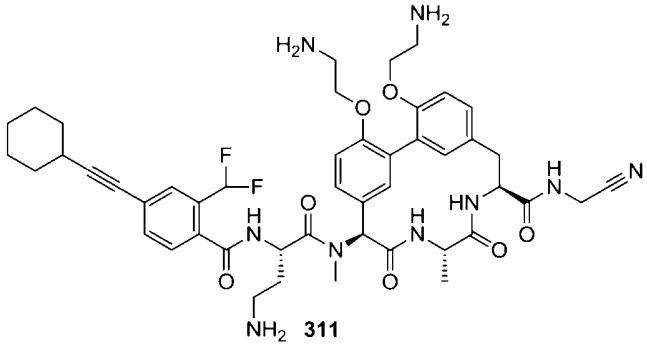
實例**214**：合成化合物**310**



310

利用實例211 (化合物307)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物310 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.743 min, $[M+H]^+$ = 862.5。

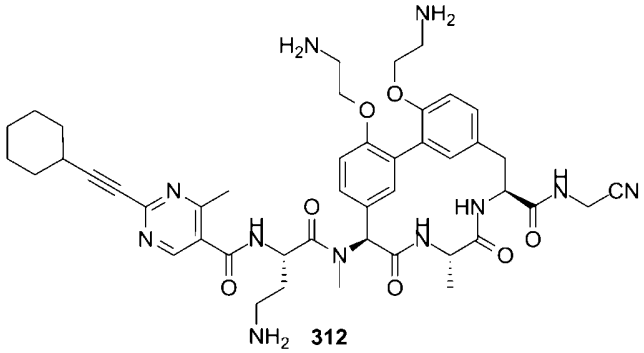
實例**215**：合成化合物**311**



311

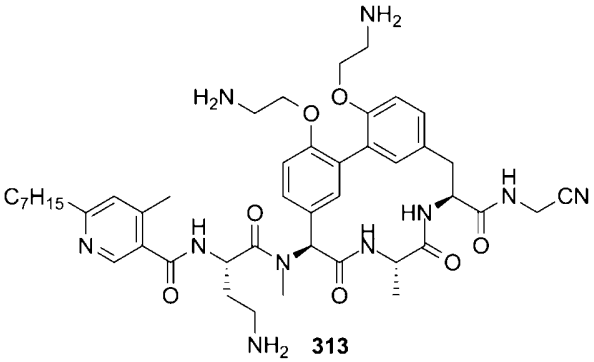
利用實例211 (化合物307)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物311 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.743 min, $[M+H]^+$ = 898.7。

實例**216**：合成化合物**312**



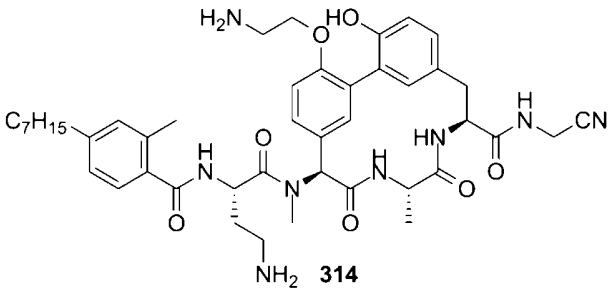
利用實例211 (化合物307)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物312(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): RT = 0.662 min, $[M+Na]^+$ = 887.7。

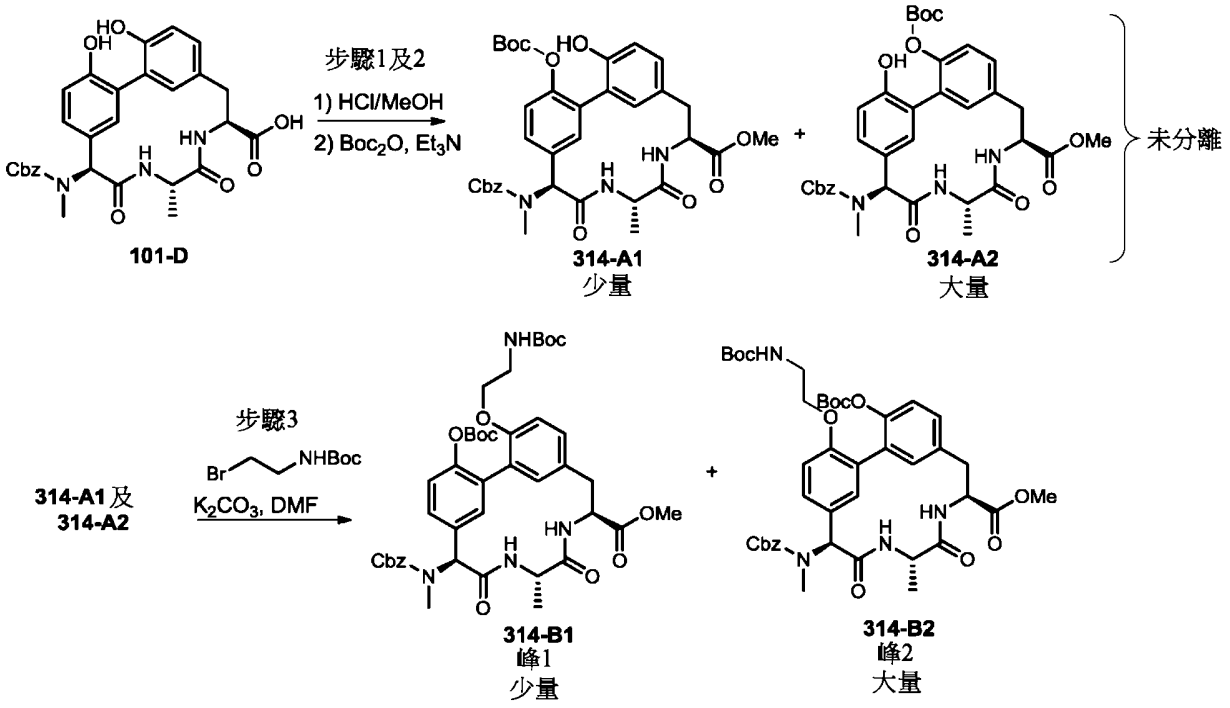
實例**217**：合成化合物**313**



利用實例133 (化合物227)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物313(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): RT = 0.611 min, $[M+Na]^+$ = 878.4。

實例**218**：合成化合物**314**





步驟1：將化合物101-D (2.0 g，3.65 mmol)添加至1.25N HCl/MeOH溶液(150 mL)中並在0℃下攪拌混合物4小時。移除揮發性物質，得到粗白色固體。

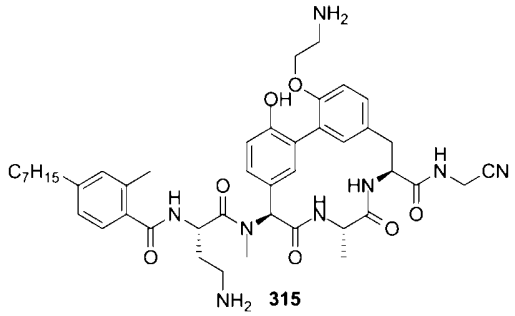
步驟2：將以上粗品溶解於DCM (5 mL)中並向混合物中添加Boc_2O (0.93 g，4.27 mmol)及TEA (1.08 g，10.7 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物16小時。移除揮發性物質且殘餘物藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈白色固體狀的化合物314-A1與314-A2之區位異構體混合物 (1.8 g，76.4%產率)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.880, $[M + H]^+$ = 684.6。

向化合物314-A1及314-A2 (1.8 g，2.72 mmol)及(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯(3.0 g，13.6 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物中添加K_2CO_3 (3.8 g，27.2 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物3小時。向反應混合物中添加DCM (50 mL)，用2N HCl、飽和$NaHCO_3$及鹽水(各20 mL)洗滌。接著有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物在矽膠急驟管柱上純化，得到區位異構體之混合物，其進一步藉由SFC (OD，250mm × 30 mm，5 μm)純

化，得到呈白色固體狀之化合物314-B1(80 mg，3.6%產率)及化合物314-B2 (1.6 g，73.2%產率)。

利用與實例5及實例7之方法類似的方法，由化合物314-B2製備化合物314 (游離鹼)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.782, $[M + H]^+$ = 811.5；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.28-7.15 (m, 2H), 7.10 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 3H), 6.92 (brs, 1H), 6.83 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.61 (brs, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.57-1.54 (m, 2H), 1.36-1.29 (m, 12H), 0.91 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

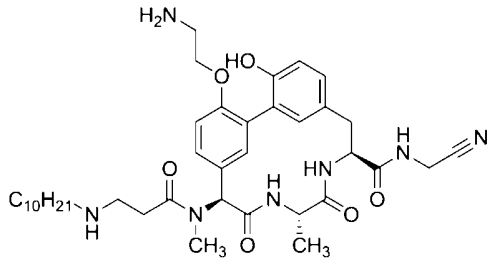
實例**219**：合成化合物**315**



315

利用與實例5及實例7之方法類似的方法，由化合物314-B1製備化合物315 (游離鹼)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.788, $[M + H]^+$ = 811.4。

實例**220**：合成化合物**316**

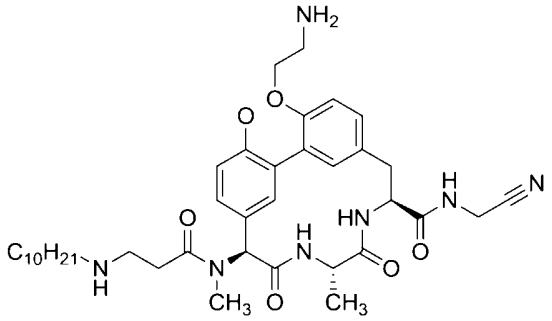


316

利用實例37 (化合物131)中之方法，由化合物314-B2製備出呈白色

固體狀之化合物316 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.794, [M + H]$^+$ = 706.3；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.53 (brs, 1H), 7.28 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.94 (brs, 1H), 6.90 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.78 (brs, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.83-4.87 (m, 3H), 4.32-4.36 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.33-3.26 (m, 2H), 3.16-3.05 (m, 4H), 2.93 (brs, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.66-1.80 (m, 2H), 1.35-1.42 (m, 19H), 0.92 (t, *J*=6.4 Hz, 3H)。

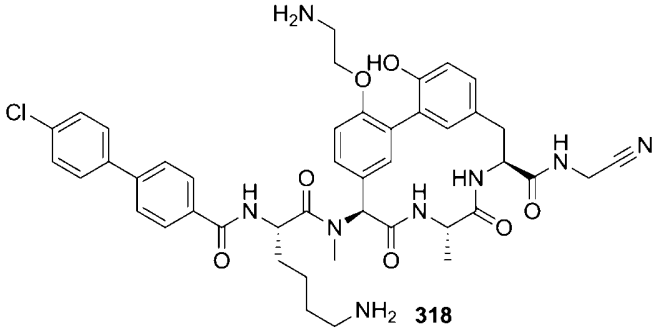
實例**221**：合成化合物**317**



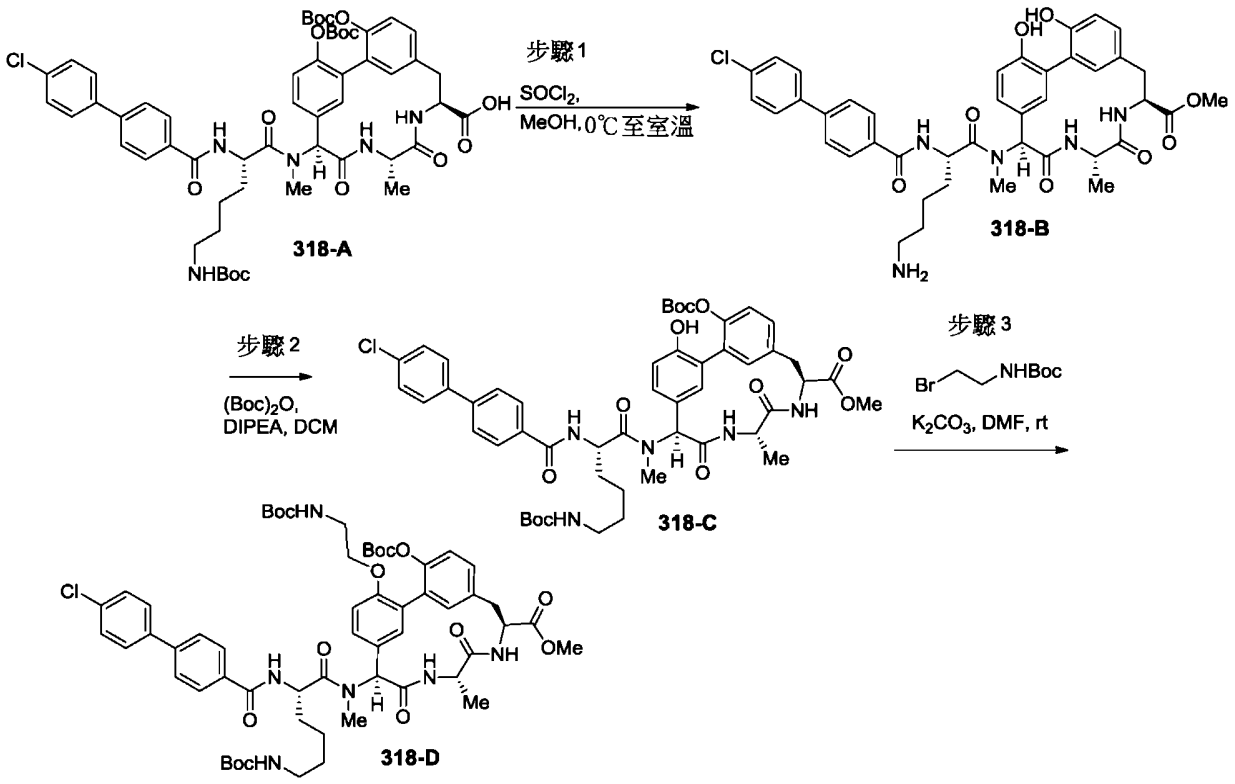
317

利用實例37 (化合物131)中之方法，由化合物314-B1製備出呈白色固體狀之化合物317 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.640, [M + H]$^+$ = 706.3。

實例**222**：合成化合物**318**



318



步驟1：在0℃下，向化合物318-A (211 mg，0.2 mmol)於無水MeOH (5mL)中之經攪拌溶液中緩慢逐滴添加$SOCl_2$ (0.2 mL)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。減壓移除溶劑並在高真空下乾燥殘餘物，且直接用於下一反應中，得到化合物318-B。LCMS: $C_{41}H_{44}ClN_5O_8$之MS (ESI): m/z 770.1 $(M + H)^+$。

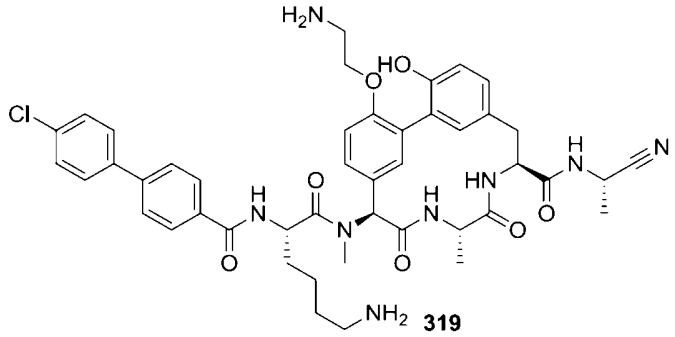
步驟2：將化合物318-B (0.3 mmol)溶解於CH_2Cl_2 (8 mL)及Et_3N (140 μL，1.0 mmol，5eq)中，向此攪拌溶液中添加$(Boc)_2O$ (106 μL，0.46 mmol，2.3 eq)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應完成後，添加鹽水溶液且用乙酸乙酯萃取混合物。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓移除溶劑。殘餘物藉由急驟層析法(DCM - 5% DCM-MeOH)純化，得到152 mg (78%，經2個步驟)呈白色固體狀之化合物318-C。($C_{51}H_{60}ClN_5O_{12}$)之MS (ESI): m/z 970.2 $(M + H)^+$。

步驟3：向化合物318-C (145 mg，0.15 mmol)於無水DMF (5 mL)中

之經攪拌溶液中添加K_2CO_3 (42 mg，0.3 mmol，2 eq)，隨後添加 (2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯(100 mg，0.45 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應完成後，添加碎冰並用EtOAc萃取所得到的白色渾濁固體。合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空下移除溶劑。殘餘物藉由急驟層析法(DCM - 5% DCM-MeOH)純化，得到118 mg (71%)呈白色固體狀之化合物318-D。($C_{58}H_{73}ClN_6O_{14}$)之MS (ESI): m/z 1113.4 $(M + H)^+$。

利用實例235 (化合物331)中之方法，由化合物318-D製備出呈白色固體狀之化合物318 (甲酸鹽)。LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 837.4。

實例**223**：合成化合物**319**

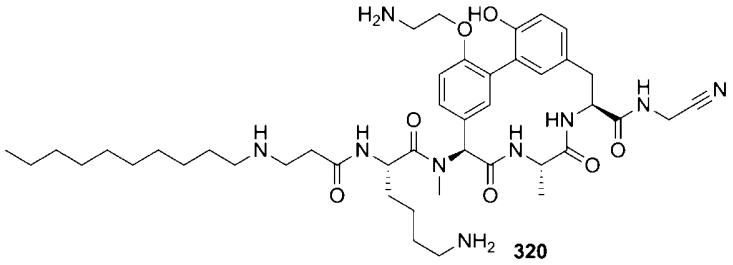


319

(S)-2-胺基丙腈係以與(R)-2-胺基丙腈(實例42)類似之方式，不過使用(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸作為起始物質製備。

利用實例235 (化合物331)中之方法，由(S)-2-胺基丙腈製備出呈白色固體狀之化合物319 (甲酸鹽)。LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 851.4。

實例**224**：合成化合物**320**

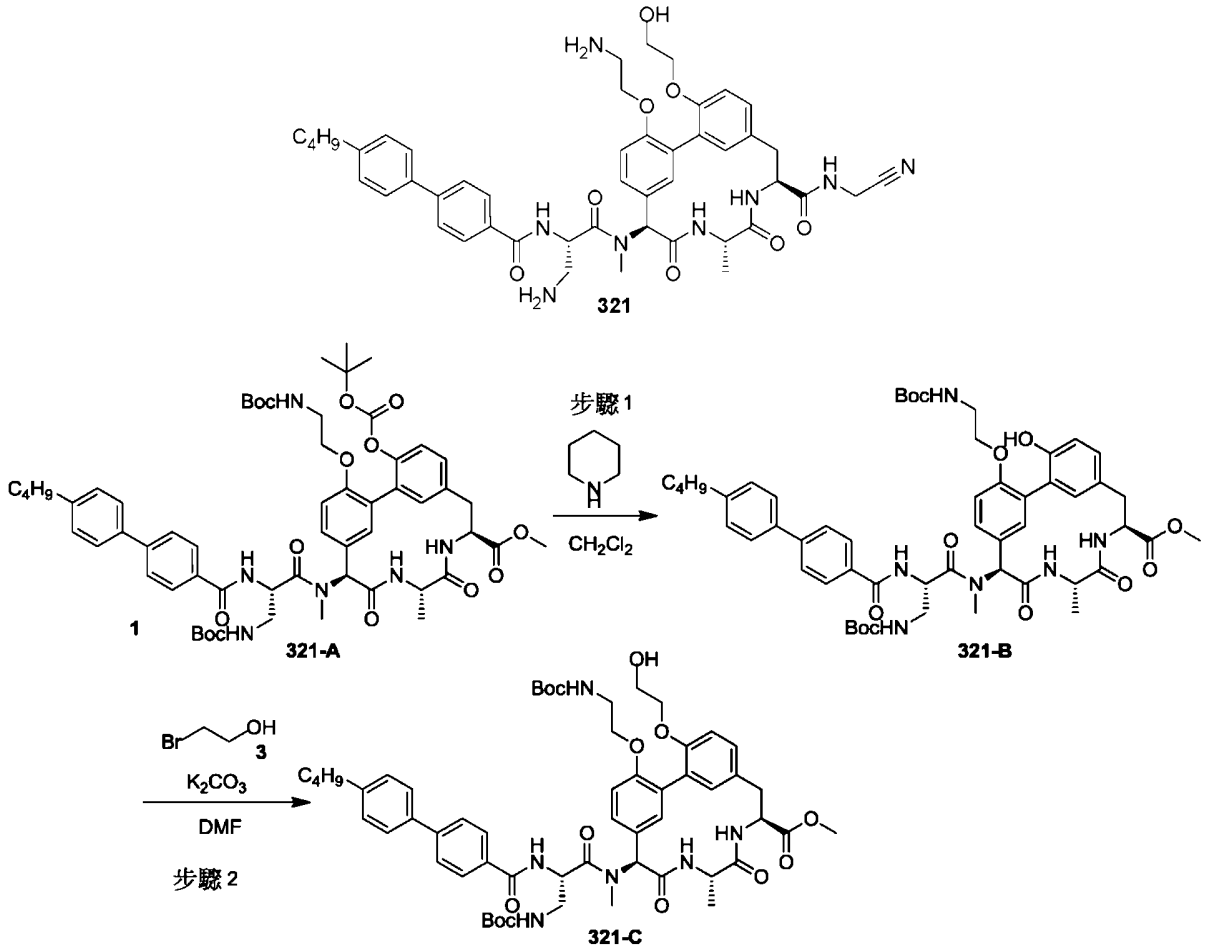


320

利用實例222中之方法製備出呈白色固體狀之化合物320 (甲酸鹽)。

LCMS (ESI): $[M + H]^+$ = 834.6。

實例**225**：合成化合物**321**



化合物321-A係利用實例218中之方法製備。

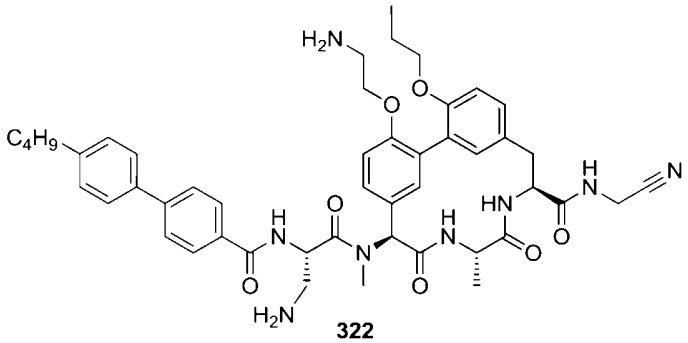
在25℃下，將321-A (410.0 mg，0.38 mmol)及哌啶(1 mL，11.74 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液攪拌18小時。用DCM (50 mL)稀釋反應物且藉由10%檸檬酸水溶液酸化。有機層用水(20 mL × 2)及鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之321-B (300 mg，0.3021 mmol，80.5%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 1.062 min, $[M+H]^+$ = 993.6。

在25℃下，將321-B (50.0 mg，0.05 mmol)、2-溴乙醇(188.7 mg，1.51 mmol)及碳酸鉀(208.7 mg，1.51 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.5

mL)中之混合物攪拌48小時。將混合物傾入冰-水(10 mL)中並用EtOAc (20 mL × 2)萃取。合併之有機層用水(15 mL × 2)及鹽水(20 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(10%甲醇於DCM中，Rf = 0.3)純化，得到呈白色固體狀之321-C (30 mg，57.5%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 1.055 min, $[M+H]^+$ = 1038.2。

利用與實例7之方法類似的方法，使用化合物321-C製備出呈白色固體狀之化合物321 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.787 min, $[M+H]^+$ = 861.7。

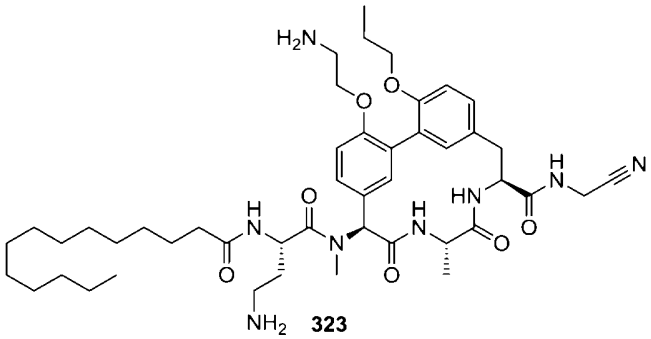
實例**226**：合成化合物**322**



322

利用實例225 (化合物321)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物322 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.804 min, $[M+H]^+$ = 859.8。

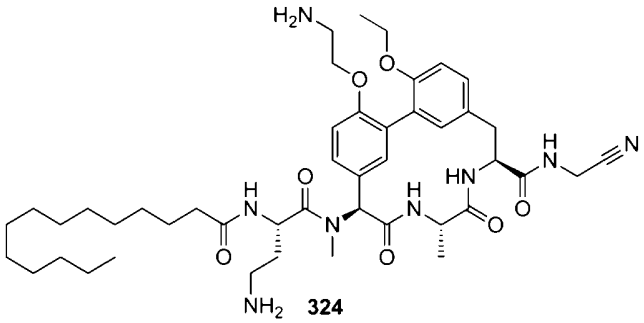
實例**227**：合成化合物**323**



323

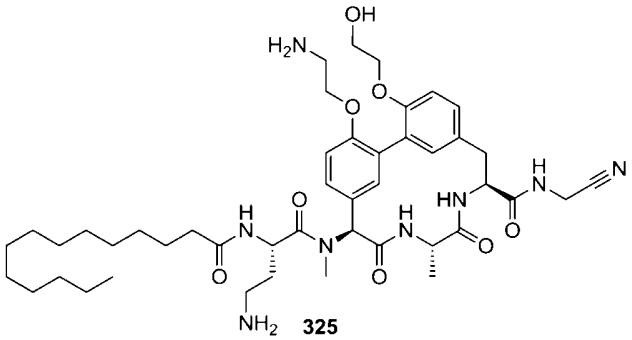
利用實例225 (化合物321)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物323 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.823 min, $[M+H]^+$ = 847.5。

實例**228**：合成化合物**324**



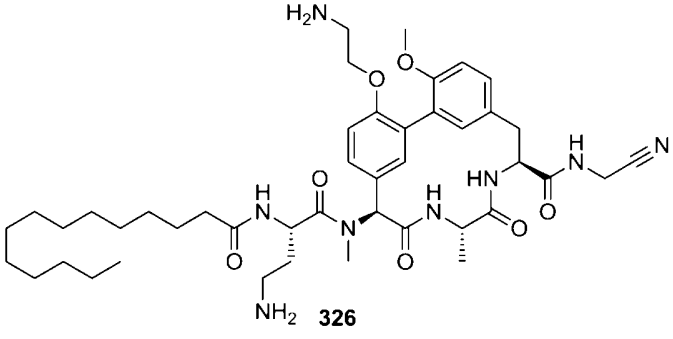
利用實例225 (化合物321)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物324 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.823 min, $[M + H]^+$ = 834.7。

實例**229**：合成化合物**325**



利用實例225 (化合物321)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物325 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.816 min, $[M + H]^+$ = 849.4。

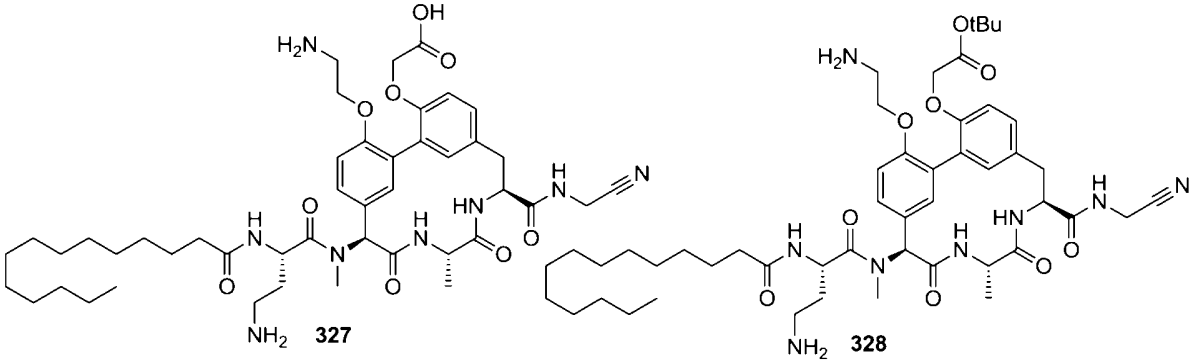
實例**230**：合成化合物**326**



利用實例225 (化合物321)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物326 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.692 min, $[M + H]^+$ =

819.5。

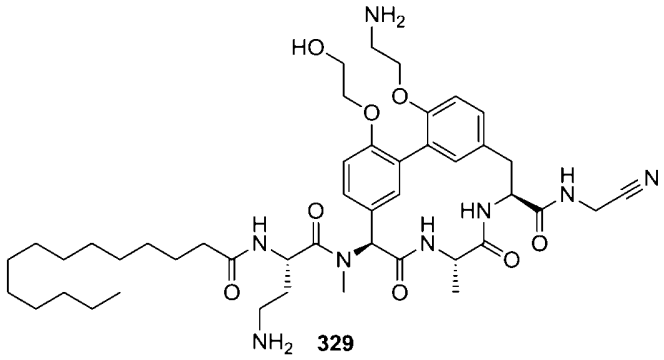
實例**231**：合成化合物**327**及化合物**328**



利用實例225 (化合物321)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物327 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.822 min, $[M + H]^+$ = 863.4。

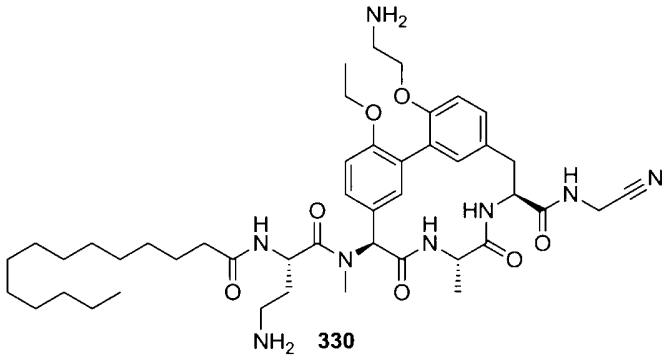
在製備化合物327期間由於Boc-中間物之不完全脫除保護基而分離得到呈白色固體狀之化合物328 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.717 min, $[M+H]^+$ = 919.4。

實例**232**：合成化合物**329**



利用實例225 (化合物321)中之方法，不過用(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷進行苯酚之第一烷基化且用(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯進行第二烷基化，製備出呈白色固體狀之化合物329 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.825 min, $[M + H]^+$ = 849.9。

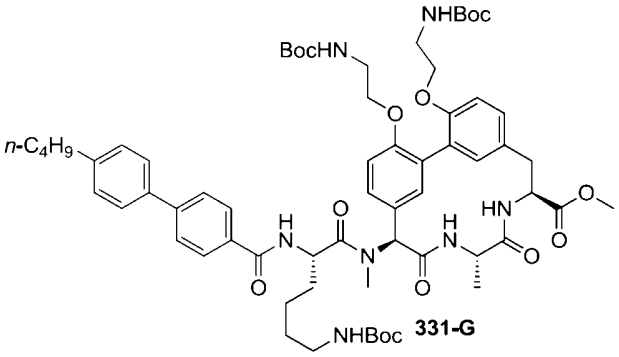
實例**233**：合成化合物**330**



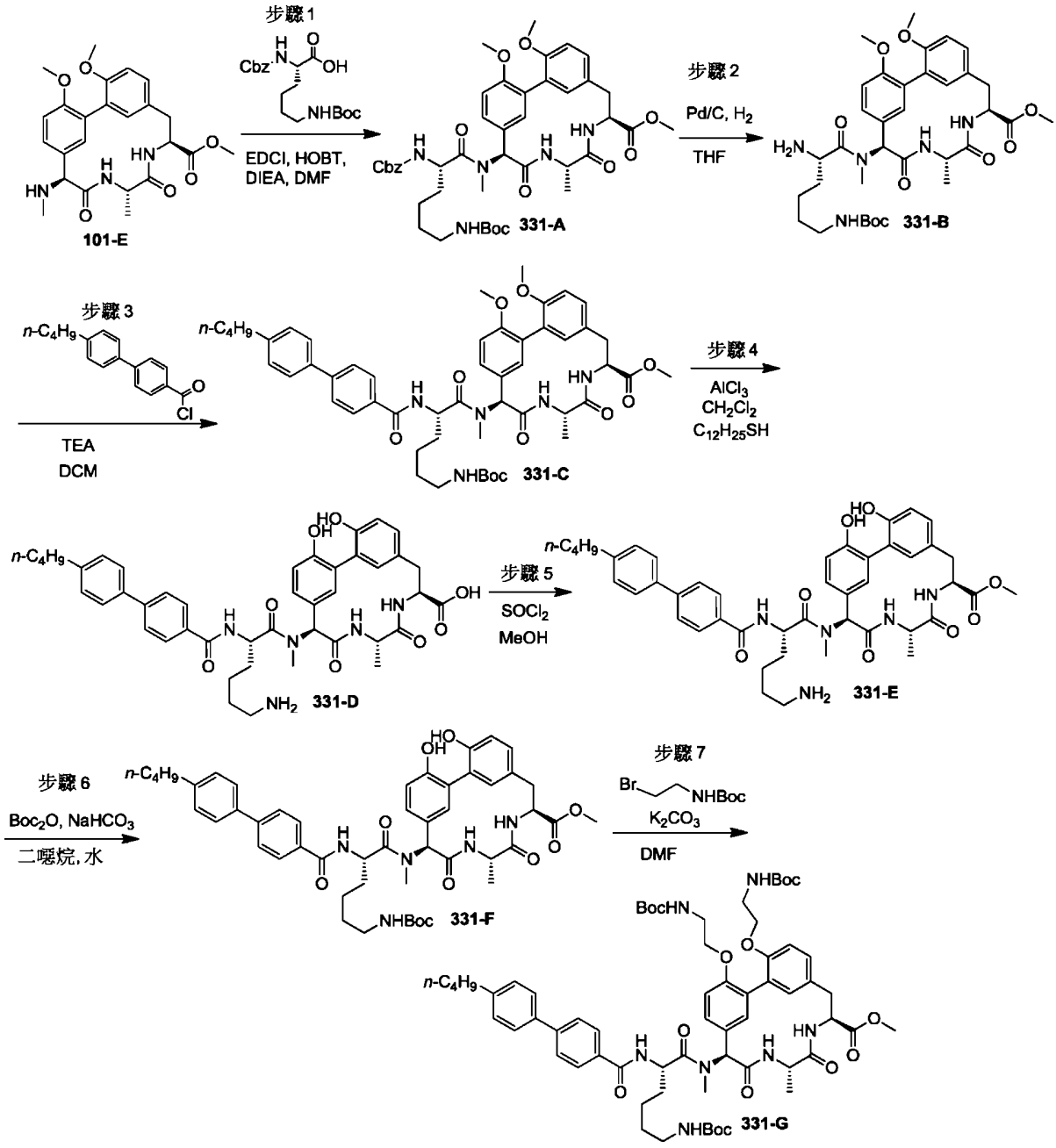
330

利用實例225 (化合物321)中之方法，不過用溴乙烷進行苯酚之第一烷基化且用(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯進行第二烷基化製備出呈白色固體狀之化合物330 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.839 min/1.5 min, $[M + H]^+$ = 833.6。

實例**234**：合成化合物**331-G**



331-G



步驟1：向化合物101-E (800 mg，1.76 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-6-((第三丁氧基羰基)胺基)己酸(735 mg，1.93 mmol)、3-[(E)-乙基偶氮]-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(946.77 mg，5.27 mmol)、1-羥基苯并三唑(711.94 mg，5.27 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(681 mg，5.27 mmol)。在30℃下攪拌混合物16小時。TLC顯示起始物質耗盡(50%乙酸乙酯於石油醚中，R_f = 0.5)。將混合物傾入水(30 mL)中。過濾沈澱，用水洗滌，將其再溶解於甲醇中並濃縮，

得到呈黃色固體狀之化合物331-A (1200 mg，1.45 mmol，83.5%產率)。

步驟2：向化合物331-A (1200 mg，1.47 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液中添加Pd/C (200.0 mg，1.47 mmol)，並在氫氣下(50 psi)，在30℃下攪拌混合物16小時。濾出催化劑並濃縮濾液，得到呈白色固體狀之化合物331-B (900 mg，1.12 mmol，81.6%產率)。LCMS (5-95AB_1.5min_1500): t_R = 0.782 min, $[M + H]^+$ 684.4。

步驟3：酸氯化物與胺之偶合為通用方法酸氯化物且描述於此實例中。在60℃下，將4-(4-丁基苯基)苯甲酸(200 mg，0.79 mmol)於亞硫醯氯(5.0 mL)中之混合物攪拌16小時。濃縮溶液且將其溶解於二氯甲烷(2 mL)中。向化合物331-B (500 mg，0.73 mmol)及三乙胺(74 mg，0.73 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中添加以上4-(4-丁基苯基)苯甲醯氯之二氯甲烷溶液。在25℃下攪拌反應混合物3小時。LCMS顯示，所有起始物質完全耗盡TLC (10%二氯甲烷於甲醇中，Rf = 0.4)。反應物濃縮至乾且殘餘物藉由急驟管柱層析法(用於甲醇中之5%二氯甲烷溶離)純化。濃縮所需溶離份，得到呈白色固體狀之化合物331-C (650 mg，0.71 mmol，96.6%產率)。LCMS (5-95AB/1.5 min): t_R = 0.951 min, $[M + H]^+$ 921.4。或者，此偶合反應可使用4'-丁基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸，使用實例4中之通用方法HATU條件進行。

步驟4：在26℃下，將氯化鋁(2.8 g，21.19 mmol)及1-十二烷硫醇(4.3 g，21.19 mmol)於二氯甲烷(12 mL)中之混合物攪拌5分鐘，且接著冷卻至0℃。接著緩慢添加化合物331-C (650 mg，0.71 mmol)。在26℃下攪拌溶液2小時。LCMS顯示，所有起始物質完全耗盡。藉1N鹽酸淬滅溶液，並過濾。乾燥濾餅，得到呈白色固體狀之粗化合物331-D。LCMS

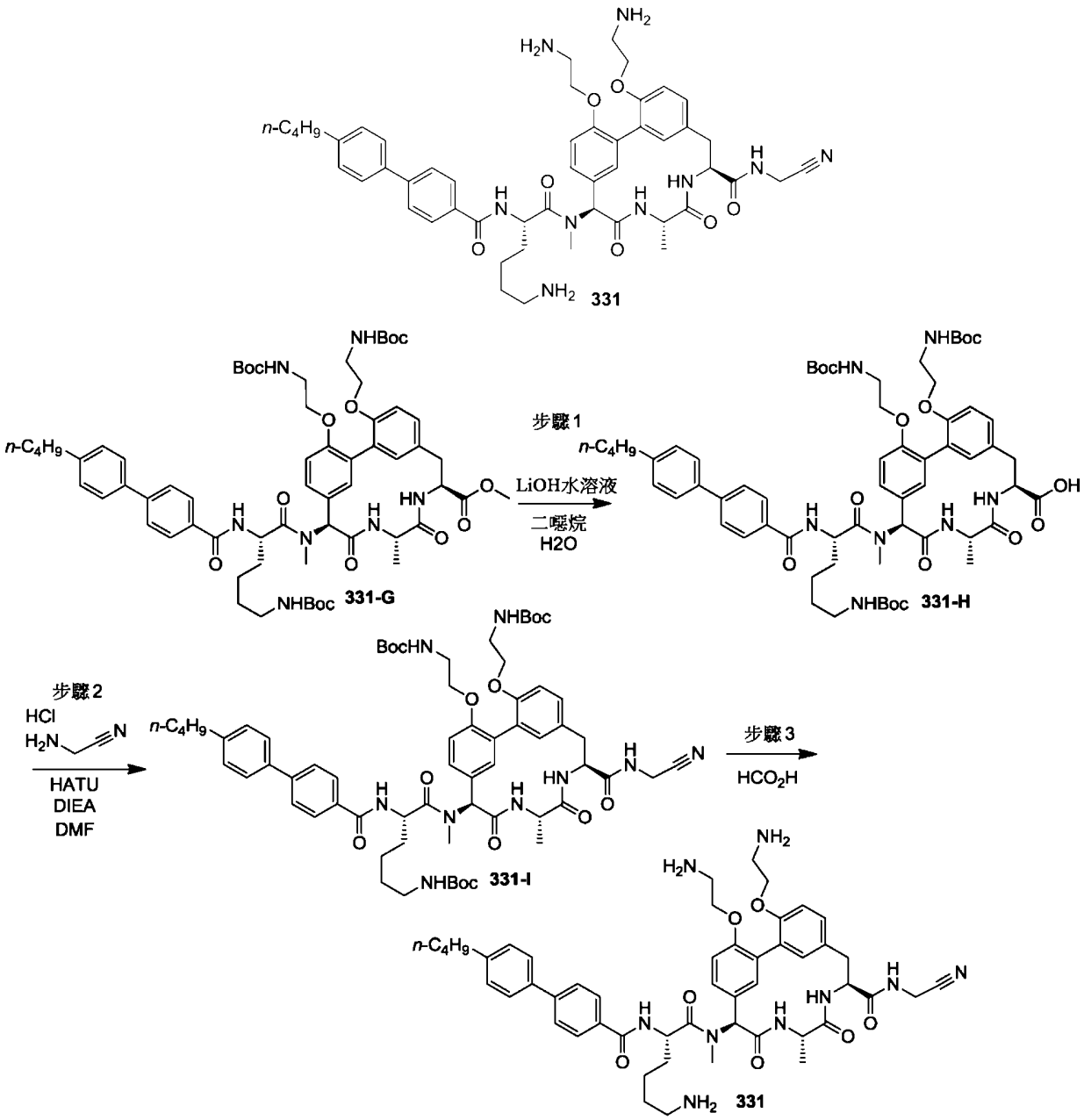
(5-95AB/1.5 min): t_R = 0.828 min, $[M + H]^+$ =778.4。

步驟5：在60℃下，將化合物331-D (500 mg，0.64 mmol)及亞硫醯氯(229 mg，1.93 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液攪拌1小時。LCMS顯示所有起始物質完全耗盡。濃縮溶液，得到呈黃色固體狀之化合物331-E (500 mg，0.63 mmol，98.2%產率)。LCMS (5-95AB/1.5 min): t_R = 0.856 min, $[M + H]^+$ = 792.8。

步驟6：向化合物331-E (500 mg，0.63 mmol)及碳酸氫鈉(10.6 mg，0.13 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(138 mg，0.63 mmol)。LCMS顯示所有起始物質完全耗盡。TLC (5%二氯甲烷於甲醇中，Rf = 0.2)。將反應物濃縮至乾且殘餘物溶解於乙酸乙酯中(50 mL)。將其用水(20 mL × 2)及鹽水(10 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)並濃縮。粗品藉由急驟管柱層析法(用於甲醇中之5%二氯甲烷溶離)純化。在真空中濃縮所需溶離份，得到呈白色固體狀之化合物331-F (500 mg，0.56 mmol，88.8%產率)。LCMS (5-95AB/1.5 min): t_R = 1.048 min, $[M + H]^+$ = 892.4。

步驟7：在26℃下，將化合物331-F (500 mg，0.56 mmol)、2-溴乙基胺基甲酸第三丁酯(1.25 g，5.61 mmol)及碳酸鉀(2.32 g，16.82 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之混合物攪拌96小時。LCMS顯示所有起始物質完全耗盡。用冰-水(5 mL)淬滅反應，且將混合物溶解於乙酸乙酯(20 mL)中。有機層用水(20 mL × 2)及鹽水(10 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)並濃縮。粗品藉由急驟管柱層析法(用乙酸乙酯溶離)純化。濃縮所需溶離份，得到呈無色油狀之化合物331-G (450 mg，0.38 mmol，68.1%產率)。LCMS (5-95AB/1.5min): t_R = 0.995 min, $[M + H]^+$ 1179.0。

實例**235**：合成化合物**331**



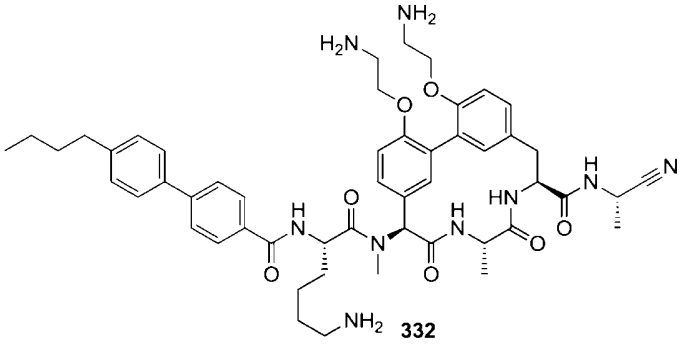
步驟1：在26℃下，將化合物331-G (80 mg，0.07 mmol)及水合氫氧化鋰水溶液(0.41 mL，0.2 mmol，0.5 M)於1, 4-二噁烷(2 mL)及水(1 mL)中之混合物攪拌2小時。用5%硫酸氫鉀水溶液達到pH = 6來淬滅溶液，並將混合物溶解於乙酸乙酯(20 mL)中。有機層用水(20 mL × 2)及鹽水(10 mL)洗滌，乾燥(硫酸鈉)並濃縮，得到呈白色固體狀之化合物331-H (50 mg，0.043 mmol，63.2%產率)。LCMS (5-95AB/1.5min): t_R = 1.103

min, $[M + H]^+$ 1164.9。

步驟2：以化合物331-H (50.0 mg，0.04 mmol)及2-胺基乙腈鹽酸鹽(39.7 mg，0.43 mmol)為起始物質，使用通用方法HATU (實例5)製備出呈白色固體狀之化合物331-I (30 mg，58.2%產率)。LCMS (5-95AB_1.5min): t_R = 1.103 min, $[M + H]^+$ 1204.1。

步驟3：描述使用純甲酸進行N-Boc基團之保護基脫除且稱為通用方法FA。在15℃下，將化合物331-I (30.0 mg，0.025 mmol)於甲酸中之混合物攪拌1小時，接著將混合物凍乾成固體。製備型HPLC (乙腈/含0.22%甲酸之水)得到呈白色固體狀之化合物331 (3.7 mg，16 %)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.49 (s, 3H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32-7.11 (m, 5H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.06-4.95 (m, 1H), 4.80-4.79 (m, 2H), 4.29-4.15 (m, 5H), 3.18-3.10 (m, 5H), 2.99-2.85 (m, 5H), 2.71-2.64 (m, 3H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.82-1.45 (m, 6H), 1.43-1.38 (m, 6H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.753 min, $[M + H]^+$ = 903.1。

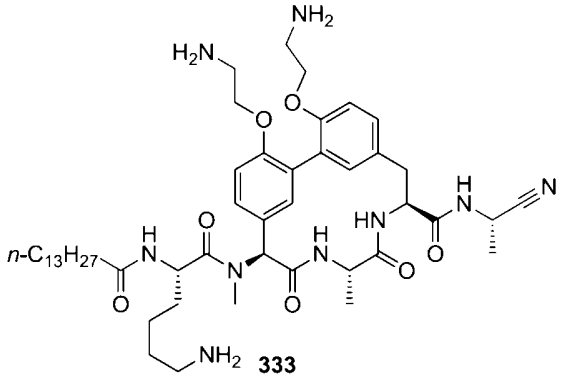
實例**236**：合成化合物**332**



332

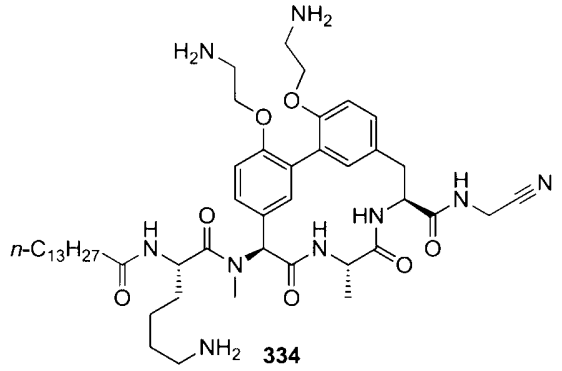
利用實例235 (化合物331)之方法，由化合物331-H及(S)-2-胺基丙腈甲酸鹽製備出呈白色固體狀之化合物332 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.770 min, $[M + H]^+$ = 916.7。

實例**237**：合成化合物**333**



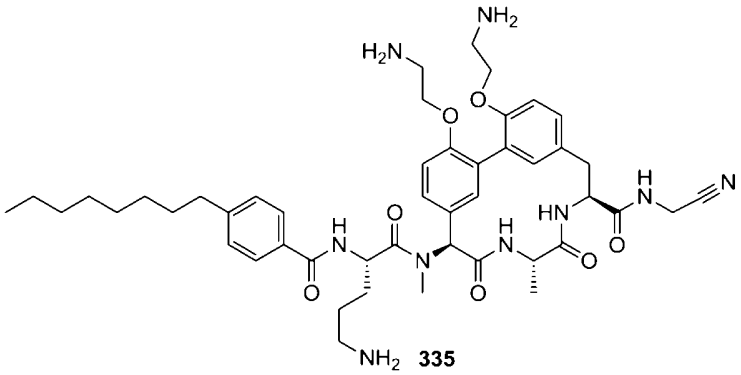
利用實例236 (化合物332)之方法，使用十四烷酸製備出呈白色固體狀之化合物333 (甲酸鹽)。LCMS (方法10-80AB): t_R = 2.785 min/ 7 min, $[M + H]^+$ = 891.8。

實例**238**：合成化合物**334**



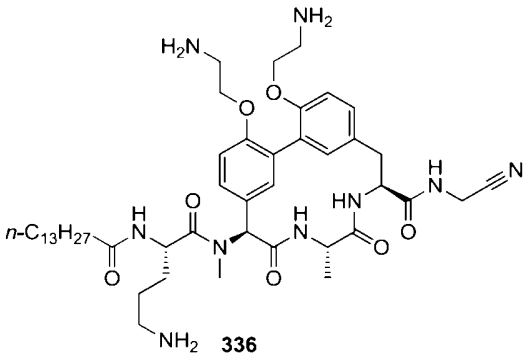
利用製備化合物331 (實例235)之方法製備出呈白色固體狀之化合物334 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.769 min, $[M + H]^+$ = 876.5。

實例**239**：合成化合物**335**



利用實例235 (化合物331)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物335(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.753 min, $[M + H]^+$ = 868.6。

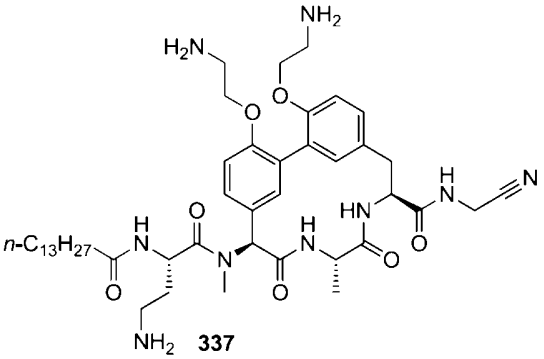
實例**240**：合成化合物**336**



336

利用實例235 (化合物331)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物336(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.783 min, $[M + H]^+$ = 862.9。

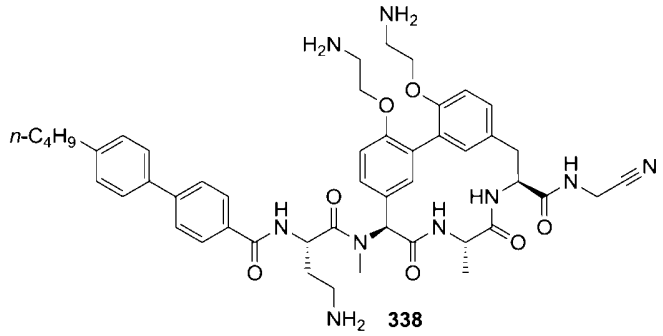
實例**241**：合成化合物**337**



337

利用實例235 (化合物331)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物337(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.771 min, $[M + H]^+$ = 848.7。

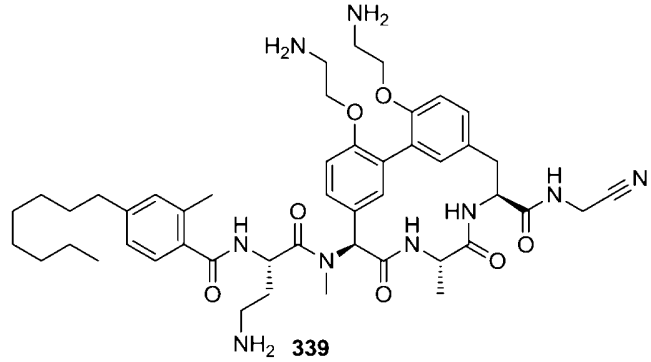
實例**242**：合成化合物**338**



338

利用實例235 (化合物331)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物338 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.746 min, $[M + H]^+$ = 874.7。

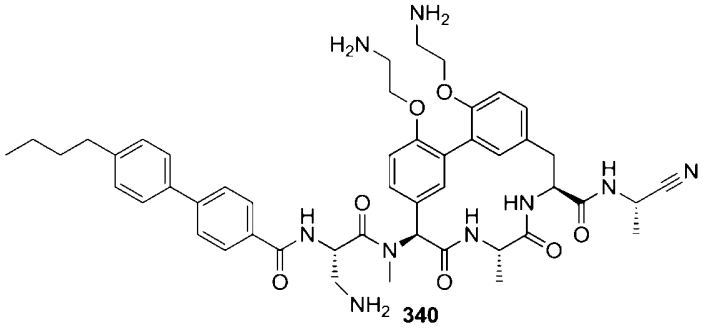
實例**243**：合成化合物**339**



339

利用實例235 (化合物331)中之方法，由2-甲基-4-辛基苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物339 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.778 min, $[M+Na]^+$ = 890.5。

實例**244**：合成化合物**340**

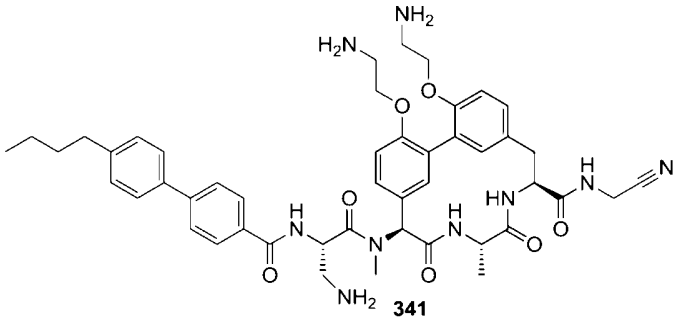


340

利用製備實例236 (化合物332)之方法製備出呈白色固體狀之化合物340 (甲酸鹽)。LCMS (方法10-80AB): t_R = 0.885 min/ 2 min, $[M + Na]^+$

= 896.3。

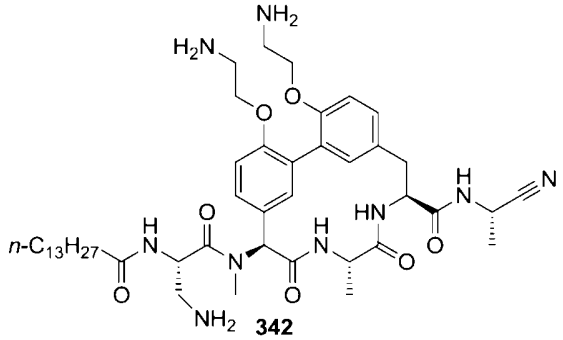
實例**245**：合成化合物**341**



341

利用實例235 (化合物331)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物341 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.733 min, $[M + H]^+$ = 860.8。

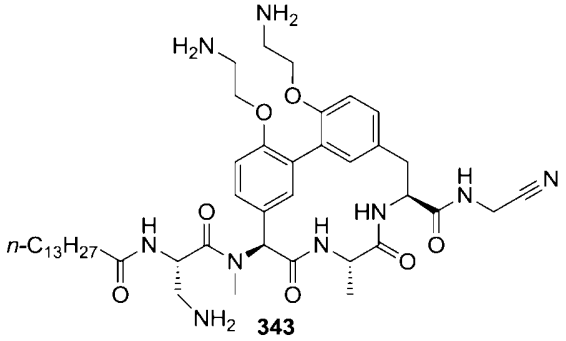
實例**246**：合成化合物**342**



342

利用實例236 (化合物332)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物342 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.813 min, $[M + H]^+$ = 848.4。

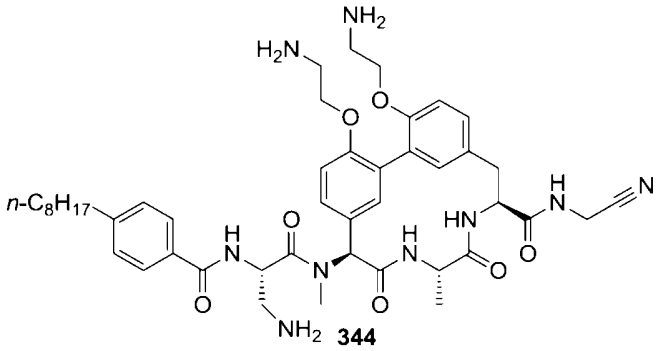
實例**247**：合成化合物**343**



343

利用實例235 (化合物331)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物343(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.802 min, $[M + H]^+$ = 834.5。

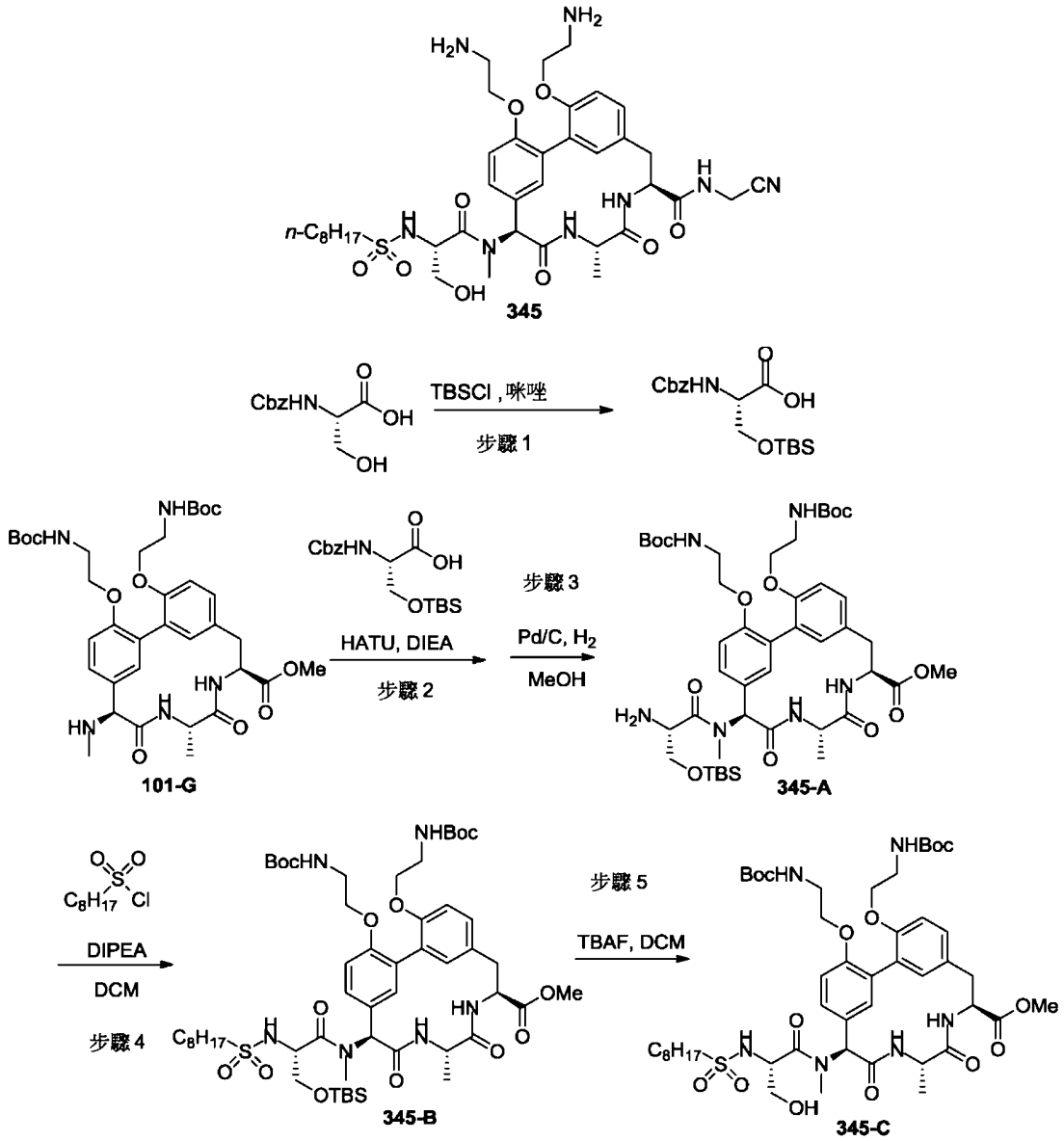
實例**248**：合成化合物**344**



344

利用實例235 (化合物331)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物344(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.754 min, $[M + H]^+$ = 840.8。

實例**249**：合成化合物**345**



步驟1：在0℃下，向(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-羥基丙酸(10.0 g，42 mmol)及咪唑(5.7 g，84 mmol)於DMF (500 mL)中之混合物中添加TBSCl (6.3 g，42 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至室溫並且再攪拌16小時。移除揮發性物質且將殘餘物溶解於EtOAc (1000 mL)中且EtOAc層依序用1N HCl、飽和$NaHCO_3$及鹽水(各500 mL)洗滌。EtOAc層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且所得殘餘物藉由急驟管柱層析法純化，得到呈無色油狀之(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙酸(7.0 g，48%產率)。

步驟2：將典型HATU偶合條件應用於化合物101-G (實例4) (100 mg，0.14 mmol)及(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙酸(99 mg，0.28 mmol)，得到灰白色固體(120 mg，82%產率)。

步驟3：將典型氫化條件(Pd/C，H_2)應用於(120 mg，0.11 mmol)，得到呈白色固體狀之化合物345-A (100 mg，96%產率)。

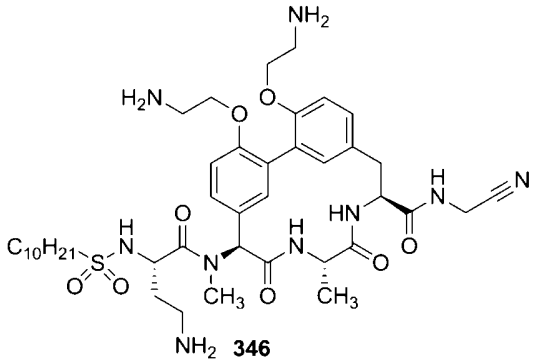
步驟4：在0℃下，向化合物345-A (100 mg，0.11 mmol)及辛烷-1-磺醯氯化合物(93 mg，0.44 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加DIPEA (71 mg，0.55 mmol)。在0℃下攪拌所得混合物1小時。移除揮發性物質且將所得殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中，用鹽水(50 mL × 2)洗滌。EtOAc層經$MgSO_4$乾燥，濃縮且殘餘物藉由急驟管柱層析法純化，得到呈白色固體狀之化合物345-B (98 mg，83%產率)。

步驟5：向化合物345-B (98 mg，0.09 mmol)於DCM (5mL)中之溶液中添加TBAF水合物(47 mg，0.18 mmol)。攪拌所得混合物1小時。移除揮發性物質且殘餘物藉由急驟管柱層析法純化，得到呈白色固體狀之化合物345-C (80 mg，92%產率)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.857, $[M + H]^+$ = 1000.3。

利用化合物101 (實例7)之方法，由化合物345-C製備出呈白色固體狀之化合物345。LCMS (5-95AB_30 min, ESI): t_R = 14.41, $[M + H]^+$ = 801.3。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-***d***4) δ 8.51 (brs, 2H, HCOOH), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.19 (d, ***J***=8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, ***J***=8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, ***J***=8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, ***J***=8.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 0.6H), 6.23 (s, 0.4H), 4.80-4.33 (m, 2H), 4.28-4.20 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H),

3.78-3.70 (m, 1H), 3.30-3.00 (m, 6H), 2.94 (s, 3H), 2.75 (brs, 2H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.50-1.25 (m, 13H), 0.91 (t, ***J***=6.8 Hz, 3H)。

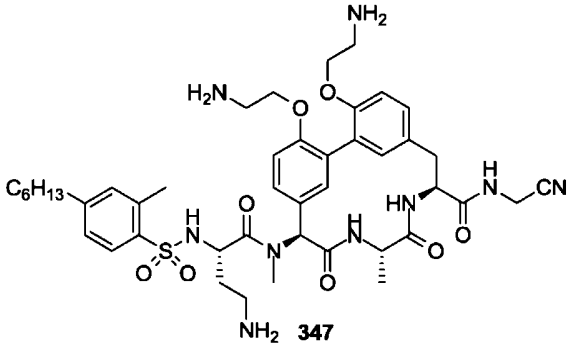
實例**250**：合成化合物**346**



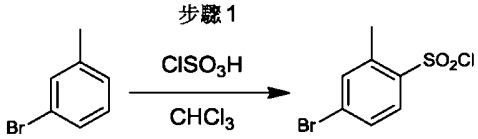
346

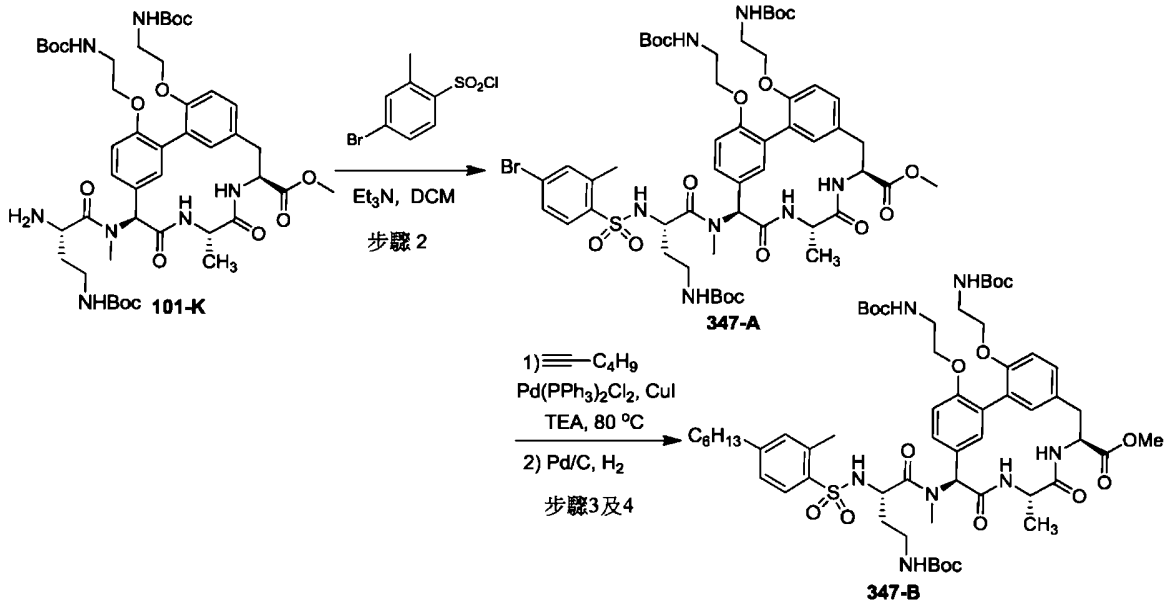
利用實例249 (化合物345)中之方法，由化合物101-K (實例5) 製備出呈白色固體狀之化合物346 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.765, $[M + H]^+$ = 842.6；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.49 (brs, 2H, HCOOH), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.17 (d, ***J***=8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, ***J***=8.0 Hz, 1H), 6.89 (brs, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.80-4.75 (m, 2H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.39-4.13 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.23-3.03 (m, 8H), 2.87 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.67-2.65 (m, 1H), 2.13-1.90 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.54-1.23 (m, 17H), 0.90 (t, ***J***=6.0 Hz, 3H)。

實例**251**：合成化合物**347**



347





步驟1：在0℃下，向1-溴-3-甲基苯(500 mg，2.9 mmol)於$CHCl_3$ (10 mL)中之溶液中緩慢添加氯磺酸(1.2 mL)且在相同溫度下攪拌反應4小時。將混合物傾入碎冰 (50 mL)中，藉由$CHCl_3$ (30 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水(60 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮，得到呈白色固體狀之4-溴-2-甲基苯-1-磺醯氯(600 mg，76%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, ***J***=8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, ***J***=1.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, ***J***=8.4, 1.6 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H)。

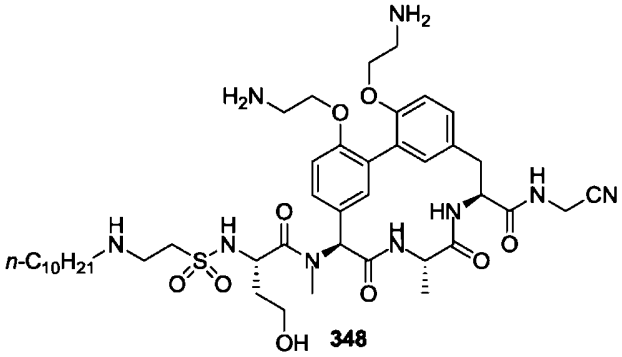
步驟2：將實例249 (化合物345)之磺醯胺形成程序應用於化合物101-K (200 mg，0.22 mmol)，得到呈白色固體狀之化合物347-A (160 mg，63.7%產率)。

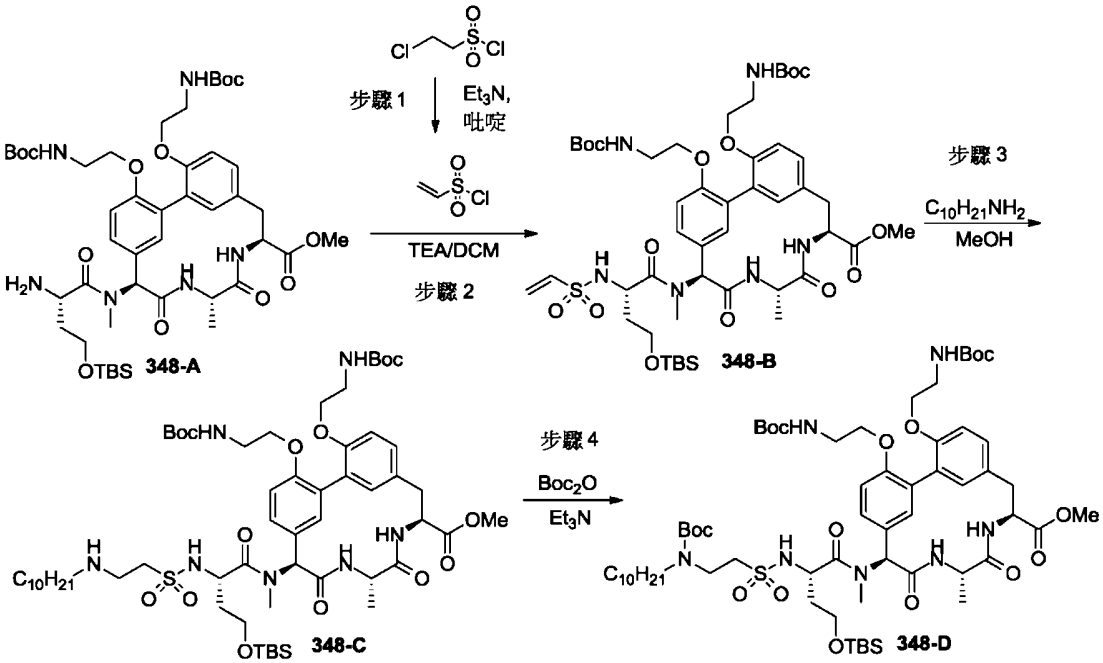
步驟3及4：化合物347-A (通用方法薗頭)進行薗頭偶合並還原，得到化合物347-B。

利用化合物101 (實例7)之方法製備出呈白色固體狀之化合物347 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.731, $[M + H]^+$ = 876.6；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-***d***$_4$) δ 8.47 (brs, 2H, HCOOH), 7.85 (d, ***J***=8.0 Hz, 1H),

7.29 (brs, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 2H), 6.83-6.74 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 4.76-4.66 (m, 2H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.29-4.15 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 3.27-2.96 (m, 8H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.13-1.85 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.46-1.24 (m, 9H), 0.90 (t, ***J***=6.8 Hz, 3H)。

實例**252**：合成化合物**348**





步驟1：在-78℃下，向2-氯乙烷磺醯氯(0.64 mL，6.1 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加吡啶(0.97 g，12.2 mmol)且在相同溫度下攪拌所得混合物20分鐘。在攪拌下使反應物升溫至室溫並且在相同溫度下再攪拌20分鐘。

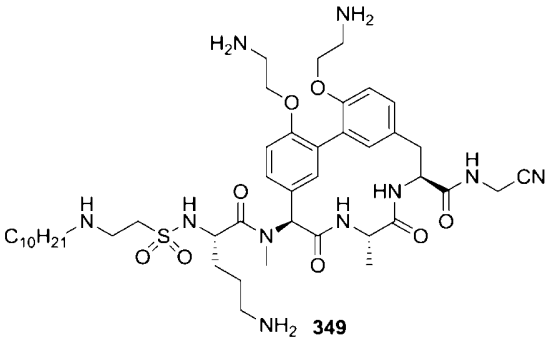
步驟2：在0℃下，向化合物348-A (290 mg，0.31 mmol)及Et_3N (474 mg，4.7 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加以上溶液。使所得混合物升溫至室溫並在相同溫度下攪拌1小時。接著添加DCM (50 mL)且混合物用飽和檸檬酸、飽和$NaHCO_3$及鹽水(各50 mL)洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由製備型TLC純化，得到呈黃色固體狀之348-B (210 mg，66%產率)。LCMS (5-95 AB, ESI): RT = 1.056, $M+Na^+$ = 1041.5。

步驟3：在0℃下，向348-B (0.21 g，0.206 mmol)於MeOH (2mL)中之溶液中添加1-胺基癸烷(0.31 g，2 mmol)且使混合物升溫並在室溫下攪拌16小時。移除揮發性物質且殘餘物藉由急驟管柱層析法純化，得到化合物348-C (180 mg，zz %產率)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 1.051, $[M + H]^+$ = 1176.6。

步驟4：將典型Boc保護條件(Boc_2O，1.5當量，Et_3N)應用於化合物348-C (180 mg，0.15 mmol)，得到呈白色固體狀之348-D (170 mg，87%產率)。

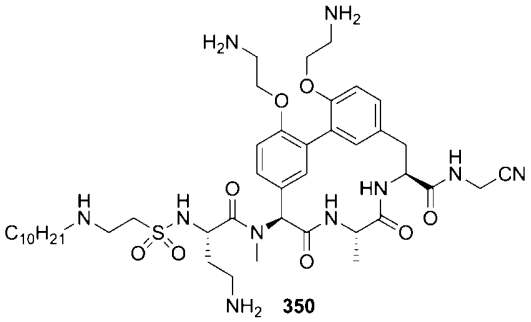
利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物348 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.748, $[M + H]^+$ = 887.0. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-***d***4) δ 8.50 (brs, 2H, HCOOH), 7.33-7.11 (m, 3H), 7.12 (d, ***J***=8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, ***J***=8.5 Hz, 1H), 6.84 (d, ***J***=8.5 Hz, 1H), 6.40 (s, 0.7H), 5.98 (s, 0.3H), 4.80-4.54 (m, 3H), 4.29-4.20 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.54-3.42 (m, 4H), 3.26-3.03 (m, 7H), 2.90 (s, 3H), 2.73(brs, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 3H), 1.42-1.32 (m, 18H), 0.91 (t, ***J***=4.0 Hz, 3H)。

實例**253**：合成化合物**349**



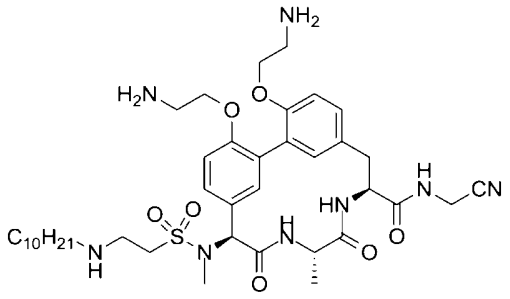
利用實例348中之方法製備出呈白色固體狀之化合物349 (游離鹼)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.583, $[M + H]^+$ = 899.5；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.27-7.17 (m, 2H), 7.10 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.85-6.75 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.78-4.73 (m, 2H), 4.42 (brs, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.12-3.95 (m, 4H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 2H), 3.09-2.96 (m, 3H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.84-2.67 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 2H), 1.94-1.63 (m, 6H), 1.58-1.45 (m, 3H), 1.43-1.23 (m, 14H), 0.90 (t, *J*=6.4 Hz, 3H)。

實例**254**：合成化合物**350**



利用實例252 (化合物348)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物350 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.572, $[M + H]^+$ = 885.7。

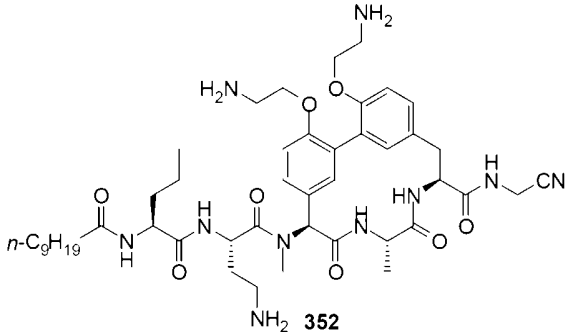
實例**255**：合成化合物**351**



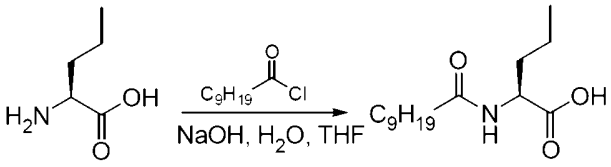
351

利用實例252 (化合物348)中之方法，由化合物101-G製備出呈白色固體狀之化合物351 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.747, $[M + H]^+$ = 785.3。

實例**256**：合成化合物**352**



352

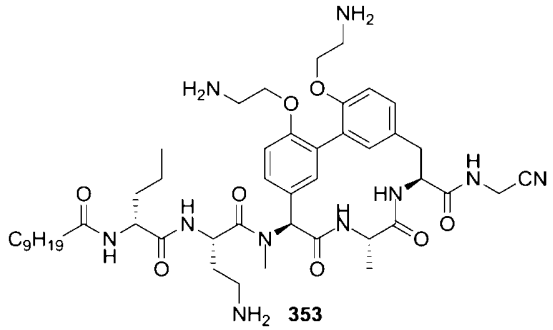


在0℃下，向癸醯氯(500 mg，2.6 mmol)於THF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加(S)-2-胺基戊酸(461 mg，3.9 mmol)及2N NaOH (5.0 mL)且在0℃下攪拌所得混合物1小時。使用1N HCl將混合物之pH值調至pH=2，用EtOAc (20 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL × 2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮，得到呈白色固體狀之(S)-2-癸醯胺基酸(630 mg，88.5%產率)，直接用於下一步驟中。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.904, $[M + H]^+$ = 272.0。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物352

(甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.620, $[M + H]^+$ = 891.4；^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.50 (brs, 3H, HCOOH), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.14 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.87 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.00-4.97 (m, 1H), 4.85-4.77 (m, 3H), 4.23-4.15 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.34-3.33 (m, 1H), 3.17-3.03 (m, 7H), 2.82 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 5H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 5H), 1.35-1.30 (m, 14H), 0.98 (t, *J*=7.6 Hz, 3H), 0.91 (t, *J*=7.6 Hz, 3H)。

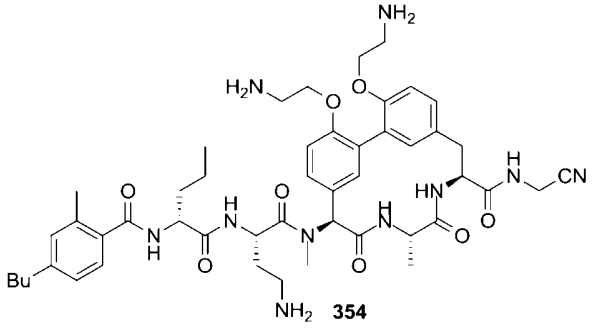
實例**257**：合成化合物**353**



353

利用實例256 (化合物352)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物353 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.733, $[M + H]^+$ = 891.6。

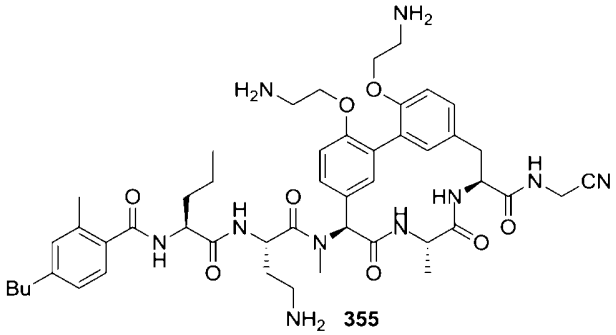
實例**258**：合成化合物**354**



354

利用實例256 (化合物352)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物354 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.730, $[M + H]^+$ = 911.4。

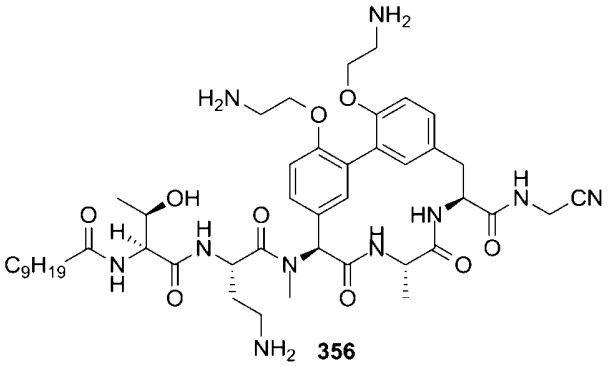
實例**259**：合成化合物**355**



355

利用實例256 (化合物352)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物355 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.732, $[M + H]^+$ = 911.5。

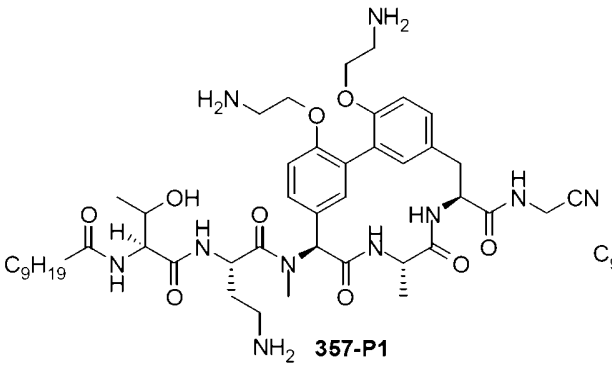
實例**260**：合成化合物**356**



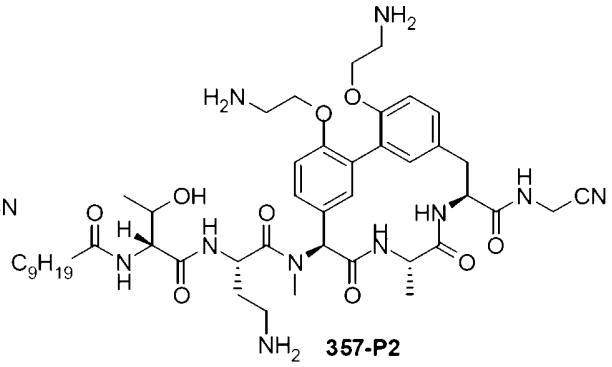
356

利用實例256 (化合物352)中之方法，由(2S,3R)-3-(第三丁氧基)-2-癸醯胺基丁酸製備出呈白色固體狀之化合物356 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.720, $[M + H]^+$ = 893.5。

實例**261**：合成化合物**357-P1**及化合物**357-P2**



357-P1



357-P2

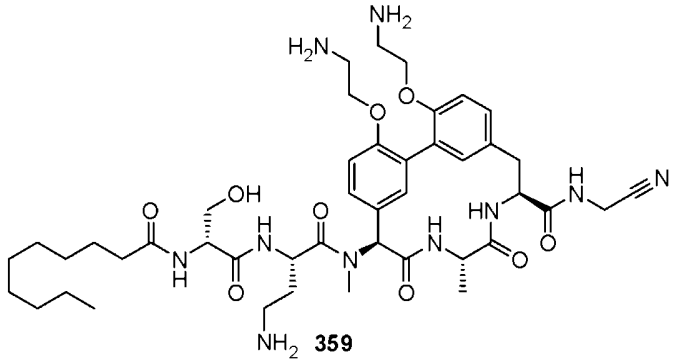
利用實例256 (化合物352)中之方法，由(D,L)-(赤)-2-癸醯胺基-3-羥基丁酸製備出呈白色固體狀之化合物357-P1及化合物357-P2 (甲酸鹽)。該等 化合物係衍生自外消旋-別蘇胺酸且在該等位置處之立體化學係任意

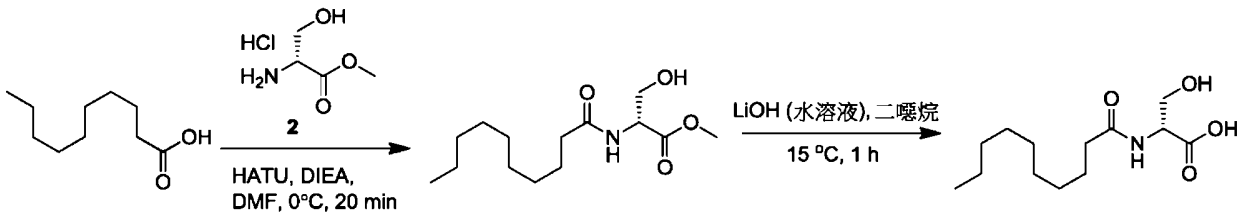
指定的。其係藉由自反相HPLC溶離區分為呈峰1之化合物357-P1及呈峰2之化合物357-P2。

化合物357-P1之資料：LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.574, $[M + H]^+$ = 893.5。

化合物357-P2之資料：LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.709, $[M + H]^+$ = 893.7；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.21-7.18 (m, 2H), 7.08 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.77 (brs, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.83-4.75 (m, 2H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.10-3.95 (m, 5H), 3.35-3.15 (m, 1H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 7H), 2.34-2.32 (m, 3H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 3H), 1.33-1.19 (m, 16 H), 0.91 (t, *J*=6.6 Hz, 3H)。

實例**263**：合成化合物**359**



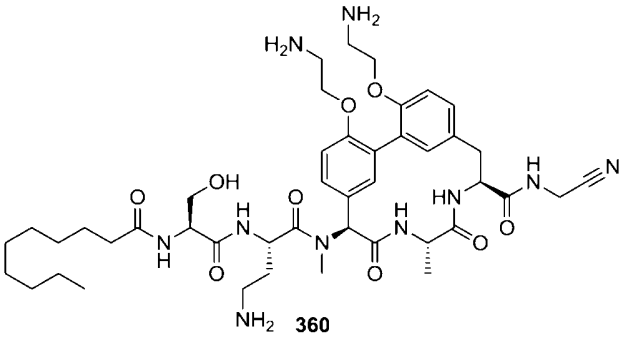


步驟1：使癸酸及(R)-2-胺基-3-羥基丙酸甲酯鹽酸鹽經歷通用方法HATU，得到(R)-2-癸醯胺基-3-羥基丙酸甲酯。

步驟2：使(R)-2-癸醯胺基-3-羥基丙酸甲酯精力通用方法LiOH，得到(R)-2-癸醯胺基-3-羥基丙酸。

利用實例7 (化合物101)中之方法，由(R)-2-癸醯胺基-3-羥基丙酸製備出呈白色固體狀之化合物359 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.576 min, $[M/2+H]^+$ = 440.3。

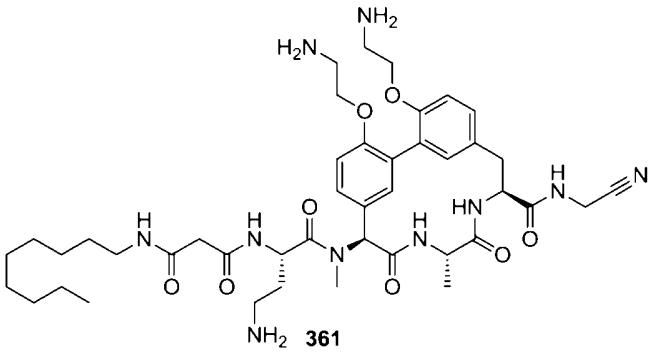
實例**264**：合成化合物**360**



360

利用實例263 (化合物359)中之方法，由(S)-2-癸醯胺基-3-羥基丙酸製備出呈白色固體狀之化合物360 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.709 min, $[M + H]^+$ = 879.7。

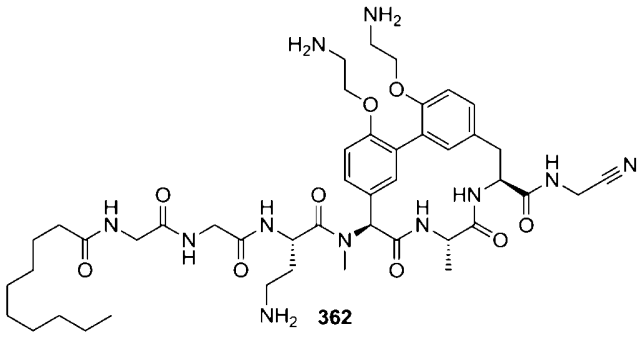
實例**265**：合成化合物**361**



361

利用實例263 (化合物359)中之方法，由3-(壬基胺基)-3-側氧基丙酸製備出呈白色固體狀之化合物361 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.718 min, $[M + H]^+$ = 850.6。

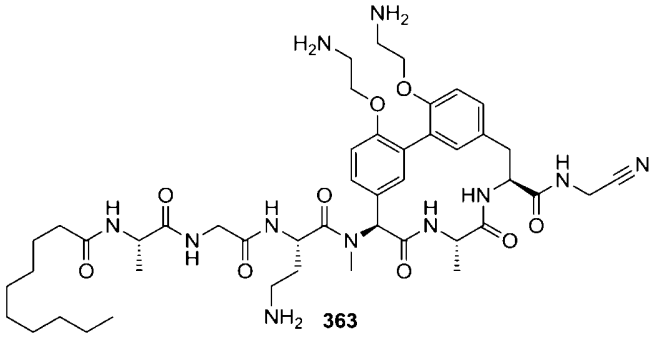
實例**266**：合成化合物**362**



362

利用實例263 (化合物359)中之方法，由2-(2-癸醯胺基乙醯胺基)乙酸製備出呈白色固體狀之化合物362 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.719 min, $[M + H]^+$ = 906.5。

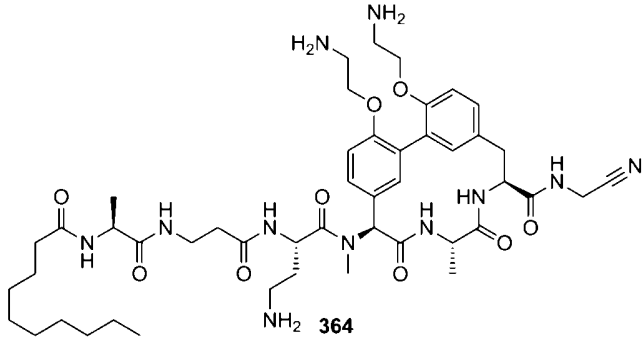
實例**267**：合成化合物**363**



363

利用實例263 (化合物359)中之方法，由(S)-2-(2-癸醯胺基丙醯胺基)乙酸製備出呈白色固體狀之化合物363 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.718 min, $[M + H]^+$ = 920.6。

實例**268**：合成化合物**364**

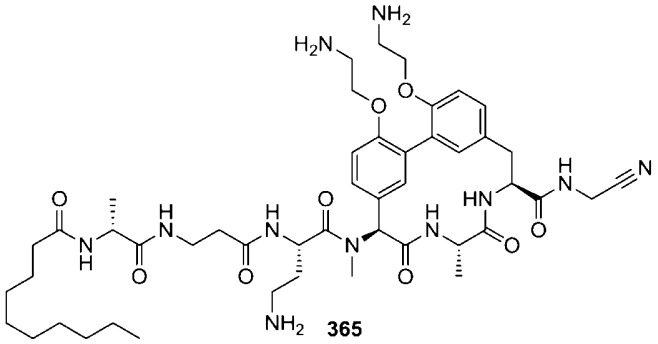


364

利用實例263 (化合物359)中之方法，由(S)-3-(2-癸醯胺基丙醯胺基)丙酸製備出呈白色固體狀之化合物364 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB,

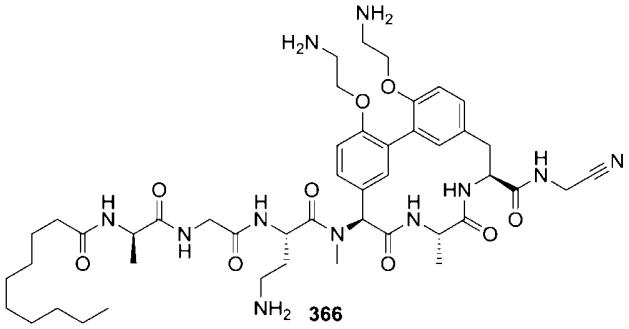
ESI): t_R = 0.726 min, $[M + H]^+$ = 934.7。

實例**269**：合成化合物**365**



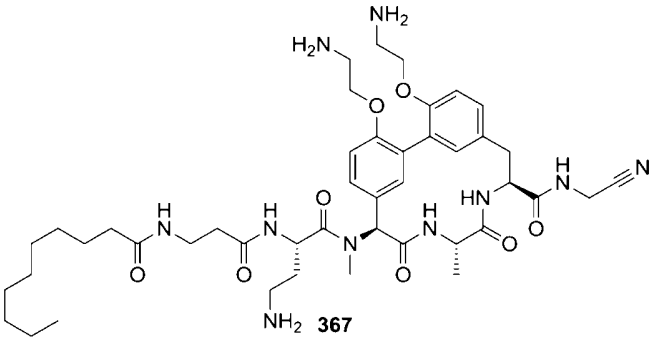
利用實例263 (化合物359)中之方法，由(R)-3-(2-癸醯胺基丙醯胺基)丙酸製備出呈白色固體狀之化合物365 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.729 min, $[M + H]^+$ = 934.5。

實例**270**：合成化合物**366**



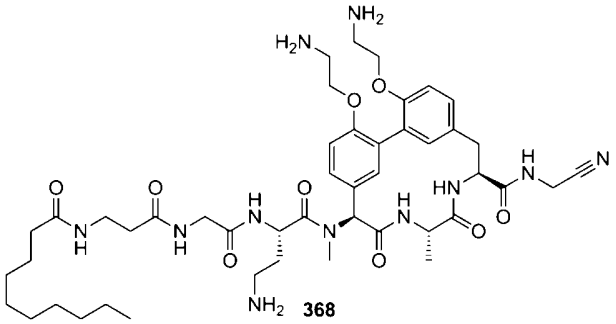
利用實例263 (化合物359)中之方法，由(R)-2-(2-癸醯胺基丙醯胺基)乙酸製備出呈白色固體狀之化合物366 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.609 min, $[M + H]^+$ = 920.5。

實例**271**：合成化合物**367**



利用實例263 (化合物359)中之方法，由3-癸醯胺基丙酸製備出呈白色固體狀之化合物367 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.578 min, $[M + H]^+$ = 863.3。

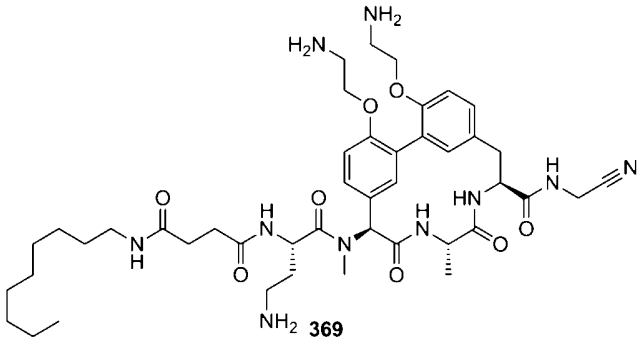
實例**272**：合成化合物**368**



368

利用先前所描述之方法，由2-(3-癸醯胺基丙醯胺基)乙酸製備出呈白色固體狀之化合物368 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.573 min, $[M + H]^+$ = 920.4。

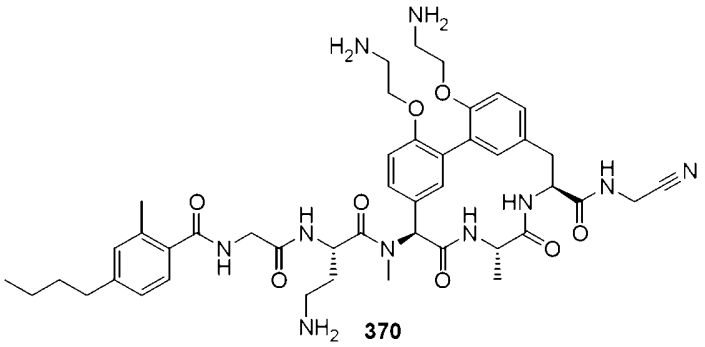
實例**273**：合成化合物**369**



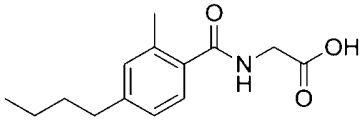
369

利用實例263 (化合物359)中之方法，由4-(壬基胺基)-4-側氧基丁酸製備出呈白色固體狀之化合物369 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.713 min, $[M + H]^+$ = 863.5。

實例**274**：合成化合物**370**



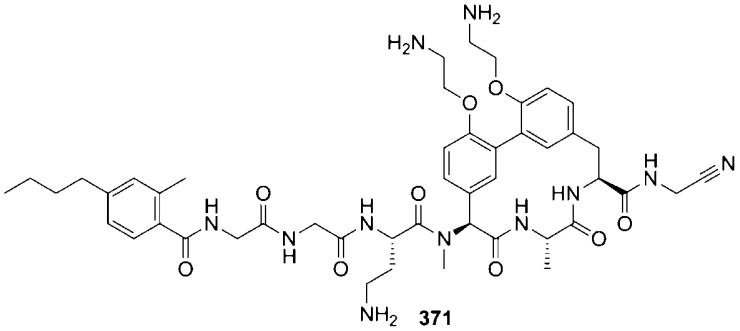
370



由先前所描述之方法製備出呈白色固體狀之2-(4-丁基-2-甲基苯甲醯胺基)乙酸。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.40 - 1.30 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物370 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.593 min, $[M + H]^+$ = 870.3。

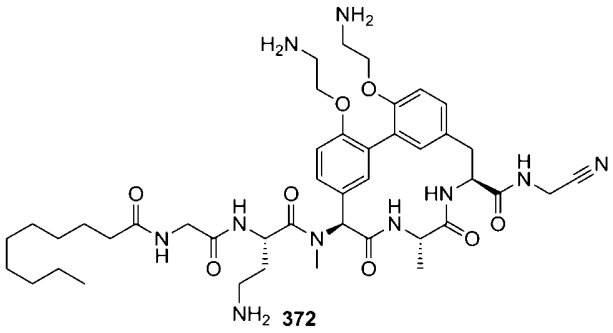
實例**275**：合成化合物**371**



371

利用先前所描述之方法，由2-(2-(4-丁基-2-甲基苯甲醯胺基)乙醯胺基)乙酸製備出呈白色固體狀之化合物371 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.599 min, $[M + H]^+$ = 926.3。

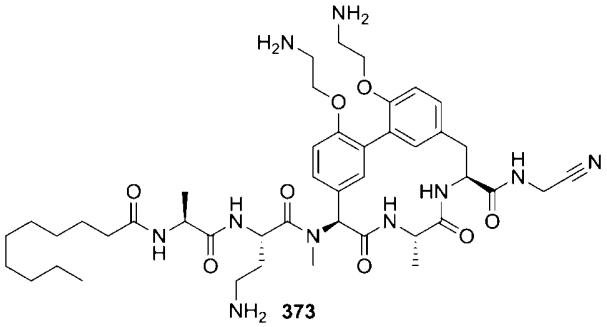
實例**276**：合成化合物**372**



372

利用實例263 (化合物359)中之方法，由2-癸醯胺基乙酸製備出呈白色固體狀之化合物372 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.717 min, $[M + H]^+$ = 849.5。

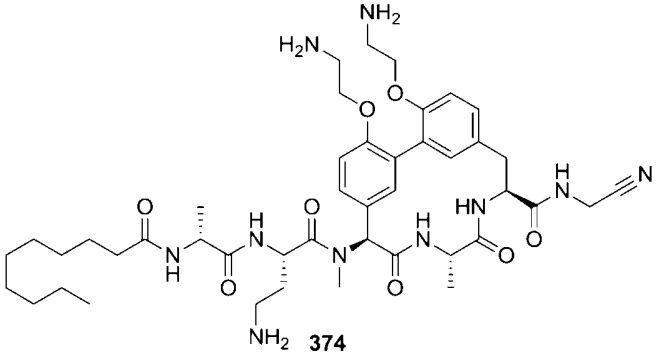
實例**277**：合成化合物**373**



373

利用實例263 (化合物359)中之方法，由(S)-2-癸醯胺基丙酸製備出呈白色固體狀之化合物373 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.722 min, $[M + H]^+$ = 863.6。

實例**278**：合成化合物**374**

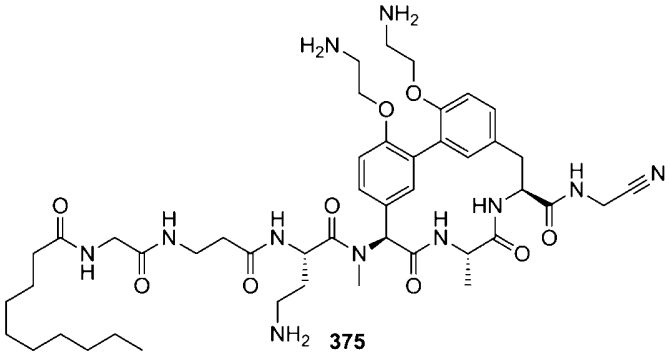


374

利用實例263 (化合物359)中之方法，由(R)-2-癸醯胺基丙酸製備出呈白色固體狀之化合物374 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R =

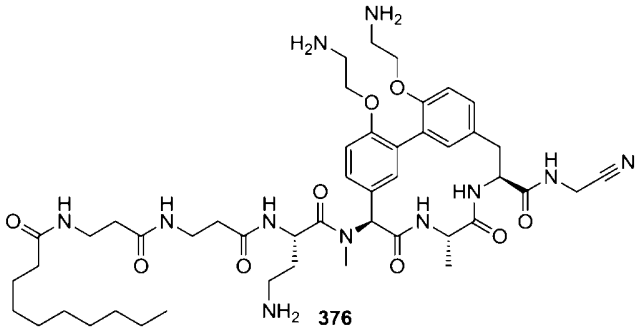
0.718 min, $[M + H]^+$ = 863.6。

實例**279**：合成化合物**375**



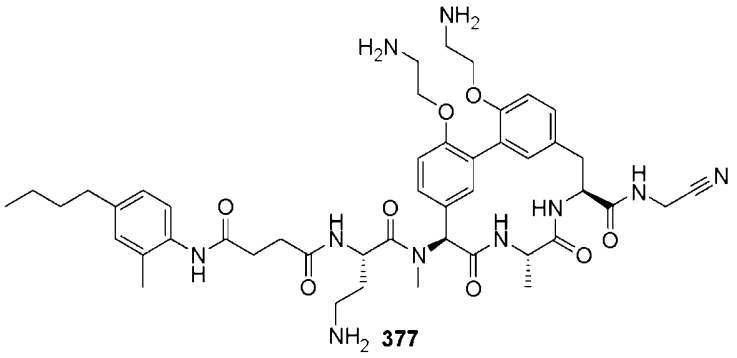
利用先前所描述之方法，由3-(2-癸醯胺基乙醯胺基)丙酸製備出呈白色固體狀之化合物375 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.588 min, $[M+Na]^+$ = 943.1。

實例**280**：合成化合物**376**

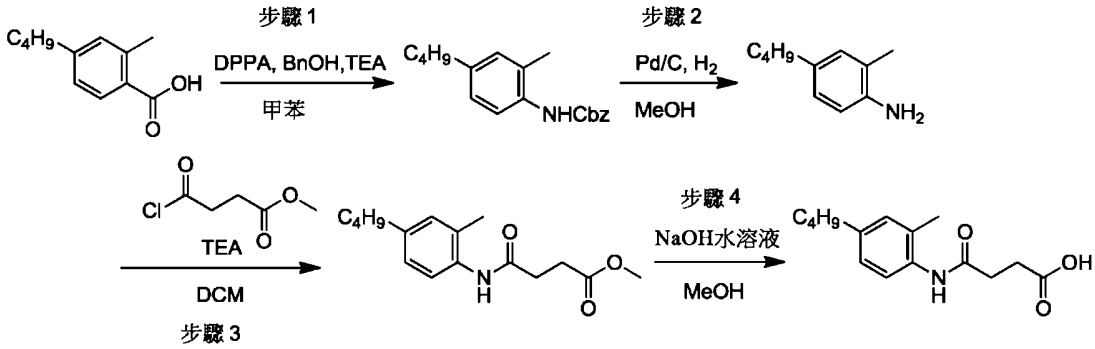


利用先前所描述之方法，由3-(3-癸醯胺基丙醯胺基)丙酸製備出呈白色固體狀之化合物376 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.584 min, $[M + Na]^+$ = 956.6。

實例**281**：合成化合物**377**



377



步驟1：在100℃下，將4-丁基-2-甲基苯甲酸(150.0 mg，0.78 mmol)、疊氮磷酸二苯酯(300 mg，1.09 mmol)、苯甲醇(252 mg，2.34 mmol)及三乙胺(220 mg，2.19 mmol)於甲苯(10 mL)中之混合物攪拌12小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物並用EtOAc (30 mL × 3)萃取。合併之有機層用水(20 mL × 2)及鹽水(20 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(10% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.5)純化，得到呈白色固體狀之N-(4-丁基-2-甲基-苯基)胺基甲酸苯甲酯(100 mg，0.34 mmol，64.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (s, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 5H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 2.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.55 - 1.48 (m, 2H), 1.31 - 1.26 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.6 Hz, 1H)。

步驟2：向N-(4-丁基-2-甲基-苯基)胺基甲酸苯甲酯(150 mg，0.50 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加10%鈀/碳(53.68 mg，0.05 mmol)。在15 psi H_2下，在15℃下攪拌反應混合物2小時。過濾混合物並濃縮，得

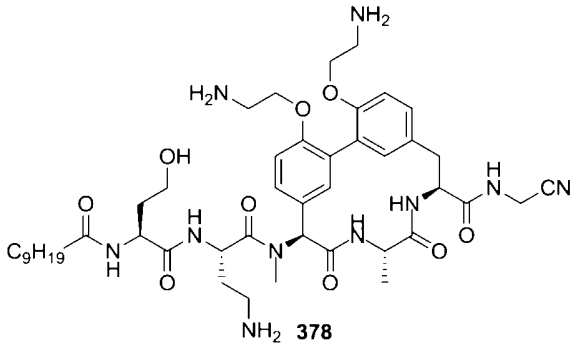
到呈白色固體狀之4-丁基-2-甲基-苯胺(80 mg，0.49 mmol，97.1%產率)。

步驟3：向4-丁基-2-甲基苯胺(70 mg，0.43 mmol)及三乙胺(0.18 mL，1.29 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物中添加4-氯-4-側氧基丁酸甲酯(64.56 mg，0.43 mmol)。在20℃下攪拌反應混合物12小時。混合物濃縮，得到呈白色固體狀之4-(4-丁基-2-甲基-苯胺基)-4-側氧基-丁酸甲酯(100 mg，0.36 mmol，84.1%產率)。LCMS (5-95AB_1.5min): t_R = 0.919 min, $[M + H]^+$ 278.0。

步驟4：照例水解4-(4-丁基-2-甲基-苯胺基)-4-側氧基-丁酸甲酯(90 mg，0.32 mmol)，得到呈白色固體狀之4-(4-丁基-2-甲基-苯胺基)-4-側氧基-丁酸(80 mg，0.30 mmol，93.6%產率)。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物377 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.707 min, $[M + H]^+$ = 883.7。

實例**282**：合成化合物**378**

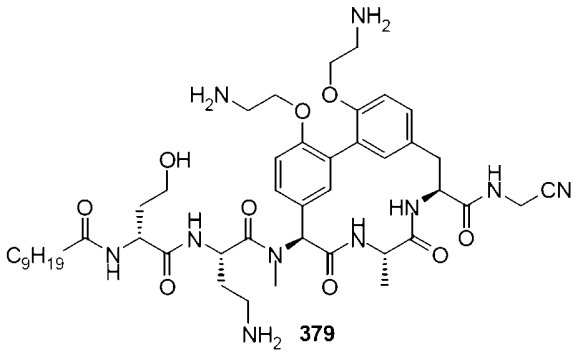


378

利用與製備化合物101 (實例7)中所使用相同之方法，不過在該程序中添加額外肽偶合和保護基脫除步驟，以(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丁酸為起始物質製備出呈白色固體狀之化合物378 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.715, $[M + H]^+$ =

893.7；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.50 (brs, 2H, HCOOH), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.03-4.76 (m, 3H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.32-4.18 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.74-3.62 (m, 2H), 3.32-2.95 (m, 7H), 2.84 (s, 3H), 2.34-2.14 (m, 3H), 2.13-1.82 (m, 3H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 16H), 0.92 (t, *J*=6.4, 3H)。

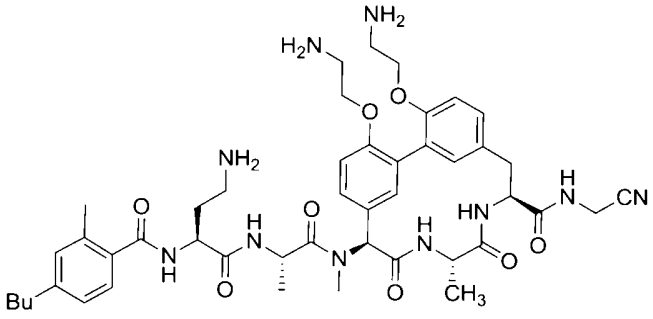
實例**283**：合成化合物**379**



379

利用實例282 (化合物378)中之方法，由(R)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丁酸製備出呈白色固體狀之化合物379 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.712, $[M + H]^+$ = 893.6。

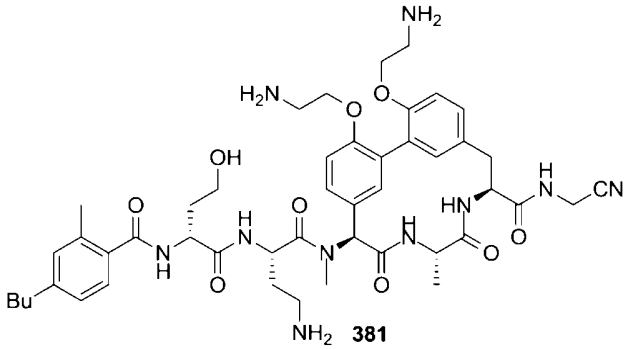
實例**284**：合成化合物**380**



380

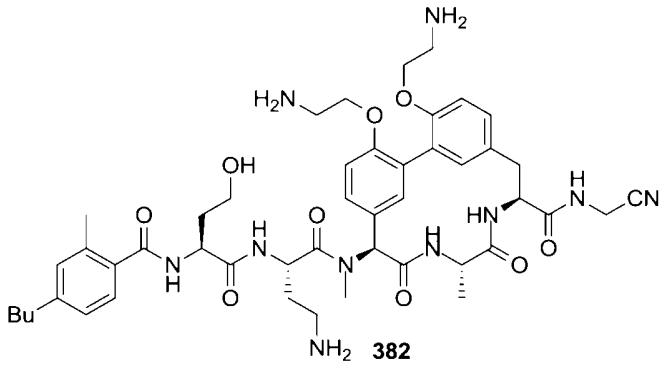
利用與製備化合物378 (實例282)中所使用相同之方法製備出呈白色固體狀之化合物380 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.713, $[M + H]^+$ = 883.5。

實例**285**：合成化合物**381**



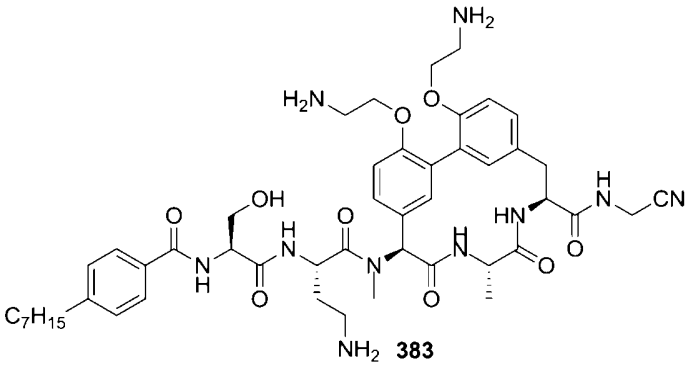
利用實例282 (化合物378)中之方法，由(R)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丁酸製備出呈白色固體狀之化合物381 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.694, $[M + H]^+$ = 913.7。

實例**286**：合成化合物**382**



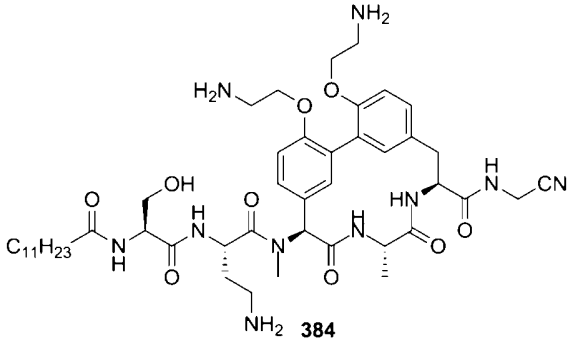
利用實例282 (化合物378)中之方法，由(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丁酸製備出呈白色固體狀之化合物382 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.689, $[M + H]^+$ = 913.9。

實例**287**：合成化合物**383**



利用實例282 (化合物378)中之方法，由Cbz-Ser(O-*t*-Bu)-OH製備出呈白色固體狀之化合物383 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.741, $[M + H]^+$ = 927.8

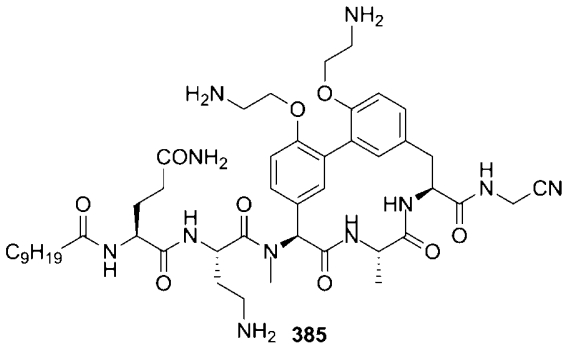
實例**288**：合成化合物**384**



384

利用實例282 (化合物378)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物384 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.751, $[M + H]^+$ = 907.6。

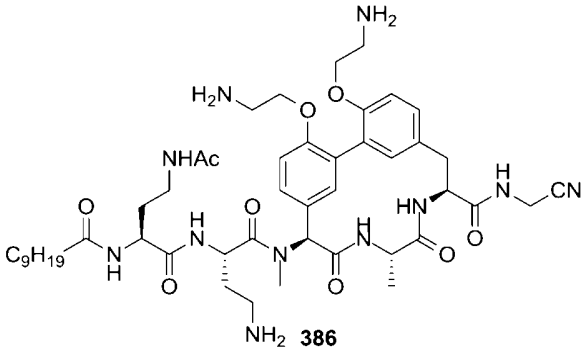
實例**289**：合成化合物**385**



385

利用實例263 (化合物359)中之方法，由(S)-5-胺基-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-5-側氧基戊酸製備出呈白色固體狀之化合物385 (游離鹼)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.573, $[M + H]^+$ = 921.0。

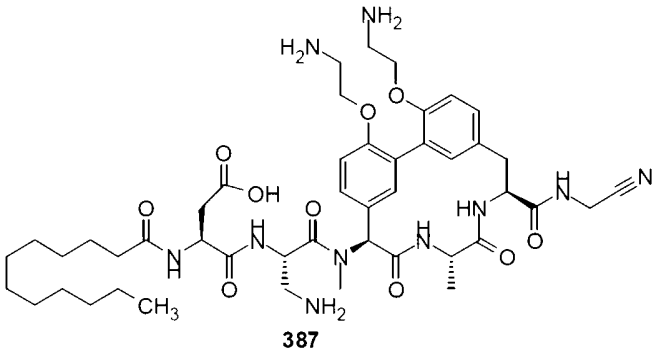
實例**290**：合成化合物**386**



386

利用實例263 (化合物359)中之方法，由(S)-4-乙醯胺基-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)丁酸製備出呈白色固體狀之化合物386 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.716, $[M + H]^+$ = 934.7。

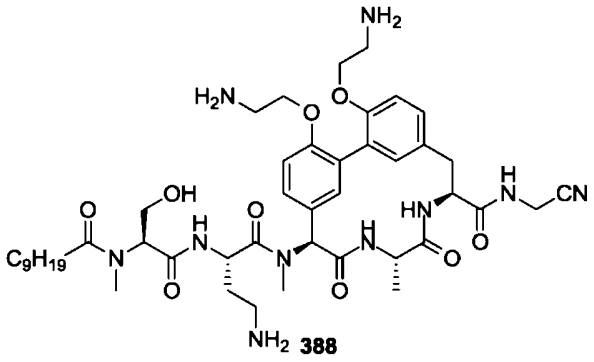
實例**291**：合成化合物**387**



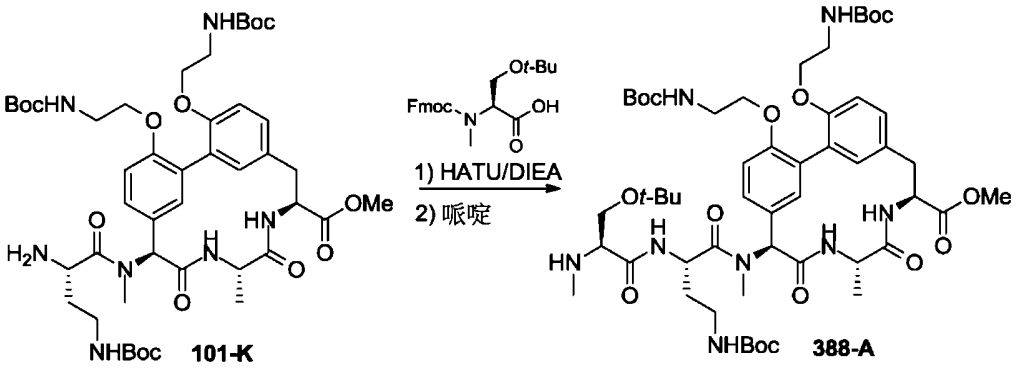
387

利用實例282 (化合物378)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物387 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.757 min, $[M+H]^+$ = 921.6。

實例**292**：合成化合物**388**



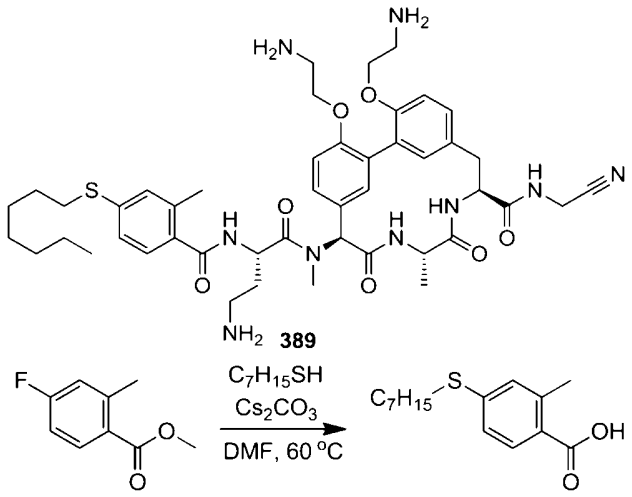
388



以化合物101-K為起始物質，遵循與(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-3-(第三丁氧基)丙酸進行之典型醯胺偶合(HATU)及Fmoc移除(哌啶)程序，得到呈白色固體狀之化合物388-A (110 mg)。

利用實例7 (化合物101)中之方法，由化合物388-A製備出呈白色固體狀之化合物388 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.708, $[M + H]^+$ = 893.5。

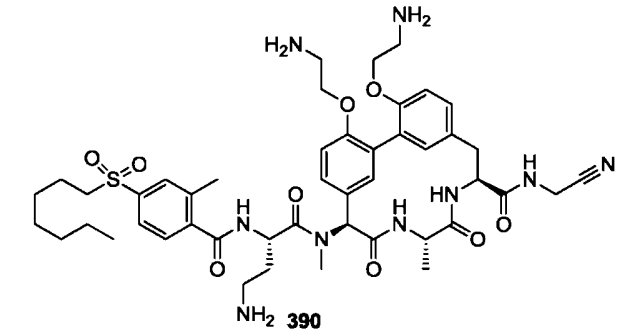
實例**293**：合成化合物**389**



向4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(200.0 mg，1.19 mmol)於N, N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加1-庚烷硫醇(0.91 mL，5.95 mmol)及碳酸銫(1937.6 mg，5.95 mmol)，並在60℃下攪拌16小時。藉由5% $KHSO_4$水溶液直至pH = 6來淬滅反應，用H_2O (20 mL)稀釋並用EtOAc (20 mL × 2)萃取。合併之有機層用水(40 mL × 2)及鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘物用石油醚濕磨。過濾所得白色固體，用石油醚洗滌並乾燥，得到4-(庚基硫基)-2-甲基苯甲酸(198 mg，62.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.84 (d, ***J*** = 8.8 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 3.00 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 6H), 0.90 (t, ***J*** = 7.0 Hz, 3H)。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物389 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): RT = 0.649 min, $[M+Na]^+$ = 908.5。

實例**294**：合成化合物**390**

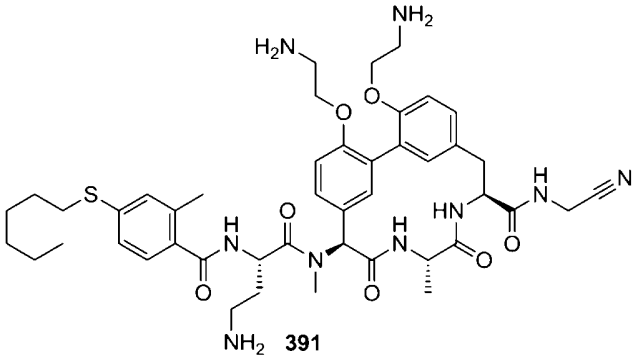


向4-庚基硫基-2-甲基-苯甲酸(50.0 mg，0.19 mmol)於丙酮(3 mL)中之溶液中添加於水(1 mL)中之過氧單硫酸鉀(230.8 mg，0.38 mmol)。在0℃下攪拌混合物2小時，藉由飽和Na_2SO_3水溶液淬滅並用EtOAc (20 mL × 2)

萃取。合併之有機層用水(40 mL × 2)及鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮，得到呈白色固體狀之4-庚基磺醯基-2-甲基-苯甲酸(50 mg，89.3%產率)，直接使用。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物390(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.590 min, $[M+H]^+$ = 918.4。

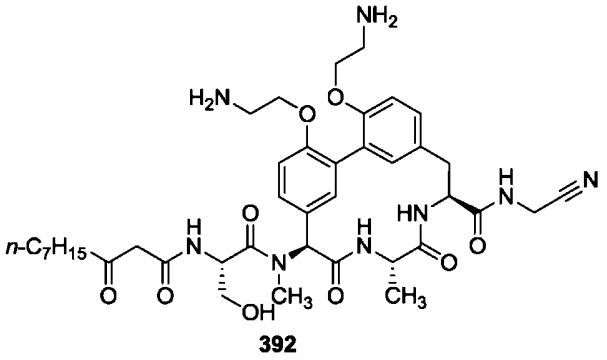
實例**295**：合成化合物**391**



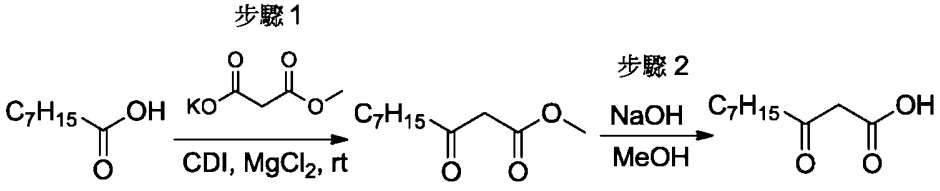
391

利用實例293 (化合物389)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物391(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.637 min, $[M+Na]^+$ = 894.4。

實例**296**：合成化合物**392**



392



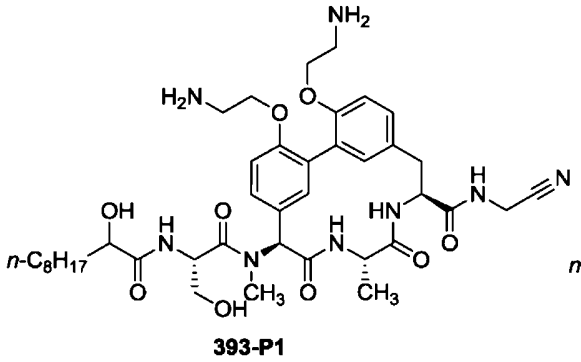
步驟1：向辛酸(5.0 g，34.7 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加

3-甲氧基-3-側氧基丙酸鉀(6.2 g，38.1 mmol)且在室溫下攪拌混合物2小時，隨後添加$MgCl_2$ (3.3 g，34.7 mmol)及CDI (5.7 g，36.4 mmol)。將所得混合物加熱至60℃，保持3小時。在冷卻至室溫後，濃縮濾液且殘餘物藉由EtOAc (150 mL)溶解，用鹽水(150 mL × 2)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈黃色油狀之3-側氧基癸酸甲酯(4.4 g，63.4%產率)。

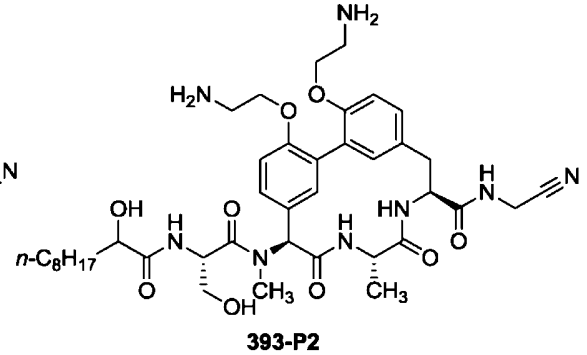
步驟2：將通用方法NaOH (NaOH酯水解)程序應用於3-側氧基癸酸甲酯(200 mg，1.0 mmol)，得到呈白色固體狀之3-側氧基癸酸(150 mg，81%產率)。

利用與製備化合物231 (實例137)中所使用相同之方法，不過在偶合步驟中使用3-側氧基癸酸製備出呈白色固體狀之化合物392 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.574, $[M + H]^+$ = 793.2。

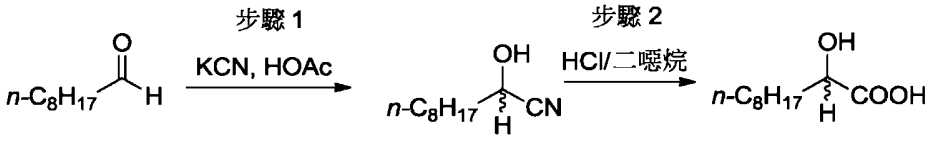
實例**297**：合成化合物 **393-P1**及化合物**393-P2**



393-P1



393-P2



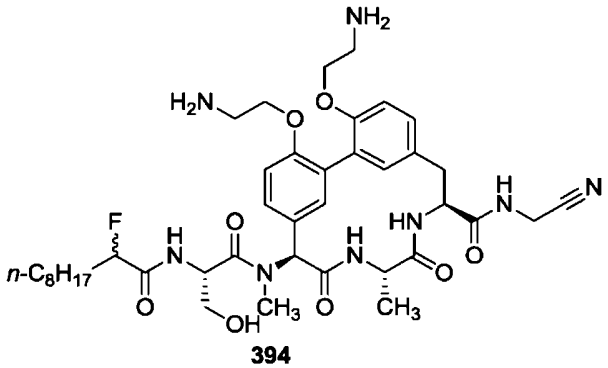
步驟1：在0℃下，向KCN (2.59 g，39.7 mmol)於EtOAc/MeOH (80 mL，v/v=1:1)中之混合物中依序添加HOAc (2.39 g，39.7 mmol)及壬醛(5.0 g，35.2 mmol)並在室溫下攪拌反應16小時。移除揮發性物質且將殘

餘物傾入H_2O (50 mL)中，用EtOAc (40 mL × 3)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈無色油狀之(±)-2-羥基癸腈(5.8 g，97.5%產率)。

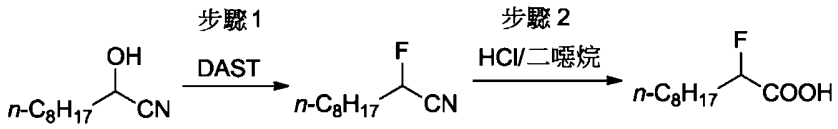
步驟2：描述腈經酸水解得到酸且稱為通用方法腈水解。向(±)-2-羥基癸腈(2.0 g，11.8 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加36% HCl溶液(10 mL)且在攪拌下，將混合物加熱至100℃並在相同溫度下攪拌12小時。移除揮發性物質，得到呈白色固體狀之(±)-2-羥基癸酸(1.6 g，60.3%產率)，直接用於下一步驟。

利用與製備化合物231 (實例137)中所使用相同之方法，不過在偶合步驟中使用(±)-2-羥基癸酸製備出呈白色固體狀之化合物393-P1 (甲酸鹽)及化合物393-P2。在製備型HPLC上分離得到非對映異構體。化合物393-P1之資料：LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.727, $[M + H]^+$ = 795.4。之資料化合物393-P2: LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.730, $[M + H]^+$ = 795.4。

實例**298**：合成化合物**394**



394



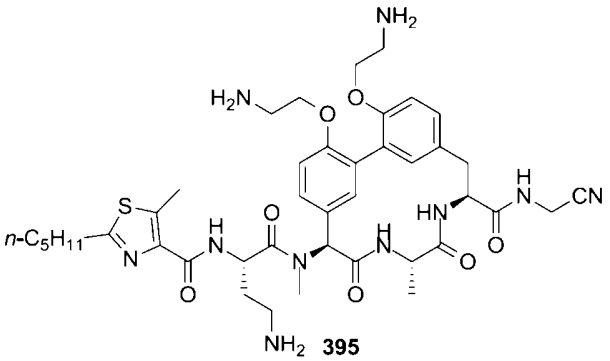
步驟1：在-78℃下，在0.5小時內向(±)-2-羥基癸腈(3.0 g，17.7 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中逐滴添加DAST (6.4 g，39.9 mmol)。

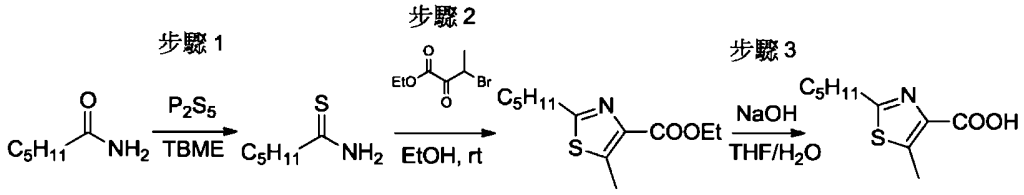
使反應物逐漸升溫至室溫且在相同溫度下攪拌36小時。移除揮發性物質且殘餘物藉由EtOAc (100 mL)溶解，用鹽水(100 mL × 2)洗滌。有機層用Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈無色油狀之(±)-2-氟癸腈(1.5 g，49.4%產率)。

步驟2：使(±)-2-氟癸腈(490 mg，2.9 mmol)經歷通用方法腈水解，得到呈淺黃色固體狀之(±)-2-氟癸酸(450 mg，83%產率)。

利用與製備化合物231 (實例137)中所使用相同之方法，不過在偶合步驟中使用(±)-2-氟癸酸製備出呈白色固體狀之化合物394-P1 (甲酸鹽)及化合物394-P2。在製備型HPLC上分離得到非對映異構體。化合物394-P1之資料：LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.760, $[M + H]^+$ = 797.6。化合物394-P2之資料：LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.773, $[M + H]^+$ = 797.4。

實例**299**：合成化合物**395**





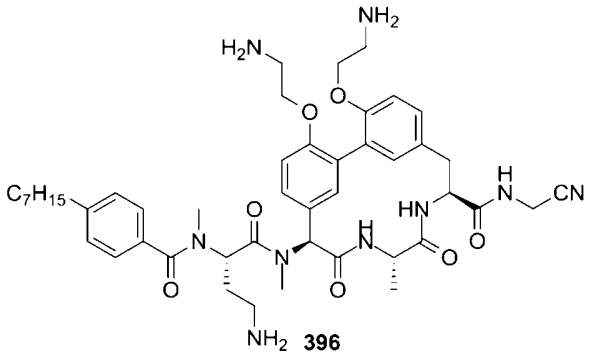
步驟1：在室溫下，向己醯胺(500 mg，4.4 mmol)於TBME (40 mL)中之溶液中添加五硫化磷(241 mg，1.1 mmol)並在相同溫度下攪拌混合物18小時。移除揮發性物質且殘餘物在矽膠急驟管柱上純化，得到呈淺黃色固體狀之己硫醯胺(420 mg，73.7%產率)。

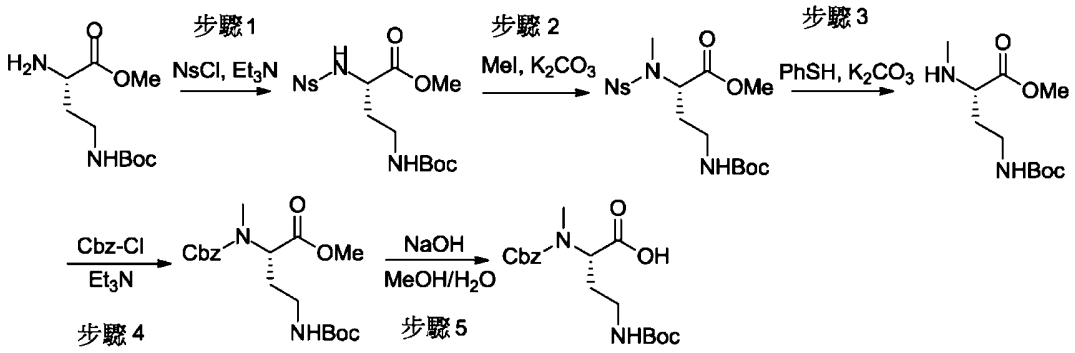
步驟2：在N_2下，在0℃下向己硫醯胺(420 mg，3.2 mmol)於EtOH (6 mL)中之溶液中逐滴添加3-溴-2-側氧基丁酸乙酯(669 mg，3.2 mmol)且使混合物逐漸升溫並在室溫下攪拌18小時。移除揮發性物質且殘餘物藉由EtOAc (50 mL)溶解，用鹽水(50 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物在矽膠急驟管柱上純化，得到呈淺綠色油狀之5-甲基-2-戊基噻唑-4-甲酸乙酯(390 mg，50.5%產率)。

步驟3：將NaOH酯水解程序(通用方法NaOH)應用於5-甲基-2-戊基噻唑-4-甲酸乙酯(390 mg，1.62 mmol)，得到呈淺黃色固體狀之5-甲基-2-戊基噻唑-4-甲酸(250 mg，72.5%產率)。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物395 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.568, $[M + H]^+$ = 833.3。

實例**300**：合成化合物**396**





步驟1：在0℃下，向(S)-2-胺基-4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁酸甲酯(2.8 g，12.0 mmol)、2-硝基苯磺醯氯(4.0 g，18.0 mmol)於DCM (40

mL)中之溶液中添加Et_3N (3.7 g，36.0 mmol)且在相同溫度下攪拌混合物2小時。接著用1 N HCl (40 mL)、飽和$NaHCO_3$溶液(40 mL)及鹽水(40 mL)洗滌反應混合物。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈淺綠色油狀之(S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(2-硝基苯基磺醯胺基)丁酸甲酯(4.5 g，89.4%產率)。

步驟2：向(S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(2-硝基苯基磺醯胺基)丁酸甲酯(2.3 g，5.5 mmol)、K_2CO_3 (3.8 g，27.5 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加碘甲烷(3.9 g，27.5 mmol)並在室溫下攪拌混合物1.5小時。向反應物中添加EtOAc (100 mL)且用鹽水(100 mL × 3)洗滌濾液。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到呈淺黃色油狀之(S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(N-甲基-2-硝基苯基磺醯胺基)丁酸甲酯(2.3 g，96.7%產率)。

步驟3：向(S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(N-甲基-2-硝基苯基磺醯胺基)丁酸甲酯(2.2 g，5.1 mmol)、K_2CO_3 (4.2 g，30.6 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加硫代苯酚(6.3 g，57.1 mmol)且在室溫下攪拌混合物3小時。TLC(50%乙酸乙酯於石油醚中， Rf=0.1)顯示起始物質耗盡。向反應物中添加EtOAc (100 mL)且用鹽水(100 mL × 3)洗滌濾液。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到呈黃色油狀之(S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(甲基胺基)丁酸甲酯(830 mg，66.1%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.15-5.21 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.17-3.32 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.84-1.89 (m, 1H), 1.66-1.73 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。

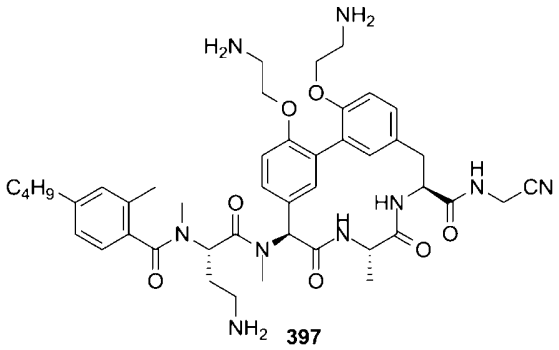
步驟4：在0℃下，向(S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(甲基胺基)丁酸甲酯(730 mg，2.96 mmol)及Et_3N (750 mg，7.41 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中逐滴添加氯甲酸苯甲酯(758 mg，4.45 mmol)且在攪拌

下，使混合物升溫至溫度並在相同溫度下攪拌2小時。依序用1N HCl (30 mL)及鹽水(30 mL × 2)洗滌混合物。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈淺黃色油狀之(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁酸甲酯(1.0 g，88.7%產率)。

步驟5：將典型酯水解(NaOH/MeOH/H_2O)應用於(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁酸甲酯(1.0 g，2.63 mmol)，得到呈淺黃色油狀之(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)(甲基)胺基)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁酸(800 mg，83%產率)。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物396 (6.0 mg)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.739, $[M + H]^+$ = 854.6；^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.49 (brs, 2H), 7.35-7.22 (m, 6H), 7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 4H), 3.08-3.03 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.72-2.64 (m, 3H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.39-1.25 (m, 10H), 0.90 (t, *J*=6.6 Hz, 3H)。

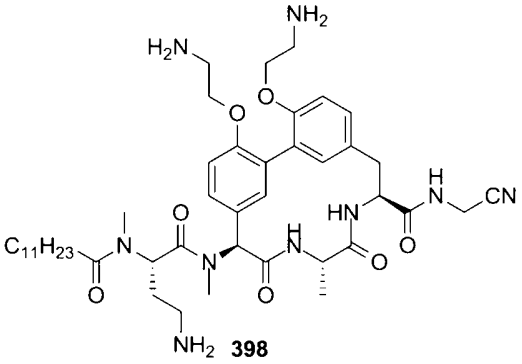
實例**301**：合成化合物**397**



397

利用實例300中之方法製備出呈白色固體狀之化合物397 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.688, $[M + H]^+$ = 826.5。

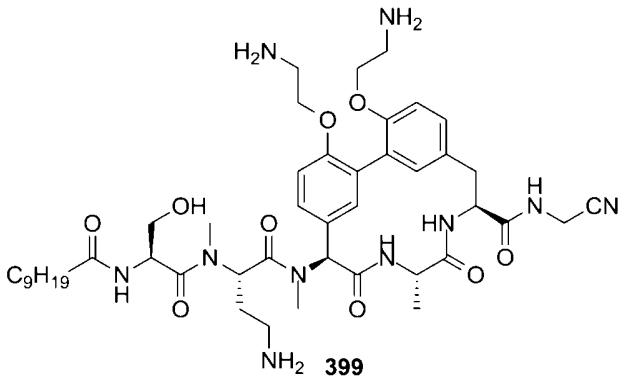
實例**302**：合成化合物**398**



398

利用實例300中之方法製備出呈白色固體狀之化合物398 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.753, $[M + H]^+$ = 834.6。

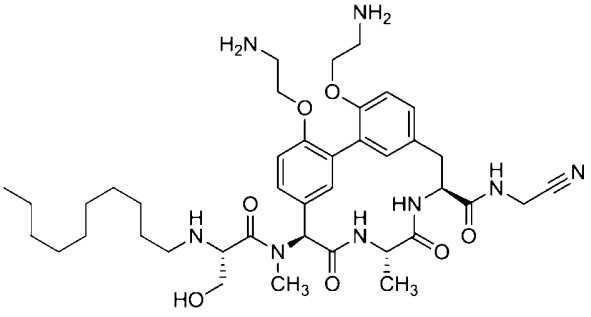
實例**303**：合成化合物**399**



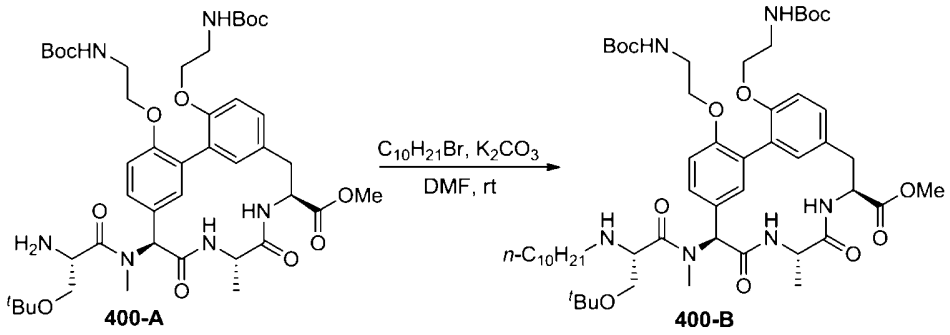
399

利用實例300中之方法製備出呈白色固體狀之化合物399 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.585, $[M + H]^+$ = 893.6。

實例**304**：合成化合物**400**



400



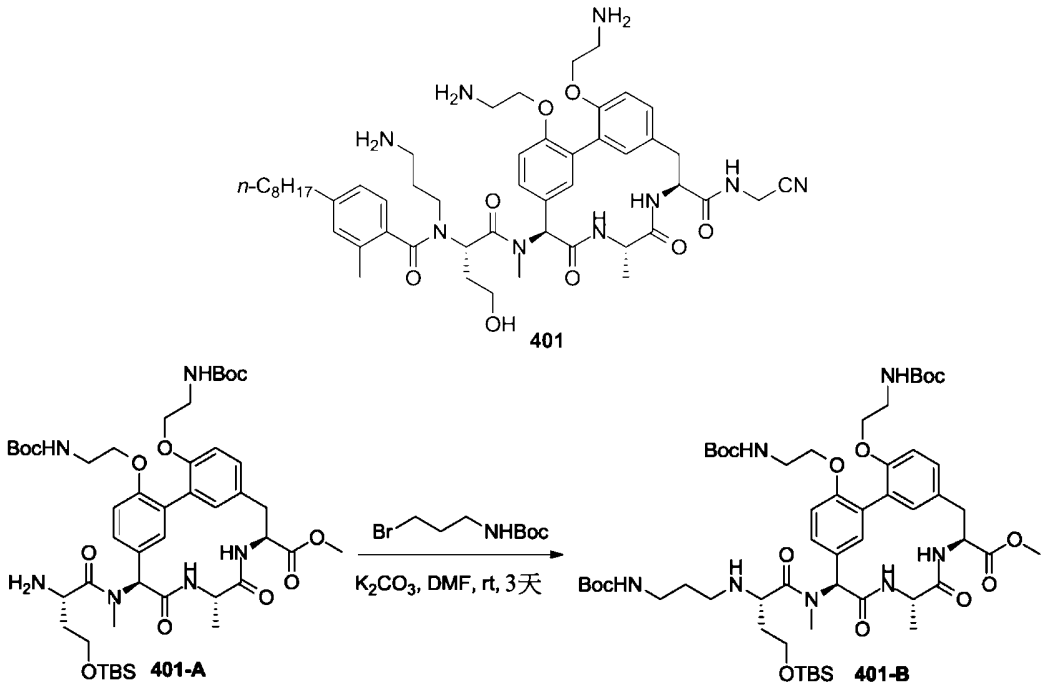
化合物400-A為製備化合物231 (實例137)中之中間物。

向化合物400-A (150 mg，0.16 mmol)於DMF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加1-溴癸烷(697 mg，3.15 mmol)及K_2CO_3 (435 mg，3.15 mmol)且在室溫下攪拌混合物2天。接著向反應混合物中添加EtOAc (50 mL)，用鹽水(50 mL × 2)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由製備型TLC純化，得到呈白色固體狀之化合物400-B (70 mg，44.6%產率)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.851, $[M + H]^+$ = 997.5。

利用與製備化合物101 (實例7)中所使用相同之方法，以化合物400-B為起始物質製備出呈白色固體狀之化合物400 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.597, $[M + H]^+$ = 765.3；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-***d***4) δ 7.31-7.28 (m, 2H), 7.20 (d, ***J***=8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, ***J***=8.0 Hz, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 6H), 4.21 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 7H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.73 (brs, 2H), 1.41-1.20 (m, 17H), 0.93 (t, ***J***=6.0 Hz, 3H)。LCMS (5-95 AB, ESI): tR = 0.597, [M + H]+ = 765.3；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 7.31-7.28 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 6H), 4.21 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 7H), 2.93-2.80 (m, 1H),

2.89 (s, 3H), 1.73 (brs, 2H), 1.41-1.20 (m, 17H), 0.93 (t, J=6.0 Hz, 3H)。

實例**305**：合成化合物**401**

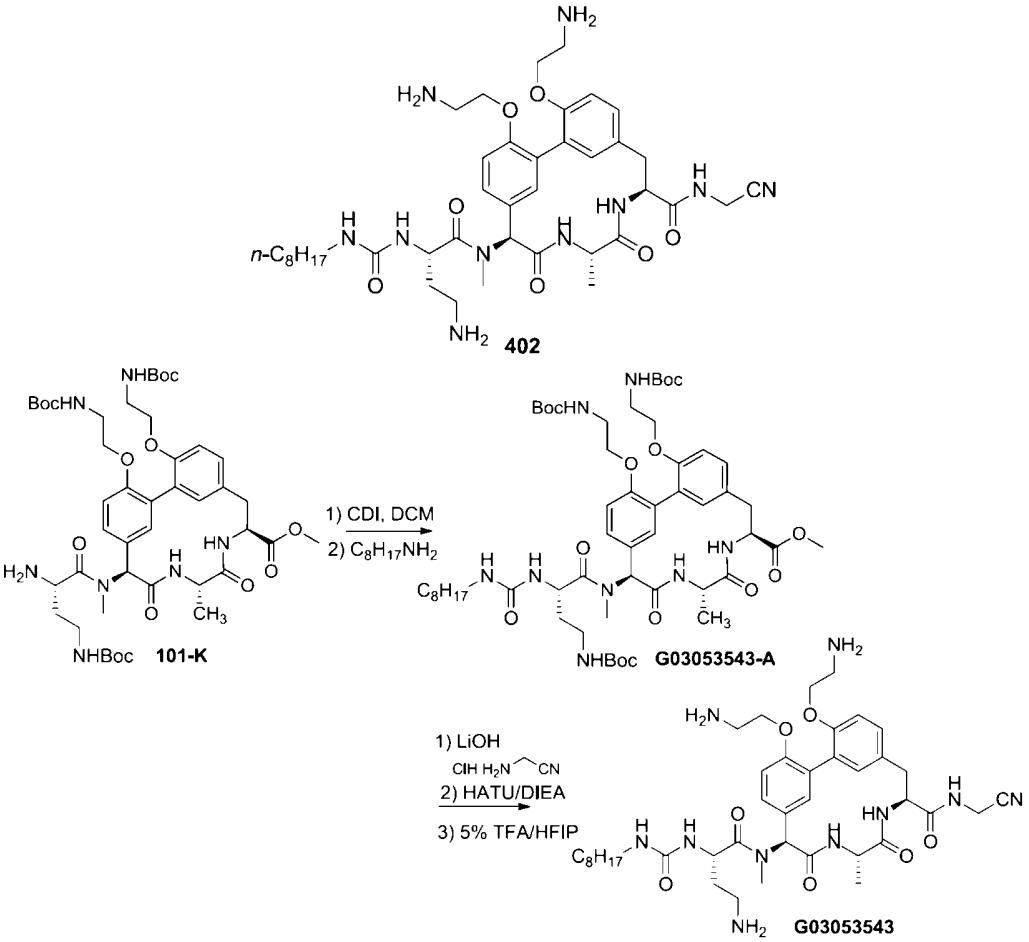


化合物401-A為使用先前所描述之方法合成化合物401中之中間物。

向化合物401-A (100 mg，0.11 mmol)於DMF (3 mL)中之經攪拌溶液中添加 (3-溴丙基)胺基甲酸第三丁酯(34 mg，0.16 mmol)、K_2CO_3 (37 mg，0.27 mmol)。接著攪拌在室溫下混合物72小時。向反應混合物中添加EtOAc (30 mL)，用鹽水(30 mL × 2)洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，濃縮且殘餘物藉由製備型TLC純化，得到呈白色固體狀之化合物401-B (30 mg，25.7%產率)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.833, $[M + H]^+$ = 1087.7。

利用與製備化合物257 (實例162)中所使用相同之方法製備出呈白色固體狀之化合物401 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.737, $[M + H]^+$ = 927.1。

實例**306**：合成化合物**402**

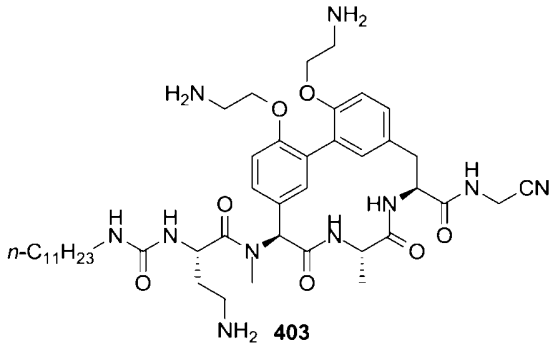


在室溫下，向化合物101-K (100 mg，0.20 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加CDI (20 mg，0.20 mmol)並攪拌混合物隔夜。接著在相同溫度下，向混合物中添加n-$C_8H_{17}NH_2$ (42 mg，0.33 mmol)並在室溫下再攪拌所得混合物20小時。用DCM (50 mL)稀釋反應混合物，且接著依序用飽和檸檬酸、飽和$NaHCO_3$及鹽水(各30 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物在製備型TLC上純化，得到呈白色固體狀之化合物402-A (85 mg，72.9%產率)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 1.072, $[M + H]^+$ = 1070.0。

以化合物402-A為起始物質，利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物402 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R =

0.751, $[M + H]^+$ = 793.9；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.50 (brs, 2H, HCOOH), 7.38-7.25 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 2H), 6.90 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.00-4.79 (m, 3H), 4.30-4.20 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.30-2.88 (m, 10H), 2.87 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 13H), 0.93 (t, *J*=6.8 Hz, 3H)。

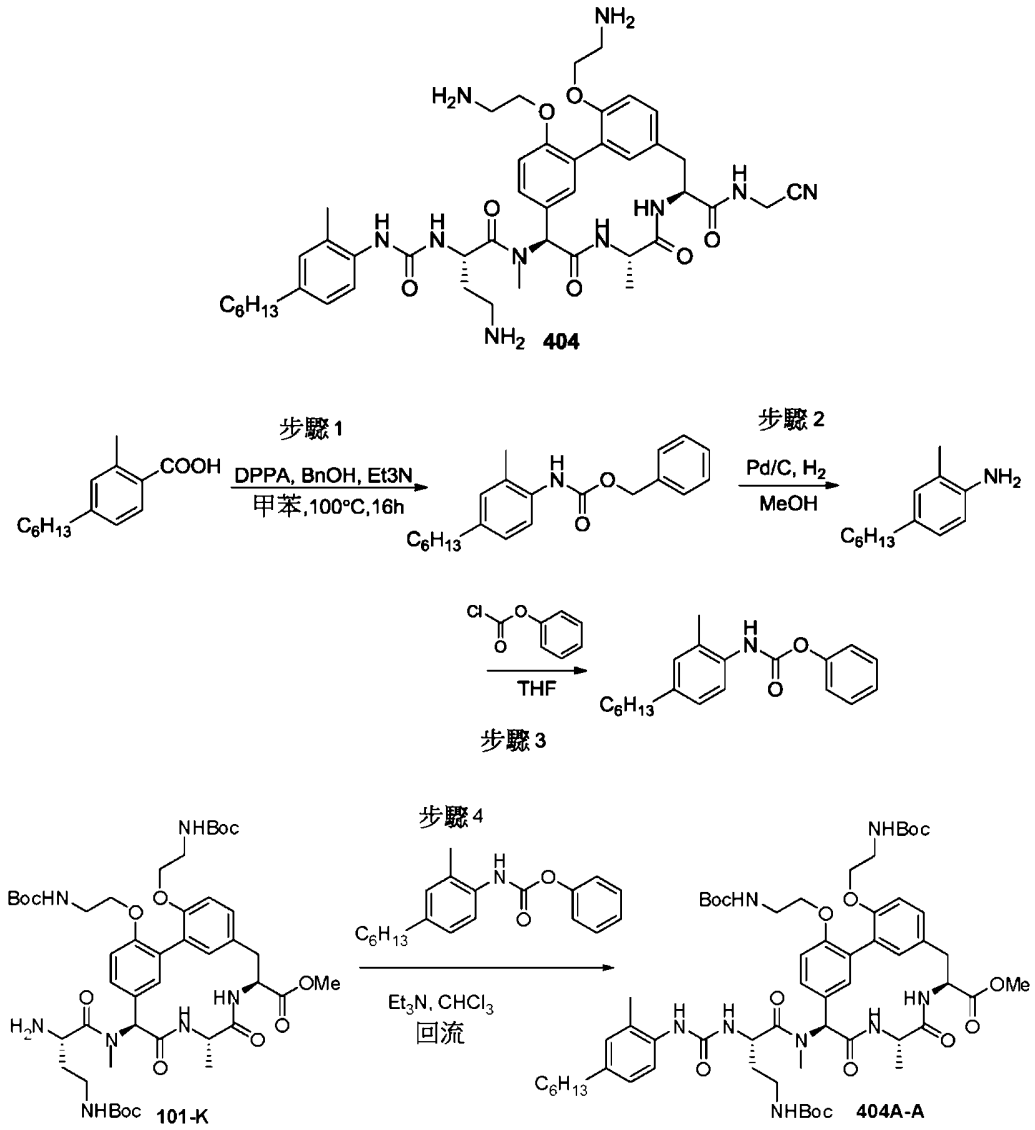
實例**307**：合成化合物**403**



403

利用實例306 (化合物402)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物403 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.763, $[M + H]^+$ = 835.5。

實例**308**：合成化合物**404**



步驟1：在100℃下，將4-己基-2-甲基苯甲酸(300 mg，1.4 mmol)、疊氮磷酸二苯酯(450 mg，1.6 mmol)、苯甲醇(442 mg，4.1 mmol)及Et_3N (386 mg，3.8 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液攪拌16小時。用水(30 mL)稀釋反應混合物，藉由EtOAc (30 mL × 2)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL × 2)洗滌，經$MgSO_4$乾燥, 濃縮且殘餘物藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈白色固體狀之(4-己基-2-甲基苯基)胺基甲酸苯甲酯(270 mg，60.9%產率)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 1.099, $[M + H]^+$ = 326.0。

步驟2：將標準氫化(Pd/C)程序(通用方法氫化)應用於(4-己基-2-甲基苯基)胺基甲酸苯甲酯(270 mg，0.83 mmol)，得到呈白色固體狀之4-己基

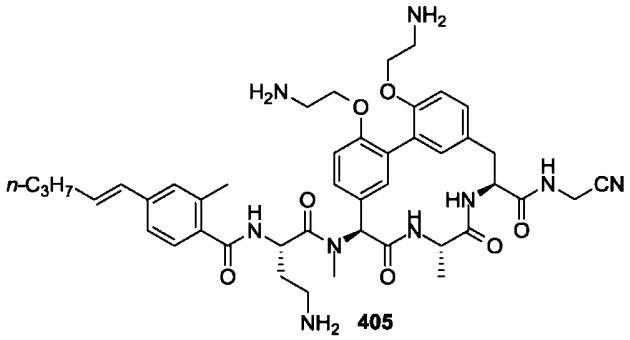
-2-甲基苯胺(125 mg，79%產率)。

步驟3：向4-己基-2-甲基苯胺(30 mg，0.16 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中分數份添加氯甲酸苯酯(27 mg，0.17 mmol)且在室溫下攪拌混合物1小時。用水(5 mL)淬滅反應，藉由EtOAc (5 mL × 3)萃取混合物。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈無色油狀之(4-己基-2-甲基苯基)胺基甲酸苯酯(40 mg，81.9%產率)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.960, $[M + H]^+$ = 311.9。

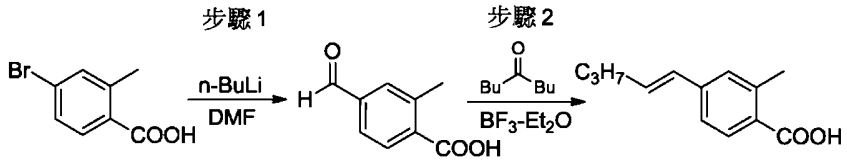
步驟4：向化合物101-K (80 mg，0.09 mmol)於$CHCl_3$ (3 mL)中之溶液中添加Et_3N (27 mg，0.26 mmol)及(4-己基-2-甲基苯基)胺基甲酸苯酯(35 mg，0.11 mmol)且在攪拌下，將混合物加熱至80℃並在相同溫度下攪拌3小時。移除揮發性物質且殘餘物藉由製備型TLC純化，得到呈灰白色固體狀之化合物404A-A (90 mg，90.9%產率)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.983, $[M + H]^+$ = 1132.5。

以化合物404A-A為起始物質，利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物404 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.627, $[M + H]^+$ = 855.5；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.46 (brs, 2H, HCOOH), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.03 (brs, 1H), 6.98 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.81(brs, 1H), 6.31(s, 1H), 4.80-4.76 (m, 3H), 4.28-4.17 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.27-3.20 (m, 4H), 3.18-3.04 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.55 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.37-1.26 (m, 9H), 0.89 (t, *J*=6.4 Hz, 3H)。

實例**309**：合成化合物**405**



405

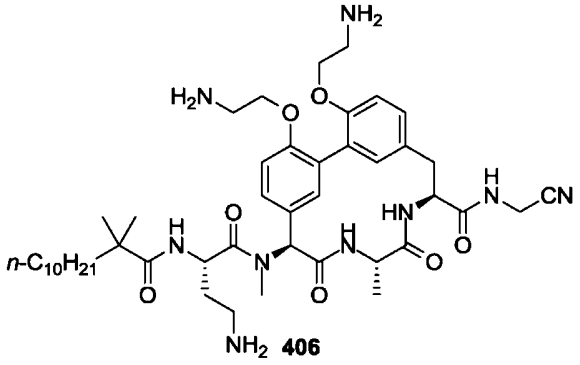


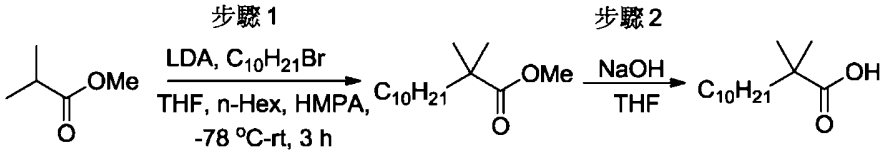
步驟1：在-78℃下，向4-溴-2-甲基苯甲酸(10.7 g，50 mmol)於THF (250 mL)中之溶液中逐滴添加2M n-BuLi之己烷溶液(6.0 mL)並在相同溫度下攪拌混合物3小時。接著在-78℃下，將DMF (3.85 mL，50 mmol)添加至混合物中且在攪拌下，使所得混合物緩慢升溫至室溫並在相同溫度下攪拌1.5小時。用1N HCl (200 mL)淬滅反應，藉由EtOAc (200 mL × 3)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥並濃縮，得到粗品，用石油醚濕磨，得到呈灰白色固體狀之4-甲醯基-2-甲基苯甲酸(3.0 g，36.7%產率)。

步驟2：向4-甲醯基-2-甲基苯甲酸(762 mg，4.6 mmol)、壬-5-酮(600 mg，4.2 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加三氟化硼乙醚(1.07 mL，8.44 mmol)並在45℃下攪拌混合物16小時。將DCM (30 mL)添加至反應混合物中，接著用鹽水(50 mL × 2)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由HPLC純化，得到呈灰白色固體狀之(E)-2-甲基-4-(戊-1-烯-1-基)苯甲酸(400 mg，46.4%產率)。LCMS (10-80 AB 2 min, ESI): t_R = 1.221, $[M + H]^+$ = 205.2。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物405 (游離鹼)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.700, $[M + H]^+$ = 824.5。

實例**310**：合成化合物**406**



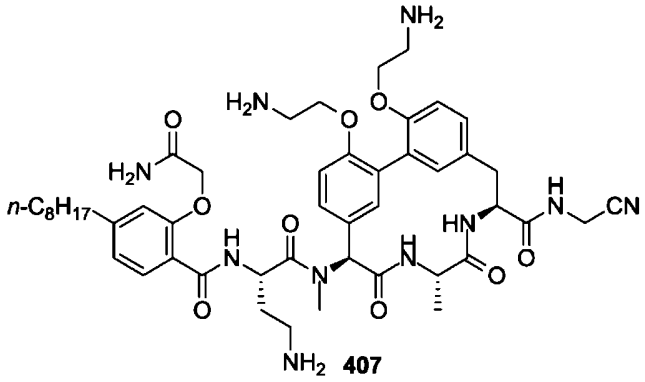


在-78℃下，向異丁酸甲酯(1.0 g，9.8 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中逐滴添加2M LDA之THF溶液(5.9 mL，11.8 mmol)且在相同溫度下攪拌混合物0.5小時。接著在-78℃下添加1-溴癸烷(2.6 g，11.8 mmol)及HMPA (2.1 g，11.8 mmol)並在攪拌下，使所得混合物緩慢升溫至室溫並在室溫下再攪拌3小時。用飽和NH_4Cl溶液(30 mL)淬滅反應，用EtOAc (30 mL × 3)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈無色油狀之2,2-二甲基十二烷酸甲酯(1.7 mg，71.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.64 (s, 3H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 16H), 1.14 (s, 6H), 0.86 (t, ***J*** = 6.4 Hz, 3H)。

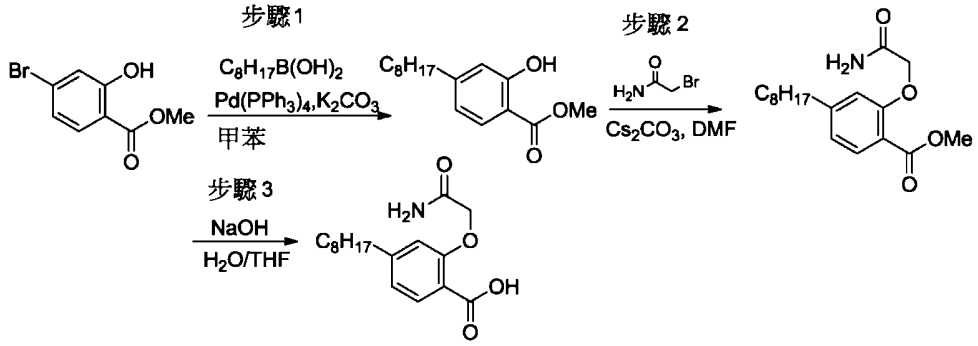
步驟2：將利用NaOH之酯水解程序(通用方法NaOH)應用於2,2-二甲基十二烷酸甲酯(500 mg，0.45 mmol)，得到呈淺黃色固體狀之2,2-二甲基十二烷酸(330 mg，70.1%產率)。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物406 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.609, $[M + H]^+$ = 848.5。

實例**311**：合成化合物**407**



407



步驟1：在N_2下，在100℃下將4-溴-2-羥基苯甲酸甲酯(600 mg，2.8 mmol)及辛基硼酸(874 mg，5.6 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (320 mg，0.28 mmol)及K_2CO_3 (1.15 g，8.3 mmol)於甲苯(16 mL)中之溶液攪拌16小時。移除揮發性物質且殘餘物藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈無色油狀之2-羥基-4-辛基苯甲酸甲酯(706 mg，96.6%產率)。

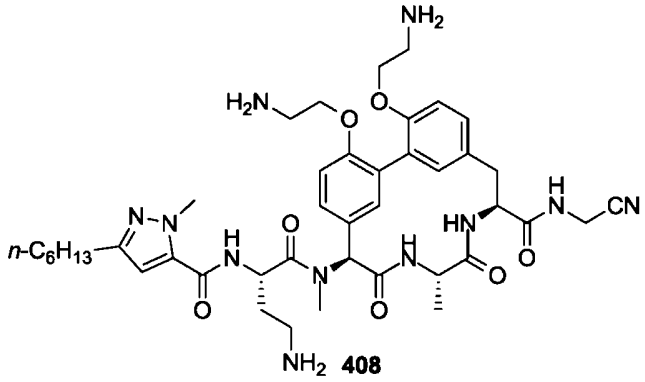
步驟2：向2-羥基-4-辛基苯甲酸甲酯(300 mg，1.13 mmol)於DMF (8 mL)中之溶液、2-溴乙醯胺(188 mg，1.36 mmol)中添加Cs_2CO_3 (740 mg，2.27 mmol)且在室溫下攪拌1混合物6小時。用EtOAc (50 mL)稀釋反應混合物，藉由鹽水(50 mL × 2)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈白色固體狀之2-(2-胺基-2-側氧基乙氧基)-4-辛基苯甲酸甲酯(172 mg，47.2%產率)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 1.025, $[M + H]^+$ = 322.0。

步驟3：將典型酯水解(NaOH/THF)應用於2-(2-胺基-2-側氧基乙氧

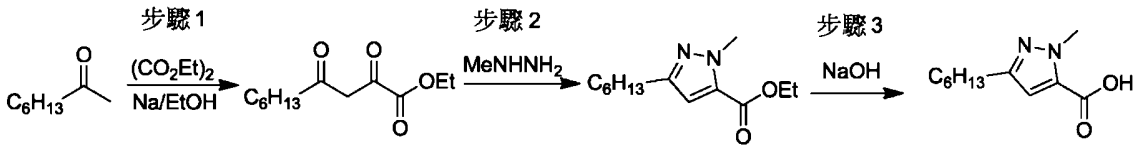
基)-4-辛基苯甲酸甲酯(70 mg，0.22 mmol)，得到呈白色固體狀之2-(2-胺基-2-側氧基乙氧基)-4-辛基苯甲酸(68 mg，99%產率)。

遵循實例7 (化合物101)中之方法，得到呈白色固體狀之化合物407 (21.4 mg)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.756, $[M + H]^+$ = 927.5；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.81 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.88 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.90-4.75 (m, 5H), 4.23-4.18 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.35-3.30 (m, 4H), 3.20-3.13 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.28-2.15 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 13H), 0.89 (t, *J*=6.0 Hz, 3H)。

實例**312**：合成化合物**408**



408



步驟1：在攪拌下，將Na (179 mg，7.8 mmol)分數份添加至EtOH (10 mL)中且在室溫下攪拌混合物2小時，隨後依序添加草酸二乙酯(1.14 g，7.8 mmol)及辛-2-酮(1.0 g，7.8 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物16小時。向反應混合物中添加EtOAc (50 mL)，用鹽水(50 mL × 2)洗滌。有

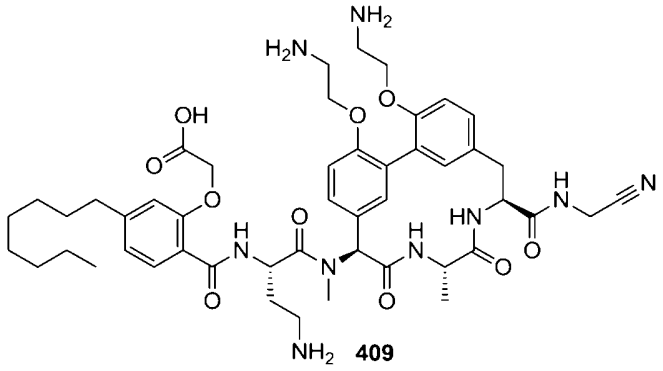
機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物在矽膠急驟管柱上純化，得到呈淺黃色油狀之2,4-二側氧基癸酸乙酯(900 mg)。

步驟2：在80℃下，將2,4-二側氧基癸酸乙酯(700 mg，3.1 mmol)及甲基肼(155 mg，3.4 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液攪拌3小時。移除揮發性物質且將殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中，用鹽水(30 mL × 2)洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，濃縮且殘餘物藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈黃色油狀之3-己基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(280 mg，38.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.61 (s, 1H), 4.31 (q, ***J***=7.2 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.61-2.54 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.34 (t, ***J***=7.2 Hz, 3H), 1.33-1.25 (m, 6H), 0.89 (t, ***J***=6.8 Hz, 3H)。

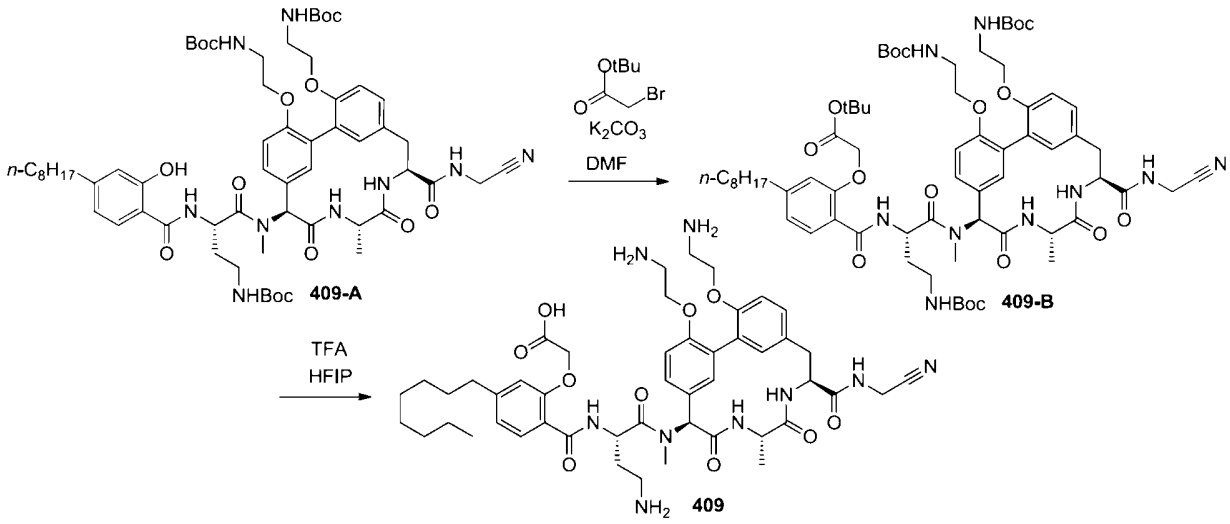
步驟3：將典型酯水解(NaOH/THF)程序應用於3-己基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(260，1.1 mmol)，得到呈白色固體狀之3-己基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(220 mg，96%產率)。

遵循實例7 (化合物101)中之方法，得到呈白色固體狀之化合物408 (9.0 mg)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.686, $[M + H]^+$ = 830.5。

實例**313**：合成化合物**409**



409

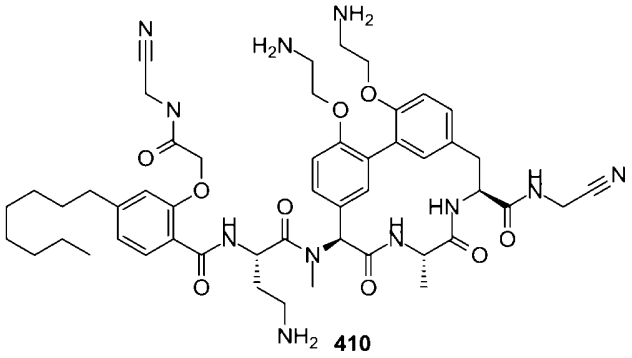


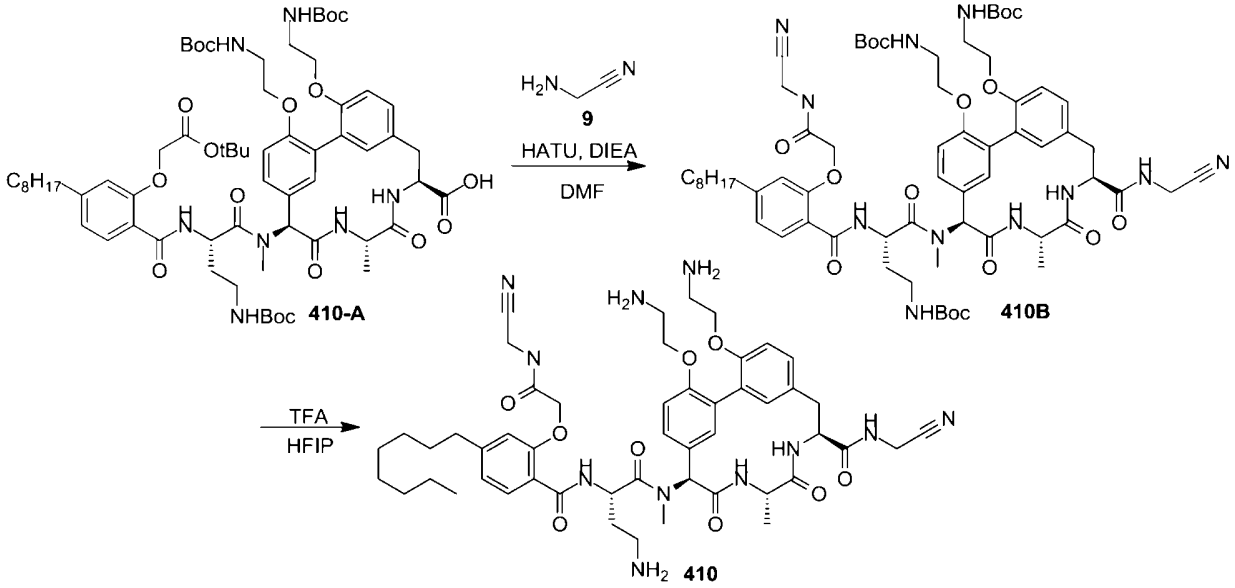
化合物409-A係在合成化合物193 (實例99)期間，利用實例112 (化合物206)中之方法製備。LCMS (方法5-95AB): t_R = 1.017 min, $[M + H]^+$ = 1171.0。

在15℃下，將化合物409-A (30.0 mg，0.03 mmol)、碳酸鉀(10.6 mg，0.08 mmol)及溴乙酸第三丁酯(15.0 mg，0.08 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之混合物攪拌2小時。將反應物傾入水(3 mL)中並用EtOAc (10 mL)萃取。用水(10 mL × 2)及鹽水(10 mL)洗滌有機萃取物，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(5%甲醇於DCM中，Rf = 0.4)純化，得到呈白色固體狀之化合物409-B (20 mg，60.7%產率)。LCMS (方法5-95AB): t_R = 1.035 min, $[M + H]^+$ = 1285.2。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物409 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.627 min, $[M + H]^+$ = 929.0。

實例**314**：合成化合物**410**

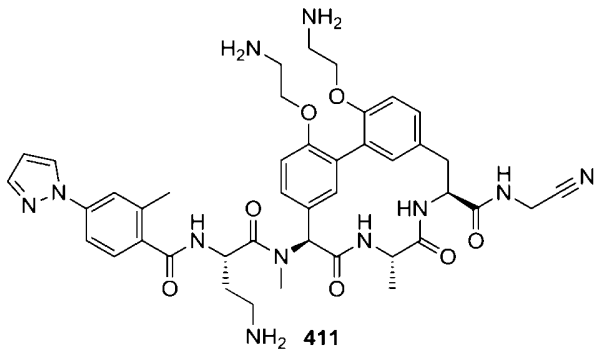


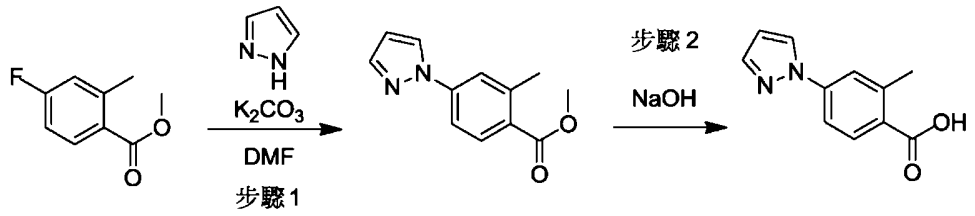


化合物410-A係使用先前描述之方法，由2-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)-4-辛基苯甲酸製備。在與甲酸偶合期間，利用通用方法4 (實例5)，發生腈之雙加成，形成化合物410-B。

，由化合物410-B，利用實例7中之TFA水解條件製備出呈白色固體狀之化合物410 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.617 min, $[M + H]^+$ = 966.3。

實例**315**：合成化合物**411**



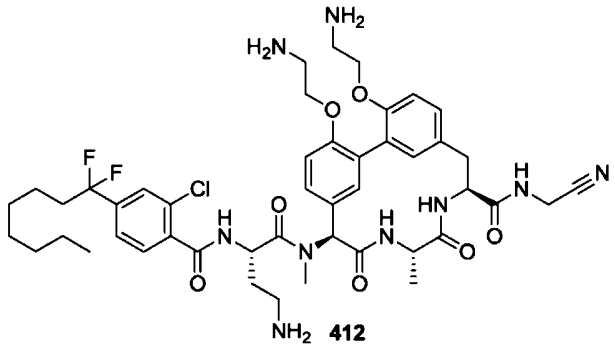


步驟1：在60℃下，將吡唑(100 mg，1.47 mmol)、4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(123.51 mg，0.73 mmol)及碳酸鉀(609.0 mg，4.41 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物攪拌16小時。將反應物傾入水(5 mL)中並用EtOAc (20 mL)萃取。有機萃取物用水(20 mL × 2)及鹽水(10 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(33%乙酸乙酯於石油醚中， Rf = 0.3)純化，得到呈白色固體狀之2-甲基-4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酸甲酯(50 mg，15.7%產率)。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.732 min, $[M + H]^+$ = 216.9。

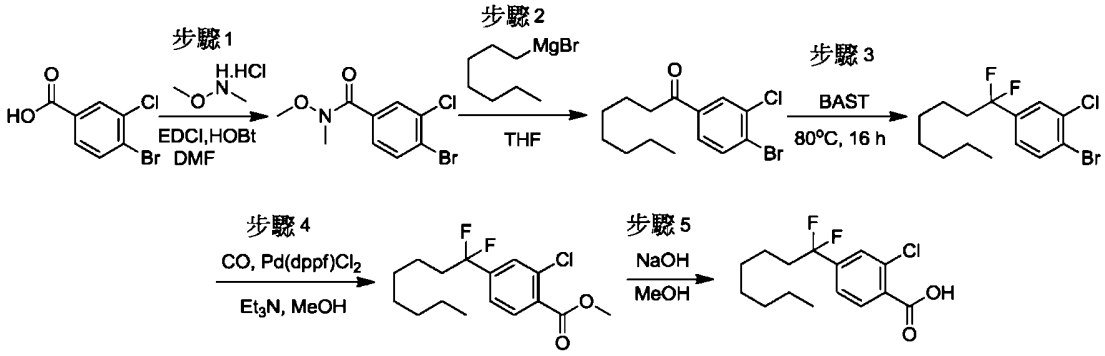
步驟2：如先前描述(通用方法NaOH)使2-甲基-4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酸甲酯水解，得到2-甲基-4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酸。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物315(甲酸鹽)。LCMS (方法0-60AB): t_R = 0.830 min/ 2 min, $[M + H]^+$ = 822.3。

實例**316**：合成化合物**412**



412



步驟1：在20℃下，將1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(1.15 g，6.01 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(2.48 mL，15.03 mmol)、1-羥基苯并三唑(0.81 g，6.01 mmol)、4-溴-3-氯苯甲酸(1.18 g，5.01 mmol)及N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(0.98 g，10.02 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物攪拌16小時。用水(20 mL)淬滅反應，並用EtOAc (25 mL × 2)萃取。濃縮合併之有機層且藉由管柱(30% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.3)純化，得到呈黃色油狀之4-溴-3-氯-N-甲氧基-N-甲基-苯甲醯胺(1.38 g，98.9%產率)。

步驟2：在N_2下，在0℃下向溴化庚基鎂(2.37 mL，2.37 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中添加4-溴-3-氯-N-甲氧基-N-甲基-苯甲醯胺(300.0 mg，1.08 mmol)並在室溫下攪拌16小時。用NH_4Cl水溶液(1 mL)淬滅反應混合物並用EtOAc (10 mL × 3)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮。殘餘物在矽膠管柱上純化，用乙酸乙酯/石油醚(1:10)溶離，得到呈無色油狀之1-(4-溴-3-氯-苯基)辛-1-酮(310 mg，

90.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 2H), 2.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.70 (quint, J = 7.3 Hz, 2H), 1.45 - 1.20 (m, 8H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

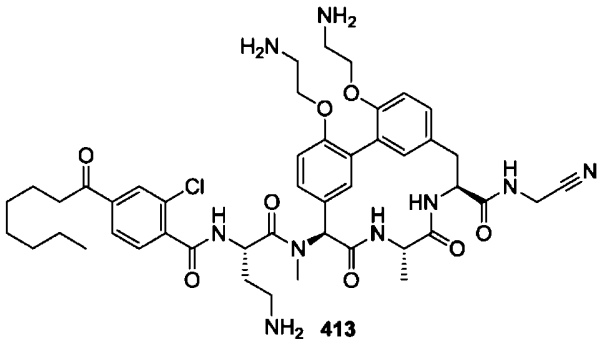
步驟3：在80℃下，將1-(4-溴-3-氯-苯基)辛-1-酮(150.0 mg，0.47 mmol)於deoxo-fluor(R) (2.14 mL，11.81 mmol)中之混合物攪拌16小時。在0℃下，用$Na_2S_2O_3$水溶液(3 mL)及$NaHCO_3$水溶液(3 mL)淬滅混合物並用石油醚 (10 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(5% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.5)純化，得到呈無色油狀之1-溴-2-氯-4-(1,1-二氟辛基)苯(54 mg，33.7%產率)。

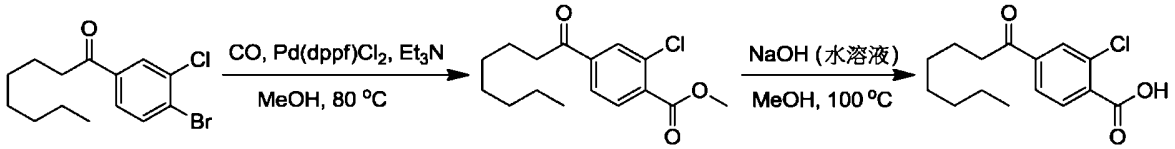
步驟4：用1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀二氯化物(10.8 mg，0.01 mmol)處理1-溴-2-氯-4-(1,1-二氟辛基)苯(50.0 mg，0.15 mmol)及三乙胺(44.7 mg，0.44 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液。在CO (45 psi)下，在80℃下攪拌所得混合物16小時。濃縮反應混合物且殘餘物藉由矽膠管柱(10%乙酸乙酯於石油中)純化，得到呈無色油狀之2-氯-4-(1,1-二氟辛基)苯甲酸甲酯(30 mg，63.9%產率)。

步驟5：如先前描述(通用方法NaOH)使2-氯-4-(1,1-二氟辛基)苯甲酸甲酯(30.0 mg，0.09 mmol)水解，得到呈白色固體狀之粗2-氯-4-(1,1-二氟辛基)苯甲酸(25 mg，87.2%產率)。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物412(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.664 min, $[M+Na]^+$ = 946.4。

實例**317**：合成化合物**413**

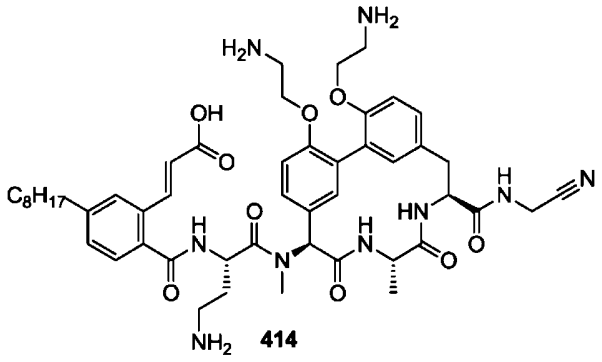


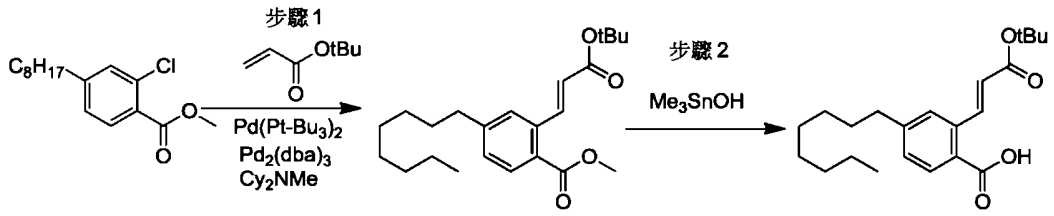


1-(4-溴-3-氯-苯基)辛-1-酮描述於實例316中。使用實例316中之方法(羰基化隨後利用通用方法NaOH進行NaOH酯水解)，合成2-氯-4-辛醯基苯甲酸。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物413(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.745 min, $[M+H]^+$ = 902.7。

實例**318**：合成化合物**414**





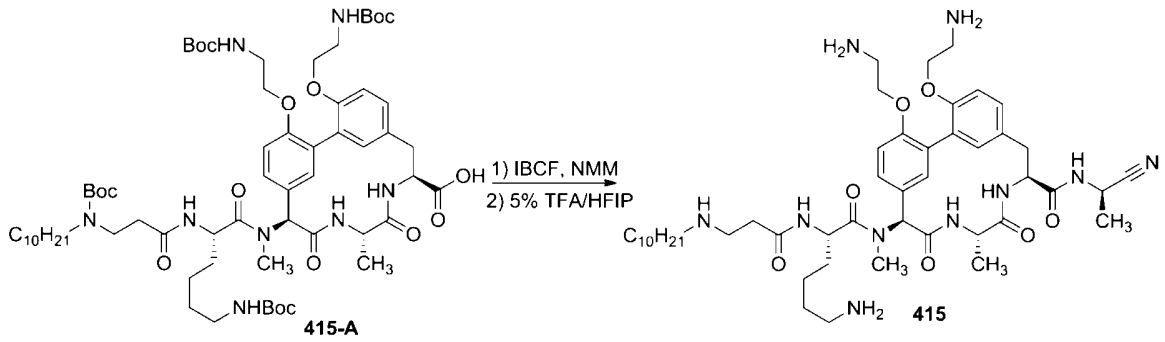
步驟1：向2-氯-4-辛基-苯甲酸甲酯(350.0 mg，1.24 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加丙烯酸第三丁酯(174.5 mg，1.36 mmol)、雙(三-第三丁基膦)鈀(0) (9.5 mg，0.02 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)

(34.0 mg，0.04 mmol)及N,N-二環己基甲基胺(265.9 mg，1.36 mmol)。在N_2下，在25℃下攪拌混合物16小時並過濾。濾液用水(10 mL)稀釋並用EtOAc (10 mL × 3)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(10% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.7)純化，得到呈黃色油狀之2-[(E)-3-第三丁氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]-4-辛基-苯甲酸甲酯(290 mg，62.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.64 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.33 - 1.22 (m, 10H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

步驟2：向2-[(E)-3-第三丁氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]-4-辛基-苯甲酸甲酯(290.0 mg，0.77 mmol)於1,2-二氯乙烷(2 mL)中之溶液中添加氫氧化三甲基錫(1400.2 mg，7.74 mmol)並在80℃下攪拌混合物16小時。LCMS (5-95AB/1.5min): t_R = 1.158 min, [M+Na]+383.1顯示36% DP及51% SM。用0.1N $KHSO_4$ (5 mL)稀釋混合物並用EtOAc (10 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(50% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.2)純化，得到呈黃色固體狀之2-[(E)-3-第三丁氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]-4-辛基-苯甲酸(80 mg，28.7%產率)。

利用先前所描述之方法製備化合物414 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.760 min, $[M+H]^+$ = 924.5。

實例**319**：合成化合物**415**

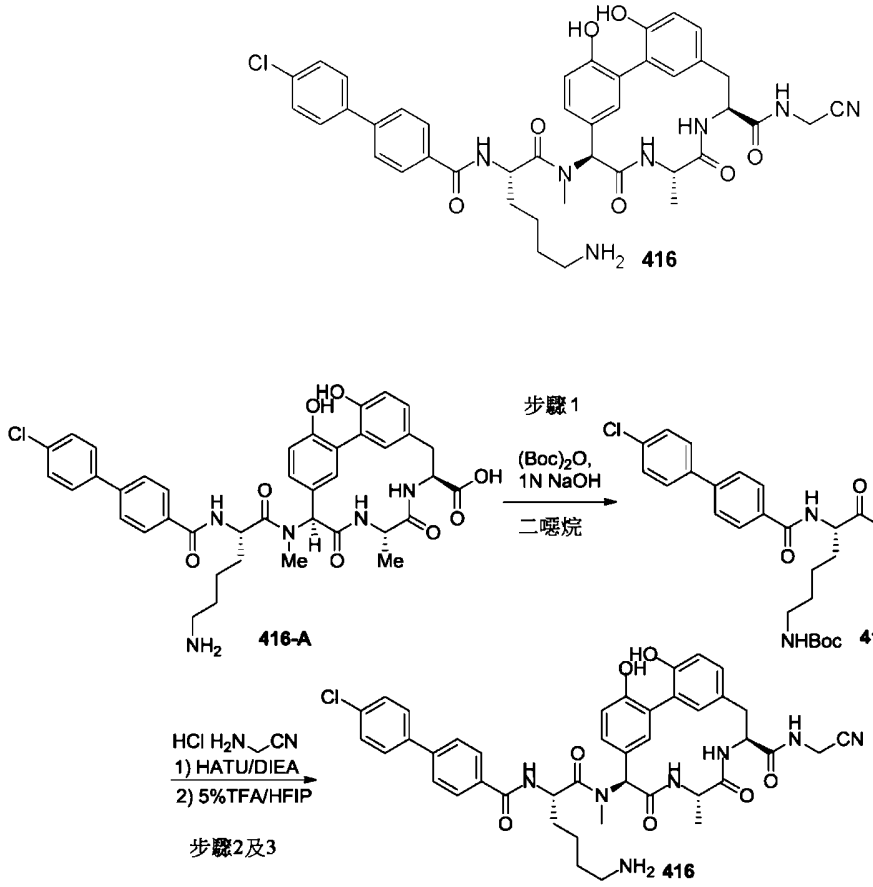


化合物415-A係使用先前所描述之方法製備。

將化合物415-A (57.6 mg，0.05 mmol)溶解於無水THF (2 mL)中並在冰浴中將反應混合物冷卻至0℃。在N_2氛圍下，添加氯甲酸異丁酯(10 μL，0.075 mmol)，隨後添加N-甲基嗎啉(16 μL，0.15 mmol)。攪拌反應混合物30分鐘。在起始物質耗盡(藉由TLC監測)後，添加於THF (1.0 mL)中之(R)-2-胺基丙腈(7 mg，0.1 mmol)且攪拌反應混合4小時。反應完成(藉由LCMS監測)後，用飽和NH_4Cl溶液(1.0 mL)淬滅反應混合物。用鹽水(2 mL)稀釋反應混合物並用EtOAc萃取且合併之有機層用鹽水洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空下移除溶劑。

使殘餘物經歷全Boc保護基脫除(TFA/HFIP)程序(實例7)，得到呈白色固體狀之標題化合物(5.0 mg)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.718, $[M + H]^+$ = 891.6；^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.52 (brs, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.17 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.87 (brs, 1H), 6.83(brs, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.80-4.76 (m, 3H), 4.27-4.22 (m, 5H), 3.27-3.23 (m, 6H), 3.16-3.12 (m, 2H), 3.02 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.74 (brs, 2H), 1.87(brs, 2H) 1.71(m, 6H), 1.54 (d, *J*=8.0 Hz, 3H), 1.38-1.31(m, 18H), 0.91-0.88(m, 3H)。

實例**320**：合成化合物**416**

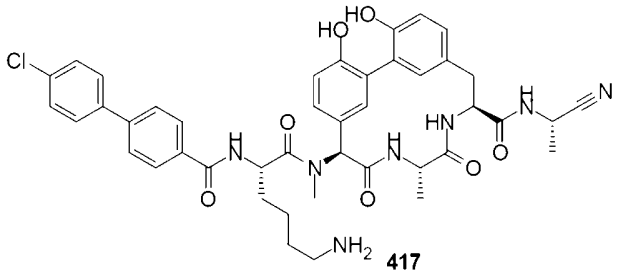


步驟1：向化合物416-A (500 mg，0.5 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中添加1M NaOH (10 mL，10 mmol)及$(Boc)_2O$ (1.2 mL，5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。減壓移除二噁烷且用1M HCl酸化混合物。乾燥所得到的白色糊狀物質，得到化合物416-B (507 mg，96%)。$(C_{55}H_{66}ClN_5O_{14})$之MS (ESI): ***m/z*** 1056 $(M + H)^+$。

步驟2及3：利用先前所描述之方法製備416 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.658, $[M + H]^+$ = 794.0；^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.50 (brs, 1H), 7.75 (d, ***J*** = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, ***J***=8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, ***J***=8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, ***J***=8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, ***J***=8.0 Hz, 1 H), 6.94 (d, ***J***=8.0 Hz, 1 H), 6.91 (brs, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.82 (d, ***J***=8.0 Hz, 1H), 6.72 (brs, 2H), 4.95-4.91 (m, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.10-2.80 (m, 4H), 2.94 (s, 3 H), 2.00-1.90 (m, 2H),

1.65-1.45 (m, 4H), 1.37 (d, ***J***=6.8 Hz, 3 H)。

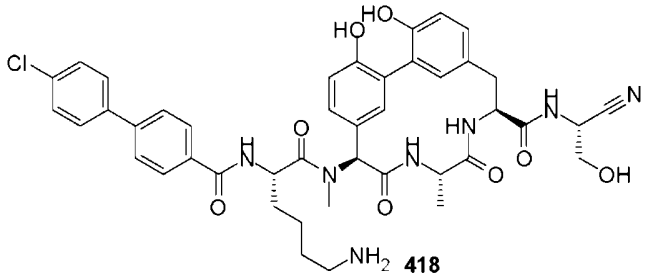
實例**321**：合成化合物**417**



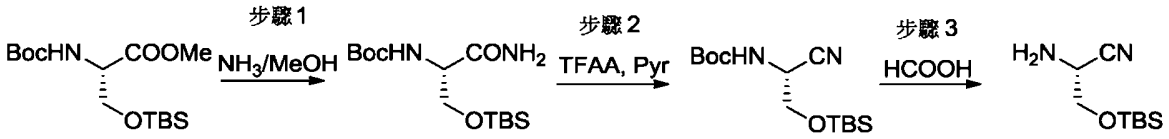
417

化合物417 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法，由(S)-2-胺基丙腈製備。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.790, $[M + H]^+$ = 808.7。

實例**322**：合成化合物**418**



418



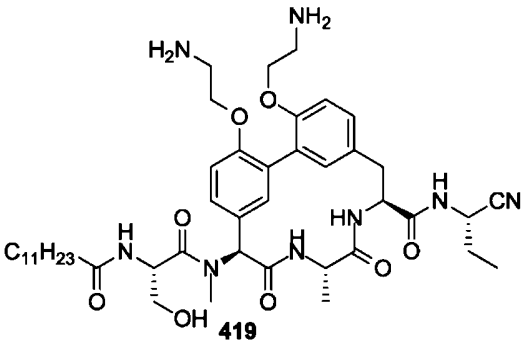
步驟1：(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙酸甲酯(1.0 g，3 mmol)添加至飽和NH_3之MeOH溶液(50 mL)中並在密封燒瓶中攪拌混合物18小時。移除揮發性物質，得到呈白色固體狀之(S)-(1-胺基-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯(950 mg，99.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-***d***6) δ 7.35 (brs, 1H), 7.16 (brs, 1H), 6.46 (d, ***J***=8.4 Hz, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 3.76-3.63 (m, 2H), 1.42(s, 9H), 0.88(s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

步驟2及3：使(S)-(1-胺基-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯經歷與實例42 (化合物136)中相同之脫水及

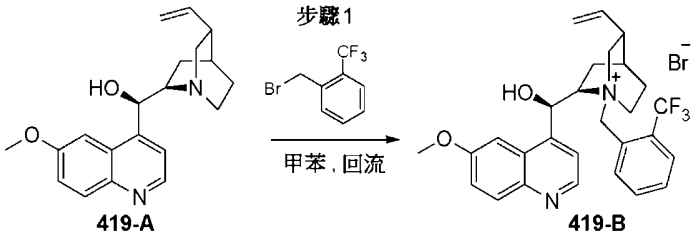
水解條件。

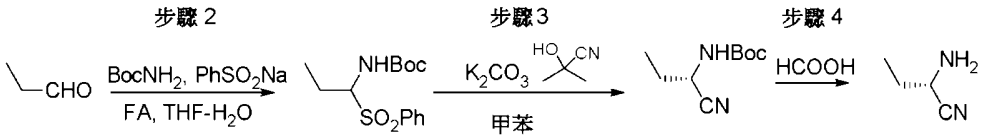
化合物418 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.793, $[M + H]^+$ = 824.5；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.51(brs, 1H), 7.87 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.59 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.85-4.79 (m, 2H), 4.70-4.55 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.09-2.90 (m, 2H), 2.95 (m, 3H), 2.00-1.93 (m, 3H), 1.75-1.58 (m, 5H), 1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

實例**323**：合成化合物**419**



419





步驟1：在100℃下，將化合物419-A (2.6 g，8.0 mmol)及1-(溴甲基)-2-(三氟甲基)苯(2.5 g，10.4 mmol)於甲苯(24 mL)中之混合物攪拌14小時。冷卻至室溫後，收集沈澱之固體，用戊烷洗滌，再藉由HPLC純

化，得到呈黃色固體狀之化合物419-B (1.2 g，27%產率)。

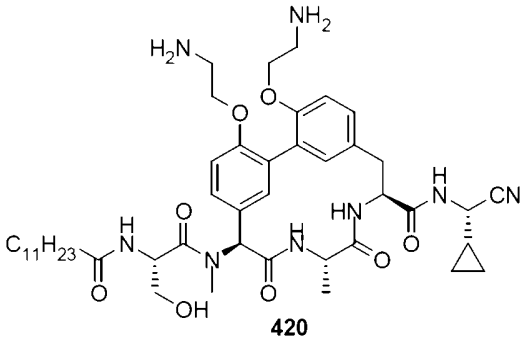
向胺基甲酸第三丁酯(4.0 g，34 mmol)於THF (14 mL)中之溶液中依序添加苯亞磺酸鈉(5.6 g，34 mmol)、丙醛(2.18 g，37.6 mmol)及甲酸(9.5 g，205 mmol)且在室溫下攪拌混合物18小時。收集所得沈澱，使其在Hex/EtOAc=4:1下結晶，得到呈白色固體狀之(1-(苯基磺醯基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(5.0 g，48.9%產率)。LCMS (5-95 AB, ESI): RT = 0.816, $M+Na^+$ = 321.9。

向(1-(苯基磺醯基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(3.0 g，10.0 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液中添加化合物419-B (565 mg，1.0 mmol)及丙酮氰醇(1.7 g，20.0 mmol)。在將上述溶液冷卻至-20℃後，一次性添加於H_2O (7.0 mL)中之K_2CO_3 (6.9 g，50.0 mmol)且接著在相同溫度下用力攪拌所得混合物20分鐘，隨後在攪拌下，使其逐漸升溫至室溫且再攪拌48小時。藉由5% $NaHCO_3$溶液(60 mL)淬滅混合物，用EtOAc (100 mL × 2)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱純化，得到呈淺黃色固體狀之(S)-(1-氰基丙基)胺基甲酸第三丁酯(1.4 g，76%產率)。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.87 (brs, 1H), 4.50 (brs, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.08 (t, ***J***=7.6 Hz, 3H)。

以(S)-(1-氰基丙基)胺基甲酸第三丁酯為起始物質，遵循Boc移除(FA)程序，使用先前描述之方法，得到呈黃色油狀之(S)-2-胺基丁腈(70 mg，67%產率)。

化合物419 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (5-95 AB, ESI): RT = 0.802, $M+H^+$ = 835.5。

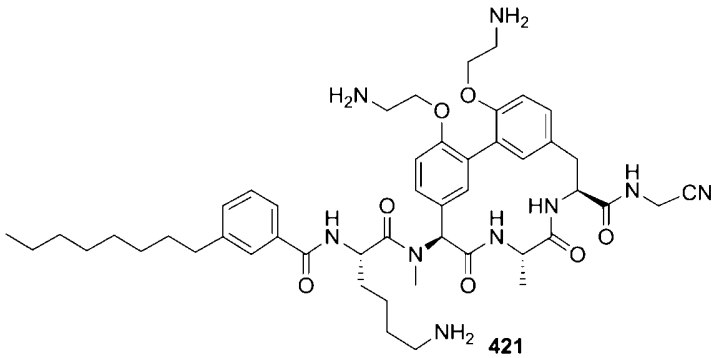
實例**324**：合成化合物**420**



420

化合物420 (甲酸鹽)係利用實例323 (化合物419)中之方法製備。LCMS (5-95 AB, ESI): RT = 0.799, $M+H^+$ = 847.5。

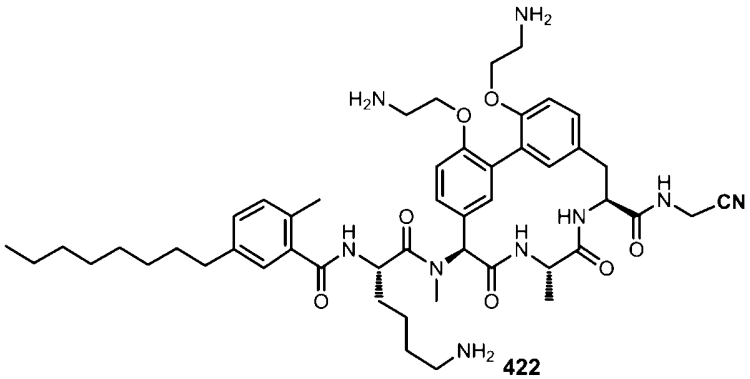
實例**325**：合成化合物**421**



421

化合物421 (甲酸鹽)係利用實例90 (化合物184)中之方法製備。LC-MS: m/z = 882 $[M + H]^+$。

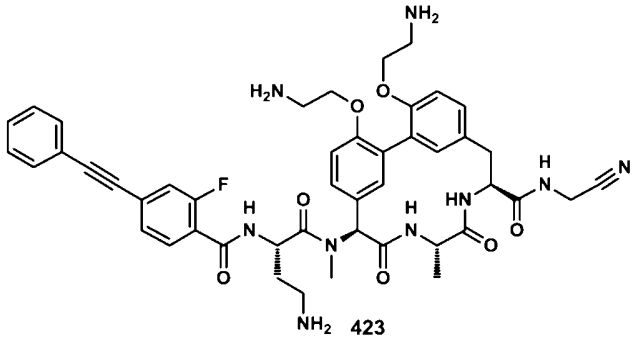
實例**326**：合成化合物**422**



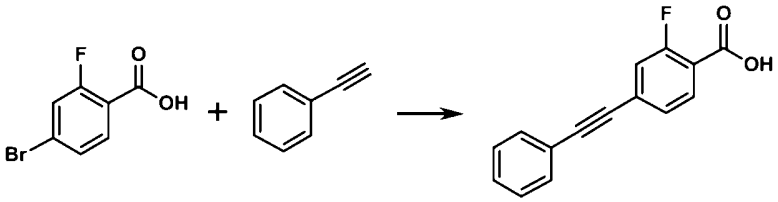
422

化合物422 (甲酸鹽)係利用實例90 (化合物184)中之方法製備。LC-MS: m/z = 896 $[M + H]^+$。

實例**327**：合成化合物**423**



423

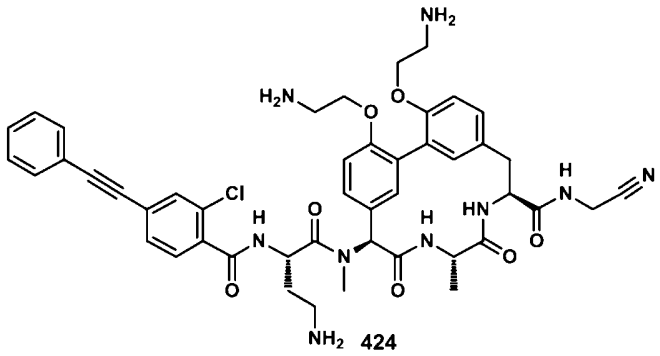


用N_2使4-溴-2-氟-苯甲酸(250 mg，1.14 mmol)、雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物(120.18 mg，0.17 mmol)及碘化亞酮(32.61 mg，0.17 mmol)於TEA (8 mL)中之混合物脫氣。添加乙炔苯(349.74 mg，3.42 mmol)，封蓋玻璃小平，在油浴中於60℃下加熱隔夜。將其用飽和NH_4Cl稀釋，用iPrOAc (2×)洗滌。水層用1N HCl酸化，用iPrOAc (2 × 30 mL)萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾，在真空中濃縮，在高真空下乾燥，得到271 mg (99%)呈褐色固體狀之2-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯甲酸。LC-MS: m/z = 241 $[M + H]^+$。

化合物423 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LC-MS: m/z = 860 $[M + H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (d, ***J*** = 7.8 Hz, 1H), 8.89 (d, ***J*** = 7.4 Hz, 1H), 8.71 (t, ***J*** = 5.6 Hz, 1H), 8.40 (d, ***J*** = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (t, ***J*** = 7.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 5H), 7.23 (dd, ***J*** = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 7.08 (d, ***J*** = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (t, ***J*** = 2.9 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.03 - 4.96 (m, 1H), 4.79 - 4.69 (m, 2H), 4.19 (d, ***J*** = 5.8 Hz, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 4H), 3.20 (d, ***J*** = 15.8 Hz, 1H), 3.03 (dd, ***J*** = 9.6, 4.8 Hz, 5H), 2.93 (t, ***J*** = 8.0 Hz,

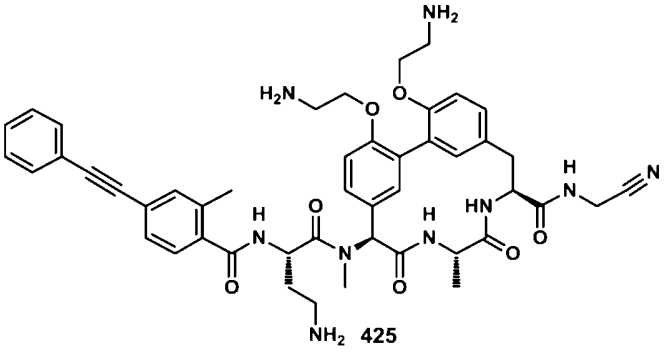
2H), 2.80 (s, 3H), 2.08 (d, ***J*** = 5.7 Hz, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.21 (d, ***J*** = 6.7 Hz, 3H)。

實例**328**：合成化合物**424**



化合物424 (甲酸鹽)係利用實例327 (化合物423)中之方法製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (d, ***J*** = 7.9 Hz, 1H), 8.97 (d, ***J*** = 7.8 Hz, 1H), 8.70 (t, ***J*** = 5.6 Hz, 1H), 8.39 (d, ***J*** = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (d, ***J*** = 1.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 3H), 7.51 - 7.46 (m, 4H), 7.23 (dd, ***J*** = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, ***J*** = 1.7 Hz, 2H), 7.08 (d, ***J*** = 8.5 Hz, 1H), 6.76 - 6.72 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.99 (q, ***J*** = 7.4 Hz, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 2H), 4.18 (d, ***J*** = 5.9 Hz, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 4H), 3.20 (d, ***J*** = 16.8 Hz, 1H), 3.00 (h, ***J*** = 11.8, 9.8 Hz, 9H), 2.83 (s, 3H), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.20 (d, ***J*** = 6.7 Hz, 3H)。

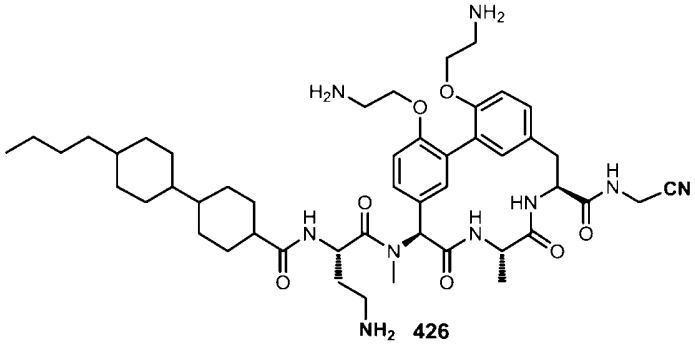
實例**329**：合成化合物**425**



化合物425 (甲酸鹽)係利用實例327 (化合物423)中之方法製備。^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.71 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.51 - 7.38 (m, 6H), 7.22 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.95 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 2H), 4.18 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 11.4, 5.7 Hz, 4H), 3.19 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.05 - 2.88 (m, 9H), 2.83 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

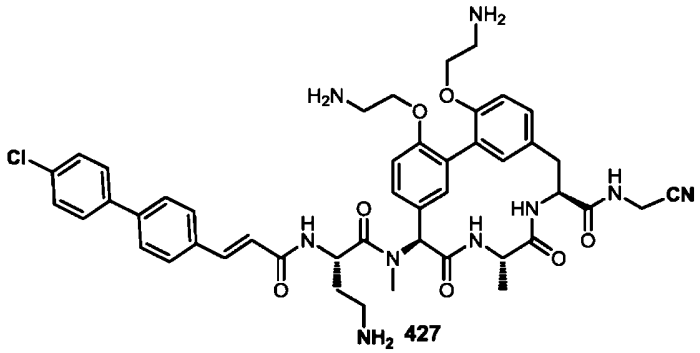
實例**330**：合成化合物**426**



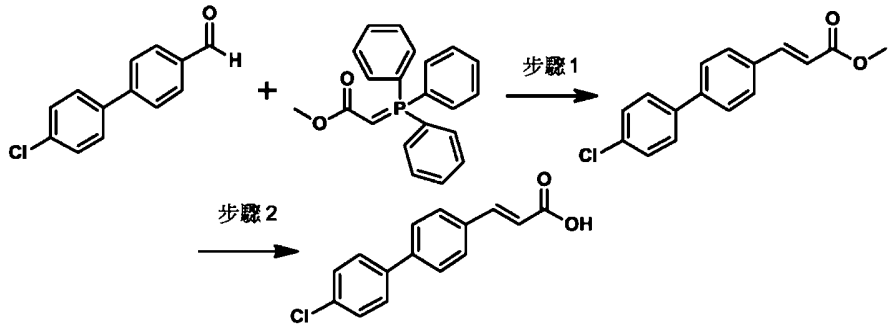
426

化合物426 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LC-MS: m/z = 886 $[M + H]^+$。

實例**331**：合成化合物**427**



427

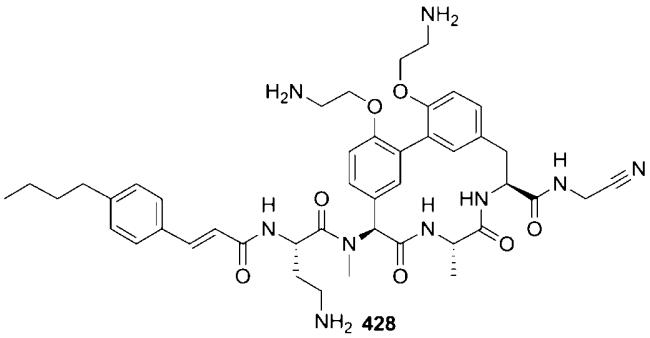


步驟1：在室溫下將4-(4-氯苯基)苯甲醛(1.0 g，4.6 mmol)及2-(三苯基-$_5$-伸磷烷基)乙酸甲酯(2.0 g，6.0 mmol)於乙腈(12 mL)中之混合物攪拌隔夜。將其用ISCO(24 g管柱)純化，用0-30% iPrOAc/庚烷溶離，得到1.18 g (94%)呈白色固體狀之(E)-3-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-4-基)丙烯酸甲酯。LC-MS: m/z = 273 $[M + H]^+$。

步驟2：在室溫下，將(E)-3-[4-(4-氯苯基)苯基]丙-2-烯酸甲酯(1.18 g，4.33 mmol)及LiOH (327 mg，13.0 mmol)於1,4-二噁烷(16 mL)及水(4 mL)中之混合物攪拌隔夜。在真空中對其進行濃縮，將其懸浮於水中，用1N HCl酸化至約pH 5。藉由過濾收集白色沈澱，用水洗滌，乾燥，得到1.11 g (99%)呈灰白色固體狀之(E)-3-(4'-氯-[1,1'-聯苯]-4-基)丙烯酸。LC-MS: m/z = 259 $[M + H]^+$。

化合物427 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LC-MS: m/z = 878 $[M + H]^+$。

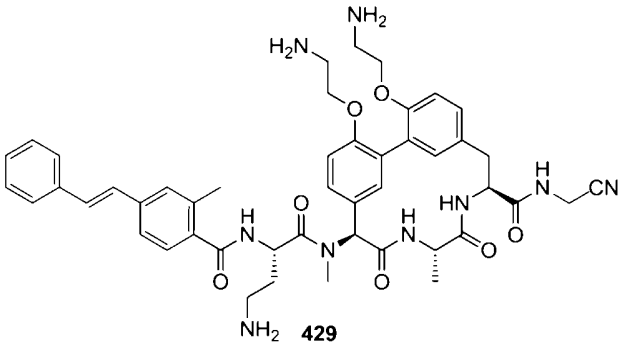
實例**332**：合成化合物**428**



428

化合物428 (甲酸鹽)係利用實例331 (化合物427)中之方法製備。LC-MS: m/z = 824 $[M + H]^+$。

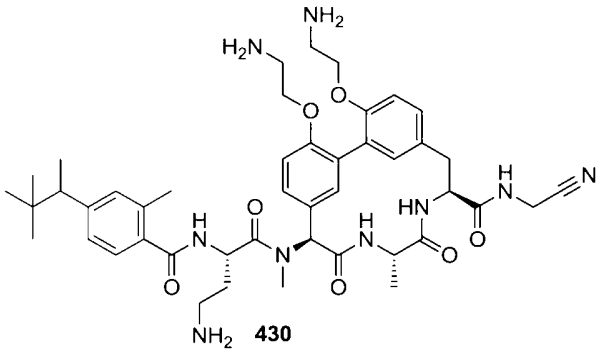
實例**333** 合成化合物**429**



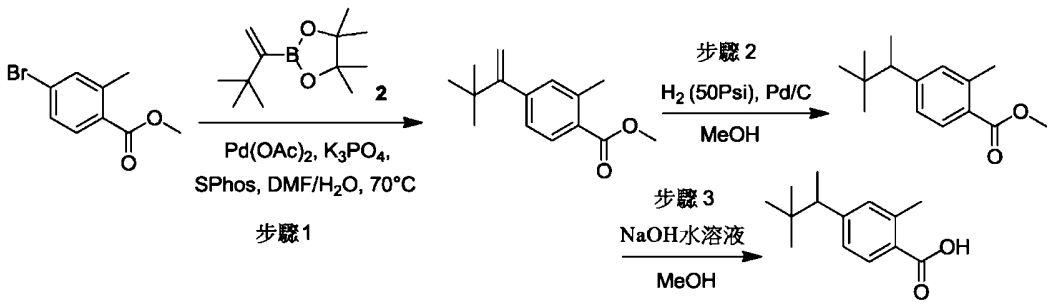
429

化合物429 (甲酸鹽)係利用實例47 (化合物141)中之方法製備，不過在鈴木偶合中使用(E)-苯乙烯基硼酸。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.705 min, $[M+H]^+$ = 858.9。

實例**334**：合成化合物**430**



430



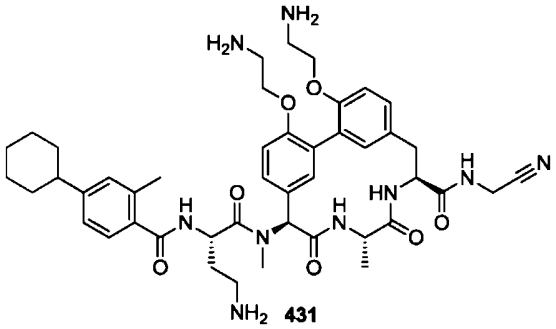
步驟1：向乙酸鈀(II)(29.4 mg，0.13 mmol)、2-(3,3-二甲基丁-1-烯-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼喃(328.6 mg，1.57 mmol)、磷酸三鉀(695.0 mg，3.27 mmol)及SPhos (107.5 mg，0.26 mmol)於DMF (3 mL)及水(0.3 mL)中之混合物中添加4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(300 mg，1.31 mmol)。在氮氣下，在70℃下將所得混合物加熱16小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物並用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾液。殘餘物藉由製備型TLC(10%乙酸乙酯於石油醚中)純化，得到呈無色油狀之4-(3,3-二甲基丁-1-烯-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(246 mg，80.9%產率)。

步驟2：在H_2 (50 psi)下，在15℃下將4-(3,3-二甲基丁-1-烯-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(246 mg，1.06 mmol)及10%鈀/碳 (56.3 mg，0.05 mmol)於甲醇(15 mL)中之混合物攪拌16小時。濾出催化劑且蒸發溶劑，得到呈白色固體狀之4-(3,3-二甲基丁-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(220 mg，88.7%產率)。

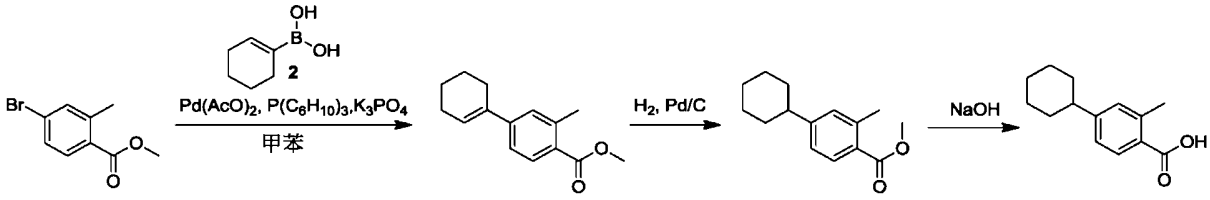
步驟3：根據通用方法NaOH使4-(3,3-二甲基丁-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(220.0 mg，0.94 mmol)水解，得到呈白色固體狀之4-(3,3-二甲基丁-2-基)-2-甲基苯甲酸(190 mg，91.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 - 6.93 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.51 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.81 (s, 9H)。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物430(甲酸鹽)。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.721 min, $[M + H]^+$ = 840.5。

實例**335**：合成化合物**431**



431



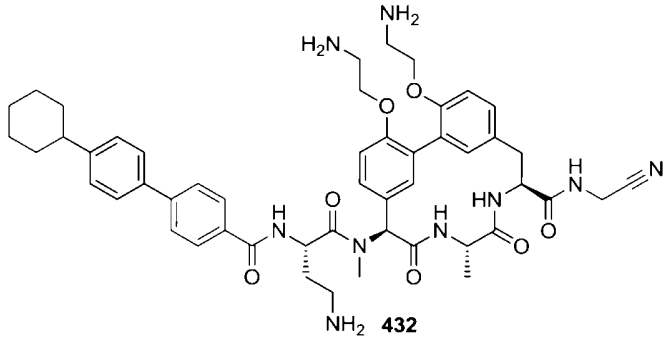
在N_2下，在120℃下將4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(50.0 mg，0.22 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀二氯化物(16.0 mg，0.02 mmol)、碳酸鉀(60.3 mg，0.44 mmol)及1-環己烯-1-基硼酸(41.2 mg，0.33 mmol)於甲苯(5 mL)中之混合物攪拌2小時並蒸發至乾。將殘餘物溶解於EtOAc (20 mL)中，用水(20 mL × 2)及鹽水(20 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(5% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.7)純化，得到呈無色油狀之4-(環己烯-1-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(40 mg，79.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H) , 6.23-6.21 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.41 - 2.39 (m, 2H), 2.23-2.21 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H)。

4-環己基-2-甲基苯甲酸係利用通用方法氫化及NaOH，由4-(環己烯-1-基)-2-甲基苯甲酸甲酯製備。

利用實例7 (化合物101)中之方法，由4-環己基-2-甲基苯甲酸製備出

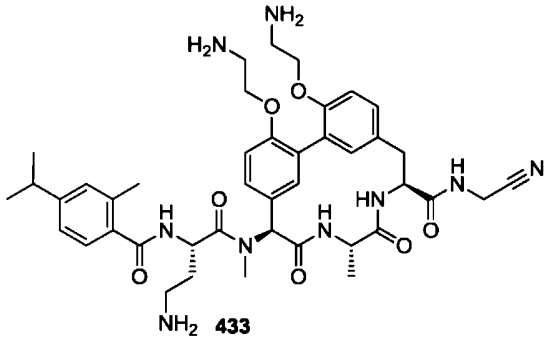
呈白色固體狀之化合物431 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.565 min, $[M + H]^+$ = 838.3。

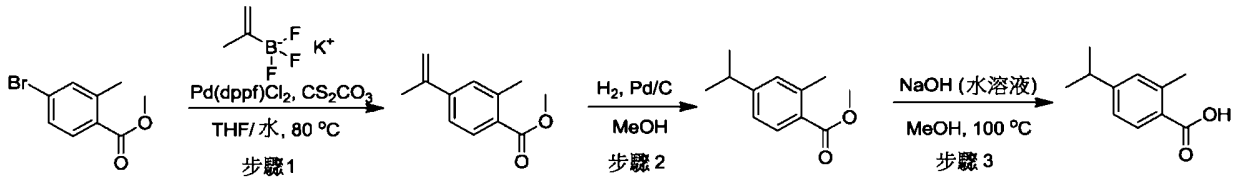
實例**336**：合成化合物**432**



利用與實例47 (化合物141)類似之方法，由4'-溴-[1,1'-聯苯]-4-甲酸甲酯及環己-1-烯-1-基硼酸製備出呈白色固體狀之化合物432 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.783 min, $[M+H]^+$ = 900.5。

實例**337**：合成化合物**433**





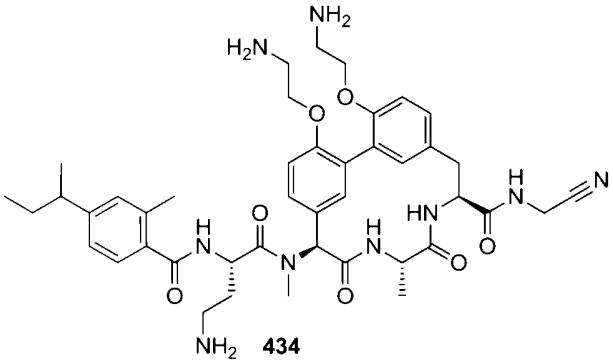
步驟1：在80℃下，將4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(2.29 g，10.0 mmol)、碳酸銫(6.51 g，20.0 mmol)、異丙烯基三氟硼酸鉀 (2.96 g，20.0 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀二氯化物(0.73 g，1 mmol)於四氫呋喃(100 mL)及水(5 mL)中之混合物攪拌2小時。冷卻後，將反應物蒸發至乾。將殘餘物溶解於EtOAc (30 mL)中，用水(20 mL × 2)及鹽水

(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮。粗品藉由急驟管柱層析法(1% EtOAc於石油醚中)純化，得到2-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯(1.8 g，94.6%產率)。

步驟2及3：如先前所描述使2-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯氫化並水解，得到呈黃色固體狀之4-異丙基-2-甲基苯甲酸(340 mg，96.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.02 (d, ***J*** = 8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.28 (d, ***J*** = 7.2 Hz, 6H)。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物433 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.657 min, $[M + H]^+$ = 798.5。

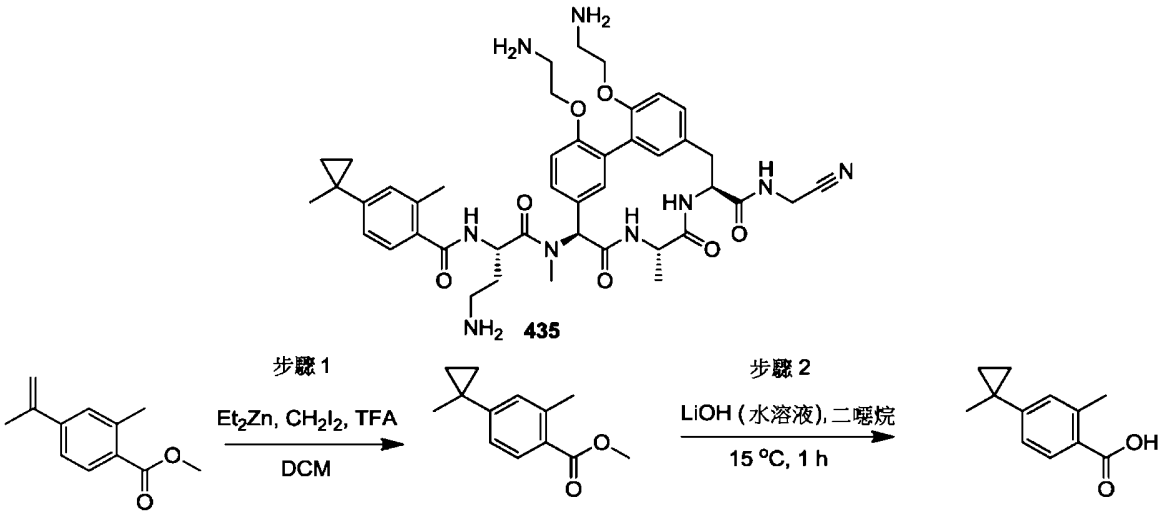
實例**338**：合成化合物**434**



434

利用與實例433中相同之方法製備出呈白色固體狀之化合物434 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.694 min, $[M + H]^+$ = 812.5。

實例**339**：合成化合物**435**

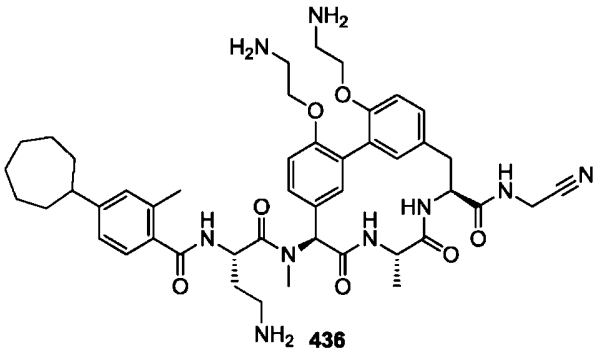


在0℃下，向2-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯(1.0 g，5.26 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中添加二乙基鋅(1 M之甲苯溶液；157.7 mL，157.7 mmol)，隨後添加二碘甲烷(6.35 mL，78.85 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。使反應物升溫至20℃並攪拌16小時，用NH_4Cl水溶液淬滅並用EtOAc (50 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(1% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.7)純化得到DP與STM之混合物，藉由製備型HPLC (乙腈67-77% /含0.1% TFA之水)分離，得到呈無色油狀之2-甲基-4-(1-甲基環丙基)苯甲酸甲酯(80 mg，7.5%產率)。

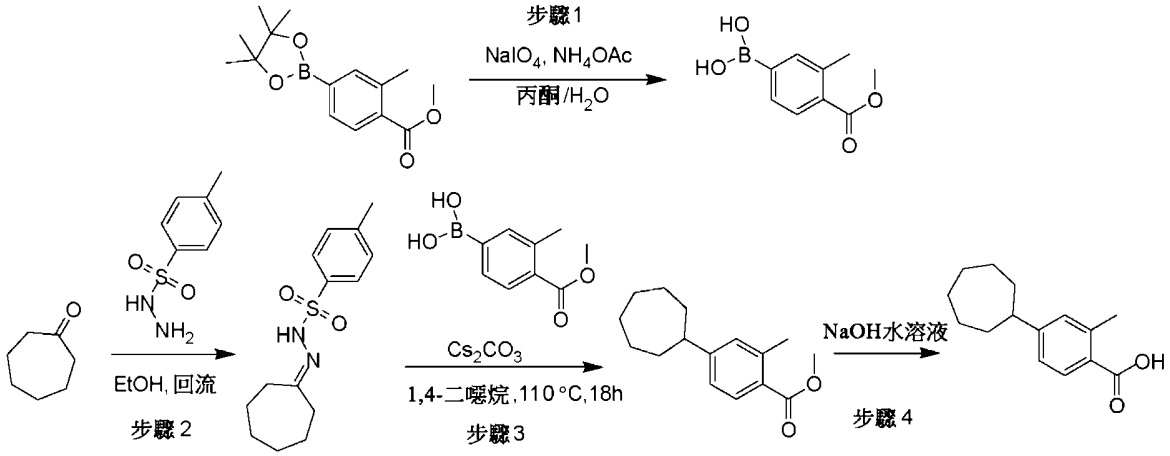
照例(通用方法NaOH)使2-甲基-4-(1-甲基環丙基)苯甲酸甲酯(80.0 mg，0.39 mmol)水解，得到呈白色固體狀之2-甲基-4-(1-甲基環丙基)苯甲酸(70 mg，93.9%產率)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 0.95 - 0.85 (m, 2H), 0.85 - 0.75 (m, 2H)。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物435 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.557 min, $[M + H]^+$ = 810.3。

實例**340**：合成化合物**436**



436



步驟1：在20℃下，將2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲酸甲酯(400.0 mg，1.45 mmol)、高碘酸鈉(309.8 mg，1.45 mmol)及乙酸銨(800.0 mg，10.38 mmol)於丙酮(8 mL)及水(4 mL)中之混合物攪拌16小時，並蒸發至乾。將殘餘物溶解於EtOAc (20 mL)中，用水(20 mL × 2)及鹽水(20 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(33%乙酸乙酯於石油醚中)純化，得到呈白色固體狀之(4-甲氧基羰基-3-甲基-苯基)硼酸(200 mg，71.2%產率)。

步驟2：在60℃下將環庚酮(2000.0 mg，17.83 mmol)及4-甲基苯磺醯肼(3320 mg，17.83 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液攪拌16小時。反應物再用乙醇(10 mL)稀釋並過濾。濃縮濾液，得到呈白色固體狀之N-(亞環庚基胺基)-4-甲基-苯磺醯胺(4000 mg，80%產率)。

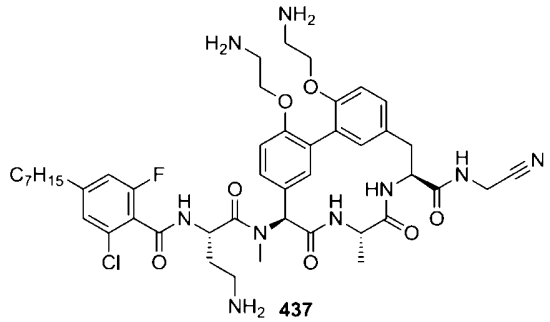
步驟3：在N_2保護下，在110℃下將碳酸銫(313.8 mg，0.96 mmol)、

(4-甲氧基羰基-3-甲基-苯基)硼酸(186.8 mg，0.96 mmol)及N-(亞環庚基胺基)-4-甲基-苯磺醯胺(180.0 mg，0.64 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之混合物攪拌16小時，並蒸發至乾。將殘餘物溶解於EtOAc (30 mL)中，用水(30 mL × 2)及鹽水(30 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(10% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.6)純化，得到呈無色油狀之4-環庚基-2-甲基苯甲酸甲酯(80 mg，50.6%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.976 min, $[M + H]^+$ = 246.9。

步驟4：如先前描述(通用方法NaOH)使4-環庚基-2-甲基苯甲酸甲酯水解，得到4-環庚基-2-甲基苯甲酸。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物436 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.654 min, $[M + H]^+$ = 852.4。

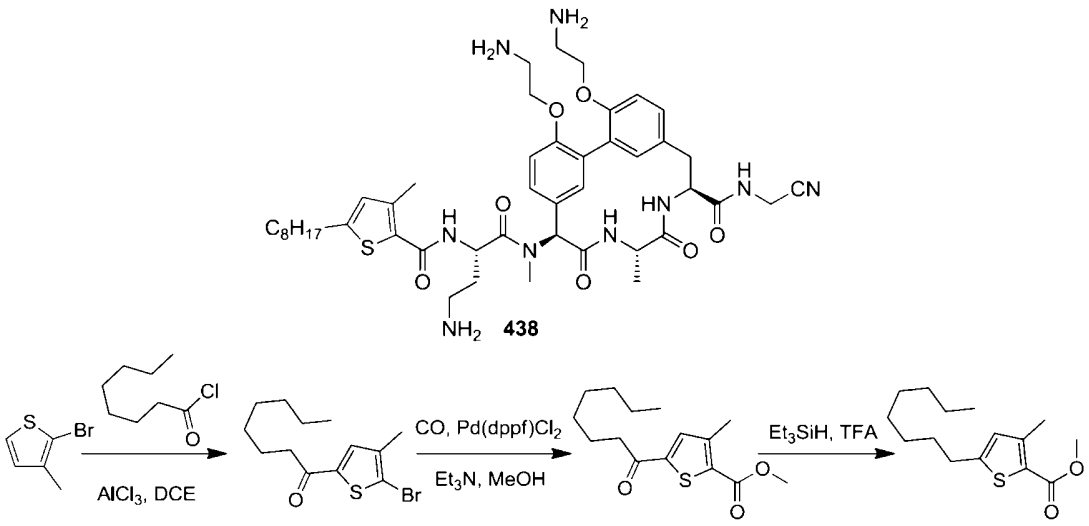
實例**341**：合成化合物**437**



437

化合物437 (甲酸鹽)係利用實例340 (化合物436)及實例195 (化合物290)中之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.625 min, $[M+H]^+$ = 892.4。

實例**342A**：合成化合物**438**



步驟1：向2-溴-3-甲基-噻吩(226.7 mg，1.28 mmol)及氯化鋁(375.6 mg，2.82 mmol)於1,2-二氯乙烷(3 mL)中之混合物中添加辛醯氯(229.1 mg，1.41 mmol)並在20℃下攪拌12小時。LCMS (5-95AB/1.5min): RT =0.991 min, $[M+H]^+$302.9顯示45% DP。將混合物傾於冰上並用EtOAc (30 mL)萃取。有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(5% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.5)純化，得到呈黃色油狀之1-(5-溴-4-甲基-2-噻吩基)辛-1-酮(160 mg，41.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60 (s, 1H), 2.86 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.67 (quint, J = 7.3 Hz, 2H), 1.43 - 1.22 (m, 8H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

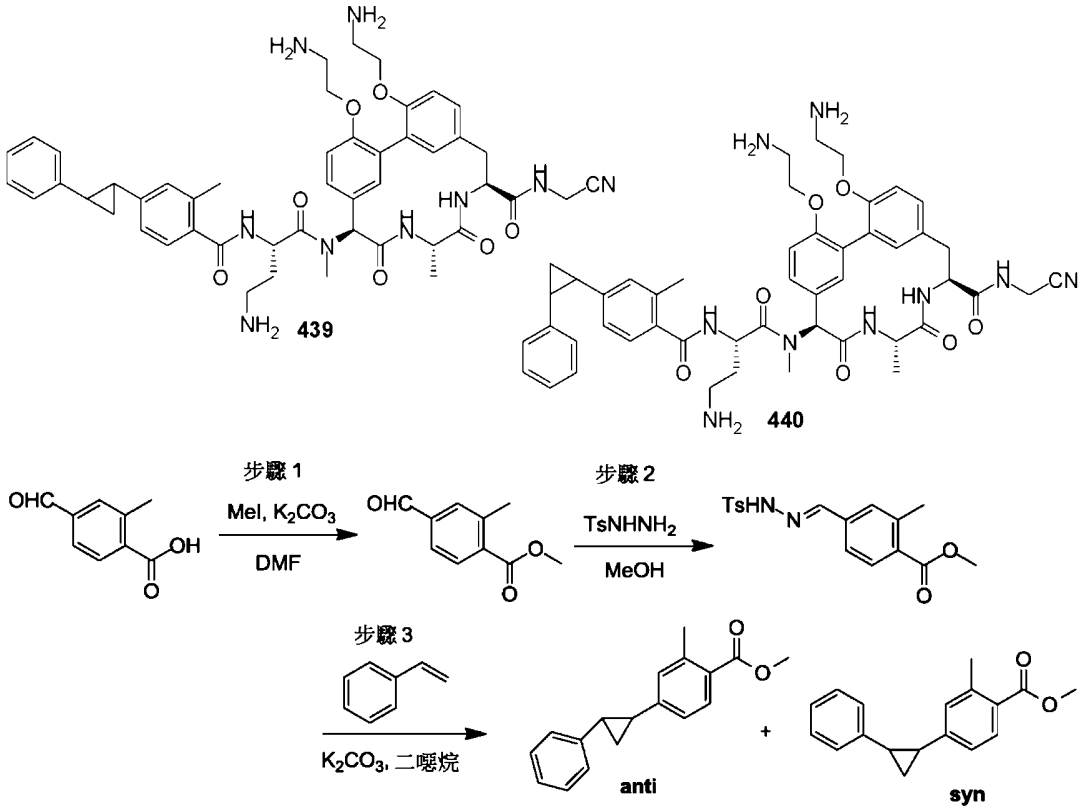
步驟2：用1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀二氯化物(38.6 mg，0.05 mmol)處理1-(5-溴-4-甲基-2-噻吩基)辛-1-酮(160.0 mg，0.53 mmol)及三乙胺(0.22 mL，1.58 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液。在CO (45 psi)下，在80℃下攪拌所得混合物10小時並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(7%乙酸乙酯於石油中)純化，得到呈無色油狀之3-甲基-5-辛醯基-噻吩-2-甲酸甲酯(120 mg，80.5%產率)。

步驟3：向3-甲基-5-辛醯基-噻吩-2-甲酸甲酯(50.0 mg，0.18 mmol)於2,2,2-三氟乙酸(1 mL)中之溶液中逐滴添加三乙基矽烷(82.4 mg，0.71

mmol)。在20℃下攪拌混合物16小時並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(5% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.6)純化，得到呈黃色油狀之3-甲基-5-辛基-噻吩-2-甲酸甲酯(38 mg，80%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): RT = 1.180 min, $[M+H]^+$ = 269.1。

化合物438 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.785 min, $[M+H]^+$ = 874.4。

實例**342B**：合成化合物**439**及化合物**440**



步驟1：在30℃下，向4-甲醯基-2-甲基苯甲酸(450.0 mg，2.74 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (1.13 g，8.22 mmol)及碘甲烷(1.3 mL，20.85 mmol)並攪拌10小時。用1N HCl (15 mL)稀釋反應物並用EtOAc (50 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(5% EtOAc於石油中)純化，得到呈黃色油狀之4-甲醯基-2-甲基苯甲酸甲酯(400 mg，81.9%

產率)。

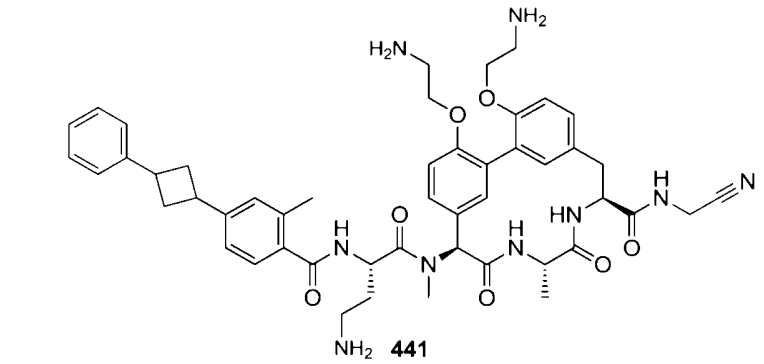
步驟2：在60℃下，向甲苯磺醯肼(418.1 mg，2.24 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液中逐滴添加4-甲醯基-2-甲基苯甲酸甲酯(400.0 mg，2.24 mmol)並在60℃下攪拌2小時。濃縮溶液，得到呈白色固體狀之粗2-甲基-4-((2-甲苯磺醯亞肼基)甲基)苯甲酸甲酯(580.0 mg)，直接用於下一步驟中。

步驟3：向2-甲基-4-((2-甲苯磺醯亞肼基)甲基)苯甲酸甲酯(580.0 mg，1.67 mmol)於二噁烷(4 mL)中之溶液中添加苯乙烯(348.8 mg，3.35 mmol)及碳酸鉀(347.1 mg，2.51 mmol)。用水(10 mL)淬滅反應並用EtOAc (20 mL × 3)萃取。合併之有機層用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。殘餘物先藉由製備型TLC(8%乙酸乙酯於石油醚中)，接著藉由反相層析法(乙腈70-100/含0.225%甲酸之水)純化，得到(±)-對側-2-甲基-4-(2-苯基環丙基)苯甲酸甲酯(91 mg，20.4%產率)及(±)-同側-2-甲基-4-(2-苯基環丙基)苯甲酸甲酯(40 mg，9%產率)，均呈無色油狀。

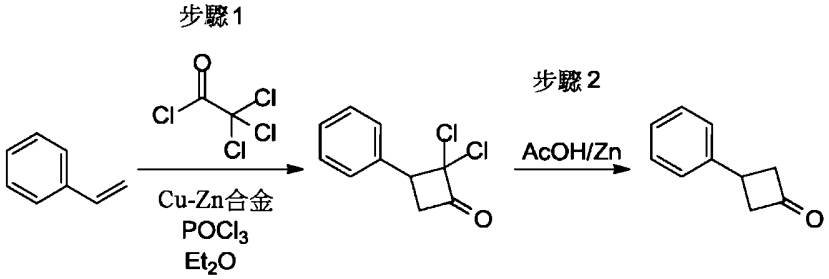
化合物439 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.715 min, $[M+H]^+$ = 872.9。

化合物440 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.708 min, $[M+H]^+$ = 872.6。

實例**343A**：合成化合物**441**



441



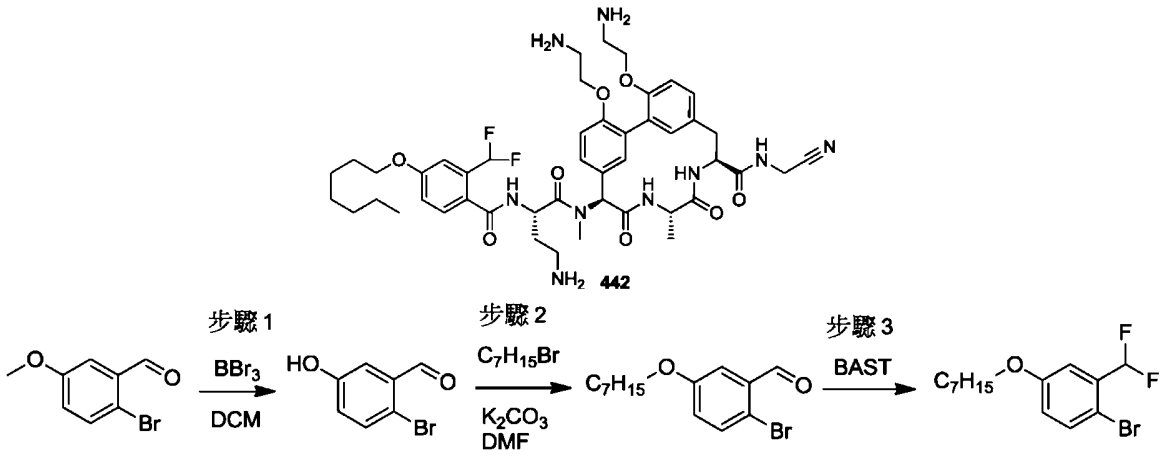
步驟1：將三氯乙醯氯(9091.5 mg，50 mmol)及氧氯化磷(5.47 g，35.67 mmol)於乙醚(25 mL)中之溶液逐滴添加至苯乙烯(2603.8 mg，25 mmol)及鋅-銅偶(4.9 g，75 mmol)於乙醚(50 mL)中之溶液中。在50℃下攪拌所得溶液2小時，接著在室溫下攪拌隔夜。經矽藻土過濾所得混合物並用乙醚(60 mL)洗滌。向濾液中添加己烷(200 mL)並在室溫下輕柔攪拌1小時。過濾懸浮液且減壓濃縮濾液，得到呈黃色油狀之粗2,2-二氯-3-苯基-環丁酮(4.2 g，78.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46-7.39 (m, 3H), 7.38-7.30 (m, 2H), 4.25 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 17.6, 10.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 17.6, 10.0 Hz, 1H)。

步驟2：向2,2-二氯-3-苯基-環丁酮(4.2 g，19.53 mmol)於AcOH (50 mL，19.53 mmol)中之溶液中添加鋅粉(5.11 g，78.11 mmol)並在100℃下攪拌12小時。用水(100 mL)稀釋混合物並用石油醚 (50 mL ×4)萃取。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$ (30 mL × 4)及鹽水(30 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(5% EtOAc於石油醚中)純化，得到呈黃色油狀之3-苯基環丁酮(1.1 g，38.5%產率)。^{1}H NMR (400

MHz, $CDCl_3$): δ 7.38-7.25 (m, 5H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H)。

化合物441 (甲酸鹽)係利用實例340 (化合物436) 中之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.719 min, $[M+H]^+$ = 886.5。

實例**343B**：合成化合物**442**



步驟1：在0℃下，向2-溴-5-甲氧基苯甲醛(2000.0 mg，9.3 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物中緩慢添加三溴化硼(2M之DCM溶液；4.65 mL，9.3 mmol)。使反應物升溫至25℃並攪拌3小時。在0℃下，用水(10 mL)淬滅反應並用EtOAc (50 mL)萃取。有機層用水(50 mL × 2)及鹽水(50 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(石油醚)純化，得到呈無色油狀之2-溴-5-羥基苯甲醛(1.7 g，90.9%產率)。

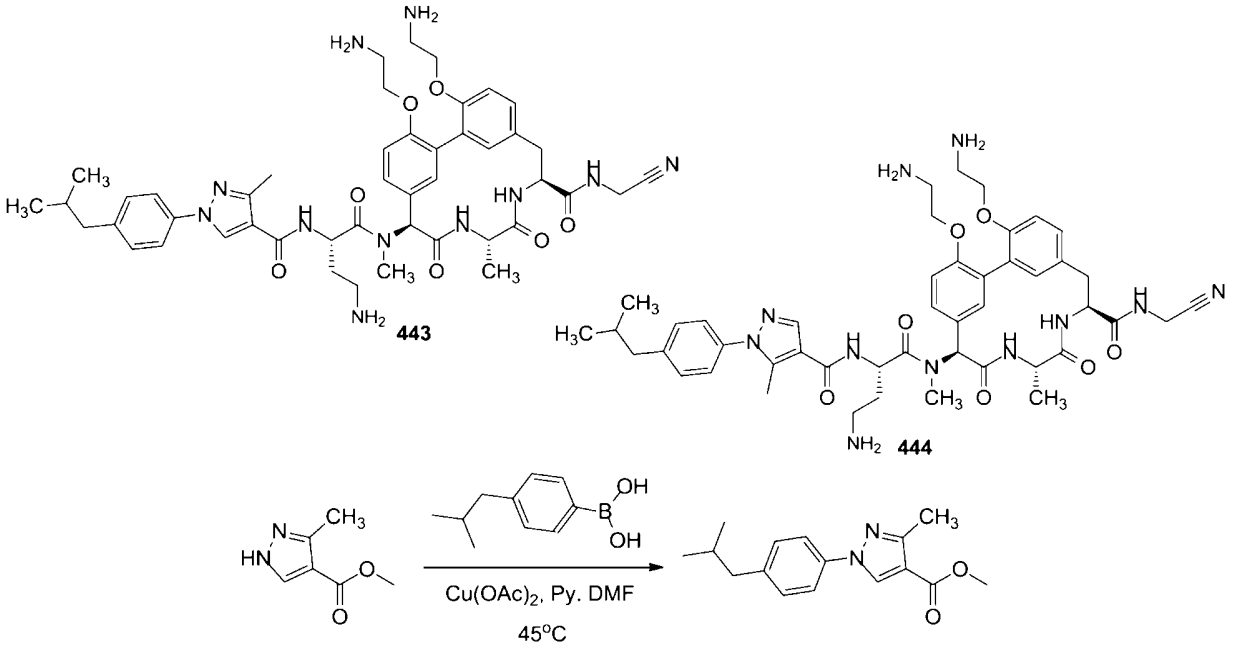
步驟2：向2-溴-5-羥基苯甲醛(100.0 mg，0.50 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加 1-溴庚烷(267.3 mg，1.49 mmol)及碳酸鉀(206.3 mg，1.49 mmol)。在20℃下攪拌混合物16小時並濃縮至乾。將殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中，用水(50 mL × 2)及鹽水(50 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(10% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.3)純化，得到呈黃色油狀之2-溴-5-(庚氧基)苯甲醛(100 mg，67.2%產

率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.32 (s, 1H), 7.52 (d, ***J*** = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, ***J*** = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, ***J*** = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 3.99 (t, ***J*** = 6.6 Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.50 - 1.20 (m, 8H), 0.90 (t, ***J*** = 6.8 Hz, 3H)。

步驟3：在80℃下，將2-溴-5-(庚氧基)苯甲醛(100.0 mg，0.33 mmol)於deoxo-fluor (2.0 mL，1 mmol)中之混合物攪拌16小時並濃縮至乾。將殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中，用水(50 mL × 2)及鹽水(50 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(5% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.3)純化，得到呈黃色油狀之1-溴-2-(二氟甲基)-4-(庚氧基)苯(80 mg，74.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44 (d, ***J*** = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, ***J*** = 3.2 Hz, 1H), 7.00-6.70 (m, 2H), 3.94 (t, ***J*** = 6.6 Hz, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.50 - 1.20 (m, 8H), 0.88 (t, ***J*** = 6.6 Hz, 3H)。

化合物442 (甲酸鹽)係利用實例170 (化合物265)中之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.781 min, $[M+H]^+$ = 906.4。

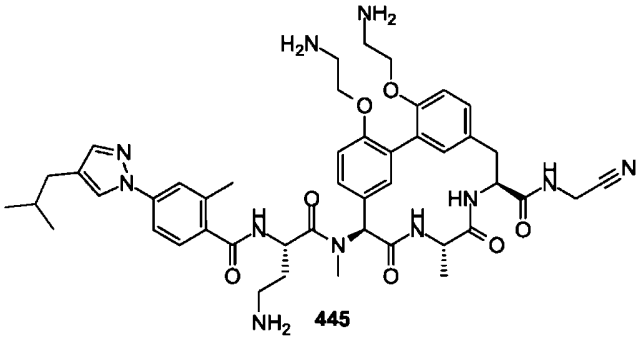
實例**344**：合成化合物**443**及化合物**444**

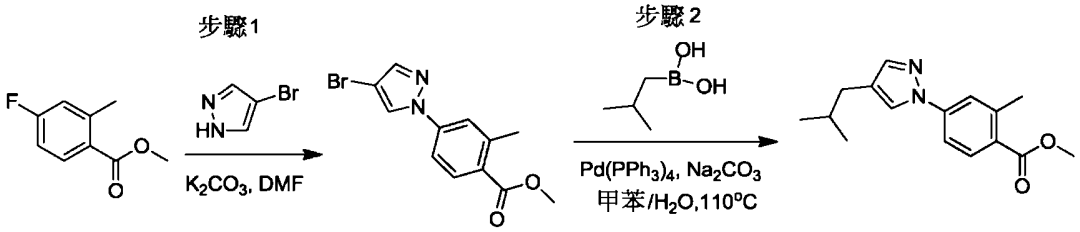


在25℃下，將3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(250.0 mg，1.78 mmol)、4-異丁基苯基硼酸(412.9 mg，2.32 mmol)、吡啶(282.2 mg，3.57 mmol)及乙酸銅 (II) (486.0 mg，2.68 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(6 mL)中之混合物攪拌14小時。用EtOAc (120 mL)稀釋反應物，用鹽水(50 mL × 3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(20% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.45)純化，得到呈白色固體狀之1-(4-異丁基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(350 mg，72%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.996 min, $[M+H]^+$ = 272.9。

化合物443及化合物444 (甲酸鹽)係利用實例5及實例7中之方法製備。在TFA保護基脫除之前，在製備型TLC上分離異構體。化合物443之資料：LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.726 min, $[M+H]^+$ = 878.5。化合物444之資料：LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.720 min, $[M+H]^+$ = 878.5。

實例**345**：合成化合物**445**





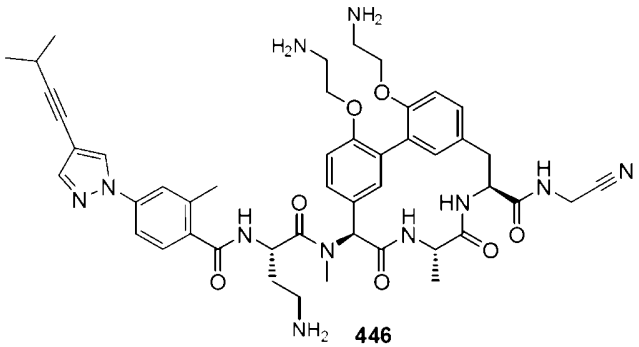
步驟1：在70℃下，將4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(300.0 mg，1.78 mmol)、4-溴-1H-吡唑(393.3 mg，2.68 mmol)及碳酸鉀(739.7 mg，5.35

mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之混合物攪拌12小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物並用EtOAc (100 mL × 3)萃取。合併之有機層用水(50 mL × 2)及鹽水(50 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(20% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.5)純化，得到呈白色固體狀之4-(4-溴吡唑-1-基)-2-甲基-苯甲酸甲酯(200 mg，38%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.87 (s, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。

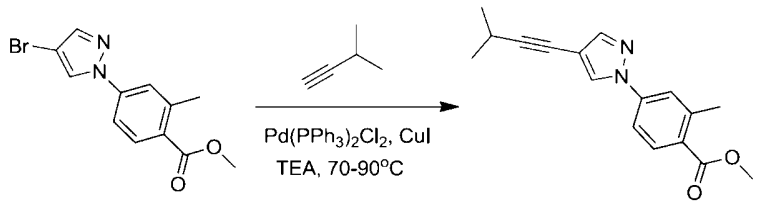
步驟2：在110℃下，將4-(4-溴吡唑-1-基)-2-甲基-苯甲酸甲酯(200.0 mg，0.68 mmol)、異丁基硼酸(345.41 mg，3.39 mmol)、碳酸鈉(359.1 mg，3.39 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (783.1 mg，0.68 mmol)於甲苯(5 mL)及水(1 mL)中之混合物攪拌12小時並過濾。濃縮濾液並藉由製備型TLC(30% EtOAc於石油中，Rf = 0.7)純化，得到呈白色固體狀之4-(4-異丁基吡唑-1-基)-2-甲基-苯甲酸甲酯(40 mg，21.7%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 1.010 min, $[M+H]^+$ = 272.9。

化合物445 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.585 min, $[M+H]^+$ = 878.5。

實例**346**：合成化合物**446**



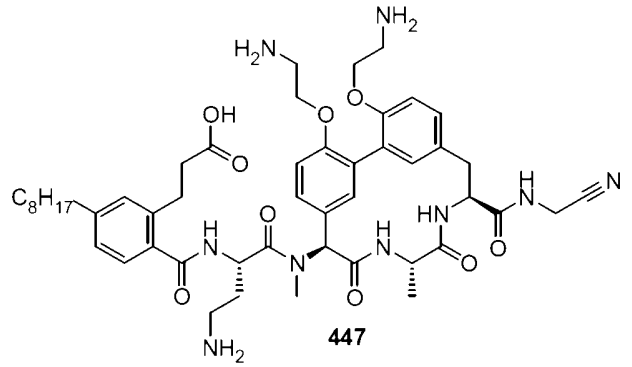
446



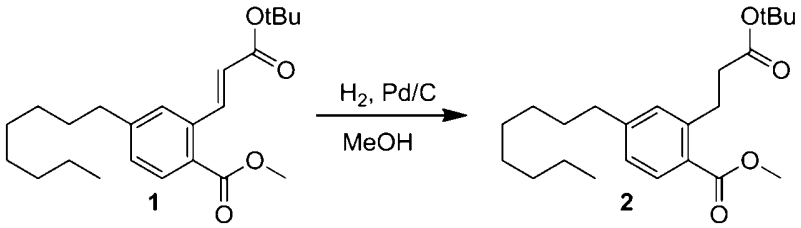
在氮氣下，在100℃下將4-(4-溴吡唑-1-基)-2-甲基-苯甲酸甲酯(150.0 mg，0.51 mmol)、雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物(17.9 mg，0.03 mmol)、3-甲基-1-丁炔(103.9 mg，1.52 mmol)及碘化銅(I)(4.9 mg，0.03 mmol)於三乙胺(4.19 mL，30.03 mmol)中之混合物攪拌18小時。用水(10 mL)淬滅反應並用二氯甲烷(10 mL × 3)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(10 mL × 2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之2-甲基-4-[4-(3-甲基丁-1-炔基)吡唑-1-基]苯甲酸甲酯(35 mg，24.4%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 1.014 min, $[M+H]^+$ = 283.2。

化合物446 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.709 min, $[M+H]^+$ = 888.6。

實例**347**：合成化合物**447**



447

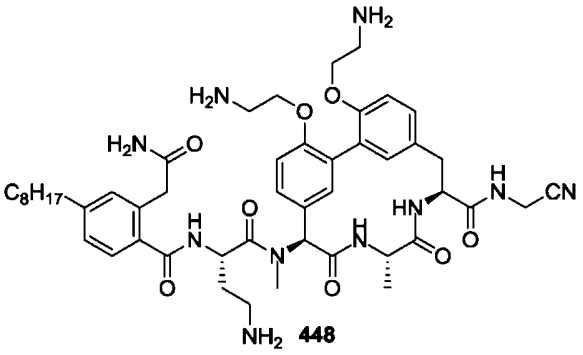


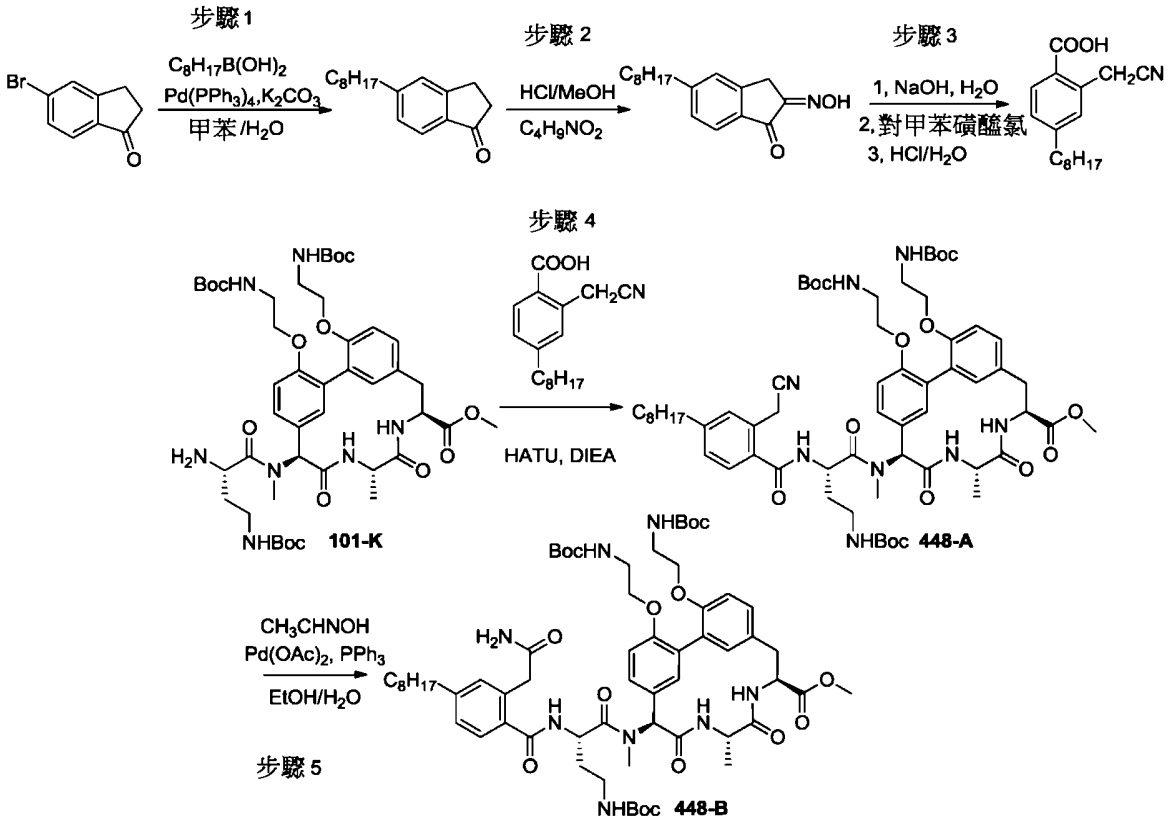
1 2

化合物447 (甲酸鹽)係利用實例318 (化合物414) 中之方法製備，不

過使2-[(E)-3-第三丁氧基-3-側氧基-丙-1-烯基]-4-辛基-苯甲酸甲酯經歷標準氫化條件(實例4)，得到2-(3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基)-4-辛基苯甲酸甲酯。LCMS (方法5-95 AB, ESI): RT = 0.768 min, $[M+H]^+$ = 926.6。

實例**348**：合成化合物**448**





步驟1：在N_2下，在100℃下將5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(1.0 g，4.7 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (274 mg，0.24 mmol)、K_2CO_3 (1.3 g，9.5 mmol)及辛基酮酸(1.1 g，7.1 mmol)於甲苯(15 mL)及H_2O (1mL)中之溶液攪拌16小時。向反應混合物中添加EtOAc (100 mL)，用鹽水(100 mL)洗滌。有

機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈黃色油狀之5-辛基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(1.1 g，95%產率)。

步驟2：向5-辛基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(1.1 g，4.5 mmol)於Et_2O (15 mL)中之溶液中添加4M HCl/MeOH (5 mL)，隨後添加1-硝基丁烷(511 mg，5.0 mmol)於Et_2O (15 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌混合物2小時。接著收集所得沈澱，用Et_2O洗滌並乾燥，得到呈黃色固體狀之2-(羥基亞胺基)-5-辛基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(800 mg，65%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.920, $[M + H]^+$ = 274.0。

步驟3：將2-(羥基亞胺基)-5-辛基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(800 mg，2.9 mmol)及TsOH (725 mg，3.8 mmol)於H_2O (10 mL)中之溶液加熱至50℃，隨後添加NaOH (468 mg，11.7 mmol)。所得混合物再加熱至80℃，再保持15分鐘。冷卻至室溫後，自混合物移除沈澱且濾液用濃HCl酸化。收集所得沈澱且藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈黃色固體狀之2-(氰基甲基)-4-辛基苯甲酸(700 mg，87.5%產率)。

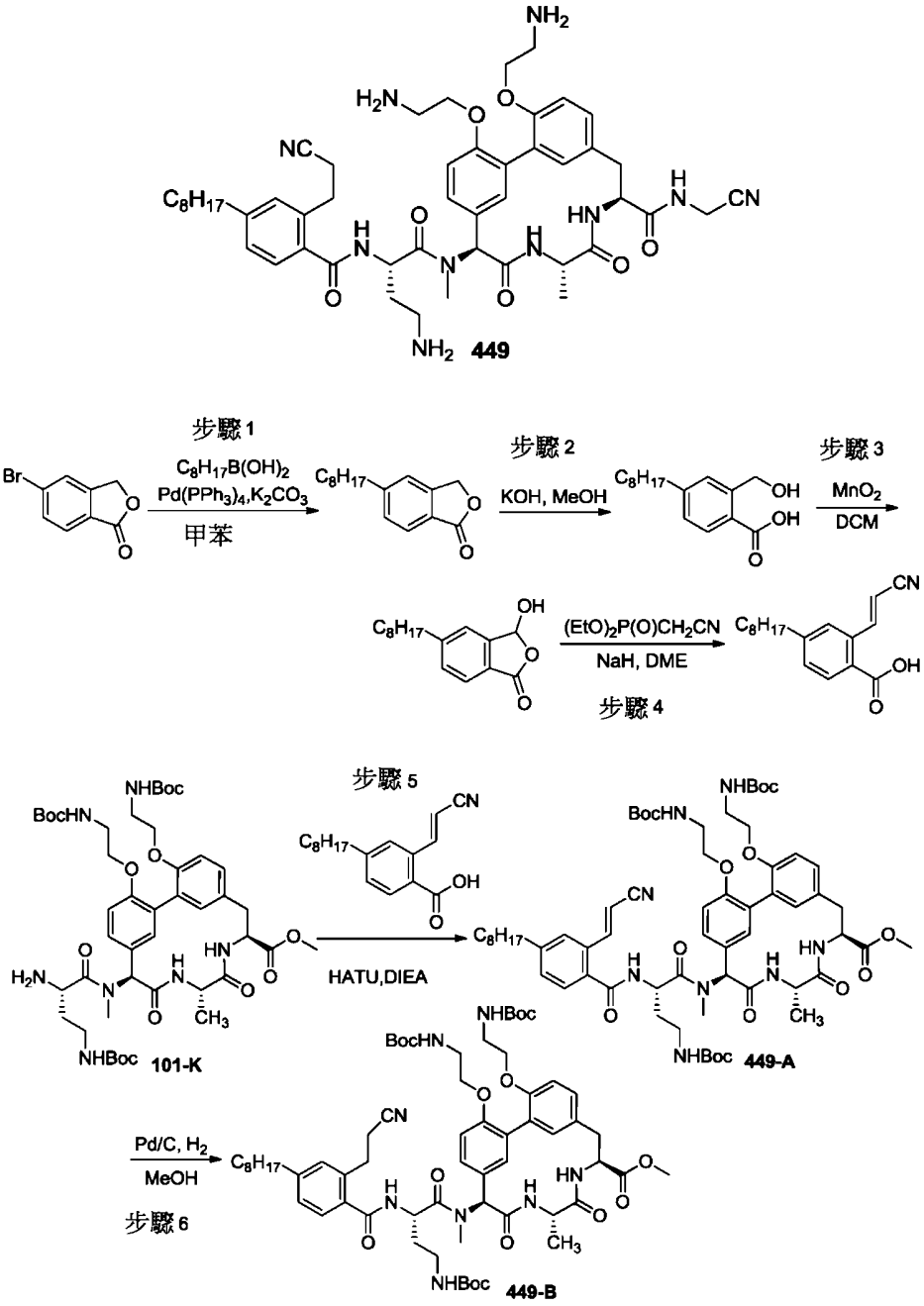
步驟4：將典型醯胺偶合 (HATU/DIEA)程序應用於化合物101-K (100 mg，0.11 mmol)及2-(氰基甲基)-4-辛基苯甲酸(39 mg，0.14 mmol)，利用先前所描述之方法，得到呈白色固體狀之化合物449-A (120 mg，94%產率)。

步驟5：向化合物449-A (120 mg，0.10 mmol)於EtOH/H_2O (3.0 mL，v/v=4/1)中之溶液中添加乙醛肟(24 mg，0.41 mmol)、催化量之Ph_3P (5.4 mg)及$Pd(OAc)_2$ (0.5 mg)且在N_2下，在80℃下攪拌混合物3小時。將H_2O (15 mL)添加至反應物中且用EtOAc (15 mL × 3)萃取混合物。合併之有機層用Na_2SO_4乾燥並濃縮，得到呈黃色固體狀之化合物

449-B (110 mg，90.3%產率)，直接用於下一步驟中。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.964, $[M + H]^+$ = 1187.6。

化合物448 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.630, $[M + H]^+$ = 911.6；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.47 (brs, 2H, HCOOH), 7.50 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 4H), 7.11 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.37(s, 1H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.81-4.75 (m, 2H), 4.28-4.19 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.37-3.35(m, 1H), 3.27-3.10 (m, 7H), 2.94 (s, 3H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.43-1.23 (m, 13H), 0.89 (t, *J*=6.8 Hz, 3H)。

實例**349**：合成化合物**449**



步驟1：在N_2下，在100℃下將5-溴異苯并呋喃-1(3H)-酮(2.0 g，9.4 mmol)、K_2CO_3 (3.9 g，28.2 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (1.1 g，0.94 mmol)及辛基硼酸(3.0 g，18.8 mmol)於甲苯(40 mL)中之溶液攪拌24小時。向反應混合物中添加EtOAc (100 mL)，用鹽水(100 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈無色油狀之5-辛基異苯并呋喃-1(3H)-酮(1.26 g，54%產率)。

步驟2：在室溫下，向5-辛基異苯并呋喃-1(3H)-酮(1.26 g，5.1 mmol)於MeOH (22 mL)中之溶液中添加KOH (430 mg，7.7mmol)且在攪拌下，將反應混合物加熱至70℃並在相同溫度下攪拌6小時。移除揮發性物質且用水(20 mL)再溶解殘餘物，接著用1M $KHSO_4$溶液酸化至pH=4。收集所得沈澱，用水洗滌並在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之2-(羥基甲基)-4-辛基苯甲酸(852 mg，63.1%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.977, $M+Na^+$ = 287.9。

步驟3：向2-(羥基甲基)-4-辛基苯甲酸(752 mg，3.0 mmol)於DCM (18 mL)中之溶液中添加MnO_2 (2.6 g，30 mmol)且混合物在室溫下攪拌5小時。接著濃縮濾液，得到呈黃色油狀之3-羥基-5-辛基異苯并呋喃-1(3H)-酮(565 mg，71.7%產率)，直接用於下一步驟中。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.982, $[M + H]^+$ = 262.9。

步驟4：在0℃下，向3-羥基-5-辛基異苯并呋喃-1(3H)-酮(565 mg，2.15 mmol)及氰基甲基膦酸二乙酯(382 mg，2.15 mmol)於DME (11 mL)中之溶液中添加含60% NaH之油(172 mg，4.30 mmol)並在相同溫度下攪拌混合物1小時。用H_2O (30 mL)淬滅反應混合物，藉由EtOAc (30 mL × 2)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由HPLC純化，得到呈白色固體狀之(E)-2-(2-氰基乙烯基)-4-辛基苯甲酸(60 mg，9.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, ***J***=16 Hz, 1H), 8.05 (d, ***J***=8 Hz, 1H), 7.34-7.31(m, 2H), 5.77 (d, ***J***=16 Hz, 1H), 2.67 (t, J=8.0 Hz, 2H), 1.69-1.66 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 10H), 0.87 (t, ***J***=6.8 Hz, 3H)。

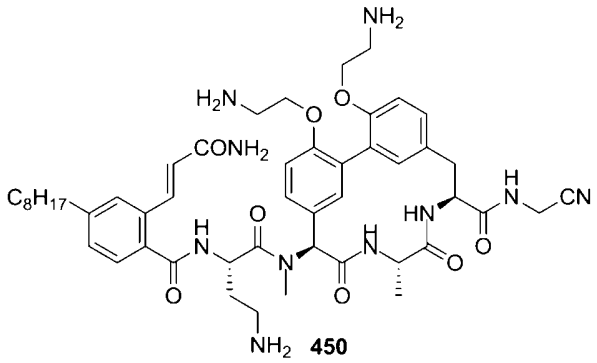
將典型醯胺偶合 (HATU)程序應用於化合物101-K (150 mg，0.16 mmol)及(E)-2-(2-氰基乙烯基)-4-辛基苯甲酸(56 mg，0.20 mmol)，得到

呈白色固體狀之化合物449-A (152 mg，78%產率)。

在H_2下，在室溫下攪拌化合物449-A (122 mg，0.10 mmol)、10% Pd/C (22 mg，0.02 mmol)於MeOH (12 mL)中之溶液。使用LCMS監測反應以確保腈未過度還原。LCMS指示反應完成後，濃縮濾液，得到呈白色固體狀之化合物449-B (116 mg，94.9%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 1.139, $[M + H]^+$ = 1183.8。

化合物449 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.769, $[M + H]^+$ = 907.5。

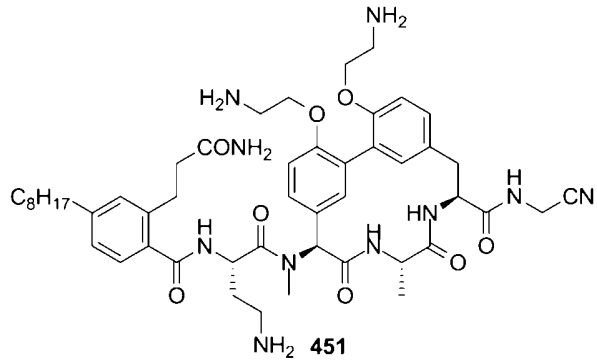
實例**350**：合成化合物**450**



450

化合物450 (游離鹼)係利用與實例348 (化合物448)中類似之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.764, $[M + H]^+$ = 923.5。

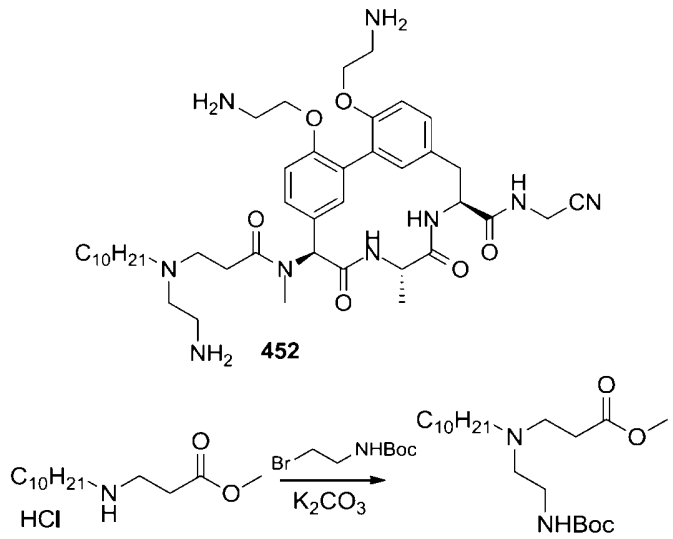
實例**351**：合成化合物**451**



451

化合物451 (游離鹼)係利用與實例348 (化合物448)中類似之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.776, $[M + H]^+$ = 925.8。

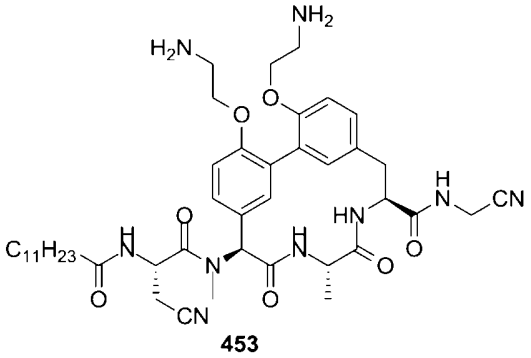
實例**352**：合成化合物**452**

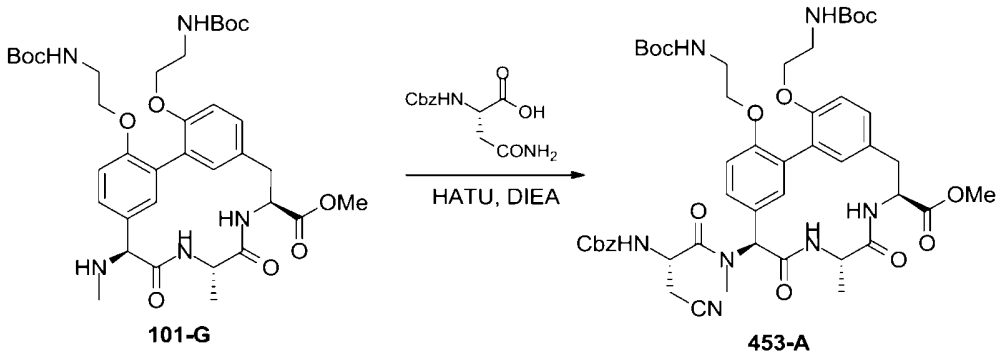


在0℃下，向3-(癸基胺基)丙酸甲酯(380 mg，1.36 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (560 mg，4.07 mmol)及2-溴乙基胺基甲酸第三丁酯(300 mg，1.36 mmol)且在室溫下攪拌混合物48小時。向反應物中添加H_2O (30 mL)，用EtOAc (30 mL × 2)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈無色油狀之3-((2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)(癸基)胺基)丙酸甲酯(166 mg，31.6%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.874, $[M + H]^+$ = 387.3。

化合物452 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.700, $[M + H]^+$ = 792.5。

實例**353**：合成化合物**453**

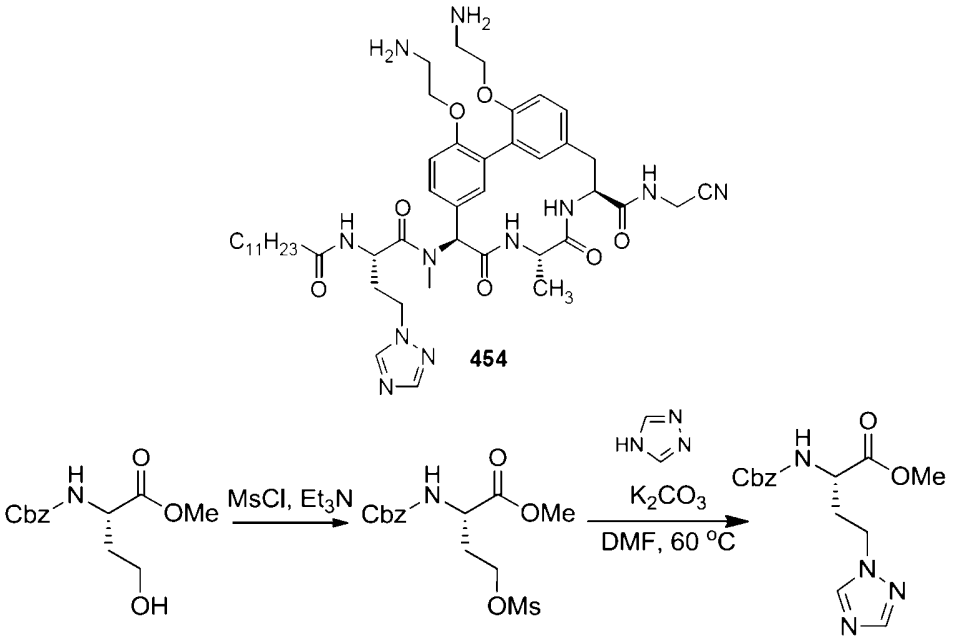




在0℃下，向化合物101-G (300 mg，0.42 mmol)、Cbz-Asn-OH (224 mg，0.84 mmol)、HATU (319 mg，0.84 mmol)、$MgSO_4$ (252 mg，2.1 mmol)於DMF/DCM (20 mL，v/v=1:3)中之混合物中添加DIEA (217 mg，1.68 mmol)且在攪拌下使混合物升溫至室溫並攪拌2小時。移除揮發性物質且殘餘物藉由EtOAc (100 mL)溶解，用鹽水(50 mL × 2)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由製備型TLC純化，得到呈白色固體狀之化合物453-A (100 mg，25.2%產率)。在偶合偶合期間，發生醯胺之脫水。

化合物453 (游離鹼)係利用先前所描述之方法，由化合物453-A製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.686, $[M + H]^+$ = 816.2；^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.27-7.24 (m, 2H), 7.14 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.87 (brs, 1H), 6.79 (brs, 1H), 6.21(s, 1H), 5.18-5.15 (m, 1H), 4.83-4.77 (m, 2H), 4.21-4.17 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.16-3.13 (m, 5H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.28-2.25 (m, 3H), 1.65-1.61 (m, 3H), 1.33-1.29 (m, 18H), 0.90 (t, *J*=6.4 Hz, 3H)。

實例**354**：合成化合物**454**

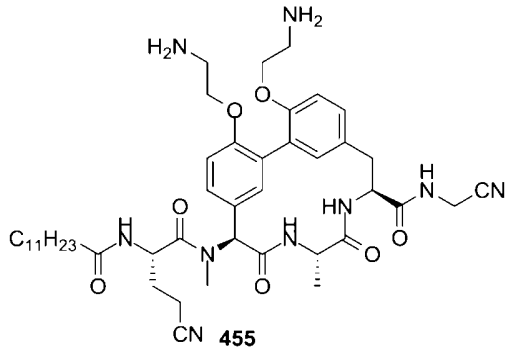


在0℃下，向(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-羥基丁酸甲酯(900 mg，3.4 mmol)及Et_3N (0.94 mL，6.8 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加MsCl (0.39 mL，5.1 mmol)且在攪拌下，使反應物升溫至室溫並在相同溫度下攪拌3小時。用飽和檸檬酸溶液將反應混合物之pH值調至pH=5，用DCM (30 mL × 2)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由HPLC純化，得到呈白色固體狀之(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((甲基磺醯基)氧基)丁酸甲酯(500 mg，43%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.780, $[M + H]^+$ = 345.9。

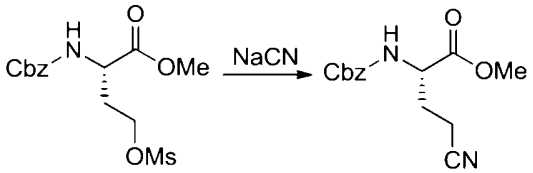
在60℃下，將(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((甲基磺醯基)氧基)丁酸甲酯(200 mg，0.58 mmol)、K_2CO_3 (160 mg，1.16 mmol)、1,2,4-三唑(80.0 mg，1.16 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液攪拌16小時。將水(10 mL)添加至反應物中，接著用EtOAc (20 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且殘餘物藉由製備型TLC純化，得到(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁酸甲酯(100 mg，54.2%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.728, $[M + H]^+$ = 318.9。

化合物454 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.672, $[M + H]^+$ = 872.4；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.51 (s, 1H), 8.49 (brs, 2H, HCOOH), 7.97 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.17 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.86 (brs, 1H), 6.78 (brs, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.80-4.74 (m, 3H), 4.35 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.18 (brs, 6H), 3.16-3.13 (m, 5H), 2.71 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.26 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 3H), 1.34-1.28 (m, 17H), 0.89 (t, *J*=6.8 Hz, 3H)。

實例**355**：合成化合物**455**



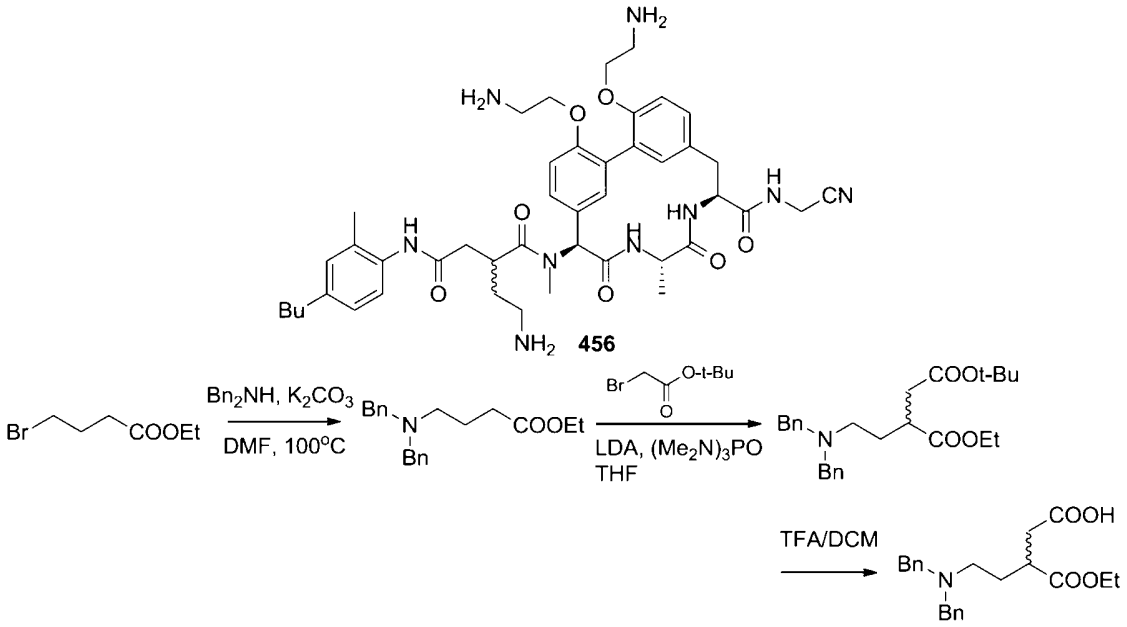
455



在室溫下，向(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-羥基丁酸甲酯(400 mg，1.16 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NaCN (62 mg，1.27 mmol)且在攪拌下，使反應混合物升溫至75℃並在相同溫度下攪拌2小時。移除揮發性物質且殘餘物用EtOAc (40 mL)處理，用鹽水(40 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由製備型TLC純化，得到呈無色油狀之(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-氰基丁酸甲酯(210 mg，65.6%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.779, $M+Na^+$ = 298.9。

化合物455 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.814, $[M + H]^+$ = 830.4。

實例**356**：合成化合物**456**



步驟1：在室溫下，向Bn_2NH (1.0 g，5.1 mmol)及4-溴丁酸乙酯(1.0 g，5.1 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物中添加K_2CO_3 (3.5 g，25.6 mmol)且在100℃下攪拌混合物16小時。向反應混合物中添加EtOAc (50 mL)，用鹽水(50 mL × 3)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物在矽膠急驟管柱上純化，得到呈蒼白色油狀之4-(二苯甲基胺基)丁酸乙酯(520 mg，32.6%產率)。

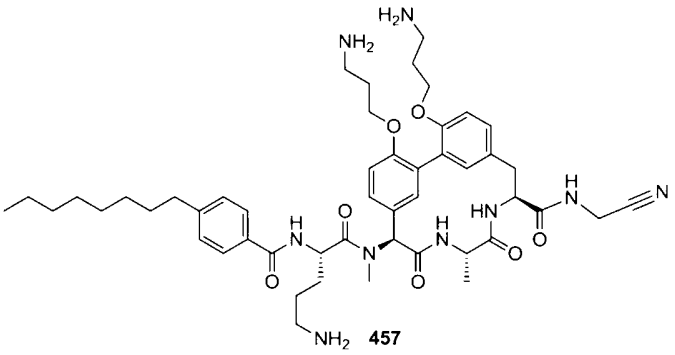
步驟2：在-78℃下，向4-(二苯甲基胺基)丁酸乙酯(4.0 g，12.8 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中逐滴添加2 N LDA之THF溶液(6.4 mL，12.8 mmol) 且在相同溫度下攪拌反應混合物0.5小時，隨後添加2-溴乙酸第三丁酯(3.0 g，15.4 mmol)及HMPA (2.3 g，12.8 mmol)於THF (40 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌所得混合物3小時且在攪拌下使反應物升溫至室溫並且再攪拌3小時。向反應混合物中添加EtOAc (200 mL)，用飽和

NH_4Cl及鹽水(各200 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物在矽膠急驟管柱上純化，得到呈蒼白色油狀之2-(2-(二苯甲基胺基)乙基)琥珀酸4-第三丁酯1-乙酯(800 mg，14.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.21 (m, 10H), 4.05 (q, ***J***=7.0 Hz, 2H), 3.61 (d, ***J***=16 Hz, 2H), 3.47 (d, ***J***=16 Hz, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 3H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 2H)。1.42 (s, 9H), 1.17 (t, ***J***=7.2 Hz, 3H)。

步驟3：在DCM中用TFA進行第三丁基酯之標準酸水解，得到5-(二苯甲基胺基)-3-(乙氧基羰基)戊酸。

利用先前所描述之方法，製備出呈非對映異構體混合物形式之化合物456 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.719, $[M + H]^+$ = 826.5；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.39-7.21 (m, 3H), 7.14-7.03 (m, 4H), 6.89 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.25-4.19 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.21-2.97 (m, 9H), 2.84 (s, 3H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.63-1.35 (m, 6H), 1.22-1.17 (m, 1H), 0.96 (t, ***J***=6.8 Hz, 3H)。

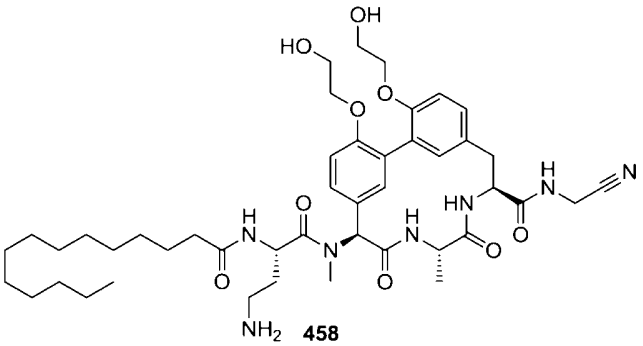
實例**357**：合成化合物**457**



457

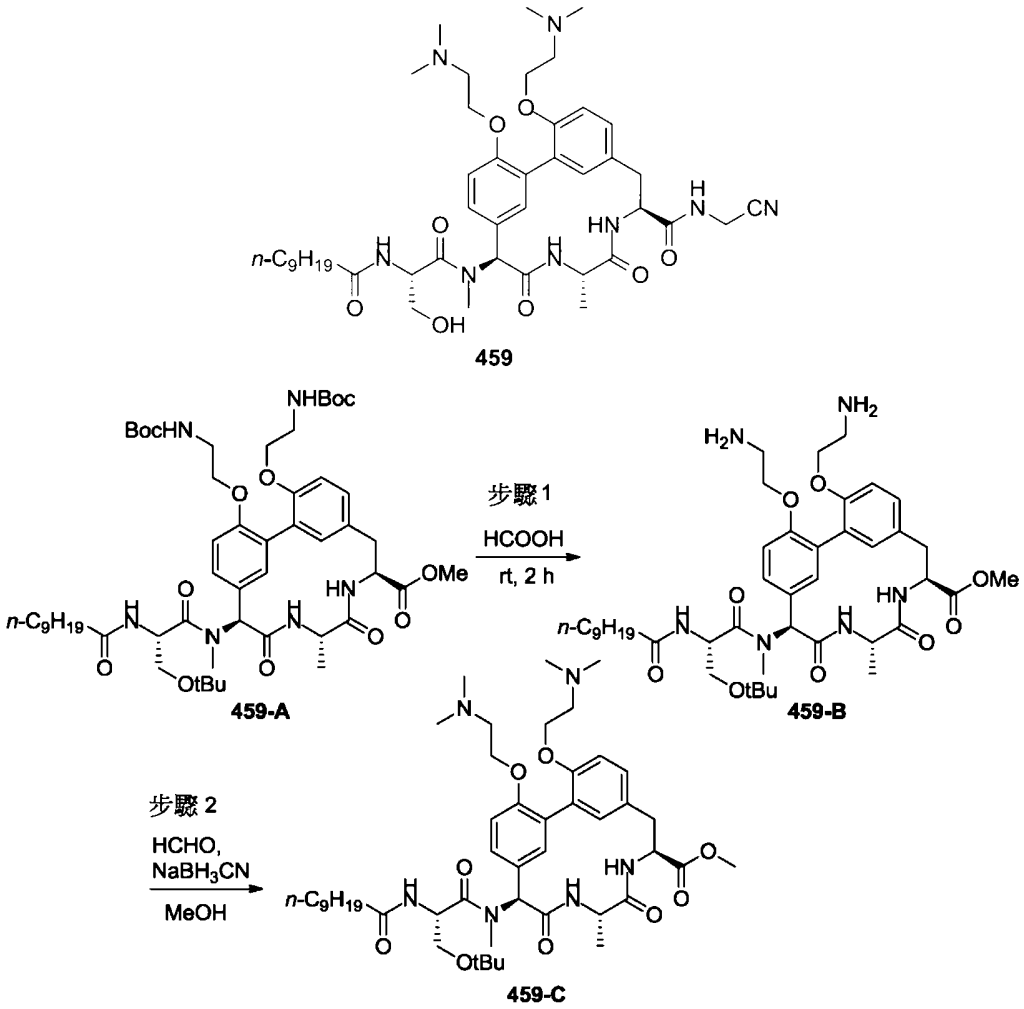
利用先前所描述之方法，在苯酚烷基化步驟中使用(3-溴丙基)胺基甲酸第三丁酯製備化合物457 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.772 min/ 1.5 min, $[M+H]^+$ = 896.6。

實例**358**：合成化合物**458**



利用實例7 (化合物101)中之方法，在苯酚烷基化步驟中使用(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷製備化合物458 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.723 min/ 1.5 min, $[M + H]^+$ = 850.8。

實例**359**：合成化合物**459**



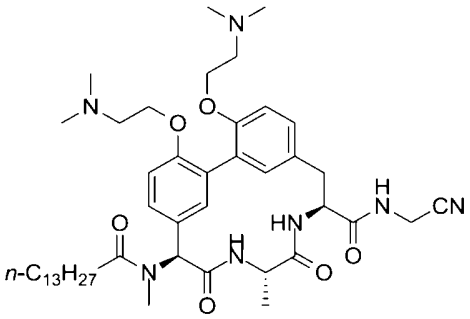
化合物459-A係利用實例7中之方法製備。

步驟1：根據通用方法甲酸處理化合物459-A (70 mg，0.07 mmol)，得到呈白色固體狀之化合物459-B (40 mg，67.4%產率)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.678, $[M + H]^+$ = 811.2。

步驟2：向化合物459-B (40 mg，0.05 mmol)及HCHO (28 mg，0.93 mmol)於MeOH (1 mL)中之經攪拌溶液中添加Et_3N (14 mg，0.14 mmol)及$NaBH_3CN$ (59 mg，0.93 mmol)且在室溫下攪拌混合物1小時。移除揮發性物質且殘餘物藉由製備型TLC純化，得到呈淺黃色固體狀之化合物459-C (20 mg，49.4%產率)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.806, $[M + H]^+$ = 867.9。

以化合物459-C為起始物質，利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物459 (甲酸鹽)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.639, $[M + H]^+$ = 835.3。

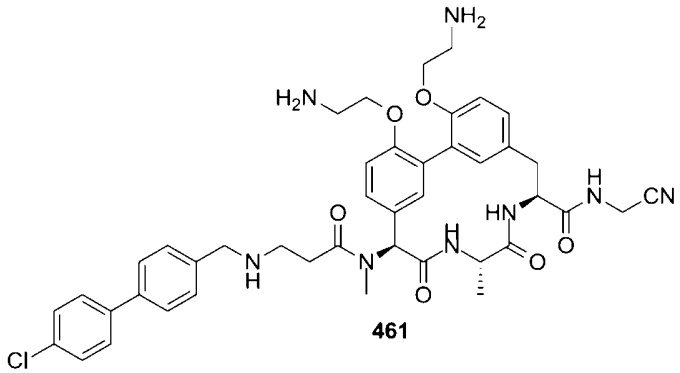
實例**360**：合成化合物**460**



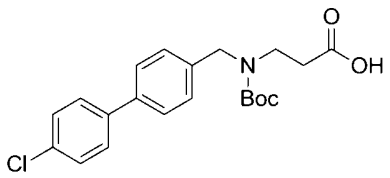
460

化合物460 (甲酸鹽)係利用實例359 (化合物459)中之方法製備。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.728, $[M + H]^+$ = 804.4。

實例**361**：合成化合物**461**



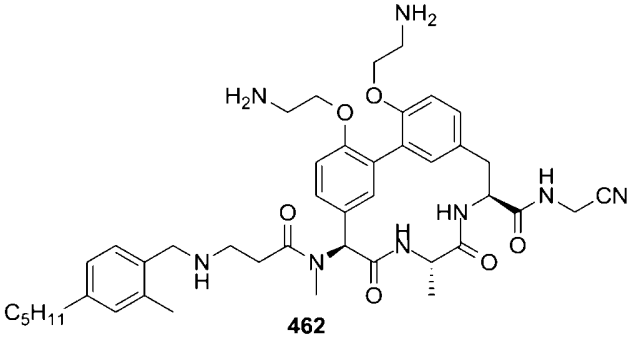
461



3-((第三丁氧基羰基)((4'-氯-[1,1'-聯苯]-4-基)甲基)胺基)丙酸係以與3-((第三丁氧基羰基)(癸基)胺基)丙酸(實例6)類似之方式製備。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 1.015, $[M+Na]^+$ = 412.1。

化合物461 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.586, $[M + H]^+$ = 809.3。

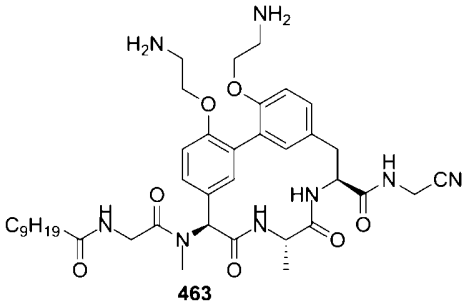
實例**362**：合成化合物**462**



462

化合物462 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.747, $[M + H]^+$ = 783.8。

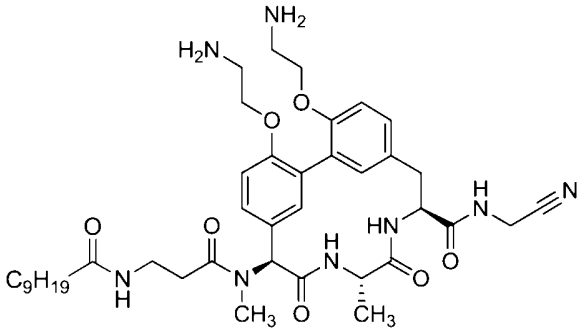
實例**363**：合成化合物**463**



463

化合物463 (甲酸鹽)係利用先前描述之方法，由2-癸醯胺基乙酸製備。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.601, $[M + H]^+$ = 749.5。

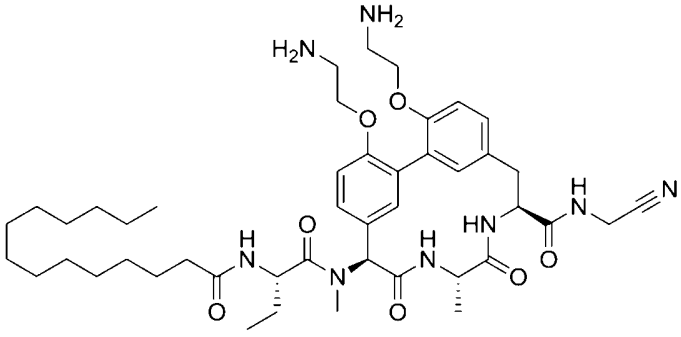
實例**364**：合成化合物**464**



464

化合物464 (甲酸鹽)係利用先前描述之方法，由3-癸醯胺基丙酸製備。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.619, $[M + H]^+$ = 763.3。

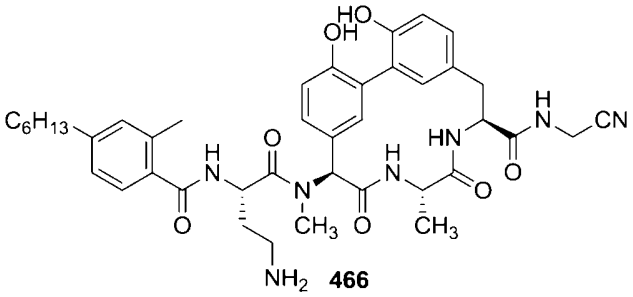
實例**365**：合成化合物**465**



465

利用先前描述之方法，由(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)丁酸製備出呈白色固體狀之化合物465 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.864 min/ 1.5 min, $[M + H]^+$ = 833.4。

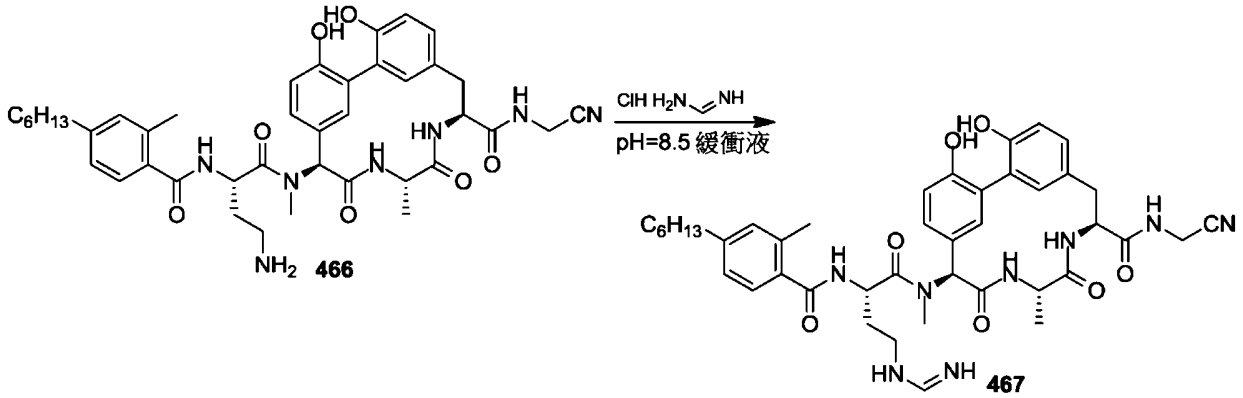
實例**366**：合成化合物**466**



466

化合物466 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.835, $[M + H]^+$ = 754.5。

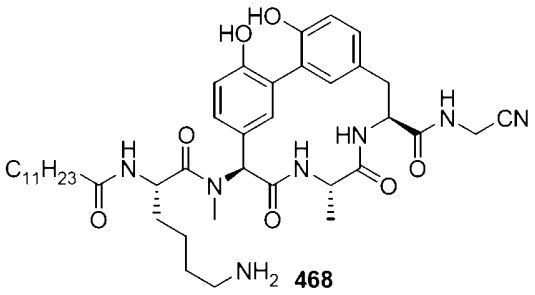
實例**367**：合成化合物**467**



向化合物466 (20 mg，0.03 mmol)於含有1N NaH_2PO_3及1N Na_2HPO_3之pH=7緩衝液中之經攪拌溶液中逐滴添加1N NaOH溶液，直至pH=8.5，隨後添加醯亞胺基-甲醯胺鹽酸鹽(43 mg，0.53 mmol)。在0℃下攪拌所得混合物2小時。將MeOH (2 mL)添加至反應混合物中。過濾後，濃縮且濾液殘餘物藉由HPLC純化，得到呈白色固體狀之化合物467 (1.6 mg，7.7%產率)。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.838, $[M + H]^+$ = 781.4；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.55 (brs, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.13-6.93 (m, 6H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.16-5.08 (m, 1H), 4.79-4.74 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.52-3.41 (m, 2H), 3.18-3.00 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.29-2.07 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.40-1.21 (m, 9H),

0.90 (t, ***J***=6.8 Hz, 3H)。

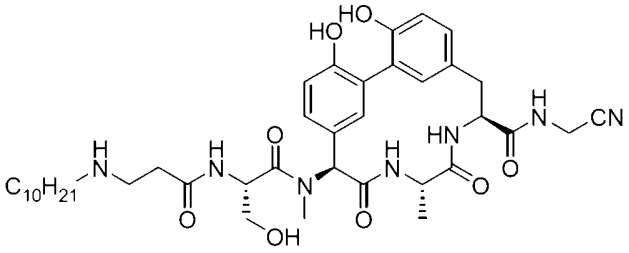
實例**368**：合成化合物**468**



468

化合物468 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.842, $[M + H]^+$ = 762.4。

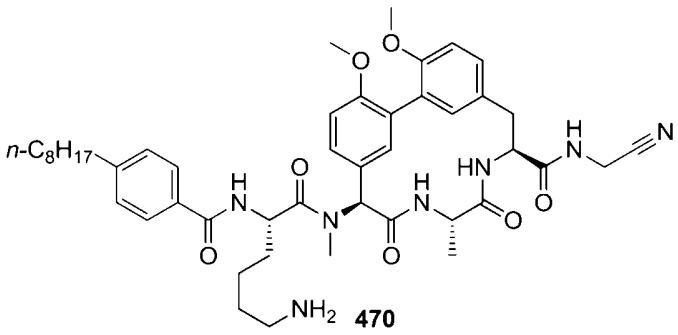
實例**369**：合成化合物**469**



469

化合物469 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.671, $[M + H]^+$ = 750.2。

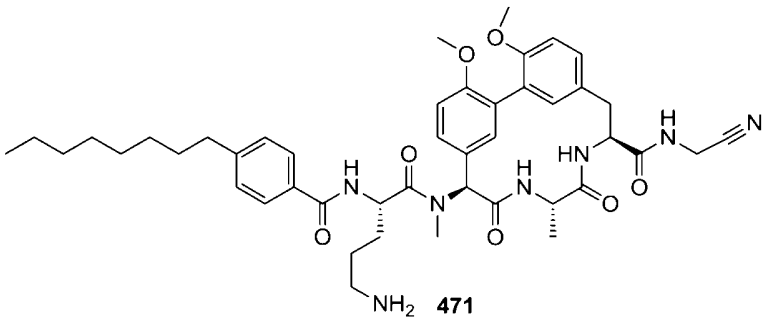
實例 **370** ：合成化合物**470**



470

利用先前所描述之方法製備出呈白色固體狀之化合物470 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.905 min/ 1.5 min, $[M+H]^+$ = 825.0。

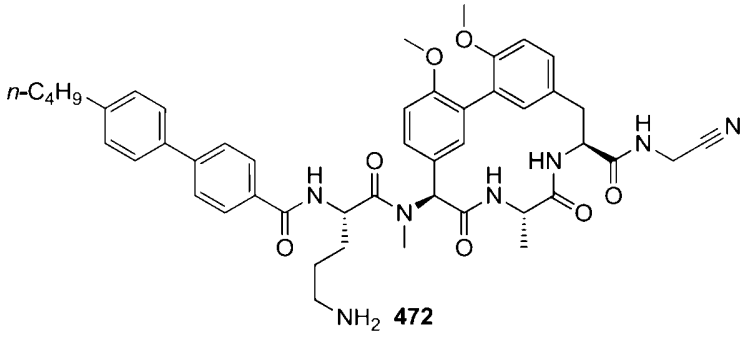
實例**371**：合成化合物**471**



471

利用先前所描述之方法製備出呈白色固體狀之化合物471 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.905 min/ 1.5 min, $[M+H]^+$ = 810.5。

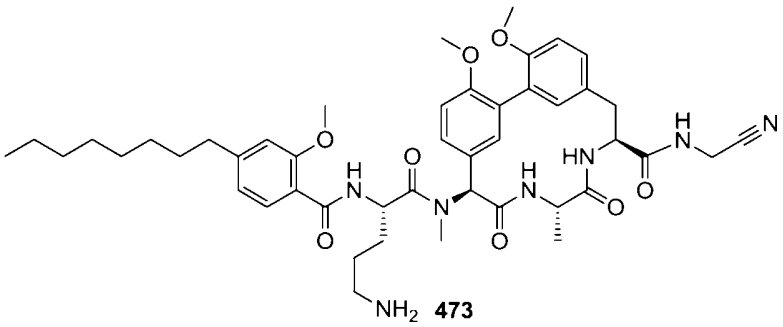
實例**372**：合成化合物**472**



472

利用先前所描述之方法。製備出呈白色固體狀之化合物472 (甲酸鹽)LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.876 min/ 1.5 min, $[M+H]^+$ = 831.6。

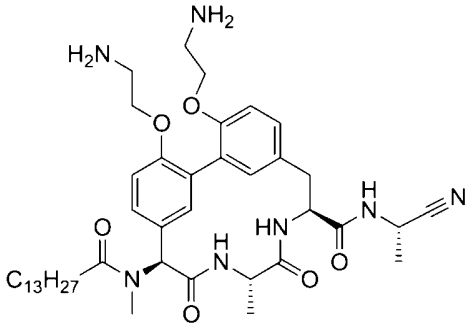
實例**373**：合成化合物**473**



473

利用先前所描述之方法製備出呈白色固體狀之化合物473 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.895 min/ 1.5 min, $[M+H]^+$ = 840.6。

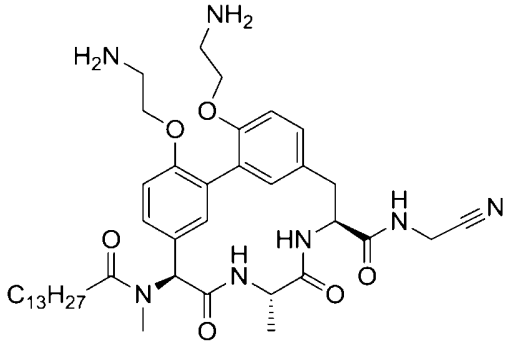
實例**374**：合成化合物**474**



474

化合物474 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.838 min/ 1.5 min, $[M+H]^+$ = 762.5。

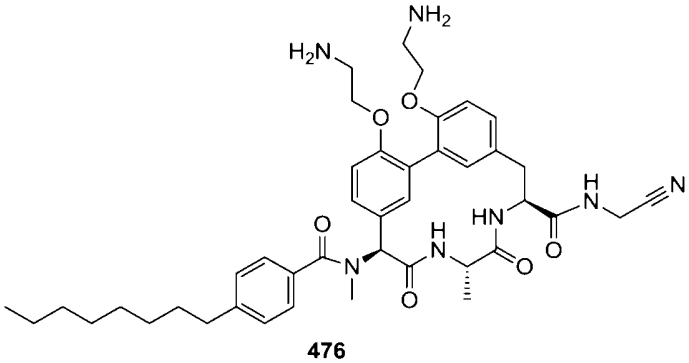
實例**375**：合成化合物**475**



475

化合物475 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.848 min/ 1.5 min, $[M+H]^+$ = 748.5。

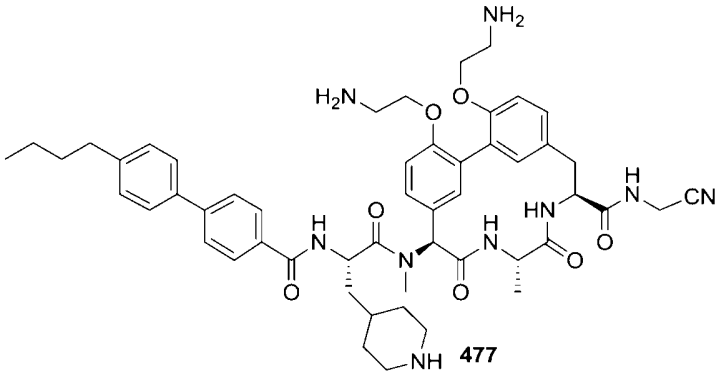
實例**376**：合成化合物**476**



476

化合物476 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.821 min/ 1.5 min, $[M+H]^+$ = 754.5。

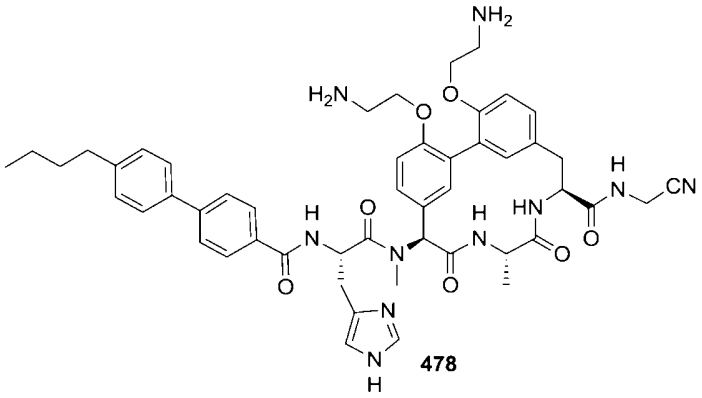
實例**377**：合成化合物**477**



477

化合物477 (甲酸鹽)係利用先前描述之方法，由(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基)丙酸製備。LC-MS: m/z = 928 $[M + H]^+$。

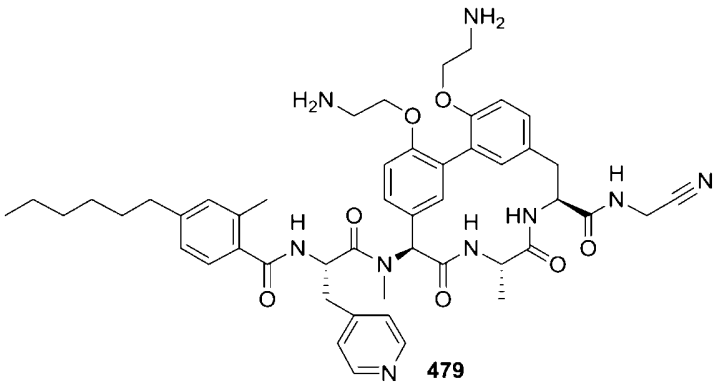
實例**378**：合成化合物



478

化合物478 (甲酸鹽)係利用先前描述之方法，由(S)-2-((((9H-茀-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙酸製備。LC-MS: m/z = 911 $[M + H]^+$。

實例**379**：合成化合物**479**

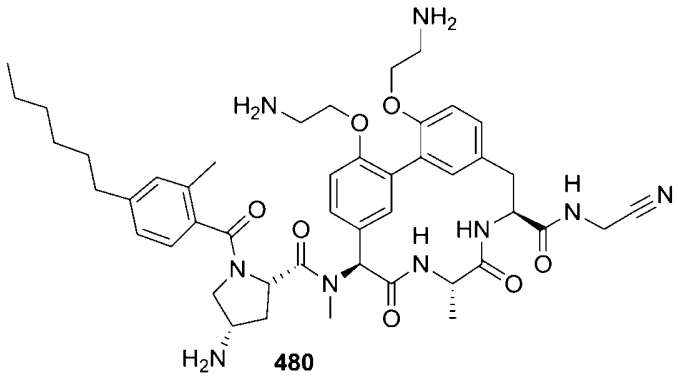


479

化合物479 (甲酸鹽)係利用先前描述之方法，由(S)-2-((((9H-茀-9-

基)甲氧基)羰基)胺基)-3-(吡啶-4-基)丙酸製備。LC-MS: m/z = 888 $[M + H]^+$。

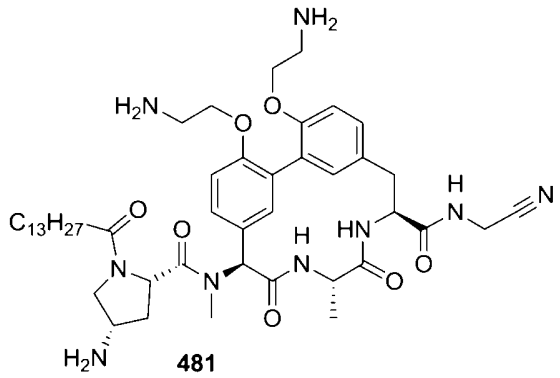
實例**380**：合成化合物**480**



480

化合物480 (甲酸鹽)係利用先前描述之方法，由(2S,4S)-1-((苯甲氧基)羰基)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)吡咯啶-2-甲酸製備。LC-MS: m/z = 852 $[M + H]^+$。

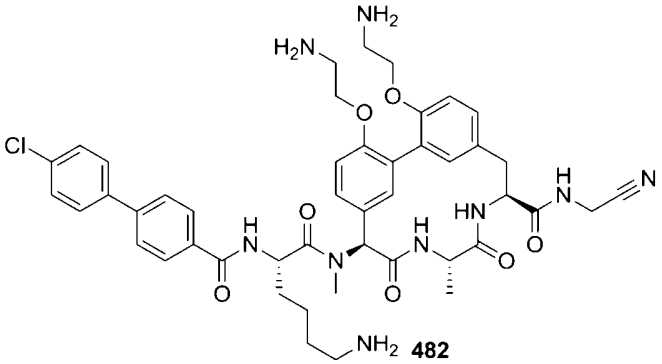
實例**381**：合成化合物



481

化合物481 (甲酸鹽)係利用先前描述之方法，由(2S,4S)-1-((苯甲氧基)羰基)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)吡咯啶-2-甲酸製備。LC-MS: m/z = 860 $[M + H]^+$。

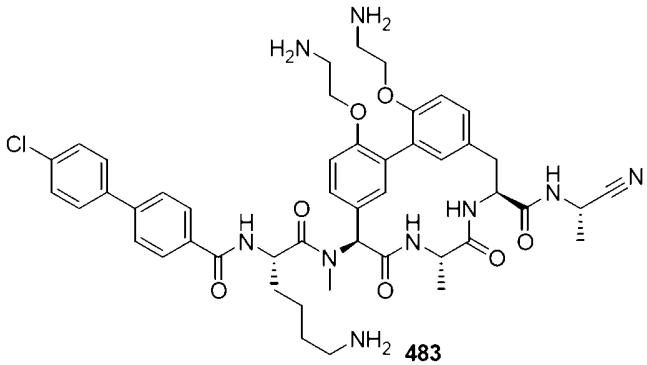
實例**382**：合成化合物**482**



482

化合物482 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (ESI): $[M + H]^+ = 880.4$。

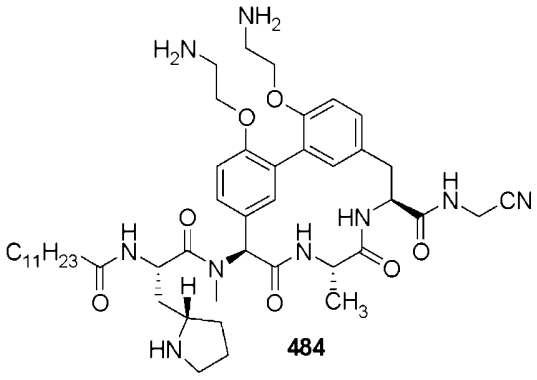
實例**383**：合成化合物**483**



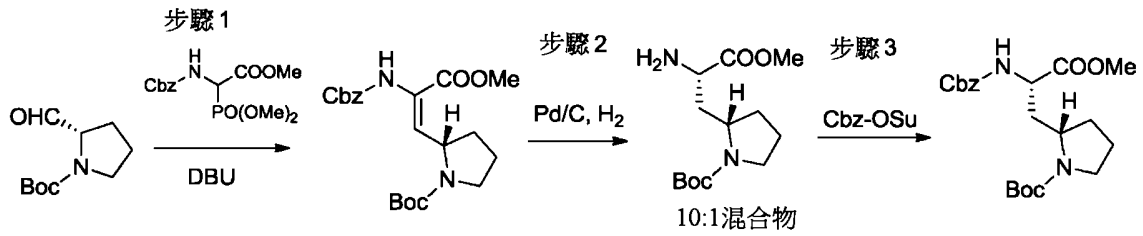
483

化合物483 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (ESI): $[M + H]^+ = 894.4$。

實例**384**：合成化合物**484**



484



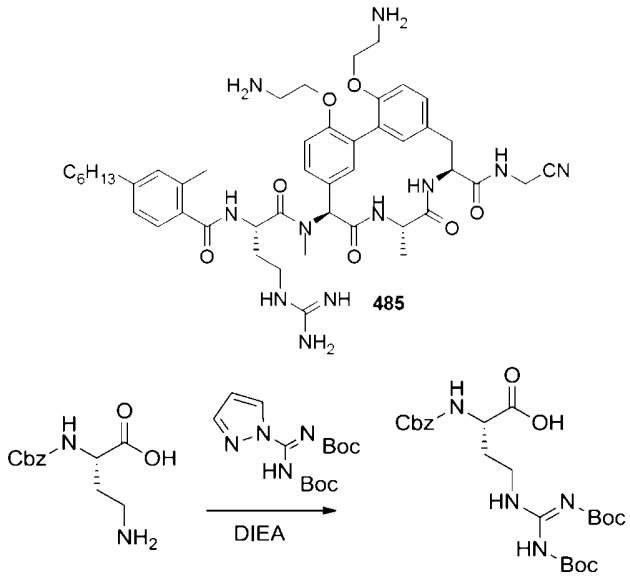
在0℃下，將2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(二甲氧基磷醯基)乙酸甲酯(1.0 g，3.0 mmol)及DBU (0.35mL)於DCM (5 mL)中之溶液攪拌20分鐘，隨後添加 (S)-2-甲醯基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg，2.5 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液。接著在攪拌下，使所得混合物升溫至室溫並在相同溫度下攪拌20小時。移除揮發性物質且殘餘物藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈無色油狀之(S,E)-2-(2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(700 mg，69%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.801, $M+Na^+$ = 427.0。

在H_2 (15 psi)下，在室溫下將 (S,E)-2-(2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(500 mg，1.24 mmol)及10% Pd/C (132 mg，0.12 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液攪拌2小時。濃縮濾液且殘餘物藉由HPLC (10mM NH_4HCO_3-CAN，30%-50%)純化，得到呈白色固體狀之(S)-2-((S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-甲氧基-3-側氧基丙基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，60%產率)。藉由SFC確定光學純度。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.639, $[M + H]^+$ = 272.9。

向(S)-2-((S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-甲氧基-3-側氧基丙基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(900 mg，3.3 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加Et3N (501 mg，5.0 mmol)，隨後添加Cbz-OSu (820 mg，3.3 mmol)於DCM (25 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物16小時。移除揮發性物質且殘餘物藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈無色油狀之(S)-2-((S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-甲氧基-3-側氧基丙基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(900 mg，67%產率)。

化合物484 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.780, $[M + H]^+$ = 860.4；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.50 (brs, 3H, HCOOH), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.18 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.79 (brs, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.35-4.14 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.63-3.48 (m, 1H), 3.26-3.04 (m, 5H), 2.85 (s, 3H), 2.40-1.94 (m, 8H), 1.86-1.56 (m, 4H), 1.47-1.19 (m, 20H), 0.92 (t, *J*=6.4 Hz, 3H)。

實例**385**：合成化合物**485**

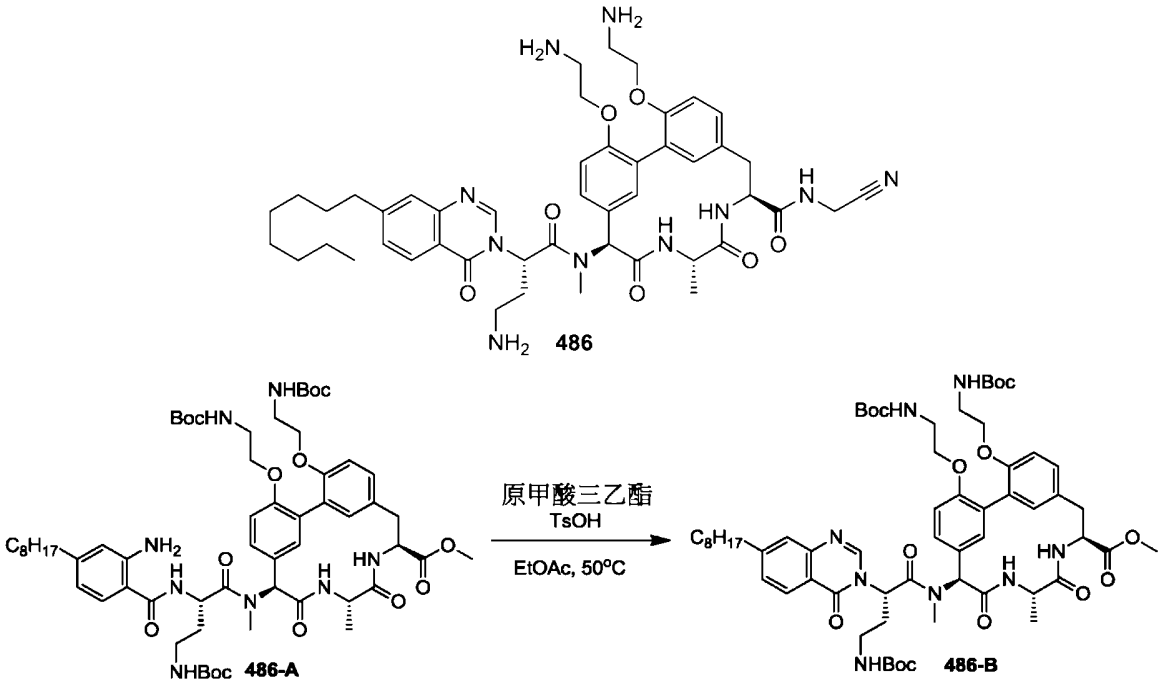


向(S)-4-胺基-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)丁酸(200 mg，0.8 mmol)於DMF (5 mL)中之經攪拌溶液中添加 (((第三丁氧基羰基)胺基)(1H-吡唑-1-基)亞甲基)胺基甲酸第三丁酯(492 mg，1.6 mmol)及DIEA (205 mg，1.6 mmol)且在室溫下攪拌混合物3小時。移除揮發性物質且殘餘物藉由矽膠急驟管柱純化，得到呈白色固體狀之(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-(2,3-雙(第三丁氧基羰基)胍基)丁酸(220 mg，56.1%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.894, $[M + H]^+$ = 495.1。

化合物485 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-

95 AB, ESI): t_R = 0.757, $[M + H]^+$ = 882.4。

實例**386**：合成化合物**486**

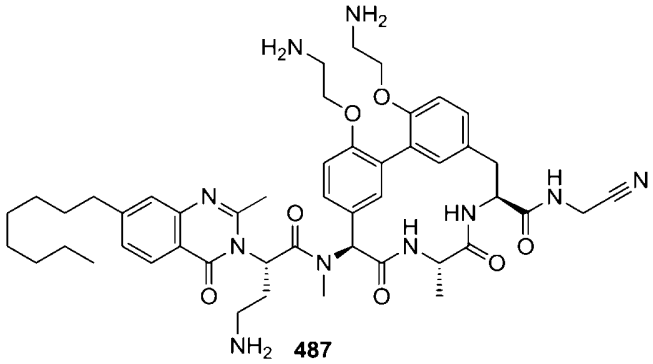


化合物486-A為製備化合物223 (實例129)中之中間物。

在50℃下，將化合物486-A (100.0 mg，0.09 mmol)、原甲酸三乙酯(14.2 mg，0.10 mmol)及對甲苯磺酸(1.5 mg，0.01 mmol)於乙酸乙酯(5 mL)中之混合物攪拌2小時。濃縮混合物且藉由製備型TLC(7%甲醇於二氯甲烷中，Rf = 0.5)純化，得到呈白色固體狀之化合物486-A (70 mg，69.4%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 1.139 min, $[M + H]^+$ = 1156.0。

利用實例7 (化合物101)中之方法製備出呈白色固體狀之化合物486 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.759 min, $[M + H]^+$ = 879.9。

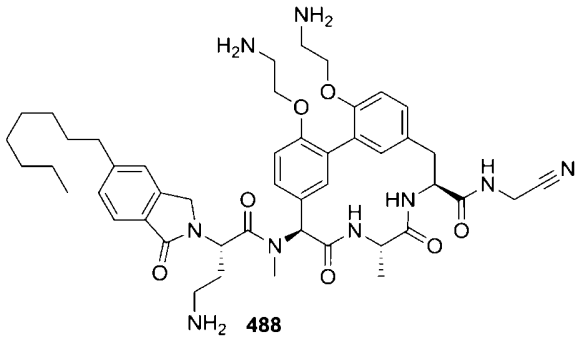
實例**387**：合成化合物**487**



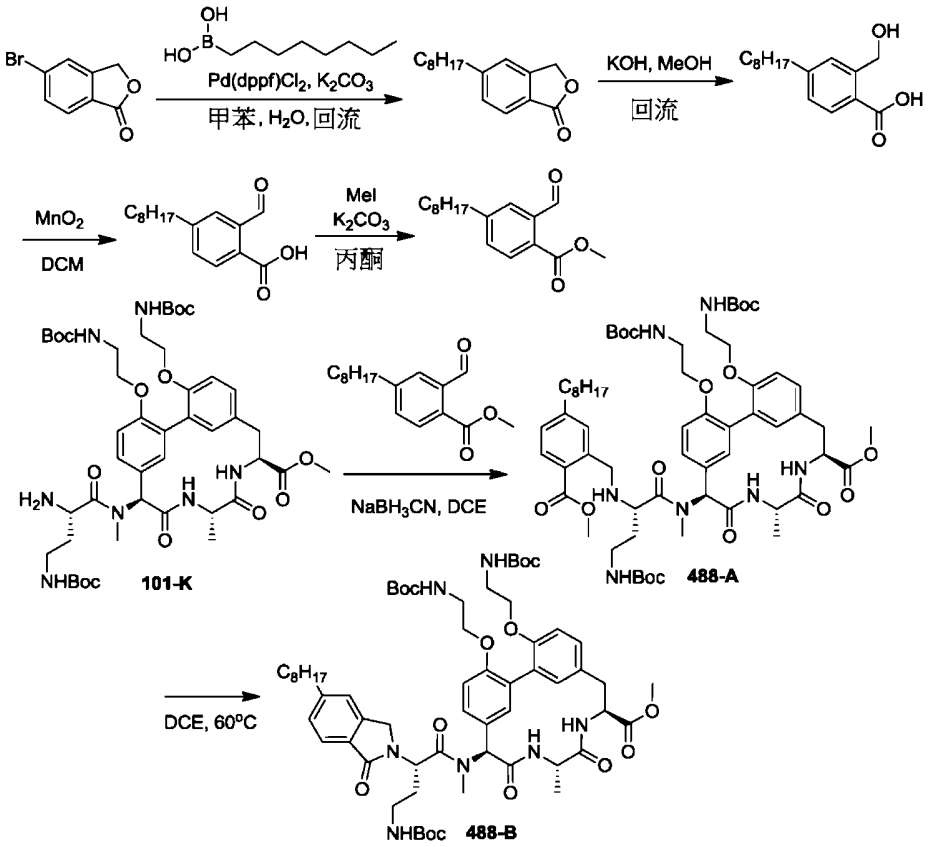
487

利用實例386 (化合物486)中之方法，不過在環化步驟中使用原乙酸三乙酯製備出呈白色固體狀之化合物487 (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.760 min, $[M + H]^+$ = 893.5。

實例**388**：合成化合物**488**



488



向5-辛基-3H-異苯并呋喃-1-酮(200.0 mg，0.81 mmol)於甲醇(8.5 mL)及水(1.5 mL)中之溶液中添加氫氧化鉀(68.33 mg，1.22 mmol)。在80℃下攪拌混合物3小時並濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc (20 mL)中，用水(20 mL × 2)及鹽水(20 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮，得到呈白色固體狀之粗2-(羥基甲基)-4-辛基-苯甲酸(200 mg，93.2%產率)。

在20℃下，將2-(羥基甲基)-4-辛基-苯甲酸(189.9 mg，0.72 mmol)、二氧化錳(187.4 mg，2.16 mmol)於二氯甲烷(5 mL)之混合物攪拌16小時並過濾。濃縮濾液且藉由急驟管柱層析法(5%甲醇於DCM中，Rf = 0.4)純化，得到呈白色固體狀之2-甲醯基-4-辛基-苯甲酸(150 mg，79.6%產率)。

在20℃下，將2-甲醯基-4-辛基-苯甲酸(100.0 mg，0.38 mmol)、碘甲烷(108.2 mg，0.76 mmol)及碳酸鉀(158.1 mg，1.14 mmol)於N,N-二甲

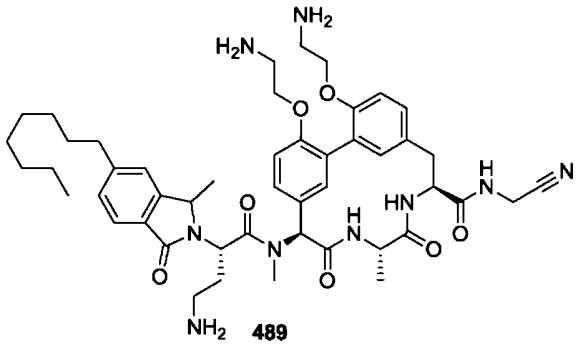
基甲醯胺(3 mL) 之混合物攪拌16小時。用EtOAc (20 mL)稀釋反應物，用水(20 mL × 2)及鹽水(20 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。粗品藉由急驟管柱層析法(10%乙酸乙酯於石油醚中， Rf = 0.5)純化，得到呈無色油狀之2-甲醯基-4-辛基-苯甲酸甲酯(100 mg，94.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.65 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H) ,7.46-7.43 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.70 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 10H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

向化合物101-K (100.0 mg，0.11 mmol)、2-甲醯基-4-辛基-苯甲酸甲酯(60.47 mg，0.22 mmol)及乙酸(0.30 mL)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加氰基硼氫化鈉(8.3 mg，0.13 mmol)。在20℃下攪拌溶液6小時並濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc (20 mL)中，用水(20 mL × 2)及鹽水(20 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。粗品藉由製備型TLC(66% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.4)純化，得到呈白色固體狀之化合物488-A (100 mg，77.8%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.888 min, $[M + H]^+$ = 1174.6。

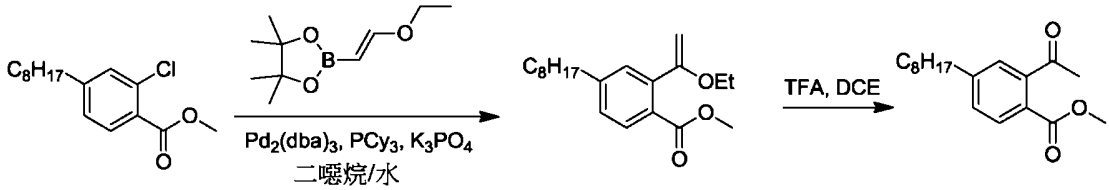
在60℃下，將化合物488-A (100.0 mg，0.09 mmol)於1,2-二氯乙烷(5 mL)中之溶液攪拌16小時並濃縮，得到呈白色固體狀之粗化合物488-B (99 mg)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 1.015 min, $[M + H]^+$ = 1164.9。

化合物488 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.633 min, $[M + H]^+$ = 866.5。

實例**389**：合成化合物**489**



489

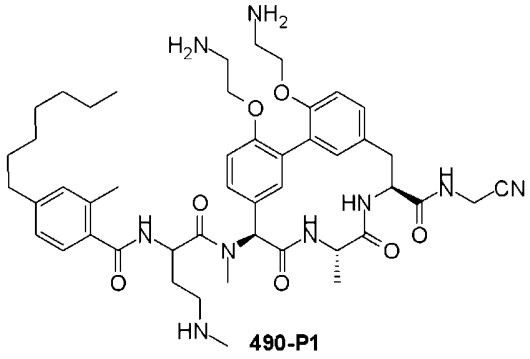


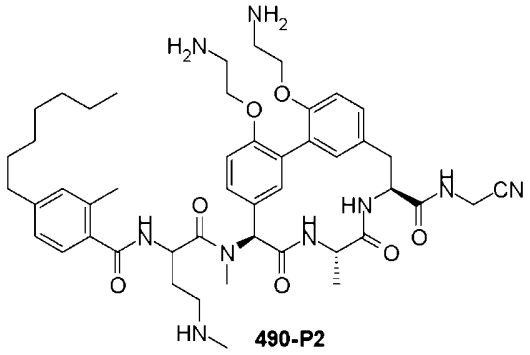
步驟1：在100℃下，將2-氯-4-辛基-苯甲酸甲酯(160.0 mg，0.57 mmol)、三環己基膦(47.6 mg，0.17 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(51.8 mg，0.06 mmol)、(E)-1-乙氧基乙烯-2-酮酸頻哪醇酯(123.3 mg，0.62 mmol)及磷酸三鉀(240.2 mg，1.13 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中之混合物攪拌16小時並濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc (20 mL)中，用水(20 mL × 2)及鹽水(20 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮。粗品藉由急驟管柱層析法(20% 乙酸乙酯於石油醚中， Rf = 0.7)純化，推測得到呈黃色油狀之2-(1-乙氧基乙烯基)-4-辛基苯甲酸甲酯(150 mg，83.3%產率)，而非預期之區位異構體。

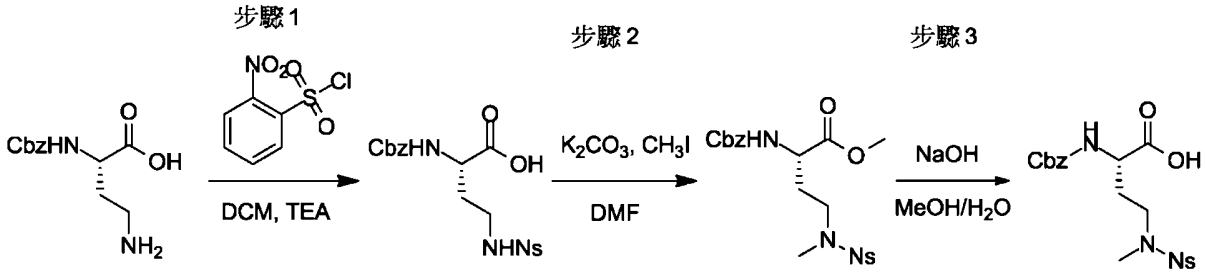
步驟2：向2-(1-乙氧基乙烯基)-4-辛基苯甲酸甲酯(150.0 mg，0.47 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.21 mL，2.83 mmol)，在20℃下攪拌2小時並濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc (20 mL)中，用水(10 mL × 2)及鹽水(10 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥並濃縮，得到呈黃色油狀之粗2-乙醯基-4-辛基苯甲酸甲酯(130 mg，95%產率)。

化合物489 (甲酸鹽)係利用實例388 (化合物488)中之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.676 min, $[M+Na]^+$ = 902.5。

實例**390**：合成化合物**490-P1**及化合物**490-P2**





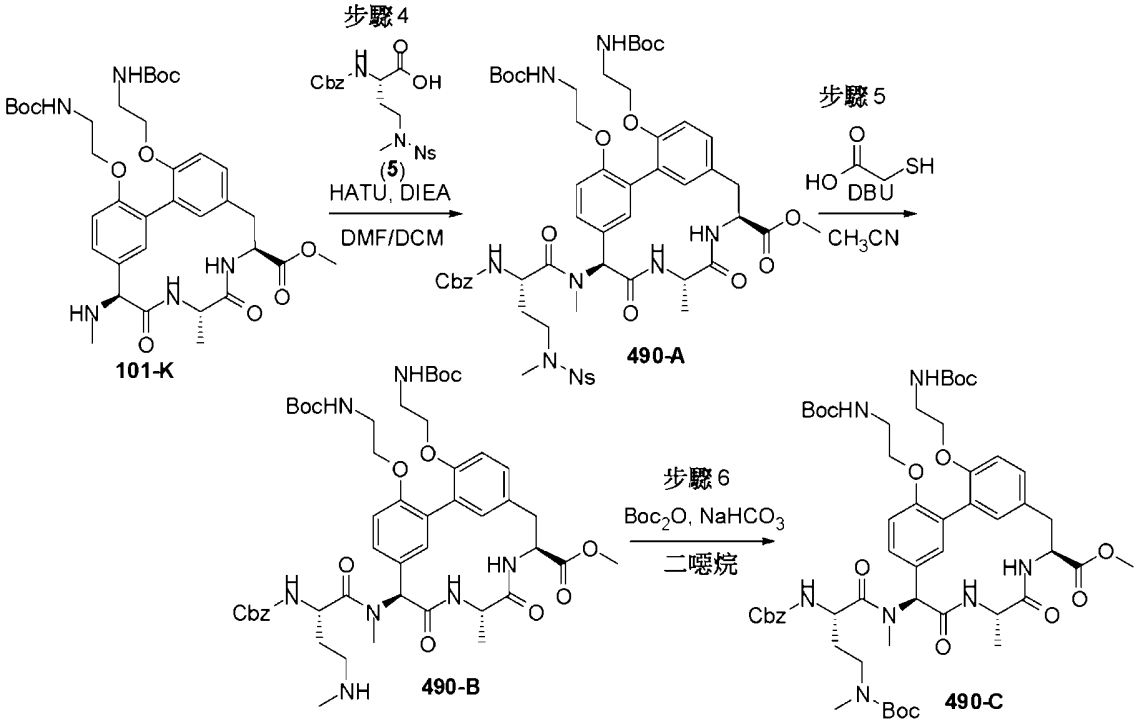


步驟1：向(S)-4-胺基-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)丁酸(2000.0 mg，7.93 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中之溶液中逐滴添加 2-硝基苯磺醯氯(0.46 mL，23.78 mmol)及三乙胺(4.42 mL，31.71 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物12小時並過濾。向濾液中添加水(50 mL)且收集所得沈澱，得到呈白色固體狀之(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-(2-硝基苯基磺醯胺基)丁酸(2000 mg，4.5723 mmol，57.7%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): RT = 0.790 min, $[M + H]^+$ = 437.0。

步驟2：向(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-(2-硝基苯基磺醯胺基)丁酸(800.0 mg，1.83 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加碘甲烷(4.59 mL，73.43 mmol)及碳酸鉀(758.3 mg，5.49 mmol)。在25℃下攪拌混合物14小時，用H_2O (20 mL)稀釋並用EtOAc (35 mL × 3)萃取。合併之有機層用水(30 mL ×4)及鹽水(40 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法 (30% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.3)純化，得到呈黃色油狀之(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-(N-甲基-2-硝基苯

基磺醯胺基)丁酸甲酯(610 mg，71.7%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): RT = 0.813 min, $[M + H]^+$ = 466.1。

步驟3及4：酯經歷標準NaOH水解，得到(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-(N-甲基-2-硝基苯基磺醯胺基)丁酸，隨後經歷標準HATU偶合(實例5)，得到化合物390-A。

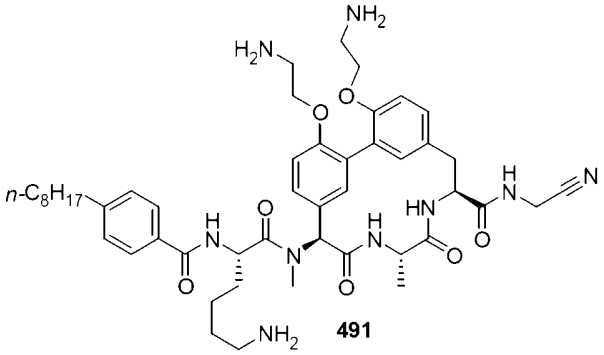


步驟5：向化合物490-A (220.0 mg，0.19 mmol)於乙腈(3 mL)中之溶液中添加硫代乙醇酸(0.09 mL，1.27 mmol)及DBU (0.29 mL，1.94 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物4小時，用H_2O (20 mL)稀釋並用EtOAc (20 mL × 2)萃取。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$水溶液(40 mL × 2)、水(40 mL × 2)及鹽水(40 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥並濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (10%甲醇於二氯甲烷，Rf = 0.4)純化，得到呈黃色固體狀之化合物490-B (170 mg，92.1%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): RT = 0.720 min, $[M + H]^+$ = 962.5。

步驟6：標準Boc條件得到化合物490-C。

化合物490-P1及化合物490-P2 (甲酸鹽)係利用先前描述之方法製備且藉由反相HPLC以純非對映異構體形式分離。化合物490-P1之資料：LCMS (方法5-95 AB, ESI): RT = 0.642 min, $[M + H]^+$ = 868.6。化合物490-P2之資料：LCMS (方法5-95 AB, ESI): RT = 0.658 min, $[M + H]^+$ = 868.6。

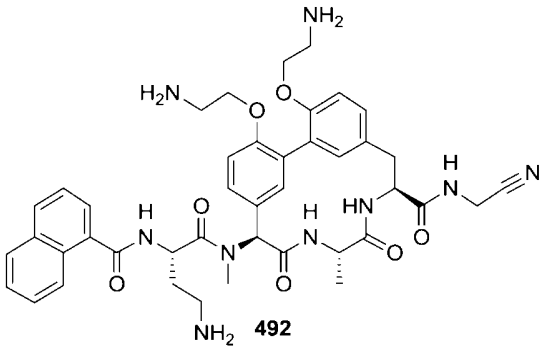
實例**391**：合成化合物**491**



491

利用先前描述之方法，使用辛基苯甲酸製備出呈白色固體狀之化合物**491** (甲酸鹽)。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.756 min/ 1.5 min, $[M + H]^+$ = 882.5。

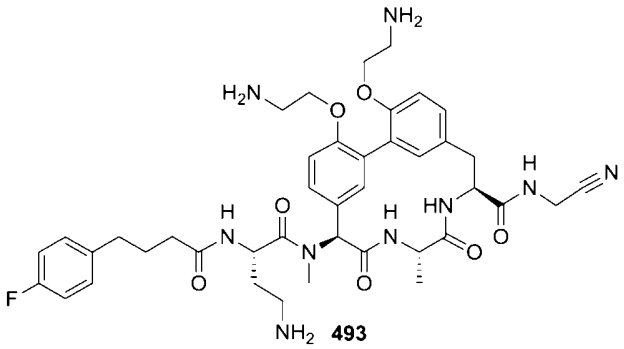
實例**392**：合成化合物**492**



492

化合物492 (甲酸鹽)係利用先前描述之方法製備。LC-MS: m/z = 792 (M+H)。

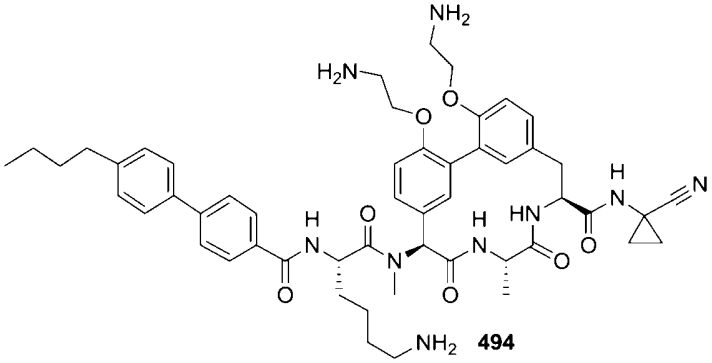
實例**393**：合成化合物**493**



493

化合物493 (甲酸鹽)係利用先前描述之方法製備。LC-MS: m/z = 802 (M+H)。

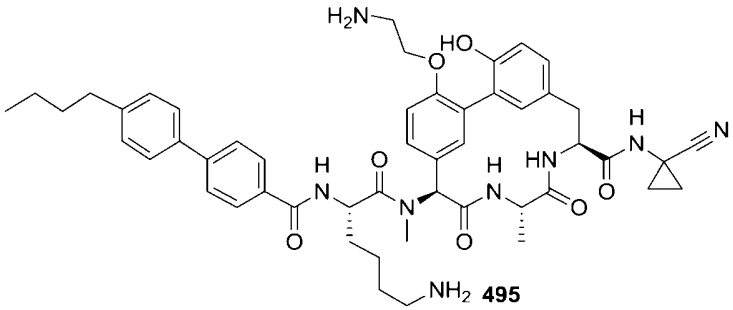
實例**394**：合成化合物**494**



494

化合物494 (甲酸鹽)係利用先前描述之方法，由1-胺基環丙腈鹽酸鹽製備。LC-MS: m/z = 928 (M+H)。

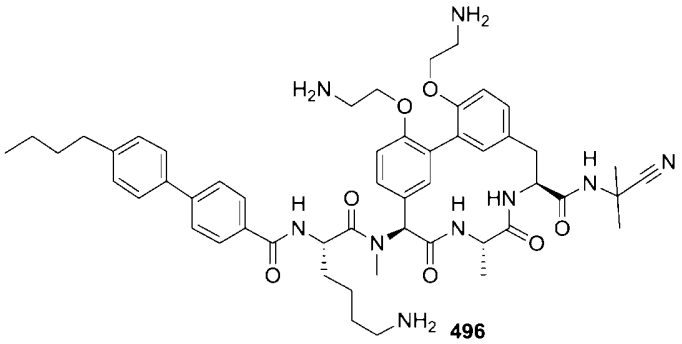
實例**395**：合成化合物**495**



495

化合物495 (甲酸鹽)係利用先前描述之方法，由1-胺基環丙腈鹽酸鹽製備。LC-MS: m/z = 885 (M+H)。

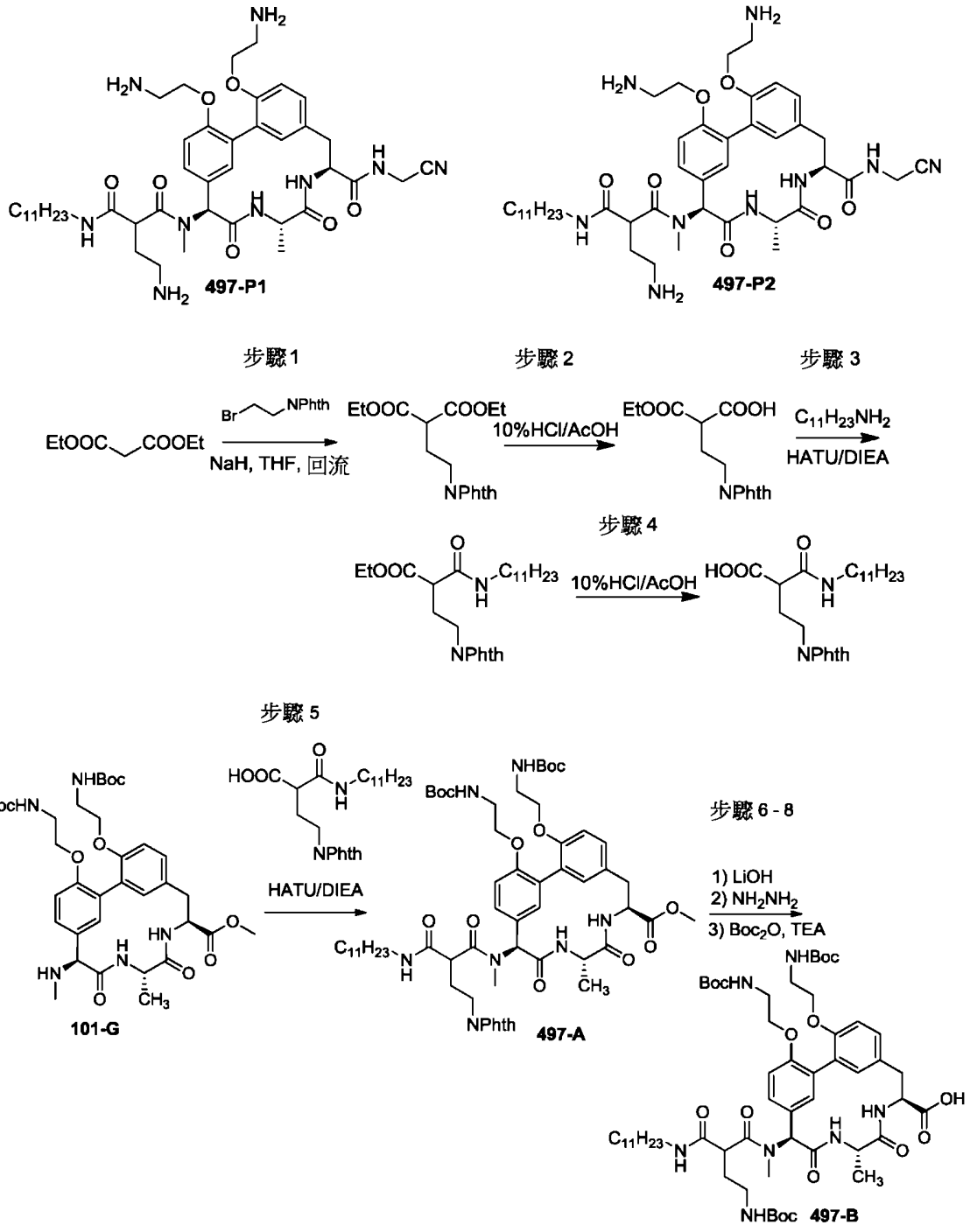
實例**396**：合成化合物**496**



496

化合物496 (甲酸鹽)係利用先前描述之方法，由2-胺基-2-甲基-丙腈製備。LC-MS: m/z = 930 (M+H)。

實例**397**：合成化合物**497-P1**及化合物**497-P2**



向60% NaH (1.0 g，25 mmol)於THF (30 mL)中之經攪拌溶液中添加2-(2-溴乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(5.6 g，25 mmol)且在0℃下攪拌混合物0.5小時，隨後添加丙二酸二乙酯(4.0 g，25 mmol)。接著在室溫下再攪拌所得混合物16小時。反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋，用鹽水(100 mL × 3)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物在矽膠急驟管柱上純

化，得到呈淺黃色油狀之化合物2-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)丙二酸二乙酯(1.2 g，15.8%產率)。

向2-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)丙二酸二乙酯(1.0 g，3.0 mmol)於HOAc (9.0 mL)中之經攪拌溶液中添加10% HCl溶液(3.0 mL)且在攪拌下，將混合物加熱至90℃並攪拌2小時。移除揮發性物質且將殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中，用鹽水(30 mL × 2)洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，濃縮且殘餘物藉由HPLC純化，得到呈黃色油狀之4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2-(乙氧基羰基)丁酸(250 mg，27.3%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.941, $[M + H]^+$ = 306.1。

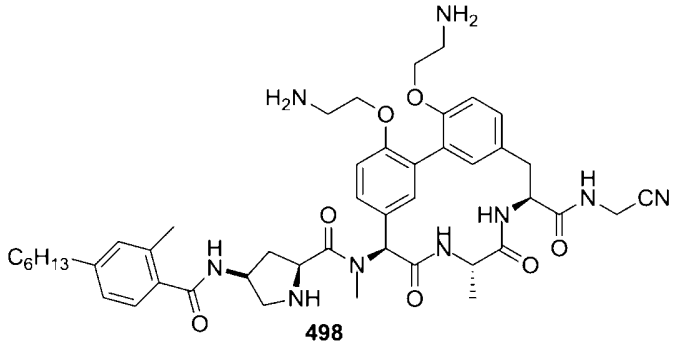
應用典型醯胺偶合(HATU，實例5)及利用HOAc/HCl之酯水解程序，得到呈白色固體狀之4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2-(十一烷基胺甲醯基)丁酸(150 mg)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 1.327, $[M + H]^+$ = 431.3。

將典型醯胺偶合(HATU，實例5)程序應用於化合物101-G (150 mg，0.21 mmol)及4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2-(十一烷基胺甲醯基)丁酸(90 mg，0.21 mmol)，得到呈白色固體狀之化合物497-A (220 mg，93%產率)。

將典型酯水解(LiOH/THF)程序應用於化合物497-A (150 mg，0.13 mmol)，得到粗產物。在80℃下將產物，單水合肼(27 mg，0.53 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液攪拌16小時。用DCM (30 mL)稀釋反應混合物，用鹽水(30 mL × 2)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到殘餘物。且將典型Boc添加程序應用於殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物497-B (60 mg)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 1.104, $[M + H]^+$ = 1082.7。

化合物497-P1 (4.4 mg)及化合物497-P2 (1.9 mg) (甲酸鹽)係利用先前描述之方法製備且以獨立非對映異構體形式分離。化合物497-P1及化合物497-P2之資料：LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.766, $[M + H]^+$ = 821.0 (二者在此等HPLC條件下相同)。

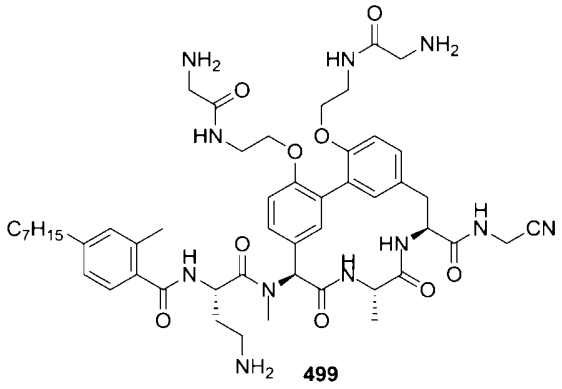
實例**398**：合成化合物**498**



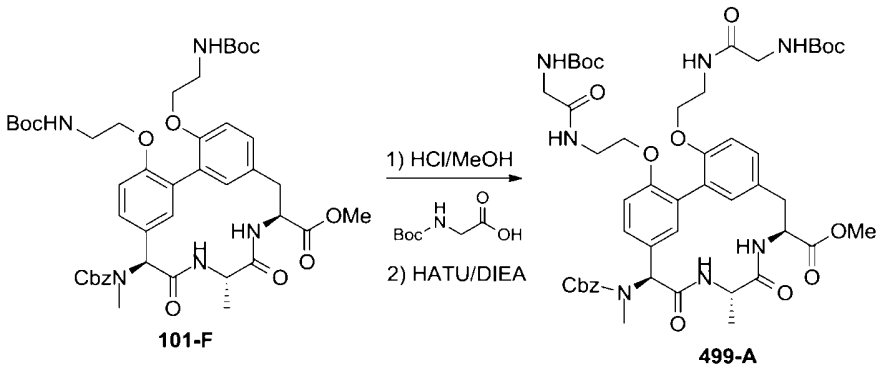
498

化合物498 (游離鹼)係利用先前描述之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): RT = 0.759, $[M + H]^+$ = 852.5。

實例**399**：合成化合物**499**



499



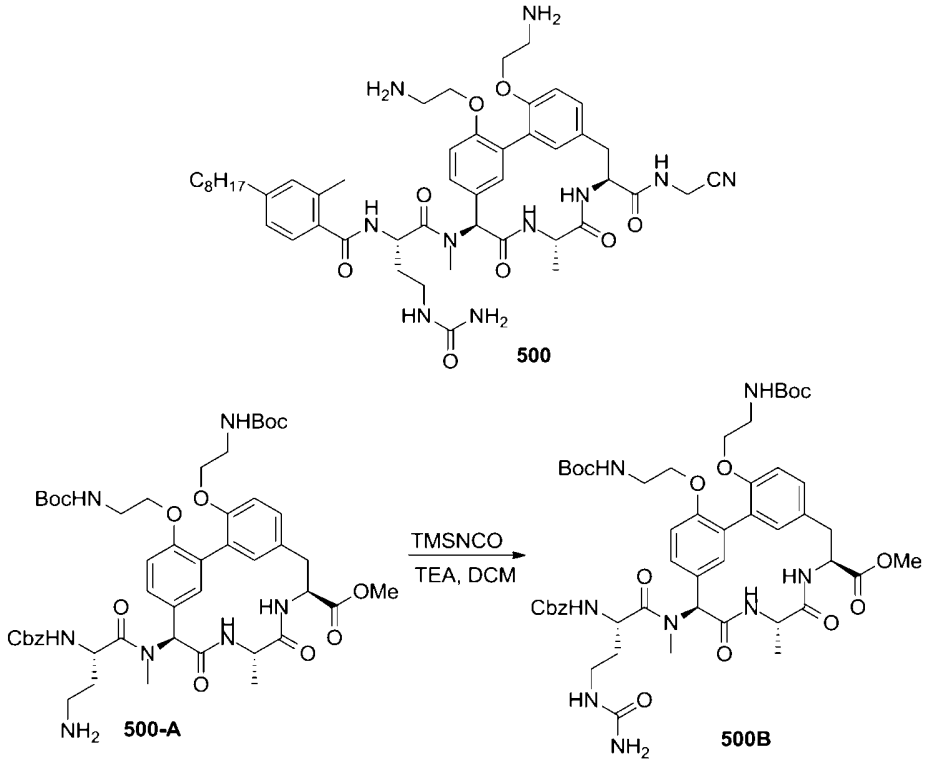
101-F **499-A**

以化合物101-F (實例4)為起始物質，經歷典型程序，包括Boc移除

(HCl/MeOH)、用2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙酸(HATU/DIEA)進行之醯胺偶合，得到化合物499-A。

化合物499 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): RT = 0.751, $[M + H]^+$ = 969.7 ; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.52 (brs, 3H), 7.34 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 4H), 6.85 (brs, 1H), 6.73 (brs, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.17-5.13(m, 1H), 4.84-4.79 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.20-4.05 (m, 6H), 3.58-3.43(m, 8H), 3.17-3.10 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.62 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.68-1.51(m, 2H), 1.40-1.25 (m, 11H), 0.92 (t, *J*=6.8 Hz, 3H)。

實例**400**：合成化合物**500**

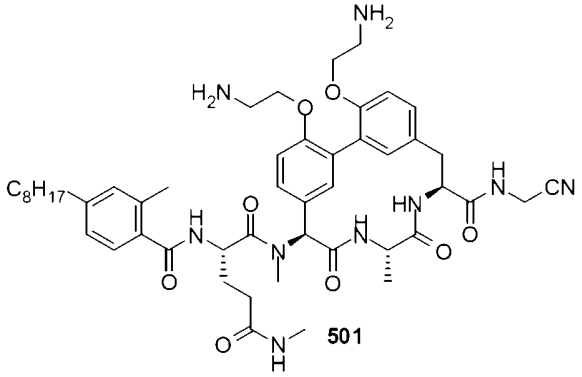


化合物500-A係利用實例5中之方法製備，不過在偶合中使用(S)-4-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)丁酸，隨後用哌啶進行Fmoc保護基脫除。

在0℃下，向化合物500-A (120 mg，0.13 mmol)及Et_3N (53 μL，0.38 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加三甲基矽烷基異氰酸酯(44 mg，0.38 mmol)。在攪拌下，使所得混合物升溫至室溫且在相同溫度下攪拌2小時。移除揮發性物質且殘餘物藉由製備型TLC純化，得到呈白色固體狀之化合物500-B (90 mg，72%產率)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): RT = 0.759, $[M + H]^+$ = 991.7。

以化合物500-B為起始物質，遵循典型氫化、醯胺偶合(HATU/DIEA)及全Boc移除(TFA/HFIP)程序 (實例5及7)，得到呈白色固體狀之化合物500。LCMS (方法5-95 AB, ESI): RT = 0.803, $[M + H]^+$ = 911.6；^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.51 (brs, 2H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.26 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.14-7.03 (m, 3H), 6.90 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.81-4.76 (m, 2H), 4.33-4.22 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 6H), 2.98 (s, 3H), 2.61 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.62 (brs, 2H), 1.39 - 1.26 (m, 13H), 0.92 (t, *J*=6.8 Hz, 3H)。

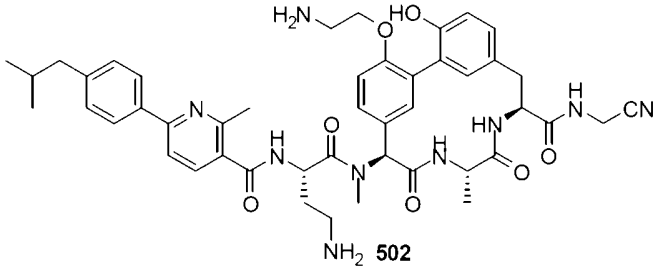
實例**401**：合成化合物**501**



化合物501 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-

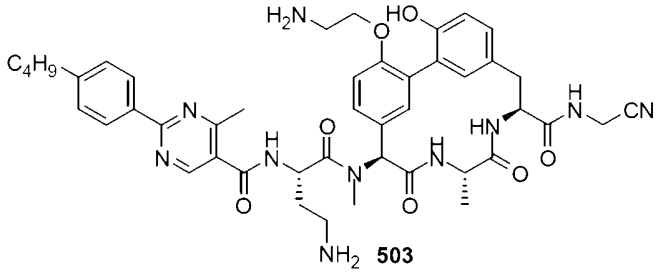
95 AB, ESI): RT = 0.805, $[M + H]^+$ = 910.5。

實例**402**：合成化合物**502**



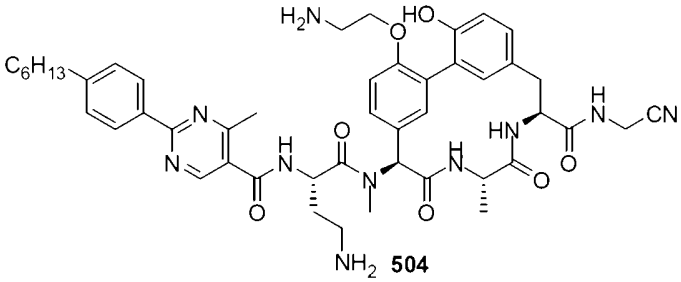
化合物502 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.729, $[M + H]^+$ = 846.5。

實例**403**：合成化合物**503**



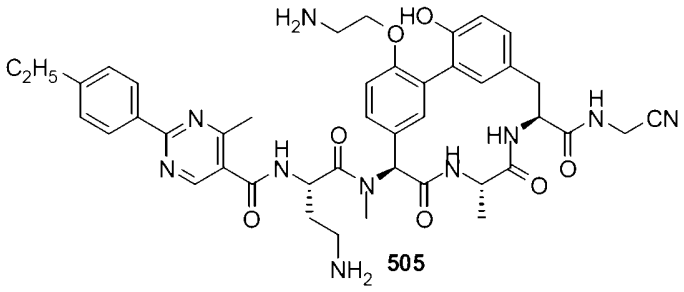
化合物503 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.756, $[M + H]^+$ = 847.6

實例**404**：合成化合物**504**



化合物504 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.793, $[M + H]^+$ = 875.6。

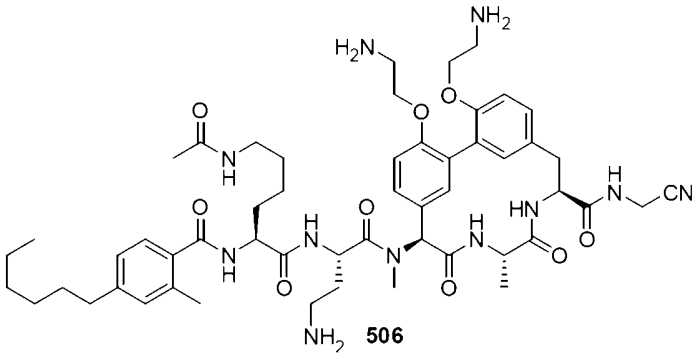
實例**405**：合成化合物**505**



505

化合物505 (游離鹼)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.719, $[M + H]^+$ = 819.4。

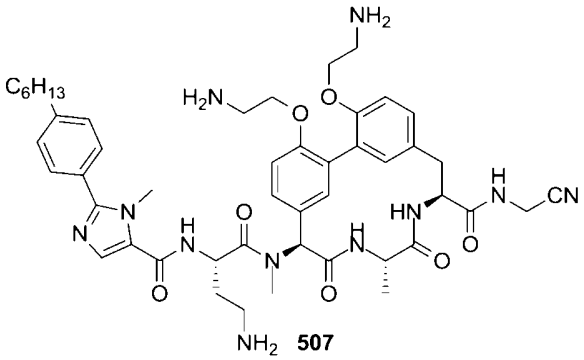
實例**406**：合成化合物**506**



506

化合物506 (游離鹼)係利用先前所描述之方法製備。($C_{53}H_{75}N_{11}O_9$)之MS (ESI): ***m/z*** 1010.7 $[M + H]^+$。HPLC t_R 2.73 min (10% AcCN/H_2O - 90% AcCN/H_2O, 3.0 min, 1.0 mL/min Kinetix C18, 4.8 × 50 mm)。

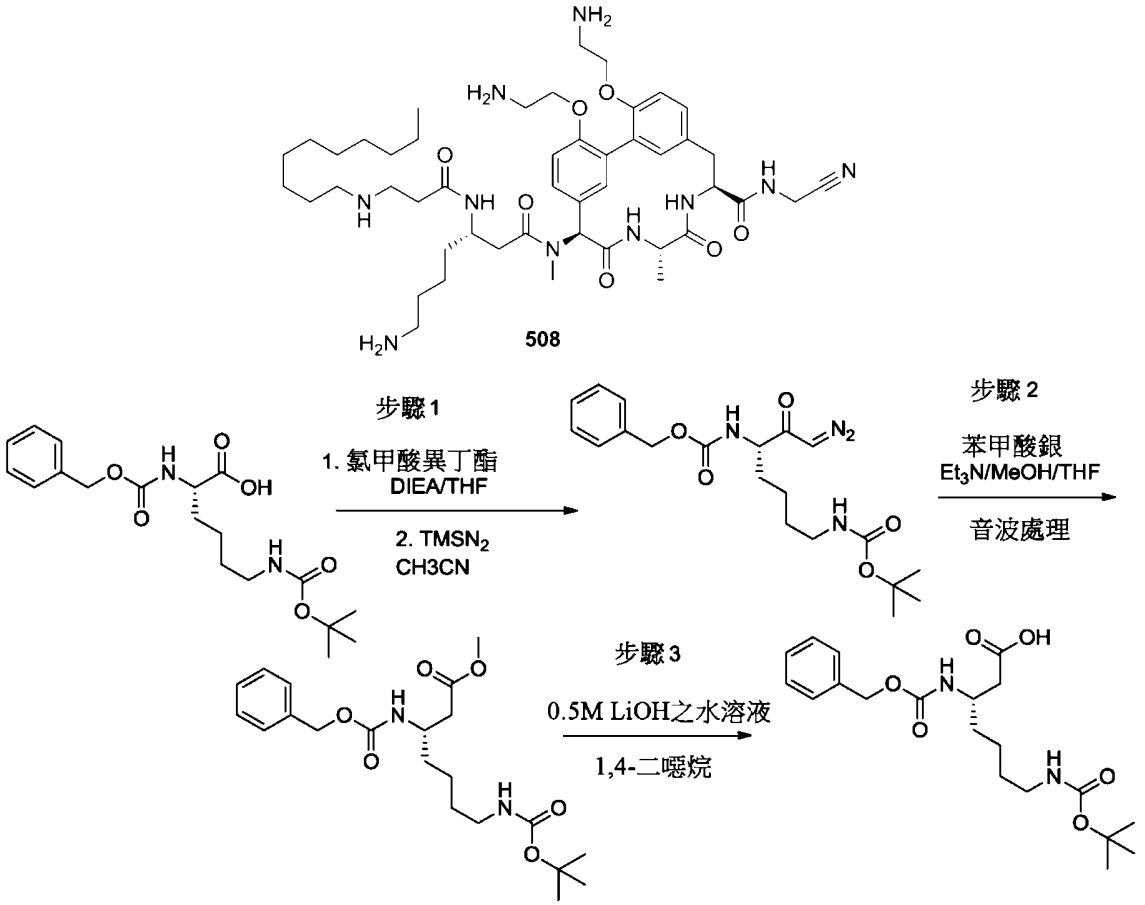
實例**407**：合成化合物**507**



507

化合物507 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.722, $[M + H]^+$ = 906.7。

實例**408**：合成化合物**508**



步驟1：合成(S)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-7-((第三丁氧基羰基)胺基)庚酸。在-15℃下，將於無水THF (5 mL)中氯甲酸異丁酯(0.81 mL，6.2 mmol)添加至(2S)-2-(苯甲氧基羰基胺基)-6-(第三丁氧基羰基胺基)己酸(2282 mg，6.0 mmol)及DIEA (0.68 mL，6.2 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中，且在-5℃下攪拌混合物30分鐘。將乙腈 (20 mL)及於己烷(6.0 mL)中之(三甲基矽烷基)重氮甲烷(2.0 mol/L)添加至反應混合物中且在室溫下攪拌混合物隔夜(18小時)。

步驟2：添加乙醚(80 mL)且用10%檸檬酸水溶液、飽和$NaHCO_3$水溶液及飽和NaCl水溶液(各60 mL)萃取混合物。有機層經$MgSO_4$乾燥且蒸發溶劑，得到粗N-[(5S)-5-(苯甲氧基羰基胺基)-7-重氮-6-側氧基-庚基]胺基甲酸第三丁酯(2427 mg，100.0%)。

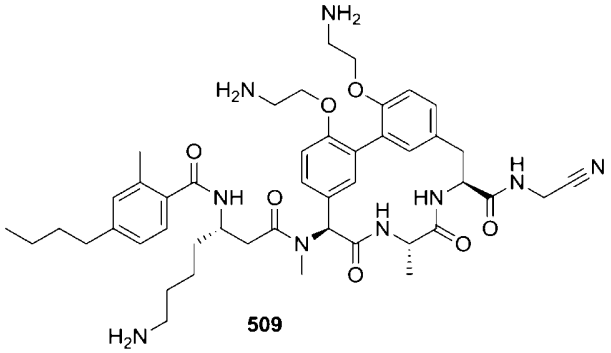
將N-[(5S)-5-(苯甲氧基羰基胺基)-7-重氮-6-側氧基-庚基]胺基甲酸第

三丁酯(2427 mg，6.0 mmol)懸浮於THF (30 mL)及甲醇(30 mL)中且逐漸添加苯甲酸銀(274.8 mg，1.2 mmol)於三乙胺(8.36 mL，60.0 mmol)中之溶液，同時在超音浴中對混合物進行音波處理。在室溫下反應在30分鐘內完成。蒸發甲醇及THF且將殘餘物溶解於 iPrOAc (60 mL)中，用飽和$NaHCO_3$水溶液、10%檸檬酸水溶液及飽和NaCl水溶液(各40 mL)萃取且經$MgSO_4$乾燥。蒸發溶劑，隨後進行矽膠管柱層析(0至100% EtOAc於庚烷中)，得到 (3S)-3-(苯甲氧基羰基胺基)-7-(第三丁氧基羰基胺基)庚酸甲酯(1434.2 mg，58.5%)。

將(3S)-3-(苯甲氧基羰基胺基)-7-(第三丁氧基羰基胺基)庚酸甲酯(1.4341 g，3.511 mmol)溶解於1,4-二噁烷(20 mL)中，並在0℃下添加氫氧化鋰(10 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至0℃並用1.0 M HCl酸化。用*i*PrOAc萃取所得到的白色沈澱，用$MgSO_4$乾燥，過濾，並濃縮，得到(3S)-3-(苯甲氧基羰基胺基)-7-(第三丁氧基羰基胺基)庚酸(1.405 g，100%)，不經進一步純化即使用。

化合物508 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法，使用(S)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-7-((第三丁氧基羰基)胺基)庚酸製備。MS+ 892.6. ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.42 - 7.21 (m, 3H), 7.21 - 7.02 (m, 4H), 6.92 - 6.78 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.32 - 4.17 (m, 6H), 3.31 - 3.19 (m, 27H), 3.19 - 3.01 (m, 3H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.79 (dd, *J* = 16.1, 5.8 Hz, 1H), 2.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.08 (dtd, *J* = 16.5, 8.2, 3.9 Hz, 1H), 1.93 (dtd, *J* = 13.7, 9.1, 8.3, 3.7 Hz, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 2H), 1.35 (p, *J* = 7.5 Hz, 5H), 0.93 (td, *J* = 7.3, 2.9 Hz, 3H)。

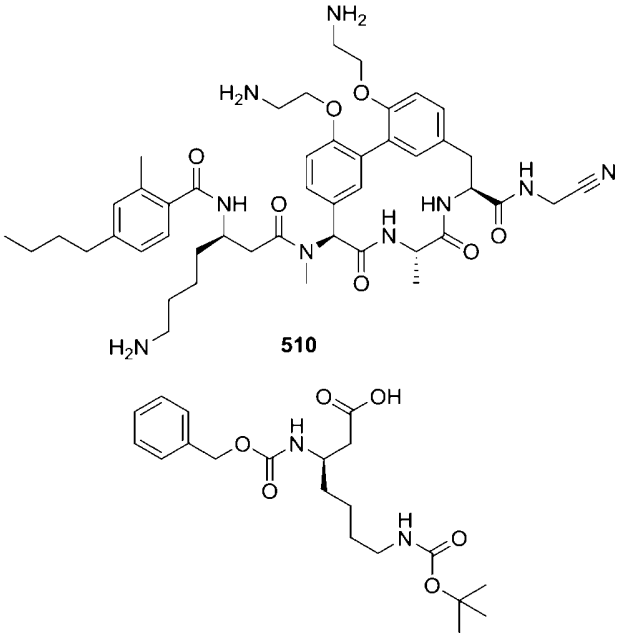
實例**409**：合成化合物**509**



509

化合物509 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法，使用(S)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-7-((第三丁氧基羰基)胺基)庚酸製備。MS+ 855.5 ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.24 - 7.10 (m, 3H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.95 - 6.80 (m, 2H), 4.81 (q, ***J*** = 6.8 Hz, 4H), 4.54 (h, ***J*** = 5.8, 5.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.19 (m, 6H), 3.41 - 3.22 (m, 9H), 3.15 (dd, ***J*** = 17.3, 11.2 Hz, 1H), 3.07 - 2.92 (m, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.79 (dd, ***J*** = 6.8, 3.3 Hz, 2H), 2.63 (t, ***J*** = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.88 - 1.71 (m, 3H), 1.71 - 1.51 (m, 5H), 1.44 - 1.29 (m, 5H), 0.95 (t, ***J*** = 7.4 Hz, 3H)。

實例**410**：合成化合物**510**

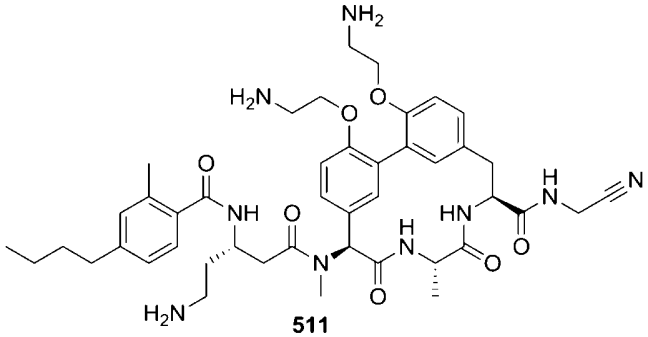


510

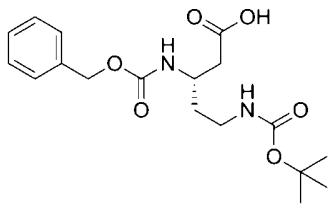
合成(R)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-7-((第三丁氧基羰基)胺基)庚酸：以 N^2-((苯甲氧基)羰基)-N^6-(第三丁氧基羰基)-D-離胺酸作為起始物質，遵循實例408中之程序製備(R)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-7-((第三丁氧基羰基)胺基)庚酸(63%，經三個步驟之總產率)。

化合物 510 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法，使用(R)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-7-((第三丁氧基羰基)胺基)庚酸製備。MS+ 855.5 ^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.30 (d, ***J*** = 7.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.16 (d, ***J*** = 8.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 7.08 (d, ***J*** = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, ***J*** = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, ***J*** = 2.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.88 (dd, ***J*** = 11.3, 3.0 Hz, 1H), 4.80 (q, ***J*** = 7.0 Hz, 1H), 4.52 (dq, ***J*** = 10.5, 6.4 Hz, 1H), 4.28 (dtd, ***J*** = 19.7, 11.0, 5.2 Hz, 4H), 4.22 (d, ***J*** = 2.3 Hz, 2H), 3.37 (d, ***J*** = 2.8 Hz, 1H), 3.29 (ddd, ***J*** = 11.0, 7.3, 4.9 Hz, 4H), 3.15 (dd, ***J*** = 17.3, 11.3 Hz, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.62 (t, ***J*** = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.88 - 1.65 (m, 4H), 1.65 - 1.51 (m, 4H), 1.42 - 1.29 (m, 5H), 0.96 (t, ***J*** = 7.4 Hz, 3H)。

實例**411**：合成化合物**511**



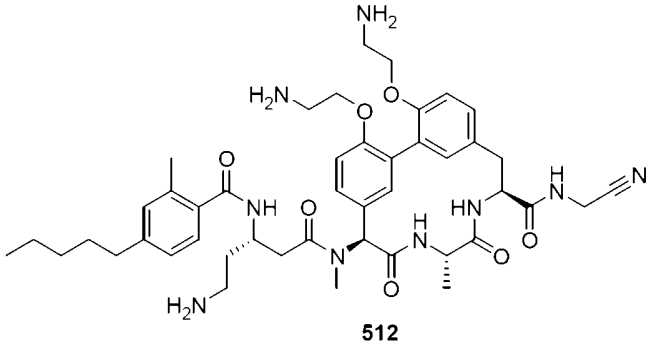
511



合成(S)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)戊酸：以 (S)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)丁酸為起始物質，遵循實例408中之程序，製備(S)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)戊酸(58%，三個步驟之總產率)。

化合物 511 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法，使用(S)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)戊酸製備。MS+ 827.5

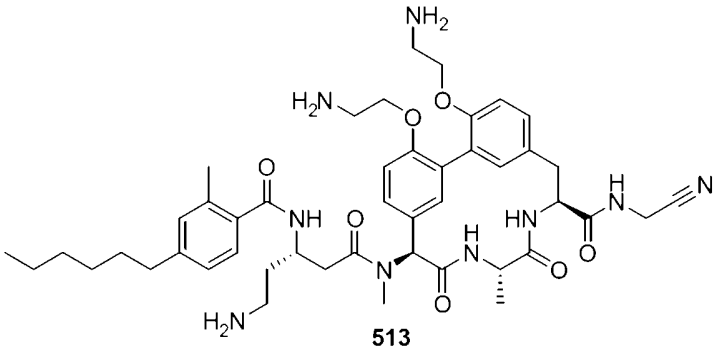
實例**412**：合成化合物**512**



512

化合物 512 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法，使用(S)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)戊酸製備。MS+ 840.5。

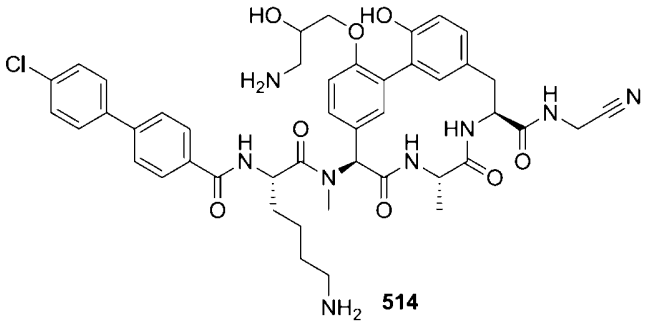
實例**413**：合成化合物**513**



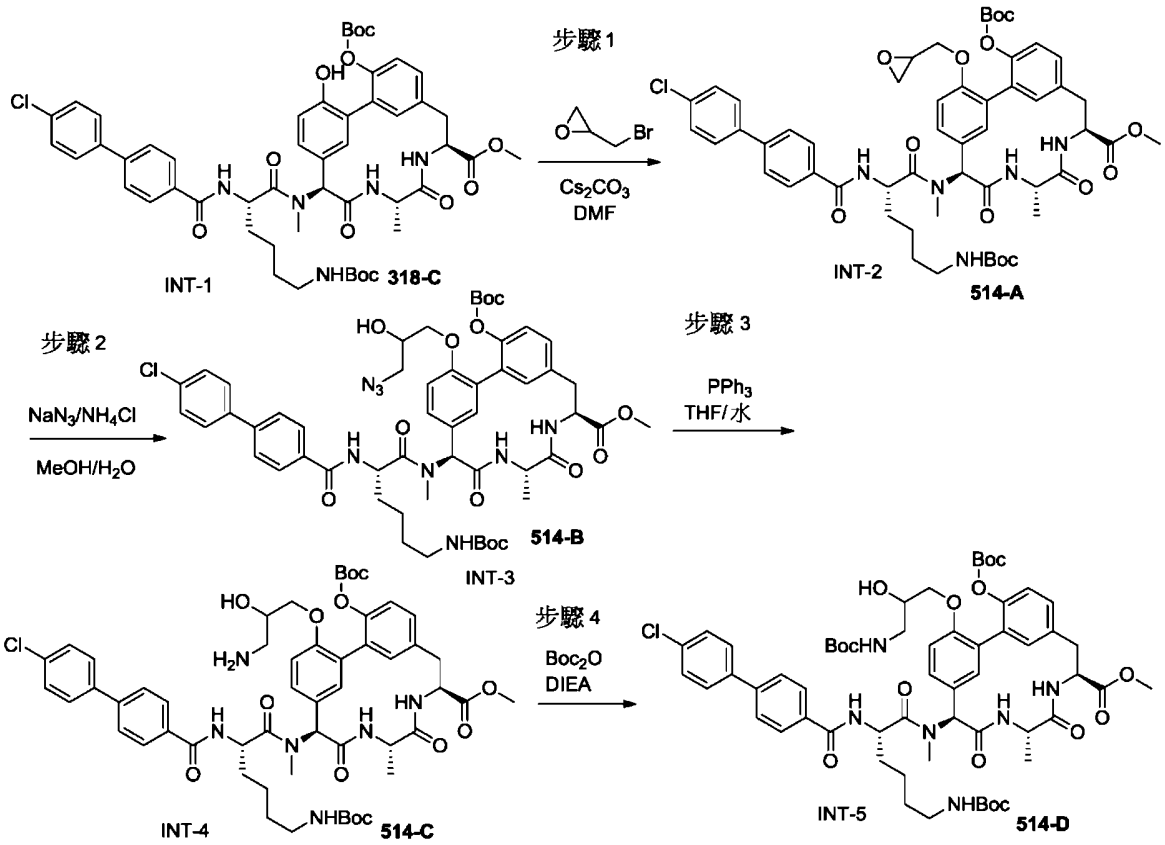
513

化合物 513 (甲酸鹽)係利用實例7 (化合物101)中之方法，使用(S)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)戊酸製備。MS+ 854.5。

實例**414**：合成化合物**514**



514



步驟1：向化合物318-C (實例222) (485.2 mg，0.50 mmol)及碳酸銫(325.8 mg，1.0 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物中添加表溴醇(0.05 mL，0.60 mmol)。在室溫下攪拌反應過週末。將反應混合物傾入冰水中並用*i*PrOAc萃取3次。有機層用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，並濃縮且殘餘物在二氧化矽上純化，用於DCM中之0至3.5% MeOH溶離，得到化合物514-A (513.3 mg，83%)。

步驟2：向化合物514-A (319 mg，0.31073 mmol)於甲醇(10 mL)及水(1 mL)中之混合物中添加氯化銨(41.6 mg，0.77684 mmol)，隨後添加疊氮化鈉(102.0 mg，1.5537 mmol)。在65℃下加熱反應混合物6小時。濃縮反應混合物且使殘餘物在*i*PrOAc與水之間分配。乾燥有機層並濃縮，得到粗化合物514-B (321 mg，96.582%)，不經進一步純化即使用。

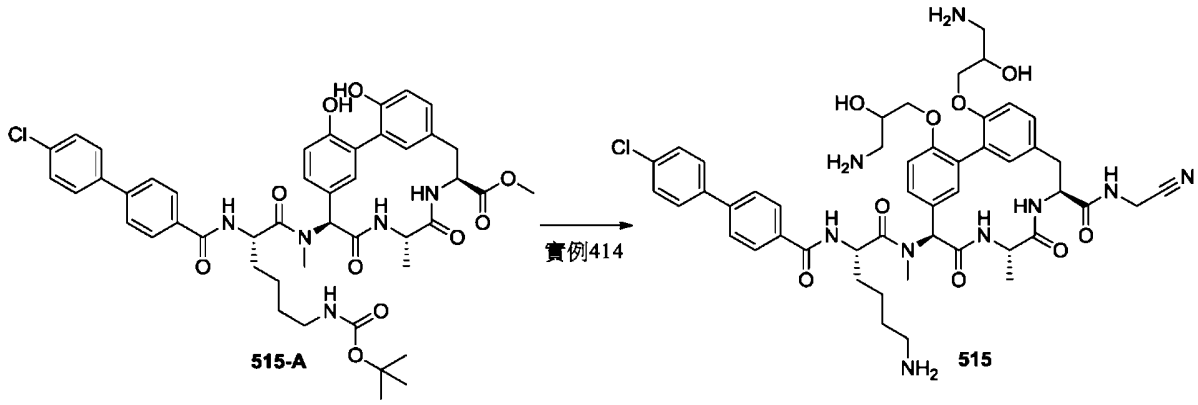
步驟3：在室溫下，將化合物514-B (428.5 mg，0.40 mmol)及三苯基膦 (111.4 mg，0.42 mmol)於THF (10 mL)及水(2 mL)中之混合物攪拌過週末。濃縮反應混合物，且使殘餘物在*i*PrOAc與鹽水之間分配。乾燥($MgSO_4$)有機層且減壓移除溶劑，得到粗化合物514-C (418.1 mg，100.0%)。

步驟4：將化合物514-C (418.1 mg，0.40 mmol)溶解於二氯甲烷(12 mL)中並添加N,N-二異丙基乙基胺(0.14 mL，0.80 mmol)，隨後添加二碳酸二第三丁酯(180.3 mg，0.80 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。濃縮反應混合物且殘餘物在二氧化矽上純化，用於DCM中之0至5% MeOH溶離，得到化合物514-D (188 mg，41.03%，2個步驟)。

利用實例7 (化合物101)中之方法，由化合物514-D製備出呈白色固體狀之化合物514 (非對映異構體混合物)。MS+ 867.4 ^{1}H NMR (400

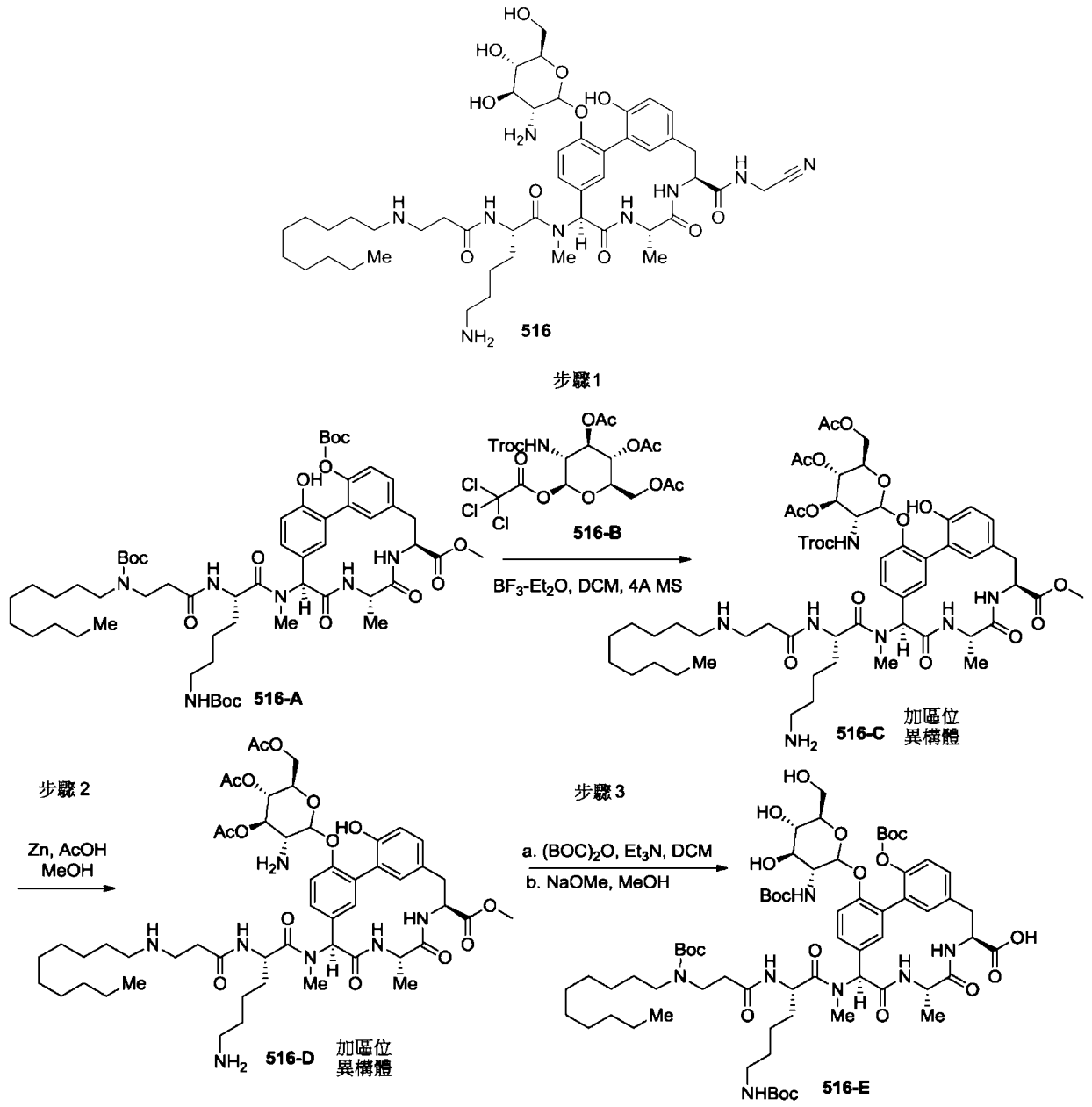
MHz, 甲醇-d_4) δ 8.02 - 7.89 (m, 2H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 7.18 - 7.01 (m, 2H), 6.88 - 6.78 (m, 1H), 6.76 - 6.63 (m, 1H), 6.54 - 6.46 (m, 1H), 5.04 (dd, ***J*** = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 4.19 (d, ***J*** = 1.0 Hz, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 3H), 3.28 - 3.12 (m, 3H), 3.12 - 2.90 (m, 7H), 2.08 - 1.88 (m, 2H), 1.74 (q, ***J*** = 6.9, 6.0 Hz, 2H), 1.61 (dd, ***J*** = 13.1, 6.4 Hz, 2H), 1.37 (d, ***J*** = 6.8 Hz, 3H)。

實例**415**：合成化合物**515**



利用實例414中之方法，由化合物515-A製備出呈白色固體狀之化合物515 (非對映異構體混合物)。MS+ 942.5 ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.76 (dd, ***J*** = 8.7, 2.8 Hz, 2H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (d, ***J*** = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (ddd, ***J*** = 33.2, 8.4, 3.6 Hz, 2H), 6.85 (q, ***J*** = 3.5, 3.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.42 (d, ***J*** = 3.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, ***J*** = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 4.77 (q, ***J*** = 6.4 Hz, 2H), 4.23 - 4.08 (m, 5H), 4.08 - 3.96 (m, 3H), 3.31 (dp, ***J*** = 3.3, 1.4 Hz, 25H), 3.18 - 3.00 (m, 4H), 3.00 - 2.84 (m, 7H), 2.09 - 1.84 (m, 2H), 1.74 (d, ***J*** = 7.4 Hz, 2H), 1.36 (d, ***J*** = 6.8 Hz, 3H)。

實例**416**：合成化合物**516**



化合物516-A為製備化合物320中之中間物且根據實例222中之方法製備。

化合物516-B係由β-D-葡糖胺，使用文獻中描述之程序合成。(WO2012/135049 及 Organic Letters, 16(14), 3772-3775 ; 2014): ($C_{15}H_{20}Cl_3NO_{10}$)之MS (ESI): m/z 344.3 (M-277)。HPLC: (具有相同質量之兩個峰；tR 3.21 min (30%)及3.54 min (70%) (10% AcCN/H_2O - 90% AcCN/H_2O (含0.05% TFA), 3.0 min, 1.0 mL/min Kinetix C18, 4.8 × 50

mm)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1H), 6.42 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.71 (ABq, J = 10.0, 3.0 Hz, 1H), 4.29-4.26 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

步驟1：在0℃下，向化合物516-A (106 mg，0.1 mmol)、化合物516-B (311 mg，0.5 mmol)及4 Å MS (火焰乾燥)於無水DCM (5.0 mL)中之混合物中逐滴添加BF_3-Et_2O (125 μL，0.3 mmol)。在相同溫度下，再繼續攪拌6小時且接著將反應物在冰箱中保持隔夜。用DCM稀釋反應混合物並經由矽藻土過濾且減壓濃縮濾液，得到化合物516-C之區位異構體混合物。MS (ESI): ($C_{56}H_{81}Cl_3N_7O_{17}$), m/z 1228.9 $[M + H]^+$；HPLC: tR 3.31 min, (10% AcCN/H_2O - 90% AcCN/H_2O (含0.05%TFA), 3.0 min, 1.0 mL/min Kinetix C18, 4.8 x 50 mm)。

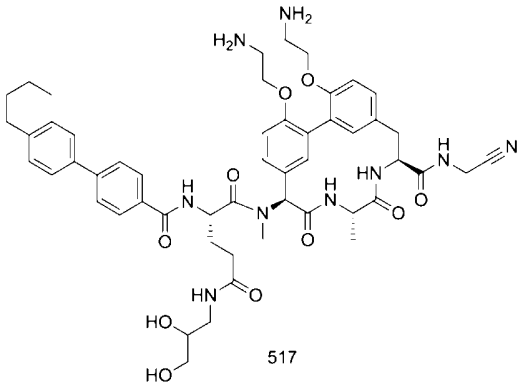
步驟2：將所得到的化合物516-C之混合物溶解於 1:1 MeOH-AcOH (5.0 mL)中並冷卻至0℃，接著添加Zn粉(130 mg，20 eq)並在室溫下攪拌反應混合物3小時。經矽藻土墊過濾混合物且用MeOH充分洗滌矽藻土墊。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC (10% AcCN/H_2O - 60% AcCN/H_2O (含0.05% HCO_2H) 純化，得到呈區位異構體混合物形式之化合物516-D。LCMS (ESI): ($C_{53}H_{80}N_7O_{15}$): m/z 1055.3 (M+2H)；HPLC: t_R 2.99 min (10% AcCN/H_2O - 90% AcCN/H_2O (含0.05%TFA), 3.0 min, 1.0 mL/min Kinetix C18, 4.8 ×50 mm)。

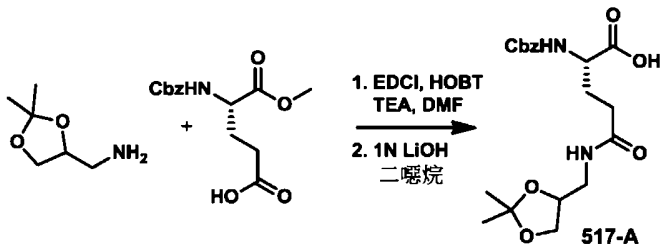
步驟3：使用實例218 (化合物314)之條件對化合物516-D (22 mg，0.2 mmol)進行Boc保護基脫除，接著將所得到的殘餘物溶解於MeOH中。將混合物冷卻至0℃且添加NaOMe之溶液(20 eq，25 wt%於MeOH中)。

在室溫下攪拌反應混合物隔夜，用冰淬滅且再繼續攪拌1小時。移除甲醇，在冰浴中冷卻混合物且用1M HCl酸化。收集黏性物質且在高真空下乾燥，得到化合物516-E。

利用實例7 (化合物101)中之方法，由化合物516-E製備出呈白色固體狀之化合物516 (甲酸鹽)。MS (ESI): ($C_{48}H_{73}N_9O_{11}$): m/z 952.6 [M + H]$^+$; HPLC: t_R 2.70 min (10% AcCN/H_2O - 90% AcCN/H_2O (含0.05%TFA), 3.0 min, 1.0 mL/min Kinetix C18, 4.8 × 50 mm)。

實例**417**：合成化合物**517**



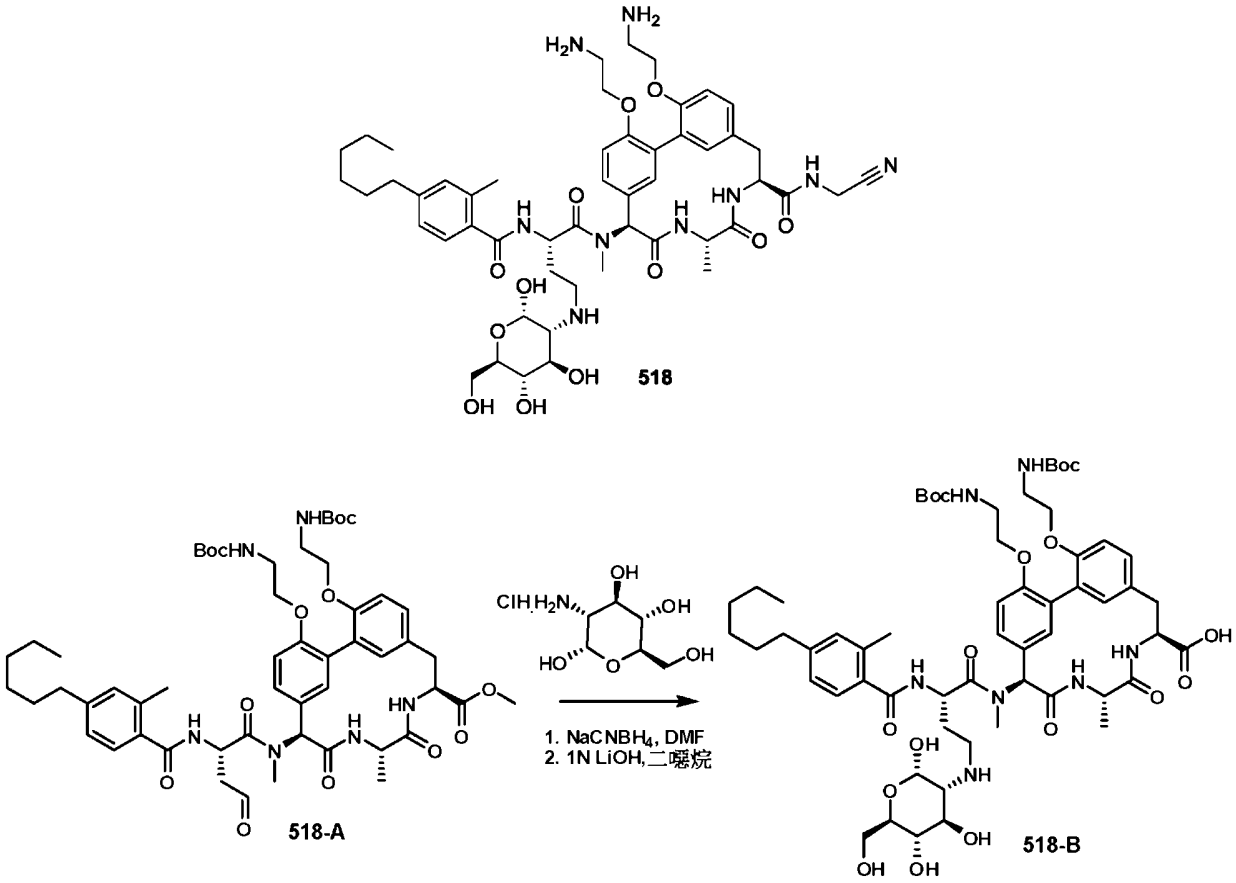


化合物517-A係藉由使用(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲胺及(S)-4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-5-甲氧基-5-側氧基戊酸，隨後進行通用程序EDCI-HOBT偶合(實例234)及LiOH水解(實例7)製備。MS (ESI): ($C_{19}H_{27}N_2O_7$), m/z 395.3 [M + H]$^+$; HPLC: tR 2.88 min, (10% AcCN/H_2O - 90% AcCN/H_2O (含0.05%TFA), 3.0 min, 1.0 mL/min Kinetix C18, 4.8 × 50 mm)。

使用101-G及化合物517-A，藉由利用實例5及7 (化合物101-I及101)

中之方法製備出呈白色固體狀之化合物517 (甲酸鹽)。MS (ESI): ($C_{52}H_{66}N_9O_{10}$): m/z 976.4 $[M + H]^+$; HPLC: tR 2.68 min (10% AcCN/H_2O - 90% AcCN/H_2O (含0.05% TFA), 3.0 min, 1.0 mL/min Kinetix C18, 4.8 × 50 mm)。

實例**418**：合成化合物**518**



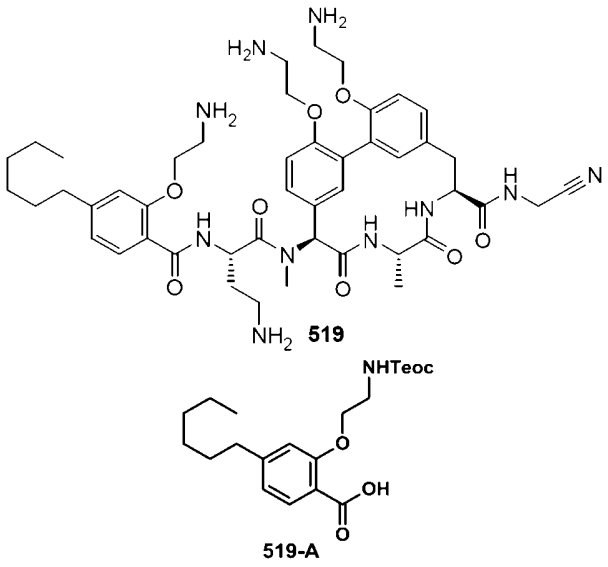
化合物518-A係根據實例168中之方法製備。

化合物518-B係使用關於實例168 (化合物263)所描述之程序製備。MS (ESI): ($C_{59}H_{86}N_7O_{17}$), m/z 1164.3 $[M + H]^+$; HPLC: tR 3.23 min, (50% AcCN/H_2O - 90% AcCN/H_2O (含0.05%TFA), 3.0 min, 1.0 mL/min Kinetix C18, 4.8 × 50 mm)。

利用實例7 (化合物101)中之方法，由化合物518-B製備出呈白色固體狀之化合物518 (甲酸鹽)。MS (ESI): ($C_{51}H_{72}N_9O_{12}$: m/z 1002.6 [M +

H]$^+$；HPLC: tR 2.68 min (10% AcCN/H_2O - 90% AcCN/H_2O (含0.05%TFA), 3.0 min, 1.0 mL/min Kinetix C18, 4.8 × 50 mm)。

實例**419**：合成化合物**519**

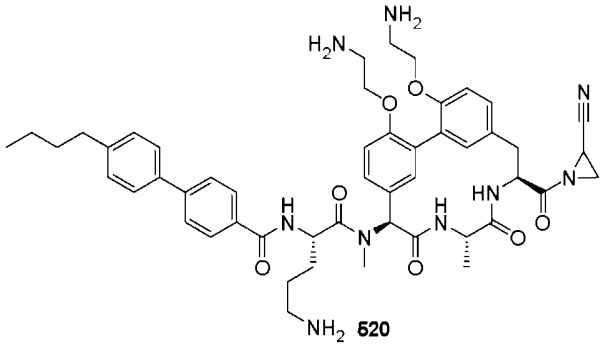


化合物519-A係藉由使用關於實例311 (化合物407)所描述之烷基化程序製備。MS (ESI): ($C_{22}H_{37}NO_5Si$), m/z 432.3 [M + Na]$^+$；HPLC: tR 2.27 min, (75% AcCN/H_2O - 90% AcCN/H_2O (含0.05%TFA), 3.0 min, 1.0 mL/min Kinetix C18, 4.8 × 50 mm)。

遵循實例7 (化合物101)中之方法，得到呈白色固體狀之化合物519 (21.4 mg)。MS (ESI): ($C_{61}H_{88}N_{10}O_{14}$), m/z 1185.9 [M + H]$^+$；HPLC: tR 2.87 min, (50% AcCN/H_2O - 90% AcCN/H_2O (含0.05%TFA), 3.0 min, 1.0 mL/min Kinetix C18, 4.8 × 50 mm)。遵循通用方法(Boc -保護基脫除)，對殘餘物進行全保護基脫除。MS (ESI): ($C_{46}H_{64}N_{10}O_8$), m/z 885.6 [M + H]$^+$；HPLC: tR 2.54 min, (10% AcCN/H_2O - 90% AcCN/H_2O (含0.05%TFA), 3.0 min, 1.0 mL/min Kinetix C18, 4.8 × 50 mm). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.87-7.86 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.32-7.30 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.26 -7.24 (d, J=8 Hz, 1H), 7.18-7.16 (d, J=8 Hz, 1H), 7.11-

7.09 (d, J=8Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01-6.99 (d, J=8 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.27-5.24 (dd, J=3.2, 7.6 Hz, 1H), 4.90-4.88 (dd, J=2, 7.6 Hz, 1H), 4.85-4.78 (dd, J=4, 7.6 Hz, 1H), 4.23-4.18 (m, 6H), 4.20 (s, 2H), 3. 60-3.58 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.18-3.15 (m, 6H), 3.08-3.07 (m, 2H), 2.94 (s, 8H), 0.92-0.89 (t, J=112Hz, 3H)。

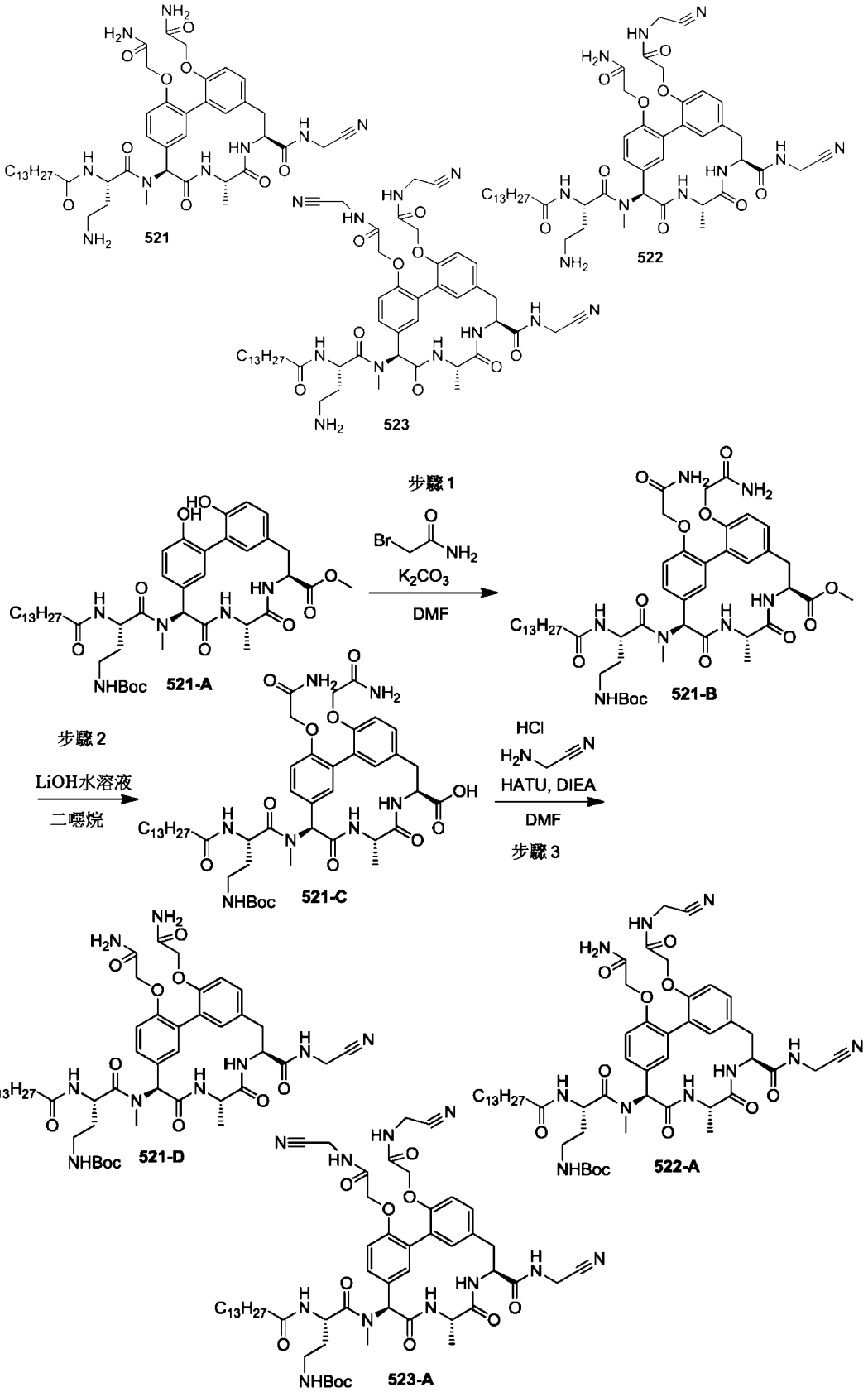
實例**420**：合成化合物**520**



在-30℃下，使NH_3 (氣體)在甲醇(20 mL)中鼓泡20分鐘。在5℃下，向該溶液中緩慢添加2,3-二溴丙腈(5.3 g，24.9 mmol)。20分鐘後，在10℃下緩慢添加三乙醇胺(7429.0 mg，49.8 mmol)並在14℃下攪拌40分鐘。使反應混合物回流4小時，冷卻至5℃並在5℃下再保持16小時。過濾混合物並用甲醇(2.5 mL)洗滌。真空乾燥濾液。在0℃下，向殘餘物中添加2 M H_2SO_4 (1.25 mL)，隨後添加亞硫酸鈉水溶液(5.5 g於100 mL水中)，直至pH = 6，並用EtOAc (10 mL × 5)萃取。濃縮合併之有機層且藉由TLC (25% EtOAc於石油醚中，Rf = 0.2)純化，得到呈無色油狀之氮丙啶-2-甲腈(800 mg，23.6%產率) (由HNMR發現之雜質)。

化合物520係利用實例7 (化合物101)中之方法，由氮丙啶-2-甲腈製備。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.761 min/ 1.5 min, $[M + H]^+$ = 901.5。

實例**421**：合成化合物**521**、化合物**522**及化合物**523**



步驟1及2：化合物521-A係利用先前所描述之方法製備。根據通用方

法2 (實例4)用2-溴乙醯胺進行苯酚烷基化且進行LiOH水解(實例7)，得到化合物521-C。

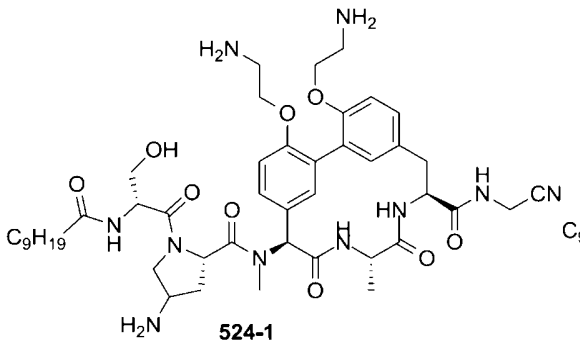
步驟3：化合物521-C (150.0 mg，0.16 mmol)與2-胺基乙腈(通用方法6 (實例7) (74.0 mg，0.80 mmol)偶合，得到所需化合物521-D (30 mg)，以及兩種副產物，即化合物522-A (60 mg)及化合物523-A (30 mg)。

化合物521係利用先前描述之水解方法(實例7)製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.844 min, $[M + H]^+$ = 877.6。

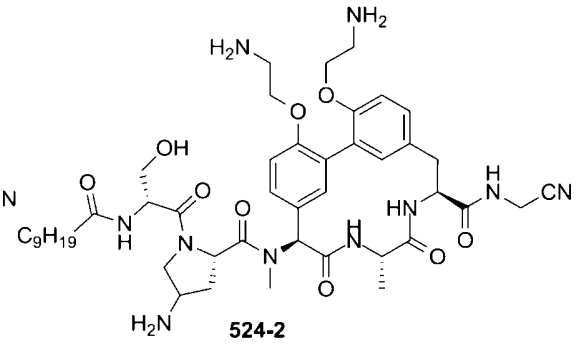
化合物522係利用先前描述之水解方法(實例7)製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.861 min, $[M + H]^+$ = 916.7。

化合物523係利用先前描述之水解方法(實例7)製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.874 min, $[M + H]^+$ = 956.6。

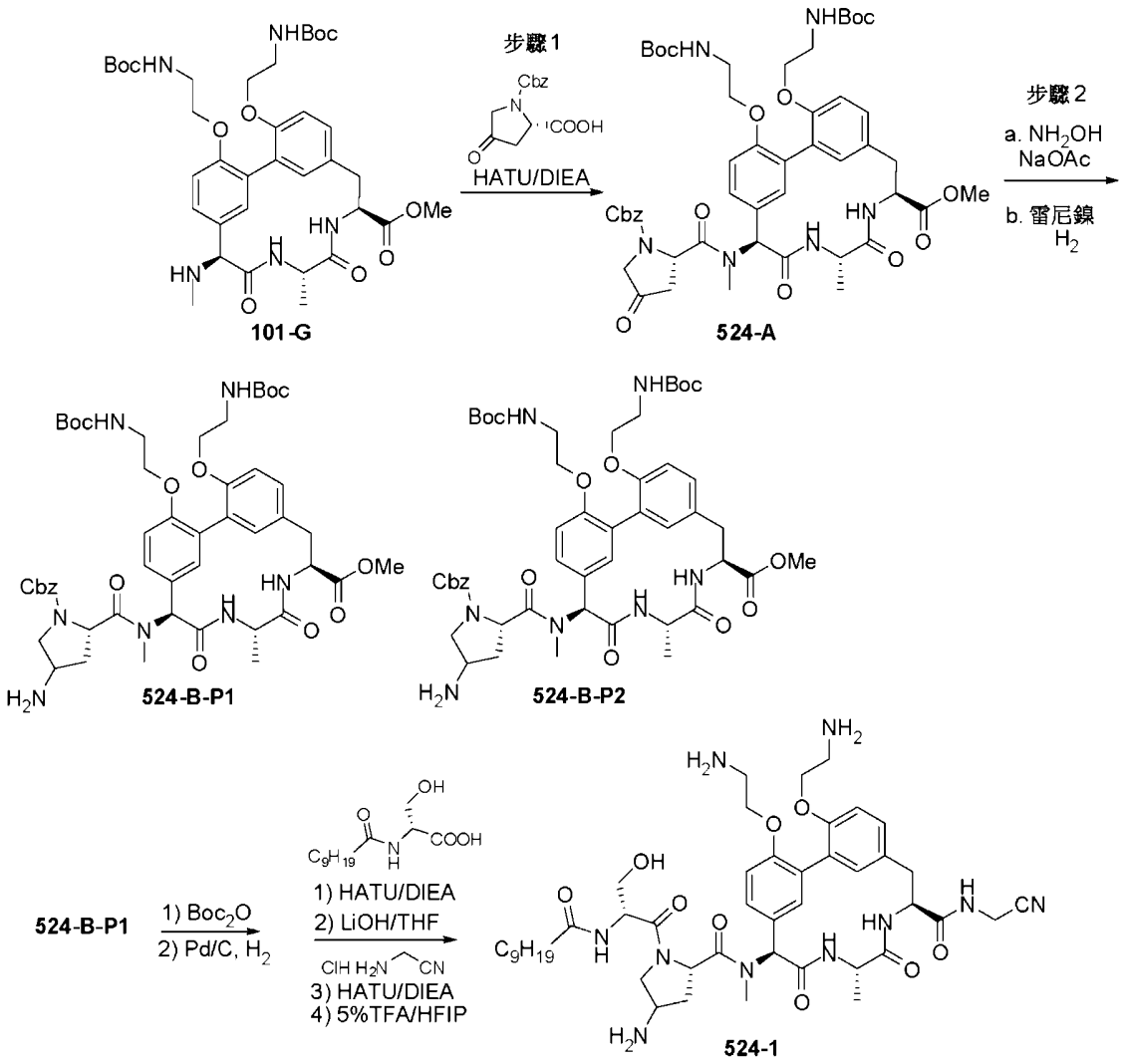
實例**422**：合成化合物**524-1**及化合物**524-2**



524-1



524-2



步驟1：以化合物101-G (1 g，1.40 mmol)為起始物質，遵循典型醯胺偶合(HATU)程序，得到呈白色固體狀之化合物524-A (1.25 g，93%產率)。

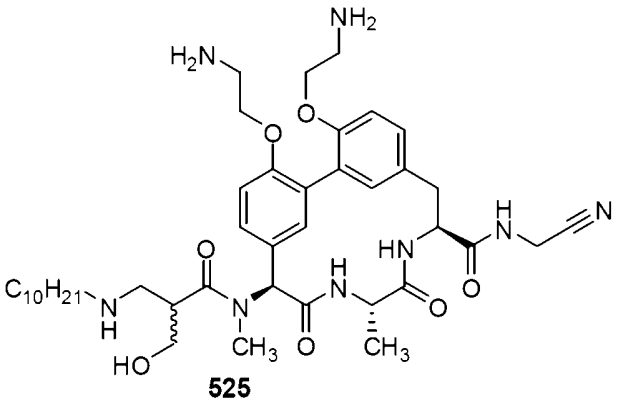
步驟2：向化合物524-A (1.25 g，1.3 mmol)於EtOH (26 mL)中之溶液中添加$HONH_2 \cdot HCl$ (725 mg，10.4 mmol)及Et_3N (1.06 g，10.4 mmol)且在室溫下攪拌混合物2小時。移除揮發性物質且向殘餘物中添加H_2O (50 mL)，用DCM (60 mL)萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到粗化合物524-B，直接用於下一步驟中。接著將以上殘餘物溶解於MeOH (26 mL)中，添加雷尼鎳(Raney Ni)(15 mg，0.26 mmol)。在H_2 (15 psi)下，在室溫下攪拌所得混合物16小時。濃縮濾液且殘餘物在矽膠管柱上純化，

溶離(1%甲醇於二氯甲烷中)，得到非對映異構體混合物。再藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之化合物524-B-P1 (200 mg，16%產率)及呈白色固體狀之化合物524-B-P2 (180 mg，14%產率)。

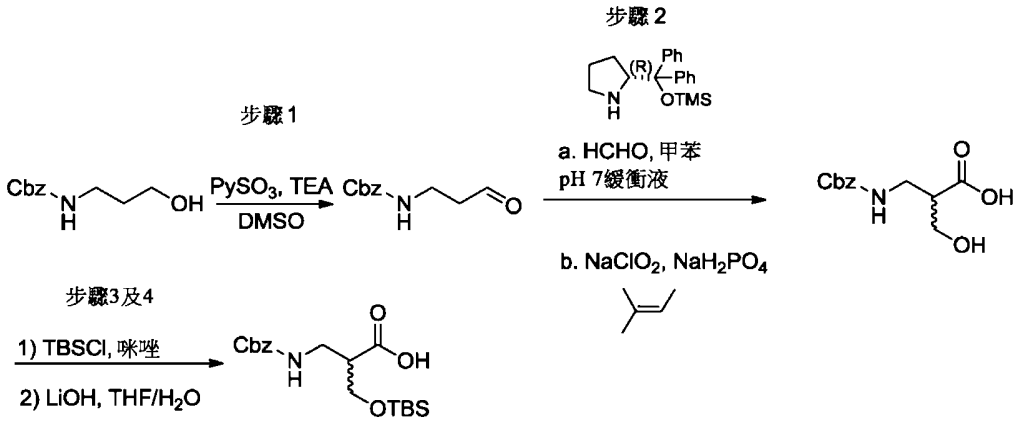
步驟3：以化合物524-B-P1為起始物質，利用先前所描述之方法，由(R)-2-癸醯胺基-3-羥基丙酸製備出呈白色固體狀之化合物524-1 (11.0 mg)。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.713, $[M + H]^+$ = 891.8；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.50 (brs, 2H), 7.43 (brs, 1H), 7.36 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.87 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 3H), 4.26-4.20 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 4.06-3.76 (m, 2H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.38-3.13 (m, 5H), 3.35 (s, 3H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 17H), 0.89 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

以化合物524-B-P2為起始物質，利用先前描述之方法，由(R)-2-癸醯胺基-3-羥基丙酸製備化合物524-2。化合物524-2之資料：LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.711, $[M + H]^+$ = 891.5。

實例**423**：合成化合物**525**



525



步驟1：在0℃下，向(3-羥基丙基)胺基甲酸苯甲酯(1.0 g，4.8 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液中添加Et_3N (2.4 g，24.0 mmol)及三氧化硫-吡啶複合物(2.3 g，14.4 mmol)且在相同溫度下攪拌混合物1小時。接著用DCM (20 mL)稀釋混合物，用10% $CuSO_4$溶液、飽和檸檬酸溶液及鹽水(各30 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之(3-側氧基丙基)胺基甲酸苯甲酯(200 mg，20.2%產率)。

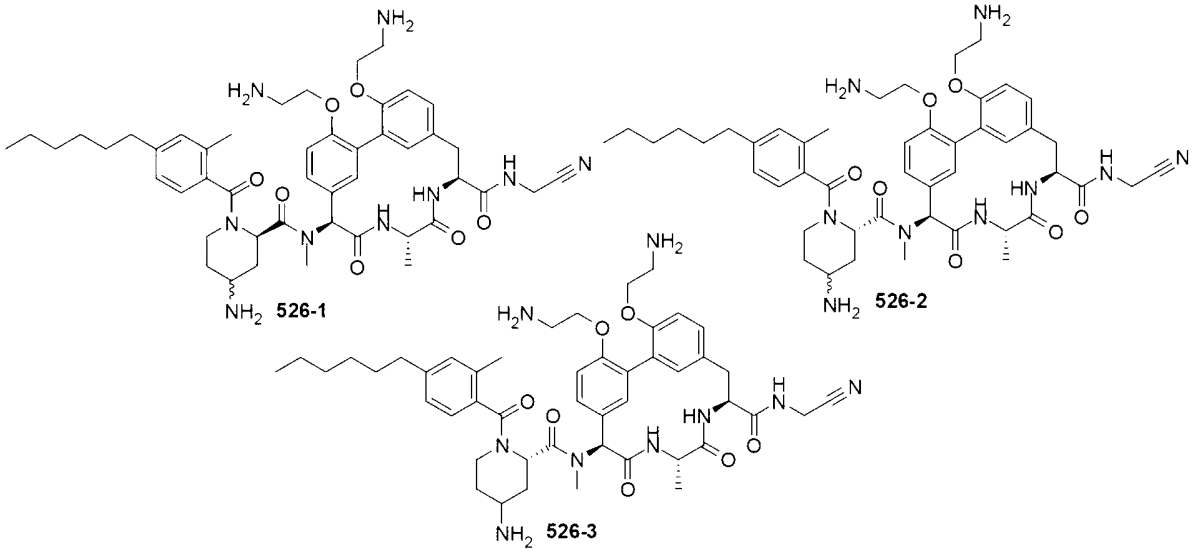
步驟2：向甲醛(235 mg，2.9 mmol)於甲苯(2.0 mL)中之用力攪拌之溶液中依序添加0.2 M磷酸鹽緩衝液(pH=7，2.0 mL)、(R)-2-(二苯基((三甲基矽烷基)氧基)甲基)吡咯啶(94 mg，0.29 mmol)及 (3-側氧基丙基)胺基甲酸苯甲酯(200 mg，0.97 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物12小時。分離甲苯層並在真空中濃縮(注意：在蒸發同時，保持水浴溫度< 40℃)。接著用***t***-BuOH (5.0 mL)溶解殘餘物，其中添加2-甲基-2-丁烯(677 mg，9.6 mmol)以及$NaClO_2$ (349 mg，3.9 mmol)及NaH_2PO_4 (463 mg，3.9 mmol)於H_2O (2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物5小時。移除揮發性物質且將殘餘物溶解於 EtOAc (20 mL)中，用1% HCl及鹽水(各20 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且殘餘物藉由 製備型TLC純化，得到呈淺黃色油狀之3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(羥基甲基)丙酸(53 mg，21.7%

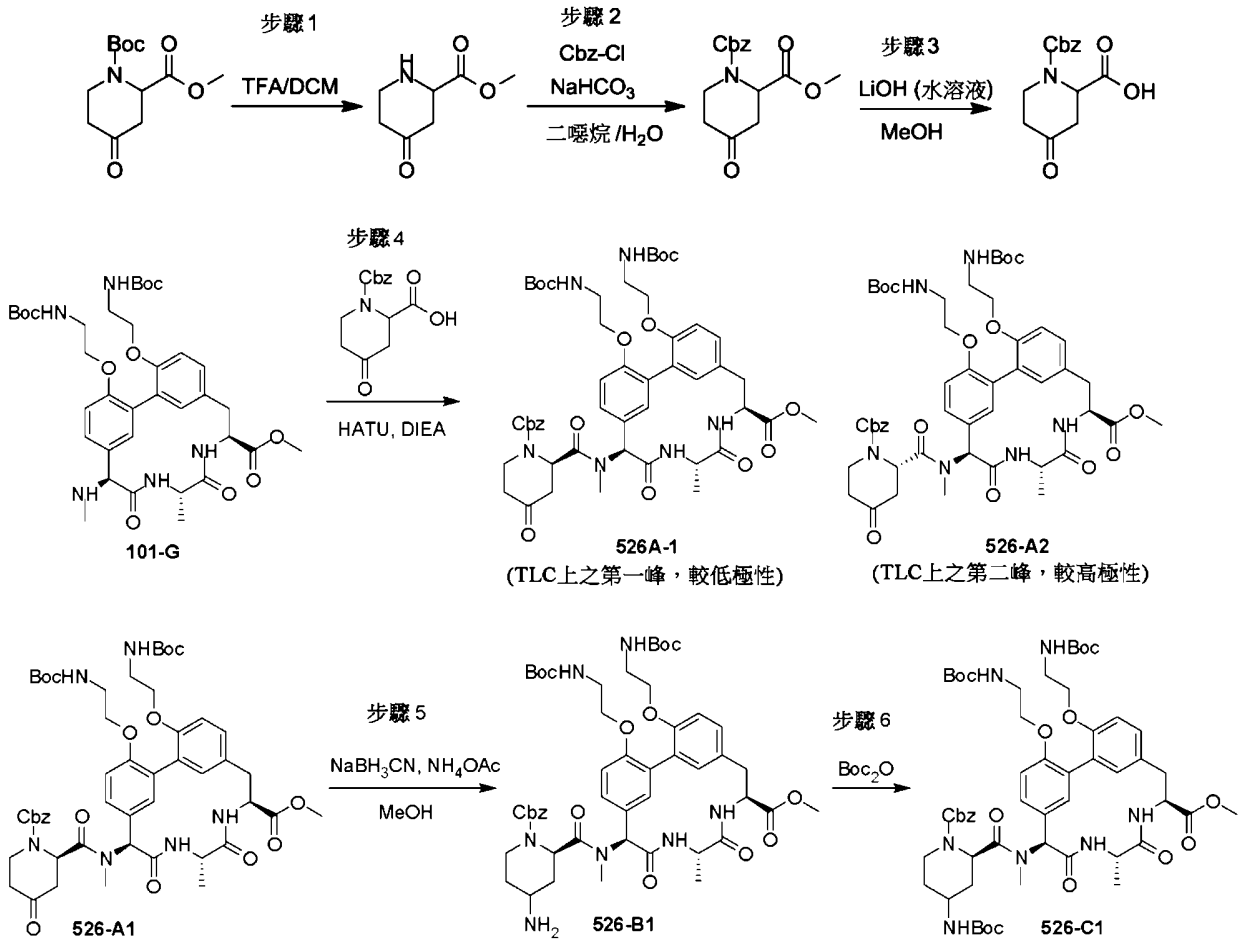
產率)。

步驟3及4：以3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(羥基甲基)丙酸(153 mg)為起始物質，遵循標準TBS保護及酯水解(LiOH，THF/H_2O)程序，得到呈無色油狀之3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)丙酸(155 mg)。

化合物525 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (5-95 AB, ESI): t_R = 0.755, $[M + H]^+$ = 779.5。

實例**424**：合成化合物**526-1**、化合物**526-2**、化合物**526-3**





步驟1-3：1-((苯甲氧基)羰基)-4-側氧基哌啶-2-甲酸係使用先前描述之方法(Boc保護基脫除、Cbz保護及酯水解)，由4-側氧基哌啶-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯製備。

步驟4：在標準HATU條件(實例5)下，用1-((苯甲氧基)羰基)-4-側氧基哌啶-2-甲酸處理化合物101-G，在矽膠層析後得到化合物526-A1 (峰1)及化合物526-A2 (峰2)。

步驟5：向化合物526-A1 (225.0 mg，0.23 mmol)及4A MS (200.0 mg，0.23 mmol)於甲醇(4 mL)中之溶液中添加乙酸銨(196.1 mg，2.54 mmol)及氰基硼氫化鈉(14.5 mg，0.23 mmol)，並在25℃下攪拌48小時。蒸發反應物且藉由製備型TLC(10% MeOH於DCM中，Rf = 0.3)純化，得到呈白色固體狀之化合物526-B1 (80 mg，35.5%產率)。LCMS (方法5-

95 AB, ESI): t_R = 0.850 min, $[M + Na]^+$ = 997.0。

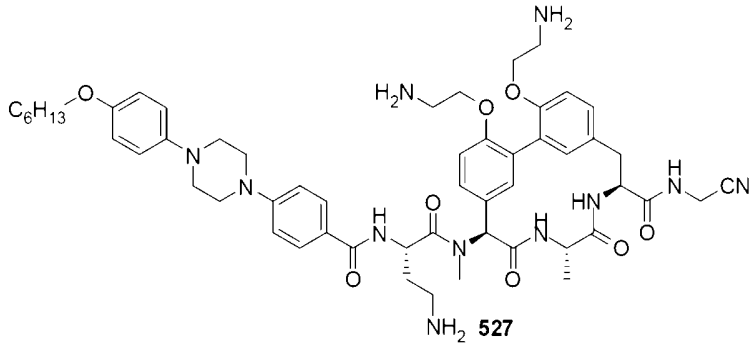
步驟6：化合物526-B1經歷標準Boc保護，得到化合物527-C1。

化合物526-1 (甲酸鹽)係利用先前描述之方法，由化合物526-C1製備。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.606 min, $[M/2+H]^+$ = 433.7。

化合物526-2 (甲酸鹽)係利用先前描述之方法，由化合物526-C1製備且作為第二峰分離。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.622 min, $[M + H]^+$ = 866.6。

以化合物526-A2(極性較高之中間物)為起始物質，利用先前所描述之方法製備化合物526-3。LCMS (方法5-95 AB, ESI): t_R = 0.616 min, $[M + Na]^+$ = 889.0。

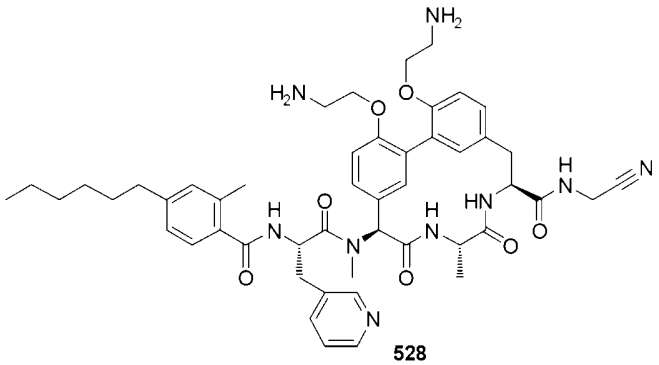
實例**425**：合成化合物**527**



527

化合物528 (甲酸鹽)係利用先前所描述之方法製備。LCMS (方法5-95AB): t_R = 0.754, $[M + H]^+$ = 1002.2。

實例**426**：合成化合物**528**



528

利用先前所描述之方法製備出呈白色固體狀之化合物529 (甲酸鹽)。LC-MS: m/z = 888 $[M + H]^+$。

生物分析

實例**427**：測定最低抑制濃度

使用臨床與實驗室標準學會(Clinical and Laboratory Standards Institute，CLSI)批准之培養液微量稀釋技術(針對好氧生長之細菌之抗微生物敏感性測試的稀釋方法(Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically)；Approved Standard-第八版, CLSI文獻M07-A8. Wayne, PA:Clinical and Laboratroy Standards; 2009)，藉由量測最低抑制劑濃度(MIC)來測定每一化合物之活體外抗微生物活性。抗細菌劑活性係針對以下三種細菌菌株量測：甲氧西林抗性金黃色葡萄球菌菌株USA 300, NRS384(金黃色葡萄球菌)；帶有IMP4213之大腸桿菌菌株MC4100(大腸桿菌IMP)，其引起外膜滲透性增加(B Martin及Silhavy T. Imp/OstA is required for cell envelope biogenesis in Escherichia coli. (2002) Molecular Microbiology, 45(5), 1289-1302)及大腸桿菌ATCC 25922(大腸桿菌；一種臨床上相關之革蘭氏陰性菌株)。將細胞分別接種至Trypyticase大豆瓊脂盤或Luria瓊脂盤上並使其在35℃生長20小時。藉由將細胞刮擦至1 mL測試培養基(補充有0.002% v/v Tween-80之陽離子調整型米勒辛頓培養液(cation adjusted Mueller Hinton Broth))中並將其稀釋至最終OD_{600nm}為0.01來製備接種體懸浮液。

在DMSO中製備濃度為10 mg/mL之測試化合物。按照若干不同稀釋形式測試化合物且資料報導於表1中。在方案1中，在96孔U形底微量滴定

培養皿中，將化合物儲備液以64 μg/mL濃度稀釋於測試培養基中，且在相同培養基中製備連續2倍稀釋液，得到總計10種化合物濃度。在方案2中，在96孔U形底微量滴定培養皿中，將化合物儲備液以4 μg/mL濃度稀釋於測試培養基中且在相同培養基中製備連續2倍稀釋液，得到總計10種化合物濃度。在方案3中，將化合物儲備液以0.5 μg/mL濃度稀釋於測試培養基中，且如上文所描述進行連續2倍稀釋。在方案4中，將化合物儲備液以0.13 μg/mL濃度稀釋於測試培養基中，且如上文所描述進行連續2倍稀釋。將接種體懸浮液添加至測試化合物之2倍連續稀釋液中達到0.0005之最終OD_{600nm}密度，並在35℃培育22小時。培育之後，目測檢驗各盤並記錄完全防止細菌生長之測試化合物之最低濃度作為MIC。結果列於表1中。

表1

化合物	MIC (μg/mL) 金黃色葡萄球菌	MIC (μg/mL) 大腸桿菌IMP	MIC (μg/mL)、大腸桿菌	化合物	MIC (μg/mL) 金黃色葡萄球菌	MIC (μg/mL)、大腸桿菌IMP	MIC (μg/mL) 大腸桿菌
101	0.094	1.7	48	326	0.19	0.016	1
102	0.023	0.0078	0.25	327	0.25	0.0078	2
103	0.023	0.0078	1	328	1	0.25	4
104	0.047	0.023	4	329	0.063	0.0078	0.5
105	0.13	0.031	8	330	0.25	0.063	1
106	0.38	0.13	24	331	0.063	0.023	0.69
107	1	0.38	32	332	0.13	< 0.063	3
108	0.063	0.047	0.5	333	< 0.063	< 0.063	1
109	2	1	> 64	334	< 0.063	< 0.063	0.5
110	0.19	0.063	8	335	0.031	0.016	0.25
111	0.13	0.13	8	336	0.063	0.023	0.25
112	0.13	0.13	8	337	0.031	0.016	0.25
113	0.19	0.13	32	338	0.063	0.023	0.19
114	2	2	> 64	339	0.047	0.018	0.13
115	0.25	0.25	64	340		< 0.063	0.75
116	0.13	0.063	12	341	0.13	0.031	0.5
117	0.13	0.5	> 64	342	0.19	0.063	0.5
118	0.063	0.031	0.75	343	0.094	0.063	0.25
119	1	0.25	16	344	0.094	0.036	0.38
120	0.094	0.016	0.44	345	0.5	2	> 64

121	0.13	0.023	2	346	0.031	0.063	8
122	0.063	0.031	0.25	347	0.063	0.063	8
123	0.19	0.0078	0.5	348	0.055	1	> 64
124	0.13	0.031	2	349	0.016	0.13	8
125	2	0.25	16	350	0.016	0.063	4
126	0.5	0.25	32	351	1	> 4.0	> 64
127	0.5	0.063	4	352	0.047	0.0078	1.5
128	4	0.5	16	353	0.047	0.016	2
129	0.023	0.094	4	354	0.25	0.063	8
130	0.031	0.5	24	355	0.13	0.031	4
131	0.047	1.8	64	356	0.094	0.13	12
132	0.25	3	> 64	357-P1	0.5	0.5	64
133	0.25	> 4.0	> 64	357-P2	0.094	0.094	12
134	1.5	> 4.0	> 64	359	0.063	0.13	16
135	0.052	0.023	0.22	360	0.22	0.31	24
136	2	0.38	8	361	0.13	0.13	16
137	0.063	0.063	4	362	0.25	0.5	32
138	0.063	0.055	0.25	363	0.25	0.5	64
139	0.047	0.012	0.25	364	0.38	0.75	48
140	0.031	0.0078	0.13	365	0.38	0.5	64
141	0.031	0.023	0.22	366	0.25	0.38	48
142	0.039	0.042	0.16	367	0.094	0.13	12
143	0.047	0.018	0.44	368	0.25	1	64
144	0.031	0.053	0.16	369	0.063	0.063	4
145	0.047	0.012	0.16	370	0.19	0.13	16
146	0.047	0.0078	< 0.063	371	0.25	0.5	32
147	0.094	0.023	1.5	372	0.13	0.094	8
148	0.055	0.0098	0.88	373	0.19	0.063	4
149	0.19	0.023	3	374	0.19	0.13	16
150	0.25	0.063	4	375	0.25	0.75	64
151	0.031	0.012	0.31	376	0.5	2.3	> 64
152	0.031	0.014	0.63	377	0.13	0.13	8
153	0.023	0.0059	0.19	378	0.13	0.25	24
154	0.012	0.0059	0.25	379	0.25	0.25	32
155	0.13	0.0098	0.44	380	> 4.0	4	64
156	0.016	0.0044	0.063	381	0.5	0.5	64
157	0.023	0.0034	0.098	382	0.5	0.5	64
158	0.031	0.002	0.11	383	0.018	0.023	4
159	0.063	< 0.0039	0.13	384	0.012	0.031	3
160	0.047	0.0039	0.13	385	0.25	0.5	32
161	0.031	0.003	0.13	386	0.38	0.5	64
162	0.023	0.0025	0.063	387	0.25	0.38	64
163	0.031	0.002	< 0.063	388	0.25	0.25	48
164	0.047	0.0039	0.13	389	0.063	0.031	0.25
165	0.047	0.0039	0.19	390	0.13	0.031	3
166	0.063	0.016	0.5	391	0.047	0.016	0.5
167	0.023	0.0049	0.14	392	4	2	> 64
168	0.063	0.031	0.75	393-P1	2	1	>64
169	0.023	0.0078	0.13	393-P2	1	2	>64
170	0.073	0.0085	0.13	394-P1	1	0.25	>64

171	0.094	0.0078	0.5	394-P2	0.5	0.38	64
172	0.094	0.016	0.19	395	1	1	> 64
173	0.094	0.016	0.31	396	0.094	0.094	16
174	0.17	0.026	0.83	397	3	0.38	64
175	0.13	0.0078	0.5	398	0.13	0.13	16
176	1	0.13	2	399	0.25	0.19	16
177	0.094	0.016	0.19	400	0.25	2	> 64
178	0.25	0.039	1.5	401	2	4	> 64
179	0.047	0.0078	0.19	402	0.38	0.19	32
180	1	0.38	8	403	0.029	0.023	1.3
181	0.13	0.031	2	404	0.063	0.047	2
182	0.5	0.13	12	405	0.047	0.016	0.63
183	0.063	0.0059	0.13	406	0.063	0.031	2
184	0.094	0.012	0.25	407	0.047	0.047	4
185	0.19	0.094	0.75	408	0.5	0.25	24
186	0.063	0.016	0.19	409	0.25	< 0.0039	0.5
187	0.063	0.047	2	410	0.13	0.13	6
188	0.047	0.018	0.22	411	2	0.5	16
189	0.031	0.023	0.19	412	0.031	0.012	0.13
190	0.063	0.02	0.31	413	0.031	0.0078	0.25
191	0.031	0.016	0.75	414	0.5	0.25	64
192	0.063	0.012	0.25	415	> 4.0	4	64
193	0.063	0.047	0.5	416	0.5	2	> 64
194	0.016	0.0078	0.25	417	13	4	> 64
195	0.063	0.0078	0.5	418	4	> 4.0	> 64
196	0.094	0.013	0.67	419	4	0.75	32
197	0.078	0.011	0.31	420	4	1	24
198	0.063	0.018	0.24	421	0.063	0.063	2
199	0.031	0.031	3	422	0.063	0.031	1.5
200	1	0.13	4	423	0.063	0.014	0.44
201	0.19	0.031	2	424	0.063	0.016	0.56
202	0.031	0.016	0.25	425	0.047	0.018	0.63
203	0.031	0.012	0.13	426	0.063	< 0.0039	0.19
204	0.031	0.0078	0.19	427	0.063	0.047	1
205	0.063	0.016	0.25	428	0.094	0.023	1
206	0.38	0.094	16	429	0.063	0.0078	0.75
207	1.5	0.063	16	430	0.063	0.031	1.3
208	0.25	0.029	1.3	431	0.063	0.023	0.88
209	0.19	0.094	2	432	0.094	0.016	0.13
210	0.094	0.029	0.11	433	0.5	0.094	4
211	0.063	0.055	0.11	434	0.25	0.047	2
212	0.031	0.047	2	435	0.5	0.063	4
213	0.047	0.023	2	436	0.047	0.0078	0.38
214	0.25	0.031	3	437	0.063	0.0078	0.25
215	0.19	0.039	1.8	438	0.063	0.031	0.38
216	1	0.25	8	439	0.047	0.0078	0.5
217	0.094	0.016	0.5	440	0.19	0.063	8
218	0.25	0.031	2	441	0.063	0.016	1
219	0.19	0.023	1.5	442	0.063	0.0078	0.19
220	0.25	0.047	2.5	443	0.094	0.047	4

221	0.063	0.023	0.19	444	0.094	0.031	3
222	1	0.25	32	445	0.094	0.016	1
223	0.031	0.016	0.25	446	0.063	0.012	0.5
224	0.13	0.031	0.75	447	0.13	0.012	2
225	0.047	0.012	0.25	448	0.023	0.016	0.75
226	0.094	0.012	0.38	449	0.094	0.063	1
227	1.5	0.38	16	450	0.13	0.063	16
228	0.13	0.016	1	451	0.023	0.016	2
229	0.047	0.016	1.5	452	0.19	2	64
230	0.38	0.031	4	453	0.13	0.13	16
231	0.13	0.063	8	454	0.13	0.13	32
232	1.5	0.25	> 64	455	0.5	0.5	32
233	0.5	0.13	32	456	0.25	0.5	64
234	1	0.25	32	457	0.047	0.0078	0.25
235	0.094	0.012	1	458	0.25	0.0078	16
236	1	1.5	> 64	459	4	1.5	> 64
237	0.13	0.094	16	460	2	1.5	16
238	1	0.5	> 64	461	0.063	4	> 64
239	0.047	0.094	3	462	0.094	4	64
240	0.19	0.094	1.5	463	0.5	0.5	> 64
241	0.13	0.063	6	464	1	> 4.0	> 64
242	1	0.5	> 64	465	0.094	0.19	4
243	0.094	0.031	1.5	466	0.25	0.063	64
244	0.13	0.19	48	467	1	1	> 64
245	1	0.38	> 64	468	0.19	0.5	64
246	0.13	0.063	16	469	4	> 4.0	> 64
247	0.094	0.094	2	470	3	0.5	> 64
248	0.19	0.094	1	471	NT	< 0.063	48
249	0.13	0.012	0.69	472	1	0.19	> 64
250	1	0.25	64	473	1.5	0.25	> 64
251	4	4	8	474	2	0.19	4
252	0.25	0.023	2	475	1	0.5	6
253	2	2	> 64	476	2	8	32
254	0.5	0.5	48	477	0.063	0.063	4
255	2	3	> 64	478	0.19	0.19	6
256	0.19	0.094	16	479	0.25	0.5	32
257	0.13	0.063	12	480	0.19	0.012	0.5
258	1	0.19	64	481	0.047	0.0078	0.25
259	0.5	0.25	64	482	0.13	0.13	16
260	0.094	0.031	2	483	2	0.5	48
261	0.13	0.047	0.5	484	0.063	0.063	8
262	0.063	0.02	1	485	0.063	0.031	2
263	0.13	0.023	2	486	0.094	0.13	3
264	0.13	0.094	16	487	0.5	0.25	8
265	0.13	0.043	2.5	488	0.094	0.13	4
266	0.5	0.083	3.5	489	0.19	0.25	8
267	0.027	0.012	0.13	490-P1	0.073	0.068	0.75
268	0.035	< 0.0039	0.22	490-P2	> 0.50	> 0.13	8
269	0.25	0.023	1	491	NT	< 0.063	0.75
270	0.094	0.016	0.63	492	2	0.5	24

271	0.047	0.016	0.31	492	3	2	> 64
272	0.047	0.0078	0.13	493	3	2	>64
273	0.031	0.016	0.5	494	1	0.5	16
274	0.13	0.02	1.3	495	3	1	16
275	0.063	0.014	0.38	496	3	0.5	16
276	0.58	0.031	2	497-P1	0.063	0.016	2
277	0.063	0.012	1	497-P2	1	0.38	24
278	0.5	0.13	4	498	0.5	1	16
279	0.13	0.02	0.5	499	0.063	0.023	0.5
280	0.13	0.027	0.63	500	0.19	0.13	3
281	0.023	0.0078	0.25	501	0.38	> 0.13	16
282	0.016	0.0078	0.25	502	0.063	0.003	0.25
283	0.063	0.012	1	503	0.031	0.002	0.13
284	0.13	0.012	1	504	0.094	0.016	0.25
285	0.063	0.0078	0.75	505	0.25	0.016	2
287	0.094	0.0078	0.38	506	NT	NT	NT
288	0.063	0.0078	0.25	507	0.031	0.016	0.75
289	0.031	0.0078	0.25	508	0.75	> 4.0	> 64
290	0.063	0.012	0.38	509	3	> 4.0	> 64
291	0.063	0.0078	0.19	510	1.5	> 4.0	> 64
292	0.047	0.0078	0.38	511	1.5	1	> 64
293	0.063	< 0.0039	0.38	512	0.38	0.5	64
294	0.063	0.0078	0.25	513	0.19	0.13	16
295	0.031	< 0.0039	0.13	514	0.25	0.19	32
296	0.047	0.031	2	515	0.094	0.063	4
297	0.063	0.0078	1	516	2	> 4.0	> 64
298	0.063	0.0078	1	517	0.38	0.19	6
299	0.094	0.016	0.5	518	0.38	0.063	4
300	0.094	0.0078	0.5	519	0.13	0.25	16
301	4	4	> 64	520	0.38	0.19	6
302	0.031	0.016	0.25	521	0.25	0.016	12
303	0.047	0.012	0.19	522	0.5	0.047	24
304	0.047	0.016	1	523	1	0.094	> 64
305	0.063	0.016	1	524-1	0.22	0.19	16
306	0.031	0.0078	1	524-2	0.5	> 0.13	> 4
307	0.25	0.031	0.88	525	1.5	> 4.0	> 64
308	0.063	0.016	1	526-1	0.19	0.13	16
309	0.19	0.02	1.1	526-2	> 0.5	> 0.13	64
310	0.047	0.0098	0.13	526-3	0.063	0.031	3
311	0.047	0.012	0.25	527	0.063	0.063	4
312	0.25	0.023	0.5	528	0.19	0.38	32
313	0.031	0.0078	0.5				
314	0.078	0.023	0.44				
315	0.078	0.014	0.38				
316	0.13	2	> 64				
317	0.094	1	64				
318	NT	NT	NT				
319	2	0.75	> 64				
320	0.13	2	> 64				
321	0.38	0.016	1				

322	1.5	0.13	4				
323	0.75	0.094	1.5				
324	0.25	0.031	1				
325	0.13	< 0.0039	0.5				

NT =未測試

實例**428**：全細胞**SpsB**生物化學篩選分析

使用動力學螢光酶活性分析來評估SpsB(金黃色葡萄球菌信號肽酶)活性之抑制情況且測定IC_{50}。此分析使用金黃色葡萄球菌細胞之懸浮液作為SpsB來源代替重組SpsB蛋白質。

細胞製備：用金黃色葡萄球菌(USA300背景，過表現SpsB)接種Luria培養液(LB)並在37℃下振盪，直至OD_{600nm}達到1.5至2.0(約4小時)。接著用LB將培養物稀釋至OD_{600nm}為1.0，等分試樣且以10,000x g離心2分鐘。移除上清液且將糰粒再懸浮磷酸鹽緩衝液(1×PBS、12.5 mg/L $MgCl_2$、25 mg/L $CaCl_2$、0.1% Tween-80)中達到OD_{600nm}為0.5，接著又以10,000x g離心2分鐘。移除上清液且在-20℃下冷凍糰粒。

在DMSO中製備濃度為10 mg/mL之測試化合物。將此等化合物儲備液稀釋於DMSO中達到25 μg/mL之濃度且在DMSO中製備連續3倍稀釋液，得到總計11種化合物濃度。使用聲學流體輸送(Echo)將20 nL每一化合物溶液預先點樣於白色384孔盤(每孔50 μL聚丙烯，Nunc)中。

將冷凍的金黃色葡萄球菌糰粒再懸浮於分析緩衝液(1×PBS、12.5 mg/L $MgCl_2$、25 mg/L $CaCl_2$、0.1% Tween-80)中達到OD600nm為0.05，接著以1:1(v/v)與含20 μM受質((Dabcyl)βAla-KPAKAAE(Edans))之分析緩衝液混合，並將此溶液添加(20微升/孔)至用化合物預先點樣之384孔盤中。接著以2分鐘讀取間隔，以動力學方式直接讀取螢光強度，持續30分鐘，以監測內部猝滅之肽受質的裂解情況(激發波長=340 nm，

發射波長=490 nm，Molecular Devices Spectramax M5)。將反應速率(斜率)針對抑制劑濃度作圖以得出IC_{50}。結果列於表2中。

表**2**

化合物	SpsB IC50 (nM)	化合物	SpsB IC50 (nM)	化合物	SpsB IC50 (nM)	化合物	SpsB IC50 (nM)
101	0.72	226	0.88	352	0.8	475	18
102	0.52	227	5.5	353	0.82	476	86
103	0.57	228	NT	354	1.8	477	0.68
104	0.5	229	0.92	355	1.1	478	1.5
105	0.82	230	1.3	356	NT	479	NT
106	1.7	231	0.57	357-P1	NT	480	0.92
107	4	232	2.4	357-P2	1.1	481	1.2
108	1.2	233	4	359	NT	482	1.6
109	7.5	234	3.9	360	1.2	483	6.8
110	0.96	235	0.98	361	NT	484	1
111	1	236	1.5	362	NT	485	NT
112	0.77	237	1.1	363	NT	486	NT
113	0.51	238	NT	364	NT	487	NT
114	6.1	239	0.74	365	NT	488	NT
115	NT	240	NT	366	0.64	489	NT
116	1.3	241	1.4	367	0.88	490-P1	NT
117	2	242	NT	368	NT	490-P2	NT
118	1.4	243	1.3	369	0.47	491	<0.5
119	NT	244	1	370	1.1	492	NT
120	1	245	6.3	371	1.3	492	NT
121	1.2	246	1.1	372	0.47	493	NT
122	1.6	247	NT	373	0.88	494	2.1
123	1.2	248	NT	374	NT	495	20
124	1.6	249	1.2	375	NT	496	17
125	NT	250	7	376	NT	497-P1	NT
126	NT	251	NT	377	1	497-P2	NT
127	5.9	252	NT	378	0.87	498	NT
128	NT	253	12	379	0.89	499	NT
129	0.67	254	1.6	380	NT	500	NT
130	NT	255	NT	381	2.9	501	NT
131	0.74	256	0.8	382	NT	502	NT
132	0.71	257	0.92	383	0.88	503	NT
133	1.1	258	2.8	384	1.2	504	NT
134	3.5	259	NT	385	NT	505	NT
135	0.54	260	1.1	386	NT	506	NT
136	10	261	4.6	387	NT	507	NT
137	1.1	262	0.9	388	NT	508	NT
138	0.93	263	1.1	389	0.81	509	NT
139	0.94	264	2	390	1.1	510	NT
140	0.99	265	0.89	391	0.99	511	NT

141	0.75	266	2.1	392	NT	512	NT
142	0.72	267	0.63	393-P1	5.9	513	NT
143	0.57	268	0.86	393-P2	4.7	514	2
144	0.91	269	1.2	394-P1	3.9	515	NT
145	0.59	270	0.89	394-P2	2.7	516	NT
146	0.9	271	1.1	395	NT	517	NT
147	0.69	272	0.7	396	NT	518	NT
148	0.75	273	0.6	397	NT	519	NT
149	0.8	274	0.79	398	NT	520	0.73
150	0.82	275	0.55	399	NT	521	2.3
151	0.59	276	1.8	400	5	522	3.1
152	NT	277	1.1	401	NT	523	5.6
153	NT	278	NT	402	NT	524-1	NT
154	NT	279	NT	403	<0.5	524-2	NT
155	2.5	280	2	404	0.88	525	NT
156	NT	281	0.75	405	0.68	526-1	NT
157	0.79	282	0.71	406	1.2	526-2	NT
158	NT	283	0.87	407	1.1	526-3	NT
159	0.82	284	0.82	408	NT	527	NT
160	0.66	285	NT	409	NT	528	NT
161	NT	287	NT	410	NT		
162	0.72	288	1.1	411	NT		
163	0.71	289	0.93	412	0.6		
164	0.62	290	1.2	413	0.88		
165	0.61	291	1.3	414	NT		
166	0.78	292	1.2	415	14		
167	NT	293	1.5	416	NT		
168	0.8	294	NT	417	NT		
169	NT	295	0.69	418	NT		
170	0.72	296	NT	419	NT		
171	0.72	297	NT	420	8.4		
172	1	298	0.82	421	1.6		
173	NT	299	1.1	422	1.1		
174	0.91	300	NT	423	0.85		
175	0.76	301	NT	424	0.75		
176	2.6	302	0.79	425	1.1		
177	1.1	303	0.93	426	1.2		
178	0.9	304	0.68	427	1.2		
179	1.8	305	0.73	428	1.2		
180	NT	306	0.69	429	0.81		
181	NT	307	3.5	430	1		
182	3.2	308	0.71	431	0.77		
183	0.62	309	1	432	1.4		
184	0.89	310	0.99	433	NT		
185	0.91	311	0.64	434	1.5		
186	0.56	312	NT	435	NT		
187	0.74	313	0.68	436	0.78		
188	0.67	314	NT	437	0.9		
189	NT	315	NT	438	0.78		
190	0.7	316	0.84	439	NT		

191	0.62	317	0.87	440	0.81		
192	0.89	318	0.8	441	NT		
193	0.93	319	6.3	442	2.9		
194	0.83	320	0.97	443	0.9		
195	1.4	321	1.8	444	NT		
196	1.1	322	8.4	445	1		
197	<0.5	323	2.8	446	NT		
198	0.72	324	0.82	447	NT		
199	0.73	325	0.77	448	0.93		
200	2.8	326	0.98	449	NT		
201	1.4	327	NT	450	0.66		
202	0.66	328	NT	451	NT		
203	0.72	329	0.71	452	NT		
204	1.2	330	1	453	2.3		
205	0.85	331	0.34	454	1.8		
206	NT	332	0.56	455	NT		
207	NT	333	0.8	456	NT		
208	0.99	334	1.3	457	0.64		
209	0.92	335	0.56	458	NT		
210	0.8	336	<0.5	459	NT		
211	NT	337	<0.5	460	14		
212	0.62	338	<0.5	461	0.74		
213	0.64	339	<0.5	462	0.81		
214	0.98	340	0.69	463	3.2		
215	0.97	341	1.1	464	6		
216	3.3	342	1.3	465	1.6		
217	0.88	343	0.73	466	NT		
218	0.88	344	1	467	NT		
219	1.9	345	2.2	468	3.4		
220	1.5	346	0.7	469	5		
221	1.3	347	NT	470	24		
222	NT	348	0.8	471	10		
223	1.5	349	NT	472	9.9		
224	1.3	350	1	473	39		
225	NT	351	NT	474	NT		

NT = 未測試

實例**429**：在嗜中性白血球減少性大腿感染模型中的活性

可使用鼠類嗜中性白血球減少性大腿感染模型量測一種化合物抑制細菌病原體感染之能力。細菌負荷減少為活體內抗細菌劑活性之量度。

頸靜脈插管之CD-1小鼠藉由分別在第-5天及第-2天注射150 mg/kg及100 mg/kg環磷醯胺來誘發嗜中性白血球減少症(<100個細胞/mm^3)。在第-1天，使用Harvard Apparatus PHD 2000輸注泵以每小時20 μL輸注生理

食鹽水，持續12小時。在第0天，用1×10^5 CFU/50 μL的大腸桿菌菌株ATCC 25922感染小鼠的大腿肌肉。存在四個測試組及一個媒劑組，該等組在感染後1小時開始給藥：

第1組-媒劑對照組(含3% HP-β-環糊精之PBS)

第2組-給與濃度為0.62 mg/mL之化合物135溶液的組，以每小時80 μL輸注23小時，且標靶穩態濃度(Css)為13 μg/mL。

第3組-給與濃度為0.21 mg/mL之化合物135溶液的組，以每小時80 μL輸注23小時以達到3.4 μg/mL穩態濃度(Css)。

第4組-以0.07 mg/mL溶液(Css 1.2 μg/mL)給與化合物135的組，以每小時80 μL輸注23小時。

第5組-以0.02 mg/mL溶液(Css 0.31 μg/mL)給與化合物135的組，以每小時80 μL輸注23小時。

在感染後24小時，藉由將組織勻漿接種於在血液瓊脂盤上之連續稀釋液中來測定大腿肌肉中之細菌負荷。如圖1中所描繪，化合物135展現細菌負荷之劑量依賴性減少，證實其活體內活性。

實例**430**：有關式**(I)**、**(I')**、**(Ia)(Ib)**、**(Ic)**、**(Id)**、**(II)**、**(II')**、**(IIa)**、**(IIb)**、**(IIc)**、**(IId)**或**(IIe)**之化合物在難養芽胞梭菌相關性腹瀉患者中之安全性及功效的臨床試驗

目的：本研究旨在測定本文中呈現之化合物用於治療難養芽胞梭菌相關性腹瀉之症狀並降低腹瀉反覆發作之風險的安全性及功效。相較於當前的標準抗生素治療評價該等化合物，因此所有患者將接受活性藥物治療。提供的所有研究相關護理包括醫生訪視、身體檢查、實驗室測試及研究藥物治療。參與總時間為大約10週。

患者：合格個體將為18歲及以上之男性及女性。

標準：

入選標準：

至少18歲；

患有活動性輕度至中度難養芽胞梭菌相關性腹瀉(CDAD)；

能夠耐受口服藥物治療；

未懷孕或不在哺乳期；及

簽署知情同意書並約定日期。

研究設計：此為有關式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物在難養芽胞梭菌相關性腹瀉患者中之功效、安全性及耐受性的隨機分組、雙盲、活性對照研究。

實例**431**：比較式**(I)**、**(I')**、**(Ia)**、**(Ib)**、**(Ic)**、**(Id)**、**(II)**、**(II')**、**(IIa)**、**(IIb)**、**(IIc)**、**(IId)**或**(IIe)**之化合物與萬古黴素針對**MRSA**骨髓炎之治療的臨床試驗

目的：本研究旨在測定本文中呈現之化合物與萬古黴素用於治療甲氧西林抗性金黃色葡萄球菌(MRSA)骨髓炎之功效的比較。

患者：合格個體將為18歲及以上之男性及女性。

標準：

入選標準：

培養物經證實MRSA，在操作室中或無菌活檢程序自骨骼部位得到。感染及取樣部位在骨骼或鄰近骨骼之深部軟組織部位內；或與骨髓炎相符之放射照相異常加上血液培養物為MRSA陽性；

視需要，感染部位實施外科清創術；

個體能夠提供書面知情同意書；及

個體能夠接受12週的門診非經腸療法。

淘汰標準：

對式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物或萬古黴素過敏；

對式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物或萬古黴素呈金黃色葡萄球菌抗性；

直接由慢性、開放性傷口發展的骨髓炎；

多微生物培養物(僅培養物中存在凝固酶陰性葡萄球菌及臨床評估其為污染物之情形除外)；

個體在研究登記時妊娠測試呈陽性；

妨礙研究藥物投與之基線腎或肝機能不全；

使用活性注射藥物，未在安全條件下投與靜脈內抗生素3個月；及

預期使用抗生素超過14天用於除骨髓炎外之感染。

研究設計：此為比較萬古黴素與式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物用於治療MRSA骨髓炎之功效的隨機分組、開放標記、活性對照試驗。

實例432：在由萬古黴素抗性腸球菌**(VRE)**引起評之選擇性嚴重感染中評價式**(I)**、**(I')**、**(Ia)**、**(Ib)**、**(Ic)**、**(Id)**、**(II)**、**(II')**、**(IIa)**、**(IIb)**、**(IIc)**、**(IId)**或**(IIe)**之化合物的臨床試驗

目的：本研究旨在測定式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物治療由VRE引起之選擇性嚴重感染的安全性及功效。

患者：合格個體將為18歲及以上之男性及女性。

標準：

入選標準：

分離出以下多抗生素抗性細菌之一：單獨或作為多微生物感染之一部分的萬古黴素抗性屎腸球菌、萬古黴素抗性糞腸球菌；及

確診嚴重感染(例如，菌血症[除非歸因於排除之感染]、併發腹內感染、併發皮膚及皮膚結構感染，或肺炎)，需要靜脈內(IV)投與抗生素療法。

淘汰標準：

就調查員之觀點看，可妨礙反應評價，或使得所預期之療程或隨訪評估不太可能完成，或會實質上增加與個體參與此研究有關之風險的同時患有任何病況或同時服用任何藥物之個體。

預期的抗生素療法時間少於7天。

研究設計：此為有關式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物治療由VRE引起之選擇性嚴重感染的隨機分組、雙盲、安全性及功效研究。

醫藥組合物

非經腸組合物

為了製備適於藉由注射投與之非經腸醫藥組合物，將100 mg式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物溶解於DMSO中且接著將其與10 mL之0.9%無菌生理食鹽水混合。將混合物併入適於藉由注射投與之單位劑型中。

在另一個實施例中，混合以下成分以形成可注射調配物：

成分	量
式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物	1.2 g
乙酸鈉緩衝溶液(0.4 M)	2.0 mL
HCl (1 N)或NaOH (1 M)	適量至適合pH
水(蒸餾、無菌)	補足至20 mL

組合除水外之所有以上成分且攪拌且必要時進行輕微加熱。接著添加足量水。

口服組合物

為了製備供經口遞送之醫藥組合物，將100 mg式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物與750 mg澱粉混合。將混合物併入諸如硬明膠膠囊之適於經口投與之口服劑量單位中。

在另一個實施例中，均勻混合以下成分且壓成單刻痕錠劑。

成分	每粒錠劑之量，mg
式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物	200
玉米澱粉	50
交聯羧甲纖維素鈉	25
乳糖	120
硬脂酸鎂	5

在又一實施例中，均勻混合以下成分且裝載到硬殼明膠膠囊中。

成分	每粒錠劑之量，mg
式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物	200
噴霧乾燥之乳糖	148
硬脂酸鎂	2

在又一實施例中，混合以下成分以形成供經口投與之溶液/懸浮液：

成分	量
式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物	1 g
無水碳酸鈉	0.1 g
乙醇(200標準酒精度)，USP	10 mL
純化水，USP	90 mL
阿斯巴甜糖	0.003g

局部凝膠組合物

為了製備醫藥用局部凝膠組合物，將100 mg式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)之化合物與1.75 g羥丙基纖維素、10 mL丙二醇、10 mL肉豆蔻酸異丙酯及100 mL純化之乙醇USP混合。接著將所得凝膠混合物併入適於表面投藥之容器，諸如管中。

雖然已在本文中顯示並描述本發明之較佳實施例，但熟習此項技術者應顯而易見，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之情況下想到許多變化、改變及取代。應理解，本文中所描述之本發明實施例的各種替代方案均可用於實踐本發明。預期以下申請專利範圍限定本發明之範疇，且由此涵蓋在此等申請專利範圍及其等效物之範疇內的方法及結構。

201726632
專利案號：105137804
申請日：105/11/18
IPC分類：C07D 245/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

巨環廣效抗生素

【英文發明名稱】

MACROCYCLIC BROAD SPECTRUM ANTIBIOTICS

【中文】

本文提供抗細菌化合物，其中該等化合物在一些實施例中具有廣效生物活性。在各種實施例中，該等化合物藉由抑制細菌1型信號肽酶(SpsB，細菌中之必需蛋白質)起作用。亦提供使用本文所描述之化合物進行治療之醫藥組合物及方法。

【英文】

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

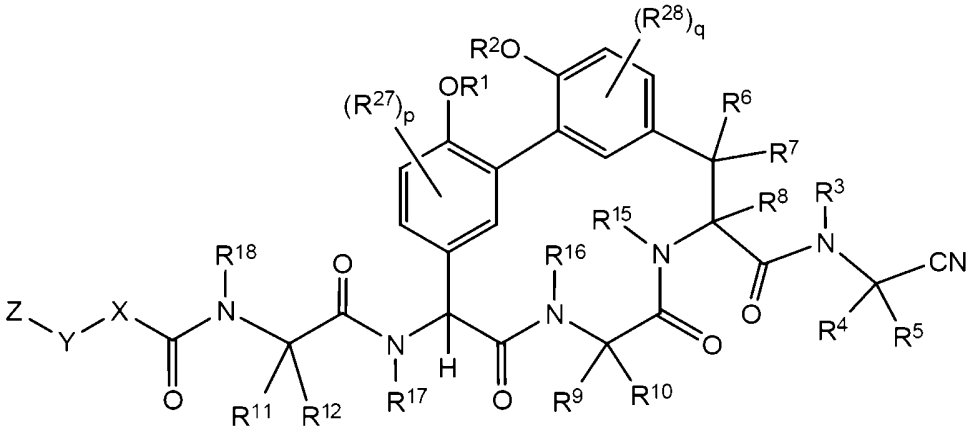
【指定代表圖】

圖1

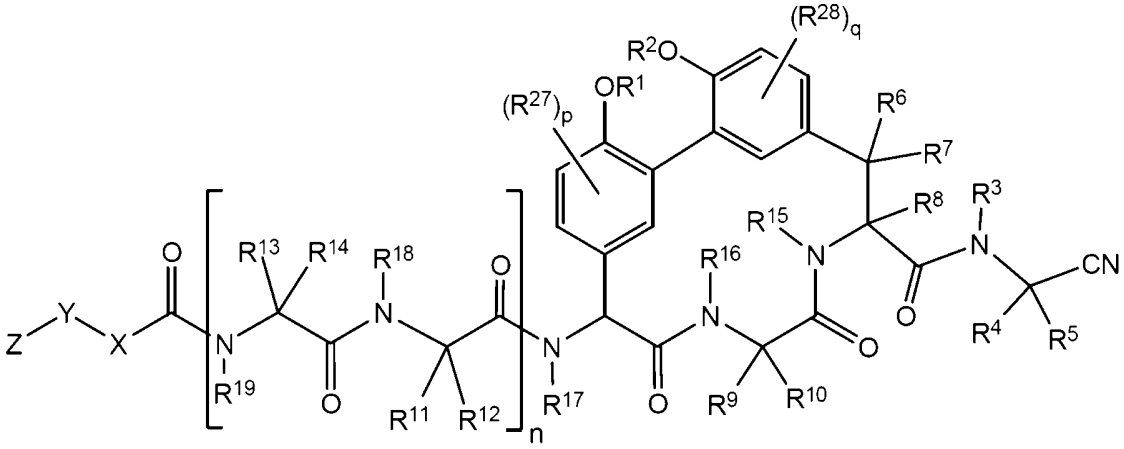
【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

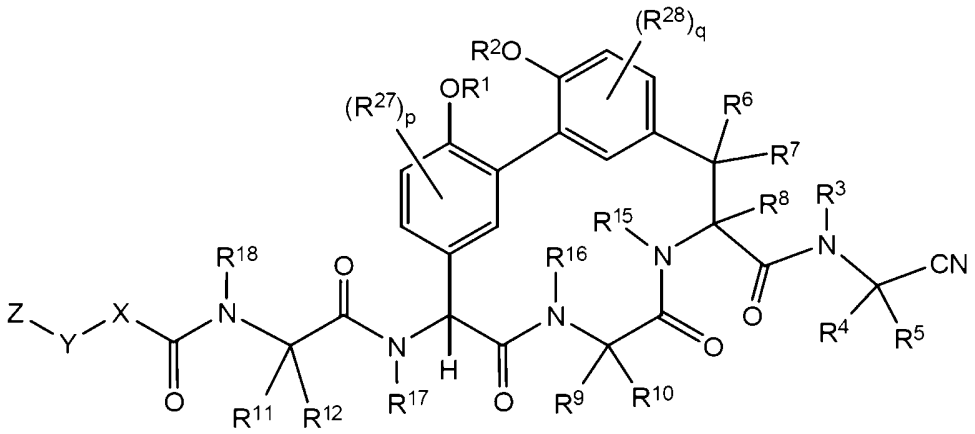


式(II)

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)之化合物，



式(I)；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(雜環烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基，或視情況經取代之雜環烷基；

R^3為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^4為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)環烷基或-$C(O)NH_2$；或R^3與R^4組合形成雜環烷基環；

R^5為H或-(C_1-C_6)烷基；或R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環；

R^6、R^7及R^8各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^9為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)鹵烷基或-(C_3-C_6)環烷基；

R^{10}為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{11}及R^{12}各自獨立地為H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)雜烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-N(H)雜環烷基，或-(C_1-C_6)烷基-雜芳基；或R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環，且R^{12}為H；

R^{15}、R^{16}、R^{17}及R^{18}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_3-C_7)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、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

Y為一鍵、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、-(C_3-C_7)環烷基-、視情況經取代之-C(O)N(R^{24})芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})C(O)芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})SO_2芳基-、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

Z為H、鹵素、$-NH_2$、-CN、$-CF_3$、$-CO_2H$、$-(C_1-C_{12})$烷基、$-(C_2-C_{12})$烯基、$-(C_2-C_{12})$炔基、$-C(O)NR^{25}R^{26}$、$-O-(C_1-C_{12})$烷基、$-N(R^{24})(C_1-C_{12})$烷基、$-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$烷基、視情況經取代之$-(C_3-C_7)$環烷基、$-(C_1-C_6)$烷基-雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

R^{21}及R^{22}各自獨立地為H、$-(C_1-C_6)$烷基、$-(C_1-C_6)$雜烷基、$-(C_1-C_6)$烷基$-CO_2H$、$-C(O)(C_1-C_6)$烷基、$-C(O)N(R^{31})_2$或$-SO_2N(R^{31})_2$；或R^{21}與R^{22}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{31}各自獨立地為H或$-(C_1-C_6)$烷基；或兩個R^{31}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{23}各自獨立地為H或$-(C_1-C_6)$烷基；

R^{24}各自獨立地為H或$-(C_1-C_6)$烷基；

R^{25}及R^{26}各自獨立地為H或視情況經取代之$-(C_1-C_6)$烷基；或R^{25}與R^{26}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{27}各自獨立地為鹵素、視情況經取代之$-(C_1-C_6)$烷基，或視情況經取代之$-(C_1-C_6)$雜烷基；

R^{28}各自獨立地為鹵素、視情況經取代之$-(C_1-C_6)$烷基，或視情況經取代之$-(C_1-C_6)$雜烷基；

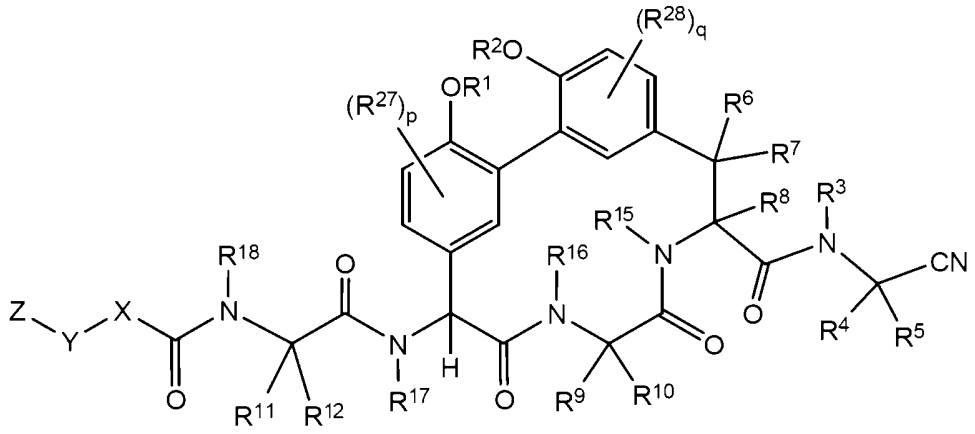
p為0、1或2；及

q為0、1或2；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

【第2項】

一種式(I')之化合物，



式(I')；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(雜環烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、(C_1-C_6)雜烷基或視情況經取代之雜環烷基；

R^3為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^4為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)環烷基或-$C(O)NH_2$；或R^3與R^4組合形成雜環烷基環；

R^5為H或-(C_1-C_6)烷基；或R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環；

R^6、R^7及R^8各自獨立地為H、氟、羥基、胺基、視情況經取代之烷基或雜烷基或-(C_1-C_6)烷基；

R^9為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)鹵烷基或-(C_3-C_6)環烷基；

R^{10}為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)鹵烷基或-(C_3-C_6)環烷基；

或R^9與R^{10}組合形成雜環烷基或環烷基環

R^{11}及R^{12}各自獨立地為H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)雜烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-C(NH_2)=NH、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-N(H)$SO_2NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-N(H)雜環烷基，或-(C_1-C_6)烷基-雜芳基；或R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環，且R^{12}為H；

R^{15}、R^{16}、R^{17}及R^{18}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_3-C_7)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、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

Y為一鍵、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、-(C_3-C_7)環烷基-、視情況經取代之-C(O)N(R^{24})芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})C(O)芳基-、視情況經取

代之-N(R^{24})SO_2芳基-、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

Z為H、鹵素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

R^{21}及R^{22}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)鹵烷基、-C(=NH)(C_1-C_6)烷基、-C(=NH)N(R^{31})$_2$、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或R^{21}與R^{22}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{31}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；或兩個R^{31}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{23}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{24}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{25}及R^{26}各自獨立地為H或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基；或R^{25}與R^{26}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{27}各自獨立地為鹵素、-$NR^{23}R^{24}$、-NC(O)R^{23}、-NC(O)$NR^{23}R^{24}$)、硝基、羥基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷氧基、-C(O)(C_1-C_6)烷基或-S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基；

R^{28}各自獨立地為鹵素、-$NR^{23}R^{24}$、-NC(O)R^{23}、-NC(O)$NR^{23}R^{24}$)、硝基、羥基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷氧基、-C(O)(C_1-C_6)烷基或-S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基；

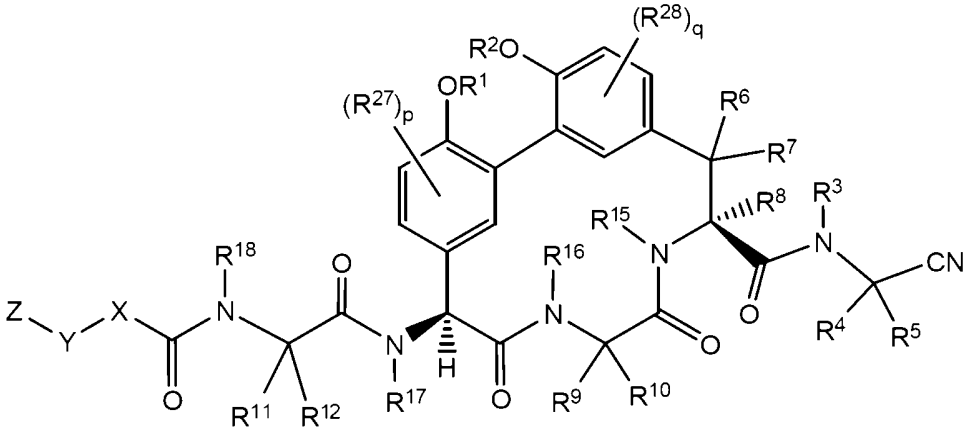
p為0、1或2；及

q為0、1或2；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

【第3項】

如請求項1或2之化合物，其具有式(Ia)之結構：



式(Ia)。

【第4項】

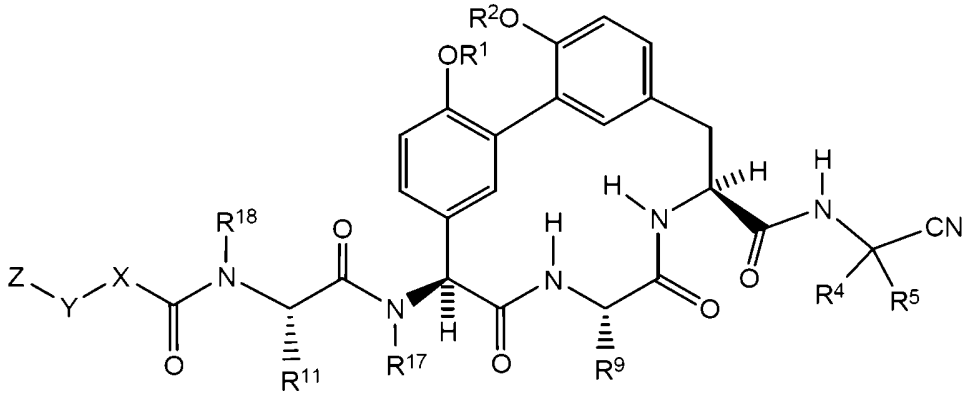
如請求項1至3中任一項之化合物，其中R^6、R^7及R^8為H。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^{15}及R^{16}為H。

【第6項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其具有式(Ib)之結構：



式(Ib)。

【第7項】

如請求項1至6中任一項之化合物，其中R^{17}為$-CH_3$。

【第8項】

如請求項1至7中任一項之化合物，其中R^{18}為H。

【第9項】

如請求項1至8中任一項之化合物，其中R^5為H。

【第10項】

如請求項1至9中任一項之化合物，其中R^4為H。

【第11項】

如請求項1至9中任一項之化合物，其中R^4為$-(C_1-C_6)$烷基。

【第12項】

如請求項1至9中任一項之化合物，其中R^4為$-(C_3-C_6)$環烷基。

【第13項】

如請求項1至8中任一項之化合物，其中R^4與R^5以及其所連接之碳原子形成環丙基環。

【第14項】

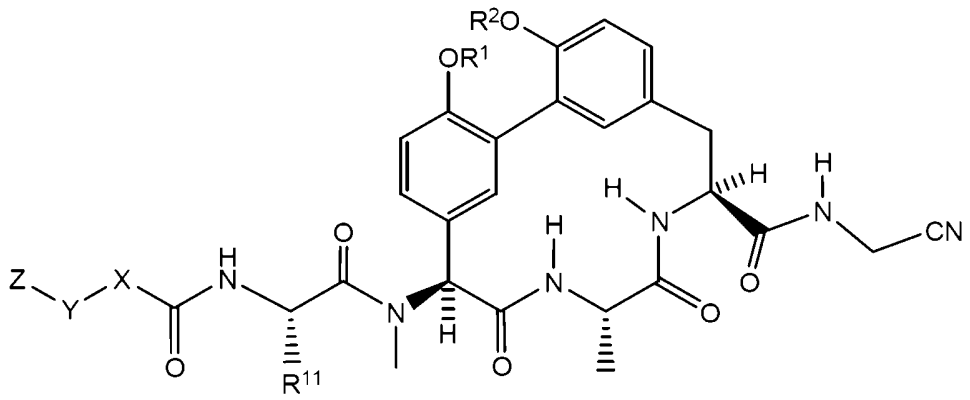
如請求項1至13中任一項之化合物，其中R^9為$-(C_1-C_6)$烷基。

【第15項】

如請求項14之化合物，其中R^9為$-CH_3$。

【第16項】

如請求項6之化合物，其具有式(Ic)之結構：



式(Ic)。

【第17項】

如請求項1至16中任一項之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。

【第18項】

如請求項17之化合物，其中R^{11}為-CH_2CH_2OH。

【第19項】

如請求項1至16中任一項之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。

【第20項】

如請求項1至16中任一項之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。

【第21項】

如請求項1至16中任一項之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-NH_2。

【第22項】

如請求項21之化合物，其中R^{11}為-CH_2NH_2。

【第23項】

如請求項21之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2NH_2$。

【第24項】

如請求項21之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。

【第25項】

如請求項21之化合物，其中R^{11}為$-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。

【第26項】

如請求項1至25中任一項之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為H或$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{21}R^{22}$。

【第27項】

如請求項1至25中任一項之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{21}R^{22}$。

【第28項】

如請求項1至25中任一項之化合物，其中R^1及R^2各自為$-CH_2CH_2NH_2$。

【第29項】

如請求項1至25中任一項之化合物，其中R^1為$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{21}R^{22}$且R^2為H。

【第30項】

如請求項1至25中任一項之化合物，其中R^1為$-CH_2CH_2NH_2$且R^2為H。

【第31項】

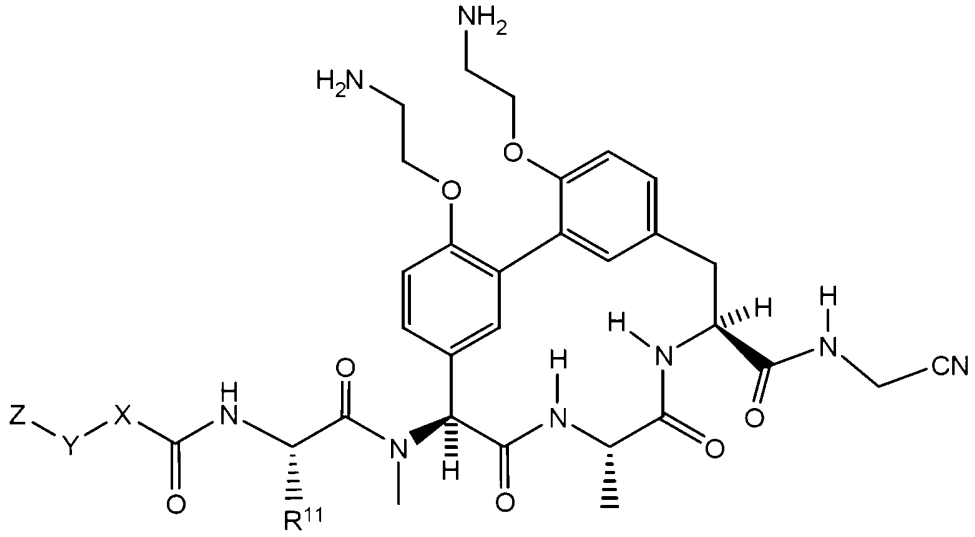
如請求項1至25中任一項之化合物，其中R^1為H且R^2為$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{21}R^{22}$。

【第32項】

如請求項1至25中任一項之化合物，其中R^1為H且R^2為$-CH_2CH_2NH_2$。

【第33項】

如請求項16之化合物，其具有式(Id)之結構：



式(Id)；

其中R^{11}為$-CH_2CH_2NH_2$或$-CH_2CH_2CH_2NH_2$。

【第34項】

如請求項1至33中任一項之化合物，其中X為視情況經取代之芳基。

【第35項】

如請求項1至33中任一項之化合物，其中X為視情況經取代之苯基。

【第36項】

如請求項1至33中任一項之化合物，其中X為視情況經取代之雜芳基。

【第37項】

如請求項36之化合物，其中X為可未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次或兩次之雜芳基。

【第38項】

如請求項36之化合物，其中X為可未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一

次之雜芳基。

【第39項】

如請求項36之化合物，其中X為視情況經取代之吡啶或視情況經取代之嘧啶。

【第40項】

如請求項36之化合物，其中X為可未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次或兩次之吡啶。

【第41項】

如請求項36之化合物，其中X為可未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次之吡啶。

【第42項】

如請求項36之化合物，其中X為可未經取代或經甲基取代一次或兩次之吡啶。

【第43項】

如請求項36之化合物，其中X為可未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次或兩次之嘧啶。

【第44項】

如請求項36之化合物，其中X為可未經取代或經-(C_1-C_6)烷基取代一次之嘧啶。

【第45項】

如請求項36之化合物，其中X為可未經取代或經甲基取代一次或兩次之嘧啶。

【第46項】

如請求項36之化合物，其中X為經甲基取代一次之吡啶。

【第47項】

如請求項1至33中任一項之化合物，其中X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。

【第48項】

如請求項1至47中任一項之化合物，其中Y為視情況經取代之芳基。

【第49項】

如請求項1至47中任一項之化合物，其中Y為視情況經取代之苯基。

【第50項】

如請求項1至47中任一項之化合物，其中Y為視情況經取代之雜芳基。

【第51項】

如請求項1至47中任一項之化合物，其中Y為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。

【第52項】

如請求項1至47中任一項之化合物，其中Y為-O-(C_1-C_6)烷基-。

【第53項】

如請求項1至47中任一項之化合物，其中Y為-N(H)-(C_1-C_6)烷基-。

【第54項】

如請求項1至47中任一項之化合物，其中Y為一鍵。

【第55項】

如請求項1至54中任一項之化合物，其中Z為-(C_1-C_6)烷基。

【第56項】

如請求項1至54中任一項之化合物，其中Z為視情況經取代之芳基。

【第57項】

如請求項1至54中任一項之化合物，其中Z為視情況經取代之苯基。

【第58項】

如請求項1至54中任一項之化合物，其中Z為經-(C_1-C_8)烷基取代一次或兩次之苯基。

【第59項】

如請求項1至54中任一項之化合物，其中Z為經正丁基、異丁基或第三丁基取代一次之苯基。

【第60項】

如請求項1至54中任一項之化合物，其中Z為經正丁基取代一次之苯基。

【第61項】

如請求項1至54中任一項之化合物，其中Z為經異丁基取代一次之苯基。

【第62項】

如請求項1至54中任一項之化合物，其中Z為經第三丁基取代一次之苯基。

【第63項】

如請求項1至54中任一項之化合物，其中Z為視情況經取代之雜芳基。

【第64項】

如請求項1至54中任一項之化合物，其中Z為視情況經取代之-(C_3-C_7)

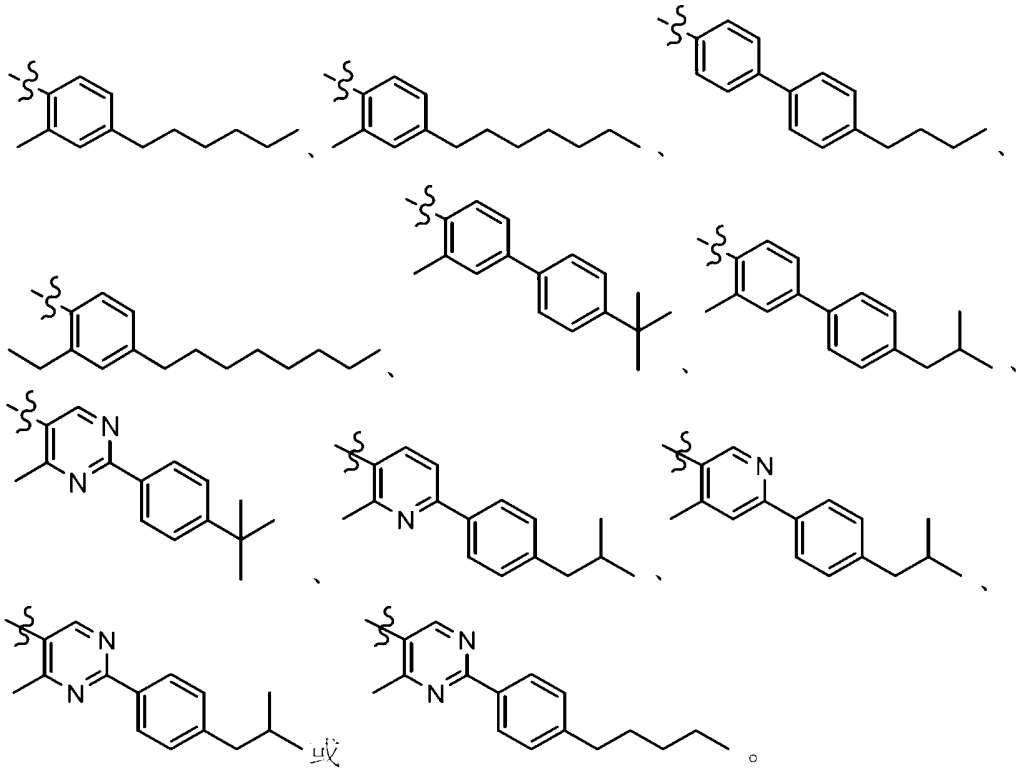
環烷基。

【第65項】

如請求項1至54中任一項之化合物，其中Z為鹵素。

【第66項】

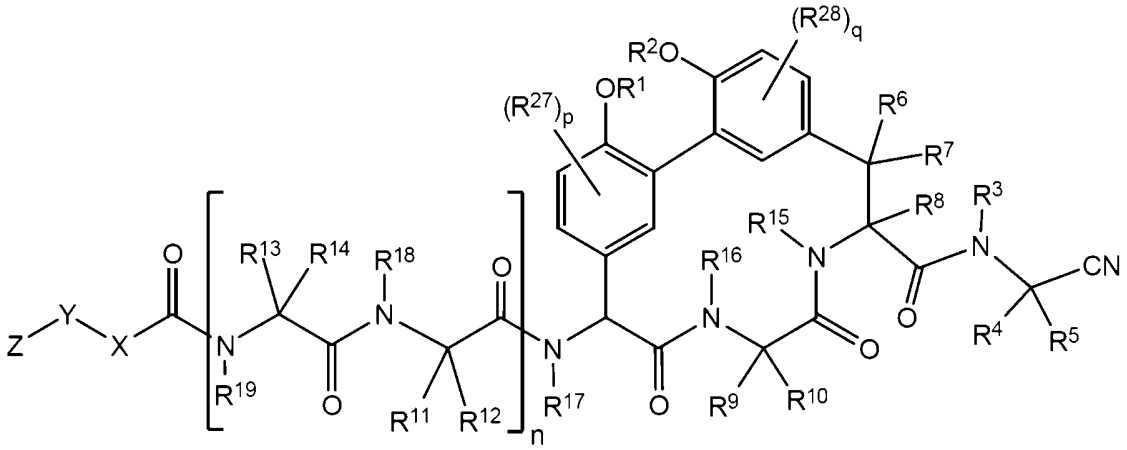
如請求項1至33中任一項之化合物，其中-X-Y-Z為



或。

【第67項】

一種式(II)之化合物，



式(II)；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(雜環烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$，或-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基，或視情況經取代之雜環烷基；

R^3為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^4為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)環烷基或-$C(O)NH_2$；或R^3與R^4組合形成雜環烷基環；

R^5為H或-(C_1-C_6)烷基；或R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環；

R^6、R^7及R^8各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^9為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)鹵烷基或-(C_3-C_6)環烷基；

R^{10}為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{11}及R^{12}各自獨立地為H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)雜烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)C(NH)NH_2$、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-N(H)雜環烷基，或-(C_1-C_6)烷基-雜芳基；或R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環，且R^{12}為H；

R^{13}及R^{14}各自獨立地為H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-

OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基或-(C_1-C_6)烷基-雜芳基；或R^{13}與R^{19}組合形成視情況經取代之雜環烷基環，且R^{14}為H；

R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}及R^{19}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_3-C_7)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、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

Y為一鍵、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、-(C_3-C_7)環烷基-、視情況經取代之-C(O)N(R^{24})芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})C(O)芳基-、視情況經取代之-N(R^{24})SO_2芳基-、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

Z為H、鹵素、-NH_2、-CN、-CF_3、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

R^{21}及R^{22}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)雜烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或R^{21}與R^{22}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{31}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；或兩個R^{31}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{23}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{24}各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{25}及R^{26}各自獨立地為H或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基；或R^{25}與R^{26}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{27}各自獨立地為鹵素、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)雜烷基；

R^{28}各自獨立地為鹵素、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)雜烷基；

n為0或1；

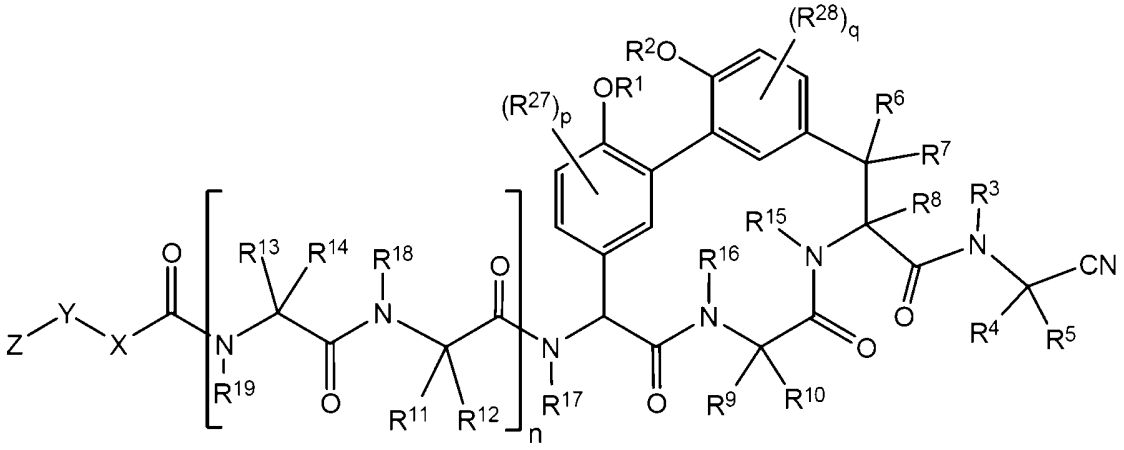
p為0、1或2；及

q為0、1或2；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

【第68項】

一種式(II')之化合物，



式(II')；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(雜環烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之(C_1-C_6)雜烷基或視情況經取代之雜環烷基；

R^3為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^4為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)環烷基或-$C(O)NH_2$；或R^3與R^4組合形成雜環烷基環；

R^5為H或-(C_1-C_6)烷基；或R^4與R^5及其所連接之碳原子形成環丙基環；

R^6、R^7及R^8各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^9為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)鹵烷基或-(C_3-C_6)環烷基；

R^{10}為H或-(C_1-C_6)烷基；

R^{11}及R^{12}各自獨立地為H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-

OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)雜烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-$C(NH_2)$=NH、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)C(NH)NH_2$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)SO_2NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-N(H)雜環烷基，或-(C_1-C_6)烷基-雜芳基；或R^{11}與R^{18}組合形成視情況經取代之雜環烷基環，且R^{12}為H；

R^{13}及R^{14}各自獨立地為H、$-NH_2$、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)C(NH)NH_2$、-(C_1-C_6)烷基-雜環烷基或-(C_1-C_6)烷基-雜芳基；或R^{13}與R^{19}組合形成視情況經取代之雜環烷基環，且R^{14}為H；

R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}及R^{19}各自獨立地為H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_3-C_7)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、-O-(C_1-C_6)烷基-、-$N(R^{24})$(C_1-C_6)烷基-、-$N(R^{24})$(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

Y為一鍵、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{24})$(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-$N(R^{24})$(C_1-C_6)烷基-、-$N(R^{24})SO_2$(C_1-C_6)烷基-、-

$N(R^{24})C(O)(C_1\text{-}C_6)$烷基-、-$C(O)(C_1\text{-}C_6)$烷基-、-$S(C_1\text{-}C_6)$烷基-、-$SO_2(C_1\text{-}C_6)$烷基-、-$C(O)NH(C_1\text{-}C_6)$烷基-、-$(C_3\text{-}C_7)$環烷基-、視情況經取代之-$C(O)N(R^{24})$芳基-、視情況經取代之-$N(R^{24})C(O)$芳基-、視情況經取代之-$N(R^{24})SO_2$芳基-、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

Z為H、鹵素、$-NH_2$、-CN、$-CF_3$、-$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、-$(C_2\text{-}C_{12})$烯基、-$(C_2\text{-}C_{12})$炔基、-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-O-$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、-$N(R^{24})(C_1\text{-}C_{12})$烷基、-$N(R^{24})C(O)(C_1\text{-}C_{12})$烷基、視情況經取代之-$(C_3\text{-}C_7)$環烷基、-$(C_1\text{-}C_6)$烷基-雜環烷基、視情況經取代之芳基，或視情況經取代之雜芳基；

R^{21}及R^{22}各自獨立地為H、-$(C_1\text{-}C_6)$烷基、-$(C_1\text{-}C_6)$雜烷基、-$(C_1\text{-}C_6)$烷基-CO_2H、-$C(O)(C_1\text{-}C_6)$烷基、-$C(O)N(R^{31})_2$或-$SO_2N(R^{31})_2$；或R^{21}與R^{22}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{31}各自獨立地為H或-$(C_1\text{-}C_6)$烷基；或兩個R^{31}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{23}各自獨立地為H或-$(C_1\text{-}C_6)$烷基；

R^{24}各自獨立地為H或-$(C_1\text{-}C_6)$烷基；

R^{25}及R^{26}各自獨立地為H或視情況經取代之-$(C_1\text{-}C_6)$烷基；或R^{25}與R^{26}及其所連接之氮原子形成雜環烷基環；

R^{27}各自獨立地為鹵素、$-NR^{23}R^{24}$、$-NC(O)R^{23}$、$-NC(O)NR^{23}R^{24})$、硝基、羥基、視情況經取代之-$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之-$(C_1\text{-}C_6)$雜烷基、-$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、-$C(O)(C_1\text{-}C_6)$烷基或-$S(O)_2(C_1\text{-}C_6)$烷基；

R^{28}各自獨立地為鹵素、$-NR^{23}R^{24}$、$-NC(O)R^{23}$、$-NC(O)NR^{23}R^{24})$、硝基、羥基、視情況經取代之-$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之-$(C_1\text{-}C_6)$雜

烷基、-(C_1-C_6)烷氧基、-C(O)(C_1-C_6)烷基或-S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基；

n為0或1；

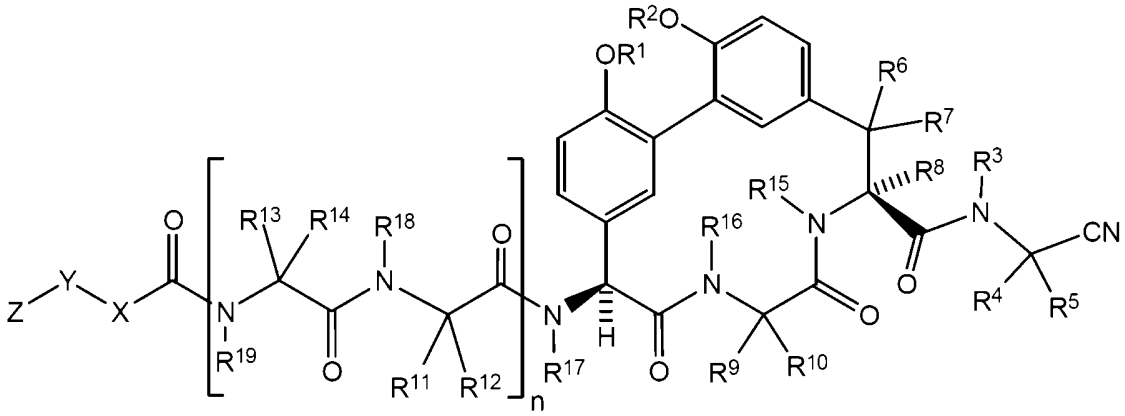
p為0、1或2；及

q為0、1或2；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

【第69項】

如請求項67或68之化合物，其具有式(IIa)之結構：



式(IIa)。

【第70項】

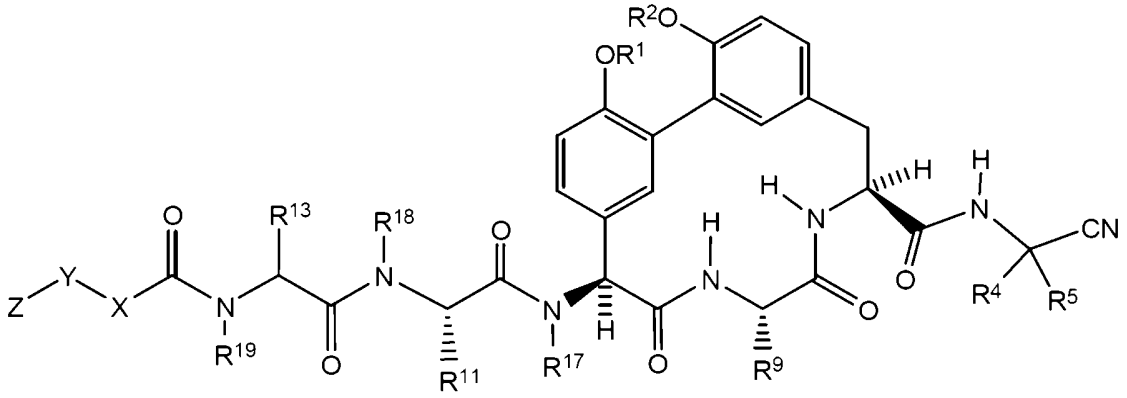
如請求項67至69中任一項之化合物，其中R^6、R^7及R^8為H。

【第71項】

如請求項67至70中任一項之化合物，其中R^{15}及R^{16}為H。

【第72項】

如請求項67至69中任一項之化合物，其具有式(IIb)之結構：



式(IIb)。

【第73項】

如請求項67至72中任一項之化合物，其中R^{18}為H。

【第74項】

如請求項67至73中任一項之化合物，其中R^{19}為H。

【第75項】

如請求項67至74中任一項之化合物，其中R^{17}為$-CH_3$。

【第76項】

如請求項67至75中任一項之化合物，其中R^5為H。

【第77項】

如請求項67至76中任一項之化合物，其中R^4為H。

【第78項】

如請求項67至76中任一項之化合物，其中R^4為$-(C_1-C_6)$烷基。

【第79項】

如請求項67至76中任一項之化合物，其中R^4為$-(C_3-C_6)$環烷基。

【第80項】

如請求項67至75中任一項之化合物，其中R^4及R^5以及其所連接之碳原子形成環丙基環。

【第81項】

如請求項67至80中任一項之化合物，其中R^9為-(C_1-C_6)烷基。

【第82項】

如請求項81之化合物，其中R^9為-CH_3。

【第83項】

如請求項67至82中任一項之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。

【第84項】

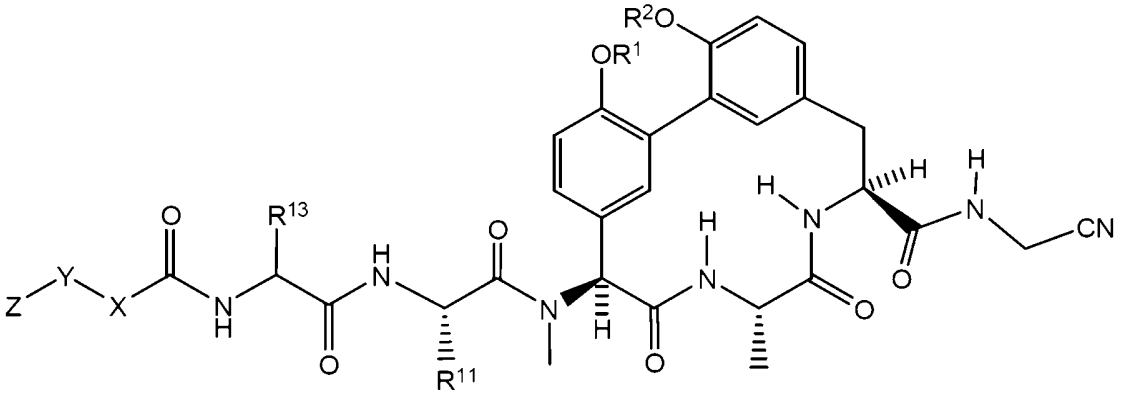
如請求項67至82中任一項之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。

【第85項】

如請求項67至82中任一項之化合物，其中R^1及R^2各自為-$CH_2CH_2NH_2$。

【第86項】

如請求項67至69中任一項之化合物，其具有式(IIc)之結構：



式(IIc)；

其中R^1及R^2各自獨立地為H或-$CH_2CH_2NH_2$。

【第87項】

如請求項67至86中任一項之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。

【第88項】

如請求項87之化合物，其中R^{11}為-CH_2CH_2OH。

【第89項】

如請求項67至86中任一項之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基。

【第90項】

如請求項67至86中任一項之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。

【第91項】

如請求項67至86中任一項之化合物，其中R^{11}為-(C_1-C_6)烷基-NH_2。

【第92項】

如請求項91之化合物，其中R^{11}為-CH_2NH_2。

【第93項】

如請求項91之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2NH_2$。

【第94項】

如請求項91之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。

【第95項】

如請求項91之化合物，其中R^{11}為-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。

【第96項】

如請求項67至95中任一項之化合物，其中R^{13}為-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。

【第97項】

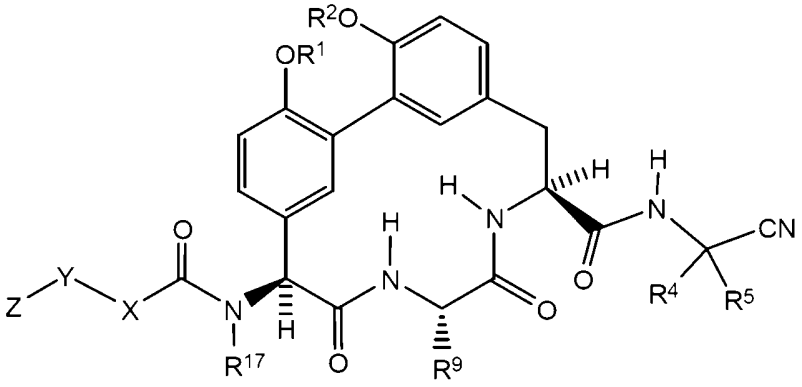
如請求項96之化合物，其中R^{13}為-CH_2OH。

【第98項】

如請求項96之化合物，其中R^{13}為$-CH_2CH_2OH$。

【第99項】

如請求項67至69中任一項之化合物，其具有式(IId)之結構：



式(IId)。

【第100項】

如請求項99之化合物，其中R^{17}為$-CH_3$。

【第101項】

如請求項99或100之化合物，其中R^5為H。

【第102項】

如請求項99至101中任一項之化合物，其中R^4為H。

【第103項】

如請求項99至101中任一項之化合物，其中R^4為$-(C_1-C_6)$烷基。

【第104項】

如請求項99至101中任一項之化合物，其中R^4為$-(C_3-C_6)$環烷基。

【第105項】

如請求項99或100之化合物，其中R^4及R^5以及其所連接之碳原子形成環丙基環。

【第106項】

如請求項99至105中任一項之化合物，其中R^9為-(C_1-C_6)烷基。

【第107項】

如請求項106之化合物，其中R^9為-CH_3。

【第108項】

如請求項99至107中任一項之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。

【第109項】

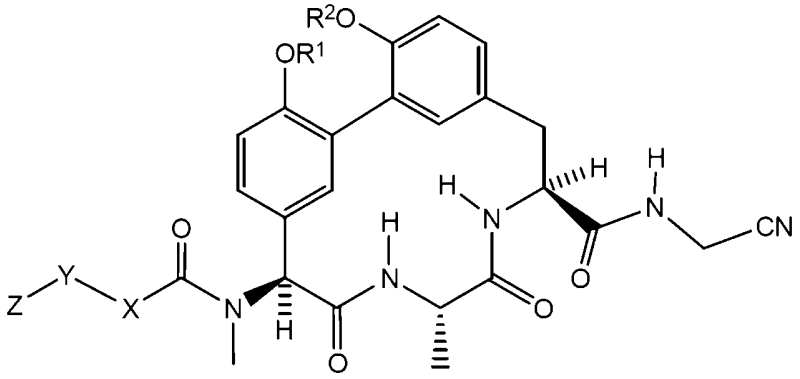
如請求項99至107中任一項之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。

【第110項】

如請求項99至107中任一項之化合物，其中R^1及R^2各自為-$CH_2CH_2NH_2$。

【第111項】

如請求項67至69中任一項之化合物，其具有式(IIe)之結構：



式(IIe)；

其中R^1及R^2各自獨立地為H或-$CH_2CH_2NH_2$。

【第112項】

如請求項67至111中任一項之化合物，其中X為視情況經取代之芳

基。

【第113項】

如請求項67至111中任一項之化合物，其中X為視情況經取代之苯基。

【第114項】

如請求項67至111中任一項之化合物，其中X為視情況經取代之雜芳基。

【第115項】

如請求項114之化合物，其中X為視情況經取代之吡啶或視情況經取代之嘧啶。

【第116項】

如請求項67至111中任一項之化合物，其中X為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。

【第117項】

如請求項67至116中任一項之化合物，其中Y為視情況經取代之芳基。

【第118項】

如請求項67至116中任一項之化合物，其中Y為視情況經取代之苯基。

【第119項】

如請求項67至116中任一項之化合物，其中Y為視情況經取代之雜芳基。

【第120項】

如請求項67至116中任一項之化合物，其中Y為視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-。

【第121項】

如請求項67至116中任一項之化合物，其中Y為-O-(C_1-C_6)烷基-。

【第122項】

如請求項67至116中任一項之化合物，其中Y為-N(H)-(C_1-C_6)烷基-。

【第123項】

如請求項67至116中任一項之化合物，其中Y為一鍵。

【第124項】

如請求項67至123中任一項之化合物，其中Z為-(C_1-C_6)烷基。

【第125項】

如請求項67至123中任一項之化合物，其中Z為視情況經取代之芳基。

【第126項】

如請求項67至123中任一項之化合物，其中Z為視情況經取代之苯基。

【第127項】

如請求項67至123中任一項之化合物，其中Z為視情況經取代之雜芳基。

【第128項】

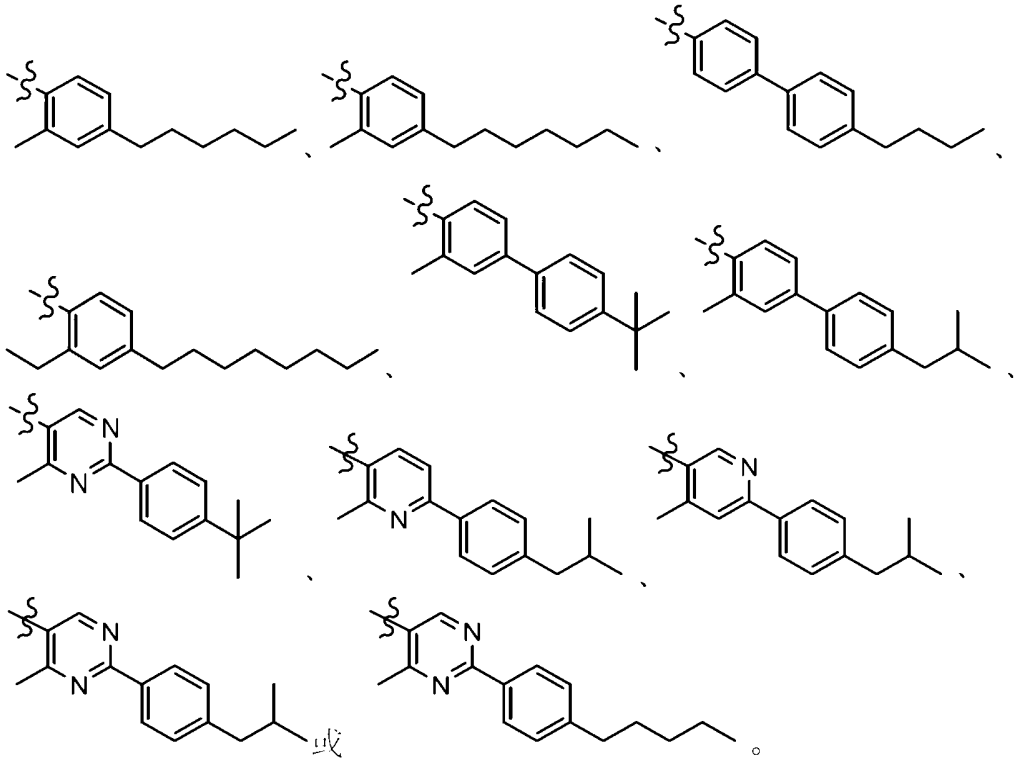
如請求項67至123中任一項之化合物，其中Z為視情況經取代之-(C_3-C_7)環烷基。

【第129項】

如請求項67至123中任一項之化合物，其中Z為鹵素。

【第130項】

如請求項67至111中任一項之化合物，其中-X-Y-Z為



【第131項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至130中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【第132項】

一種如請求項1至130中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥的用途，其係用於製備用以治療患者之細菌感染的藥劑。

【第133項】

一種治療哺乳動物之細菌感染的方法，其包含以足以向該哺乳動物

提供有益作用之頻率及持續時間向該哺乳動物投與有效量的如請求項1至130中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥。

【第134項】

如請求項133之方法，其中該細菌感染為涉及以下之感染：綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa)、螢光假單胞菌(Pseudomonas fluorescens)、食酸假單胞菌(Pseudomonas acidovorans)、產鹼假單胞菌(Pseudomonas alcaligenes)、惡臭假單胞菌(Pseudomonas putida)、嗜麥芽窄食單胞菌(Stenotrophomonas maltophilia)、洋蔥伯克霍爾德氏菌(Burkholderia cepacia)、親水性產氣單胞菌(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)、痢疾志賀菌(Shigella dysenteriae)、弗氏志賀菌(Shigella flexneri)、索氏志賀菌(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)、土拉熱弗朗西絲菌(Francisella tularensis)、摩氏摩根氏菌(Morganella morganii)、奇異變形桿菌(Proteus mirabilis)、普通變形桿菌(Proteus vulgaris)、產鹼普羅威登斯菌(Providencia alcalifaciens)、雷氏普羅威登斯菌(Providencia rettgeri)、斯氏普羅威登斯菌(Providencia stuartii)、鮑氏不動桿菌(Acinetobacter baumannii)、醋酸鈣不動桿菌(Acinetobacter calcoaceticus)、溶血不動桿

菌(Acinetobacter haemolyticus)、小腸結腸炎耶氏桿菌(Yersinia enterocolitica)、鼠疫耶氏桿菌(Yersinia pestis)、假結核耶氏桿菌(Yersinia pseudotuberculosis)、中間耶氏桿菌(Yersinia intermedia)、百日咳博德氏菌(Bordetella pertussis)、副百日咳博德氏菌(Bordetella parapertussis)、支氣管敗血性博德氏菌(Bordetella bronchiseptica)、流感嗜血桿菌(Haemophilus influenzae)、副流感嗜血桿菌(Haemophilus parainfluenzae)、溶血嗜血桿菌(Haemophilus haemolyticus)、副溶血嗜血桿菌(Haemophilus parahaemolyticus)、杜氏嗜血桿菌(Haemophilus ducreyi)、多殺巴斯德菌(Pasteurella multocida)、溶血巴斯德菌(Pasteurella haemolytica)、卡他布蘭漢菌(Branhamella catarrhalis)、幽門螺旋桿菌(Helicobacter pylori)、胎兒彎曲桿菌(Campylobacter fetus)、空腸彎曲桿菌(Campylobacter jejuni)、大腸彎曲桿菌(Campylobacter coli)、伯氏疏螺旋體(Borrelia burgdorferi)、霍亂弧菌(Vibrio cholerae)、副溶血弧菌(Vibrio parahaemolyticus)、嗜肺性退伍軍人桿菌(Legionella pneumophila)、單核球增多性李氏菌(Listeria monocytogenes)、淋病雙球菌(Neisseria gonorrhoeae)、腦膜炎雙球菌(Neisseria meningitidis)、金氏菌屬(Kingella)、莫拉菌屬(Moraxella)、陰道加德納菌(Gardnerella vaginalis)、脆弱擬桿菌(Bacteroides fragilis)、狄氏擬桿菌(Bacteroides distasonis)、擬桿菌屬3452A同源組、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)、難養芽胞梭菌(Clostridium difficile)、結核

分支桿菌(Mycobacterium tuberculosis)、鳥分支桿菌(Mycobacterium avium)、胞內分支桿菌(Mycobacterium intracellulare)、麻風分支桿菌(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)、化膿性鏈球菌(Streptococcus pyogenes)、糞腸球菌(Enterococcus faecalis)、屎腸球菌(Enterococcus faecium)、金黃色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、表皮葡萄球菌(Staphylococcus epidermidis)、腐生葡萄球菌(Staphylococcus saprophyticus)、中間葡萄球菌(Staphylococcus intermedius)、豬葡萄球菌豬亞種(Staphylococcus hyicus subsp. hyicus)、溶血葡萄球菌(Staphylococcus haemolyticus)、人葡萄球菌(Staphylococcus hominis)或解糖葡萄球菌(Staphylococcus saccharolyticus)。

【第135項】

如請求項133或134之方法，其中該細菌感染為涉及革蘭氏陰性細菌之感染。

【第136項】

如請求項133至135中任一項之方法，其中投與包含局部投與。

【第137項】

如請求項133至136中任一項之方法，其另外包含投與第二治療劑。

【第138項】

如請求項137之方法，其中該第二治療劑不為SpsB抑制劑。

【第139項】

如請求項138之方法，其中該第二治療劑為胺基醣苷類抗生素、氟喹

諾酮類抗生素、β-內醯胺類抗生素、巨環內酯類抗生素、糖肽類抗生素、利福平(rifampicin)、氯黴素(chloramphenicol)、氟黴素(fluoramphenicol)、黏菌素(colistin)、莫匹羅星(mupirocin)、枯草菌素(bacitracin)、達托黴素(daptomycin)或利奈唑胺(linezolid)。

【第140項】

如請求項138之方法，其中該第二治療劑為β-內醯胺類抗生素。

【第141項】

如請求項140之方法，其中該β-內醯胺類抗生素係選自青黴素、單醯胺菌素(monobactams)、頭孢菌素(cephalosporins)、頭黴素(cephamycins)及碳青黴烯(carbapenems)。

【第142項】

如請求項141之方法，其中該β-內醯胺類抗生素係選自阿洛西林(Azlocillin)、阿莫西林(Amoxicillin)、安比西林(Ampicillin)、多尼培南(Doripenem)、美羅培南(Meropenem)、比阿培南(Biapenem)、頭孢孟多(Cefamandole)、亞胺培南(Imipenem)、美洛西林(Mezlocillin)、頭孢美唑(Cefmetazole)、頭孢羅齊(Cefprozil)、哌拉西林(Piperacillin)/他唑巴坦(tazobactam)、卡本西林(Carbenicillin)、頭孢克洛(Cefaclor)、先鋒黴素(Cephalothin)、厄他培南(Ertapenem)、頭孢唑林(Cefazolin)、頭孢吡肟(Cefepime)、頭孢尼西(Cefonicid)、頭孢西丁(Cefoxitin)、頭孢他啶(Ceftazidime)、苯唑西林(Oxacillin)、頭孢地尼(Cefdinir)、頭孢克肟(Cefixime)、頭孢噻肟(Cefotaxime)、頭孢替坦(Cefotetan)、頭孢泊肟(Cefpodoxime)、頭孢唑肟(Ceftizoxime)、頭孢曲松(Ceftriaxone)、法羅培南(Faropenem)、美西林(Mecillinam)、甲氧西林(Methicillin)、拉氧頭

孢(Moxalactam)、替卡西林(Ticarcillin)、托莫培南(Tomopenem)、頭孢吡普(Ceftobiprole)、頭孢洛林(Ceftaroline)、氟氧頭孢(Flomoxef)、頭孢匹羅(Cefiprome)及頭孢唑蘭(Cefozopran)。

【第143項】

如請求項141之方法，其另外包含投與β-內醯胺酶抑制劑。