# 發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】(中文/英文)

抗微生物化合物及其製造與使用方法

ANTIMICROBIAL COMPOUNDS AND METHODS OF MAKING AND USING THE SAME

**相關申請案**

本申請案主張於 2011 年 4 月 15 日申請之美國臨時申請案第 61/476,138 號；於 2011 年 9 月 15 日申請之美國臨時申請案第 61/535,118 號；及於 2012 年 3 月 13 日申請之美國臨時申請案第 61/610,363 號之優先權。藉由引用方式將前述申請案之內容全部併入本文。

【技術領域】

本發明大致關於抗微生物化合物及其製造與使用方法的領域。這些化合物有用於在人或動物中治療、預防微生物感染及減少微生物感染的風險。

【先前技術】

從 1920 年代發現青黴素及於 1940 年代發現鏈黴素起，已發現許多新的化合物或是化合物經特殊設計以用作抗生素。一度認爲使用治療藥劑可完全地控制或根除感染性疾病。然而，由於對目前有效的治療劑具有抗藥性的細

胞株或微生物持續產生，此等觀點受到挑戰。幾乎每一種發展之臨床用途的抗生素均遭遇產生具抗藥性細菌的問題。例如，已產生具抗藥性的革蘭氏陽性細菌株，諸如具二甲苯青黴素抗藥性的葡萄球菌、具青黴素抗藥性的鏈球菌、及具萬古黴素抗藥性的腸球菌。對於受到感染的病人，具抗藥性的細菌可能造成嚴重且甚至致命的結果。參見，例如，Lowry, F.D. "Antimicrobial Resistance: The Example of *Staphylococcus aureus*," *J. Clin. Invest.*, vol. 111, no. 9, pp. 1265-1273 (2003)；及 Gold, H.S. and Moellering, R.C., Jr., "Antimicrobial-Drug Resistance," *N. Engl. J. Med.*, vol. 335, pp. 1445-53 (1996)。

對於許多製藥公司而言，發現並發展出新的抗細菌劑爲其數十年來的主要發展重點。然而，較近幾年製藥公司已不從事此領域的研究及藥物發展。因此，非常少數的新抗生素出現於市場上。缺少新的抗生素特別惱人，尤其是現今在醫院及社區環境兩者之細菌對目前療法的抗藥性增進的狀況下。

於尋找新的抗生素時，研究員已嘗試組合或連結抗生性分子的各種部分以製造多功能或混合的化合物。其他研究員已嘗試製造已知類型抗生素的衍生物，如泰利黴素(telithromycin)，其以商標名 Ketek®進行販售，係紅黴素的衍生物。然而，此方式僅達到有限的成就。

一種發展新抗微生物化合物的方法爲設計細菌核糖體功能的調節子，例如，抑制物。藉由調節或抑制細菌核糖

體功能，使得抗微生物化合物能干擾例如 RNA 轉譯及蛋白質合成的主要步驟，藉此提供抗微生物效果。事實上，已知一些抗生性化合物，諸如紅黴素、氯林可黴素(clindamycin)、及利奈唑胺(linezolid)係結合至核糖體。

本發明利用基於結構之藥物設計方法來發現及發展新的抗微生物劑。此方法始於核糖體之高解析度 X 光晶體以設計新類型之具有特定化學結構、核糖體結合特徵、及抗微生物活性抗微生物化合物。此基於結構的藥物發現方法係描述於以下出版品：Franceschi, F. and Duffy, E.M., "Structure-based drug design meets the ribosome", *Biochemical Pharmacology*, vol. 71, pp. 1016-1025 (2006)。

根據基於結構的藥物設計方法，本發明描述有用於在人及動物中治療細菌感染之新類型的抗微生物化合物。不受限於理論，咸信此等化合物藉由結合至核糖體來抑制細菌核糖體功能。利用此等核糖體結合位置的優勢，本發明之抗微生物化合物，相較於現有的抗生性化合物，可提供較佳活性，尤其針對具抗藥性的細菌株。

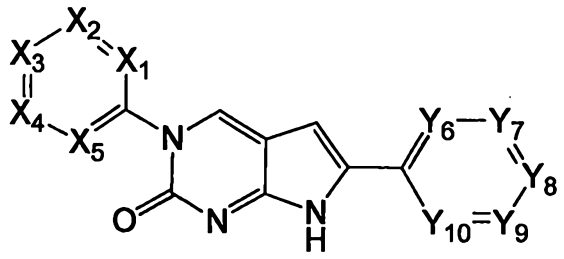
本發明因此滿足了提供新的抗微生物劑，特別是對具抗藥性的致病性細菌有機體具有活性之抗微生物劑之重要且持續性的需求。

【發明內容】

本發明大致關於抗微生物化合物及製造與使用彼之方

法的領域。這些化合物及其互變異構物係有用於在人及動物中治療微生物感染、預防微生物感染、及降低微生物感染的風險。本發明亦提供這些化合物及其互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯及前藥。

於一面向中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(IA)、

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中

$X_1$ 爲 $CR^1$ 或 N；$X_2$ 爲 $CR^2$ 或 N；$X_3$ 爲 $CR^3$ 或 N；$X_4$ 爲 $CR^4$ 或 N；$X_5$ 爲 $CR^5$ 或 N；前提爲 $X_1$、$X_2$、$X_3$、$X_4$ 及 $X_5$ 並非全部爲 N；

$Y_6$ 爲 $CR^6$ 或 N；$Y_7$ 爲 $CR^7$ 或 N；$Y_8$ 爲 $CR^8$ 或 N；$Y_9$ 爲 $CR^9$ 或 N；$Y_{10}$ 爲 $CR^{10}$ 或 N；前提爲 $Y_6$、$Y_7$、$Y_8$、$Y_9$ 及 $Y_{10}$ 並非全部爲 N；其中

$R^1$、$R^2$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$ 及 $R^{10}$ 各獨立地選自(a)氫、(b)F、(c)Cl、(d)Br、(e)I、(f)-$CF_3$、(g)-$CF_2H$、(h)-$CFH_2$、(i)-$OCF_3$、(j)-$OCF_2H$、(k)-$OCFH_2$、(l)-$OCH_3$、(m)-CN、(n)-$N_3$、(o)-$NO_2$、(p)-$NR^{11}R^{11}$、(q)-$NR^{11}C(O)R^{11}$、(r)-$C(O)NR^{11}R^{11}$、(s)-$OR^{11}$、(t)-COH、(u)-$CO(C_1$-$C_8$ 烷基)、(v)-$COR^{11}$、(w)-$NR^{11}(CNR^{11})NR^{11}R^{11}$、(x)-$S(O)_pR^{11}$、(y)-$NR^{11}S(O)_pR^{11}$、(z)-$SR^{11}$、(aa)-$SCF_3$、(bb)-$C(CF_3)H$-

$NH\text{-}CHR^{11}R^{11}$、(cc)-$COOR^{11}$、(dd)-$(OCH_2CH_2)_tR^{11}$、(ee)-$(OCH_2CH_2)_tOR^{11}$、(ff)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(gg)-$C_2$-$C_8$ 烯基、(hh)-$C_2$-$C_8$ 炔基、(ii)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子的雜環)、(jj)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環)、(kk)-鹵烷基、(ll)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子的雜環、(mm)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環、及(nn)-$CHR^{11}$-NH-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環)；

其中(ff)至(nn)之各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，其中選自 $R^6$、$R^7$、及 $R^8$ 的兩個取代基與附接至彼之碳原子一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環或(b) -3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環；其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

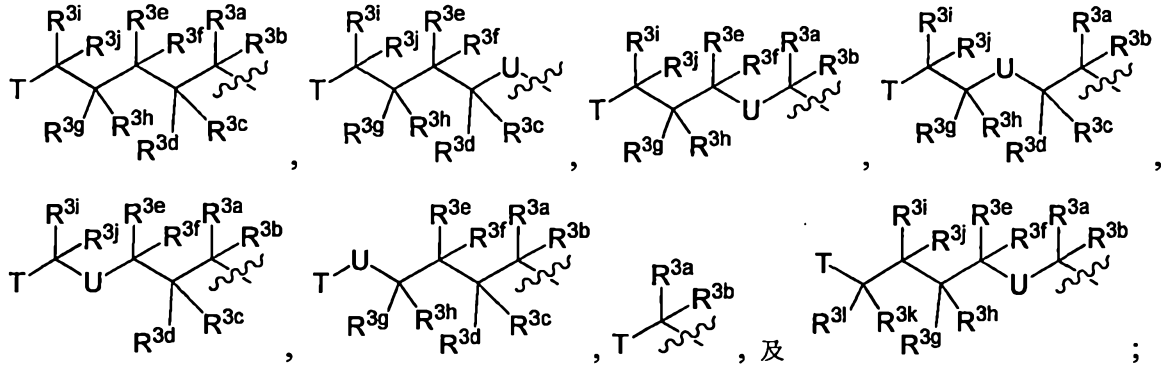
各 $R^{11}$ 係獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-OH、(d)-SH、(e)-($C_1$-$C_8$ 烷基)OH、(f)-$OCF_3$、(g)-$OCF_2H$、(h)-$OCFH_2$、(i)-$OCH_3$、(j)-$OR^{12}$、(k)-$COR^{12}$、(l)-CN、(m)-$NO_2$、(n)-$CONH_2$、(o)-$CONR^{12}R^{12}$、(p)-$COCH_3$、(q)-$S(O)_pCH_3$、(r)-$S(O)_pNR^{12}R^{12}$、(s)-$SR^{12}$、(t)-C(O)OH、(u)-$C(O)OR^{12}$、(v)-$N_3$、(w)-$NH_2$、(x)-$NR^{12}C(O)R^{12}$、(y)-$NH(C_1$-$C_8$ 烷基)、

(z)-$N(C_1\text{-}C_8$ 烷基$)_2$、(aa)-$C_1\text{-}C_8$ 烷基、(bb)-$C_2\text{-}C_8$ 烯基、(cc)-$C_2\text{-}C_8$ 炔基、(dd)-鹵烷基、(ee)-($C_1\text{-}C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環)、(ff)-($C_1\text{-}C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環)、(gg)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、(hh)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環、及(ii)-$(C{=}NH)NR^{12}R^{12}$；

其中(y)至(hh)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，兩個 $R^{11}$ 取代基一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環或(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環，其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

$R^3$ 係選自：



其中 $R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、$R^{3j}$、$R^{3k}$、及 $R^{3l}$ 各獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-CN、(d)-$N_3$、(e)-$NO_2$、(f)-$OCF_3$、(g)-$OCF_2H$、(h)-$OCFH_2$、(i)-$OCH_3$、(j)-$OR^{11}$、(k)-$C(O)R^{11}$、(l)-$C(O)NR^{11}R^{11}$、(m)-$NH_2$、(n)-$NR^{11}R^{11}$、

(o)-$NR^{11}C(O)R^{11}$、(p)-$S(O)_pR^{11}$、(q)-C(O)OH、(r)-$C(O)OR^{11}$、(s)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(t)-$C_2$-$C_8$ 烯基、(u)-$C_2$-$C_8$ 炔基、(v)鹵烷基、(w)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、及(x)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環；

其中(s)至(x)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，選自 $R^{3a}$ 及 $R^{3b}$、$R^{3c}$ 及 $R^{3d}$、$R^{3e}$ 及 $R^{3f}$、$R^{3g}$ 及 $R^{3h}$、$R^{3i}$ 及 $R^{3j}$、以及 $R^{3k}$ 及 $R^{3l}$ 之一或多對取代基與附接至彼之碳原子一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環、(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、(c)外向(exo)碳-碳雙鍵、(d)羰基、或(e)硫羰基；

其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，其中於不同的碳原子上之選自 $R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、$R^{3j}$、$R^{3k}$ 及 $R^{3l}$ 的兩個取代基與附接至彼之介入(intervening)原子一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環或(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環；

其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，其中於兩個相鄰碳原子上之選自 $R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、$R^{3j}$、$R^{3k}$ 及 $R^{3l}$ 的兩個取代基與該等相鄰碳原子間之鍵一起形成經取代的或未經取代的碳-碳雙鍵，或其中兩個相鄰碳原子上之選自

$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、$R^{3j}$、$R^{3k}$及$R^{3l}$的四個取代基與該等相鄰碳原子間之鍵一起形成碳-碳參鍵；

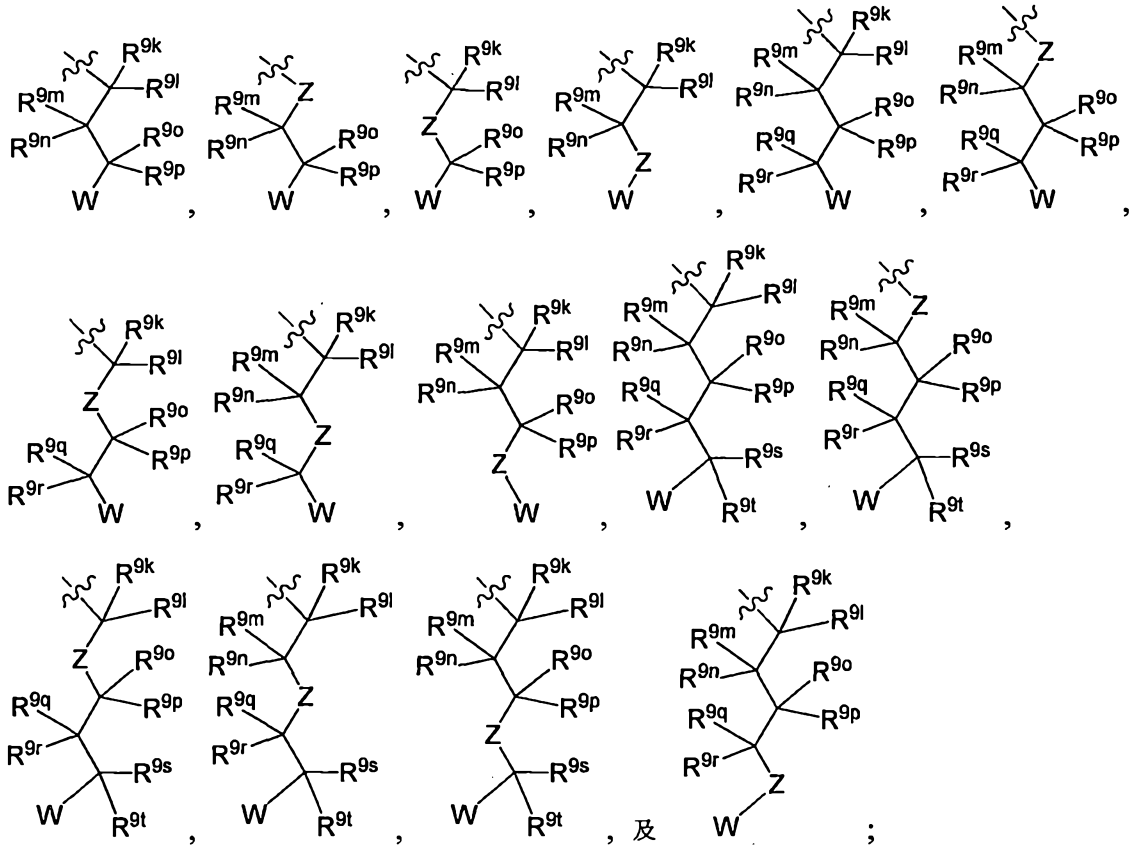
U係選自-O-、$-S(O)_p-$、$-NR^{11}-$、-(C=O)-、$-NR^{11}(C=O)-$、$-(C=O)NR^{11}-$、$-S(O)_pNR^{11}-$、$-NR^{11}S(O)_p-$、$-NR^{11}S(O)_pNR^{11}-$、及$-NR^{11}C(O)NR^{11}-$；

T係選自$-NR^{11}R^{11}$、$-NR^{11}(C=O)OR^{11}$、$-NR^{11}(C=NR^{11})NR^{11}R^{11}$、及$OR^{11}$；

或者，一個$R^{11}$及一個選自$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、$R^{3j}$、$R^{3k}$、及$R^{3l}$的取代基與附接至彼之介入原子一起形成(a)-3-7員飽和的或不飽和的碳環或(b)-3-7員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環；

其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個$R^{12}$取代；

$R^9$係選自：



其中 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 各獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-CN、(d)-$N_3$、(e)-$NO_2$、(f)-$OCF_3$、(g)-$OCH_3$、(h)-$OCF_2H$、(i)-$OCFH_2$、(j)-$OR^{11}$、(k)-$NH_2$、(l)-$NR^{11}R^{11}$、(m)-$C(O)R^{11}$、(n)-$C(O)OR^{11}$、(o)-$C(O)NR^{11}R^{11}$、(p)-$NR^{11}C(O)R^{11}$、(q)-$S(O)_pR^{11}$、(r)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(s)-$C_2$-$C_8$ 烯基、(t)-$C_1$-$C_8$ 炔基、(u)鹵烷基、(v)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、及(w)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環；

其中(r)至(w)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，選自 $R^{9k}$ 及 $R^{9l}$、$R^{9m}$ 及 $R^{9n}$、$R^{9o}$ 及 $R^{9p}$、$R^{9q}$ 及 $R^{9r}$、以及 $R^{9s}$ 及 $R^{9t}$ 之一或多對取代基與附接至彼之碳

原子一起形成(a)3-7 員飽和的或不飽和的碳環、(b)3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、(c)外向(exo)碳-碳雙鍵、(d)羰基、或(e)硫羰基；

其中(a)至(c)係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，於不同碳原子上之選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 的兩個取代基與附接至彼之介入原子一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環或(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環；

其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，於兩個相鄰碳原子上之選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 的兩個取代基與該等相鄰碳原子間之鍵一起形成經取代的或未經取代的碳-碳雙鍵、或於兩個相鄰碳原子上之選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 的四個取代基與該等相鄰碳原子間之鍵一起形成碳-碳參鍵；

Z 係選自 -O-、$-S(O)_p-$、$-NR^{11}-$、-(C=O)-、$-NR^{11}(C=O)-$、$-(C=O)NR^{11}-$、$-S(O)_pNR^{11}-$、$-NR^{11}S(O)_p-$、$-NR^{11}S(O)_pNR^{11}-$、及 $-NR^{11}C(O)NR^{11}-$；

W 係選自 $-NR^{11}R^{11}$、$-NR^{11}(CO)OR^{11}$、$-NR^{11}(C=NR^{11})NR^{11}R^{11}$、及 $-OR^{11}$；

或者，一個 $R^{11}$ 及一個選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 之取代基與附接至彼之

介入原子一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環或(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環；

其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

$R^{12}$ 係獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-OH、(d)-SH、(e)-($C_1$-$C_8$ 烷基)OH、(f)-$OCF_3$、(g)-$OCH_3$、(h)-$OCF_2H$、(i)-$OCFH_2$、(j)-O($C_1$-$C_8$ 烷基)、(k)-CN、(l)-$NO_2$、(m)-$CONH_2$、(n)C(O)NH($C_1$-$C_8$ 烷基)、(o)C(O)N($C_1$-$C_8$ 烷基)$_2$、(p)-COH、(q)-$COCH_3$、(r)-S(O)$_p$$CH_3$、(s)-S(O)$_p$N($C_1$-$C_8$ 烷基)$_2$、(t)-S($C_1$-$C_8$ 烷基)、(u)-C(O)OH、(v)-C(O)O($C_1$-$C_8$ 烷基)、(w)-$N_3$、(x)-NHC(O)($C_1$-$C_8$ 烷基)、(y)-N($C_1$-$C_8$ 烷基)C(O)($C_1$-$C_8$ 烷基)、(z)-$NH_2$、(aa)-NH($C_1$-$C_8$ 烷基)、(bb)-N($C_1$-$C_8$ 烷基)$_2$、(cc)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(dd)-$C_2$-$C_8$ 烯基、(ee)-$C_2$-$C_8$ 炔基、(ff)-鹵烷基、(gg)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之芳族雜環)、(hh)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環)、(ii)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、(jj)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環、(kk)-(C=NH)$NH_2$、(ll)-C(=NH)$NH_2$、(mm)-C(O)$R^{13}$、(nn)=O、及(oo)=$NR^{13}$；

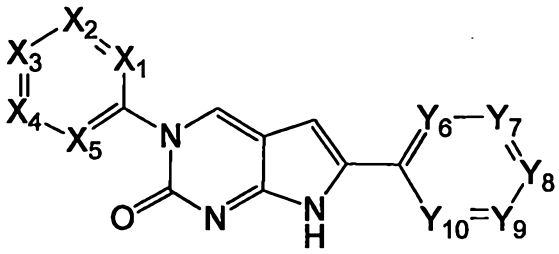
其中(aa)至(jj)各者係任意地經一或多個 $R^{13}$ 取代；$R^{13}$ 係獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-$C_1$-$C_8$ 烷基、

(d)-$C_2$-$C_8$ 烯基、(e)-$C_2$-$C_8$ 炔基、(f)-鹵烷基、(g)-OH、(h)-$OC_1$-$C_8$ 烷基、(i)-$OC_2$-$C_8$ 烯基、(j)-$OC_2$-$C_8$ 炔基、(k)-$OCF_3$、(l)-$OCH_3$、(m)-$OCF_2H$、(n)-$OCFH_2$、(o)-$NH_2$、(p)-CN、(q)-$N_3$、(r)-$S(O)_pC_1$-$C_8$ 烷基、(s)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、及(t)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環；

p 係 0、1、或 2；及

t 係 0、1、或 2。

於一面向中，本發明關於一種化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其具有下式：



(I),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中

$X_1$ 係 $CR^1$ 或 N；$X_2$ 係 $CR^2$ 或 N；$X_3$ 係 $CR^3$ 或 N；$X_4$ 係 $CR^4$ 或 N；$X_5$ 係 $CR^5$ 或 N；前提爲 $X_1$、$X_2$、$X_3$、$X_4$ 及 $X_5$ 非皆爲 N；

$Y_6$ 係 $CR^6$ 或 N；$Y_7$ 係 $CR^7$ 或 N；$Y_8$ 係 $CR^8$ 或 N；$Y_9$ 係 $CR^9$ 或 N；$Y_{10}$ 係 $CR^{10}$ 或 N；前提爲 $Y_6$、$Y_7$、$Y_8$、$Y_9$ 及 $Y_{10}$ 非皆爲 N；其中

$R^1$、$R^2$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$ 及 $R^{10}$ 各獨立地選自(a)

氫、(b)F、(c)Cl、(d)Br、(e)I、(f)-$CF_3$、(g)-$CF_2H$、(h)-$CFH_2$、(i)-$OCF_3$、(j)-$OCF_2H$、(k)-$OCFH_2$、(l)-$OCH_3$、(m)-CN、(n)-$N_3$、(o)-$NO_2$、(p)-$NR^{11}R^{11}$、(q)-$NR^{11}(CO)R^{11}$、(r)-$(CO)NR^{11}R^{11}$、(s)-$OR^{11}$、(t)-COH、(u)-CO($C_1$-$C_8$ 烷基)、(v)-$COR^{11}$、(w)-$NR^{11}(CNR^{11})NR^{11}R^{11}$、(x)-$S(O)_pR^{11}$、(y)-$NR^{11}S(O)_pR^{11}$、(z)-$SR^{11}$、(aa)-$SCF_3$、(bb)-$C(CF_3)H$-NH-$CHR^{11}R^{11}$、(cc)-$COOR^{11}$、(dd)-$(OCH_2CH_2)_tR^{11}$、(ee)-$(OCH_2CH_2)_tOR^{11}$、(ff)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(gg)-$C_2$-$C_8$ 烯基、(hh)-$C_2$-$C_8$ 炔基、(ii)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環)、(jj)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環)、(kk)-鹵烷基、(ll)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、(mm)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環、及(nn)-$CHR^{11}$-NH-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環)；

其中(ff)至(nn)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

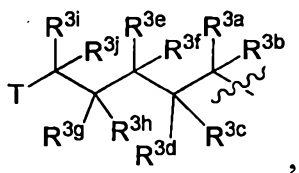
各 $R^{11}$ 係獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-$CF_3$、(d)-$CF_2H$、(e)-$CFH_2$、(f)-OH、(g)-SH、(h)-($C_1$-$C_8$ 烷基)OH、(i)-$OCF_3$、(j)-$OCF_2H$、(k)-$OCFH_2$、(l)-$OCH_3$、(m)-$OR^{12}$、(n)-$COR^{12}$、(o)-CN、(p)-$NO_2$、(q)-$CONH_2$、

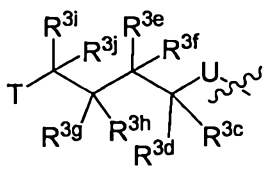
(r)-$CONR^{12}R^{12}$、(s)-$C(O)CH_3$、(t)-$S(O)_pCH_3$、(u)-$S(O)_pNR^{12}R^{12}$、(v)-$SR^{12}$、(w)-C(O)OH、(x)-$C(O)OR^{12}$、(y)-$N_3$、(z)-$NH_2$、(aa)-$NR^{12}C(O)R^{12}$、(bb)-NH($C_1$-$C_8$ 烷基)、(cc)-N($C_1$-$C_8$ 烷基)$_2$、(dd)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(ee)-$C_2$-$C_8$ 烯基、(ff)-$C_2$-$C_8$ 炔基、(gg)-鹵烷基、(hh)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環)、(ii)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環)、(jj)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、(kk)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環、及(ll)-$(C=NH)NR^{12}R^{12}$；

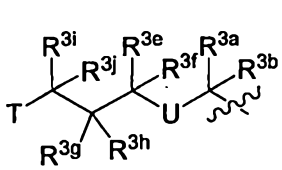
其中(bb)至(kk)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

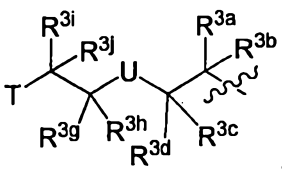
或者，兩個 $R^{11}$ 取代基一起形成(a)3-7 員飽和的或不飽和的碳環或(b)3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環，其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

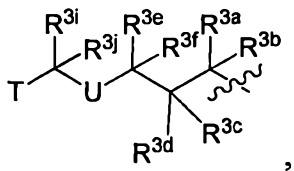
$R^3$ 係選自：

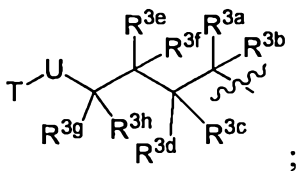


，


，


，


，


，及


；

其中 $R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、

及 $R^{3j}$ 各獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-$CH_3$、(d)-$CF_3$、(e)-$CF_2H$、(f)-$CFH_2$、(g)-$OCF_3$、(h)-$OCF_2H$、(i)-$OCFH_2$、(j)-$OCH_3$、(k)-$OR^{11}$、(l)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(m)鹵烷基、(n)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、及(o)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環；

其中(l)至(o)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，選自 $R^{3a}$ 及 $R^{3b}$、$R^{3c}$ 及 $R^{3d}$、$R^{3e}$ 及 $R^{3f}$、$R^{3g}$ 及 $R^{3h}$、以及 $R^{3i}$ 及 $R^{3j}$ 之一或多對取代基與附接至彼之碳原子一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環、(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、(c)外向(exo)碳-碳雙鍵、(d)羰基、或(e)硫羰基；

其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，其中於不同碳原子上之選自 $R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、及 $R^{3j}$ 的兩個取代基與附接至彼之介入原子一起形成 (a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環或(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環；

其中(a)(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，其中於兩個相鄰碳原子上之選自 $R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、及 $R^{3j}$ 的兩個取代基與該等相鄰碳原子間之鍵一起形成經取代或未經取代的碳-碳雙鍵、或其中於兩個相鄰碳原子上之選自 $R^{3a}$、

$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、及 $R^{3j}$ 的四個取代基與該等相鄰碳原子間之鍵一起形成碳-碳參鍵；

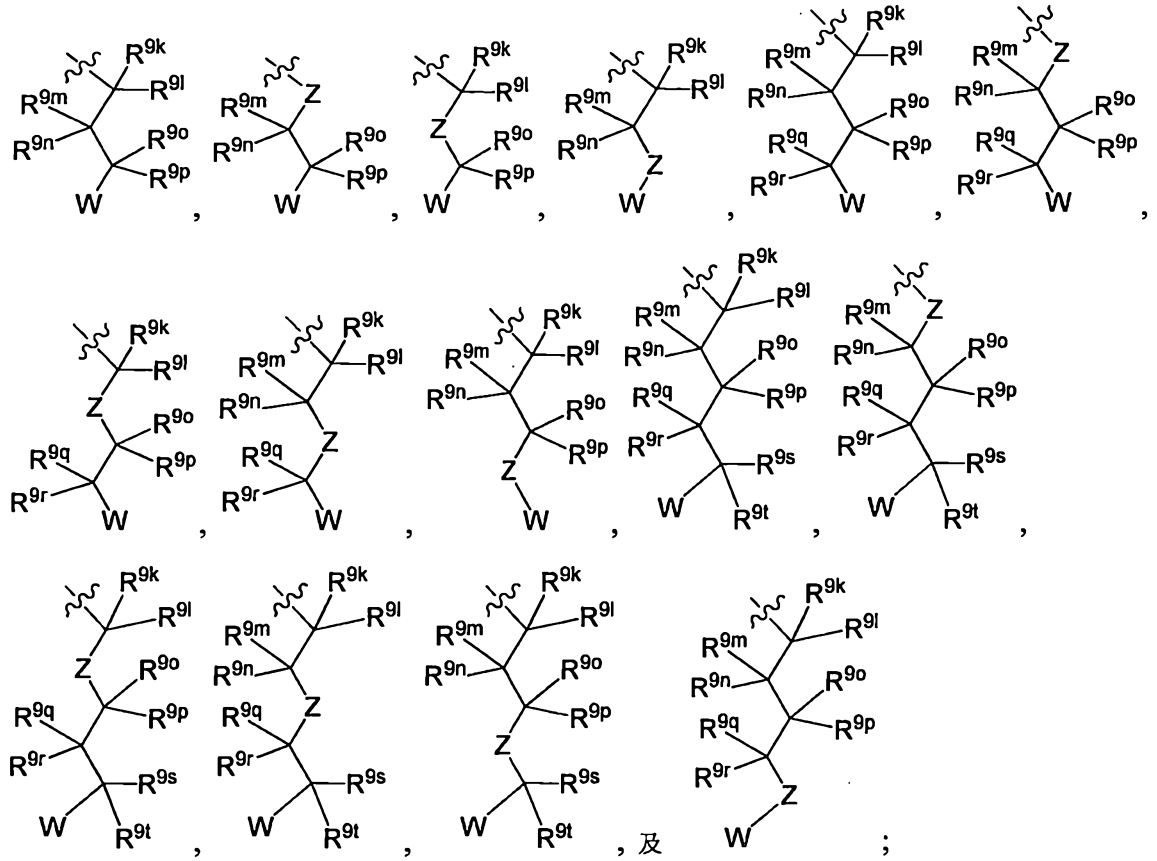
U 係選自 -O-、$-S(O)_p-$、$-NR^{11}-$、-(C=O)-、$-NR^{11}(C=O)-$、$-(C=O)NR^{11}-$、$-S(O)_pNR^{11}-$、$-NR^{11}S(O)_p-$ 及 $-NR^{11}S(O)_pNR^{11}-$；

T 係選自 $-NR^{11}R^{11}$、$-NR^{11}(C=O)OR^{11}$、$-NR^{11}(C=NR^{11})NR^{11}R^{11}$、及 $OR^{11}$；

或者，一個 $R^{11}$ 和一個選自 $R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、及 $R^{3j}$ 的取代基與附接至彼之介入原子一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環或(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環；

其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

$R^9$ 係選自：



其中 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 各獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-$CH_3$、(d)-$CF_3$、(e)-$CF_2H$、(f)-$CFH_2$、(g)-$OCF_3$、(h)-$OCH_3$、(i)-$OCF_2H$、(j)-$OCFH_2$、(k)-$OR^{11}$、(l)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(m)鹵烷基、(n)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、及(o)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環；

其中(l)至(o)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，選自 $R^{9k}$ 及 $R^{9l}$、$R^{9m}$ 及 $R^{9n}$、$R^{9o}$ 及 $R^{9p}$、$R^{9q}$ 及 $R^{9r}$、以及 $R^{9s}$ 及 $R^{9t}$ 之一或多對取代基與附接至彼之碳原子一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環、(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組

成群組之雜原子之雜環、(c)外向(exo)碳-碳雙鍵、(d)羰基、及(e)硫羰基；

其中(a)至(c)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，於不同碳原子上之選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 的兩個取代基與附接至彼之介入原子一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環或(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環；

其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，於兩個相鄰碳原子上之選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 的兩個取代基與該等相鄰碳原子間之鍵一起形成經取代或未經取代的碳-碳雙鍵、或於兩個相鄰碳原子上之選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 的四個取代基與該等相鄰碳原子間之鍵一起形成碳-碳參鍵；

Z 係選自 -O-、$-S(O)_p-$、$-NR^{11}-$、-(C=O)-、$-NR^{11}(C=O)-$、$-(C=O)NR^{11}-$、$-S(O)_pNR^{11}-$、$-NR^{11}S(O)_p-$及 $-NR^{11}S(O)_pNR^{11}-$；

W 係選自 $-NR^{11}R^{11}$、$-NR^{11}(CO)OR^{11}$、$-NR^{11}(C=NR^{11})NR^{11}R^{11}$、及 $-OR^{11}$；

或者，一個 $R^{11}$ 和選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 的一個取代基與附接至彼之介入原子一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環或(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組

成群組之雜原子之雜環；

其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

$R^{12}$ 係獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-$CF_3$、(d)-$CF_2H$、(e)-$CFH_2$、(f)-OH、(g)-SH、(h)-($C_1$-$C_8$ 烷基)OH、(i)-$OCF_3$、(j)-$OCH_3$、(k)-$OCF_2H$、(l)-$OCFH_2$、(m)-O($C_1$-$C_8$ 烷基)、(n)-CN、(o)-$NO_2$、(p)-$CONH_2$、(q)-C(O)H、(r)-$C(O)CH_3$、(s)-$S(O)_pCH_3$、(t)-$S(O)_pN(C_1$-$C_8$ 烷基$)_2$、(u)-S($C_1$-$C_8$ 烷基)、(v)-C(O)OH、(w)-C(O)O($C_1$-$C_8$ 烷基)、(x)-$N_3$、(y)-NHC(O)($C_1$-$C_8$ 烷基)、(z)-N($C_1$-$C_8$ 烷基)C(O)($C_1$-$C_8$ 烷基)、(aa)-$NH_2$、(bb)-NH($C_1$-$C_8$ 烷基)、(cc)-N($C_1$-$C_8$ 烷基$)_2$、(dd)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(ee)-$C_2$-$C_8$ 烯基、(ff)-$C_2$-$C_8$ 炔基、(gg)-鹵烷基、(hh)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之芳族雜環)、(ii)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環)、(jj)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、(kk)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環、(ll)-(C=NH)$NH_2$、(mm)-C(O)NH($C_1$-$C_8$ 烷基)、(nn)-C(O)N($C_1$-$C_8$ 烷基$)_2$、及(oo)-C(=NH)$NH_2$；

p 係 0、1、或 2；及

t 係 0、1、或 2。

此外，本發明提供用於合成前述化合物及其互變異構物、及該等化合物及互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯

及前藥之方法。根據此等合成法，有效量之一或多種化合物及其互變異構物、及該等化合物及互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯及前藥可與醫藥上可接受地載體配製而供投予至人或動物以用作抗微生物劑，特別是作爲抗細菌劑。於一些具體實施例中，本發明之化合物有用於治療微生物感染、預防微生物感染、或降低微生物感染的風險，或是有用於製造供治療微生物感染、預防微生物感染、或降低微生物感染的風險的藥劑。因此化合物或其互變異構物，或該等化合物或其互變異構物或彼等之製劑可例如經口、非經腸、經靜脈、經耳、經眼、經鼻、或經局部路徑進行投予，以提供有效量之化合物或其互變異構物，或該等化合物或其互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥至人或動物。

藉由下述之實施方式及申請專利範圍可更全面地瞭解本發明之前述及其他面向以及本發明之具體實施例。

【實施方式】

本發明提供化合物或彼之互變異構物家族，彼等可用作抗微生物劑，尤其是用作爲抗細菌劑。

本發明亦包括該化合物及互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、前藥。

本文所述之該化合物或其互變異構物，或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥可具有不對稱中心。本發明化合物或互變異構物之含有不對稱地經

取代原子彼之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥可被分別爲光學活性或消旋形式。當業者熟悉如何製備光學活性形式，諸如藉由消旋形式的離析(resolution)或自光學活性起始材料合成。許多烯烴、C=N 雙鍵等的幾何異構物亦可存在於本文所述之化合物或其互變異構物，或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥中，且本發明包括所有此等穩定地化合物。本發明所述之化合物或其互變異構物，或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥之順式及反式幾合異構物可被分別成不同異構形式的混合物或不同異構形式。本發明包括所有的掌性、非鏡像、消旋、及幾何異構形式，除非特別指出的特定立體化學或異構形式。文中用來製備本發明之化合物或其互變異構物，或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥及中間產物的所有製程皆視爲本發明的一部分。本文所示或描述之所有互變異構物亦被視爲本發明之一部分。此外，本發明包括文中所述之化合物的代謝物。

本發明亦包括以同位素標記的化合物或其互變異構物，或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥，其等同於本發明式中或下列描述者，但其中一或多個原子被具有有不同於自然界中最常見的原子量或質量數之原子量或質量數的原子所取代。可用於本發明化合物或其互變異構物，或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥之同位素的實例包括氫、碳、

氮、氟的同位素，3H、11C、14C及18F。

含有前述同位素及／或其他原子的同位素之本發明的化合物或其互變異構物，或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥係在本發明的範圍內。本發明之同位素標記的化合物或其互變異構物，或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥，例如加入諸如 3H、14C 之放射性同位素至其中者，係有用於藥物及／或基質組織分析。氚化，即 3H，以及碳-14，即14C，同位素爲特加者係因爲其製備與偵測性容易。11C及 8F 同位素特別有用於 PET(正電子發射斷層掃描)。PET有用於腦部造影。此外，以較重的同位素，諸如氘，即2H 進行取代可提供特定治療上優點，以得到較佳的代謝穩定性，例如增進的活體內半生期或降低所需劑量，並因此可較佳用於某些情況中，同位素標定的具有本發明之化式的化合物或其互變異構物，或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥通常可由以下流程及／或實例所揭露的步驟，藉由以現有的經同位素標定的試劑取代未經同位素標定的試劑而製備。於一具體實施例中，本發明之化合物或其互變異構物，或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥未經同位素標記。

當本發明之組分或化式於同時間發生任何變化(如$R^{12}$)時，各情況的定義獨立於各其他情況的定義。因此，例如，若顯示一個基團經一或多個 R12 部分取代，則各情況中的 R12 係獨立地選自 R12 的定義。而且，可有取代

基及／或變體的組合，但僅爲此組合使穩定的化合物在指定的原子正常價數範圍內者。

化學結構中以虛線表示之化學鍵代表該鍵係任意地存在。例如，在實線單鍵旁所繪示的需線代表該鍵可爲單鍵或雙鍵。

當顯示鍵結至取代基的鍵橫越連接環中兩個原子的鍵結時，則該取代基可鍵結至環上任何的原子。當沒有原子經由所示之取代基而鍵結至給定化式之其餘部分時，則此取代基可經由此取代基的任何原子被鍵結。可有取代基及／或變體的組合，但僅爲此造成穩定的化合物的情況。

於本發明之化合物或其互變異構物，或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥中具有氮原子的情況中，藉由氧化劑(如 MCPBA 及／或過氧化氫)進行處理，若適當，這些氮原子可轉變爲 *N*-氧化物。因此，所示及主張的氮原子被視爲包括所示的氮及其 *N*-氧化物(N→O)衍生物，若適當的話。於一些具體實施例中，本發明關於本文所述之化合物或其互變異構物，或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥的N-氧化物。

發展增進之抗-增生及抗感染劑之一種方式爲提供核糖體功能之調節劑(例如，抑制劑)。

核糖體爲核糖核蛋白，其存在於原核細胞或真核細胞兩者。核糖體爲用於蛋白質合成之胞器。當基因表現期間，核糖體轉譯編碼於信使 RNA 中的遺傳資訊成爲蛋白

質(Garrett *et al.* (2000)"*The Ribosome: Structure, Function, Antibiotics and Cellular Interactions,*" American Society for Microbiology, Washington, D.C.)。

核糖體包含兩個不相等的核糖核蛋白子單元。較大的子單元(亦稱爲"大核糖子單元")爲較小子單元(亦稱爲"小核糖子單元")的約兩倍大小。小核糖子單元結合信使 RNA (mRNA)且調節 mRNA 及傳遞 RNA (tRNA)，其上具有轉譯準確度所需之反密碼子，之間的交互作用。大核糖子單元催化肽鍵形成，即蛋白質合成之肽基轉移酵素反應，且其包括至少三個不同的 tRNA 結合位置，胺醯基、肽基及排出位(exit site)。接受胺醯基位置或 A-位接受進入的胺醯基-tRNA，其貢獻彼之胺基酸至生長的肽鏈。而且，A 位的 A 間隔(space)爲重要的。肽醯位或 P-位接受肽基-tRNA 複合體，即 tRNA 與彼之胺基酸(生長的肽鏈部份)。排出位或 E-位接受將其胺基酸提供給生長的多胜肽鏈後之去醯化 tRNA。

## 1. 定義

"異構性"表示具有相同分子式但結合至彼等原子的性質或順序不相同之化合物，或彼之原子空間排列不同的化合物。彼之原子空間結構排列不同的異構物叫做"立體異構物"。彼此非爲鏡像之立體異構物稱爲"非鏡像異構物"，及非疊加鏡像的立體異構物稱爲"鏡像異構物"，或有時稱爲光學異構物。具有四個不相同取代基的碳原子係稱

爲"掌性中心"。

"掌性異構物"意指具有至少一個掌性中心之化合物。具一個掌性中心的化合物具有呈相對掌性之兩個鏡像型，且可呈個別鏡像物或呈鏡像物之混合物存在。含有相同含量的呈相對掌性之個別鏡像型之混合物係稱爲"消旋混合物"。具有大於一個掌性中心之化合物具有 $2^{n-1}$ 鏡像異構對，其中 n 爲掌性中心的數目。具大於一個掌性中心的化合物可呈個別非鏡像異構物或呈非鏡像異構物之混合物存在，其係稱爲"非鏡像異構混合物"。當存在一個掌性中心時，立體異構物之特徵可在於掌性中心的絕對組態(R 或 S)。絕對組態代表附接至掌性中心之取代基的空間排列。附接至掌性中心的取代基係根據 *Sequence Rule* of Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn et al, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385；errata 511；Cahn et al., *Angew. Chem.* 1966, 78, 413；Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612；Cahn et al., *Experientia* 1956, 12, 81；Cahn, J., *Chem. Educ.* 1964, 41, 116)來排序。

"幾合異構物"意指因其自身存在而阻擋繞雙鍵旋轉之非鏡像異構物。由化合物名稱之字首順式及反式，或 Z 及 E (根據 Cahn-Ingold-Prelog 規則，其表示基團在雙鍵的相同或相反側)來分別這些組態。

此外，本案中討論的化合物包括彼等化合物之所有的阻轉(atropic)異構物。"阻轉異構物"爲立體異構物的一種，於其中兩個異構物的原子呈不同地空間排列。阻轉異

構物因其自身存在而使旋轉受到由大基團繞中心鍵旋轉所造成之阻礙的限制。此阻轉異構物典型地呈混合物而存在，然而，因近來於層析技術的進展，已可能在選定的情況中將混合物分離爲兩種阻轉異構物。

"互變異構物"意指原子排列結構顯著不同之化合物，但彼等之平衡容易且快速。要瞭解的是，本發明化合物可被認爲是不同的互變異構物。亦應瞭解的是，當化合物具有互變異構物型時，本發明範圍意欲包含所有的互變異構物型，且化合物的命名並不排除任何互變異構物型。

本發明之一些化合物可呈互變異構物型存在，其亦被包括於本發明之範圍內。

本發明之化合物、醫藥上可接受的鹽、酯及前藥可以數種互變異構物型存在，包括烯醇與亞胺型、及酮與烯胺型以及彼等之幾合異構物及混合物。所有此等互變異構物型係包括於本發明範圍中。互變異構物呈互變異構物型組合之混合物而存在溶液中。呈固體型時，通常有一種互變異構物占大多數。即便可能僅描述一種互變異構物，本發明包括本發明之所有互變異構物。

互變異構物爲二或更多種呈平衡且易於由一種異構型轉變成另一種異構型的結構性異構物中的一者。此反應造成氫原子的形式遷移並伴隨有相鄰之共軛雙鍵的轉換。於可能發生異構化的溶液中，可達到互變異構物的化學平衡。互變異構物的確切比例取決於多種因素，包括溫度、溶劑及 pH。藉由互變異構化而互相轉變的互變異構物之

概念爲互變異構物性。

於各種可能的互變異構性中，通常可觀察到兩種。於酮-烯醇互變異構物性同時發生電子及氫原子轉移。葡萄糖顯現環-鏈互變異構物性。其因糖鏈分子中之醛基(-CHO)與相同分子中的一個羥基(-OH)反應產生環型(環狀)而發生。

互變異構化由下列者所催化：鹼之：1.去質子化；2.非定域陰離子(如，烯醇化物)形成；3.陰離子之不同位置的質子化；酸之：1.質子化；2.非定域陽陰離子形成；3.鄰接陽離子之不同位置的質子化。

常見的互變異構對爲：酮-烯醇、醯胺-腈、內醯胺-內醯亞胺、雜環(如，於鹼基鳥嘌呤、胸腺嘧啶及胞嘧啶中)中之醯胺-醯亞胺互變異構物型、胺-烯胺及烯胺-烯胺。以下實例用於闡述目的，本發明不受限於此實例：




。

術語"結晶多型性"或"多型性"或"結晶型"代表於結晶結構中，化合物(或彼之鹽或溶劑)可以不同結晶充填排列而結晶化，其皆具有相同的元素組成。不同結晶型通常具有不同的X光繞射圖案、紅外線光譜、溶點、密度硬度、結晶形狀、光學及電學特性、穩定度及溶解度。再結晶溶劑、貯存溫度及其他因素可能造成一種結晶型佔大多數。化合物之結晶多型性可藉由在不同條件下進行結晶而製備。

如本文所使用者，術語"經取代的"意指指定原子，通常是碳、氧或氮原子上的任何一個或多個氫被選自指定群組者所取代，只要不超過該指定原子之正常的價數且取代能形成穩定的化合物。當取代基爲酮(即 =O)時，則原子上的兩個氫被取代。如本文所使用者，環雙鍵爲形成於兩相鄰環原子之間之雙鍵(如，C=C、C=N、N=N 等)。

如本文所使用者，術語"變旋異構碳"意指醣苷的縮醛碳。

如本文所使用者，術語"醣苷"爲環狀縮醛。

如本文所使用者，"烷基"意欲包括支鏈及直鏈飽和的具有特定碳原子數之脂族烴基團。例如 $C_{1-4}$ 意欲包括 $C_1$、$C_2$、$C_3$、及 $C_4$；C1-6 烷基意欲包括 C1、C2、C3、C4、C5、及 C6 烷基以及 $C_{1-8}$ 意欲包括 $C_1$、$C_2$、$C_3$、$C_4$、$C_5$、$C_6$、$C_7$、及 $C_8$。烷基的一些實例包括，但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基、正己基、正庚基、及正辛基。

如本文所使用者，"烯基"意欲包括直鏈或支鏈組態且可沿著鏈的任何穩定點產生一或多個不飽和的碳-碳雙鍵的烴鏈，諸如乙烯基及丙烯基。例如，C2-6 烯基意欲包括 C2、C3、C4、C5、及 C6 烯基以及 $C_{2-8}$ 烯基意欲包括 $C_2$、$C_3$、$C_4$、$C_5$、$C_6$、$C_7$、及 $C_8$。

如本文所使用者，"炔基"意欲包括直鏈或支鏈組態且可沿著鏈的任何穩定點產生一或多個碳-碳參鍵的烴鏈，諸如乙炔基及丙炔基。例如，C2-6 炔基意欲包括 C2、

C3、C4、C5、及 C6 炔基以及 $C_{2-8}$ 炔基意欲包括 $C_2$、$C_3$、$C_4$、$C_5$、$C_6$、$C_7$、及 $C_8$。

此外，"烷基"、"烯基"、及"炔基"意欲包括雙基團部分，即，具有兩個附接點。烷基部分爲雙基團的非限制性實例係-CH2CH2-，即，$C_2$ 烷基經由各終端碳原子共價地鍵結至分子的其餘部分。烷基雙基團亦稱作"烷二基"。烯基雙基團亦稱作"烯二基"。炔基雙基團亦稱作"炔二基"。

如本文所使用者，"環烷基"意欲包括飽和的環狀基團，諸如環丙基、環丁基、或環戊基。C3-8 環烷基意欲包括 C3、C4、C5、C6、C7、及 C8 環烷基。

如本文所使用者，"相對離子"係用以表示帶正電或帶負電以與具有相對電性之離子共軛存在的化學物種。相對離子的非限制性實例爲存在於有機化合物上用以配衡電荷的離子。相對離子的非限制性實例包括氯酸根、溴酸根、氫氧根、醋酸根、硫酸根以及銨。

如本文所使用者，"鹵"或"鹵素"意指氟基、氯基、溴基及碘基取代基。

如本文所使用者，"鹵烷基"意欲包括具有特定碳原子數且經一或多個鹵素取代之支鏈及直鏈飽和的脂族烴基團(例如 -CvFw 其中 v = 1 至 3 且 w = 1 至(2v+1))。鹵烷基的實例包括，但不限於，三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、及五氯乙基。

如本文所使用者，"烷氧基"意指具有經由氧橋(oxygen bridge)而附接之特定數目碳原子之如上述定義的烷基。

C1-6 烷氧基意欲包括 C1、C2、C3、C4、C5、及 C6 烷氧基。C1-8 烷氧基意欲包括 C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、及 C8 烷氧基。烷氧基的實例包括，但不限於，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、第二戊氧基、正己氧基、及正辛氧基。

如本文所使用者，"烷硫基"意指具有經由硫橋(sulfur bridge)而附接之特定數目碳原子之如上述定義的烷基。C1-6 烷硫基意欲包括 C1、C2、C3、C4、C5、及 C6 烷硫基。C1-8 烷硫基意欲包括 C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、及 C8 烷硫基。

如本文所使用者，"碳環(carbocycle)"或"碳環(carbon ring)"意欲表示，除非另行指明，任何穩定的 3、4、5、6、7、8、9、10、11、或 12-員單環、雙環或三環，彼等之任何一者可爲飽和的、不飽和的(包括部份及完全不飽和的)，或芳族的且該環由其核環結構中的碳原子所組成。碳環的實例包括，但不限於，環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環庚烯基、金剛烷基、環辛基、環辛烯基、環辛二烯基、[3.3.0]雙環辛烷、[4.3.0]雙環壬烷、[4.4.0]雙環癸烷、[2.2.2]雙環辛烷、苐基、苯基、萘基、茚基、金剛烷基、及四氫萘基。由前述可知，碳環的定意亦包括橋聯環(如，[2.2.2]雙環辛烷)。當一或多個碳原子連結兩個非相鄰碳原子時產生橋聯環。較佳的橋具有一或兩個碳原子。

要注意的是橋總是將單環轉變成三環。當環經橋接時，用於環之取代基亦可存在於橋上。稠合(如，萘基及四氫萘基)及螺環亦包括在內。

如本文所使用者，術語 "雜環"意指，除非另行指明，穩定的 3、4、5、6、7、8、9、10、11、或 12-員單環、雙環、或三環，其係飽和的、不飽和的(包括部份地及完全不飽和的)，或芳族的且該環由於其核環結構中之碳原子及一或多個雜原子所組成，如，獨立選自氫、氧及硫之 1 或 1-2 或 1-3 或 1-4 或 1-5 或 1-6 個雜原子，且包括任何雙環或三環基團，於其中任何以上定義之雜環係稠合或附接至環(如，苯環)。氮及硫雜原子係任意地被氧化(即，N→O 及 $S(O)_p$，其中 p = 1 或 2)。當環中包括氮原子時，其爲 N 或 NH，此係取決於其是否附接至環中之雙鍵(即，若有需要時，存在氫以維持氮原子的三價)。氮原子可爲經取代或未經取代的(即，N 或 NR，其中 R 爲 H 或其他定義的取代基)。雜環可附接至彼之任何雜原子或碳原子之側基(pendant group)而形成穩定的結構。若所形成的化合物穩定，本文所使用之雜環可在碳或氮原子上經取代。雜環中之氮可任意地經季銨化(quaternized)。雜環亦包括於橋聯環的定義中。當一或多個原子(即，C、O、N、或 S)連結兩個非相鄰的碳或氮原子時產生橋聯環。較佳的橋包括，但不限於，一個碳原子、兩個碳原子、一個氮原子、兩個氮原子、即碳-氮基。當環經橋聯時，橋上可存在環的取代基。亦包括螺環及稠合環。

如本文所使用者，術語"芳族雜環"或"雜芳基"環意欲表示穩定的 5、6、7、8、9、10、11、或 12-員單或雙芳族環，其係由碳原子及一或多個雜原子，如獨立地選自氧、氮及硫之 1 或 1-2 或 1-3 或 1-4 或 1-5 或 1-6 個雜原子，所組成。於雙芳族雜環或雜芳基環的情況中，雖兩者可皆爲環(如，喹啉)，僅兩個環中之一者必須爲芳族(如，2,3-二氫吲哚)。第二個環亦可爲如上所定義之用於雜環之稠合的或橋聯的環。氮原子可爲經取代或未經取代的(即，N 或 NR，其中 R 爲 H 或如所定義的另一取代基)。氮及硫雜原子可任意地被氧化(即，N→O 及 $S(O)_p$，其中 p = 1 或 2)。於特定化合物中，芳族雜環中之 S 及 O 原子的總數不大於 1。

芳族雜環或雜芳基環的實例包括，但不限於，吖啶基、氮雜雙環辛醯基、氮雜環庚烷基、四氫吖唉基、吖辛基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑啉基、苯并二側氧基、苯并氧雜二唑基、咔唑基、4a*H*-咔唑基、咔啉基、苯并二氫哌喃基、苯并哌喃基、啐啉基、環庚基、十氫喹啉基、二氫苯并二氧芑基、2*H*,6*H*-1,5,2-二噻吡基、二氫氟[2,3-*b*]四氫呋喃、呋喃基、呋呫基、咪唑啶基、咪唑啶基亞胺、咪唑啉基、咪唑基、咪唑啉酮基、1*H*-吲唑基、吲哚烯基、吲哚啉基、吲呻基、吲哚基、3H-吲哚基、靛紅醯基、苯并呋喃基、異苯并二氫

哌喃基、異吲唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、異噁唑基、亞甲二氧苯基、甲基苯并三唑基、甲基呋喃基、甲基咪唑基、甲基噻唑基、味啉基、嗪啶基、八氫異喹啉基、氧雜二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啶基、噁唑烷酮基、噁唑醯基、羥吲哚基、啡啶基、啡啉基、啡吩基、啡噻吩基、酚黃素基、啡噁吩基、呔吩基、哌吩基、哌吩醯基、哌啶基、亞哌啶基、哌啶醯基、4-哌啶醯基、向日葵基、喋啶基、嘌呤基、哌喃基、吡吩基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑基、塔吩基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、啶基、啶醯基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷酮醯基、吡咯啶基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4*H*-喹吩基、喹噁啉基、哄啶基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、四唑基、6*H*-1,2,5-噻二吩基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻嗯基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、苯硫基、噻味啉基二氧化基(dioxidyl)、三吩基、三唑并嘧啶基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基、及吙基。

如本文所使用者，"醫藥上可接受地"一詞意指，在健全醫療判斷的範圍內，適合用於與人及動物的組織接觸而沒有過量毒性、刺激性、過敏反應、或其他問題或併發症並具有合理的利弊比例之化合物或彼之互變異構物、或彼

等之鹽、酯、或前藥、材料、組成物、及／或劑型。

如本文所使用者，"醫藥上可接受的鹽"意指本文揭露之化合物或彼之互變異構物的衍生物，其中親代化合物或彼之互變異構物係藉由形成彼之酸或鹼鹽而經修飾。醫藥上可接受的鹽之實例包括，但不限於，諸如胺之殘鹼的礦物或有機酸鹽；諸如羧酸之殘酸的鹼性或有機鹽等。醫藥上可接受的鹽包括例如自無毒無機或有機酸生成的習知之親代化合物或彼之互變異構物的無毒鹽或四級銨鹽。例如，此等習知無毒鹽包括，但不限於，衍生自如下之無機及有機酸者：2-乙醯氧苯甲酸、2-羥基乙烷磺酸、乙酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氫根、碳酸、檸檬酸、乙二胺四乙酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡萄庚酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥乙酸、乙醇醯胺苯亞砷(glycollyarsanilic)酸、己基間苯二酚、海巴明(hydrabamic)酸、氫溴酸、氫氯酸、氫碘酸、羥丁烯二酸、羥萘甲酸、羥乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂磺酸、順丁烯二酸、蘋果酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、萘磺酸、硝酸、草酸、帕莫酸、泛酸、苯乙酸、亞磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、次乙酸、琥珀酸、磺胺酸、對胺苯磺酸、硫酸、單寧酸、酒石酸、及甲苯磺酸。

本發明之醫藥上可接受的鹽可藉習知之化學方法自含有鹼或酸部分之親代化合物或彼之互變異構物合成。一般來說，此等醫藥上可接受的鹽可藉由令這些化合物或彼之互變異構物的自由酸或鹼形式與化學計量含量之於水中或

於有機溶劑中之適合的鹼或酸，或兩者的混合物，反應而製備。一般地，如醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇、或乙腈之非水性媒介爲較佳者。於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, USA, p. 1445 (1990)中可找到合適之鹽的列表。

因已知前藥可增進數種所欲藥學品質(如，溶解度、生物活性、製造等)。本發明之化合物或彼之互變異構物可以前藥形式遞送。因此，本發明意欲包含本案申請之化合物或彼之互變異構物的前藥、遞送前藥的方法、及含有前藥的組成物。"前藥"意欲包括任何共價地鍵結的載體，當投予此前藥至哺乳動物個體時其於活體內釋放本明之活性親代藥物。本發明之前藥係藉由修飾化合物或彼之互變異構物中存在的官能基而製備，使得該修飾係對親代化合物或彼之互變異構物進行切割(以例行操作或於活體中)。前藥包括其中之羥基、胺基或硫氫基鍵結至任何基團發明的化合物或彼之互變異構物，當投予本發明之前藥至哺乳動物個體時，其切割以分別形成自由的羥基、自由的胺基、或自由的硫氫基。前藥之實例包括，但不限於，本發明化合物中之醇及胺官能基的乙酸鹽、甲酸鹽、及苯甲酸鹽衍生物。

如本文所使用者，"穩定的化合物"及"穩定的結構"係指自反應混合物分離出之足以以有用純度存在的化合物，以及調製之有效的治療劑。

如本文所使用者，術語"患者"意指人或動物(於動物

的情況中，多半指哺乳動物)個體，其接受手術或侵入性醫療程序。此等患者或個體被視爲需要治療、降低或預防因手術程序或侵入性醫療程序之感染的方法此等患者或個體亦可被視爲需要手術前後的防治。

如本文所使用者，術語"治療"意指提供治療性介入以治癒或改善感染。

如本文所使用者，術語"預防"意指完全地或近乎完全地防止感染發生，例如當患者或個體係易於感染或具感染風險時。預防易可包括抑制感染，即，制動感染的發展。

如本文所使用者，術語"降低風險"意指減少感染發生的可能性或機率，例如當患者或個體係易於感染或具感染風險時。

如本文所使用者，"不飽和的"意指化合物具至少一級不飽和(如，至少一個多鍵)且包括部分地及完全地不飽和的化合物。

如本文所使用者，術語"有效含量"意指，當單獨或與抗微生物劑組合投予時爲有效之本發明的化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥(包括化合物及／或彼之互變異構物，及／或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥的組合)之含量。例如，有效含量意指存在於要給予接受之患者或個體的組成物、製劑或醫療裝置中之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥中足以引發生物活性的含量，生物

活性係例如抗感染活性，諸如抗微生物活性、抗細菌活性、抗真菌活性、抗病毒活性或抗寄生活性。

術語"預防性有效含量"意指，當單獨或與抗微生物劑組合投予時爲有效預防之本發明的化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥(包括化合物及／或彼之互變異構物，及／或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥的組合)之含量。例如，預防性有效含量意指存在於要給予接受之患者或個體的組成物、製劑或醫療裝置中之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥中足以預防或降低肇因於手術程序或侵入性醫療程序之感染風險的含量。

亦要瞭解的是表示法"氫鍵受體-氫鍵受體-氫鍵予體"及"氫鍵受體-氫鍵受體-氫鍵受體"意指氫鍵受體與予體之相對方向，且非用以限制此基團直接彼此相連，另外的原子或原子基團可包括於此基團間。

於本文中，單數形亦包括複數者，除非可由文意清楚地表示。除非另行指明，本文所使用之所有技術性及科學性術語與所屬領域具有通常知識者一般理解的意思相同。於互相矛盾的情況中，以本文所定義者爲主。如本文所使用者，"哺乳動物"係指人及非人患者。

如本文所使用者，術語"治療上有效含量"意指，當單獨或與抗微生物劑組合投予時爲有效治療之本發明的化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上

可接受的鹽、酯或前藥(包括化合物及／或彼之互變異構物，及／或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥的組合)之含量。例如，治療上有效含量意指存在於要給予接受之患者或個體的組成物、製劑或醫療裝置中之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥中足以引發生物活性的含量，生物活性係例如抗感染活性，諸如抗微生物活性、抗真菌活性、抗病毒活性、抗寄生性、抗腹瀉活性及／或抗增生活性。於一方面，化合物及／或彼之互變異構物，及／或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥之組合爲協同組合。例如描述於 Chou and Talalay 之 *Adv. Enzyme Regul.* vol. 22, pp. 27-55 (1984)中者，當投予化合物或彼之互變異構物或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥時之效果優於以單一劑型單獨投予化合物或彼之互變異構物或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥之相加效果時稱做協同性。一般來說，利用化合物或其互變異構物，或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯、或前藥的次理想濃度時可最清楚顯現協同效果。與個別組分相較，組合物之協同效果可代表較低細胞毒性、增進的抗增生及／或抗感染效果，或其他有利的效果。

如本文所使用者，術語"RNA 微螺旋(微螺旋)結合位置"係指爲式 III 的 RNA 微螺旋所佔據之大核醣體子單元的核糖功能位置。RNA 微螺旋結合位置定義 E-位之至少

一部分或與 E-位重疊。

如本文所使用者，術語"A-位"係指，就在肽-鍵形成反應發生前，爲胺醯基-tRNA 分子佔據之核糖功能位置。

如本文所使用者，術語"E-位"係指，在肽-鍵形成反應發生後，爲醯化 tRNA 分子佔據之核糖功能位置。

如本文所使用者，術語"P-位"係指，在肽-鍵形成反應發生時，爲肽基-tRNA 佔據之核糖功能位置。

如本文所使用者，術語"A-間隔"係指，在肽基轉移酶中心內之其中結合有胺醯化-tRNA 的胺基酸部分之 A-位部分，或是指其中結合有利奈唑胺(linezolid)之噁唑烷酮環的 A-位部分。

如本文所使用且關於核糖體或核糖體子單元者，術語"一部分"或"三維結構的一部分"係指核糖體或核糖體子單元之三維結構的一部分，包括電荷分佈及親水性/疏水性特徵，由至少三個、較佳至少三至十個，及最佳至少十個胺基酸殘基及／或核糖體或核糖體子單元的核苷酸殘基形成。形成此種部分的殘基可爲，例如(i)基於例如核糖體 RNA 或核糖體蛋白質之一級序列相鄰的殘基、(ii)形成核糖體或核糖體子單元之相鄰部分的殘基、或(c)彼等的組合。如本文所使用者及關於 RNA 微螺旋者，術語"一部分"或"三維結構的一部分"係指 RNA 微螺旋之三維結構的一部分，包括電荷分佈及親水性/疏水性特徵，由一或多個式 III 之核心殘基的至少三個、更佳至少三個至十個原子所形成。形成此種部分的原子可爲，例如(i)埋在 RNA 微

螺旋之核心內之溶劑無法進接之原子、(ii)微螺旋 RNA 之溶劑可進接之原子、或(iii)彼等的組合。

如本文所使用者，術語 ESBL 爲廣效性 β-內醯胺酶。術語 KPC 爲帶碳青黴烯酶的克雷伯氏肺炎桿菌。

如本文所使用者，術語急性細菌性皮膚及皮膚結構感染(ABSSSI)包含交替使用之術語複雜的皮膚及皮膚結構感染(cSSSI)及複雜皮膚及軟組織感染(cSSTI)。術語單純性(uncomplicated)皮膚及皮膚結構感染(uCSSSI)及單純性(uncomplicated)皮膚及軟組織感染(uCSSTI)係交替使用者。

如本文所使用者，術語"spp."爲物"種"之簡寫。

如本文所使用者，術語"本發明之式"包括一或多個以下之式：

IA、I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、

Va、VIa、VIIa、VIIIa、IXa、Xa、XIa、XIIa、XIIIa、XIVa、XVa、XVIa、XVIIa、XVIIIa、

XXa、XXa1、XXb、XXb1、

A1、A2、A3、A4、A5、A6、A7、B1、B2、B3、B4、B5、B6、B7、C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、

D1、D2、D3、D4、D5、D6、D7、E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、

A1a、A2a、A3a、A4a、A5a、A6a、A7a、A8a、A9a、B1a、B2a、B3a、B4a、B5a、B6a、B7a、B8a、B9a、

C1a、C2a、C3a、C4a、C5a、C6a、C7a、C8a、C9a、
D1a、D2a、D3a、D4a、D5a、D6a、D7a、D8a、D9a、
E1a、E2a、E3a、E4a、E5a、E6a、E7a、E8a、
F1、F2、G1、G2、G3、G4、
H1、H2、H3、H4、H5、H6、H7、H8、H9、H10、H11、H12、
I1、I2、I3、I4、I5、I6、I7、I8、I9、I10、I11、及 I12。

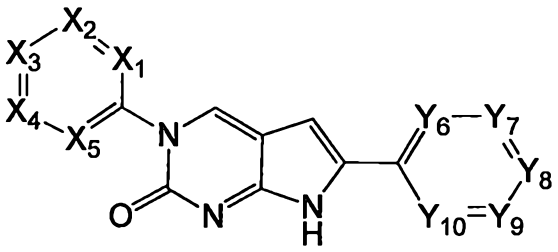
如本文所使用者，術語"本發明之化合物"包括本發明之式的一或多種化合物或是明確揭露於本文中的化合物。

本文使用的所有百分比，除非另行指明，皆以重量計。

於全文中描述之組成物具有、包括或包含特定組分，或步驟具有、包括或包含特定步驟，然亦可視爲本發明之組成物基本上由或由所記載之組分組成，亦及本發明之方法基本上由或由所記載之步驟構成。另外，亦應瞭解的是，步驟的順序或執行某些動作的順序並不重要，只要能維持本發明之操作即可。此外，可同時執行兩個或更多個步驟或動作。

## 2. 本發明之化合物

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(IA),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中

$X_1$ 爲 $CR^1$ 或 N；$X_2$ 爲 $CR^2$ 或 N；$X_3$ 爲 $CR^3$ 或 N；$X_4$ 爲 $CR^4$ 或 N；$X_5$ 爲 $CR^5$ 或 N；前提爲 $X_1$、$X_2$、$X_3$、$X_4$ 及 $X_5$ 並非全部爲 N；

$Y_6$ 爲 $CR^6$ 或 N；$Y_7$ 爲 $CR^7$ 或 N；$Y_8$ 爲 $CR^8$ 或 N；$Y_9$ 爲 $CR^9$ 或 N；$Y_{10}$ 爲 $CR^{10}$ 或 N；前提爲 $Y_6$、$Y_7$、$Y_8$、$Y_9$ 及 $Y_{10}$ 並非全部爲 N；其中

$R^1$、$R^2$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$ 及 $R^{10}$ 各獨立地選自(a)氫、(b)F、(c)Cl、(d)Br、(e)I、(f)-$CF_3$、(g)-$CF_2H$、(h)-$CFH_2$、(i)-$OCF_3$、(j)-$OCF_2H$、(k)-$OCFH_2$、(l)-$OCH_3$、(m)-CN、(n)-$N_3$、(o)-$NO_2$、(p)-$NR^{11}R^{11}$、(q)-$NR^{11}C(O)R^{11}$、(r)-$C(O)NR^{11}R^{11}$、(s)-$OR^{11}$、(t)-COH、(u)-$CO(C_1$-$C_8$ 烷基)、(v)-$COR^{11}$、(w)-$NR^{11}(CNR^{11})NR^{11}R^{11}$、(x)-$S(O)_pR^{11}$、(y)-$NR^{11}S(O)_pR^{11}$、(z)-$SR^{11}$、(aa)-$SCF_3$、(bb)-$C(CF_3)H$-$NH$-$CHR^{11}R^{11}$、(cc)-$COOR^{11}$、(dd)-$(OCH_2CH_2)_tR^{11}$、(ee)-$(OCH_2CH_2)_tOR^{11}$、(ff)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(gg)-$C_2$-$C_8$ 烯基、(hh)-$C_2$-$C_8$ 炔基、(ii)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子的雜環)、(jj)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、

不飽和的、或芳族的碳環)、(kk)-鹵烷基、(ll)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子的雜環、(mm)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環、及(nn)-$CHR^{11}$-NH-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子的雜環)；

其中(ff)至(nn)之各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；或者，其中選自 $R^6$、$R^7$、及 $R^8$ 的兩個取代基與附接至彼之碳原子一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環或(b)含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之 -3-7 員飽和的或不飽和的雜環；其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

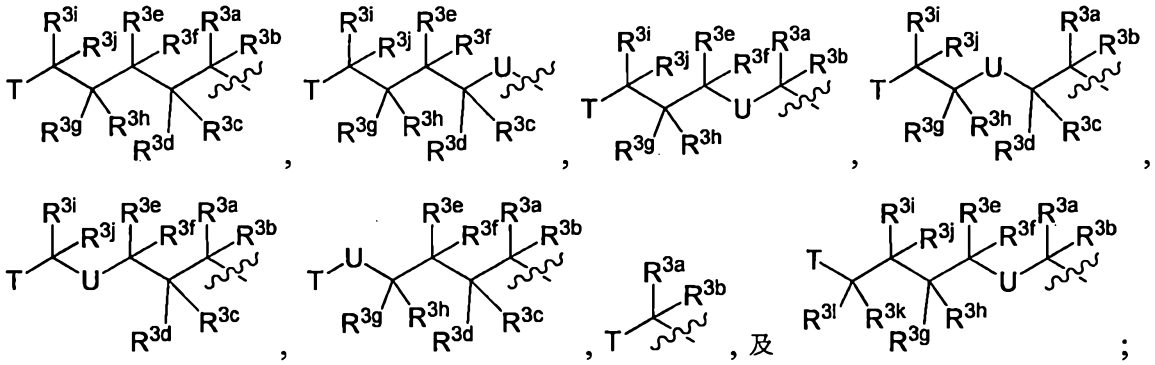
各 $R^{11}$ 係獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-OH、(d)-SH、(e)-($C_1$-$C_8$ 烷基)OH、(f)-$OCF_3$、(g)-$OCF_2H$、(h)-$OCFH_2$、(i)-$OCH_3$、(j)-$OR^{12}$、(k)-$COR^{12}$、(l)-CN、(m)-$NO_2$、(n)-$CONH_2$、(o)-$CONR^{12}R^{12}$、(p)-$COCH_3$、(q)-$S(O)_pCH_3$、(r)-$S(O)_pNR^{12}R^{12}$、(s)-$SR^{12}$、(t)-C(O)OH、(u)-$C(O)OR^{12}$、(v)-$N_3$、(w)-$NH_2$、(x)-$NR^{12}C(O)R^{12}$、(y)-NH($C_1$-$C_8$ 烷基)、(z)-N($C_1$-$C_8$ 烷基)$_2$、(aa)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(bb)-$C_2$-$C_8$ 烯基、(cc)-$C_2$-$C_8$ 炔基、(dd)-鹵烷基、(ee)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之芳族雜環)、(ff)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環)、(gg)-3-14 員飽和

的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、(hh)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環、及(ii)-$(C=NH)NR^{12}R^{12}$；

其中(y)至(hh)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，兩個 $R^{11}$ 取代基一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環或(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環，其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

$R^3$ 係選自：



其中 $R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、$R^{3j}$、$R^{3k}$、及 $R^{3l}$ 各獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-CN、(d)-$N_3$、(e)-$NO_2$、(f)-$OCF_3$、(g)-$OCF_2H$、(h)-$OCFH_2$、(i)-$OCH_3$、(j)-$OR^{11}$、(k)-$C(O)R^{11}$、(l)-$C(O)NR^{11}R^{11}$、(m)-$NH_2$、(n)-$NR^{11}R^{11}$、(o)-$NR^{11}C(O)R^{11}$、(p)-$S(O)_pR^{11}$、(q)-C(O)OH、(r)-$C(O)OR^{11}$、(s)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(t)-$C_2$-$C_8$ 烯基、(u)-$C_2$-$C_8$ 炔基、(v)鹵烷基、(w)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、及(x)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環；

其中(s)至(x)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，選自 $R^{3a}$ 及 $R^{3b}$、$R^{3c}$ 及 $R^{3d}$、$R^{3e}$ 及 $R^{3f}$、$R^{3g}$ 及 $R^{3h}$、$R^{3i}$ 及 $R^{3j}$、以及 $R^{3k}$ 及 $R^{3l}$ 之一或多對取代基與附接至彼之碳原子一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環、(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、(c)外向(exo)碳-碳雙鍵、(d)羰基、或(e)硫羰基；

其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，其中於不同的碳原子上之選自 $R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、$R^{3j}$、$R^{3k}$ 及 $R^{3l}$ 的兩個取代基與附接至彼之介入(intervening)原子一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環或(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環；

其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，其中於兩個相鄰碳原子上之選自 $R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、$R^{3j}$、$R^{3k}$ 及 $R^{3l}$ 的兩個取代基與該等相鄰碳原子間之鍵一起形成經取代的或未經取代的碳-碳雙鍵，或其中兩個相鄰碳原子上之選自 $R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、$R^{3j}$、$R^{3k}$ 及 $R^{3l}$ 的四個取代基與該等相鄰碳原子間之鍵一起形成碳-碳參鍵；

U 係選自 -O-、$-S(O)_p-$、$-NR^{11}-$、-(C=O)-、$-NR^{11}(C=O)-$、$-(C=O)NR^{11}-$、$-S(O)_pNR^{11}-$、$-NR^{11}S(O)_p-$

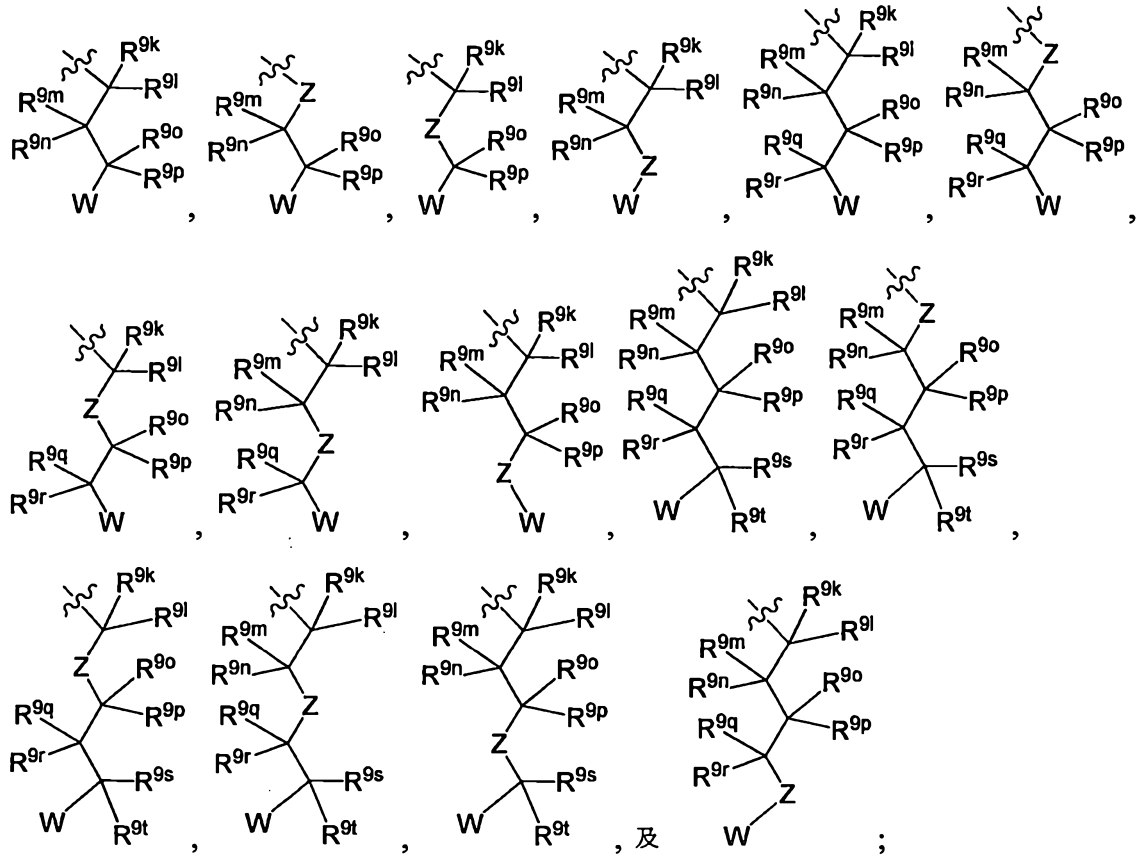
、$-NR^{11}S(O)_pNR^{11}-$、及$-NR^{11}C(O)NR^{11}-$；

T係選自$-NR^{11}R^{11}$、$-NR^{11}(C=O)OR^{11}$、$-NR^{11}(C=NR^{11})NR^{11}R^{11}$、及$OR^{11}$；

或者，一個$R^{11}$及一個選自$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、$R^{3j}$、$R^{3k}$、及$R^{3l}$的取代基與附接至彼之介入原子一起形成(a)-3-7員飽和的或不飽和的碳環或(b)-3-7員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環；

其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個$R^{12}$取代；

$R^9$係選自：



其中$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及$R^{9t}$各獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-CN、

(d)-$N_3$、(e)-$NO_2$、(f)-$OCF_3$、(g)-$OCH_3$、(h)-$OCF_2H$、(i)-$OCFH_2$、(j)-$OR^{11}$、(k)-$NH_2$、(l)-$NR^{11}R^{11}$、(m)-$C(O)R^{11}$、(n)-$C(O)OR^{11}$、(o)-$C(O)NR^{11}R^{11}$、(p)-$NR^{11}C(O)R^{11}$、(q)-$S(O)_pR^{11}$、(r)-$C_1$-$C_8$烷基、(s)-$C_2$-$C_8$烯基、(t)-$C_1$-$C_8$炔基、(u)鹵烷基、(v)-3-14員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、及(w)-3-14員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環；

其中(r)至(w)各者係任意地經一或多個$R^{12}$取代；

或者，選自$R^{9k}$及$R^{9l}$、$R^{9m}$及$R^{9n}$、$R^{9o}$及$R^{9p}$、$R^{9q}$及$R^{9r}$、以及$R^{9s}$及$R^{9t}$之一或多對取代基與附接至彼之碳原子一起形成(a)3-7員飽和的或不飽和的碳環、(b)3-7員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、(c)外向(exo)碳-碳雙鍵、(d)羰基、或(e)硫羰基；

其中(a)至(c)係任意地經一或多個$R^{12}$取代；

或者，於不同碳原子上之選自$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及$R^{9t}$的兩個取代基與附接至彼之介入原子一起形成(a)-3-7員飽和的或不飽和的碳環或(b)-3-7員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環；

其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個$R^{12}$取代；

或者，於兩個相鄰碳原子上之選自$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及$R^{9t}$的兩個取代基與該

等相鄰碳原子間之鍵一起形成經取代的或未經取代的碳-碳雙鍵、或於兩個相鄰碳原子上之選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 的四個取代基與該等相鄰碳原子間之鍵一起形成碳-碳參鍵；

Z 係選自-O-、$-S(O)_p-$、$-NR^{11}-$、-(C=O)-、$-NR^{11}(C=O)-$、$-(C=O)NR^{11}-$、$-S(O)_pNR^{11}-$、$-NR^{11}S(O)_p-$、$-NR^{11}S(O)_pNR^{11}-$、及$-NR^{11}C(O)NR^{11}-$；

W 係選自$-NR^{11}R^{11}$、$-NR^{11}(CO)OR^{11}$、$-NR^{11}(C=NR^{11})NR^{11}R^{11}$、及$-OR^{11}$；

或者，一個 $R^{11}$ 及一個選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 之取代基與附接至彼之介入原子一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環或(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環；

其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

$R^{12}$ 係獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-OH、(d)-SH、(e)-($C_1$-$C_8$ 烷基)OH、(f)-$OCF_3$、(g)-$OCH_3$、(h)-$OCF_2H$、(i)-$OCFH_2$、(j)-O($C_1$-$C_8$烷基)、(k)-CN、(l)-$NO_2$、(m)-$CONH_2$、(n)C(O)NH($C_1$-$C_8$烷基)、(o)C(O)N($C_1$-$C_8$烷基)$_2$、(p)-COH、(q)-$COCH_3$、(r)-$S(O)_pCH_3$、(s)-$S(O)_pN$($C_1$-$C_8$ 烷基)$_2$、(t)-S($C_1$-$C_8$ 烷基)、(u)-C(O)OH、(v)-C(O)O($C_1$-$C_8$烷基)、(w)-$N_3$、(x)-NHC(O)($C_1$-$C_8$ 烷基)、(y)-N($C_1$-$C_8$ 烷基)C(O)($C_1$-$C_8$ 烷基)、(z)-$NH_2$、(aa)-NH($C_1$-$C_8$ 烷基)、(bb)-N($C_1$-$C_8$ 烷

基)$_2$、(cc)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(dd)-$C_2$-$C_8$ 烯基、(ee)-$C_2$-$C_8$ 炔基、(ff)-鹵烷基、(gg)-($C_1$-$C_8$烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環)、(hh)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環)、(ii)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、(jj)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環、(kk)-(C=NH)$NH_2$、(ll)-C(=NH)$NH_2$、(mm)-C(O)$R^{13}$、(nn)=O、及(oo)=$NR^{13}$；

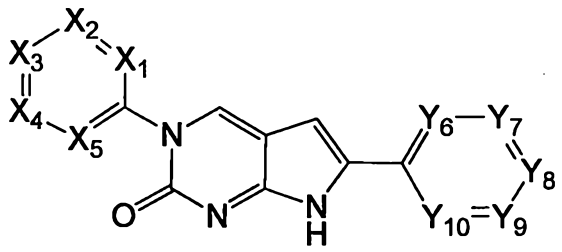
其中(aa)至(jj)各者係任意地經一或多個 $R^{13}$ 取代；

$R^{13}$ 係獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-$C_1$-$C_8$烷基、(d)-$C_2$-$C_8$ 烯基、(e)-$C_2$-$C_8$ 炔基、(f)-鹵烷基、(g)-OH、(h)-O$C_1$-$C_8$烷基、(i)-O$C_2$-$C_8$烯基、(j)-O$C_2$-$C_8$炔基、(k)-$OCF_3$、(l)-$OCH_3$、(m)-$OCF_2H$、(n)-$OCFH_2$、(o)-$NH_2$、(p)-CN、(q)-$N_3$、(r)-S(O)$_p$$C_1$-$C_8$ 烷基、(s)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、及(t)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環；

p 係 0、1、或 2；及

t 係 0、1、或 2。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其具有下式：



(I),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中

$X_1$係 $CR^1$或 N；$X_2$係 $CR^2$或 N；$X_3$係 $CR^3$或 N；$X_4$係 $CR^4$或 N；$X_5$係 $CR^5$或 N；前提爲 $X_1$、$X_2$、$X_3$、$X_4$及 $X_5$非皆爲 N；

$Y_6$係 $CR^6$或 N；$Y_7$係 $CR^7$或 N；$Y_8$係 $CR^8$或 N；$Y_9$係 $CR^9$或 N；$Y_{10}$係 $CR^{10}$或 N；前提爲 $Y_6$、$Y_7$、$Y_8$、$Y_9$及 $Y_{10}$非皆爲 N；其中

$R^1$、$R^2$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$及 $R^{10}$各獨立地選自(a)氫、(b)F、(c)Cl、(d)Br、(e)I、(f)-$CF_3$、(g)-$CF_2H$、(h)-$CFH_2$、(i)-$OCF_3$、(j)-$OCF_2H$、(k)-$OCFH_2$、(l)-$OCH_3$、(m)-CN、(n)-$N_3$、(o)-$NO_2$、(p)-$NR^{11}R^{11}$、(q)-$NR^{11}(CO)R^{11}$、(r)-$(CO)NR^{11}R^{11}$、(s)-$OR^{11}$、(t)-COH、(u)-$CO(C_1$-$C_8$烷基)、(v)-$COR^{11}$、(w)-$NR^{11}(CNR^{11})NR^{11}R^{11}$、(x)-$S(O)_pR^{11}$、(y)-$NR^{11}S(O)_pR^{11}$、(z)-$SR^{11}$、(aa)-$SCF_3$、(bb)-$C(CF_3)H$-$NH$-$CHR^{11}R^{11}$、(cc)-$COOR^{11}$、(dd)-$(OCH_2CH_2)_tR^{11}$、(ee)-$(OCH_2CH_2)_tOR^{11}$、(ff)-$C_1$-$C_8$烷基、(gg)-$C_2$-$C_8$烯基、(hh)-$C_2$-$C_8$炔基、(ii)-($C_1$-$C_8$烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群

組之雜原子之芳族雜環)、(jj)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環)、(kk)-鹵烷基、(ll)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、(mm)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環、及(nn)-$CHR^{11}$-NH-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環);

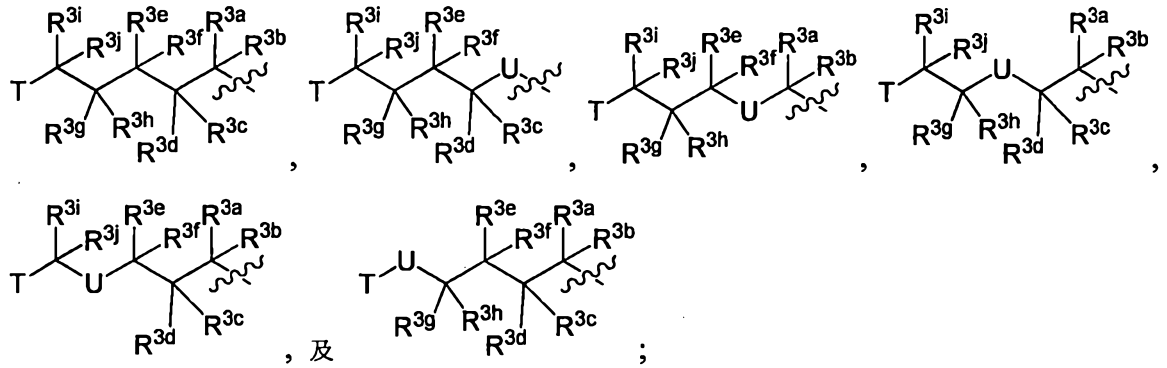
其中(ff)至(nn)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代;

各 $R^{11}$ 係獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-$CF_3$、(d)-$CF_2H$、(e)-$CFH_2$、(f)-OH、(g)-SH、(h)-($C_1$-$C_8$ 烷基)OH、(i)-$OCF_3$、(j)-$OCF_2H$、(k)-$OCFH_2$、(l)-$OCH_3$、(m)-$OR^{12}$、(n)-$COR^{12}$、(o)-CN、(p)-$NO_2$、(q)-$CONH_2$、(r)-$CONR^{12}R^{12}$、(s)-$C(O)CH_3$、(t)-$S(O)_pCH_3$、(u)-$S(O)_pNR^{12}R^{12}$、(v)-$SR^{12}$、(w)-C(O)OH、(x)-$C(O)OR^{12}$、(y)-$N_3$、(z)-$NH_2$、(aa)-$NR^{12}C(O)R^{12}$、(bb)-NH($C_1$-$C_8$ 烷基)、(cc)-N($C_1$-$C_8$ 烷基)$_2$、(dd)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(ee)-$C_2$-$C_8$ 烯基、(ff)-$C_2$-$C_8$ 炔基、(gg)-鹵烷基、(hh)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環)、(ii)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環)、(jj)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、(kk)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環、及(ll)-$(C=NH)NR^{12}R^{12}$;

其中(bb)至(kk)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，兩個 $R^{11}$ 取代基一起形成(a)3-7 員飽和的或不飽和的碳環或(b)3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環，其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

$R^3$ 係選自：



，及 ；

其中 $R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、及 $R^{3j}$ 各獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-$CH_3$、(d)-$CF_3$、(e)-$CF_2H$、(f)-$CFH_2$、(g)-$OCF_3$、(h)-$OCF_2H$、(i)-$OCFH_2$、(j)-$OCH_3$、(k)-$OR^{11}$、(l)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(m)鹵烷基、(n)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、及(o)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環；

其中(l)至(o)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，選自 $R^{3a}$ 及 $R^{3b}$、$R^{3c}$ 及 $R^{3d}$、$R^{3e}$ 及 $R^{3f}$、$R^{3g}$ 及 $R^{3h}$、以及 $R^{3i}$ 及 $R^{3j}$ 之一或多對取代基與附接至彼之碳原子一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環、(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、(c)外向(exo)碳-碳雙鍵、(d)羰基、

或(e)硫羰基；

其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，其中於不同碳原子上之選自 $R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、及 $R^{3j}$ 的兩個取代基與附接至彼之介入原子一起形成 (a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環或(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環；

其中(a)(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，其中於兩個相鄰碳原子上之選自 $R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、及 $R^{3j}$ 的兩個取代基與該等相鄰碳原子間之鍵一起形成經取代或未經取代的碳-碳雙鍵、或其中於兩個相鄰碳原子上之選自 $R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、及 $R^{3j}$ 的四個取代基與該等相鄰碳原子間之鍵一起形成碳-碳參鍵；

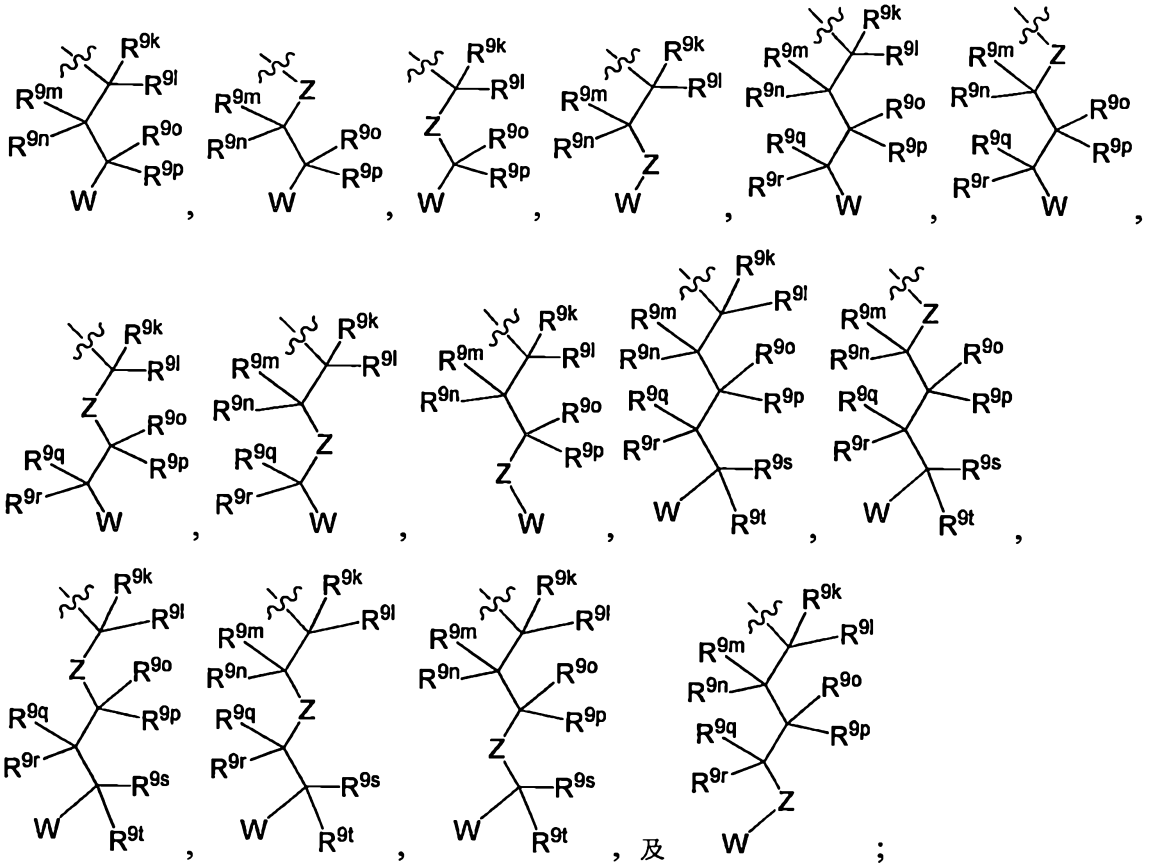
U 係選自 -O-、$-S(O)_p-$、$-NR^{11}-$、-(C=O)-、$-NR^{11}(C=O)-$、$-(C=O)NR^{11}-$、$-S(O)_pNR^{11}-$、$-NR^{11}S(O)_p-$ 及 $-NR^{11}S(O)_pNR^{11}-$；

T 係選自 $-NR^{11}R^{11}$、$-NR^{11}(C=O)OR^{11}$、$-NR^{11}(C=NR^{11})NR^{11}R^{11}$、及 $OR^{11}$；

或者，一個 $R^{11}$ 和一個選自 $R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、及 $R^{3j}$ 的取代基與附接至彼之介入原子一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環或(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環；

其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

$R^9$ 係選自：



其中 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 各獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-$CH_3$、(d)-$CF_3$、(e)-$CF_2H$、(f)-$CFH_2$、(g)-$OCF_3$、(h)-$OCH_3$、(i)-$OCF_2H$、(j)-$OCFH_2$、(k)-$OR^{11}$、(l)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(m)鹵烷基、(n)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、及(o)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環；

其中(l)至(o)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，選自 $R^{9k}$ 及 $R^{9l}$、$R^{9m}$ 及 $R^{9n}$、$R^{9o}$ 及 $R^{9p}$、$R^{9q}$ 及 $R^{9r}$、以及 $R^{9s}$ 及 $R^{9t}$ 之一或多對取代基與附接至彼之碳

原子一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環、(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、(c)外向(exo)碳-碳雙鍵、(d)羰基、及(e)硫羰基；

其中(a)至(c)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，於不同碳原子上之選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 的兩個取代基與附接至彼之介入原子一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環或(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環；

其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，於兩個相鄰碳原子上之選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 的兩個取代基與該等相鄰碳原子間之鍵一起形成經取代或未經取代的碳-碳雙鍵、或於兩個相鄰碳原子上之選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 的四個取代基與該等相鄰碳原子間之鍵一起形成碳-碳參鍵；

Z 係選自 -O-、$-S(O)_p-$、$-NR^{11}-$、-(C=O)-、$-NR^{11}(C=O)-$、$-(C=O)NR^{11}-$、$-S(O)_pNR^{11}-$、$-NR^{11}S(O)_p-$ 及 $-NR^{11}S(O)_pNR^{11}-$；

W 係選自 $-NR^{11}R^{11}$、$-NR^{11}(CO)OR^{11}$、$-NR^{11}(C=NR^{11})NR^{11}R^{11}$、及 $-OR^{11}$；

或者，一個 $R^{11}$ 和選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 的一個取代基與附接至彼之介

入原子一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環或(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環；

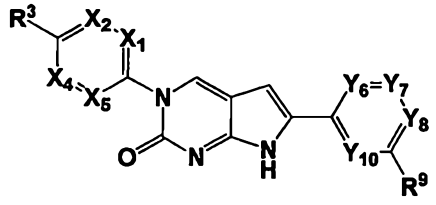
其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

$R^{12}$ 係獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-$CF_3$、(d)-$CF_2H$、(e)-$CFH_2$、(f)-OH、(g)-SH、(h)-($C_1$-$C_8$ 烷基)OH、(i)-$OCF_3$、(j)-$OCH_3$、(k)-$OCF_2H$、(l)-$OCFH_2$、(m)-O($C_1$-$C_8$ 烷基)、(n)-CN、(o)-$NO_2$、(p)-$CONH_2$、(q)-C(O)H、(r)-$C(O)CH_3$、(s)-$S(O)_pCH_3$、(t)-$S(O)_pN(C_1$-$C_8$ 烷基$)_2$、(u)-S($C_1$-$C_8$ 烷基)、(v)-C(O)OH、(w)-C(O)O($C_1$-$C_8$ 烷基)、(x)-$N_3$、(y)-NHC(O)($C_1$-$C_8$ 烷基)、(z)-N($C_1$-$C_8$ 烷基)C(O)($C_1$-$C_8$ 烷基)、(aa)-$NH_2$、(bb)-NH($C_1$-$C_8$ 烷基)、(cc)-N($C_1$-$C_8$ 烷基$)_2$、(dd)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(ee)-$C_2$-$C_8$ 烯基、(ff)-$C_2$-$C_8$ 炔基、(gg)-鹵烷基、(hh)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環)、(ii)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環)、(jj)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、(kk)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環、(ll)-$(C=NH)NH_2$、(mm)-C(O)NH($C_1$-$C_8$ 烷基)、(nn)-C(O)N($C_1$-$C_8$ 烷基$)_2$、及(oo)-$C(=NH)NH_2$；

p 係 0、1、或 2；及

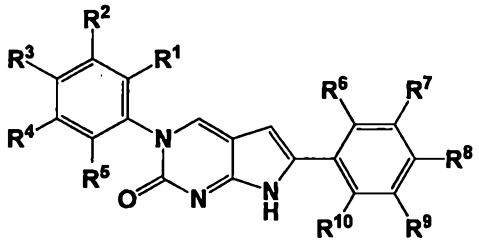
t 係 0、1、或 2。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：


(II),

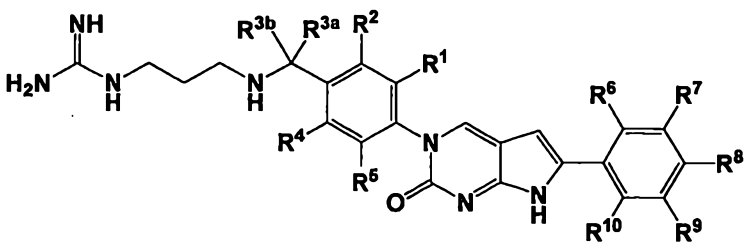
或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $X_1$、$X_2$、$X_4$、$X_5$、$Y_6$、$Y_7$、$Y_8$、$Y_{10}$、$R^3$ 及 $R^9$ 係如本文所定義者。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：


(III),

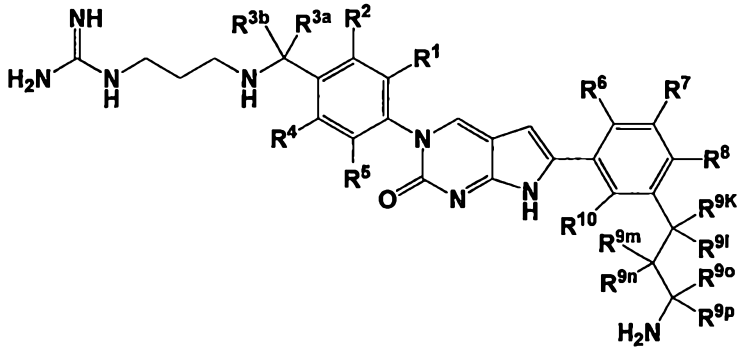
或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：


(IV),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

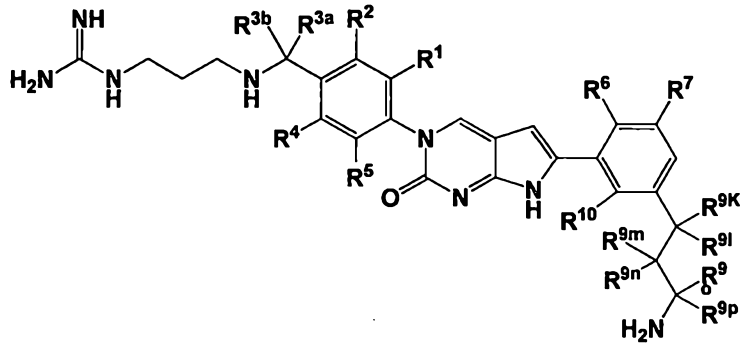
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(V),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：

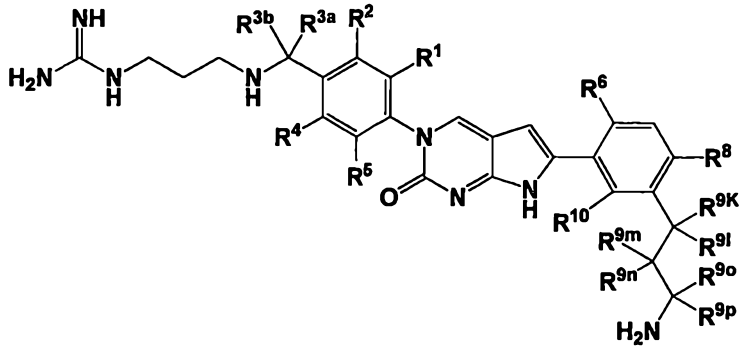


(VI),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、及 $R^{10}$ 係如本文

所定義者。

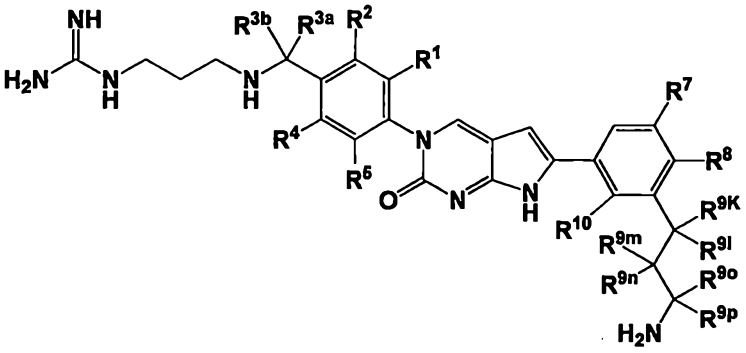
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(VII),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^8$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：

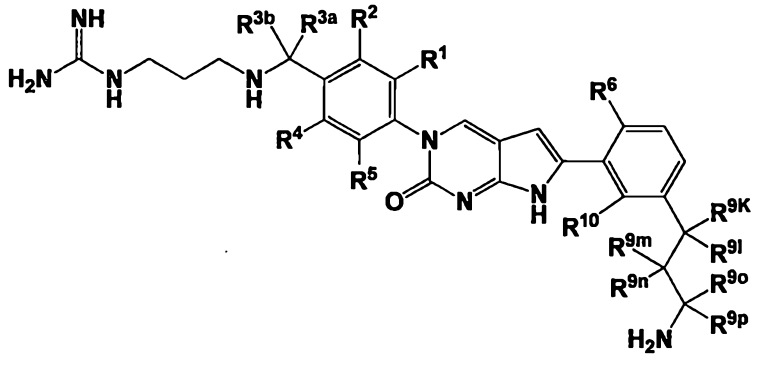


(VIII),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^7$、$R^8$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具

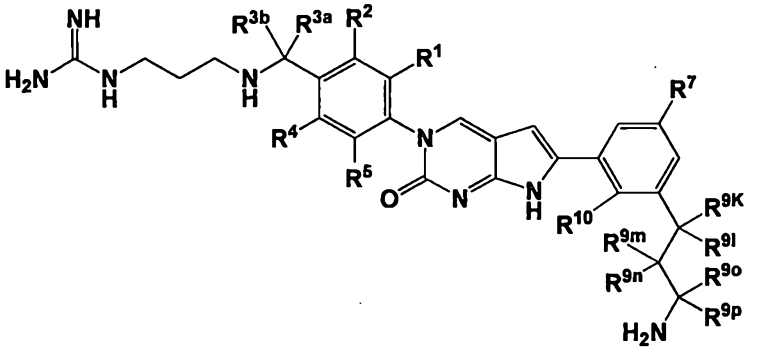
有下式：



(IX),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

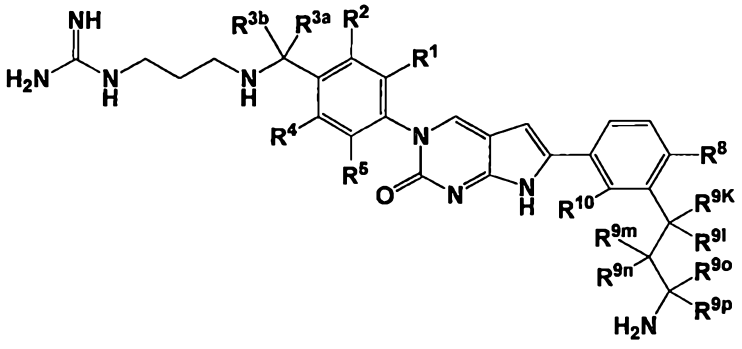
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(X),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^7$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

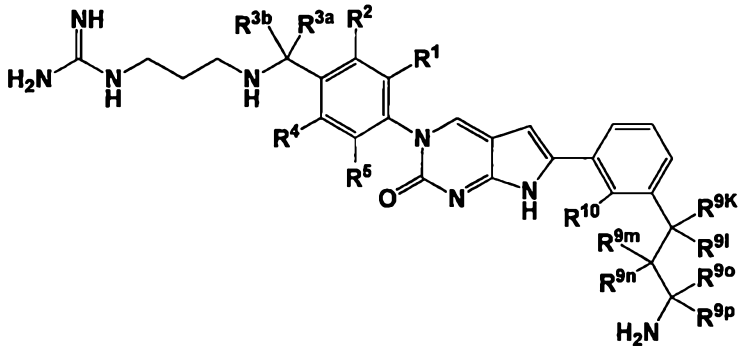
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(XI),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^8$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

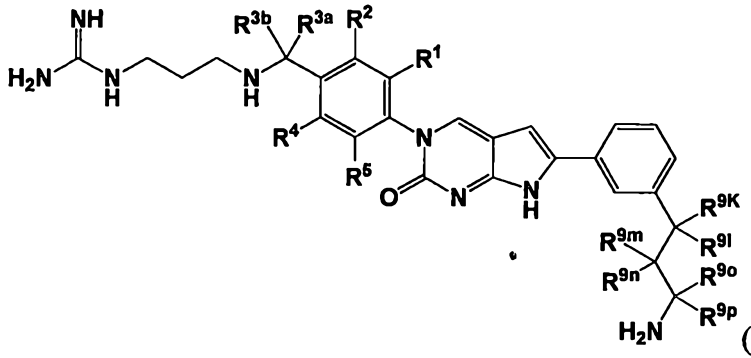
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(XXa),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

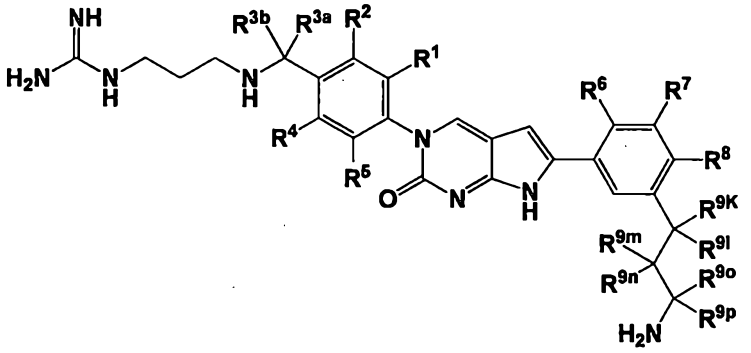
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(XXa1)

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、及 $R^9$ 係如本文所定義者。

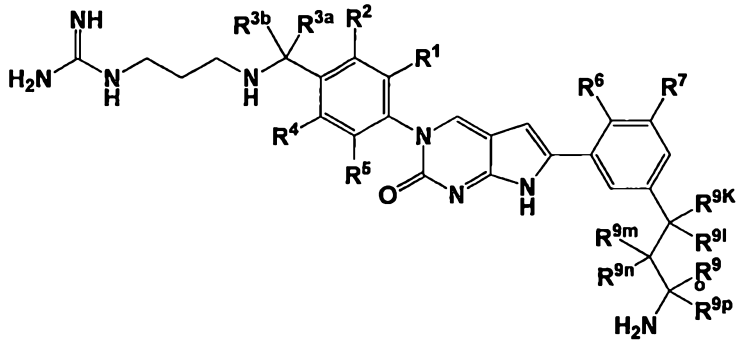
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(Va),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、及 $R^{9p}$ 係如本文所定義者。

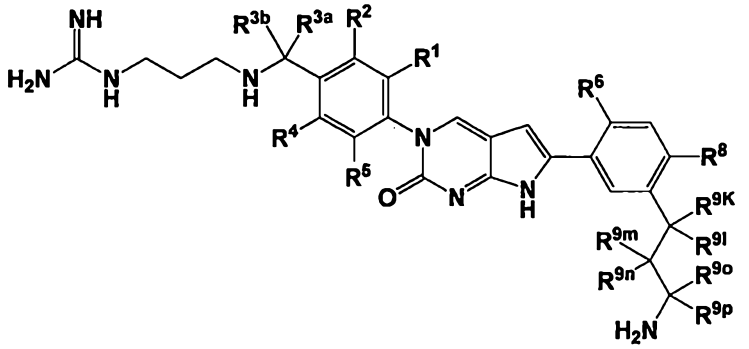
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(VIa),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、及 $R^{9p}$ 係如本文所定義者。

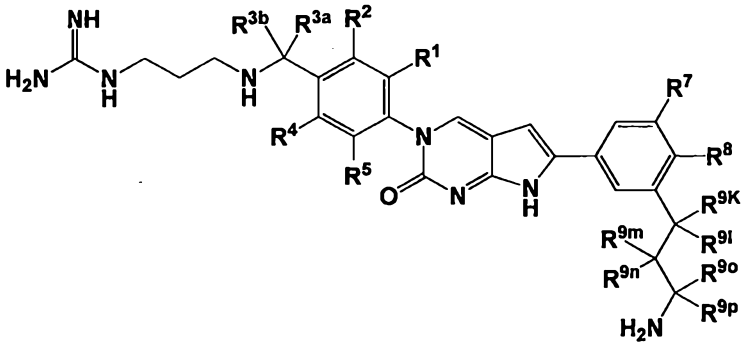
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(VIIa),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^8$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、及 $R^{9p}$ 係如本文所定義者。

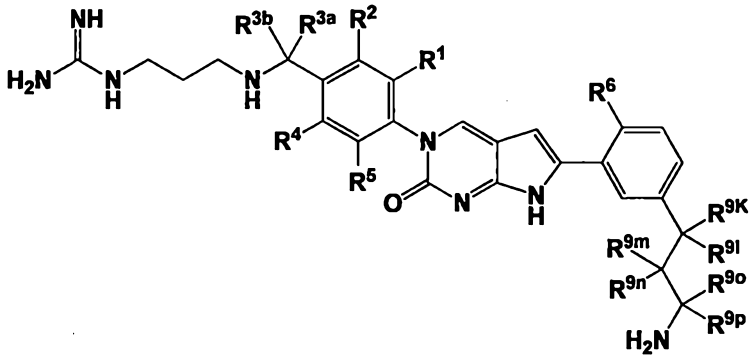
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(VIIIa),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^7$、$R^8$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、及 $R^{9p}$ 係如本文所定義者。

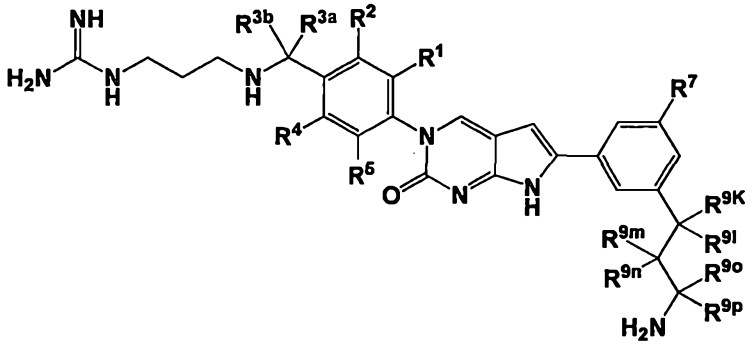
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(IXa),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、及 $R^{9p}$ 係如本文所定義者。

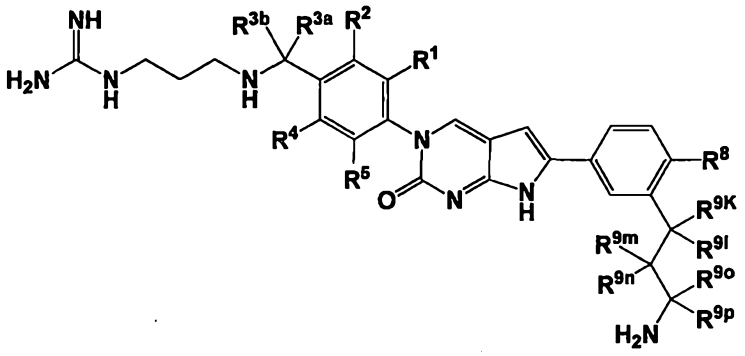
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(Xa),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^7$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、及 $R^{9p}$ 係如本文所定義者。

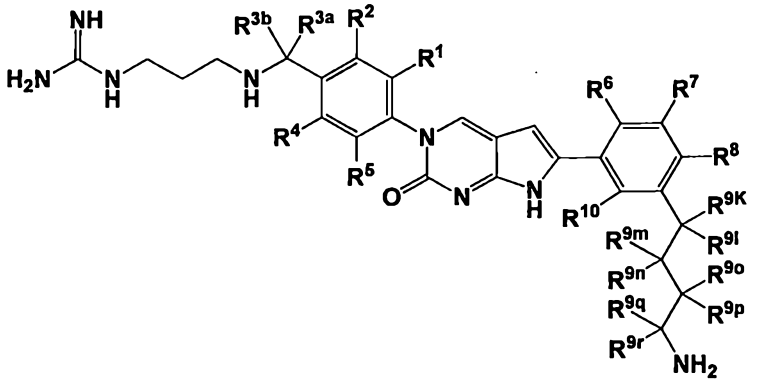
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(XIa)

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^8$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、及 $R^{9p}$ 係如本文所定義者。

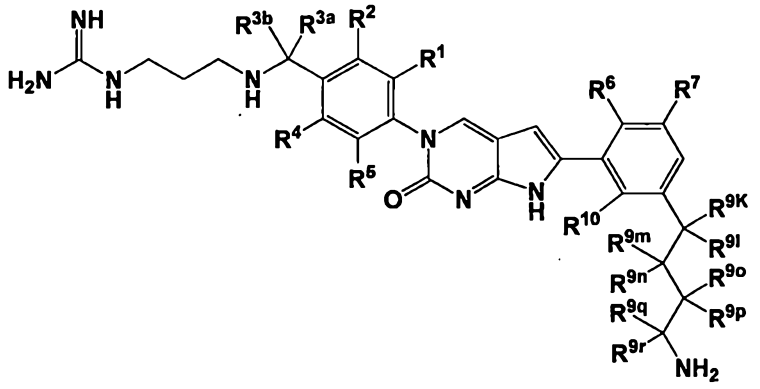
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(XII),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

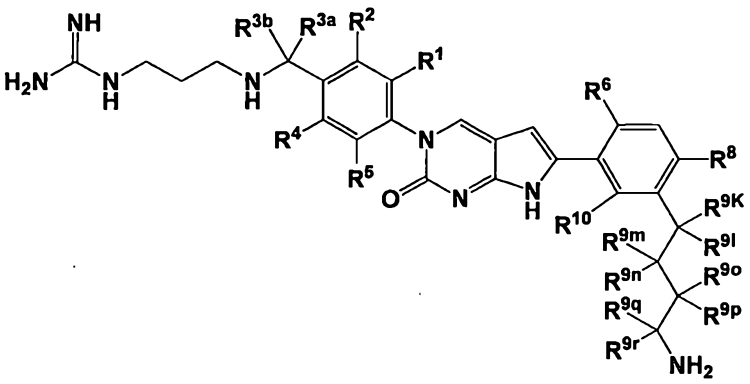
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(XIII),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

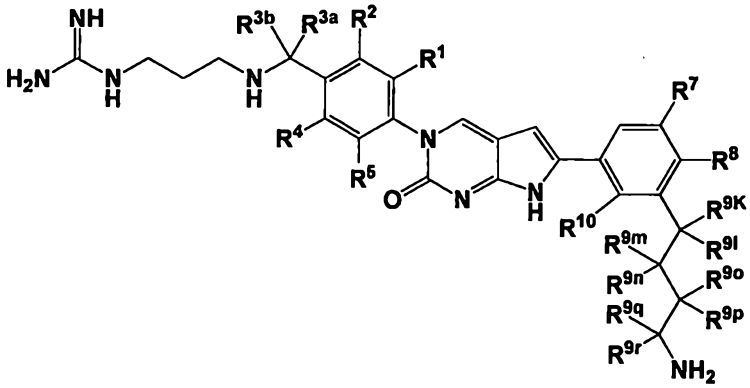
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(XIV),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^8$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

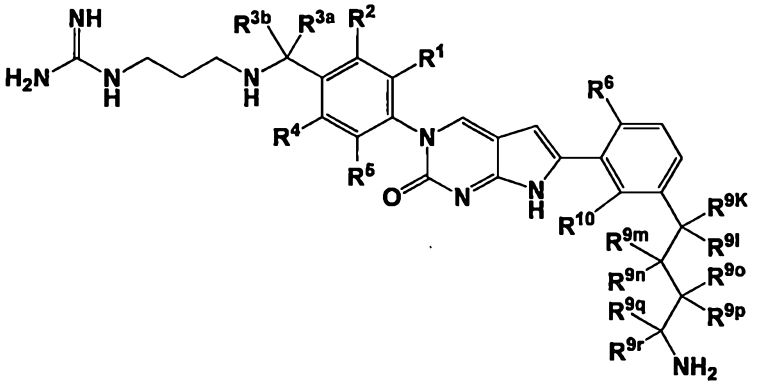
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(XV),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^7$、$R^8$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

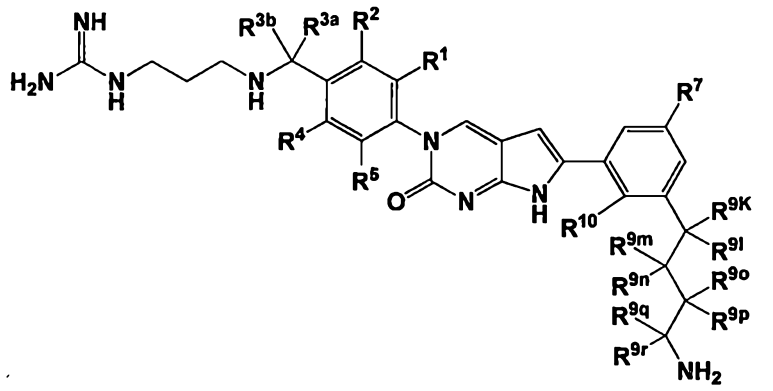
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(XVI),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

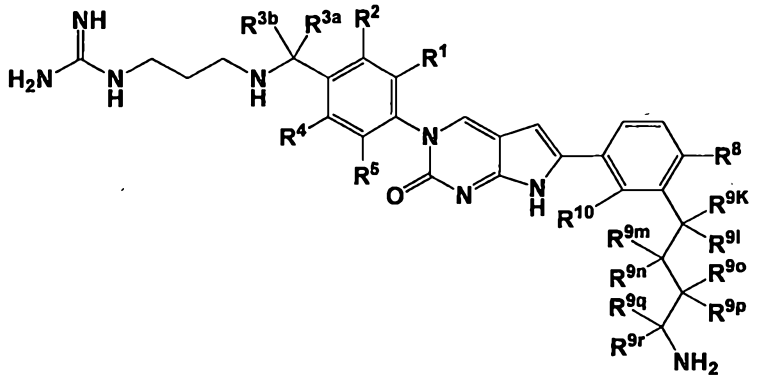
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(XVII),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^7$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

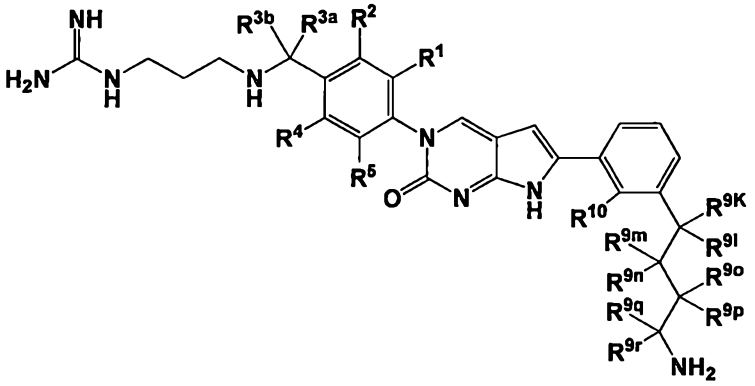
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(XVIII),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^8$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

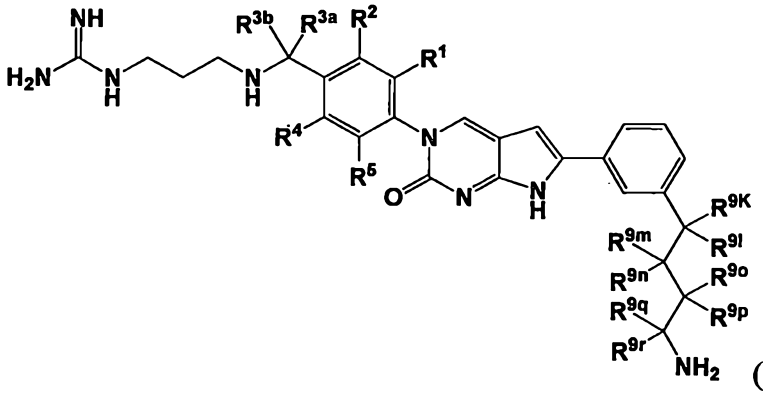
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(XXb)

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

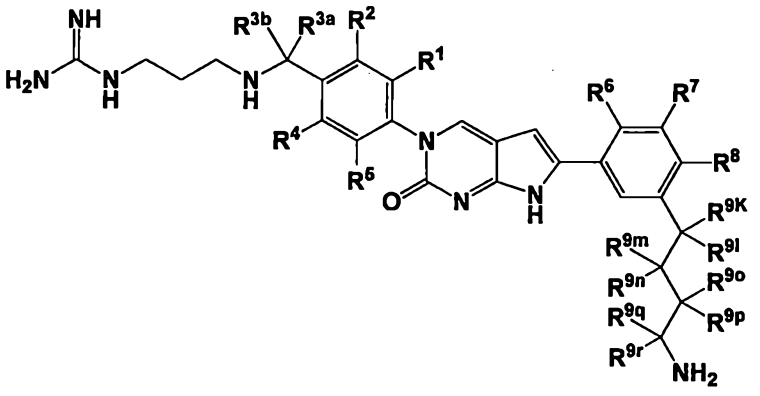
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(XXb1)

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

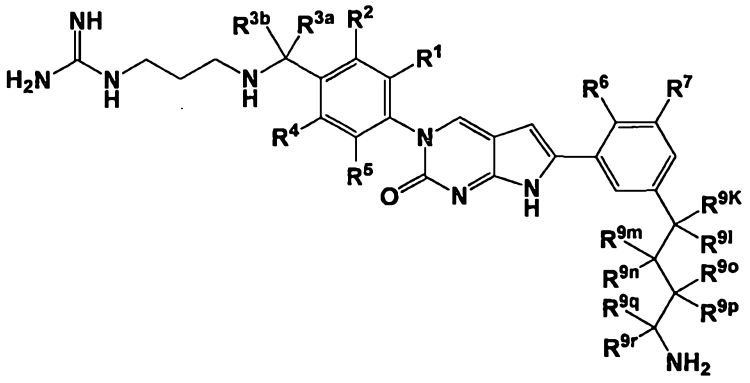
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(XIIa),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

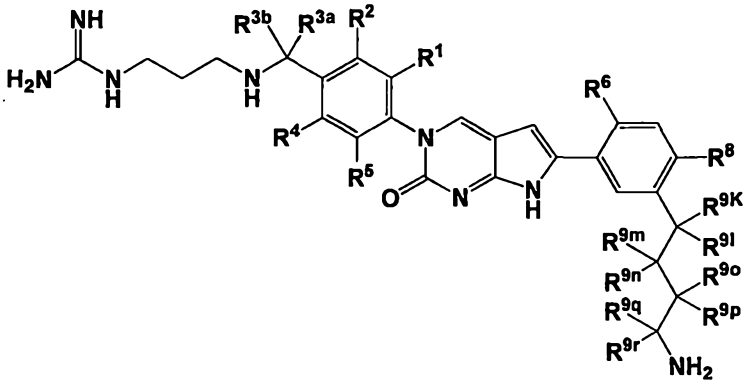
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(XIIIa),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

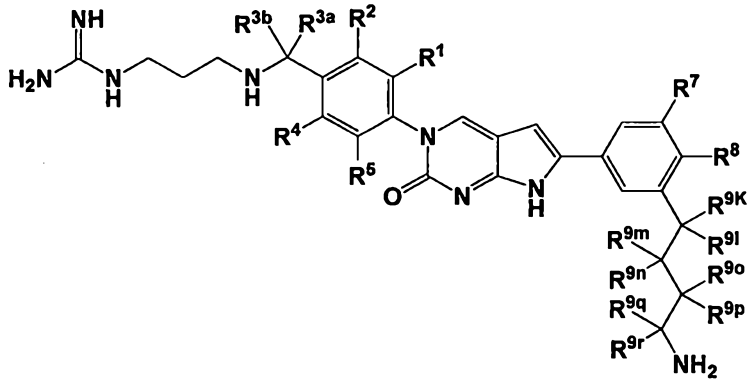
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(XIVa),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^8$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

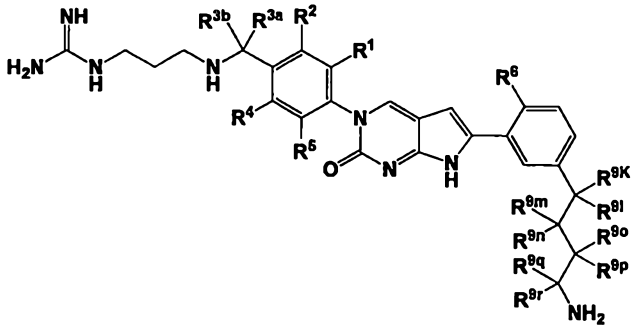
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(XVa),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^7$、$R^8$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$係如本文所定義者。

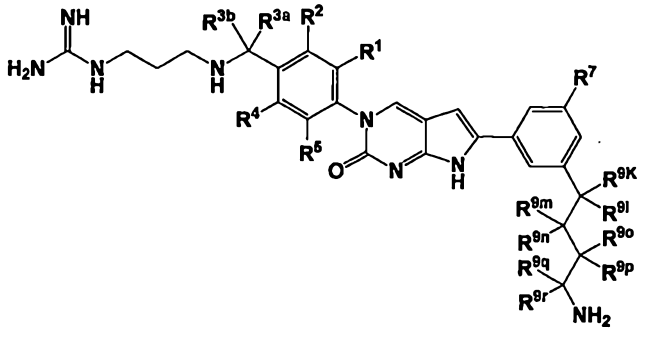
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(XVIa),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥、其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$係如本文所定義者。

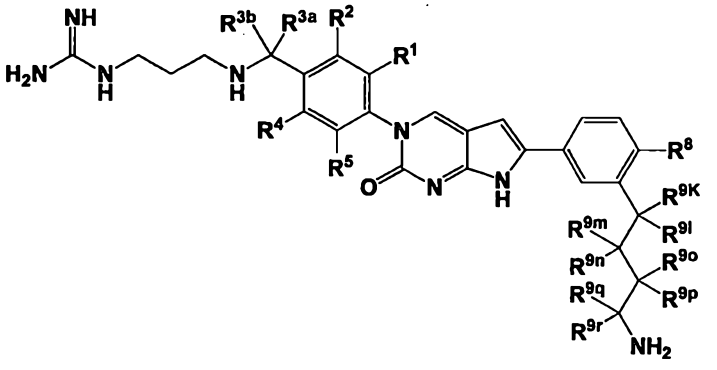
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(XVIIa),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^7$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(XVIIIa)

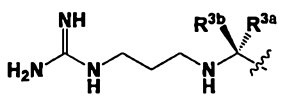
或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^1$、$R^2$、$R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^4$、$R^5$、$R^8$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

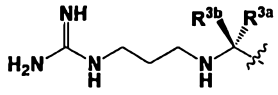
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，根據本發明之任何式，其中至少一個取代基選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、

及 $R^{9t}$ 且不爲氫。

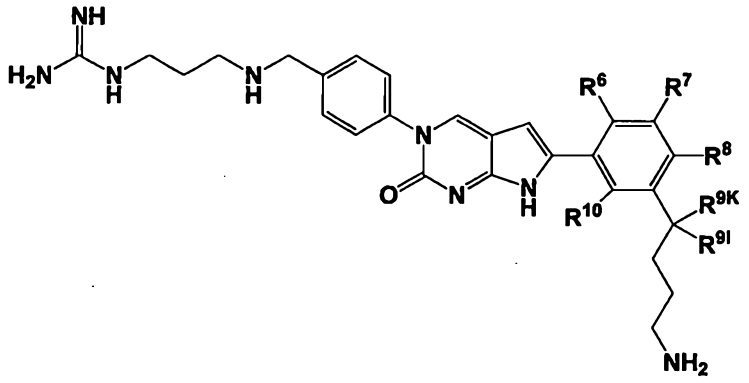
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，根據本發明之任何式，其中至少兩個取代基選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 且不爲氫。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，根據本發明之任何式，其中 $R^1$、$R^2$、$R^4$ 及 $R^5$ 各獨立地選自氫及 F。於一些具體實施例中，$R^1$、$R^2$、$R^4$、及 $R^5$ 各爲氫。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，根據本發明之任何式，其中 $R^{3a}$ 及 $R^{3b}$ 各獨立地選自(a)氫、(b)F、(c)Cl、(d)-$CH_3$、(e)-$CF_3$、(f)-$CF_2H$、(g)-$CFH_2$、(h)-$OCF_3$、(i)-$OCF_2H$、(j)-$OCFH_2$、(k)-$OCH_3$、及(l)-OH。於一些具體實施例中，$R^{3a}$ 及 $R^{3b}$ 各爲氫。於一些具體實施例中，$R^{3a}$ 及 $R^{3b}$ 各爲氫。於一些具體實施例中，$R^{3a}$ 及 $R^{3b}$ 之立體化學爲  且 $R^{3a}$ 爲甲基及 $R^{3b}$ 爲氫。於一些具體實施例中，$R^{3a}$ 及 $R^{3b}$ 之立體化學爲  且 $R^{3a}$ 爲甲基及 $R^{3b}$ 爲氫。於一些具體實施例中，$R^{3a}$ 及 $R^{3b}$ 之立體化學爲  且 $R^{3a}$ 爲氫及 $R^{3b}$ 爲甲基。於一些具體實施例中，$R^{3a}$ 及

$R^{3b}$ 之立體化學爲  且 $R^{3a}$ 爲氫及 $R^{3b}$ 爲甲基。

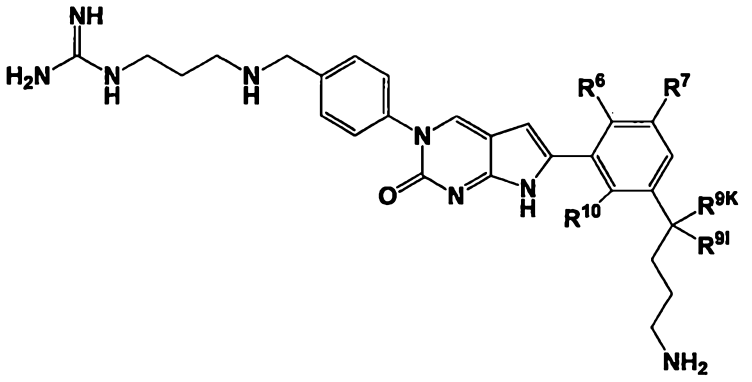
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(A1),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：

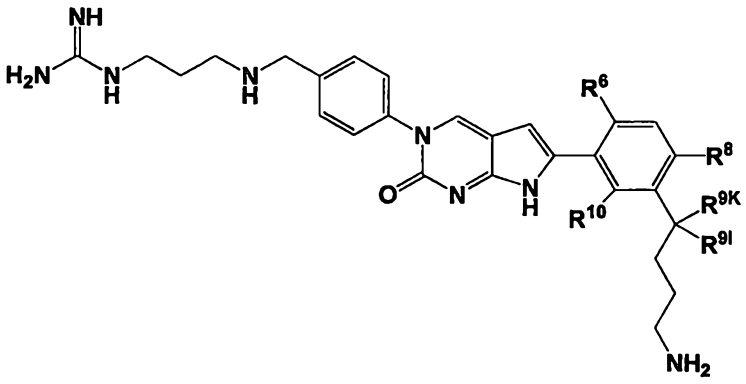


(A2),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具

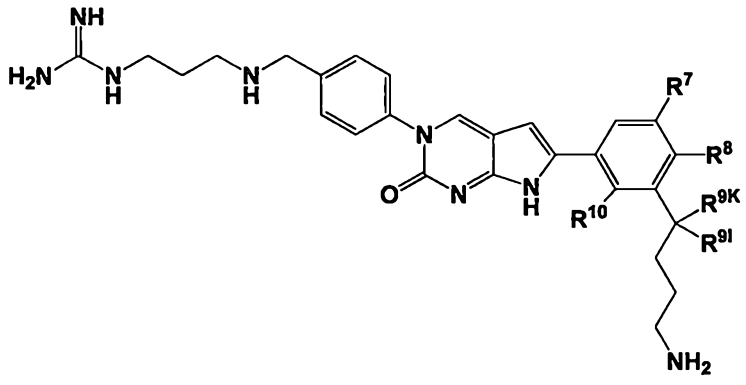
有下式：



(A3),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^8$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

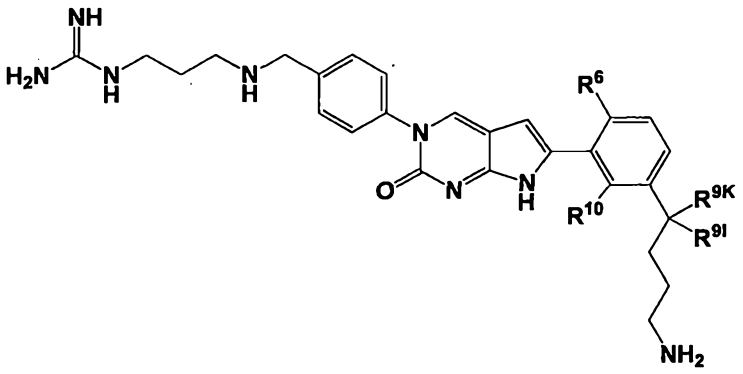
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(A4),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^7$、$R^8$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

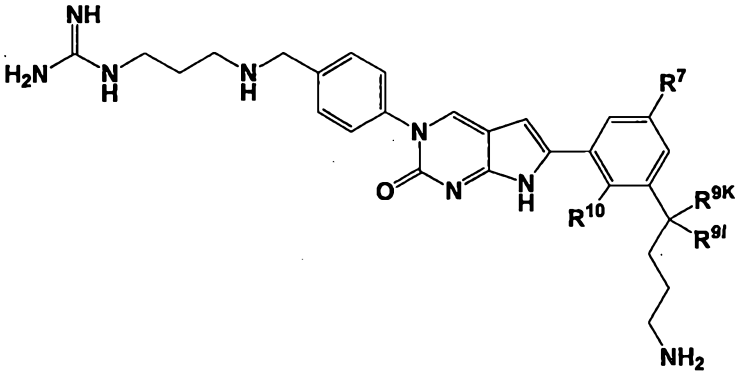
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(A5),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

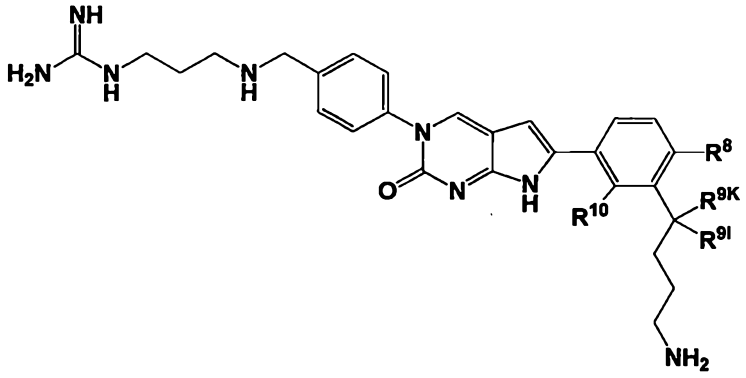
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(A6),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^7$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

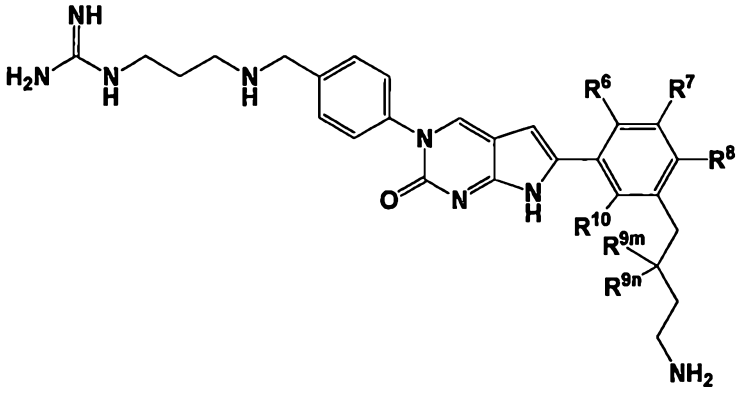
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(A7);

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^8$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

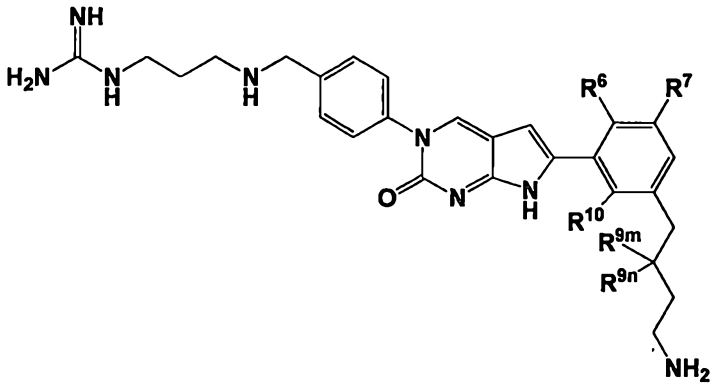
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(B1),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

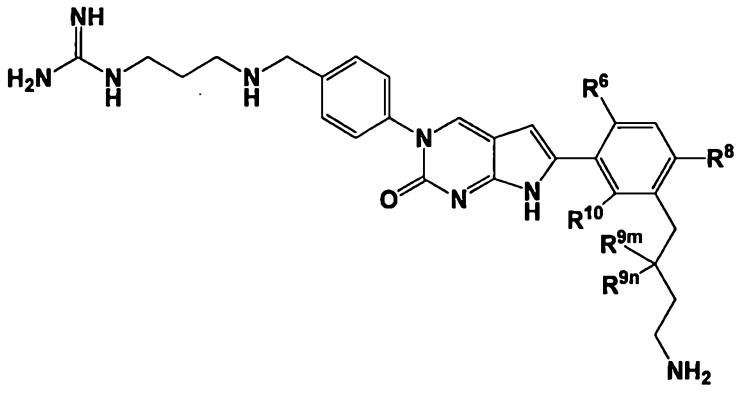
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(B2),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

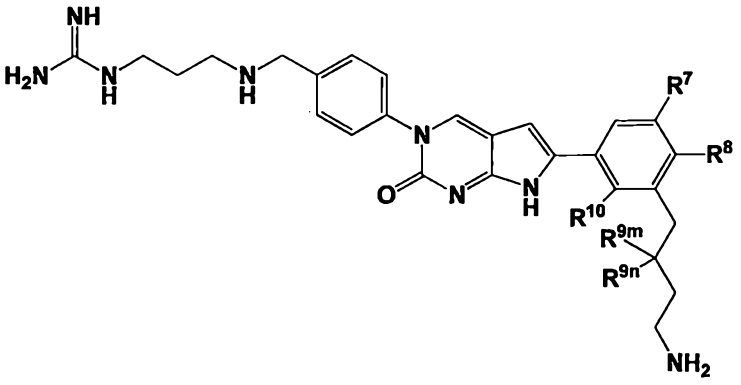
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(B3),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^8$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

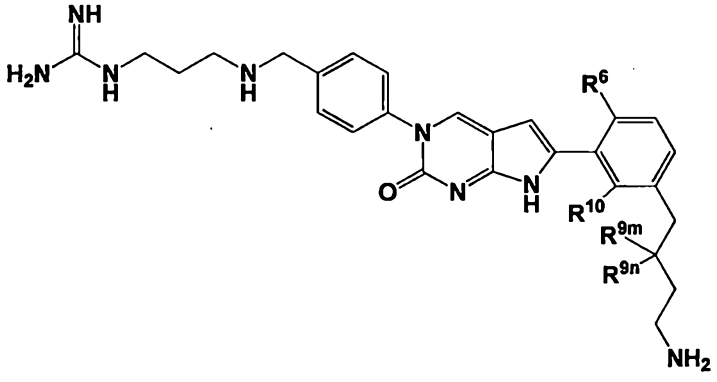
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(B4),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^7$、$R^8$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

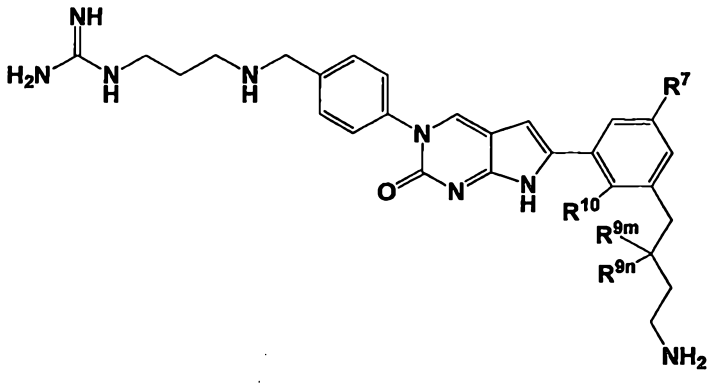
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(B5),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

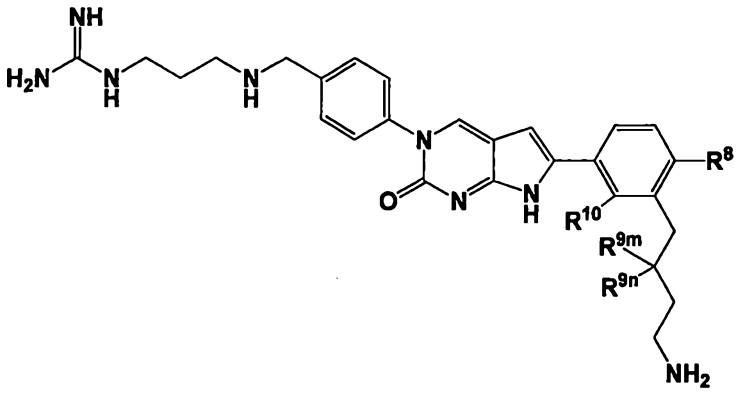
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(B6),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^7$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

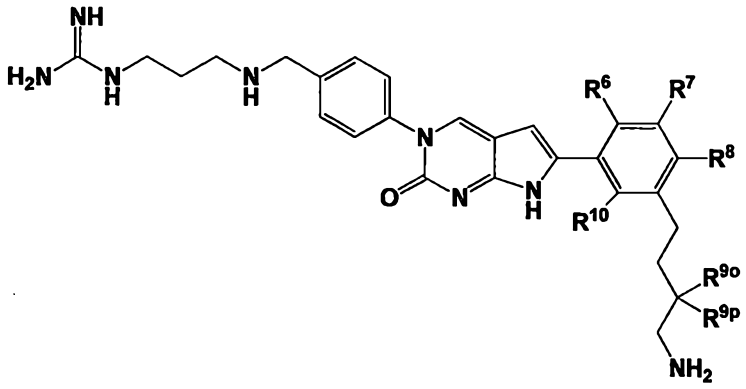
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(B7),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^8$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

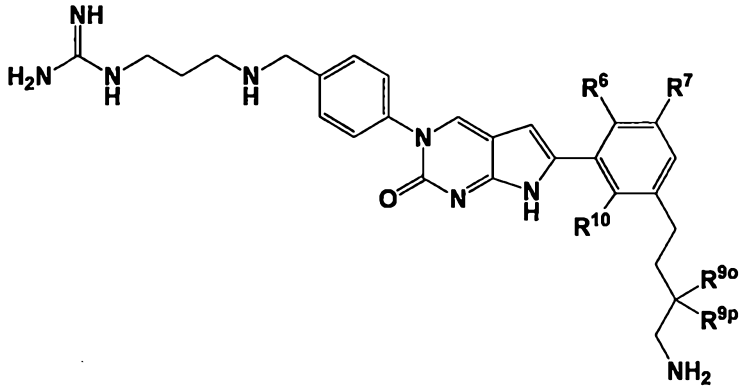
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(C1),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

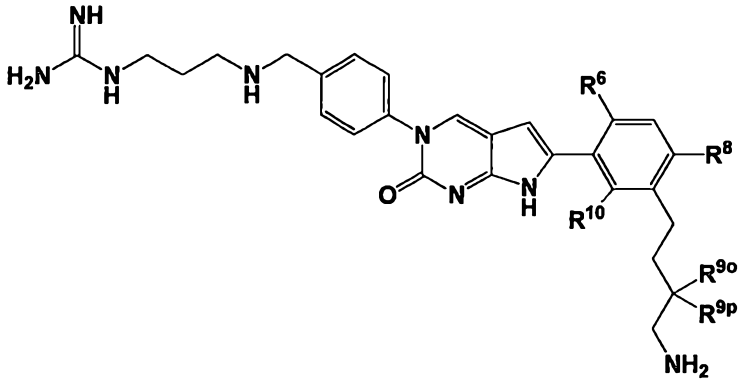
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(C2),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

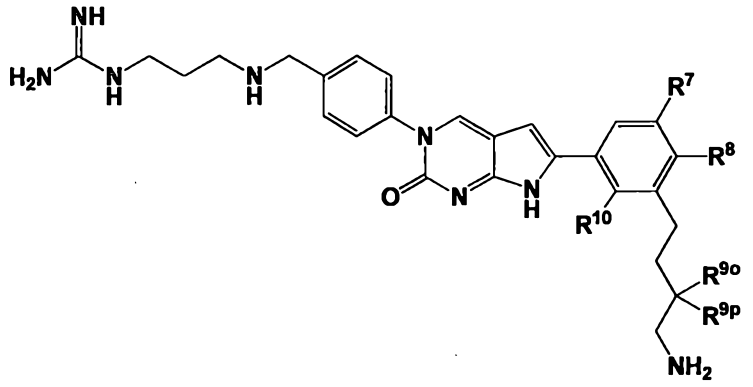
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(C3),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^8$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

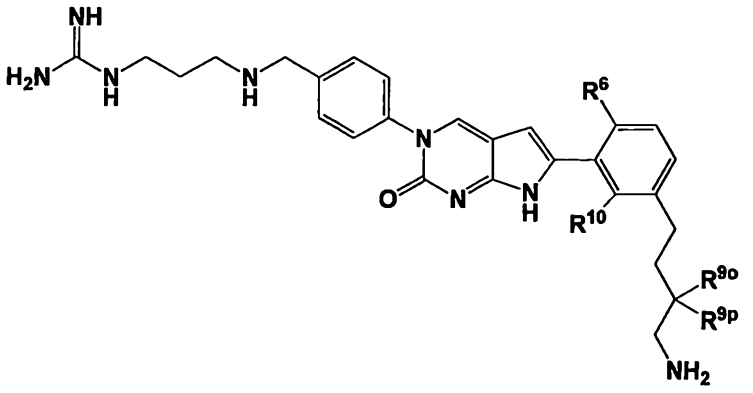
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(C4),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^7$、$R^8$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

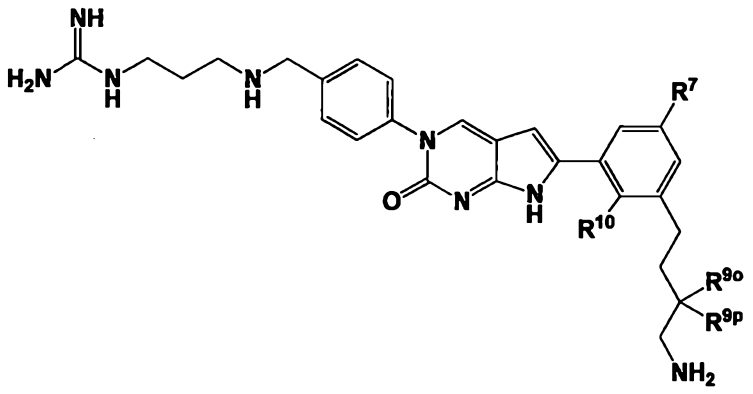
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(C5),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

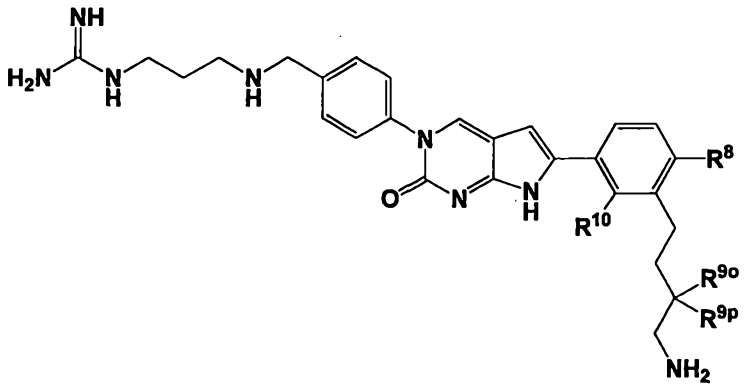
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(C6),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^7$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

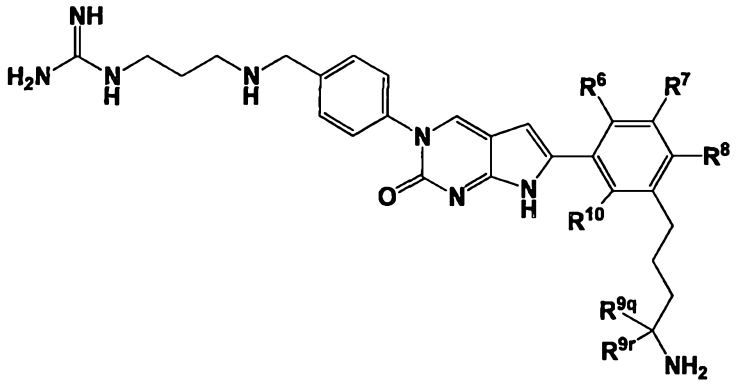
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(C7)

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^8$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

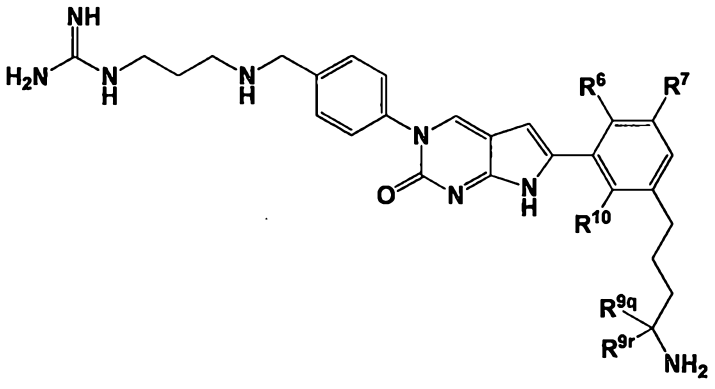
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(D1),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

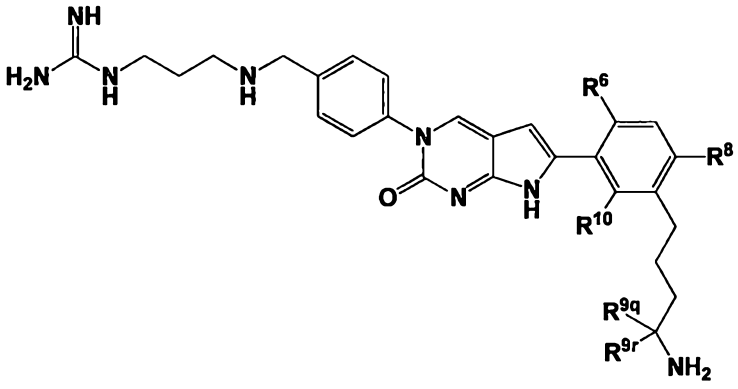
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(D2),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

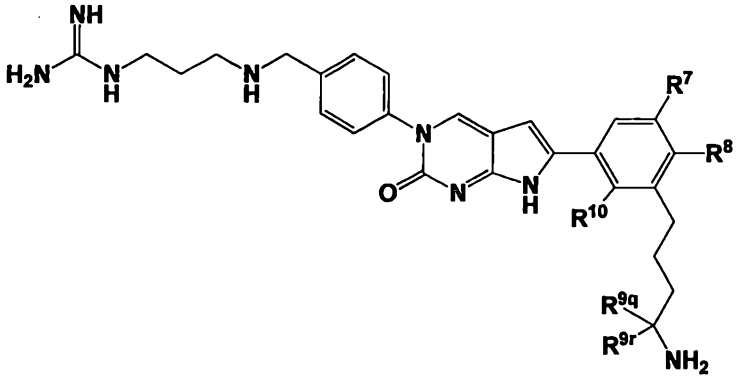
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(D3),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^8$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

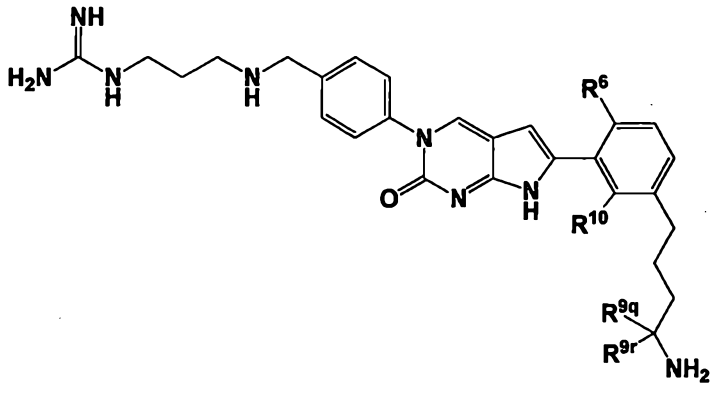
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(D4),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^7$、$R^8$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

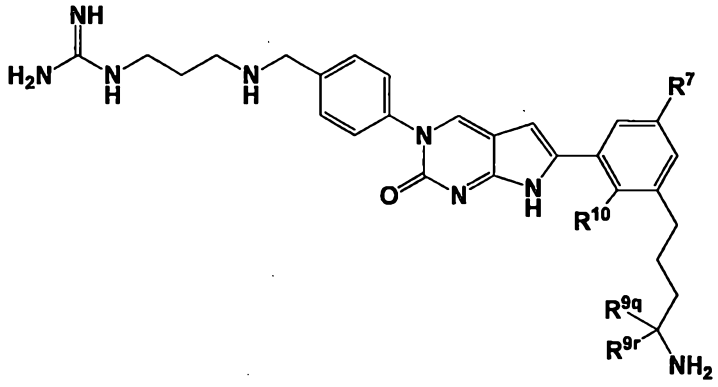
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(D5),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

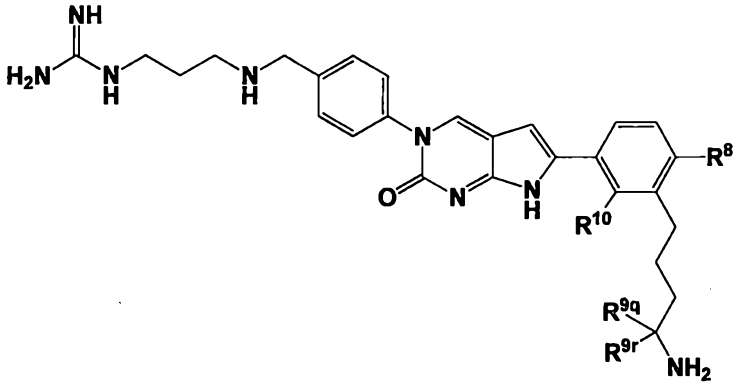
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(D6),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^7$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

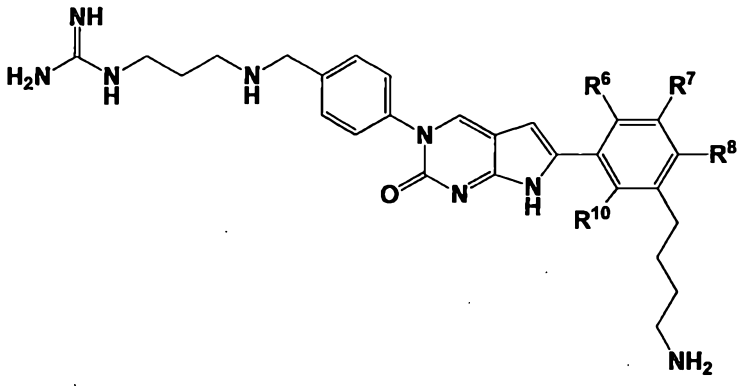
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(D7),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^8$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

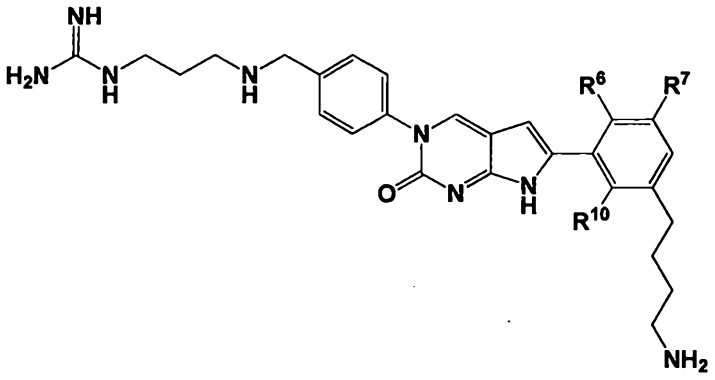
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(E1),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、$R^8$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

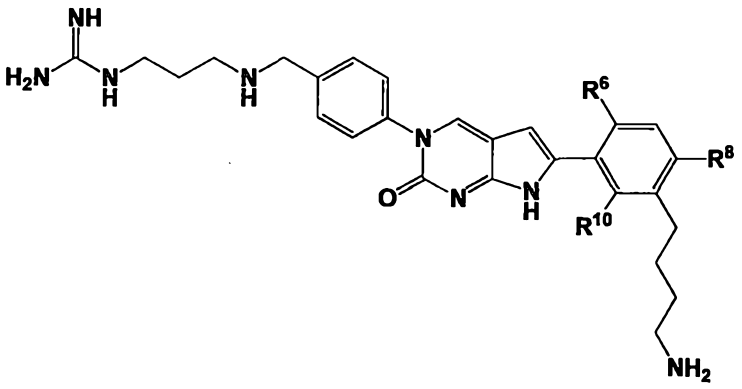
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(E2),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

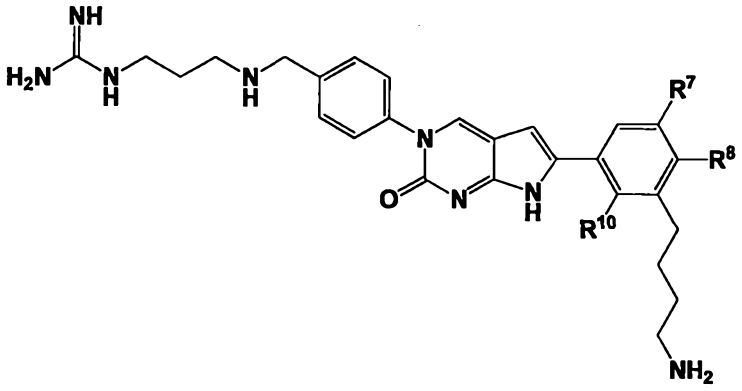
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(E3),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^8$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

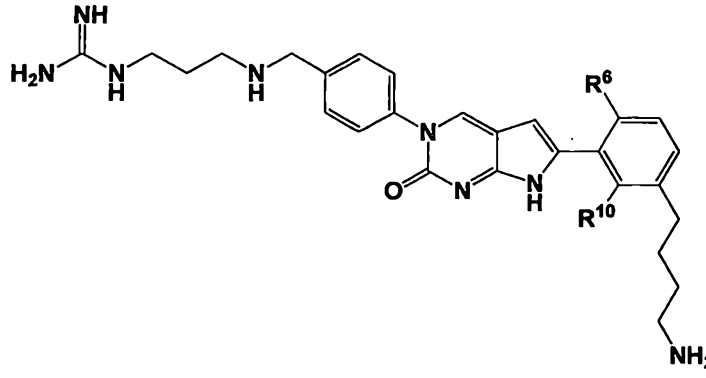
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(E4),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^7$、$R^8$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

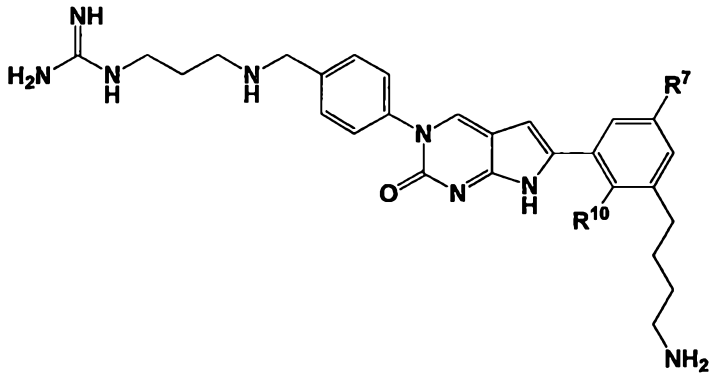
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(E5)

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$ 及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

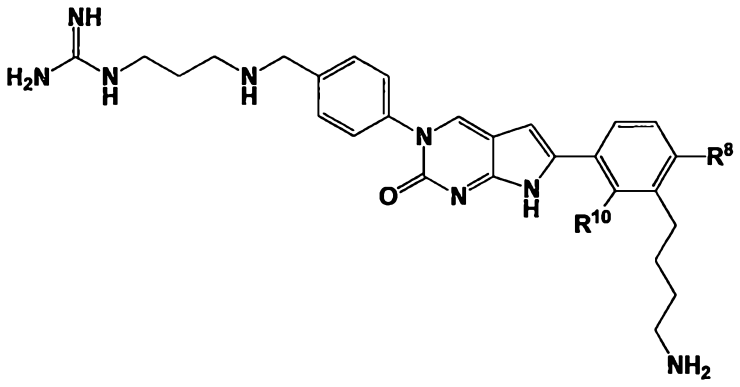
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(E6),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^7$ 及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

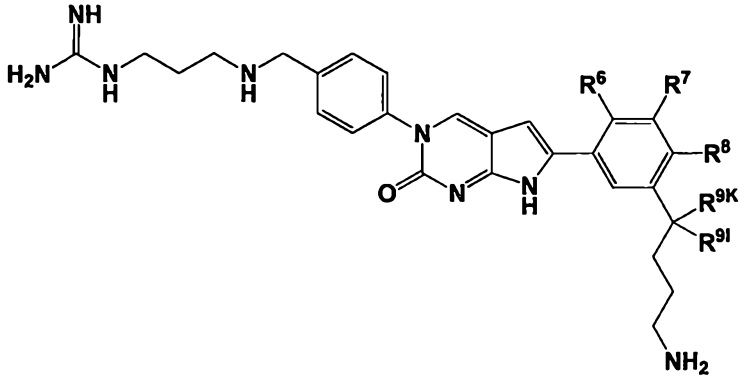
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(E7)

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^8$ 及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

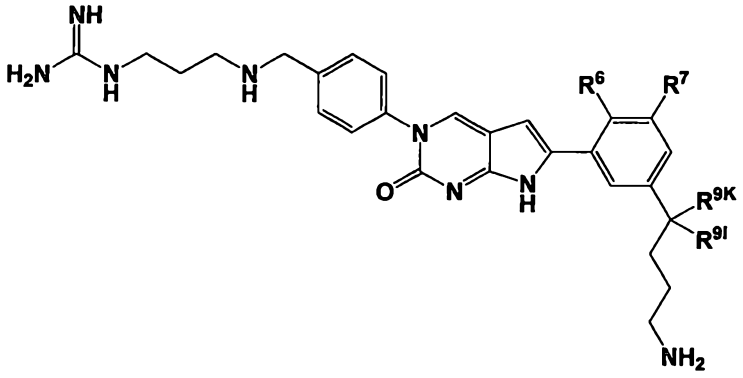
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(A1a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9k}$ 及 $R^{9l}$ 係如本文所定義者。

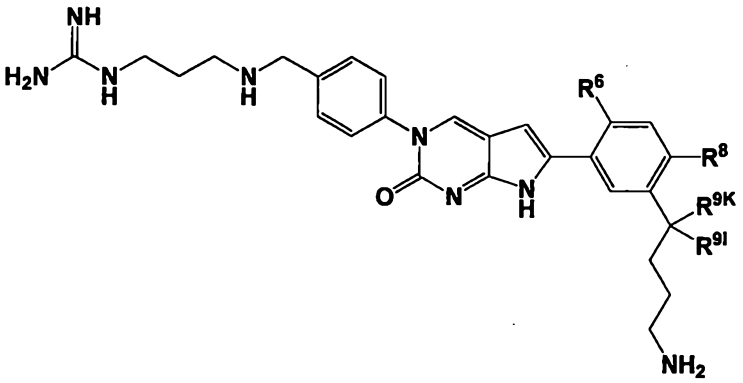
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(A2a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、$R^{9k}$ 及 $R^{9l}$ 係如本文所定義者。

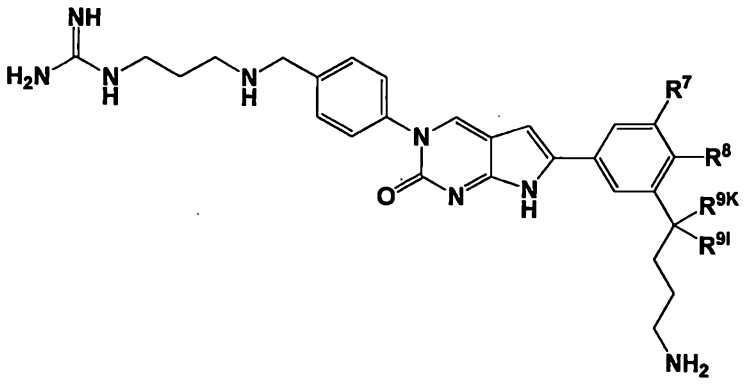
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(A3a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^8$、$R^{9k}$ 及 $R^{9l}$ 係如本文所定義者。

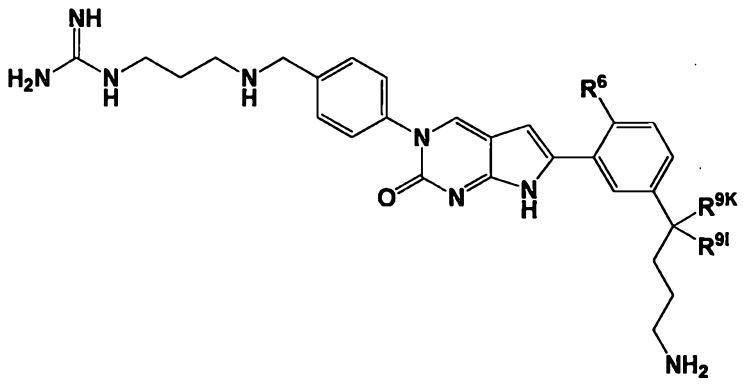
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(A4a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^7$、$R^8$、$R^{9k}$ 及 $R^{9l}$ 係如本文所定義者。

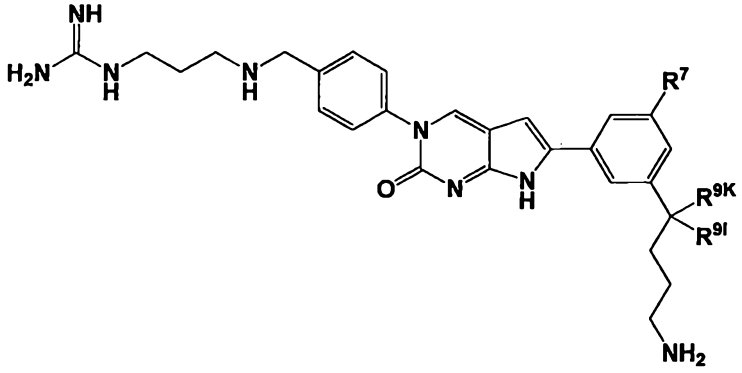
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(A5a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^{9k}$ 及 $R^{9l}$ 係如本文所定義者。

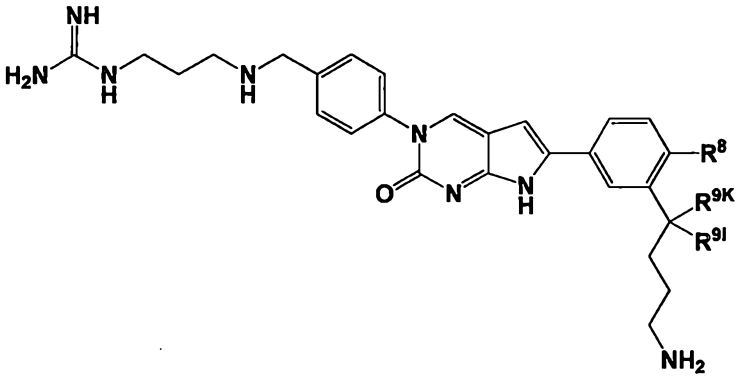
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(A6a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^7$、$R^{9k}$ 及 $R^{9l}$ 係如本文所定義者。

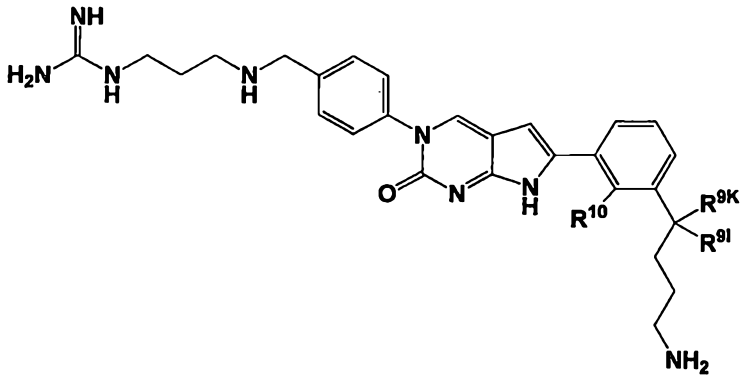
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(A7a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^8$、$R^{9k}$ 及 $R^{9l}$ 係如本文所定義者。

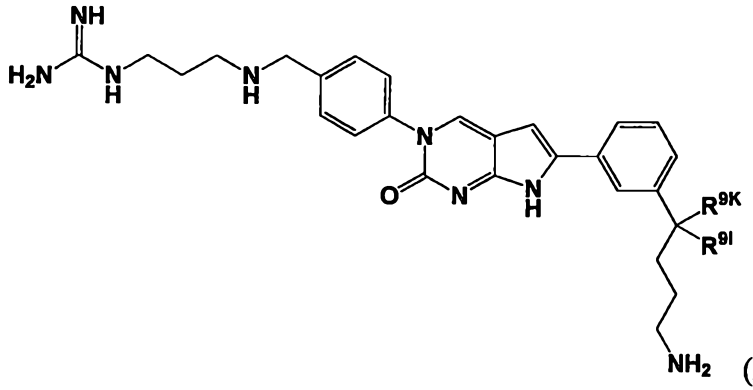
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(A8a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{9k}$、$R^{9l}$ 及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

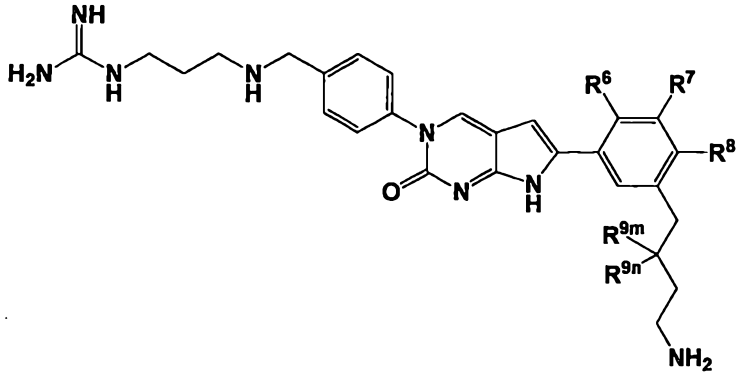
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(A9a)

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{9k}$ 及 $R^{9l}$ 係如本文所定義者。

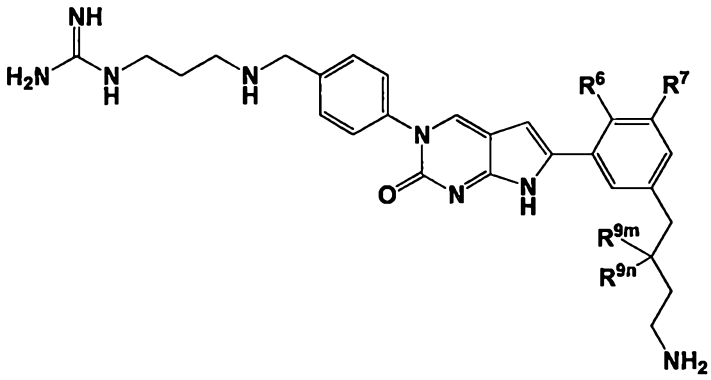
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(B1a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9m}$ 及 $R^{9n}$ 係如本文所定義者。

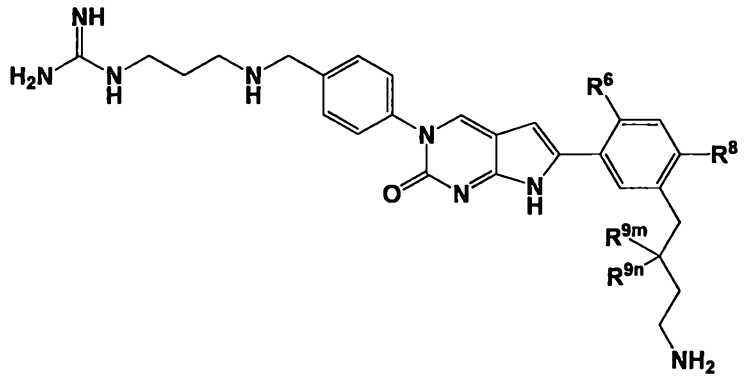
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(B2a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、$R^{9m}$ 及 $R^{9n}$ 係如本文所定義者。

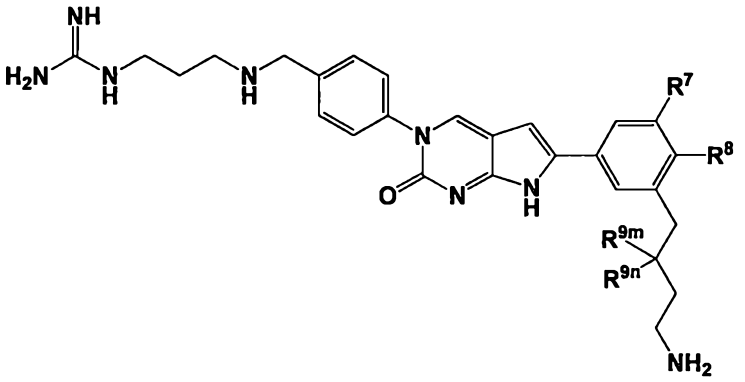
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(B3a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^8$、$R^{9m}$ 及 $R^{9n}$ 係如本文所定義者。

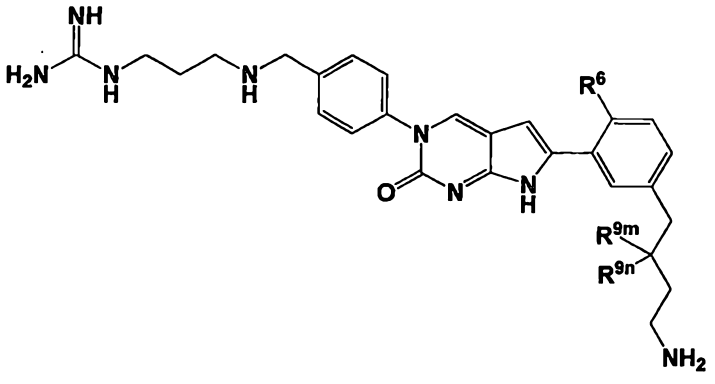
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(B4a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^7$、$R^8$、$R^{9m}$ 及 $R^{9n}$ 係如本文所定義者。

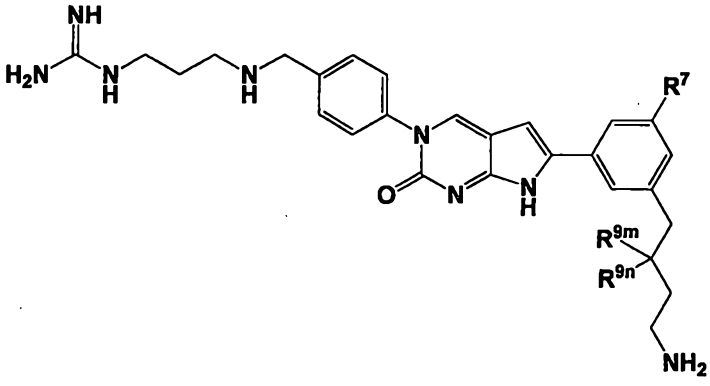
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(B5a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^{9m}$ 及 $R^{9n}$ 係如本文所定義者。

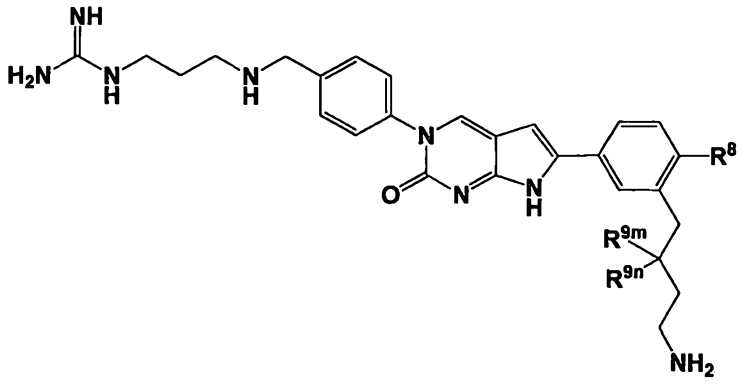
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(B6a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^7$、$R^{9m}$ 及 $R^{9n}$ 係如本文所定義者。

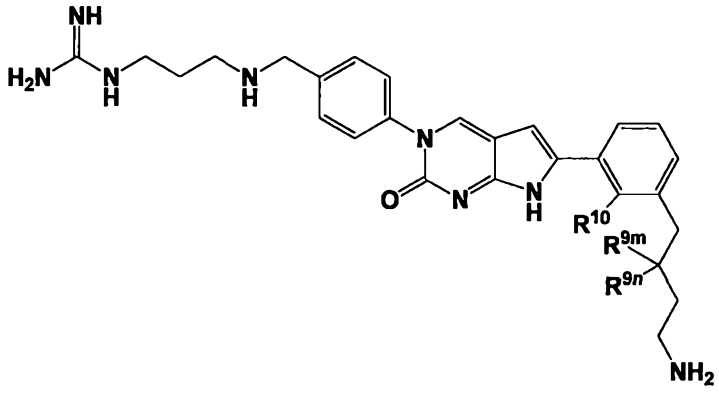
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(B7a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^8$、$R^{9m}$ 及 $R^{9n}$ 係如本文所定義者。

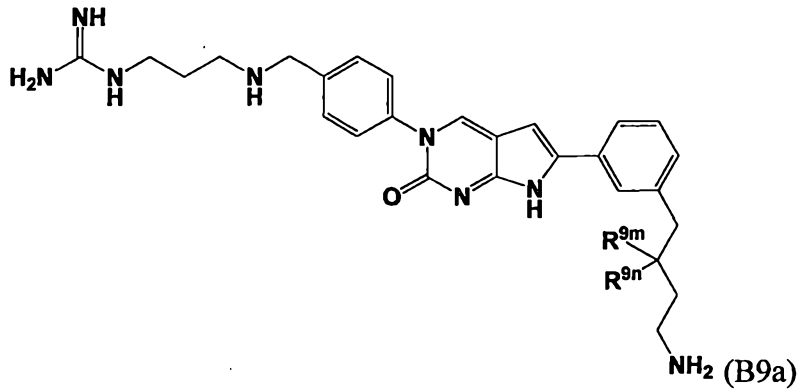
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(B8a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{9m}$、$R^{9n}$ 及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

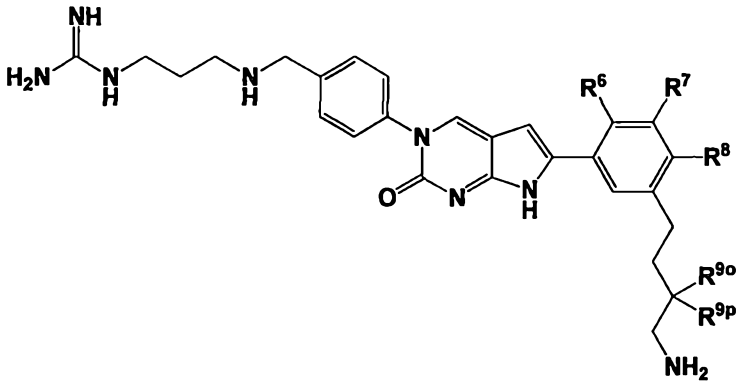
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(B9a)

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{9m}$ 及 $R^{9n}$ 係如本文所定義者。

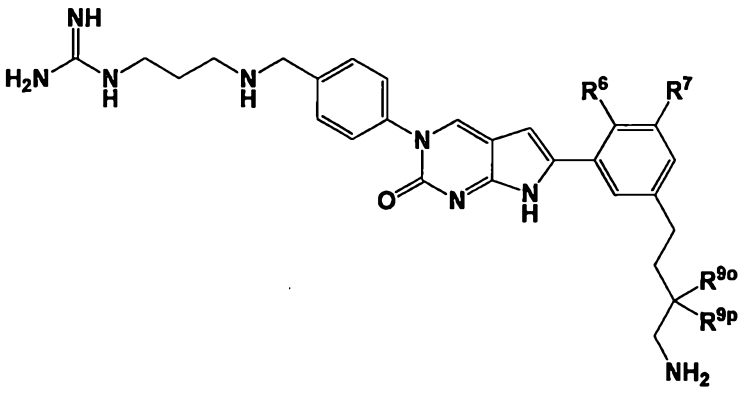
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(C1a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9o}$ 及 $R^{9p}$ 係如本文所定義者。

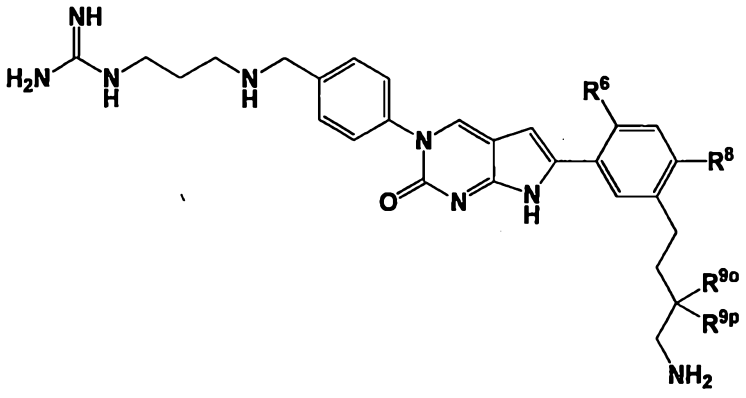
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(C2a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、$R^{9o}$ 及 $R^{9p}$ 係如本文所定義者。

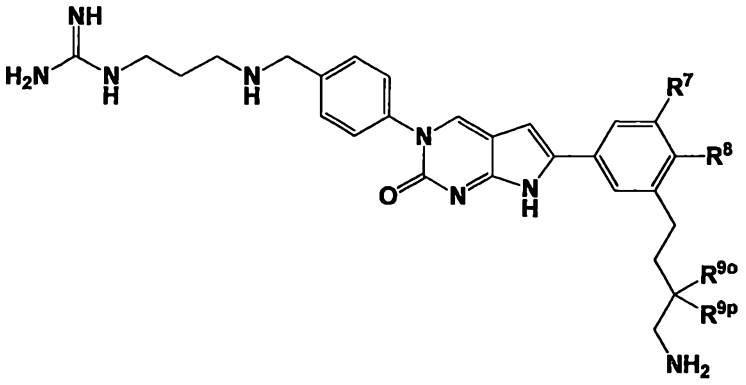
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(C3a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^8$、$R^{9o}$ 及 $R^{9p}$ 係如本文所定義者。

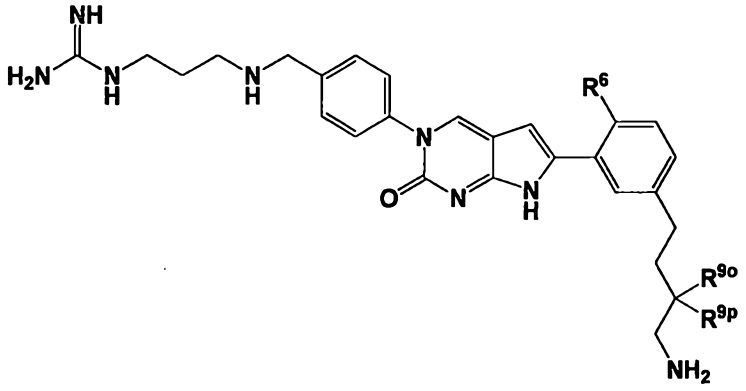
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(C4a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^7$、$R^8$、$R^{9o}$ 及 $R^{9p}$ 係如本文所定義者。

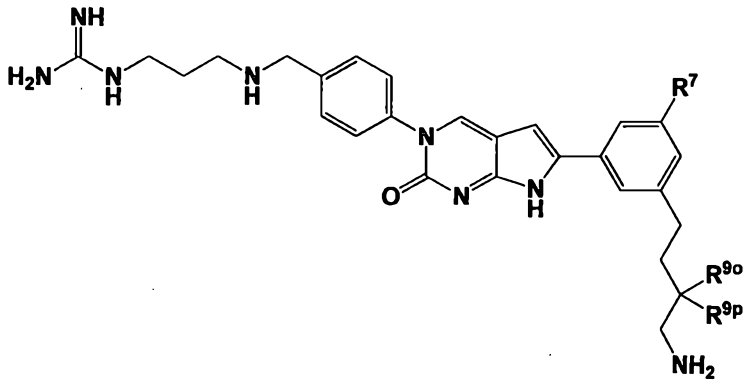
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(C5a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^{9o}$ 及 $R^{9p}$ 係如本文所定義者。

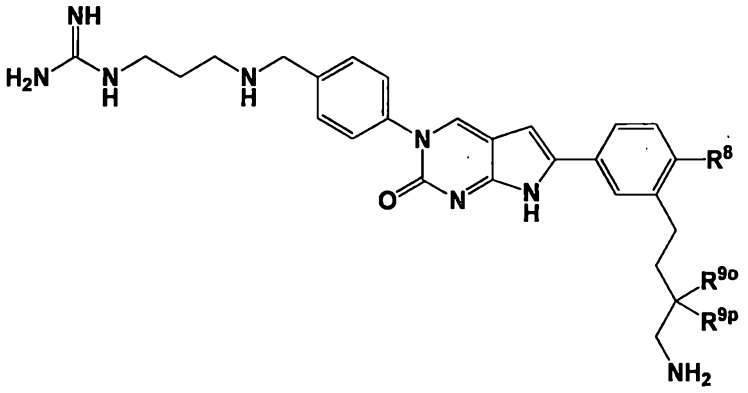
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(C6a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^7$、$R^{9o}$ 及 $R^{9p}$ 係如本文所定義者。

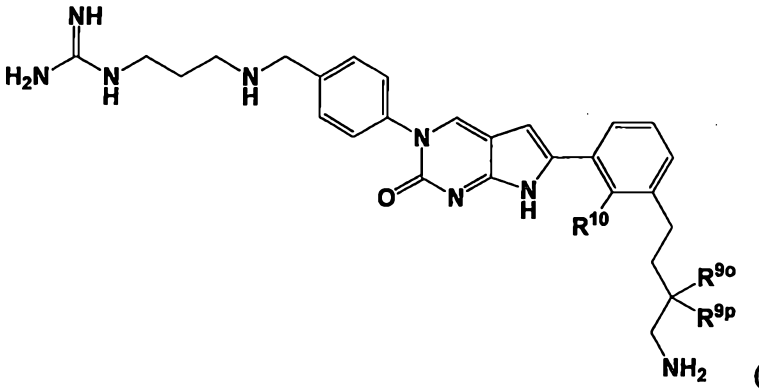
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(C7a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^8$、$R^{9o}$ 及 $R^{9p}$ 係如本文所定義者。

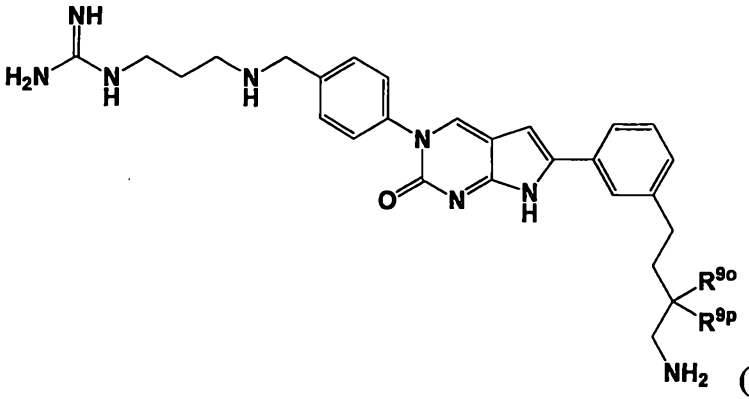
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(C8a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{9o}$、$R^{9p}$ 及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

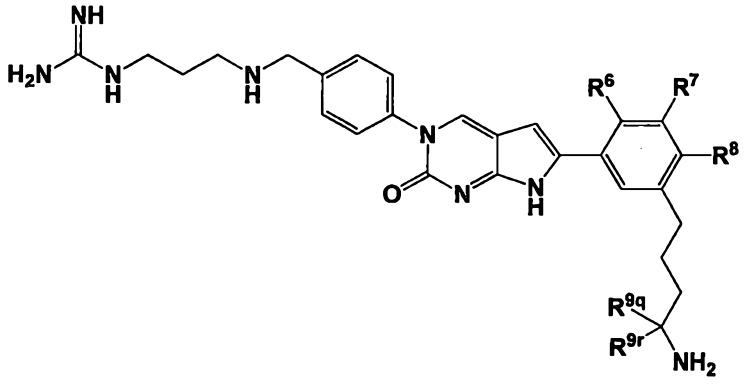
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(C9a)

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{9o}$ 及 $R^{9p}$ 係如本文所定義者。

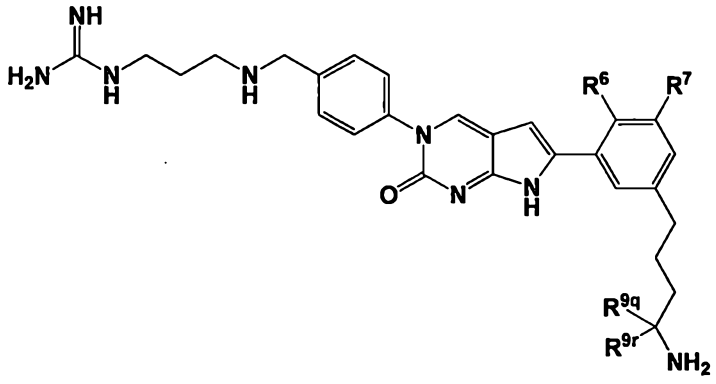
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(D1a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

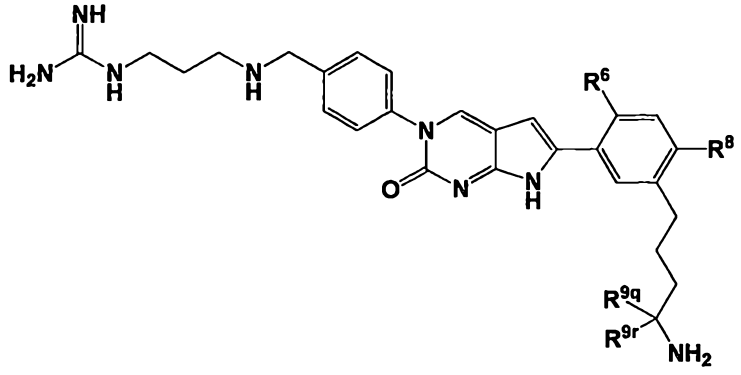
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(D2a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

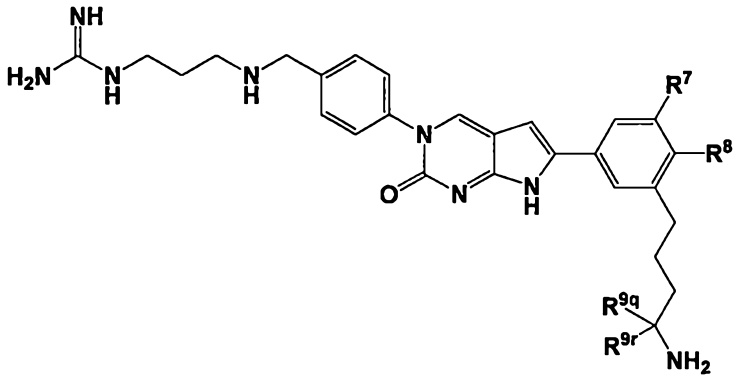
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(D3a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^8$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

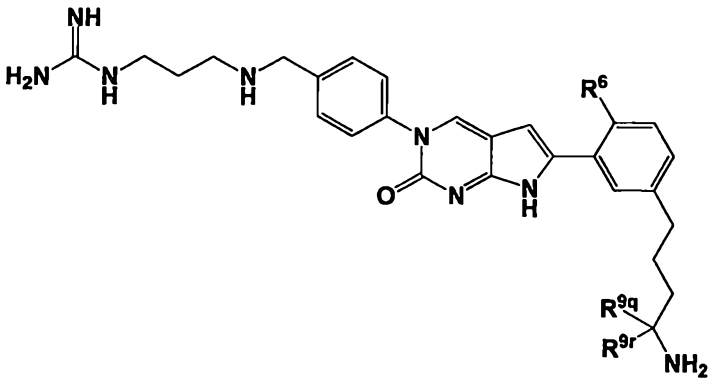
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(D4a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^7$、$R^8$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

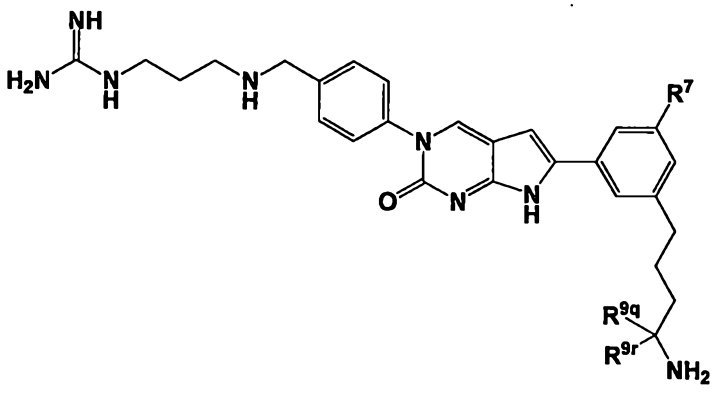
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(D5a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

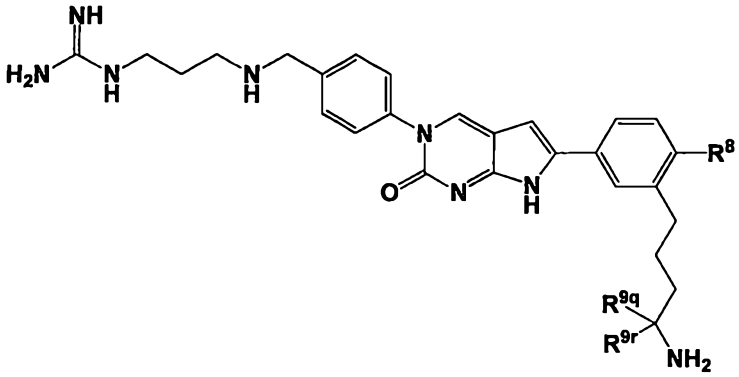
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(D6a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^7$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

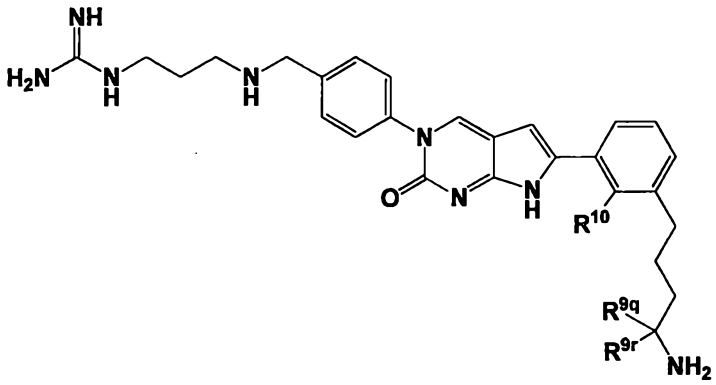
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(D7a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^8$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

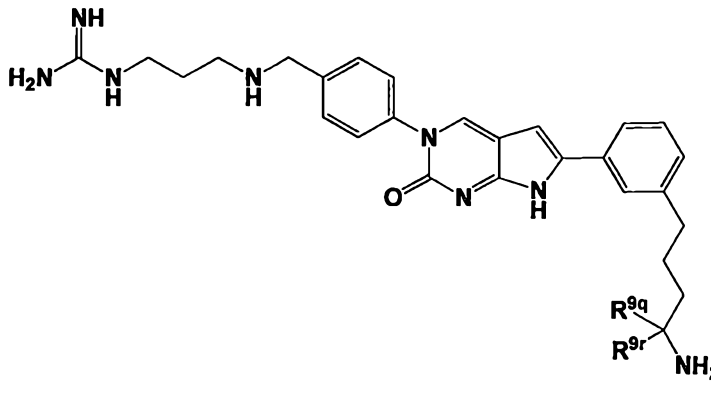
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(D8a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{9q}$、$R^{9r}$、及 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

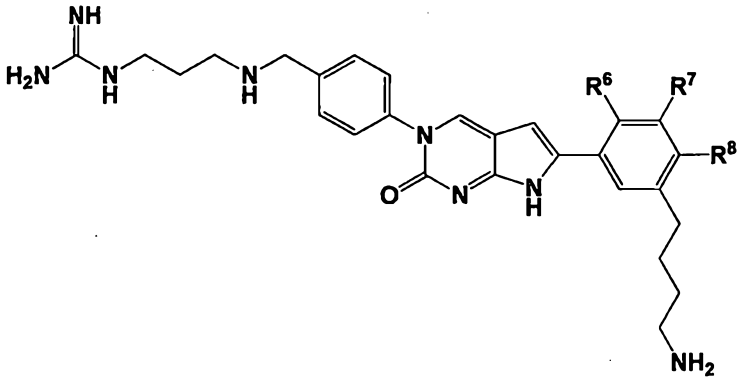
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(D9a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{9q}$ 及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

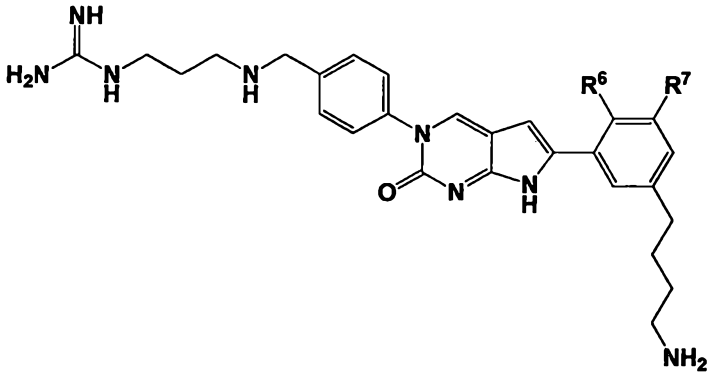
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(E1a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、及 $R^8$ 係如本文所定義者。

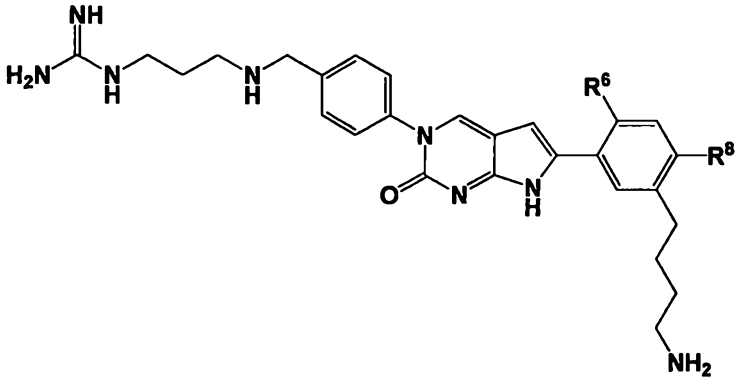
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(E2a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$ 及 $R^7$ 係如本文所定義者。

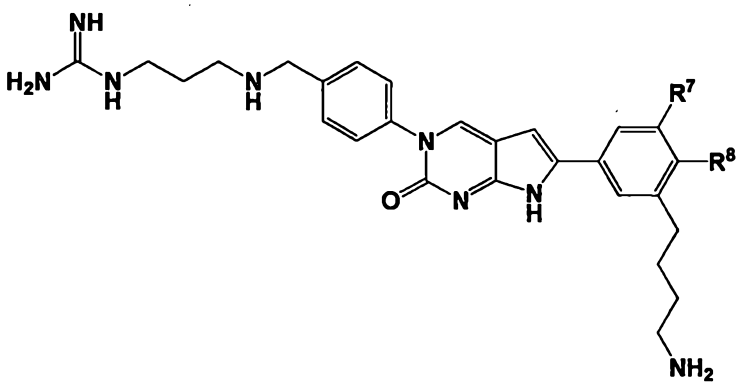
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(E3a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$ 及 $R^8$ 係如本文所定義者。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：

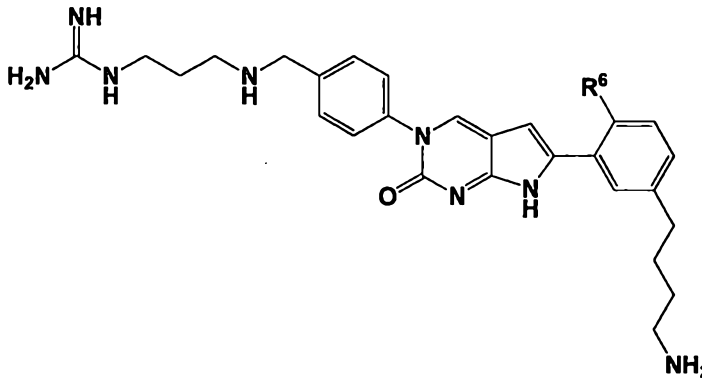


(E4a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可

接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^7$ 及 $R^8$ 係如本文所定義者。

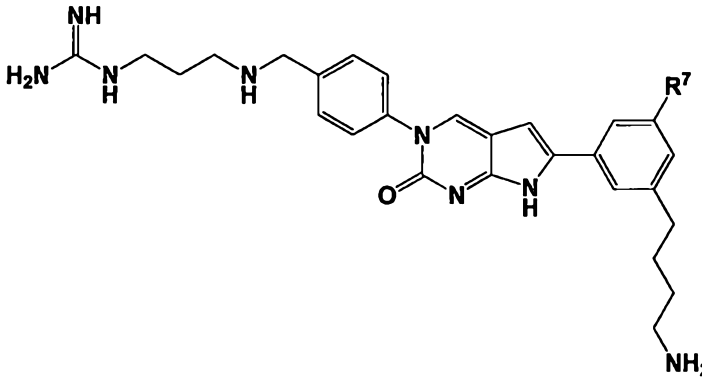
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(E5a)

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$ 係如本文所定義者。

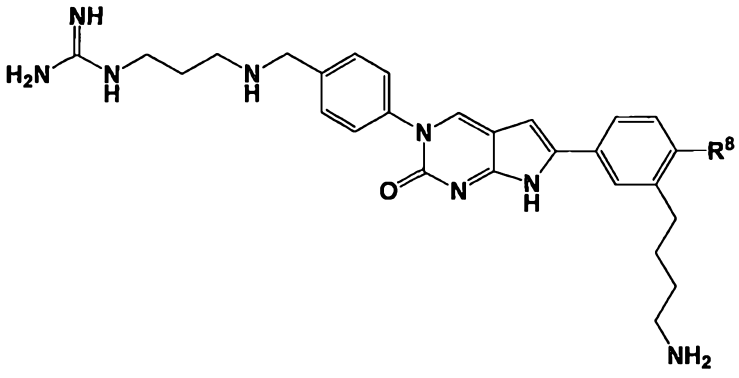
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(E6a)

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^7$ 係如本文所定義者。

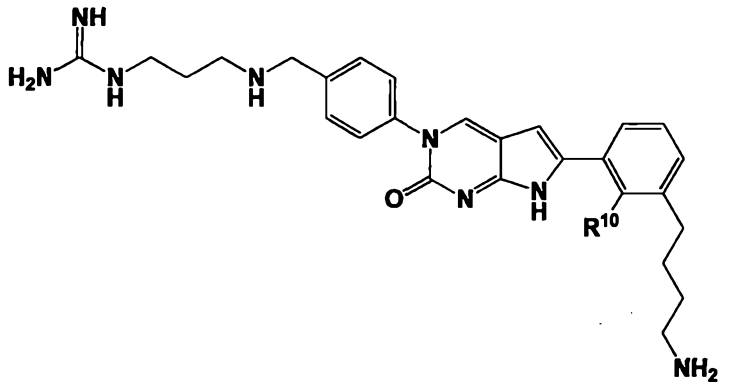
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(E7a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^8$ 係如本文所定義者。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(E8a),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{10}$ 係如本文所定義者。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{10}$ 係選自氫、F 及 Cl。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、及 $R^8$ 各獨立地選自(a)F、(b)Cl、(c)-$CF_3$、(d)-$CF_2H$、(e)-$CFH_2$、(f)-$OCF_3$、(g)-$OCF_2H$、(h)-$OCFH_2$、(i)-$OCH_3$、(j)-CN、(k)-$OR^{11}$、

(l)-$S(O)_pR^{11}$、(m)-$SCF_3$、(n)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(o)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、(p)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環、(q)-CHCHCN 及(r)-CHCH-C(O)NH-第三丁基。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、及 $R^8$ 各獨立地選自(a)F、(b)Cl、(c)-$CF_3$、(d)-$CF_2H$、(e)-$CFH_2$、(f)-$OCF_3$、(g)-$OCF_2H$、(h)-$OCFH_2$、(i)-$OCH_3$、(j)-CN、(k)-$OR^{11}$、(l)-$S(O)_pR^{11}$、(m)-$SCF_3$、(n)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(o)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、及(p)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、及 $R^8$ 各獨立地選自各獨立地選自(a)F；(b)Cl；(c)-$CF_3$；(d)-$CF_2H$；(e)-$CFH_2$；(f)-$OCF_3$；(g)-$OCF_2H$；(h)-$OCFH_2$；(i)-$OCH_3$；(j)-O($C_1$-$C_4$ 烷基)；(k)-$S(O)CH_3$；(l)-$S(O)CF_3$；(m)-$S(O)_2CH_3$；(n)-$S(O)_2CF_3$；(o)-$SCF_3$；

(p)選自甲基、乙基、異丙基、及第三丁基-$C_1$-$C_4$ 烷基的；

(q)選自氧雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、吡啶基、二

氫吡啶基、呋喃基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、四氫吖唉基、吡咯啶基、哌啶基、及亞哌啶基的-3-7 員飽和的、不飽和的、或芳族雜環；以及

(r)選自環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、苯基、環己烯基、及環己二烯基的-3-7 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^6$、$R^7$、及 $R^8$ 各獨立地選自各獨立地選自(a)F、(b)Cl、(c)-$CF_3$、(d)-$OCF_3$、(e)-$OCH_3$、(f)甲基、(g)乙基、(h)異丙基、(i)第三丁基、(j)氮雜環庚烷基、(k)環丙基、(l)環丁基、(m)環己基、(n)苯基、(o)吡啶基、(p)四氫吖唉基、(q)吡咯啶基、(r)哌啶基、及(s)亞哌啶基。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 各獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-$CF_3$、(d)-$CF_2H$、(e)-$CFH_2$、(f)-$OCF_3$、(g)-$OCH_3$、(h)-$OCF_2H$、(i)-$OCFH_2$、(j)-$OR^{11}$、(k)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(l)鹵烷基、(m)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環、及(n)-3-14 員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環；

或者，一或多對選自 $R^{9k}$ 及 $R^{9l}$、$R^{9m}$ 及 $R^{9n}$、$R^{9o}$ 及

$R^{9p}$、$R^{9q}$及$R^{9r}$、以及$R^{9s}$及$R^{9t}$的取代基與附接至彼之碳原子一起形成(a)3-7員飽和的或不飽和的碳環或(b)3-7員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環；以及

至少一個選自$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及$R^{9t}$的取代基不爲氫。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及$R^{9t}$各獨立地選自(a)氫；(b)鹵素；(c)-$CF_3$；(d)-$CF_2H$；(e)-$CFH_2$；(f)-$OCF_3$；(g)-$OCH_3$；(h)-$OCF_2H$；(i)-$OCFH_2$；(j)-OH；(k)-O($C_1$-$C_4$烷基)；

(l)選自甲基、乙基、異丙基、及第三丁基的-$C_1$-$C_4$烷基；

(m)選自氧雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、吡啶基、二氫吡啶基、呋喃基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、四氫吖唉基、吡咯啶基、哌啶基、及亞哌啶基的-3-7員飽和的、不飽和的、或芳族雜環；以及

(n)選自環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、苯基、環己烯基、及環己二烯基的-3-7員飽和的、不飽和的、或芳族的碳環；

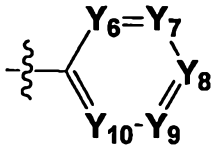
或者，一或多對選自$R^{9k}$及及$R^{9l}$、$R^{9m}$及$R^{9n}$、$R^{9o}$及$R^{9p}$、$R^{9q}$及$R^{9r}$、以及$R^{9s}$及$R^{9t}$的取代基與附接彼的碳原子一起形成環丙基、環丁基、或氧雜環丁烷基；以及

至少一個選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$的取代基不爲氫；

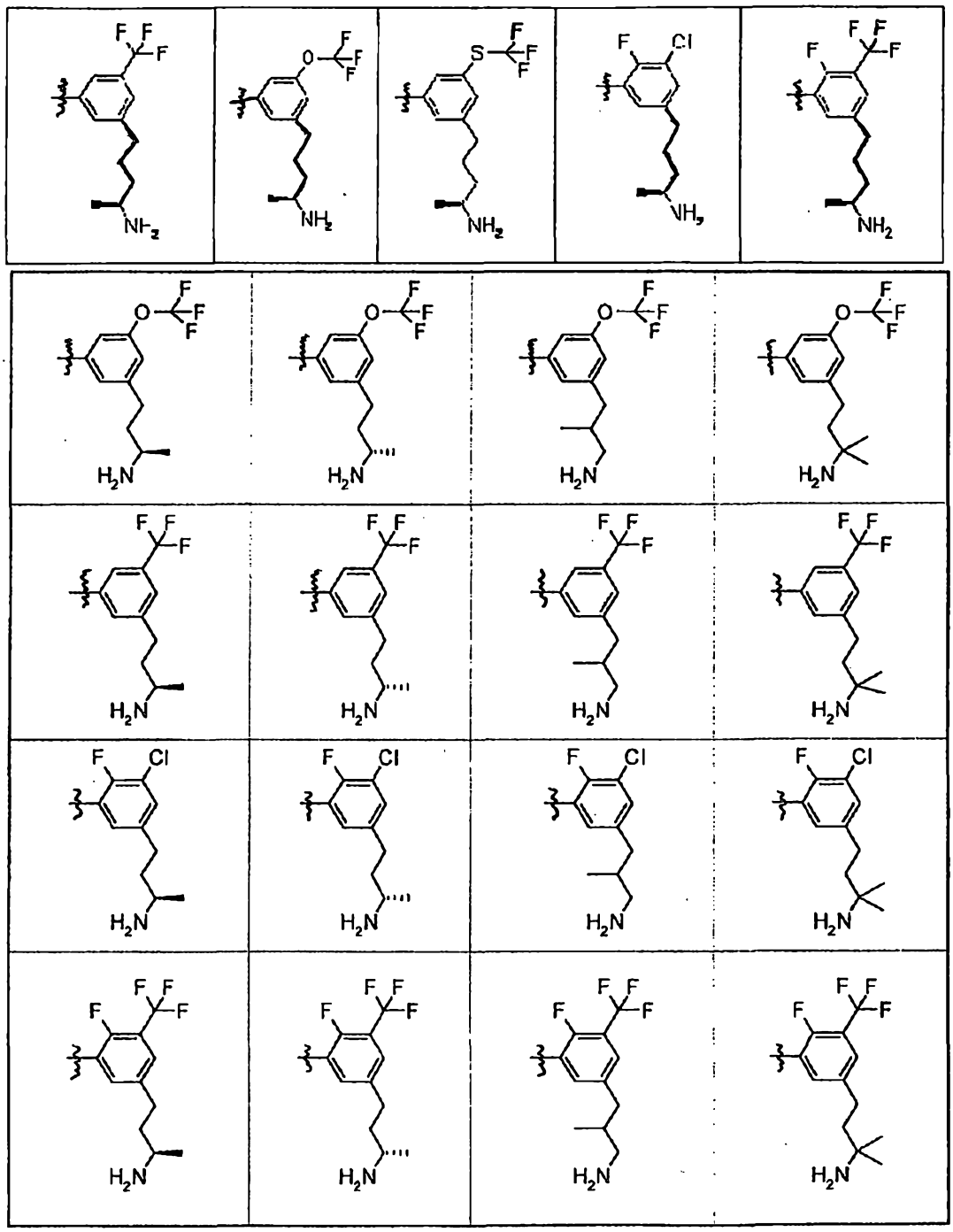
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$各獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(d)-$CF_3$、(e)-$CF_2H$、(f)-$CFH_2$、(g)-$OCF_3$、(h)-$OCH_3$、(i)-$OCF_2H$、(j)-$OCFH_2$、(k)-OH、(l)-$OCH_3$、(l)甲基、(m)乙基、(n)異丙基、及(o)第三丁基；以及

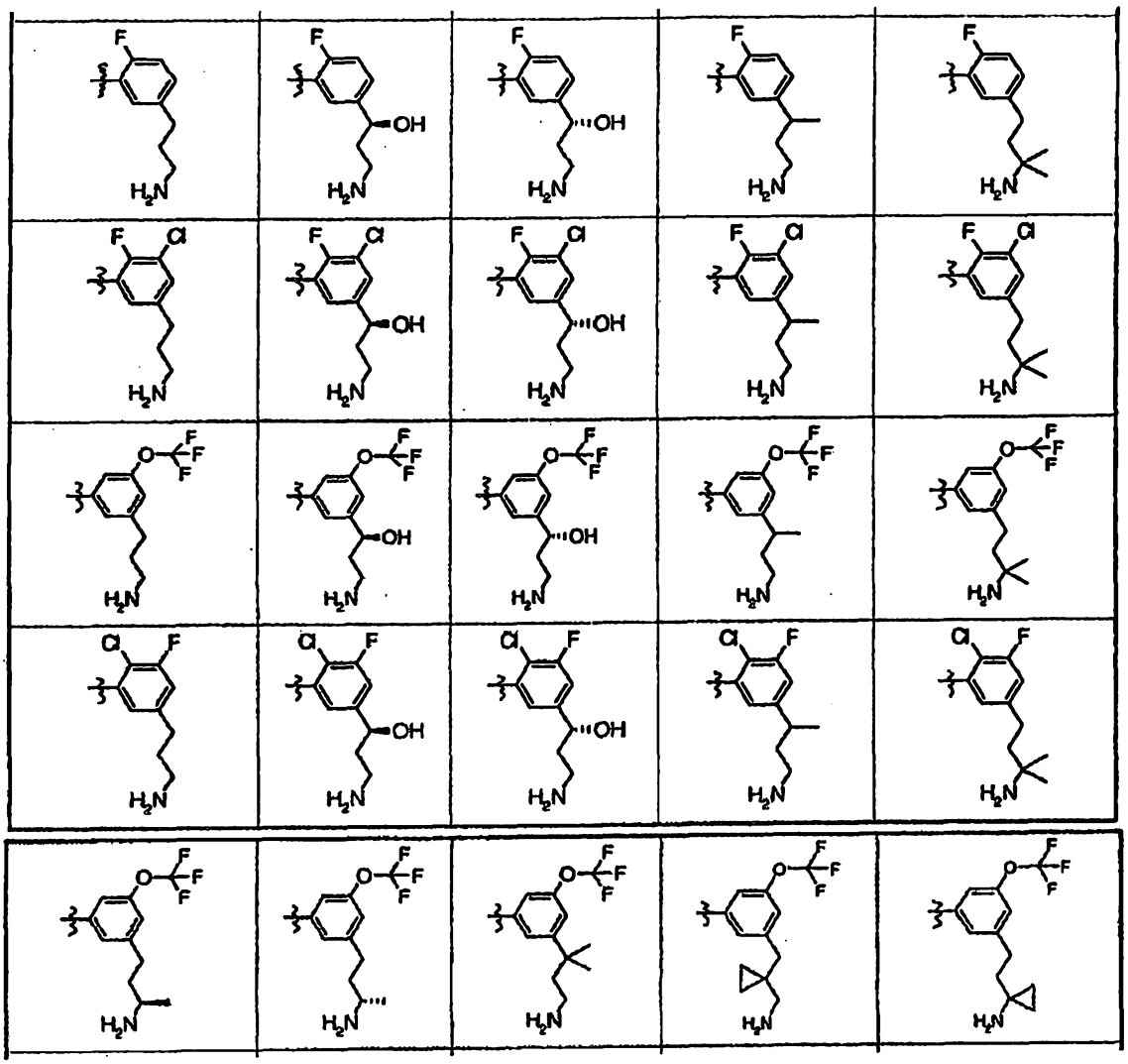
至少一個選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$的取代基不爲氫。

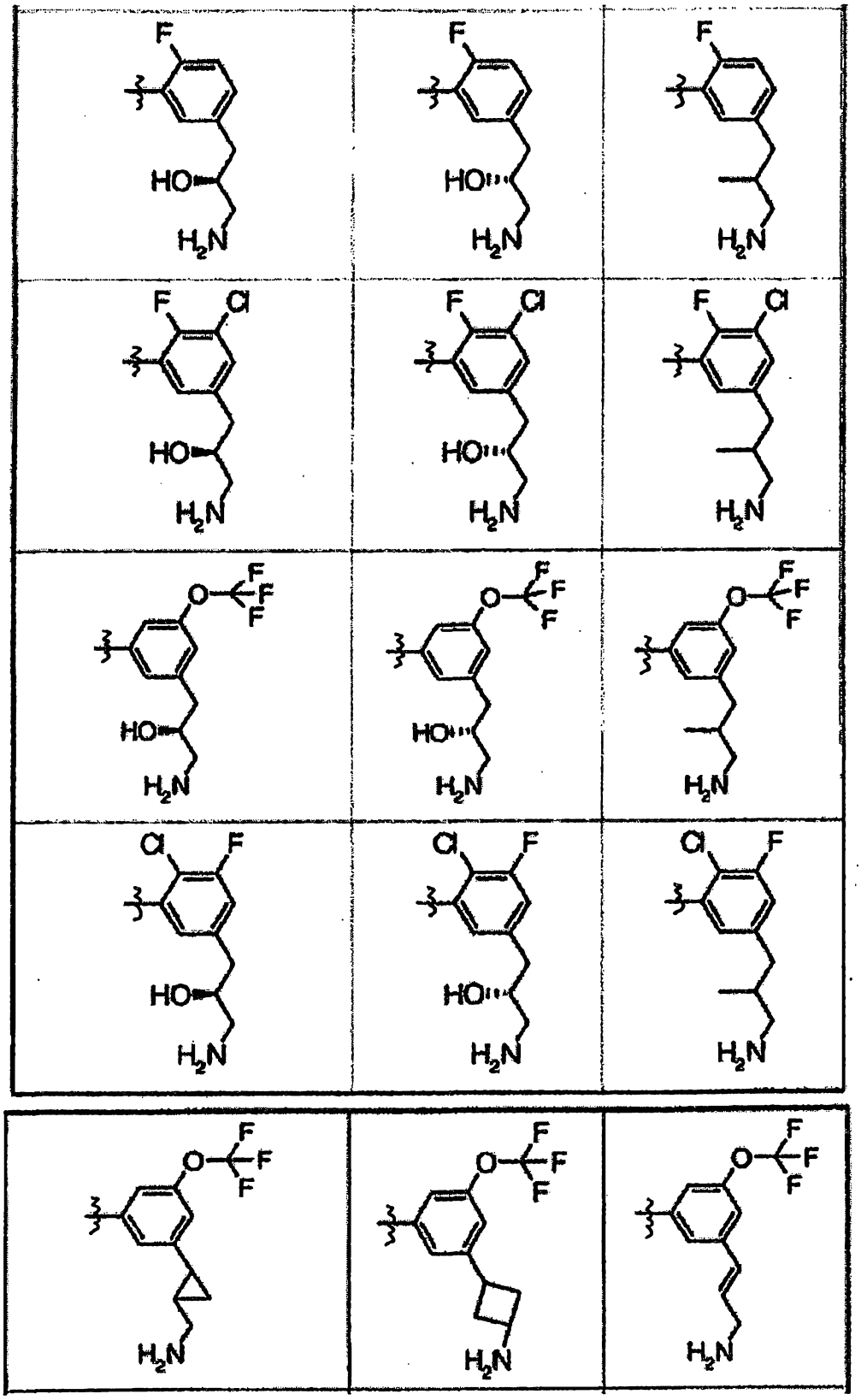
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中

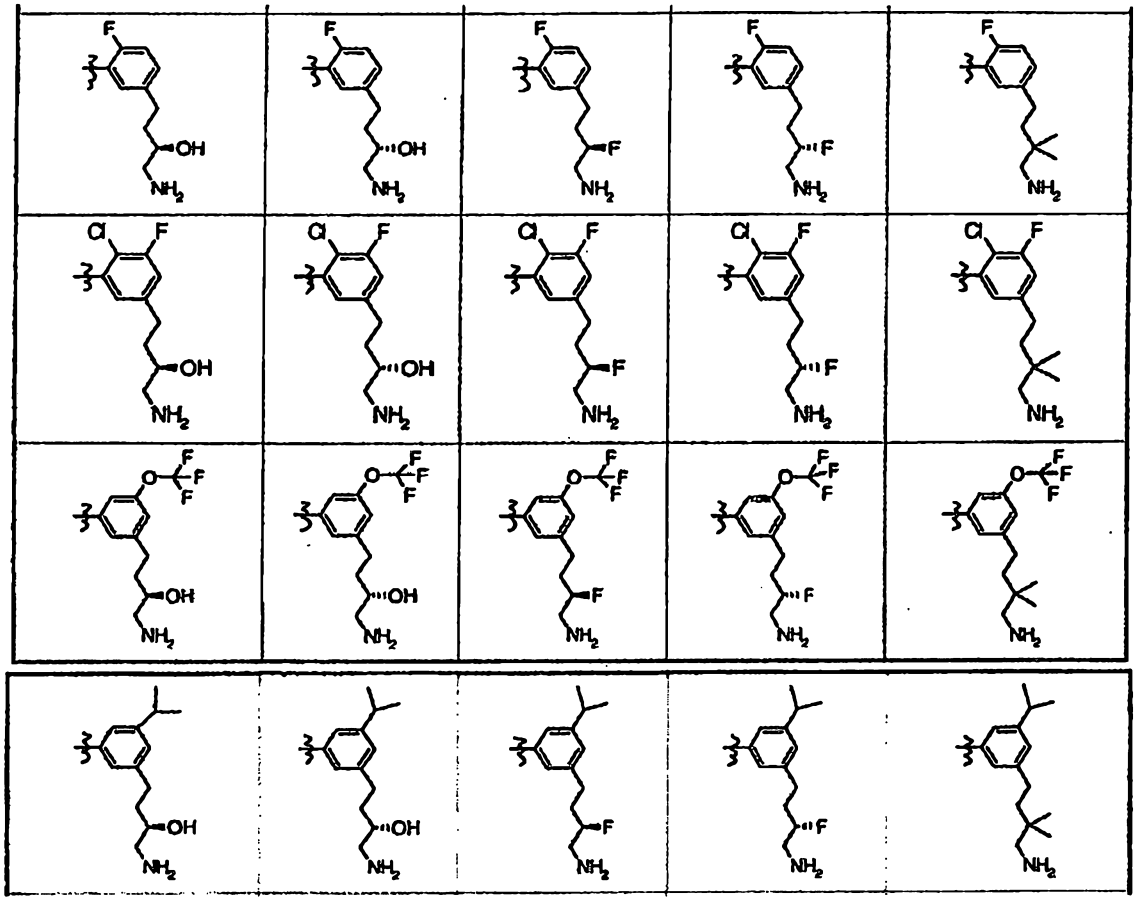


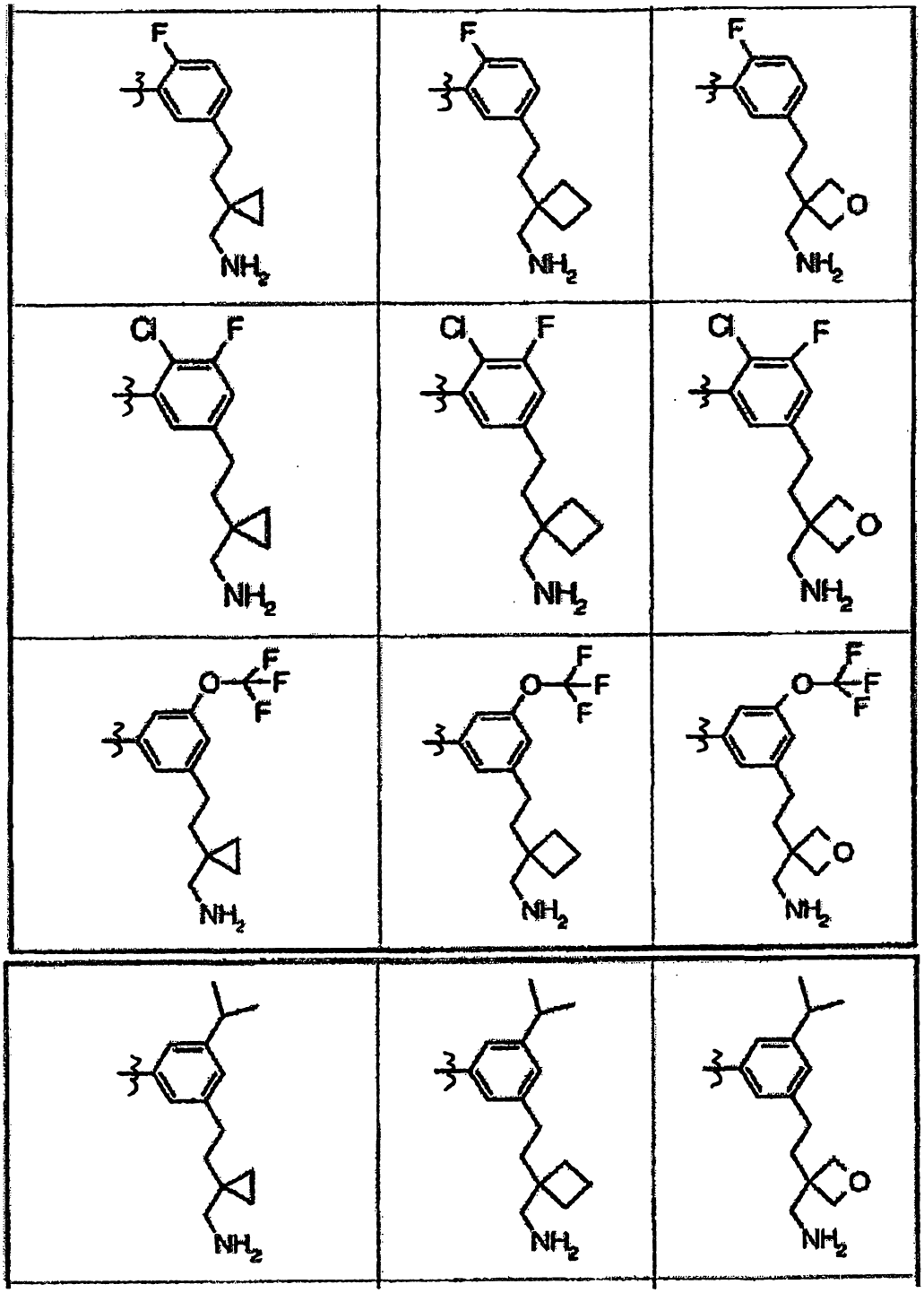

係選自：





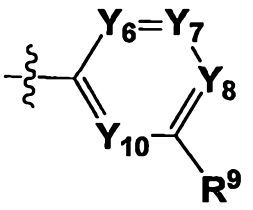




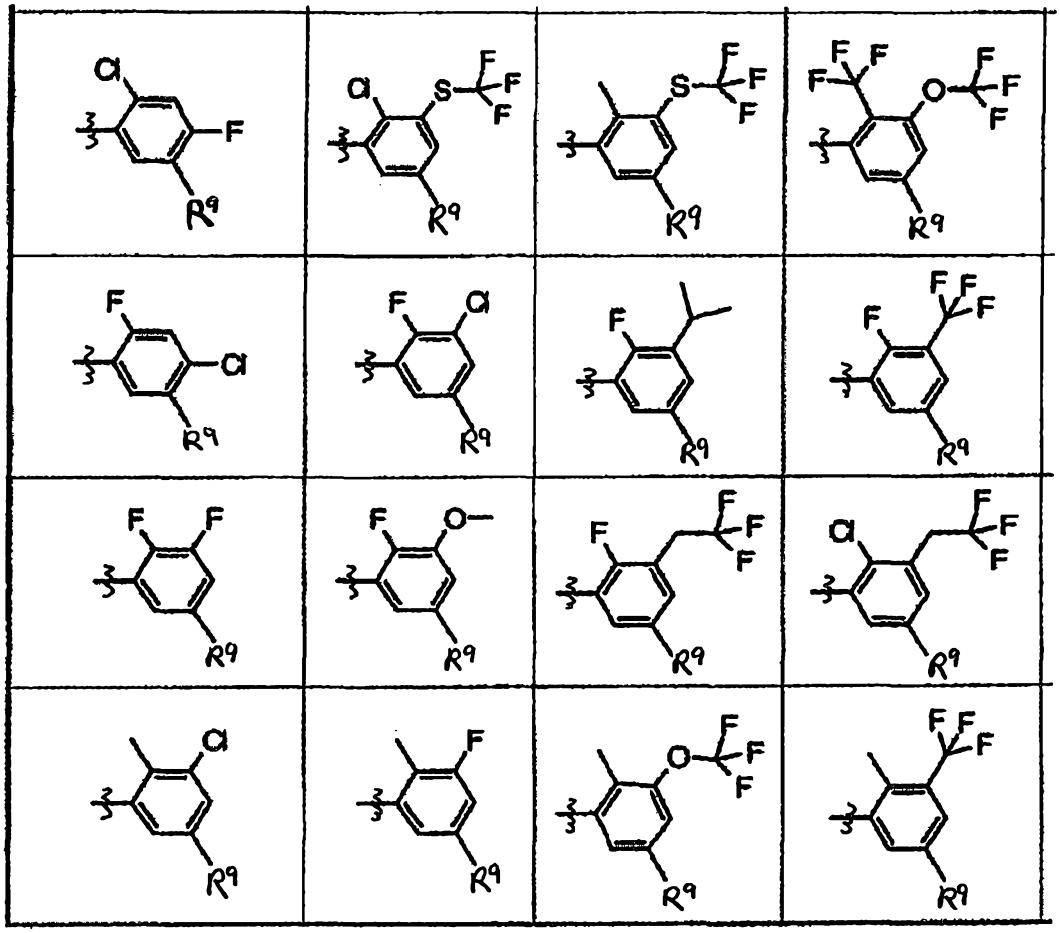


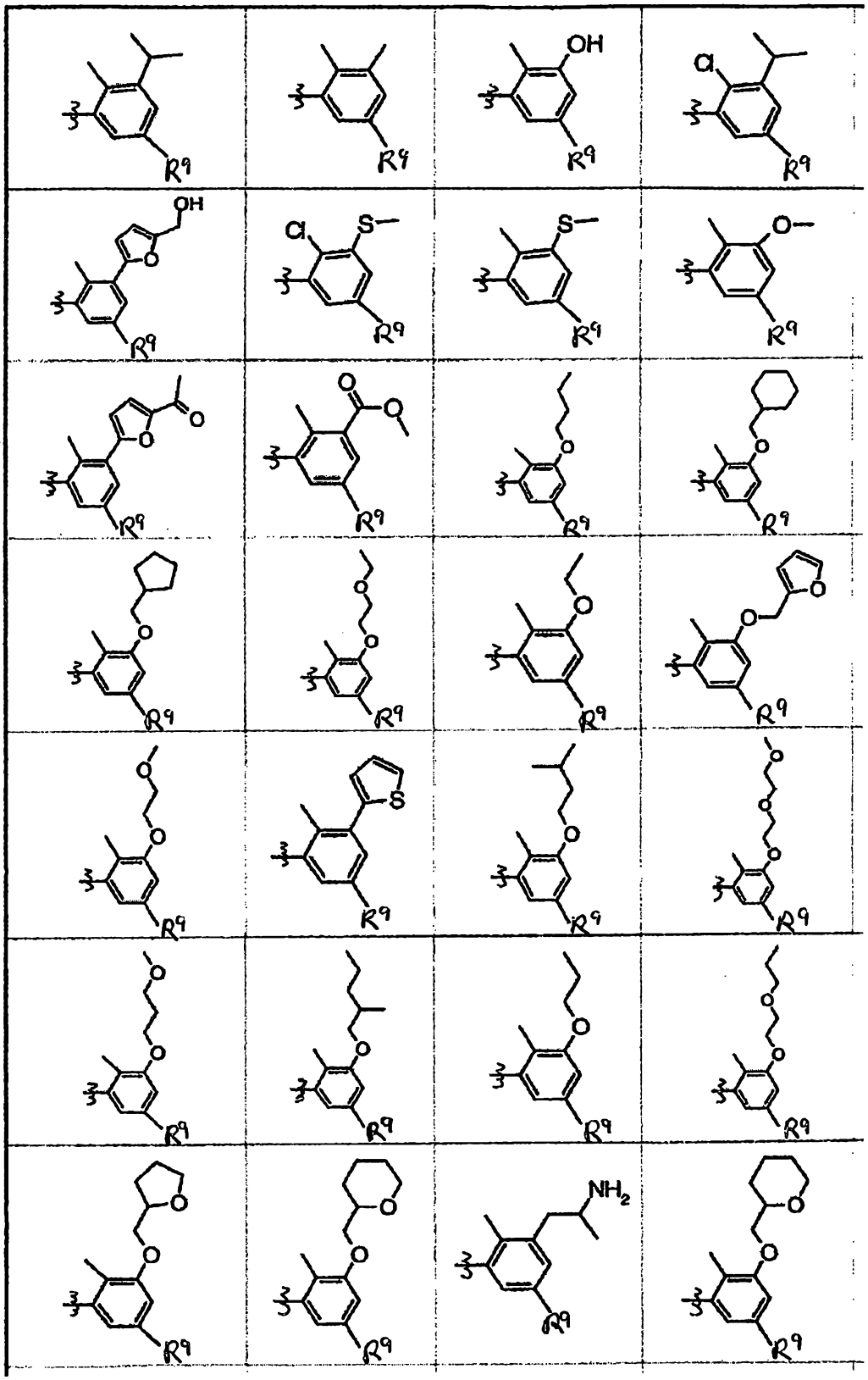
或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥。

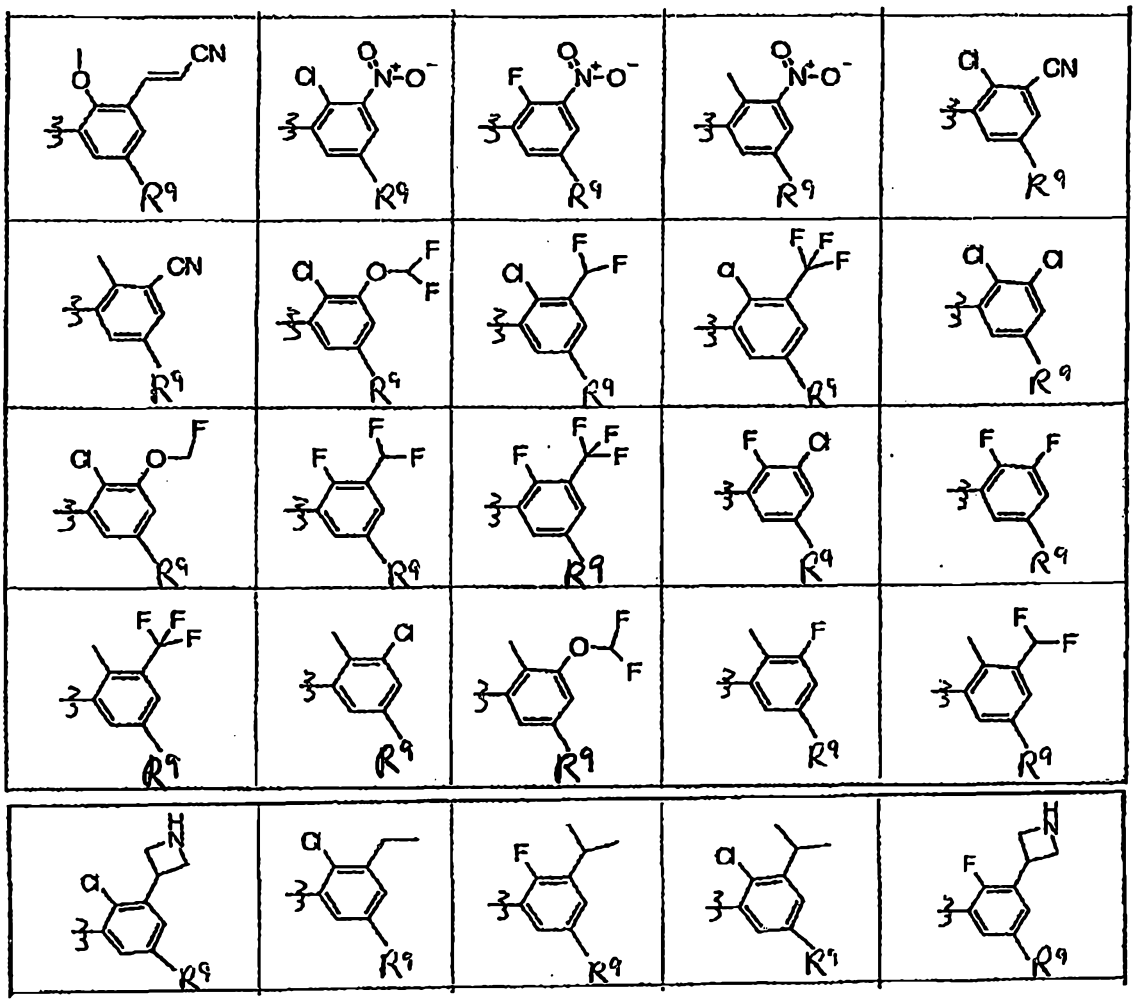
於一些具體實施例中，

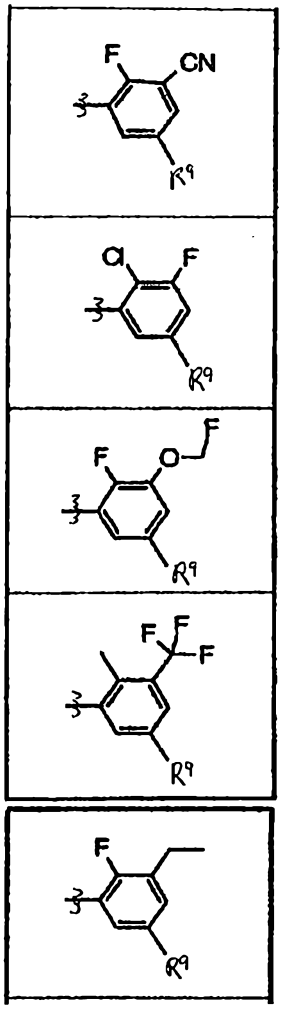


係選自

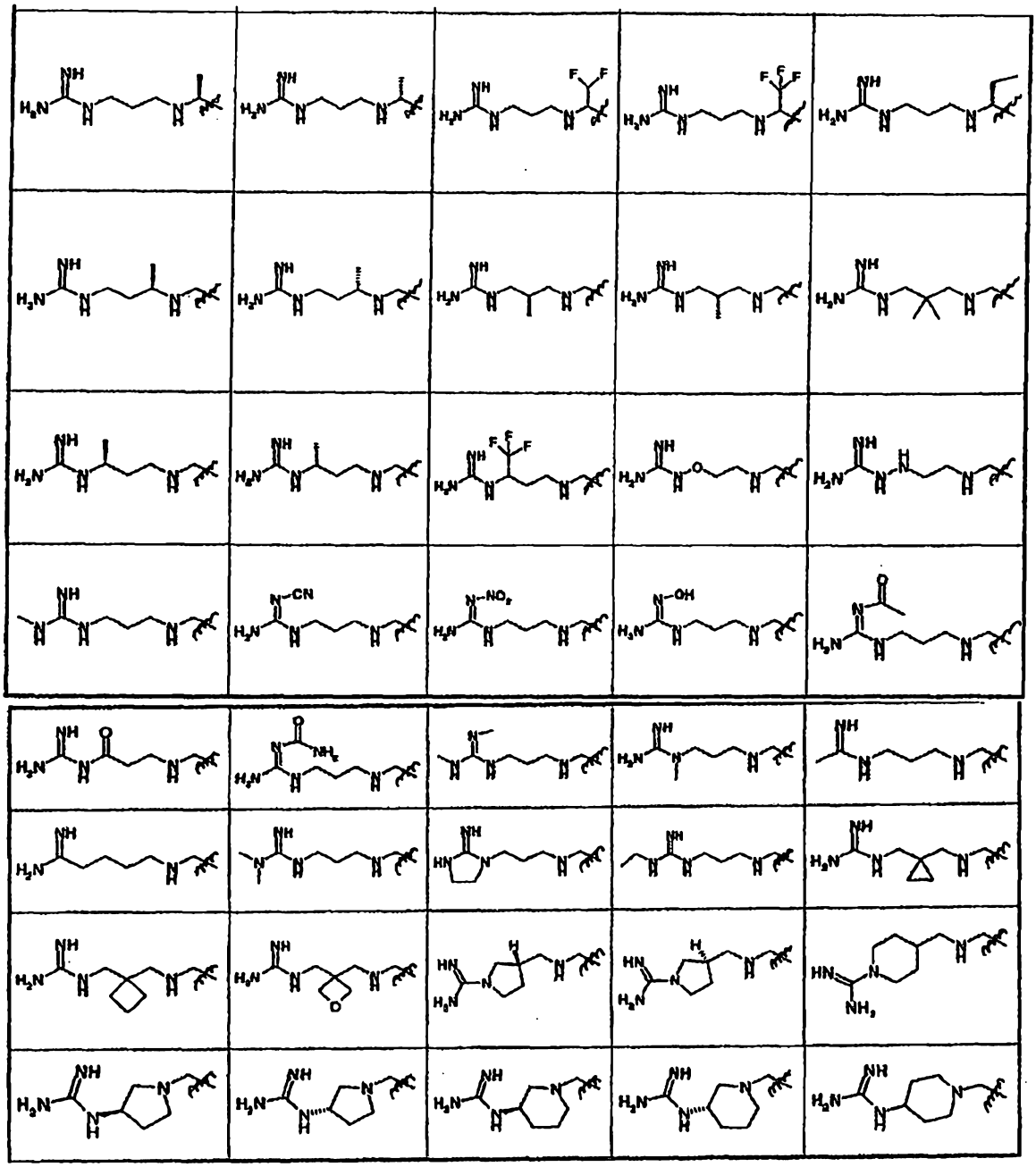




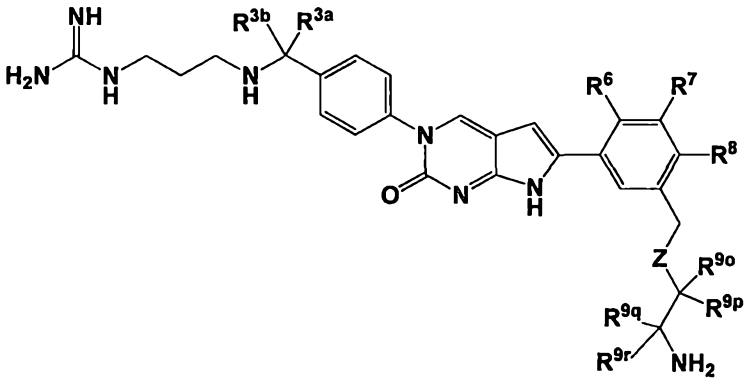




於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^3$ 係選自：



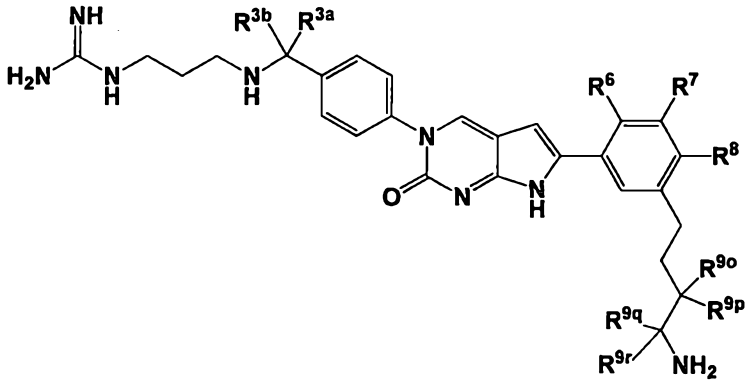
於一些具體實施例，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(F1),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{6}$、$R^{7}$、$R^{8}$、Z、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(F2),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{6}$、$R^{7}$、$R^{8}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

於一些具體實施例中，本發明關於一種式 F1 或 F2 之化合物，或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中

Z 係選自 -O-、$-S(O)_p-$、$-NR^{11}-$、-(C=O)-、$-NR^{11}(C=O)-$、$-(C=O)NR^{11}-$、$-S(O)_pNR^{11}-$、$-NR^{11}S(O)_p-$、

及-$NR^{11}S(O)_pNR^{11}$-；

$R^{3a}$係選自鹵素及-$C_1$-$C_6$烷基；

$R^{3b}$係選自氫、鹵素、-$OCF_3$、-$OCF_2H$、-$OCFH_2$、-$OCH_3$、-$OR^{11}$、-$C_1$-$C_6$烷基、及鹵烷基；

$R^6$、$R^7$、及 $R^8$各獨立地選自(a)氫、(b)F、(c)Cl、(d)Br、(e)I、(f)-$CF_3$、(g)-$CF_2H$、(h)-$CFH_2$、(i)-$OCF_3$、(j)-$OCF_2H$、(k)-$OCFH_2$、(l)-$OCH_3$、(m)-CN、(n)-$N_3$、(o)-$NO_2$、(p)-$NR^{11}R^{11}$、(q)-$NR^{11}(CO)R^{11}$、(r)-$(CO)NR^{11}R^{11}$、(s)-$OR^{11}$、(t)-COH、(u)-$CO(C_1$-$C_8$烷基)、(v)-$COR^{11}$、(w)-$NR^{11}(CNR^{11})NR^{11}R^{11}$、(x)-$S(O)_pR^{11}$、(y)-$NR^{11}S(O)_pR^{11}$、(z)-$SR^{11}$、(aa)-$SCF_3$、(bb)-$C(CF_3)H$-NH-$CHR^{11}R^{11}$、(cc)-$COOR^{11}$、(dd)-$(OCH_2CH_2)_tR^{11}$、(ee)-$(OCH_2CH_2)_tOR^{11}$、(ff)-$C_1$-$C_8$烷基、(gg)-$C_2$-$C_8$烯基、及(hh)-$C_2$-$C_8$炔基；

$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$各獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-$OCF_3$、(d)-$OCH_3$、(e)-$OCF_2H$、(f)-$OCFH_2$、(g)-$OR^{11}$、(h)-$C_1$-$C_8$烷基、and (i)鹵烷基；

$R^{11}$係選自氫、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_2$-$C_6$烯基、-$C_2$-$C_6$炔基、及鹵烷基；

p係0、1、或2；以及

t係0、1、或2。

於一些具體實施例中，本發明關於一種式 F1 之化合物，或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 Z 爲 O；

$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$各獨立地選自 $C_1$-$C_6$烷基及氫；

$R^6$及 $R^8$各獨立地選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、及-$CF_3$；

$R^7$係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OC_1$-$C_6$烷基、-$S(O)_p$-$C_1$-$C_6$烷基、-$OCH_2F$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-$S(O)_p$-$CH_3$、-$S(O)_p$-$CH_2F$、及-$S(O)_p$-$CF_3$；以及

$R^{3a}$係選自鹵素及-$C_1$-$C_6$烷基；

$R^{3b}$係選自氫、鹵素、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$C_1$-$C_6$烷基、及鹵烷基；以及

p係0、1、或2。

於一些具體實施例中，本發明關於一種式 F2 之化合物，或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$各獨立地選自-$C_1$-$C_6$烷基及氫；

$R^6$及 $R^8$各獨立地選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、及-$CF_3$；

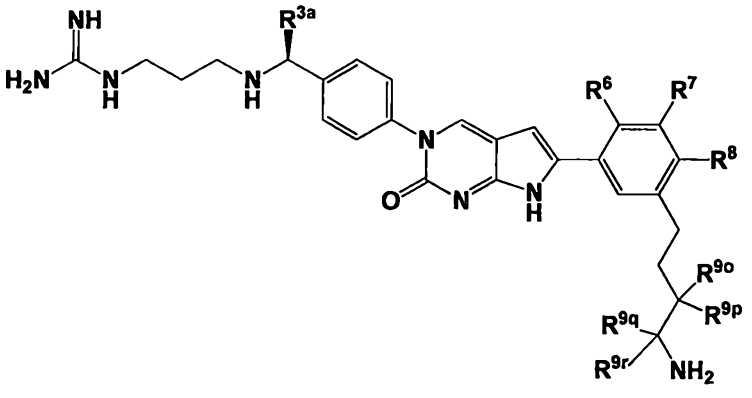
$R^7$係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OC_1$-$C_6$烷基、-$S(O)_p$-$C_1$-$C_6$烷基、-$OCH_2F$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-$S(O)_p$-$CH_3$、-$S(O)_p$-$CH_2F$、及-$S(O)_p$-$CF_3$；以及

$R^{3a}$係選自鹵素及-$C_1$-$C_6$烷基；

$R^{3b}$係選自氫、鹵素、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$C_1$-$C_6$烷基、及鹵烷基；以及

p 係 0、1、或 2。

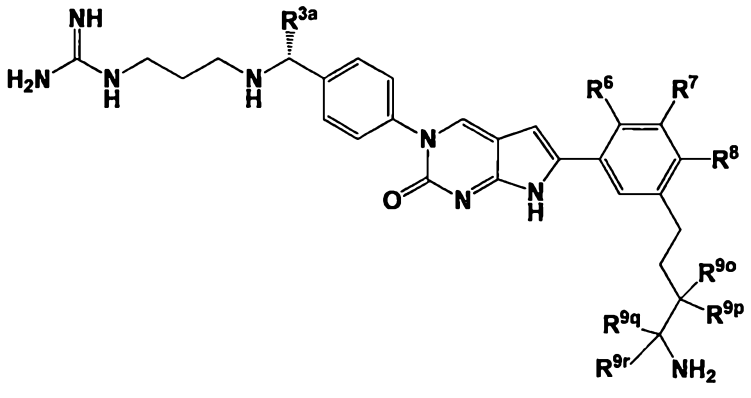
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(G1),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^{6}$、$R^{7}$、$R^{8}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

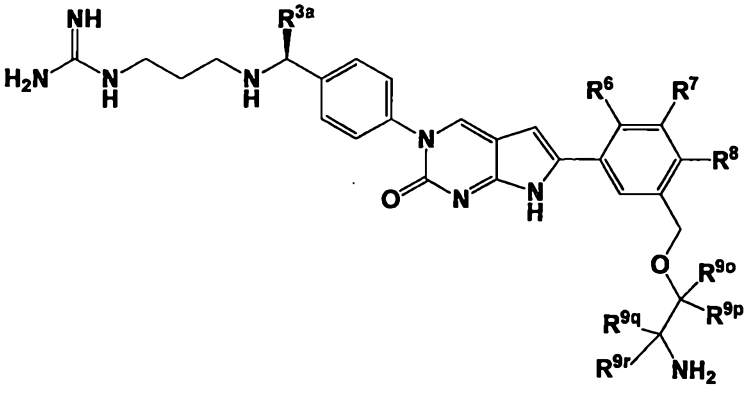
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(G2),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^{6}$、$R^{7}$、$R^{8}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

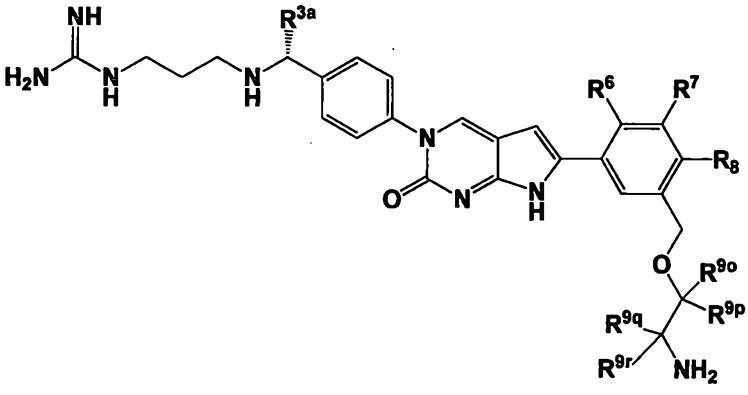
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(G3),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$係如本文所定義者。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(G4),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$係如本文所定義者。

於一些具體實施例中，本發明關於一種式 G1、G2、G3、或 G4 之化合物，或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$各獨立地選自-$C_1$-$C_6$烷基及氫；

$R^6$及 $R^8$各獨立地選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$烷基、

$-CH_2F$、$-CHF_2$、及$-CF_3$；

$R^7$係選自氫、F、Cl、Br、I、$-C_1$-$C_6$烷基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OC_1$-$C_6$烷基、$-S(O)_p$-$C_1$-$C_6$烷基、$-OCH_2F$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、$-S(O)_p-CH_3$、$-S(O)_p-CH_2F$、及$-S(O)_p-CF_3$；以及

$R^{3a}$係選自鹵素及$-C_1$-$C_6$烷基；以及

p係0、1、或2。

於一些具體實施例中，本發明關於一種式G1、G2、G3、或G4之化合物，或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及$R^{9r}$各獨立地選自$-C_1$-$C_6$烷基及氫；

$R^6$係選自氫、F、Cl、Br、I、$-C_1$-$C_6$烷基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、及$-CF_3$；

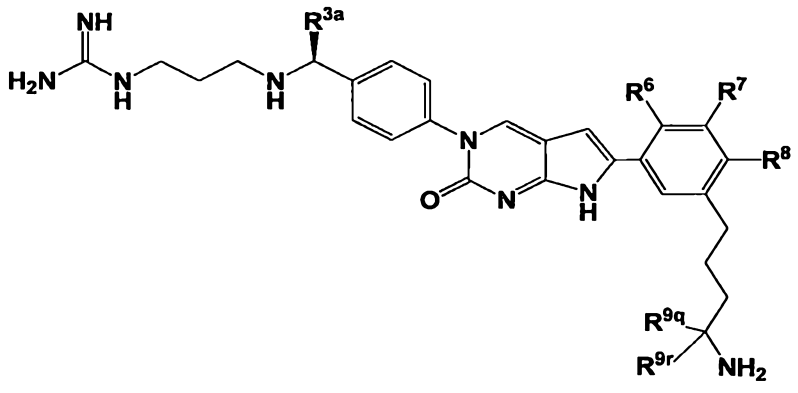
$R^7$係選自氫、F、Cl、Br、I、$-C_1$-$C_6$烷基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OC_1$-$C_6$烷基、$-S(O)_p$-$C_1$-$C_6$烷基、$-OCH_2F$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、$-S(O)_p-CH_3$、$-S(O)_p-CH_2F$、及$-S(O)_p-CF_3$；

$R^8$爲氫；

$R^{3a}$係選自鹵素及$-C_1$-$C_6$烷基；以及

p係0、1、或2。

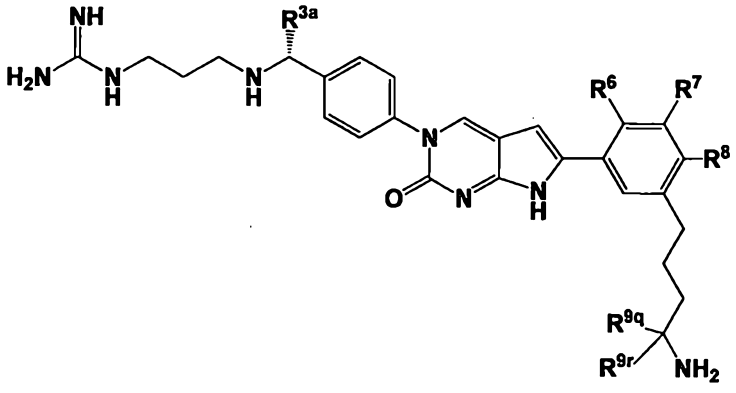
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(H1),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

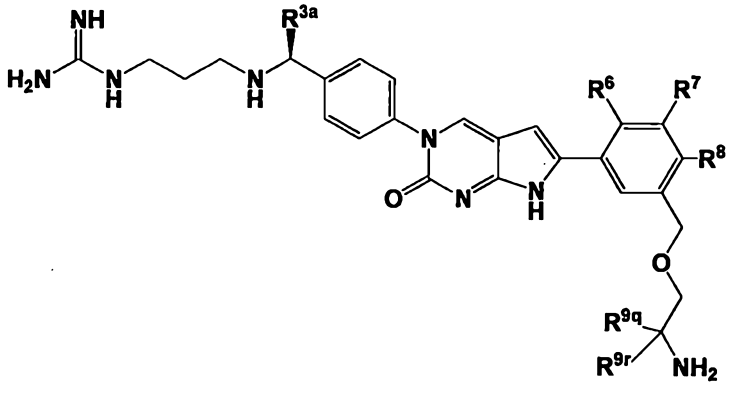
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(H2),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

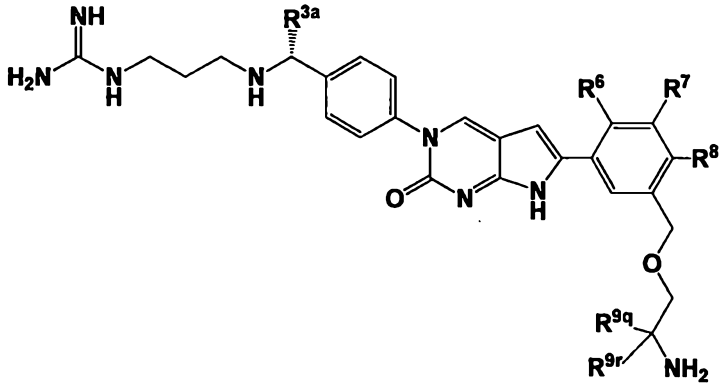
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(H3),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

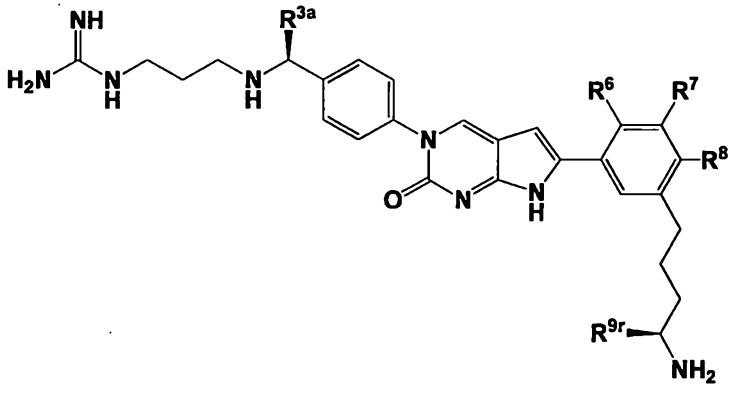
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(H4),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

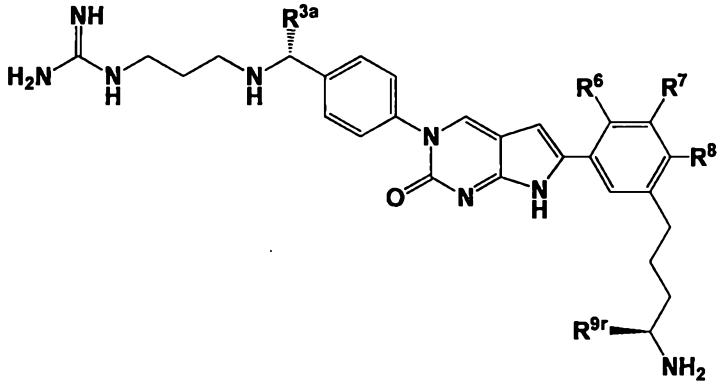
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(H5),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

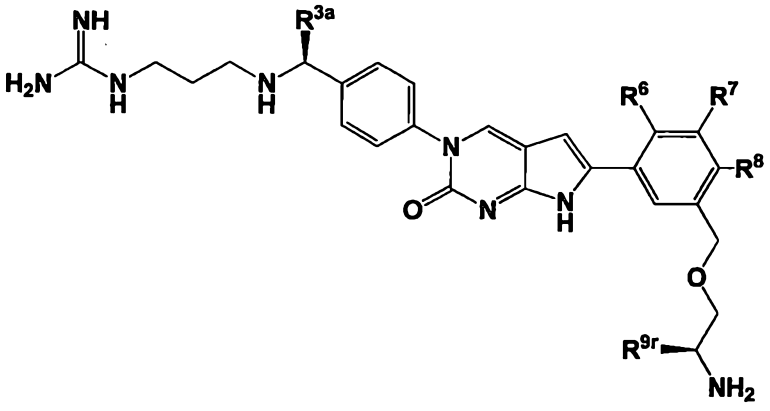
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(H6),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

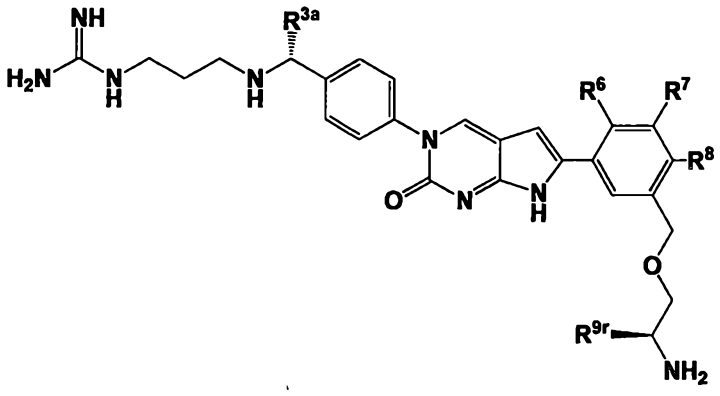
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(H7),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

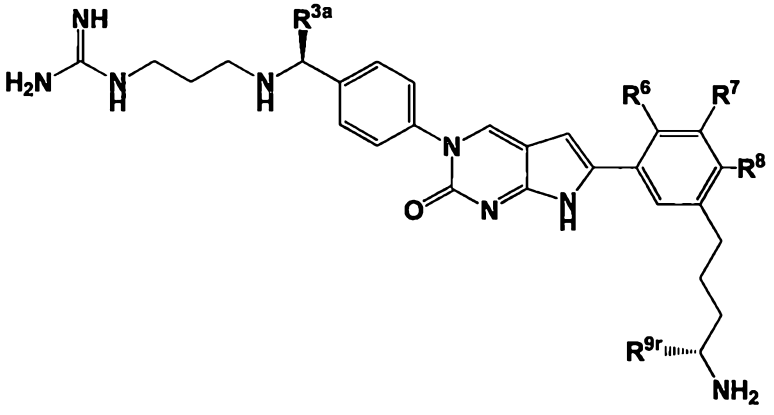
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(H8),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

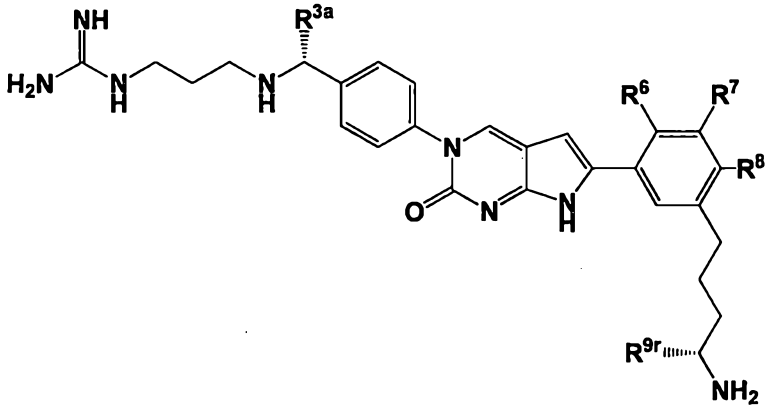
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(H9),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：

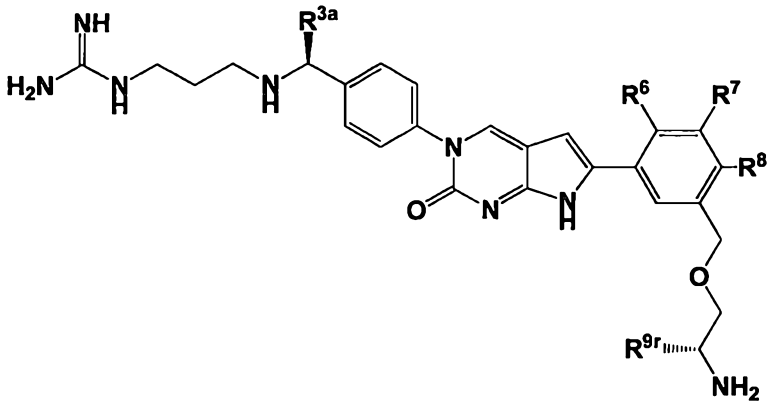


(H10),

其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者，

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥。

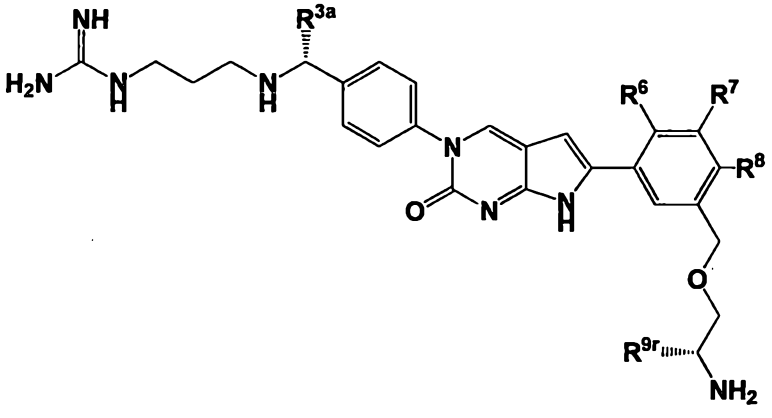
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(H11),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(H12),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、及 $R^{9r}$ 係如本文所定義者。

於一些具體實施例中，本發明關於一種式 H1、H2、H3、或 H4 之化合物，或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{9q}$ 及 $R^{9r}$ 各獨立地選自 -$C_1$-$C_6$ 烷基及氫；

$R^6$ 及 $R^8$ 各獨立地選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$ 烷基、

$-CH_2F$、$-CHF_2$、及$-CF_3$；

$R^7$係選自氫、F、Cl、Br、I、$-C_1$-$C_6$烷基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OC_1$-$C_6$烷基、$-S(O)_p$-$C_1$-$C_6$烷基、$-OCH_2F$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、$-S(O)_p$-$CH_3$、$-S(O)_p$-$CH_2F$、及$-S(O)_p$-$CF_3$；以及

$R^{3a}$係選自鹵素及$-C_1$-$C_6$烷基；以及

p係0、1、或2。

於一些具體實施例中，本發明關於一種式 H1、H2、H3、或 H4 之化合物，或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{9q}$ 及 $R^{9r}$ 各獨立地選自$-C_1$-$C_6$烷基及氫；

$R^6$係選自氫、F、Cl、Br、I、$-C_1$-$C_6$烷基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、及$-CF_3$；

$R^7$係選自氫、F、Cl、Br、I、$-C_1$-$C_6$烷基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OC_1$-$C_6$烷基、$-S(O)_p$-$C_1$-$C_6$烷基、$-OCH_2F$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、$-S(O)_p$-$CH_3$、$-S(O)_p$-$CH_2F$、及$-S(O)_p$-$CF_3$；

$R^8$爲氫；

$R^{3a}$係選自鹵素及$-C_1$-$C_6$烷基；以及

p係0、1、或2。

於一些具體實施例中，本發明關於一種式 H5、H6、H7、H8、H9、H10、H11、或 H12 之化合物，或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{9r}$ 係$-C_1$-$C_6$烷基；

$R^6$係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、及-$CF_3$；

$R^7$係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OC_1$-$C_6$烷基、-$S(O)_p$-$C_1$-$C_6$烷基、-$OCH_2F$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-$S(O)_p$-$CH_3$、-$S(O)_p$-$CH_2F$、及-$S(O)_p$-$CF_3$；

$R^8$爲氫；

$R^{3a}$係選自鹵素及-$C_1$-$C_6$烷基；以及

p係0、1、或2。

於一些具體實施例中，本發明關於一種式 H5、H6、H7、H8、H9、H10、H11、或 H12 之化合物，或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中$R^{9r}$爲-$CH_3$；

$R^6$係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、及-$CF_3$；

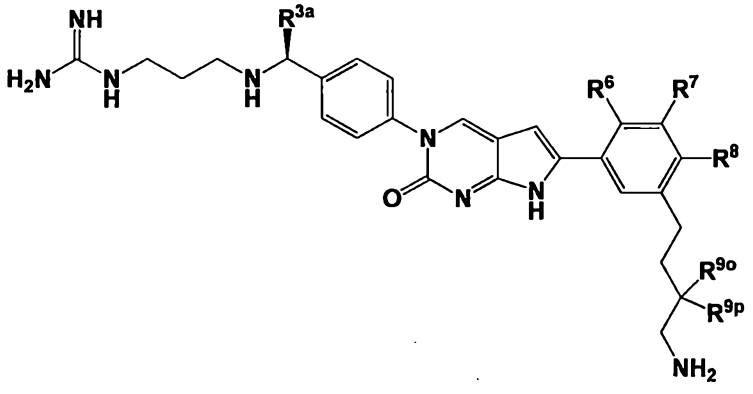
$R^7$係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OC_1$-$C_6$烷基、-$S(O)_p$-$C_1$-$C_6$烷基、-$OCH_2F$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-$S(O)_p$-$CH_3$、-$S(O)_p$-$CH_2F$、及-$S(O)_p$-$CF_3$；

$R^8$爲氫；

$R^{3a}$爲-$CH_3$；以及

p係0、1、或2。

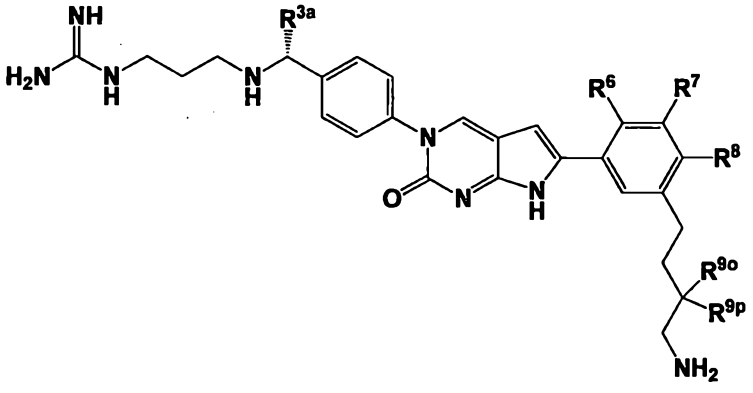
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(I1),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9o}$、及 $R^{9p}$ 係如本文所定義者。

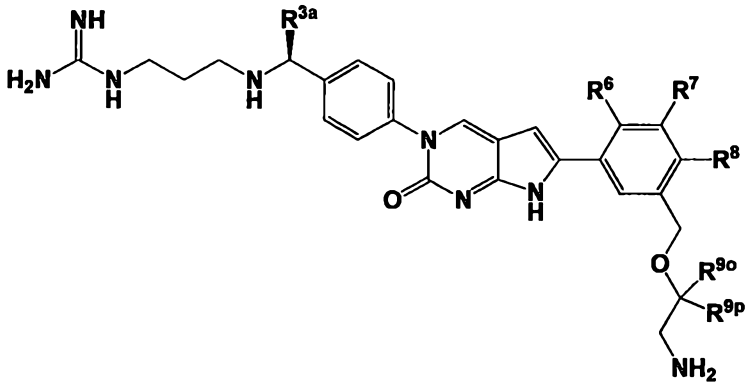
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(I2),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9o}$、及 $R^{9p}$ 係如本文所定義者。

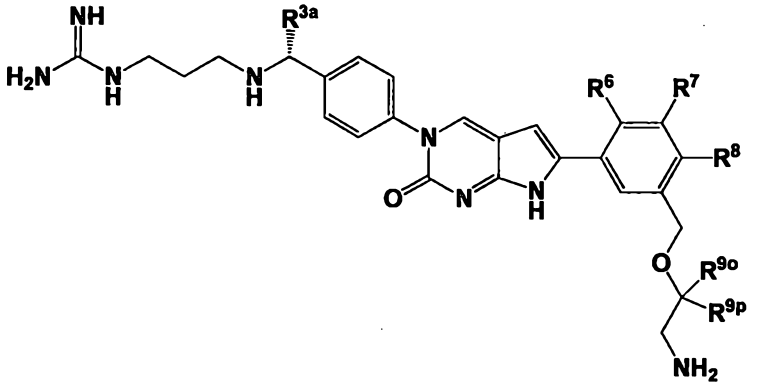
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(I3),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9o}$、及 $R^{9p}$ 係如本文所定義者。

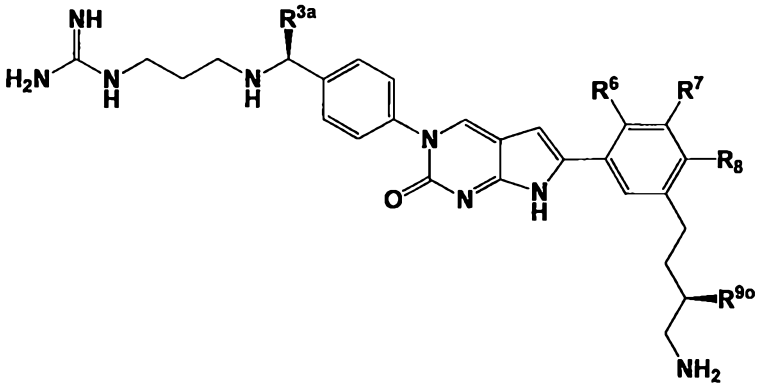
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(I4),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^{9o}$、及 $R^{9p}$ 係如本文所定義者。

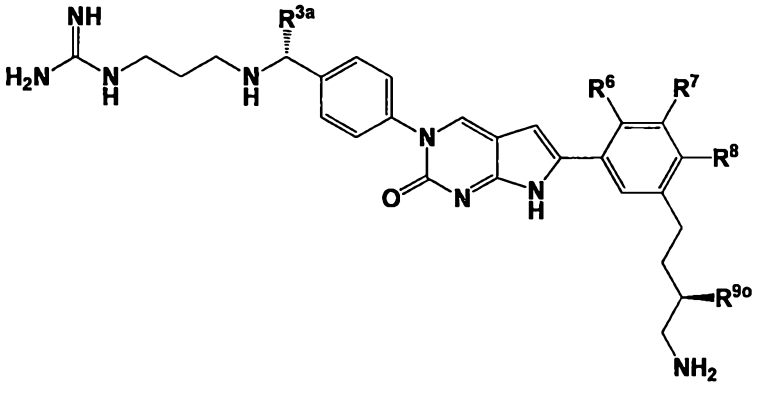
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(I5),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、及 $R^{9o}$ 係如本文所定義者。

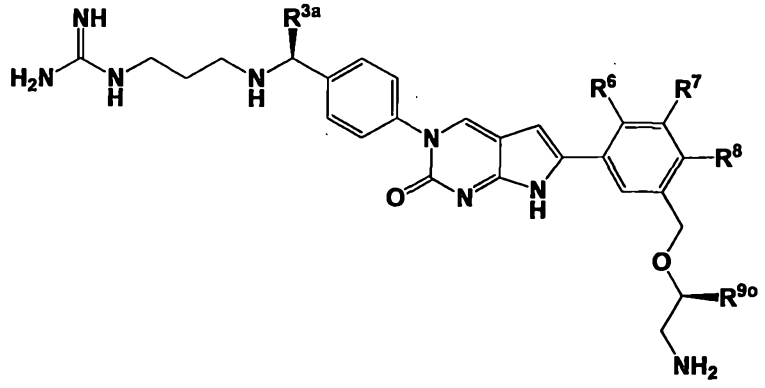
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(I6),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、及 $R^{9o}$ 係如本文所定義者。

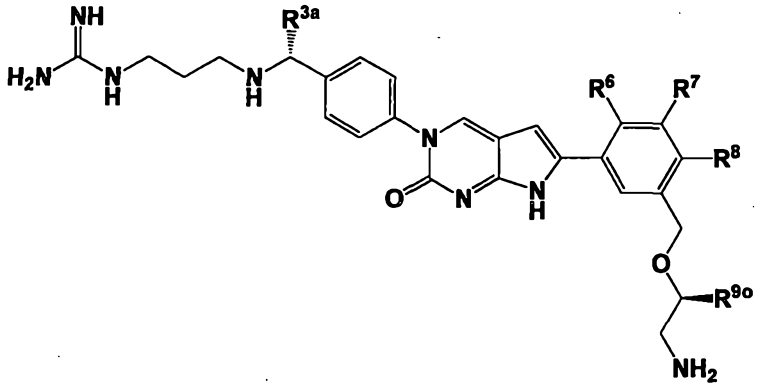
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(I7),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、及 $R^{9o}$ 係如本文所定義者。

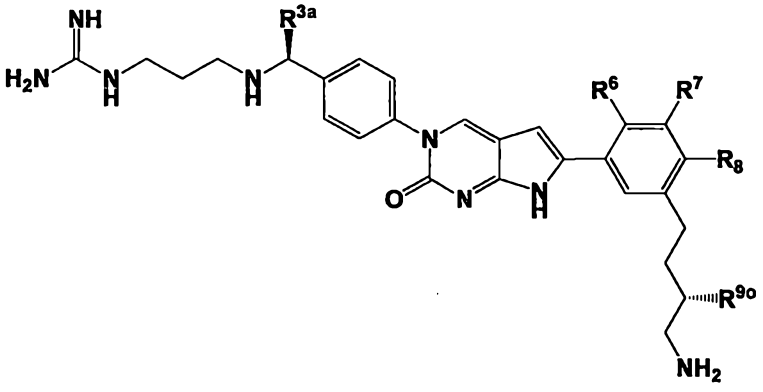
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(I8),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、及 $R^{9o}$ 係如本文所定義者。

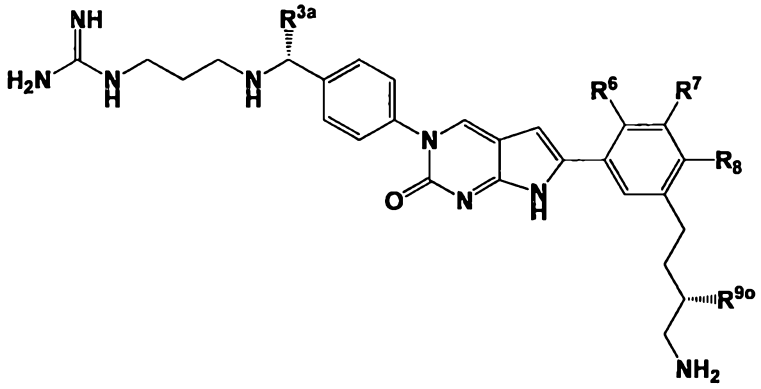
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(I9),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、及 $R^{9o}$ 係如本文所定義者。

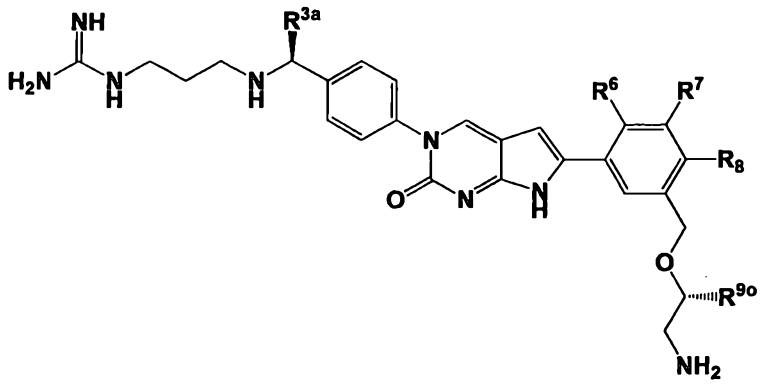
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(I10),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、及 $R^{9o}$ 係如本文所定義者。

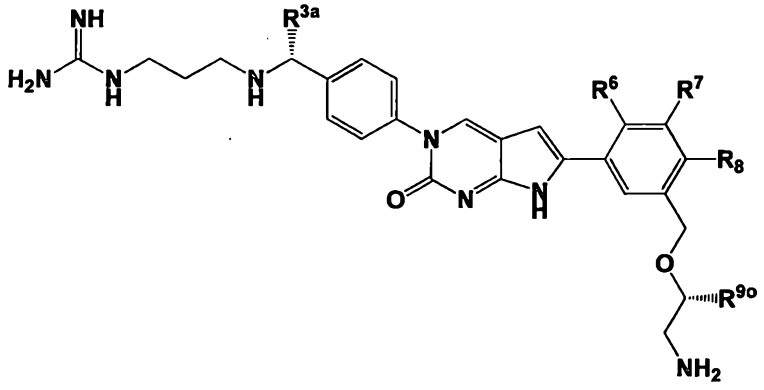
於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(I11),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、及 $R^{9o}$ 係如本文所定義者。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物，其具有下式：



(I12),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{3a}$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、及 $R^{9o}$ 係如本文所定義者。

於一些具體實施例中，本發明關於一種式 I1、I2、I3、或 I4 之化合物，或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中 $R^{9o}$ 及 $R^{9p}$ 各獨立地選自 -$C_1$-$C_6$ 烷基及氫；

$R^6$ 及 $R^8$ 各獨立地選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$ 烷基、

$-CH_2F$、$-CHF_2$、及$-CF_3$；

$R^7$係選自氫、F、Cl、Br、I、$-C_1$-$C_6$烷基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OC_1$-$C_6$烷基、$-S(O)_p$-$C_1$-$C_6$烷基、$-OCH_2F$、$OCHF_2$、$-OCF_3$、$S(O)_p$-$CH_3$、$-S(O)_p$-$CH_2F$、及$-S(O)_p$-$CF_3$；以及

$R^{3a}$係選自鹵素及$-C_1$-$C_6$烷基；以及

p係0、1、或2。

於一些具體實施例中，本發明關於一種式I1、I2、I3、或I4之化合物，或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中$R^{9o}$及$R^{9p}$各獨立地選自$-C_1$-$C_6$烷基及氫；

$R^6$係選自氫、F、Cl、Br、I、$C_1$-$C_6$烷基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、及$-CF_3$；

$R^7$係選自氫、F、Cl、Br、I、$-C_1$-$C_6$烷基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OC_1$-$C_6$烷基、$-S(O)_p$-$C_1$-$C_6$烷基、$-OCH_2F$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、$-S(O)_p$-$CH_3$、$-S(O)_p$-$CH_2F$、及$-S(O)_p$-$CF_3$；

$R^8$爲氫；

$R^{3a}$係選自鹵素及$-C_1$-$C_6$烷基；以及

p係0、1、或2。

於一些具體實施例中，本發明關於一種式I5、I6、I7、I8、I9、I10、I11、或I12之化合物，或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中$R^{9o}$爲$-C_1$-$C_6$烷基；

$R^6$係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、及-$CF_3$；

$R^7$係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OC_1$-$C_6$烷基、-$S(O)_p$-$C_1$-$C_6$烷基、-$OCH_2F$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-$S(O)_p$-$CH_3$、-$S(O)_p$-$CH_2F$、及-$S(O)_p$-$CF_3$；

$R^8$爲氫；

$R^{3a}$係選自鹵素及-$C_1$-$C_6$烷基；以及

p係0、1、或2。

於一些具體實施例中，本發明關於一種式I5、I6、I7、I8、I9、I10、I11、或I12之化合物，或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中$R^{9o}$爲-$CH_3$；

$R^6$係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、及-$CF_3$；

$R^7$係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OC_1$-$C_6$烷基、-$S(O)_p$-$C_1$-$C_6$烷基、-$OCH_2F$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-$S(O)_p$-$CH_3$、-$S(O)_p$-$CH_2F$、及-$S(O)_p$-$CF_3$；

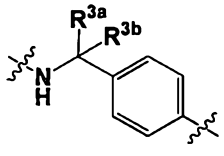
$R^8$爲氫；

$R^{3a}$爲-$CH_3$；以及

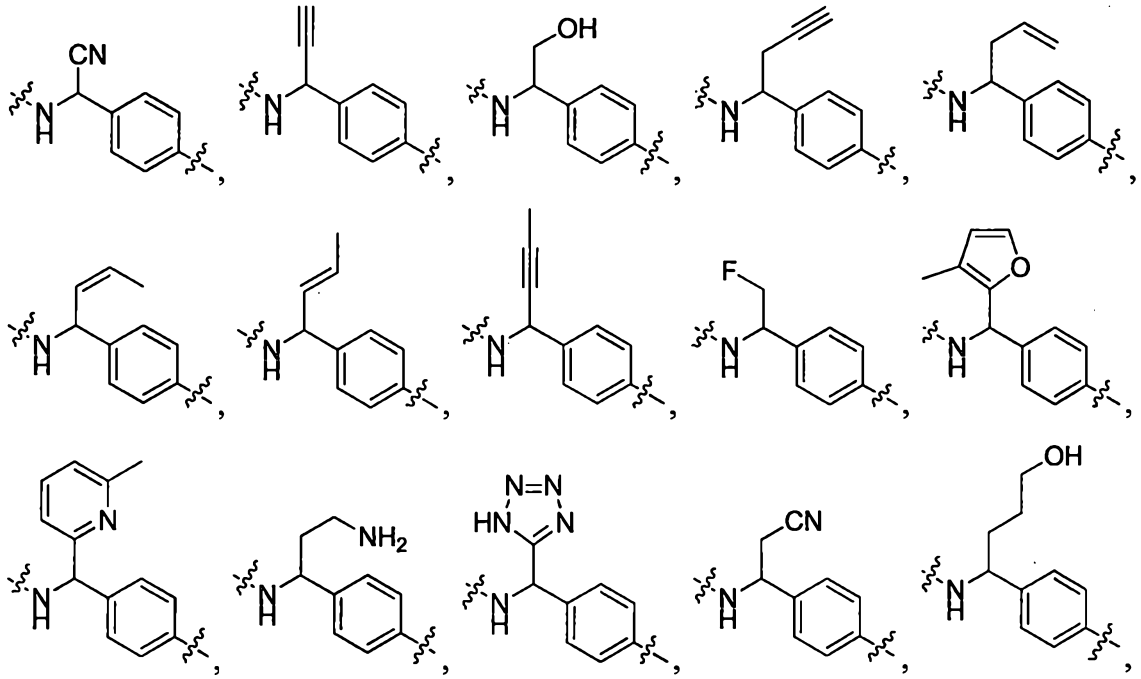
p係0、1、或2。

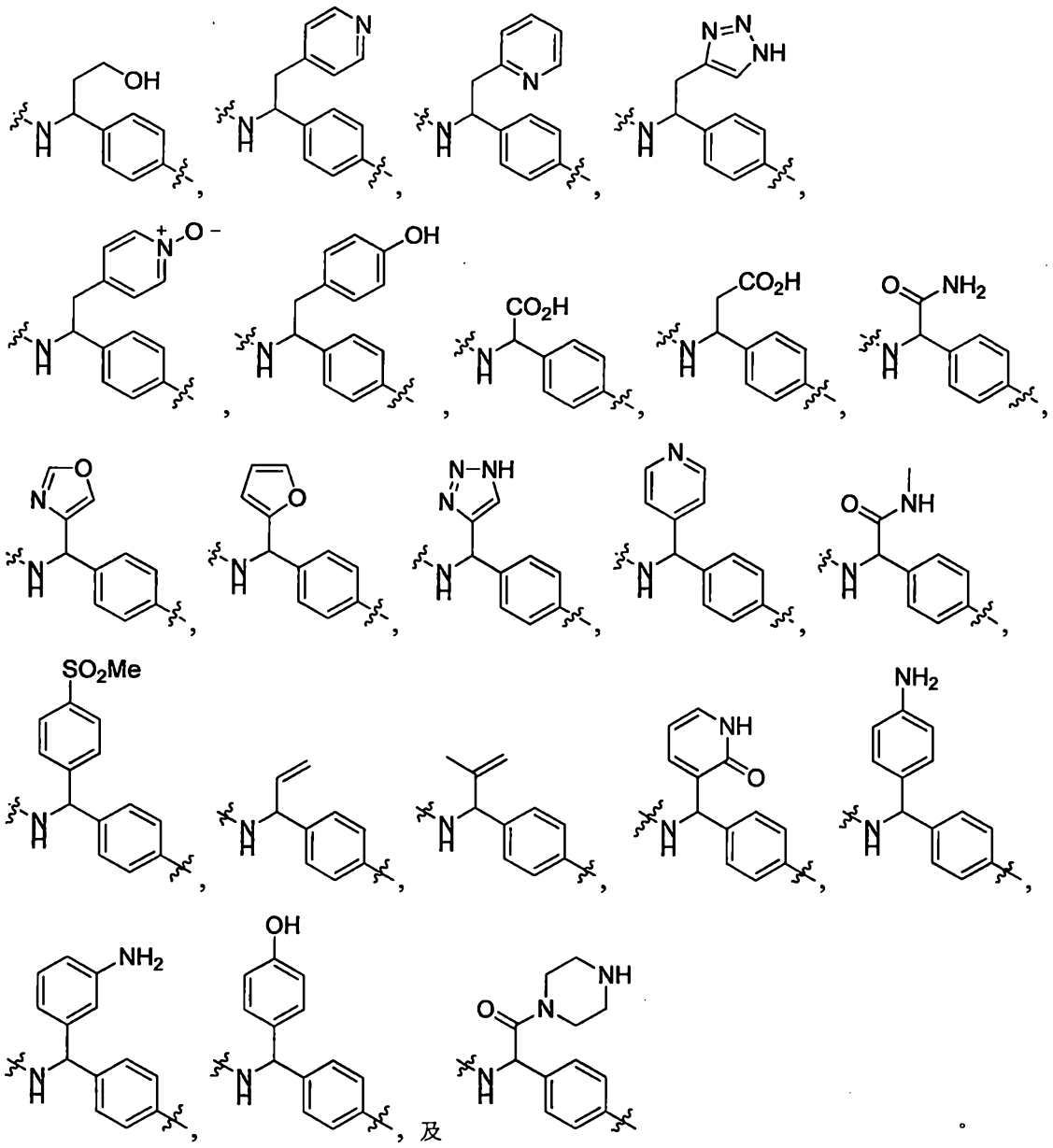
於一些具體實施例中，本發明關於一種式IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XXa、XXa1、Va、VIa、

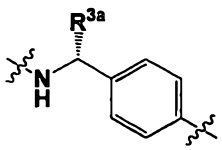
VIIa、VIIIa、IXa、Xa、XIa、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XXb、XXb1、XIIa、XIIIa、XIVa、XVa、XVIa、XVIIa、XVIIIa、F1、或 F2 之化合物，或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中

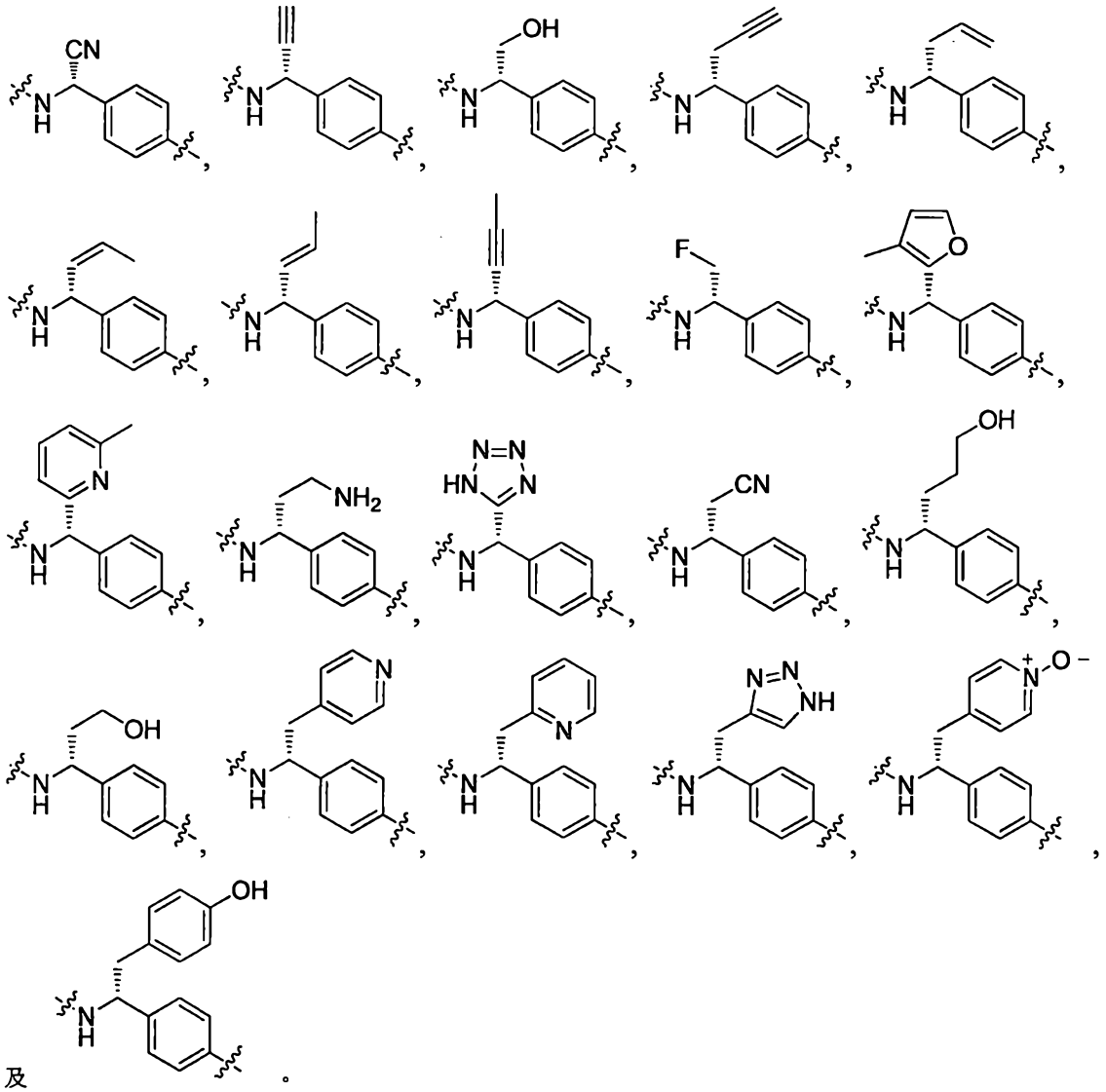


部分($R^{3b}$為 H)係選自：



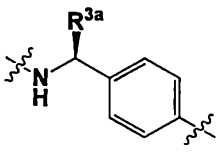


於一些具體實施例中，本發明關於一種式 F1($R^{3b}$ 爲 H)、F2($R^{3b}$ 爲 H)、G2、G4、H2、H4、H6、H8、H10、H12、I2、I4、I6、I8、I10、或 I12 之化合物，或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中  部分係選自：

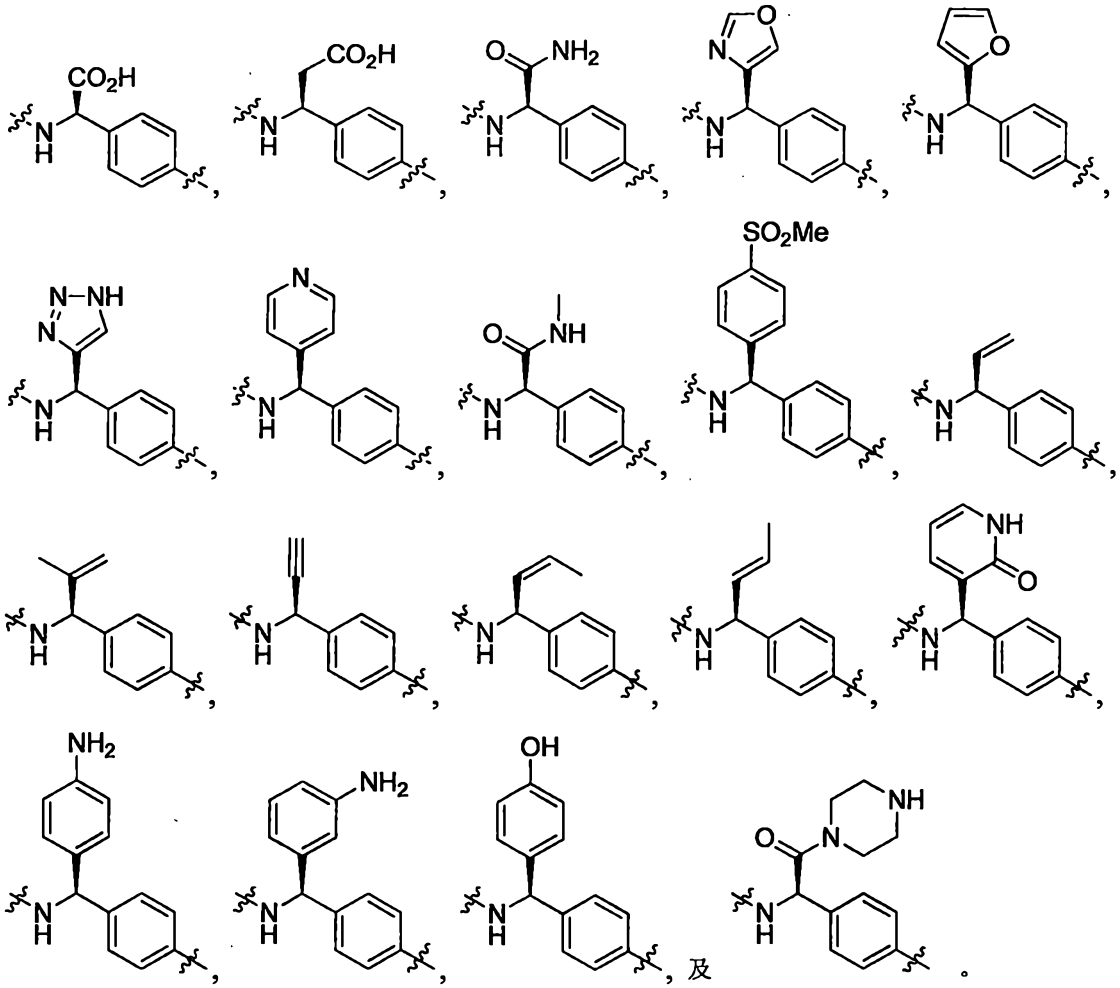


及 。

於一些具體實施例中，本發明關於一種式 F1($R^{3b}$ 爲 H)、F2($R^{3b}$ 爲 H)、G1、G3、H1、H3、H5、H7、H9、H11、I1、I3、I5、I7、I9、或 I11 之化合物，或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其中



部分係選自：



於一些具體實施例中，本發明關於一種根據表 1、表 2、表 2a、及表 2aa 之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥。

於一些具體實施例中，本發明關於一種與核糖體結合之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥。於一些具體實施例中，核糖體爲細菌核糖體。

於一些具體實施例中，本發明關於一種醫藥組成物，其包含本發明之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，以及醫藥上可接受地載體。於一些具體實施例中，本發明關於一種本

發明之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥以及遞送彼之手段。

於一些具體實施例中，本發明關於一種治療人或動物中之疾病、預防人或動物中之疾病或降低人或動物中之疾病狀態風險之方法，其包含投予有效含量之本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥至需要彼之人或動物。

於一些具體實施例中，本發明關於一種治療、預防、或降低人或動物中微生物感染之方法其包含投予有效含量之本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥至人或動物。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥之用途，其係用於製造用於預防、治療、或降低人或動物中之微生物感染之藥劑。

於一些具體實施例中，本發明關於一種化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其係用於治療、預防、或降低人或動物中之微生物感染。

於一些具體實施例中，本發明關於一種治療人或動物中之微生物感染、預防人或動物中之微生物感染、或降低人或動物中之微生物感染風險之方法，其包含投予有效含量之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥至人或動物，其中該微生

物感染係由下示之一或多種微生物所引起：不動桿菌屬(鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumanni*))、狄氏類桿菌(*Bacteroides distasonis*)、鬆脆桿菌(*Bacteroides fragilis*)、卵形擬桿菌(*Bacteroides ovatus*)、多形類桿菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、單形類桿菌(*Bacteroides uniformis*)、普通類桿菌(*Bacteroides vulgatus*)、檸檬酸桿菌(*Citrobacter freundii*)、克氏檸檬酸桿菌(*Citrobacter koser*)、梭狀樣梭菌(*Clostridium clostridioforme*)、產氣莢膜梭狀芽孢桿菌(*Clostridium perfringens*)、產氣腸桿菌(*Enterobacter aerogenes*)、陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*)、糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*)、腸球菌屬(*Enterococcus spp.*)(具萬古黴素敏感性的及具萬古黴素抗藥性的分離株)、大腸桿菌(*Escherichia coli.*)(包括 ESBL 及 KPC 產生性分離株)、遲緩真桿菌(*Eubacterium lentum*)、梭桿菌屬(*Fusobacterium spp.*)、流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)(包括 β-內醯胺酶陽性分離株)、副流感嗜血桿菌(*Haemophilus parainfluenzae*)、克雷伯氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)(包括 ESBL 及 KPC 產生性分離株)、產酸克雷伯菌(*Klebsiella oxytoca*)(包括 ESBL 及 KPC 產生性分離株)、嗜肺性退伍軍人桿菌(*Legionella pneumophilia*)、黏膜莫拉克氏菌(*Moraxella catarrhalis*)、摩根氏摩根菌(*Morganella morganii*)、黴漿菌屬(*Mycoplasma spp.*)、消化鏈球菌屬(*Peptostreptococcus spp.*)、不解糖卟啉單胞菌(*Porphyromonas*

*asaccharolytica*)、二路普雷沃爾菌(*Prevotella bivia*)、奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*)、普通變型桿菌(*Proteus vulgaris*)、雷氏普威登斯菌(*Providencia rettgeri*)、普威登斯菌腸桿菌(*Providencia stuartii*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、沙雷氏桿菌(*Serratia marcescens*)、咽峽炎鏈球菌(*Streptococcus anginosus*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)(具二甲苯青黴素敏感性的及具二甲苯青黴素抗藥性的分離株)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)(具二甲苯青黴素敏感性的及具二甲苯青黴素抗藥性的分離株)、嗜麥芽窄食單胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)、星座鏈球菌(*Streptococcus constellatus*)、肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)(具二甲苯青黴素敏感性的及具二甲苯青黴素抗藥性的分離株)、化膿性鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)、或化膿性鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)。

於一些具體實施例中本發明關於一種治療人或動物中之微生物感染、預防人或動物中之微生物感染、或降低人或動物中之微生物感染風險之方法，其包含投予有效含量之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥至人或動物，其中該感染可由下示之一或多種微生物所引起或與下示之一或多種微生物相關：不動桿菌屬(鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumanni*))、狄氏類桿菌(*Bacteroides distasonis*)、鬆脆桿

菌 (*Bacteroides fragilis*)、卵形擬桿菌 (*Bacteroides ovatus*)、多形類桿菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、單形類桿菌(*Bacteroides uniformis*)、普通類桿菌(*Bacteroides vulgatus*)、檸檬酸桿菌(*Citrobacter freundii*)、克氏檸檬酸桿菌 (*Citrobacter koser*)、梭狀樣梭菌 (*Clostridium clostridioforme*)、產氣莢膜梭狀芽孢桿菌(*Clostridium perfringens*)、產氣腸桿菌(*Enterobacter aerogenes*)、陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*)、糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*)、腸球菌屬 (*Enterococcus spp.*)、大腸桿菌 (*Escherichia coli.*)、遲緩真桿菌(*Eubacterium lentum*)、梭桿菌屬(*Fusobacterium spp.*)、流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)、副流感嗜血桿菌 (*Haemophilus parainfluenzae*)、克雷伯氏肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、產酸克雷伯菌(*Klebsiella oxytoca*)、嗜肺性退伍軍人桿菌(*Legionella pneumophilia*)、黏膜莫拉克氏菌 (*Moraxella catarrhalis*)、摩根氏摩根菌 (*Morganella morganii*)、黴漿菌屬(*Mycoplasma spp.*)、消化鏈球菌屬 (*Peptostreptococcus spp.*)、不解糖卟啉單胞菌 (*Porphyromonas asaccharolytica*)、二路普雷沃爾菌 (*Prevotella bivia*)、奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*)、普通變型桿菌 (*Proteus vulgaris*)、雷氏普威登斯菌 (*Providencia rettgeri*)、普威登斯菌腸桿菌(*Providencia stuartii*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、沙雷氏桿菌 (*Serratia marcescens*)、咽峽炎鏈球菌 (*Streptococcus*

*anginosus*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、嗜麥芽窄食單胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)、星座鏈球菌(*Streptococcus constellatus*)、肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、化膿性鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)、及化膿性鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)。

於一些具體實施例中，本發明關於一種方法，其中該感染係由選自下列之一或多種好氧及兼性革蘭氏陽性微生物或與選自下列之一或多種好氧及兼性革蘭氏陽性微生物有關：金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、腸球菌屬(*Enterococcus spp.*)、無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)、化膿性鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)、及表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)。

於一些具體實施例中，本發明關於一種方法，其中該感染係由選自下列之一或多種好氧及兼性革蘭氏陰性微生物或與選自下列之一或多種好氧及兼性革蘭氏陰性微生物有關：大腸桿菌(*Escherichia coli.*)、流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)、克雷伯氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、檸檬酸桿菌(*Citrobacter freundii*)、產氣腸桿菌(*Enterobacter aerogenes*)、陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*)、摩根氏摩根菌(*Morganella morganii*)、沙雷氏桿菌(*Serratia marcescens*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas*

*aeruginosa*)、鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumanni*)、黏膜莫拉克氏菌(*Moraxella catarrhalis*)、奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*)、克氏檸檬酸桿菌(*Citrobacter koseri*)、副流感嗜血桿菌(*Haemophilus parainfluenzae*)、產酸克雷伯菌(*Klebsiella oxytoca*)、普通變型桿菌(*Proteus vulgaris*)、雷氏普威登斯菌(*Providencia rettgeri*)、及普威登斯菌腸桿菌(*Providencia stuartii*)。

於一些具體實施例中，本發明關於一種方法，其中該感染係由選自下列之一或多種厭氧微生物或與選自下列之一或多種厭氧微生物有關：鬆脆桿菌(*Bacteroides fragilis*)、狄氏類桿菌(*Bacteroides distasonis*)、卵形擬桿菌(*Bacteroides ovatus*)、多形類桿菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、單形類桿菌(*Bacteroides uniformis*)、梭狀樣梭菌(*Clostridium clostridioforme*)、遲緩真桿菌(*Eubacterium lentum*)、消化鏈球菌屬(*Peptostreptococcus spp.*)、不解糖卟啉單胞菌(*Porphyromonas asaccharolytica*)、二路普雷沃爾菌(*Prevotella bivia*)、普通類桿菌(*Bacteroides vulgatus*)、產氣莢膜梭狀芽孢桿菌(*Clostridium perfringens*)、及梭桿菌屬(*Fusobacterium spp.*)。

於一些具體實施例中，本發明關於一種方法，其中微生物腸球菌屬(*Enterococcus spp.*)係選自具萬古黴素敏感性的分離株及具萬古黴素抗藥性的分離株。

於一些具體實施例中，本發明關於一種方法，其中微

生物大腸桿菌(Escherichia coli.)係選自廣效性 β-內醯胺酶(ESBL)產生性分離株以及克雷伯氏肺炎桿菌碳青黴烯酶(KPC)產生性分離株。

於一些具體實施例中，本發明關於一種方法，微生物流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)爲 β-內醯胺酶陽性分離株。

於一些具體實施例中，本發明關於一種方法，其中微生物克雷伯氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)係選自廣效性 β-內醯胺酶(ESBL)產生性分離株以及克雷伯氏肺炎桿菌碳青黴烯酶(KPC)產生性分離株。

於一些具體實施例中，本發明關於一種方法，其中微生物產酸克雷伯菌(*Klebsiella oxytoca*)係選自廣效性 β-內醯胺酶(ESBL)產生性分離株以及克雷伯氏肺炎桿菌碳青黴烯酶(KPC)產生性分離株。

於一些具體實施例中，本發明關於一種方法，其中微生物金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)係選自具二甲苯青黴素敏感性的分離株以及具二甲苯青黴素抗藥性的分離株。

於一些具體實施例中，本發明關於一種方法，其中微生物表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)係選自具二甲苯青黴素敏感性的分離株以及具二甲苯青黴素抗藥性的分離株。

於一些具體實施例中，本發明關於一種方法，其中微生物肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)係選自具青黴

素敏感性的分離株以及具青黴素抗藥性的分離株。

於一些具體實施例中本發明關於一種治療人或動物中之微生物感染、預防人或動物中之微生物感染、或降低人或動物中之微生物感染風險之方法，其包含投予有效含量之本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥至人或動物，或一種關於本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥之用於製造治療人或動物中之微生物感染、預防人或動物中之微生物感染、或降低人或動物中之微生物感染風險的藥劑之用途，

其中微生物感染係選自下列群組：

皮膚感染、革蘭氏陽性菌感染、革蘭氏陰性菌感染、院內感染肺炎、社區性肺炎、後病毒肺炎、院內肺炎/呼吸器相關肺炎、呼吸道感染諸如慢性呼吸道感染(CRTI)，急性骨盆器官感染、複雜性皮膚及皮膚結構感染、皮膚及軟組織感染(SSTI)包括單純性(uncomplicated)皮膚及軟組織感染(uSSTI)及複雜性皮膚及軟組織感染、腹部感染、複雜性腹腔內感染、泌尿道感染、菌血症、敗血症、心內膜炎、動靜脈廔管感染、血管通路感染、腦膜炎、外科手術預防性(surgical prophylaxis)、腹膜感染、骨髓炎(bone infection)、關節感染、抗藥性金黃色葡萄球菌感染、萬古黴素抗藥性腸球菌感染、利奈唑胺(linezolid)抗藥性有機體感染、炭疽桿菌感染、土倫病法蘭西斯氏菌感染、鼠疫桿菌感染、以及結核病。

本發明之化合物可用於，例如治療可能由具上述微生物敏感性的分離株所引起之中度至重度感染之患者。

於一些具體實施例中，本發明關於一種治療人或動物中之複雜性腹腔內感染、預防人或動物中之複雜性腹腔內感染、或降低人或動物中之複雜性腹腔內感染風險之方法，其包含投予有效含量之本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥至人或動物，或關於一種本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥之用於製造治療人或動物中之複雜性腹腔內感染、預防人或動物中之複雜性腹腔內感染、或降低人或動物中之複雜性腹腔內感染風險的藥劑之用途，

於一些具體實施例中，複雜性內-腹部感染係選自諸如肇因於大腸桿菌(*Escherichia coli.*)、梭狀樣梭菌(*Clostridium clostridioforme*)、遲緩真桿菌(*Eubacterium lentum*)、消化鏈球菌屬(*Peptostreptococcus spp.*)、鬆脆桿菌(*Bacteroides fragilis*)、狄氏類桿菌(*Bacteroides distasonis*)、卵形擬桿菌(*Bacteroides ovatus*)、多形類桿菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、單形類桿菌(*Bacteroides uniformis*)、咽峽炎鏈球菌(*Streptococcus anginosus*)、星座鏈球菌(*Streptococcus constellatus*)、糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*)、奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*)、或產氣莢膜梭狀芽孢桿菌(*Clostridium perfringens*)之膿瘍的多重微生物感染。

於一些具體實施例中，本發明關於一種治療、預防、或降低人或動物中之複雜性皮膚及皮膚結構感染(cSSSI，亦稱爲急性細菌性皮膚及皮膚結構感染或 ABSSSI)風險之方法其包含投予有效含量之本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥至人或動物，或關於一種本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥之用於製造治療、預防、或降低人或動物中之複雜性皮膚及皮膚結構感染風險的藥劑之用途，

於一些具體實施例中，複雜性皮膚及皮膚結構感染係選自肇因於金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*) (具二甲苯青黴素敏感性的及具二甲苯青黴素抗藥性的分離株s)、無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)、化膿性鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)、大腸桿菌(*Escherichia coli.*)、克雷伯氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*)，鬆脆桿菌(*Bacteroides fragilis*)、消化鏈球菌屬(*Peptostreptococcus species*)、不解糖卟啉單胞菌(*Porphyromonas asaccharolytica*)、或二路普雷沃爾菌(*Prevotella bivia*)之無骨髓炎的糖尿病足感染。

於一些具體實施例中，本發明關於一種治療、預防、或降低人或動物中之社區性肺炎(CAP)風險之方法其包含投予有效含量之本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥至人或動物，或關於一種本發明化合物或彼之互變異構物，或該

化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥之用於製造治療、預防、或降低人或動物中之社區性肺炎風險的藥劑之用途，

於一些具體實施例中，社區性肺炎係肇因於肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*) (具青黴素敏感性的及具青黴素抗藥性的分離株)，包括伴隨發生菌血症的情況、流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*) (包括 β-內醯胺酶陽性分離株)、黏膜莫拉克氏菌(*Moraxella catarrhalis*)、或非典型細菌，如黴漿菌屬(*Mycoplasma spp.*)。

於一些具體實施例中，本發明關於一種治療、預防、或降低人或動物中之複雜性尿道感染風險之方法其包含投予有效含量之本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥至人或動物，或關於一種本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥之用於製造治療、預防、或降低人或動物中之複雜性尿道感染風險的藥劑之用途，

於一些具體實施例中，複雜性尿道感染係選自肇因於之大腸桿菌(*Escherichia coli.*)、或克雷伯氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)之伴隨發生菌血症的腎小管炎，

於一些具體實施例中，本發明關於一種治療、預防、或降低人或動物中之急性骨盆器官感染風險之方法其包含投予有效含量之本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥至人或

動物，或關於一種本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥之用於製造治療、預防、或降低人或動物中之急性骨盆器官感染風險的藥劑之用途，

於一些具體實施例中，急性骨盆器官感染係選自肇因於選自無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)、大腸桿菌(*Escherichia coli.*)、鬆脆桿菌(*Bacteroides fragilis*)、不解糖卟啉單胞菌(*Porphyromonas asaccharolytica*)、消化鏈球菌屬(*Peptostreptococcus spp.*)、及二路普雷沃爾菌(*Prevotella bivia*)之微生物的產後子宮內膜炎、敗血性流產、及術後婦科感染。

於一些具體實施例中，本發明關於一種治療、預防、或降低人或動物中之院內肺炎(HAP)/呼吸器相關肺炎(VAP)風險之方法其包含投予有效含量之本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥至人或動物，或關於一種本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥之用於製造治療、預防、或降低人或動物中之院內肺炎/呼吸器相關肺炎風險的藥劑之用途，

於一些具體實施例中，院內肺炎/呼吸器相關肺炎係肇因於選自肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*) (具青黴素敏感性的及具青黴素抗藥性的分離株)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*) (具二甲苯青黴素敏感性的及具二甲苯青黴素抗藥性的分離株)、克雷伯氏肺炎桿菌

(*Klebsiella pneumoniae*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、不動桿菌屬、嗜麥芽窄食單胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)(包括β-內醯胺酶陽性分離株)、及嗜肺性退伍軍人桿菌(*Legionella pneumophilia*)之微生物。

本發明之化合物或彼之互變異構物，或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥亦可有用於手術部位感染之治療、預防或減少。於一些具體實施例中，本發明之化合物或彼之互變異構物，或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥有用於以下的擇期(elective)大腸直腸手術。

應獲取用於細菌學檢驗之適當的樣本，以分離並辨識致病有機體並決定彼等對於本發明之化合物的敏感性。可在得知測試結果前，試驗性地開始本發明之化合物或彼之互變異構物，或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥之療法；一旦獲得結果，並依此調整抗微生物性療法。

爲減少具抗藥性細菌的發展並本發明之化合物或彼之互變異構物，或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥及其他抗細菌藥物之有效性，僅應使用本發明之化合物或彼之互變異構物，或該等化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥來治療或預防由經證實爲或高度懷疑其爲對本發明者具敏感性之細菌所引起之

感染。當培養及敏感性資訊爲可得時，應於選擇或修飾抗細菌療法時考量這些資訊。缺少這些資訊時，當地流行病學及敏感性形態(susceptibility pattern)有助於療法之經驗選擇。

於一些具體實施例中，本發明關於一種治療、預防、或降低人或動物中之肇因於好氧或兼性革蘭氏陽性微生物之微生物感染風險之方法其包含投予有效含量之本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥至人或動物，或關於一種本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥之用於製造治療、預防、或降低人或動物中之肇因於好氧或兼性革蘭氏陽性微生物之微生物感染風險的藥劑之用途。

於一些具體實施例中，好氧或兼性革蘭氏陽性微生物係選自：

金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*) (具二甲苯青黴素敏感性的及具二甲苯青黴素抗藥性的分離株)、肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*) (具青黴素敏感性的及具青黴素抗藥性的分離株)、腸球菌屬(*Enterococcus spp.*) (具萬古黴素敏感性的及具萬古黴素抗藥性的分離株)、無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)、化膿性鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)、及表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*) (具二甲苯青黴素敏感性的及具二甲苯青黴素抗藥性的分離株)。

於一些具體實施例中，本發明關於一種治療、預防、或降低人或動物中之肇因於好氧或兼性革蘭氏陰性微生物之微生物感染風險之方法其包含投予有效含量之本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥至人或動物，或關於一種本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥之用於製造治療、預防、或降低人或動物中之肇因於好氧或兼性革蘭氏陰性微生物之微生物感染風險的藥劑之用途。

於一些具體實施例中，好氧或兼性革蘭氏陰性微生物係選自：大腸桿菌(*Escherichia coli.*)(包括廣效性 β-內醯胺酶(ESBL)及克雷伯氏肺炎桿菌(KPC)產生性分離株)、流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*) (包括 β-內醯胺酶陽性分離株)、克雷伯氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)(包括 ESBL 及 KPC 產生性分離株)、檸檬酸桿菌(*Citrobacter freundii*)、產氣腸桿菌(*Enterobacter aerogenes*)、陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*)、摩根氏摩根菌(*Morganella morganii*)、沙雷氏桿菌(*Serratia marcescens*)、綠膿桿菌(P*seudomonas aeruginosa*)、鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumanni)*、黏膜莫拉克氏菌(*Moraxella catarrhalis*)、奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*)、克氏檸檬酸桿菌(*Citrobacter koseri*)、副流感嗜血桿菌(*Haemophilus parainfluenzae*)、產酸克雷伯菌(*Klebsiella oxytoca*)(包括 ESBL 及 KPC 產生性分離株)、普通變型桿菌(*Proteus*

*vulgaris*)、雷氏普威登斯菌(*Providencia rettgeri*)、及普威登斯菌腸桿菌(*Providencia stuartii*)。

於一些具體實施例中，本發明關於一種治療、預防、或降低人或動物中之肇因於厭氧微生物之微生物感染風險之方法其包含投予有效含量之本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥至人或動物，或關於一種本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥之用於製造治療、預防、或降低人或動物中之肇因於厭氧微生物之微生物感染風險的藥劑之用途。

於一些具體實施例中，厭氧微生物係選自：鬆脆桿菌(*Bacteroides fragilis*)、狄氏類桿菌(*Bacteroides distasonis*)、卵形擬桿菌(*Bacteroides ovatus*)、多形類桿菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、單形類桿菌(*Bacteroides uniformis*)、梭狀樣梭菌(*Clostridium clostridioforme*)、遲緩真桿菌(*Eubacterium lentum*)、消化鏈球菌屬(*Peptostreptococcus species*)、不解糖卟啉單胞菌(*Porphyromonas asaccharolytica*)、二路普雷沃爾菌(*Prevotella bivia*)、普通類桿菌(*Bacteroides vulgates*)、產氣莢膜梭狀芽孢桿菌(*Clostridium perfringens*)、及梭桿菌屬(*Fusobacterium spp.*)。

於一些具體實施例中，本發明關於一種治療、預防或降低人或動物中之微生物感染風險之方法，其包含投予有效含量之本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或

互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥至人或動物，或關於一種本發明化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥之用於製造治療、預防、或降低人或動物中之微生物感染風險的藥劑之用途。

於一些具體實施例中，微生物爲嗜肺性退伍軍人桿菌(*Legionella pneumophilia*)。

於一些具體實施例中，微生物腸球菌屬(*Enterococcus spp.*)係選自具萬古黴素敏感性的分離株及具萬古黴素抗藥性的分離株。於一些具體實施例中，微生物大腸桿菌(*Escherichia coli.*)係選自廣效性 β-內醯胺酶(ESBL)產生性分離株及克雷伯氏肺炎桿菌碳青黴烯酶(KPC)產生性分離株。於一些具體實施例中，微生物流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)係 β-內醯胺酶陽性分離株。於一些具體實施例中，微生物克雷伯氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)係選自廣效性 β-內醯胺酶(ESBL)產生性分離株及克雷伯氏肺炎桿菌碳青黴烯酶(KPC)產生性分離株。於一些具體實施例中，微生物產酸克雷伯菌(*Klebsiella oxytoca*)係選自廣效性 β-內醯胺酶(ESBL)產生性分離株及克雷伯氏肺炎桿菌碳青黴烯酶(KPC)產生性分離株。於一些具體實施例中，微生物金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)係選自具二甲苯青黴素敏感性的分離株以及具二甲苯青黴素抗藥性的分離株。於一些具體實施例中，微生物表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)係選自具二甲

苯青黴素敏感性的分離株以及具二甲苯青黴素抗藥性的分離株。於一些具體實施例中，微生物肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)係選自具青黴素敏感性的分離株以及具青黴素抗藥性的分離株。

於一些具體實施例中，本發明關於一種方法、用途或化合物，其中化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥的含量爲自 0.1 mg 至 1500 mg。

於一些具體實施例中本發明關於一種方法、用途或化合物，其中化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥的含量爲約 25 mg、或約 50 mg、或約 75 mg、或約 100 mg、或約 125 mg、或約 150 mg、或約 175 mg、或約 200 mg、或約 225 mg、或約 250 mg、或約 275 mg、或約 300 mg、或約 325、或約 350 mg、或約 375 mg、或約 400 mg、或約 425 mg、或約 450 mg、或約 475 mg、或約 500 mg、或約 525 mg、或約 550 mg、或約 575 mg、或約 600 mg、或約 625 mg、或約 650 mg、或約 675 mg、或約 700 mg、或約 725 mg、或約 750 mg、或約 775 mg、或約 800 mg、或約 825 mg、或約 850 mg、或約 875 mg、或約 900 mg、或約 925 mg、或約 950 mg、或約 975 mg、或約 1000 mg、或約 1025 mg、或約 1050 mg、或約 1075 mg、或約 1100 mg、或約 1125 mg、或約 1150 mg、或約 1175 mg、或約 1200 mg、或約 1225 mg、或約 1250 mg、或約 1275 mg、或約

1300 mg、或約 1325 mg、或約 1350 mg、或約 1375 mg、或約 1400 mg、或約 1425 mg、或約 1450 mg、或約 1475 mg、或約 1500 mg。

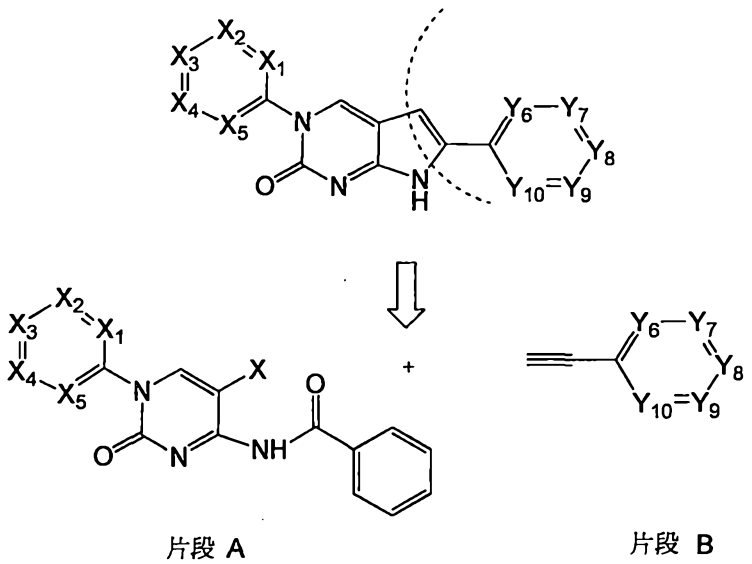
於一些具體實施例中，本發明關於一種方法、用途或化合物，其中化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥，其係經耳、經眼、經鼻、經口、非經腸、局部地或經靜脈注射地投予。

於一些具體實施例中，本發明關於一種合成本發明之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥之方法。

於一些具體實施例中，本發明關於一種醫療裝置，其含有本發明之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥。於一些具體實施例中，該裝置爲血管支架(stent)。

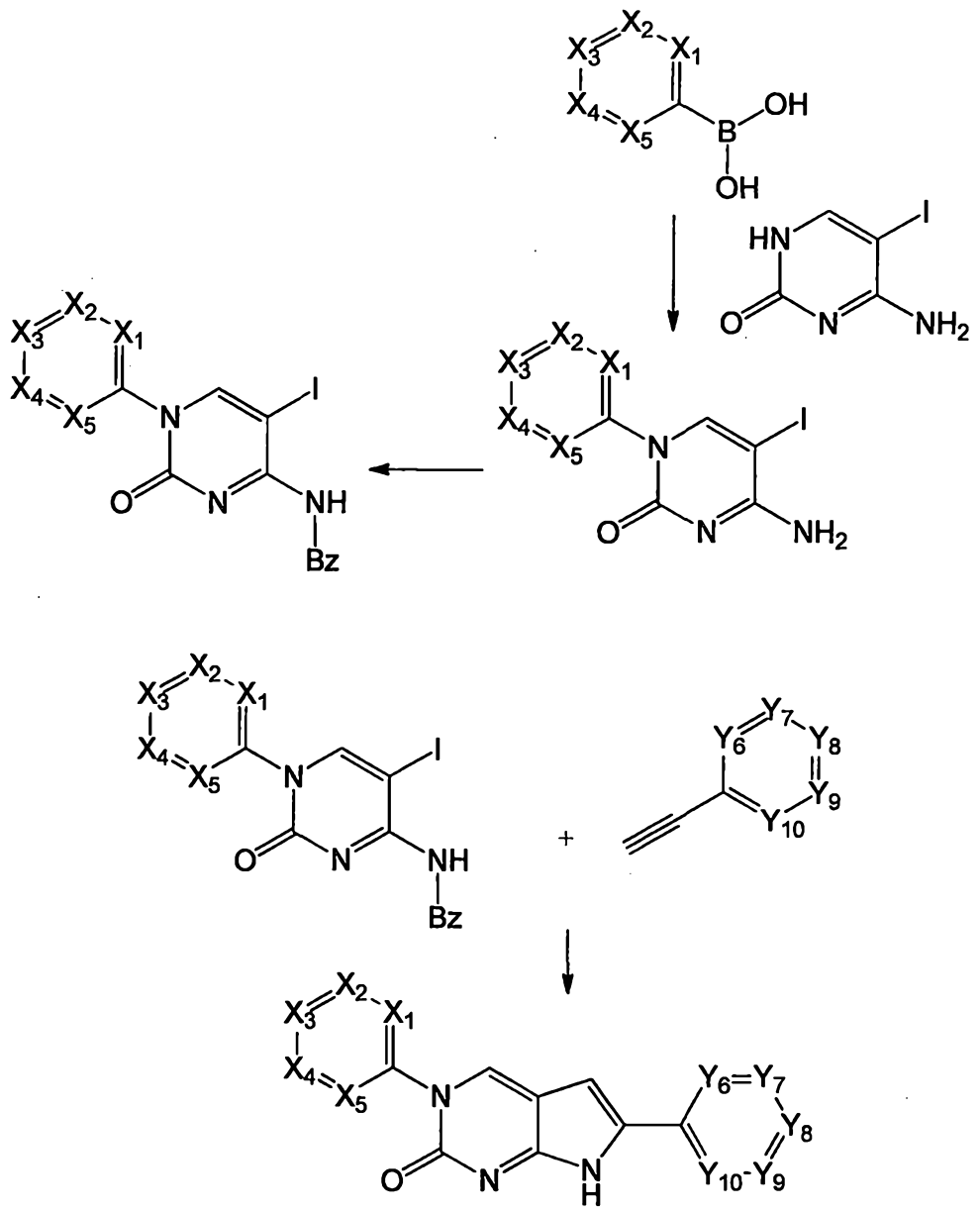
### 3. 本發明之化合物的合成

可根據業界熟知之方法來製備本發明之化合物。更具體地，可根據本文描述之程序及實例化合物來製備本發明之化合物。於一面向中，可藉由偶合兩個片段(fragment)A與 B 來合成本發明之化合物：



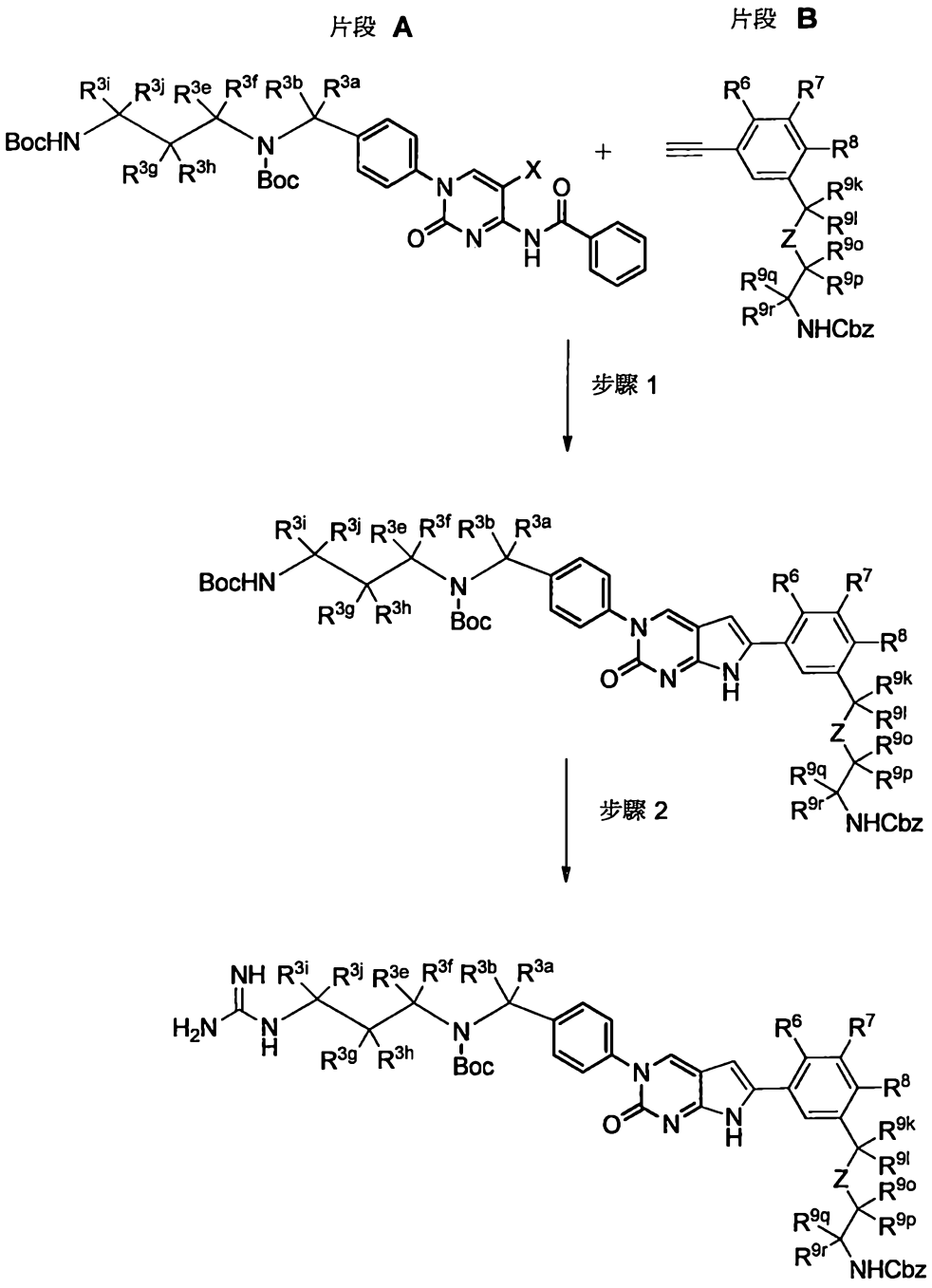

於一面向中，本發明之化合物可根據流程 1 所示者而合成。

流程1



於一面向中，可由流程 2 所描述者來製備本發明之化合物。流程描述式 I 化合物之製備，式 I 化合物之 $X_3$ 爲 $CR^3$ 及 $Y^9$ 爲 $CR^9$。要了解的是，熟此技藝者可直接應用此流程於本文所述之具有其他不同 $R^3$ 及 $R^9$ 基團之化合物的合成。

流程2



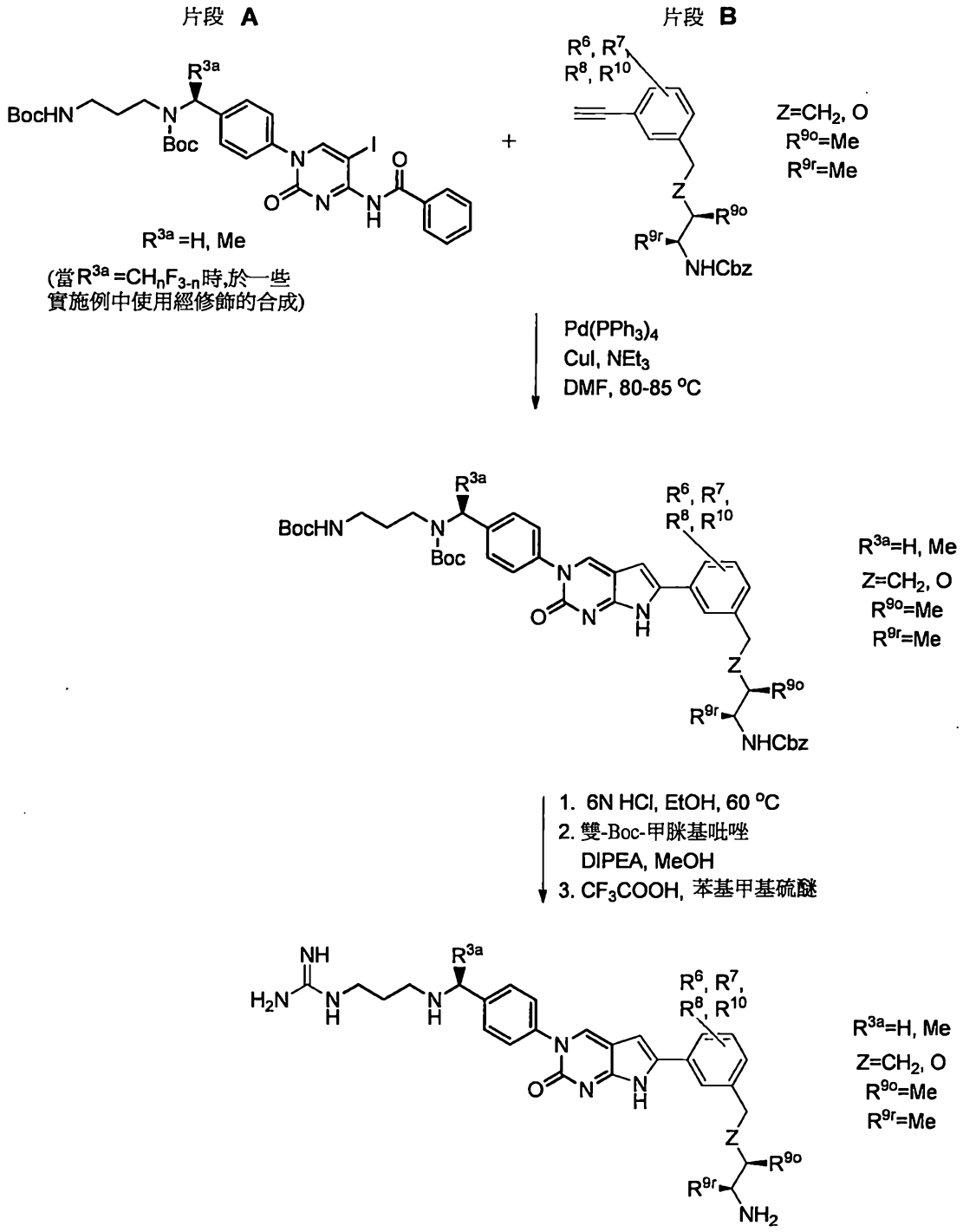

於一面向中，如上述之合成之步驟 1 的變換係基於片段 A 與 B 的偶合反應以形成核心吡咯并胞嘧啶環(core pyrrolocytosine)。參見，例如 Wojciechowski, F., Hudson, R. H. E. "Peptide Nucleic Acid Containing a Meta-Substituted Phenylpyrrolocytosine Exhibits a Fluorescence

Response and Increased Binding Affinity toward RNA." Org. Lett. 2009, 11(21)，4878-4881 以及 Wojciechowski, F., Hudson, R. H. E. "Fluorescence and Hybridization Properties of Peptide Nucleic Acid Containing a Substituted Phenylpyrrolocytosine Cytosine Designed to Engage Guanine with an Additional H-Bond" J. Am. Chem. Soc., 2008, 130(38)，12574-12575。於一面向中，片段 A 中的 X 爲 I 或 Br 以及 $R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、$R^{3j}$、$R^{6}$、$R^{7}$、$R^{8}$、$R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、及 Z 係如本文所述者。

可使用各種業界熟知的方式來偶合片段 A 及 B。合成的步驟 2 關於使用業界熟知方法來配置胍官能基團。於一面向中，於分子左手邊之經保護的終端胺可被去保護以形成一級胺。基於位阻因素及苯甲基氮反應性減少，可藉由對一級胺進行選擇性加成來配置胍。總體(global)去保護接著產生呈多元胺鹽形式之最終化合物。

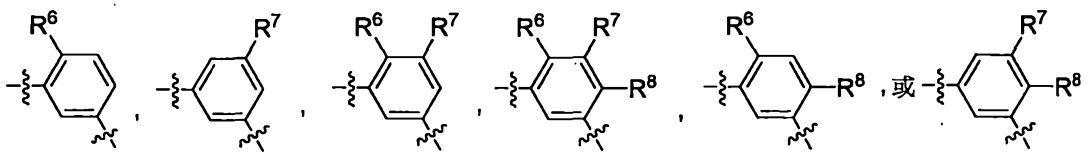
於一面向中，可如流程 3 中所示者來合成本發明之化合物。流程描述具有特定定義值之化合物的製備，然熟此技藝者將瞭解下列之方法學可直接用於製備本文所述之其他化合物的製備。

流程3




雖以上所示之流程 3 係針對特定的 $R^{3a}$、$R^{9o}$、$R^{9r}$、及 Z 之值來描述，熟此技藝者能理解將此流程直接應用於具有其他 $R^{3a}$、$R^{9o}$、$R^{9r}$、及 Z 之值之化合物的合成。此此

外，要瞭解的是上述流程 3 可應用於本文所述之各種芳基基團，如

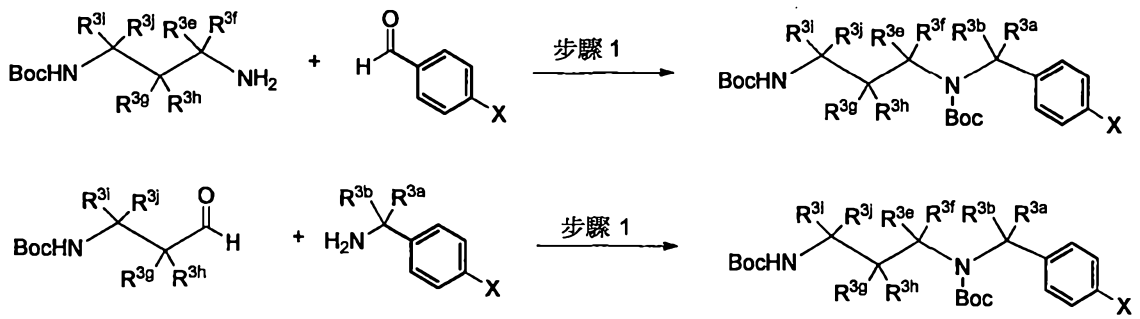


片段 A 之製備

可根據業界熟知的方法來製備片段 A 中間產物。以下流程指出可用來合成片段 A 中間產物及用以製備本發明化合物之方式。亦於本文提供之實施例中得知用於片段 A 中間產物之製備的程序。於一面向中，可使用以下指出之 4 步驟方法來合成片段 A。

步驟 1 使用還原性胺化方式來形成苯甲基胺中間產物。化合物之胺或醛基團任一者可參與還原性胺化反應。還原性胺化係化學業界熟知之程序且因此，熟此技藝者能夠最佳化用於製備本發明之化合物的步驟 1。

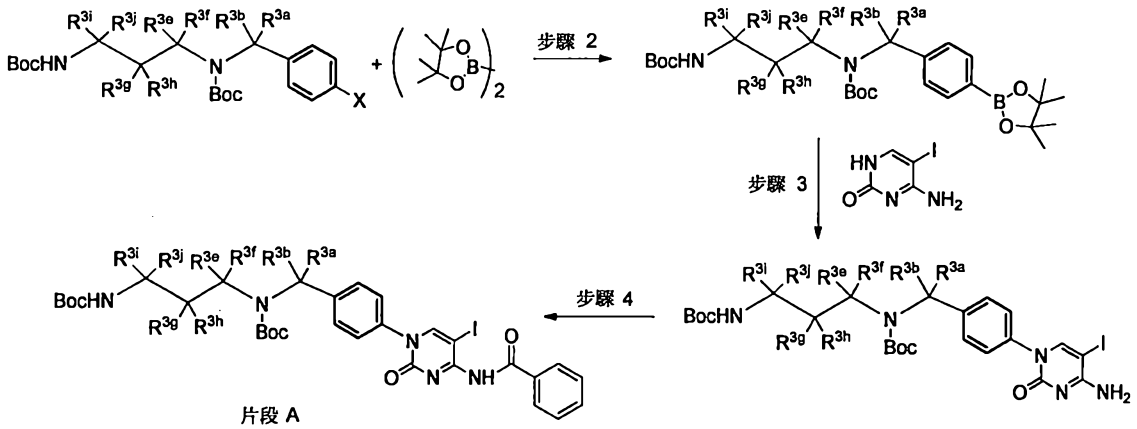
流程4



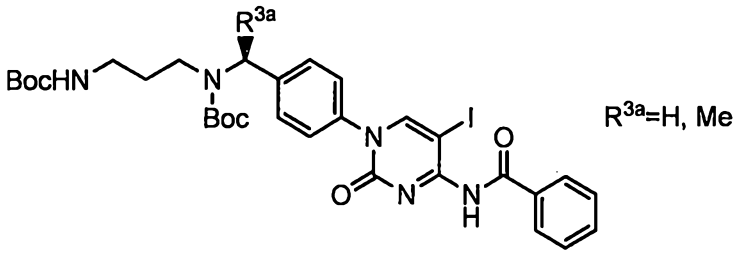

形成苯甲基胺中間產物之後，步驟 2 爲偶合反應以形成頻那醇硼烷化合物，其係接著於步驟 3 中與碘胞嘧啶部

分偶合。步驟 4 關於嘧啶酮之胺基團的醯化以形成片段 A 中間產物。

流程5



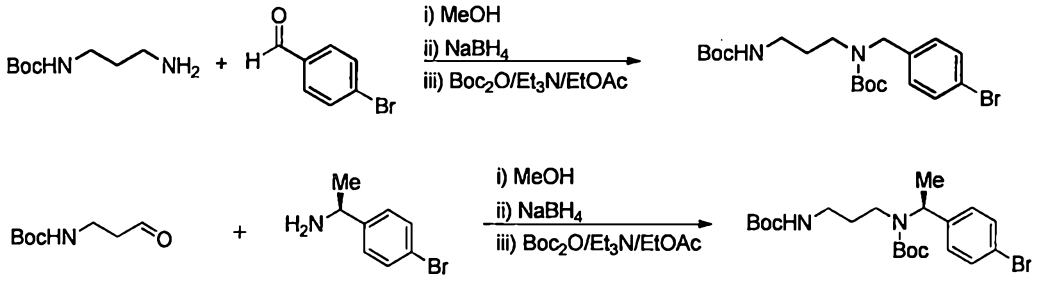

以下之流程 6 及流程 7 表示用於合成片段 A 中間產物的 4-步驟：




雖流程描述具有特定定義值之化合物的製備，熟此技藝者將瞭解下列之方法學可直接用於製備本文所述之其他化合物的製備。以下的流程顯示兩種不同之用於合成上述片段 A 中間產物之步驟 1 的程序。於第一程序中，所得的苯甲基胺中間產物在苯甲基位置不具有取代基(即，$R^{3a}$=H)。於第二程序中，所得的苯甲基胺中間產物於苯甲基位置具有至少一個取代基($R^{3a}$不爲 H)。要瞭解的是，可使用第二程序來製備各種不同的苯甲基胺中間產物，如中

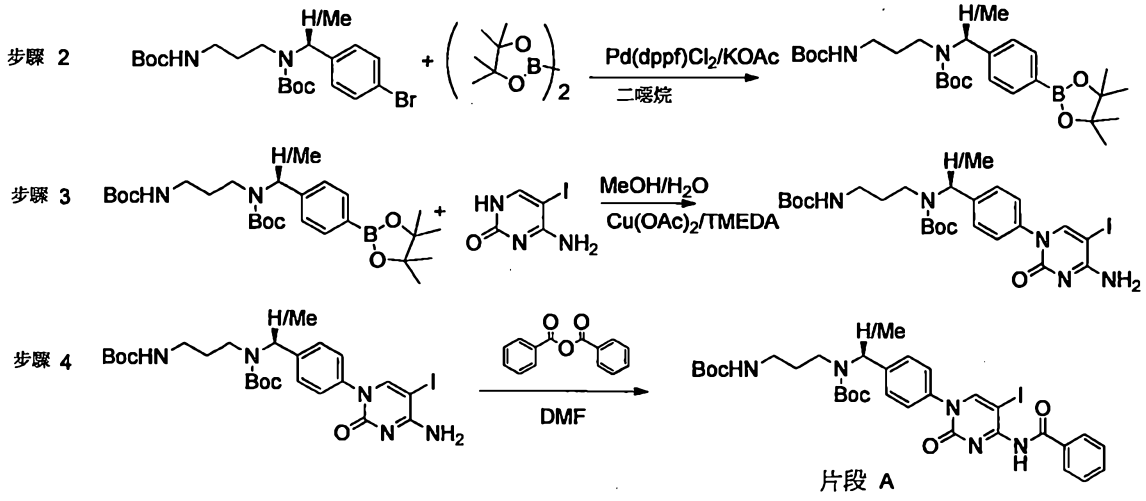
間產物之 $R^{3a}$ 爲乙基、丙基、烯基、環丙基、$CO_2H$、$CO_2Me$、或經烷基取代的 $CO_2Me$、$CO_2H$ 等。

流程6




以下所示之步驟 2-4 係用於片段 A 之製備。此步驟對 $R^{3a}$ 爲 H 或 $CH_3$ 之化合物爲相同的。雖步驟針對定義 $R^{3a}$ 爲 H 或 $CH_3$ 之化合物進行說明，熟此技藝者可直接應用此於本文描述之程序及用於製備不同片段 A，如片段 A 之 $R^{3a}$ 爲乙基、丙基、烯基、環丙基、$CO_2H$、$CO_2Me$、或經烷基取代的 $CO_2Me$、$CO_2H$ 等，的實施例中。

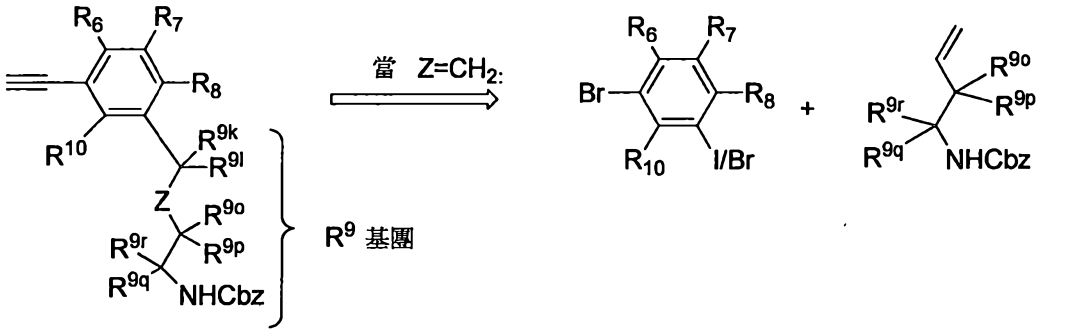
流程7



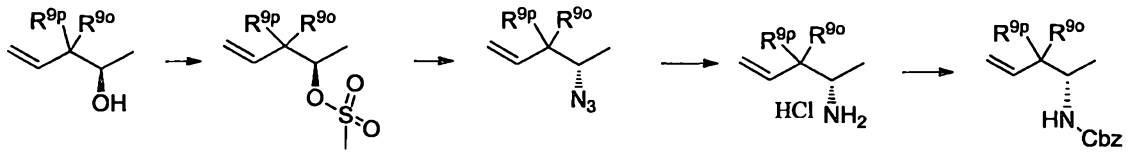

片段 B 之製備

可根據業界熟知的方法來製備片段 B 中間產物。以下的流程指出可被應用於合成片段 B 中間產物及用來製備本發明化合物之方式。亦於本文提供之實施例中得知用於片段 B 中間產物之製備的程序。以下的流程 8 爲回溯合成分析，其表示用於附接 $R^9$ 基團至芳基部分的方式。此方式關於偶合芳基鹵化物與胺基烯烴部分。此方式可應用於片段 B 中間產物的合成，其中 $R^9$ 基團爲全碳鏈(即，Z 爲 $CH_2$)。雖流程 8 闡述轉變成具特定 $R^9$ 基團的片段 B 中間產物，要瞭解的是此方式可被應用於製備具有如本文所述不同 $R^9$ 基團之不同的片段 B 中間產物，其中 Z 爲 $CH_2$。

流程8



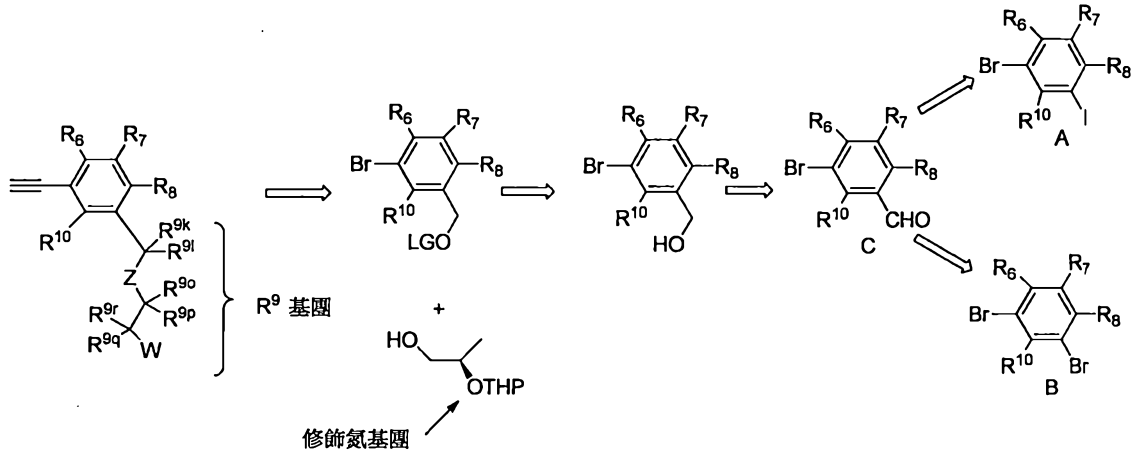

製備胺基烯烴化合物之實施例係如下示者。於本文之實施例中可知關於製備此胺基烯烴化合物的其他細節。




或者，流程 9 描述用於片段 B 中間產物(於 $R^9$ 鏈中具有氧原子)的合成之回溯合成的方式。於一面向中，片段 B 中間產物的合成始於二溴化或二鹵化(Br 及 I)芳基化合

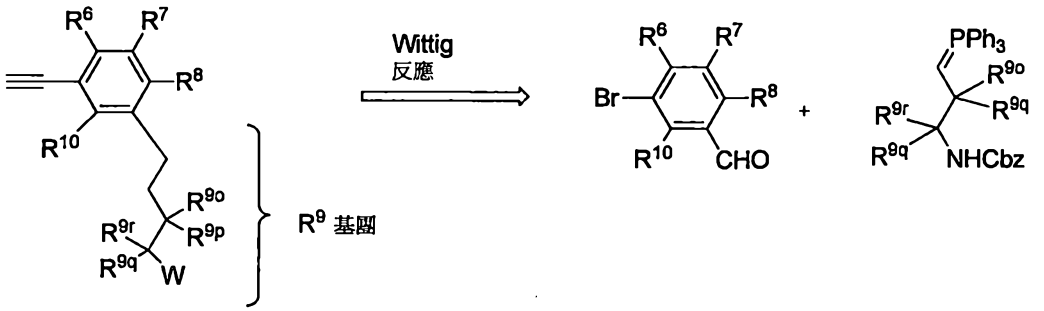
物(如下標示之 A 及 B)。此合成關於將芳基溴化物或碘化物轉變成醛基團、將醛還原成一級醇，其接著係轉變成離去基團(LG)。接著藉由以一級醇取代 OLG 基團來修飾 $R^9$ 鏈。使用業界已知之化學法，一級醇具有可去屏蔽及修飾氮基團之官能性。

流程9

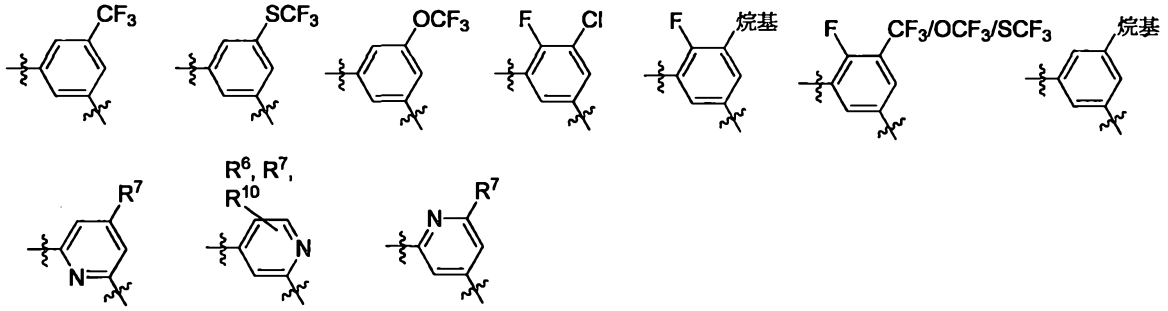



或者，可配置 $R^9$ 鏈以產生自芳醛化合物(流程 9 中標示爲 C)起始之片段 B 中間產物。此合成可涉及 Wittig 烯烴化反應以配置如流程 10 中所示之 $R^9$ 鏈，流程 10 描述片段 B 的回溯合成。

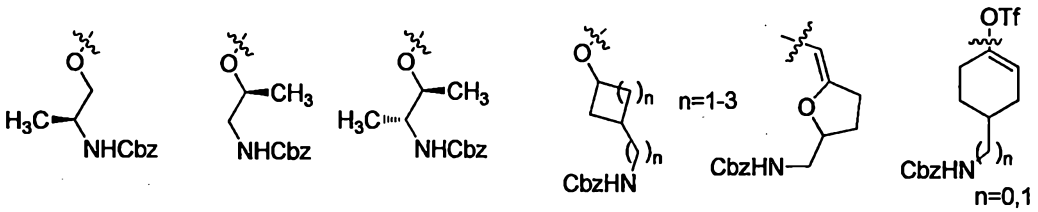
流程10



所瞭解的是上述的及實例中之合成程序可用來製備本發明之具有各種不同芳基基團的化合物。一些代表性的芳基基團包括，如

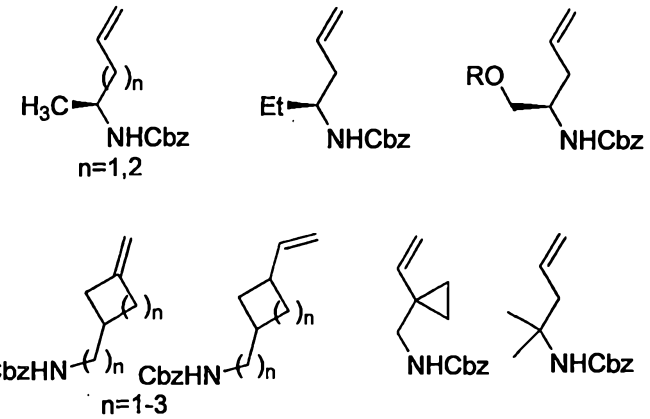



所瞭解的是上述的及實例中之合成程序可用來製備本發明之具有各種不同 $R^9$ 鏈的化合物。一些代表性的 $R^9$ 鏈包括，如




在最後一個 $R^9$ 鏈中，芳基基團與環狀基團之間沒有 $CH_2$ 基團。

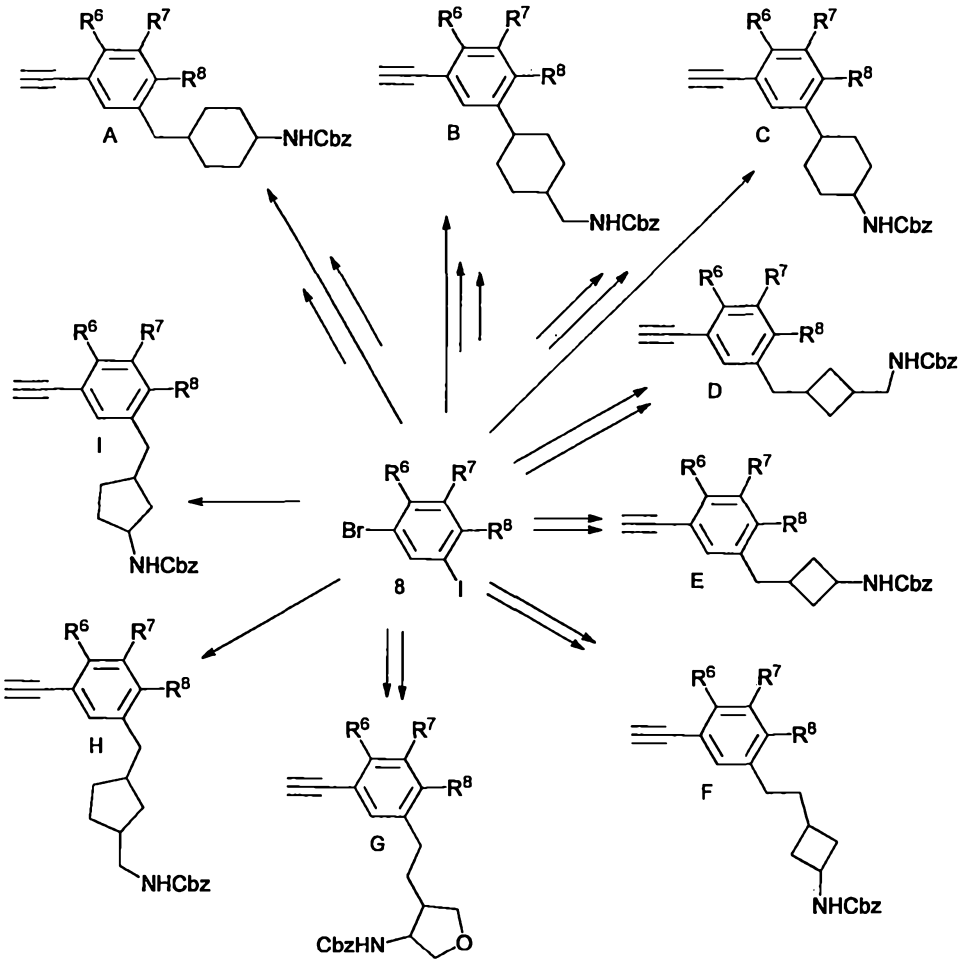
用於製備 $R^9$ 鏈的前趨物包括，如




以下的三個流程(流程 11-13)闡述用於製備片段 B 中間產物的數種一般方式。流程 11 闡述爲何二鹵化芳基化

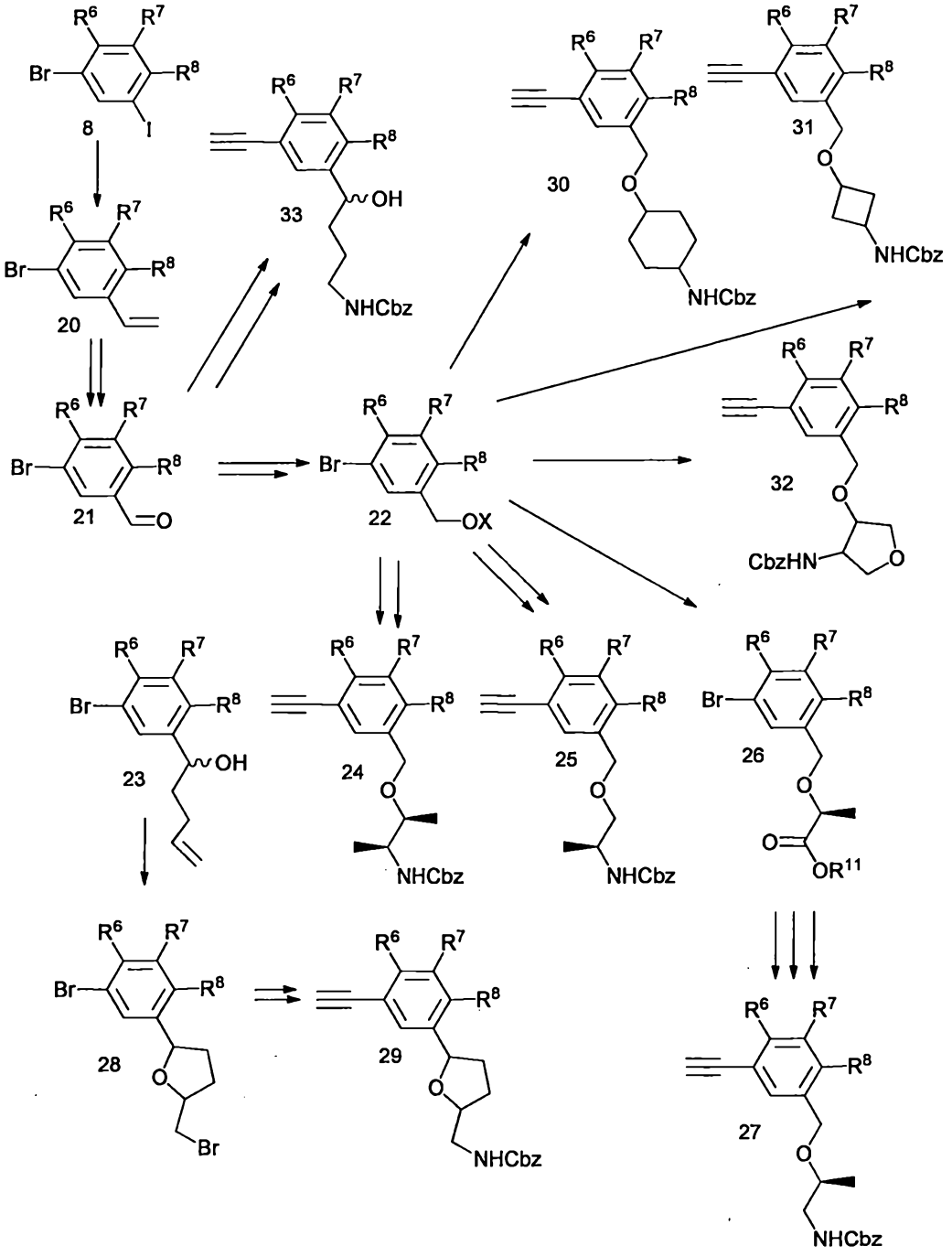
合物(標記的化合物 8)爲可與各種不同 $R^9$ 鏈偶合以合成片段 B 中間產物之重要中間產物，且其係用來製備許多本發明的化合物。由本文的實例可知用於二鹵化芳基之製備的合成程序係用來製備本發明之化合物。

流程11



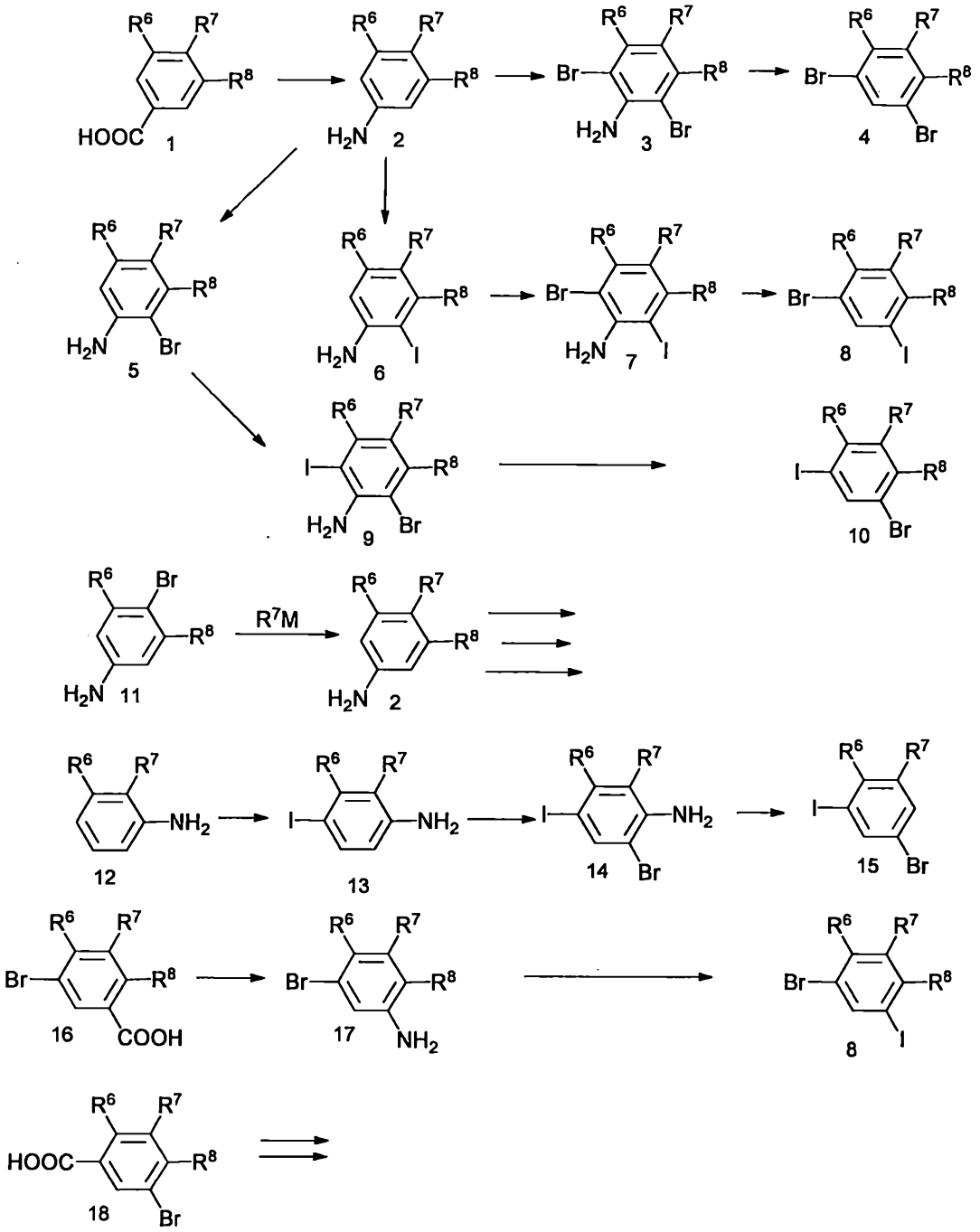

流程 12 顯示二鹵化芳基中間產物化合物 8 至化合物 21 的重要轉變，其可被運用至許多不同的片段 B 中間產物。

流程12

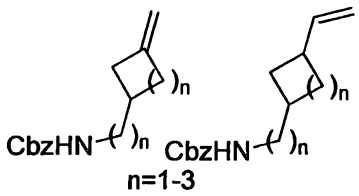



流程 13 強調苯胺部分以逐步(如，2→6→7)或一步驟(2→3)方式於位向選擇性配置碘化物或溴化物之用途。多樣化的苯胺化合物，市售者或以其他起始材料製備者(如，1→2)，造成多種的取代樣式。

流程13



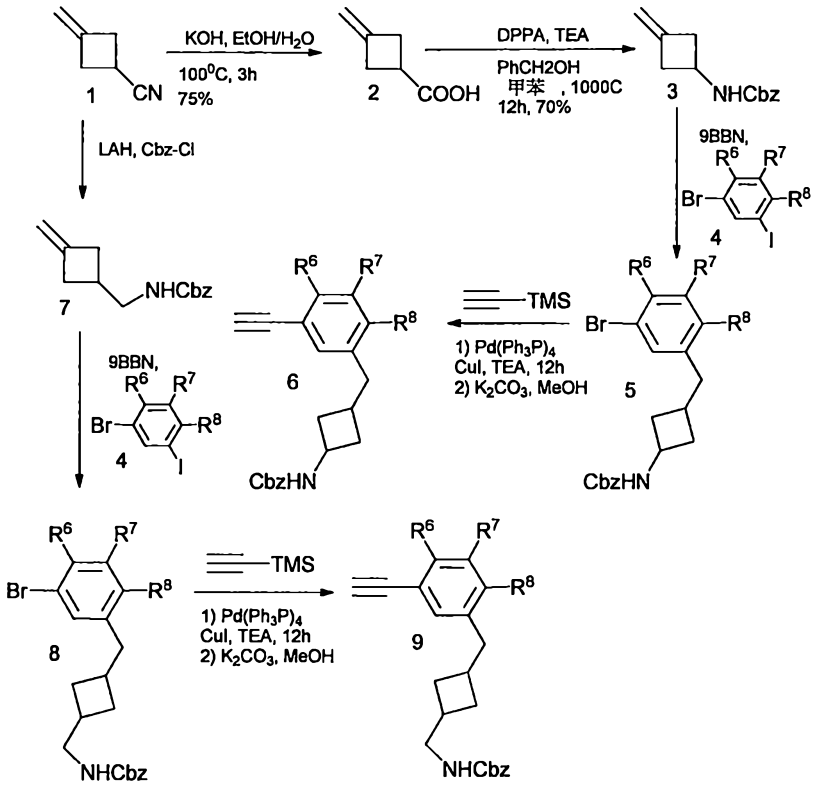
以下的流程 14 顯示於鏈中具有環之片段 B 中間產物之製備。於一面向中，將 $R^9$ 基團附接至芳基部分之過程包括偶合二鹵化芳基中間產物化合物 8 與具有環結構之胺基烯烴部分，如




。

流程 14 闡述用於製備 $R^9$ 鏈之方式，其中之任何尺寸之環，如 3-、4-、5-、6-等員環，被併入鏈中。於一面向中，可經由庫爾提斯(Curtius)重排反應(2→3)或腈還原(1→7)來配置胺基基團。於一面向中，可經由鈴木-偶合反應而將胺基烯烴部分附接至芳基部分。例如，胺基烯烴可藉由先以 9-BBN 進行處理接著與化合物 8 進行反應，取代反應性較高的碘化物，而被轉換成烷基硼烷。可藉由各種業界知悉的方法來配置終端烯烴。可利用諸如三甲矽基乙炔之試劑來產生片段 B。

流程14




## 4. 定性本發明之化合物

一旦經產製，可使用當業者所知悉之各種分析法來定性由上述方法來設計、選擇及／或最佳化的化合物，以決定化合物是否具有生物活性。例如，可藉由傳統分析法，其包括但不限於上述分析法，來定性分子以決定彼是否具有預期的活性、結合活性及／或結合特異性。

此外，高-通量篩選可用來加速使用此等分析法之分析。因此，可快速篩選具有以下活性之分子，例如，抗-癌、抗-細菌、抗-真菌、抗-寄生或抗-病毒劑。而且，可使用業界熟知的技術來分析化合物如何與核糖體或核糖體子單元交互作用，及/或分析化合物如何作爲有效的蛋白

質合成調節劑(例如，抑制劑)。用於表現高-通量篩選的一般方法學係描述於，例如，Devlin (1998)High Throughput Screening, Marcel Dekker；及美國專利第 5,763,263 號中。高-通量分析可使用包括，但不限於，下述者之一或多個不同的分析技術。

(1)表面結合研究。各種結合分析可有用於篩選供彼之結合活性的新分子。一種方法包括表面電漿子共振(SPR)，其可用於評估關注之分子與核糖體、核糖體子單元或彼之片段的結合特性。

透過產生量子力學的表面電漿子，SPR 方法學即時量測兩個或多個巨分子之間的交互作用。一種裝置(BIAcore Biosensor RTM, Pharmacia Biosensor, Piscataway, N.J.)提供多色光之聚焦光束至金膜(用於作爲拋棄式的生物感測"晶片")與可爲使用者調控之緩衝室間之界面。由羧化之右旋糖酐構成之 100 nm 厚的"水凝膠"係附接至金膜，水凝膠提供用於共價固定所關注之分析物的基質。當聚焦的光線與金膜的自由電子雲交互作用時，電漿子共振增進。所得的反射光就最佳生成共振之波長而言爲光譜衰減。藉分離反射的多色光成爲其分量(component)波長(藉由稜鏡)，且決定其衰減頻率，BIAcore 建立準確報導所形成的表面電漿子共振之行爲的光介面。當如上述設計時，電漿子(及因此衰減的光譜)對於消散場(evanescent field)中的質量(mass)(其大致符合水凝膠的厚度)敏感。若互動對的一個組成被固定至水凝膠，且經由緩衝室而提供互動配偶

體，兩個成分間的交互作用可基於消散場中的質量累積而被即時量測，及彼之電漿子共振的相應效果係藉衰減光譜而被量測。此系統致能快速且敏感的即時分子交互作用量測而不需要標記各成分。

(2)螢光偏振。螢光偏振(FP)爲可直接應用於蛋白質-蛋白質、蛋白質-配位體、或 RNA-配位體交互作用以得到兩分子間關聯反應之 $IC_{50}$ 及 Kd 之測量技術。於此技術中，所關注之一個分子與螢光團共軛。此通常爲系統中較小的分子(於此情況中爲所關注的化合物)。含有配位體-探針共軛體及核糖體、核糖體子單元或彼之片段兩者的樣本混合物係爲垂直地偏振光所激發。光被探針螢光團吸收，並於短時間後重新放射。測量放射光的偏振度。放射光的偏振取決於數個因素，但最主要者爲溶液的黏度及螢光團的表觀分子量。經由適當的控制，放射光偏振度的改變僅取決於螢光團的表觀分子量，其到頭來取決於配位體-探針共軛體爲自由的在溶液中或示結合至受體。基於 FP 的結合分析具有很多重要的優勢，包括 $IC_{50}$ 及 Kd 係在真正均質平衡的條件下測量、分析速度及適宜自動化，以及篩選霧狀懸浮液及有色溶液的能力。

(3)蛋白質合成。所考量的是，除由前述生化分析定性之外，所關注的化合物亦可被定性作爲核糖體或核糖體子單元之功能活性的調節劑(例如，蛋白質合成的抑制劑)。

此外，可藉由投予化合物至整個有機體、組織、器

官、胞器、細胞、細胞或子細胞萃取、或純化的核糖體製備物並藉由決定，例如用於抑制蛋白質合成之抑制常數($IC_{50}$)，來觀察其藥學及抑制特性以實施較特定的蛋白質合成抑制分析。採用 $^{3}H$ 白胺酸或 $^{35}S$ 甲硫胺酸、或可實施類似的試驗以研究蛋白質的合成活性。在所關注之分子存在下，於細胞中之蛋白質合成率或含量的改變表示分子爲蛋白質合成的調節劑。蛋白質合成率或含量降低表示分子爲蛋白質合成的抑制劑。

(4)抗微生物性分析及其他評估。此外，可就細胞等級之抗-增生或抗-感染特性來分析化合物。例如，當標的有機體爲微生物時，可藉由令所關注的微生物在含有或缺少化合物的培養介質中生長來分析所關注的化合物之活性。生長抑制可指出分子可作爲蛋白質合成抑制劑。更具體地，可藉化合物對定義的人病原體細胞株之生長的抑制能力來顯示所關注的化合物針對細菌病原體的活性。爲此目的，可收集一組細菌菌株以含括各種標的致病物種，其中一些帶有已定性之抗生機制。使用如此之有機體組不僅可就能力及範圍，亦可就排除抗生機制來決定結構-活性關係。

可決定本發明化合物之活體外的活性。典型地實施抗微生物性測試已決定最低抑制濃度(MIC)。根據臨床與實驗室標準協會(CLSI)指出之標準程序，藉由稀釋成最終體積爲 100 μl 的微稀釋法來決定最低抑制濃度(MIC)。於相同的試驗設計中評估參考菌株之表現標準以維持品管。參

見，例如臨床實驗室標準協會：用於供好氧生長細菌之之稀釋抗微生物感受性測試之方法 M7-A8；認可標準-第八版，Wayne, PA: CLSI；2008 年 12 月；及臨床實驗室標準協會：抗微生物感受性測試的表現標準 M100-S20；認可標準-第十二版，Wayne, PA: CLSI；2010 年 6 月。

可進一步於各種活體內哺乳動物分析中評估化合物之抗微生物及其他藥物特性，哺乳動物分析係例如小鼠或大鼠腹膜炎感染模型、皮膚及軟組織模型(經常指大腿模型)，或小鼠肺炎模型。敗血症或器官感染模型爲業界所知悉者。這些有效的模型可用作部分的評估方法且可用作於人中可能之效能的指標。終端可爲減少細菌荷載(burden)至減少致死率。針對後者，通常以 $PD_{50}$ 值或使 50%動物免於死亡之藥物劑量來表示結果。

爲進一步評估化合物之類藥特性，亦可使用重組人酵素系統或如人肝臟微粒體之較複雜系統來進行細胞色素 P450 酵素及第 II 相代謝酵素活性測量。此外，化合物亦可作爲這些代謝酵素活性的基質而被評估。此等活性有用於決定化合物引起藥物-藥物交互作用或產生維持有或不具有用抗微生物活性之代謝物的可能性。

爲評估化合物爲口服性生物有效者的可能性，亦可實施溶解度及 Caco-2 分析。後者爲來自人上皮細胞之細胞株，其可經由通常生長於配置有 1 微米膜之 24-井微量滴定盤的 Caco-2 細胞單層來進行藥物吸收及通路的測量。可於單層之基側邊(basolateral side)測量自由藥物的濃

度，評估可通過腸單層之藥物含量。必須適當控制以確保單層完整性及縫隙連接(gap junction)的緊密度。使用此系統可得到經 P-糖蛋白調節之排出量的估計值。P-糖蛋白爲用來局部化細胞的頂膜(apical membrane)之泵，形成極化的單層。此泵可除去橫越 Caco-2 細胞膜之主動或被動吸收，使得較少的藥物通過腸上皮細胞層。通常得到此等結果與溶解度測量，且兩者皆爲熟知之有助於哺乳動物中口服生物活性的因子。於動物中及最終於人中使用傳統藥物動力學之口服生物活性的量測將決定絕對的口服生物活性。

試驗結果亦可用來建立模型，其助於預測有助於類藥物特性之物理-化學參數。一旦確認模型後，可減少實驗方法且增加模型預測能力的可靠度。

(5)動物藥理學及毒理學。可於熟知的動物模型評估本發明之化合物的效能。以下表格提供用於各種感染指標的代表性動物模型。

| 標的感染指示 | 動物模型之效能 |
|---|---|
| • HAP/VAP | • 小鼠及/或大鼠肺炎模型中相對於所關注之呼吸道感染病原體(肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)，包括具多重藥物抗藥性的肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、流感嗜血桿菌(*H. influenzae*)、具二甲苯青黴素抗藥性的金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*) (MRSA)、及綠膿桿菌(*Pseudomonas. aeruginosa*))之效能 |
| • cSSSI | • 小鼠模型中針對關注之病原體(MRSA、克雷伯氏肺炎桿菌(*K. pneumoniae*))之效能 |
| • 敗血症 | • 小鼠腹膜炎模型中相對所關注之病原體(大腸桿菌、克雷伯氏肺炎桿菌(*K. pneumoniae*)、糞腸球菌(*E. faecalis*)、MRSA)之效能 |
| • cUTI | • 小鼠模型中針對大腸桿菌、克雷伯氏肺炎桿菌(*K. pneumoniae*)及／或MRSA之效能 |
| • 嗜中性球低下發燒 | • 小鼠腹膜炎模型中針對金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)、表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)、肺炎鏈球菌(*S. pneumonia*)、化膿性鏈球菌(*S. pyogenes*)、綠膿桿菌(*P. aeruginosa*) |

**供複雜性皮膚及皮膚結構感染(cSSSI)之動物模型：**

**嗜中性白血球低下之雌性 CD-1 小鼠的大腿中之克雷伯氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumonia*)*1705966* 的鼠類皮膚及軟組織感染模型**

此模型有用於評估本發明化合物於利用雌性 ICR (CD-1) 小鼠之克雷伯氏肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)1705966 嗜中性白血球低下的小鼠大腿感染模型中之效能。

**研究設計：**

物種：雌性 ICR (CD-1)小鼠，8 至 9 週齡，重 25-29g。

接種原：克雷伯氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*) *17059663* 係由冷凍菌種(stock)劃線(streak)至血瓊脂(Blood agar)上(胰化酪蛋白大豆瓊脂 + 5%羊血) (BD，#221261)並於 35°C 培養整夜。經整夜培養後，足以測得 $OD_{625}$=0.990 之細菌量(約 1 整接種環)係自盤轉移並於 10 ml 之經預熱的 Mueller-Hinton 培養液中被稀釋成。此培養進一步以 1:1000 於經預熱的 MH 培養液中被稀釋及在搖動下於 35℃生長約 2 hrs。注射 0.1mL 之 1:1000 稀釋培養至吸入麻醉劑(isoflurane)之各小鼠的兩個尾骨大腿肌。

| 稀釋 | 初始 O.D. | 最終 O.D. (培養 2 hr 之後) |
|---|---|---|
| 1:10 | 0.135 | 0.424 |
| 1:100 | 0.014 | 0.215 |
| 1:1000 | 0.001 | 0.035 |

於第 4 天(150mg/kg)及第 1 天(100mg/kg)藉腹膜內(I.P.)投

服環磷醯胺單水合物而誘發嗜中性白血球低下。

載體：0.9%氯化鈉

劑量：在接種細菌 2 及 8 hrs 後，給予治療組中的各小鼠適當劑量的化合物，化合物待以 0.2ml 之體積進行測試。

時間點：

控制組：0、2、6、及 24 hrs。

處理：24 hrs。

採樣：以 $CO_2$ 在每個時間點令 2 或 3 隻小鼠安樂死，並割除及均質化其尾骨大腿肌。將大腿肌放置於 Stomacher 過濾袋中之 5 ml 的無菌 PBS 中並利用 MicroBiomaster80 (Brinkmann)以標準設定進行均質化持續 60 秒，及依據標準程序於 96-井的盤中製做 1:10 稀釋。將各稀釋之 25ul 的等分試樣及均質物置於血瓊脂盤上並於 35℃進行培養以決定經過一段時間的 CFU/mL。於培養整夜後，計數菌落。

**敗血症之動物模型：**

**鼠類腹膜炎模型(大腸桿菌、克雷伯氏肺炎桿菌(*K. pneumoniae*)、糞腸球菌(*E. faecalis*)、MRSA)**

此模型係用來評估利用本發明化合物針對利用雌性瑞士韋氏鼠之小鼠腹膜炎模型中生長大腸桿菌(*Escherichia coli.*)*ATCC 25922* 進行皮下(SC)治療的效果。

對照組：

陰性：僅接種原

接種原：腹膜內載體

陽性：塞普沙辛

研究設計：

物種：雌性瑞士韋氏鼠

接種：藉由加入 1ml (4/6/07)根株至 9ml 0.25%啤酒酵母成爲**(1:10)**中來製造大腸桿菌(*Escherichia coli.*)*ATCC 25922*，接著加入 1ml 之**(1:10)**至 9ml 0.25%啤酒酵母成爲**(1:100)**，接著加入 1ml 之**(1:100)**至 9ml 0.25%啤酒酵母成爲**(1:1000)**，接著加入 2.5 ml 之**(1:1000)**至 122.5ml 0.25%啤酒酵母成爲**(1:50,000)**，每隻小鼠腹膜內(IP)接種 1ml。

投服路徑：SC

劑量：用於本發明化合物之載體：鹽水或於在水中之 10% Captisol (類皮質激素(budesonide)激活溶液)中的磷酸鈉緩衝液，pH=7.2。

劑量投服：於細菌接種後 30 分鐘開始 Q3H x 3

研究期間：24 hrs。0.25%啤酒酵母萃取(BYE)：以 11/12/09 (Lot.2158K, MP Biomedicals)25ml 2% + 175ml 1x PBS 製備稀釋 2%。

結果測量：得自腹膜洗液及脾臟均質物之菌株形成單

元，及得自洗液、脾臟均質物及血漿之藥物濃度。

利用 $CO_2$ 進行安樂死之際經由心臟穿刺收集血液。全血樣本係置於肝素化的微量離心管並保持於濕冰上直至離心(以 14,000rpm 進行 4 min)。將電漿轉移至 96 格深-井且以乾冰凍結及儲存於-20℃。於收集血液後立即利用 25G 針頭注射 2 ml 的無菌 PBS (磷酸鹽緩衝的鹽水)至腹膜腔中。和緩地按摩下腹及作成一個小切口以進入腹膜腔中。使用無菌技術收集腹膜洗液，接著稀釋成 1:10，置於血瓊脂盤上，及於 35°C 培養整夜。

收取脾臟並將之置放於均質袋中之 1 ml 無菌 PBS 中並利用 MicroBiomaster80 (Brinkmann)於正常設定下進行均質化持續 60 秒，並作成 1:10 稀釋。25ul 之稀釋及均質物置於血瓊脂盤上並於 35°C 進行培養以決定經過一段時程的 CFU/mL。於培養整夜後，計數菌落。

**其他動物模型**

類似地，其他種物感染模型可用於院內肺炎(HAP)/呼吸器相關肺炎(VAP)，複雜性的泌尿道感染(cUTI)，及發熱性嗜中性白血球低下。

**5. 製劑及投服**

可使用遞送工具，如任何載體，藉由遞送本發明之化合物而運用本發明之組成物及方法。活性化合物的劑量、投服模式及適當載體的使用將取決於可能的患者或個體以

及標的微生物，如標的細菌有機體。用於人醫療用途及獸醫用途兩者之本發明的製劑典型地包括此等化合物與醫藥上可接受地載體。

載體應爲"可接受的"係指可與本發明化合物適用於本發明化合物且對賦形劑無害。針對於此，醫藥上可接受地載體意圖包括任何及所有的溶劑、分散媒介、塗層、延遲吸收劑等與藥物投服相容者。此等醫藥及試劑用於藥物活性物質之用途係爲業界熟知者。除了與活性化合物不相容的任何習知醫藥及試劑，包括組成物的活性化合物的所有用途。補充性活性化合物(根據本發明及／或業界熟知者辨識或設計者)亦可合併入組成物中。製劑可便利地呈單位劑型形式且按照藥學/微生物學中任何習知的方法來製備。一般來說，藉由使化合物與液體載體或細分的固體載體或兩者來製備一些製劑，接著，若有需要，將產物造形爲所欲的製劑。

本發明之藥學組成物應調配成可以意圖投服路徑進行投予。溶液或懸服液中可包括下列組分：無菌的稀釋劑，如水；鹽水溶液、不揮發性油、聚乙二醇、丙三醇、丙二醇或其他合成溶劑；抗細菌劑，如苯甲醇或對羥苯甲酸甲酯；抗氧化劑，如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，如乙二胺四乙酸；緩衝液，如乙酸酯、檸檬酸酯或磷酸酯及用於調整張力之試劑，諸如氯化鈉或右旋葡萄糖。可利用酸或鹼來調整 pH，如氫氯酸或氫氧化鈉。

各種製劑及投服方法，包括，如靜脈內製劑及投服方

法可見於 S.K. Niazi, ed., Handbook of Pharmaceutical Formulations, Vols. 1-6 [Vol. 1 Compressed Solid Products, Vol. 2 Uncompressed Drug Products, Vol. 3 Liquid Products, Vol. 4 Semi-Solid Products, Vol. 5 Over the Counter Products, and Vol. 6 Sterile Products], CRC Press, April 27, 2004。

任何醫藥界熟知之可用來製備供口服或非經腸投服之有用溶液的方法係描述於，例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990)中。供非經腸投予之製劑亦可包括用於經口腔投予之甘膽酸鹽、經直腸投予之水楊酸甲氧基酯、或經陰道投予之檸檬酸。非經腸製劑可包封於安瓿、拋棄式注射器或玻璃或塑膠製成的多重劑量藥瓶中。用於直腸投予之栓劑可藉由混合藥物與不刺激的賦形劑，諸如，椰子油、其他甘油化物、或於室溫爲固體且於體溫爲液體之其他組成物，而製備。製劑亦可包括，例如聚烯烴二醇，如聚乙二醇、植物來源油、及氫化萘。用於直接投予之製劑包括甘油及其他高黏性的組成物。其他供這些藥物之可能有用的非經腸載體包括乙烯-醋酸乙烯共聚物顆粒、滲透泵、可植入的灌注系統、及脂質體。用於吸入性投予之製劑可含有作爲賦形劑之例如乳醣，或可爲含有例如聚環氧乙烯-9-月桂基醚、甘膽酸鹽及脫氧膽酸鹽之含水溶液，或用於投予鼻滴劑之油性溶液，或作爲鼻內滴注用之凝膠。保留灌腸(retention enema)亦可用於直腸遞送。

適用於經口投予之本發明製劑可呈以下形式：諸如膠囊、凝膠膠囊、囊袋、錠劑、片劑、或含片之各含有預定含量之不連續單元；水性液體或非水性液體中之溶液或懸浮液；或水包油乳液或油包水乳液。藥物亦可呈球劑、膏劑或糊劑形式經投予。藉壓製或模製藥物與任意地一或多種附加成分可製成錠劑。於適當的機器中壓製呈自由流動形式之藥物，如粉末或顆粒，任意混合的連結劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、表面活性劑或分散劑，可製備經壓製的錠劑。於適當的機器中模製粉末狀藥物及經惰性液體稀釋劑濕潤的合適載體之混合物，可製備經模製的錠劑。

口服組成物大致包括惰性稀釋劑或可食用載體。針對口服的治療性投予，活性化合物可併入賦形劑。使用液體載體製備之作爲漱口劑使用的口服組成物包括液體載體中的化合物且經口投予並漱口並吐出或吞下。可包括醫藥上相容的結合劑，及／或輔助材料作爲部分組成物。錠劑、丸粒、膠囊、片劑等可含有下列之任何成分、或具類似性質的化合物：如微晶纖維素、黃蓍膠或明膠之結合劑；諸如澱粉或乳糖之賦形劑；諸如褐藻酸、Primogel (羥甲澱粉鈉)、或玉米澱粉之崩解劑；諸如硬脂酸鎂或 Sterotes之潤滑劑；諸如矽酸膠之助流劑；諸如蔗糖或糖精之甜味劑；或諸如薄荷、水楊酸甲酯、或橘子調味料之風味劑。

適合用於注射用途之醫藥組成物包括無菌的含水溶液(當爲水溶性時)或用於立即製備無菌可注射溶液或分散液之分散液或無菌粉末。針對靜脈投予，適當的載體包括生

理鹽水、製菌水、Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, NJ)或磷酸鹽緩衝液(PBS)。製造及儲存的條件必須穩定且必須防止諸如細菌及真菌之微生物污染。載體可爲溶劑或含有例如水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、及液體聚乙二醇)之分散媒介，及彼等之適當的混合物。藉由使用諸如卵磷脂之塗層，若爲分散液的狀況藉由維持所需粒徑及藉由使用表面活性劑，可維持適當的流動性。於許多情況中，較佳於組成物中包括等張劑，例如糖、諸如甘露醇或山梨醇之多元醇、氯化鈉。藉由使組成物包括延時吸收之試劑，例如單硬脂酸鋁及明膠，可令注射組成物之延時吸收。

藉由併入所需含量的活性化合物至適當的溶劑中並視需要併入上述的一種成分或成分的組合接著進行過濾除菌，可製備無菌可注射溶液。大致上，分散液係藉併入活性化合物至含有基本分散媒介及所需的上述其他成分的無菌載體而製備。於供製備無菌可注射溶液之無菌粉末的情況中，製備方法包括真空乾燥及冷凍乾燥，其產生活性成分與任何另外之得自彼先前經無菌過濾之所欲成分的粉末。

適合用於關節內投予之製劑可呈藥物之無菌水性製備形式，其可爲微晶形，例如呈水性微晶懸浮液形式。脂質體製劑或生物可分解的聚合物系統亦可用於呈獻關節內及經眼投予的藥物。

適合用於局部投予(包括眼部治療)之製劑包括液體或

半液體製備物，如擦劑、洗劑、凝膠、敷料、諸如乳油之水包油或油包水乳液、軟膏或糊劑；或諸如滴劑之溶液或懸浮液。藉由分散藥物於皮膚可接受的載體，諸如洗劑、乳膏、軟膏或皂，可製造用於局部投予至皮膚表面之製劑。有用者爲載體可於皮膚上形成膜或層以固定投予且抑制移除。針對內部組織表面的局部投予，試劑可分散於液體組織黏著劑或其他已知之用於增進組織表面吸附的其他物質。例如，可使用羥丙基纖維素或血纖維蛋白原/凝血酵素溶液以更有利。或者，可使用組織-塗佈溶液，諸如含果膠製劑。

針對吸入性治療，可使用以噴灑罐、噴霧器、或霧化器所分配之吸入的粉末(自推進(self-propelling)或噴灑製劑)。此等製劑可呈用於自粉末吸入裝置的肺部投予之細微粉末形式或爲自推進式粉末分配製劑。於自推進式溶液及噴灑製劑的情況中，可藉由選擇具有所欲噴霧特性的閥(即，能夠產生具有所欲粒徑的噴霧)或藉由併入活性成分作爲具有經控制粒徑之懸浮的粉末來進行。針對吸入投予，亦可自含有諸如二氧化碳氣體或噴霧器之適當推進劑的加壓容器或分配器以氣溶膠噴霧形式遞送化合物。

藉由經黏膜或經皮方式亦可進行系統性投予。針對經黏膜或經皮投予，於製劑中使用適於待通過之障壁的滲透劑。此等滲透劑通常爲業界習知者，且包括例如用於經黏膜投予之洗滌劑及膽鹽。經黏膜投予可經由使用鼻液劑(nasal spray) 或栓劑而達成。針對經皮投予，典型地將活

性化合物調配成一般業界熟知的軟膏、油膏、凝膠或乳油。

活性化合物可經製備而具有保護化合物免於快速自人體消逝之載體，諸如經控制的釋放劑，包括植入物及微封裝遞送系統。可使用生物可分解的、生物可相容的聚合物，諸如醋酸乙烯酯共聚物、多元酸酐、聚乙醇酸、骨膠原、聚原酸酯、及聚乳酸。用於製備此等製劑之方法對熟此技藝者而言爲顯而亦見者。亦可使用脂質體懸浮液作爲醫藥上可接受地載體。此等可根據業界熟知的方法來製備，例如見美國專利第 4,522,811 號中描述者。

口服或非經腸組成物可被調配成劑量單元形式以便於投予並維持相同劑量。劑量單元形式意指作爲待治療之個體的單元劑量之物理性不連續單元；各單元含有預定量的活性化合物，其經計算以聯合所需的醫藥載體而產生所欲治療效果。本發明之劑量單元受限於且直接地取決於活性化合物之獨特特徵及欲達成之療效以及混合此用於治療個體之活性化合物帶來的限制。此外，可藉週期性的注射食團(bolus)來進行投予，或可由經靜脈注射、肌肉注射或自外部貯槽(如，靜脈輸液袋(intravenous bag))之腹部投予而更連續地進行。

當所欲者爲黏附至組織表面時，組成物可包括分散於血纖維蛋白原-凝血酵素或其他生物黏著劑之藥物。化合物接著可被塗搽、噴灑或以其他方式被塗覆至所欲的組織表面。或者，藥物可以有效含量被調配而用於人或其他動

物，有效含量係如於充分的時間提供適當藥物濃度給標的組織以誘發所欲效果的含量。

當活性化合物係用作部分的移植程序時，在自捐贈者移除組織或器官前，可提供其至待移植之活組織或器官。可提供化合物給捐贈者主體。可供選擇地或，此外，一旦自捐贈者移除之後，可將器官或活組織放置於含有活性化合物的保存溶液中。於所有的情況中，可直接投予活性化合物至所欲的組織，如注射至組織，或使用本文描述及／或業界熟知的任何方法及製劑可藉由經口或非經腸投予而系統性地提供。當藥物包含部分組織或器官保存溶液時，可使用任何有益之市售的保存溶液。例如，業界習知之有用的溶液包括 Collins 溶液、Wisconsin 溶液、Belzer 溶液、Eurocollins 溶液及乳酸林格氏溶液。

可參照本發明之方法來考量藥物基因組學(即，個體基因型與該個體對於外來化合物或藥物的反應間之關係的研究)。藉由調整劑量與藥理活性藥物之血中濃度間之關係，療法之代謝機制的差異可能造成嚴重的毒性或治療失敗。因此，醫師或臨床醫師可考慮應用相關藥物基因組學研究所得的知識來決定是否投予藥物並客製化劑量及／或以藥物進行治療的治療方案。

一般來說，活性化合物的有效含量係於自約 0.1 至約 100 mg/體重(kg)/天的範圍，較佳自約 1.0 至約 50 mg/體重(kg)/天。投予的含量亦可能取決於手術或侵入性醫療程序、患者的整體健康情形、所遞送之化合物的相關生物性

功效、藥物的製劑、製劑中存在的賦形劑及其種類、及投予路徑等變數。而且，要瞭解的是可增加初始投予劑量至超過上限值以快速地達到所欲的血中濃度或組織中濃度，或初始劑量可小於最佳值。

非限制性的活性化合物之劑量包含每劑自約 0.1 至約 1500mg 每劑量。劑量(其可被調製作爲單元劑量以便於病患投服)之非限制性的實例包括：約 25 mg、約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、約 175 mg、約 200 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 275 mg、約 300 mg、約 325、約 350 mg、約 375 mg、約 400 mg、約 425 mg、約 450 mg、約 475 mg、約 500 mg、約 525 mg、約 550 mg、約 575 mg、約 600 mg、約 625 mg、約 650 mg、約 675 mg 約 700 mg、約 725 mg、約 750 mg、約 775 mg、約 800 mg、約 825 mg、約 850 mg、約 875 mg、約 900 mg、約 925 mg、約 950 mg、約 975 mg、約 1000 mg、約 1025 mg、約 1050 mg、約 1075 mg、約 1100 mg、約 1125 mg、約 1150 mg、約 1175 mg、約 1200 mg、約 1225 mg、約 1250 mg、約 1275 mg、約 1300 mg、約 1325 mg、約 1350 mg、約 1375 mg、約 1400 mg、約 1425 mg、約 1450 mg、約 1475 mg、及約 1500 mg。前述劑量係有用於根據本發明之方法投予本發明之化合物。

熟此技藝者能瞭解的是，大致上，當劑量係用於描述藥物活性時，基於親代或活性部分施與劑量。因此，若使

用親代或活性部分的鹽、水合物或其他形式時，對於化合物重量進行對應的調整，儘管劑量仍指基於遞送的親代或活性部分。作爲非限制性的實例，若關注的親代或活性部分爲分子量 250 之單羧酸且若酸之單鈉鹽欲以相同劑量遞送，則進行調整以確認單鈉鹽具有約 272 之分子量(即，減去 1H 或 1.008 原子質量單位及加上 1 Na 或 22.99 原子質量單位)。因此，250 mg 劑量之親代或活性化合物係對應至約 272 mg 的單鈉鹽，其亦遞送 250 mg 的親代或活性化合物。換句話說，約 272 mg 的單鈉鹽將相當於 250 mg 劑量之親代或活性化合物。

**製劑實例**

**I. 用於靜脈投予之製劑**

| 成分 | 含量 |
|---|---|
| 本發明之抗微生物性化合物 | 總共 0.1 - 1500 mg |
| 葡萄糖，USP | 50 mg/ml |
| 檸檬酸鈉，USP | 1.60-1.75 mg/ml |
| 檸檬酸，USP | 0.80-0.90 mg/ml |
| 水，USP | 餘量(q.s) |

藉由加熱用於注射的水至約 60°C 來調配此供靜脈注射之製劑。接著加入檸檬酸鈉、檸檬酸及葡萄糖並進行攪拌直至溶解。添加抗微生物性化合物溶液或水性漿至前述混合物並進行攪拌直至溶解。在攪拌下冷卻混合物至 25

°C。測量 pH 並進行必要的調整。最後，混合物細調整至所欲的體積，若必要，其具有用於注射的水。過濾混合物，將之填充入所欲的容器(藥瓶、注射器、輸液容器等)，令其接受外包裝及最終的濕熱滅菌。

針對治療、預防感染或降低感染風險，此製劑有用於患者的食團或輸液之靜脈投予。

## II. 供重建的冷凍乾燥物

或者，可提供抗微生物性化合物作爲冷凍乾燥物，其可在靜脈或肌肉投予前被重建。

| **成分** | **每注射藥瓶(mg)** |
|---|---|
| 本發明之抗微生物性化合物 | 0.1 - 1500 |
| 環糊精 | 1500 |

用於待投予體積爲 50 ml (輸液)之重建溶液：5%水性葡萄糖溶液。

用於投予體積爲 15 ml (食團)之重建溶液：3.3%水性葡萄糖溶液。

針對治療、預防感染或降低感染風險，前述凍乾物有用於患者的食團或輸液之重建及靜脈投予。

**III. 供重建的冷凍乾燥物**

| **成分** | **每注射藥瓶(mg)** |
|---|---|
| 本發明之抗微生物性化合物 | 0.1 -1500 |
| 大豆卵磷脂 | 2250 |
| 膽酸鈉 | 1500 |

用於待投予體積爲 50 ml (輸液)之重建溶液：4%水性葡萄糖溶液。

用於投予體積爲 15 ml (食團)之重建溶液：2%水性葡萄糖溶液。

針對治療、預防感染或降低感染風險，前述凍乾物有用於患者的食團或輸液之重建及靜脈投予。

**IV. 供重建的冷凍乾燥物**

| **成分** | **每注射藥瓶(mg)** |
|---|---|
| 本發明之抗微生物性化合物 | 0.1-1500 |
| 大豆卵磷脂 | 900 |
| 膽酸鈉 | 540 |

用於投予體積爲 15 ml (食團)之重建溶液：3.3%水性葡萄糖溶液。

針對治療、預防感染或降低感染風險，前述凍乾物有用於患者的食團或輸液之重建及靜脈投予。

**V. 用於經口投服之錠劑**

| 成分 | 每錠劑 | 每 4000 錠劑 |
|---|---|---|
| 本發明之抗微生物性化合物 | 0.1 - 1500 mg | 0.4 - 6000 g |
| 無水乳糖，NF | 110.45 mg | 441.8 g |
| 微晶形纖維素 NF | 80.0 mg | 320.0 g |
| 硬脂酸鎂極細粉 NF | 1.00 mg | 4.0 g |
| 交聯羧甲基纖維素鈉 NF 類型 A | 2.00 mg | 8.0 g |

在帶形混合器中以 20 RPM 預混合抗微生物性化合物(相當於欲遞送濃度，如每錠劑 50 至 1500 mg，的任何化合物)與 1/3 的微晶形纖維素 NF 及 1/2 的無水乳糖 NF 持續 5 分鐘。將剩餘之 2/3 的微晶形纖維素 NF 及剩餘之 1/2 的無水乳糖加至預混合物。以 20 RPM 摻混此持續 10 分鐘。加入交聯羧甲基纖維素鈉至摻混的粉末且以 20 RPM 混合持續 5 分鐘。最後，經由 90 網目篩將硬脂酸鎂添加至混合物並以 20 RPM 摻混另外的 5 分鐘。壓製潤滑的混合物以得到具 500 mg 活性成分的錠劑。

針對治療、預防感染或降低感染風險，助些錠劑有用於患者的經口投予。

**6. 實施例**

以 Bruker Avance 300 或 Avance 500 光譜儀，或於一些情況中以 GE-Nicolet 300 光譜儀來獲取核磁共振(NMR)光譜。一般反應溶劑爲高效能液相層析(HPLC)等級或美國化學協會(ACS)等級，且由製造商獲取時爲無水，除非另有註記。"層析法"或"以矽膠來純化"意指使用矽膠之快速

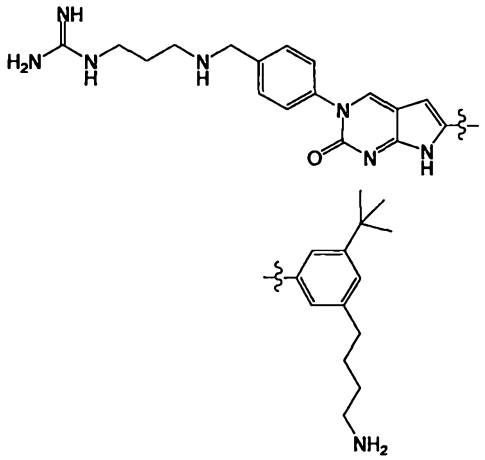
(flash)管柱層析法(EM Merck，矽膠 60，230-400 網目)，除非另有註記。

可使用已知之適應於當下之特殊情況的化學轉變來製備本發明之化合物或彼之互變異構物、或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽、酯或前藥。

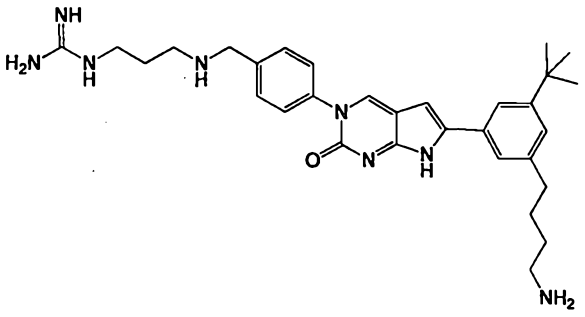
以下定義一些用於下列合成實施例之試驗細節的縮寫：h 或 hr 或 hrs=小時；min=分鐘；mol=莫耳(mole)；mmol=毫莫耳；M=莫耳(molar)；μM=微莫耳；g=克；μg=微克；rt=室溫；L=升；mL=毫升；$Et_2O$=二乙基醚；THF=四氫呋喃；DMSO = 二甲亞碸；EtOAc=乙酸乙酯；$Et_3N$=三乙基胺；*i*-$Pr_2Net$ 或 DIPEA =二異丙基乙基胺；$CH_2Cl_2$=二氯甲烷；$CHCl_3$=氯仿；$CDCl_3$= 重氫氯仿；$CCl_4$=四氯化碳；MeOH=甲醇；$CD_3OD$= 重氫甲醇；EtOH=乙醇；DMF=二甲基甲醯胺；BOC=第三丁氧基羰基；CBZ=苯甲氧基羰基；TBS=第三丁基二甲矽基；TBSCl=第三丁基二甲矽基氯化物；TFA=三氟乙酸；DBU=二氮雜雙環十一烯；TBDPSCl=第三丁基二苯基氯矽烷；Hunig 氏鹼=*N,N*-二異丙基乙基胺；DMAP=4-二甲基胺基吡啶；CuI=碘化銅(I)；MsCl=甲磺醯氯；$NaN_3$=疊氮化鈉；$Na_2SO_4$=硫酸鈉；$NaHCO_3$=碳酸氫鈉；NaOH=氫氧化鈉；$MgSO_4$=硫酸鎂；$K_2CO_3$= 碳酸鉀；KOH=氫氧化鉀；$NH_4OH$=氫氧化銨；$NH_4Cl$=氯化銨；$SiO_2$=二氧化矽；

Pd-C=鈀碳催化劑；$Pd(dppf)Cl_2$ =二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)。

根據本發明合成之例示性化合物係列於表 1、表 2、表 2a 及表 2aa 中。所示之粗體或破折號鍵表示掌性中心的特定立體化學，而波浪鍵表示取代基可爲任一方向或化合物爲彼之混合物。亦應明白的是爲節省空間，一些化合物的化學結構被分成兩個部分，且以波浪線截斷的鍵來表示兩個連接點。參考，例如化合物 1，其係以如下之兩部分圖示：



然相當於完整的化學結構：



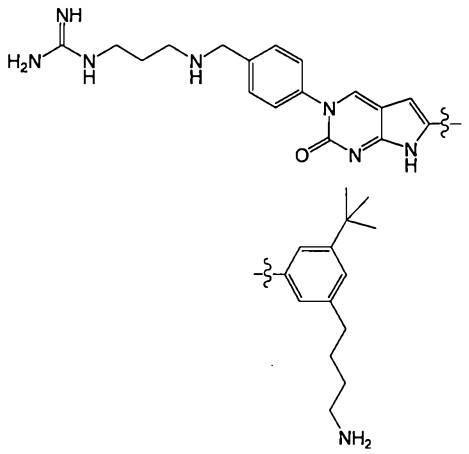
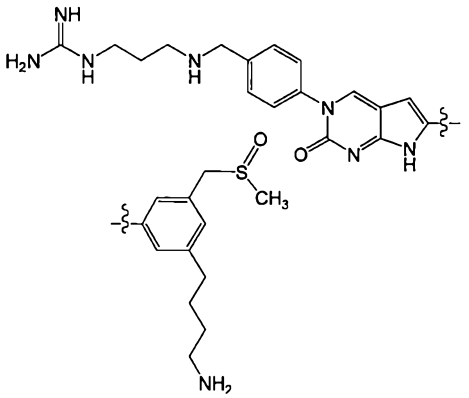
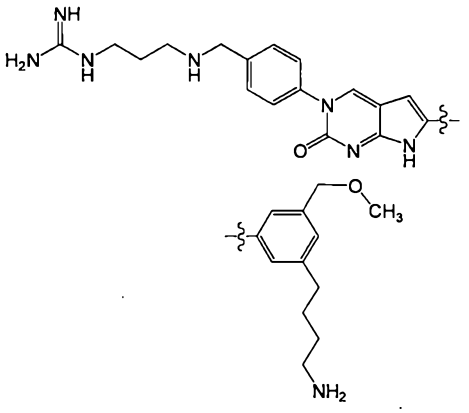
。

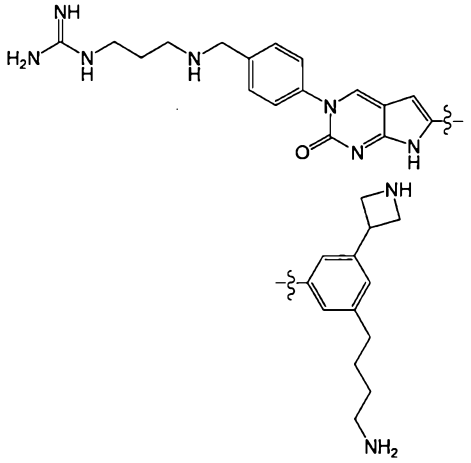
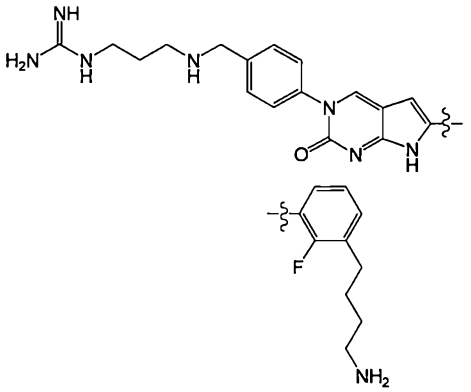
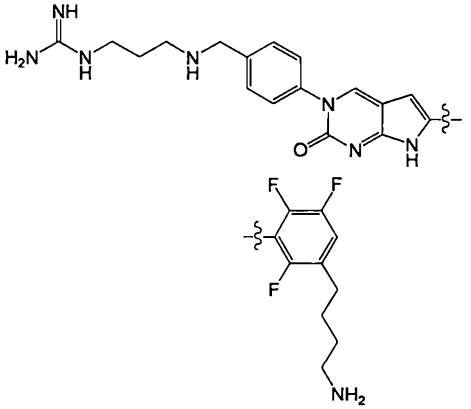
本發明之化合物可呈鹽、酯、及前藥而製備、調配及遞送。爲簡便之故，通常不以特別的鹽、酯、或前藥形式來表示化合物。

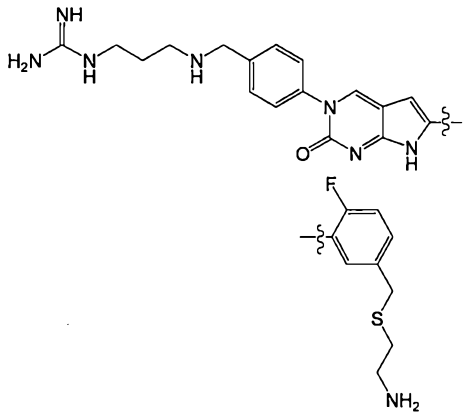
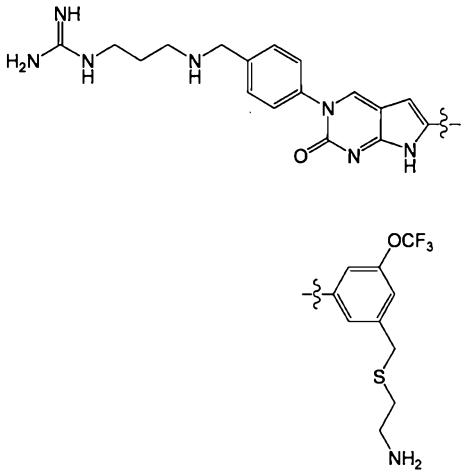
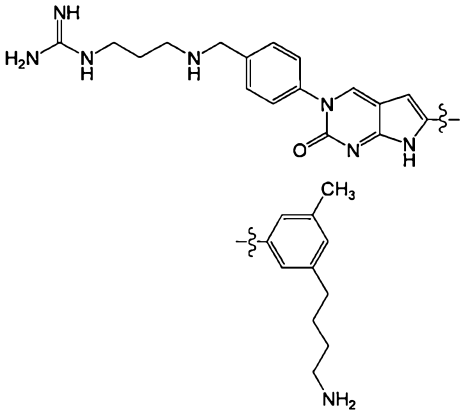
本發明之化合物係示於表 1、表 2、表 2a、及表 2aa 中。若可得，亦提供 LCMS (液相層析質譜)數據。當數據不可得時標記爲"NA"。除另行指明者，以格式爲[M + H]+

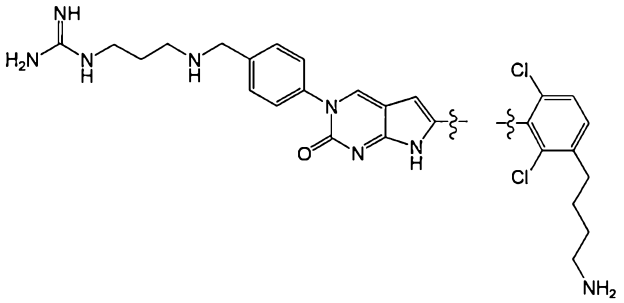
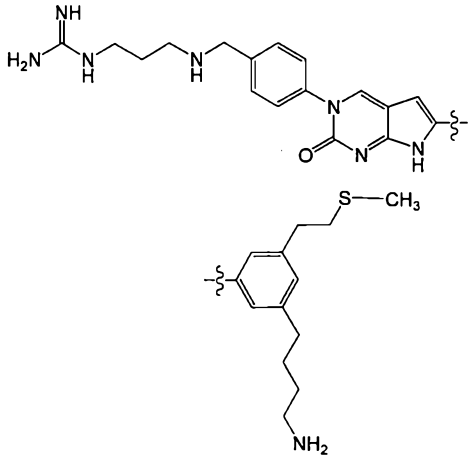
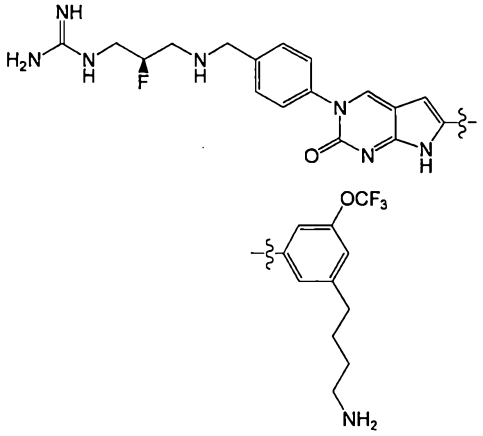
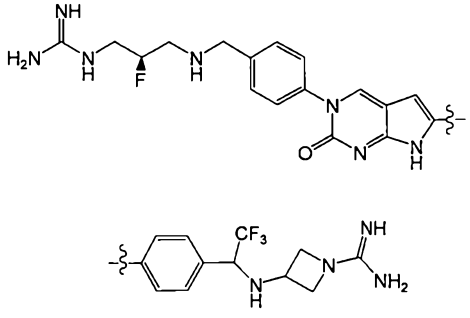
之 *m/z* 轉變來提供 LCMS 數據。

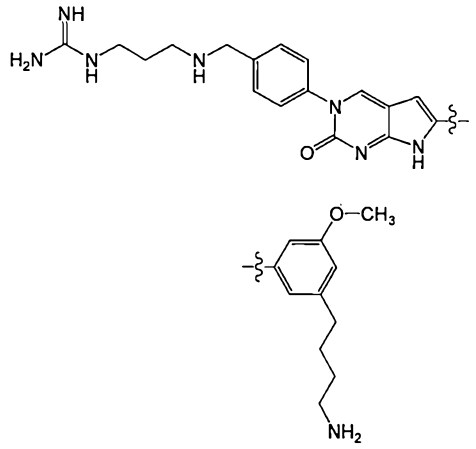
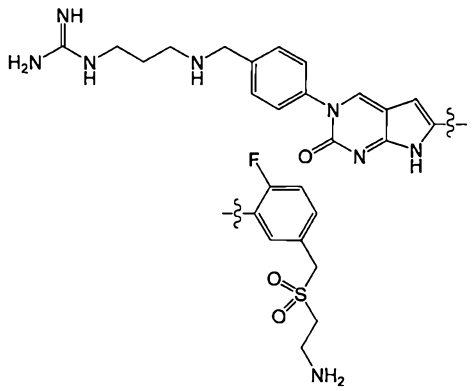
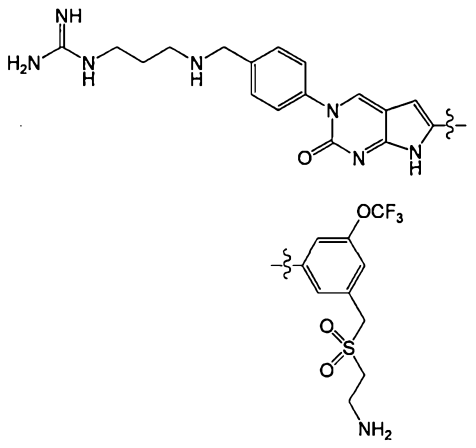
**表 1**

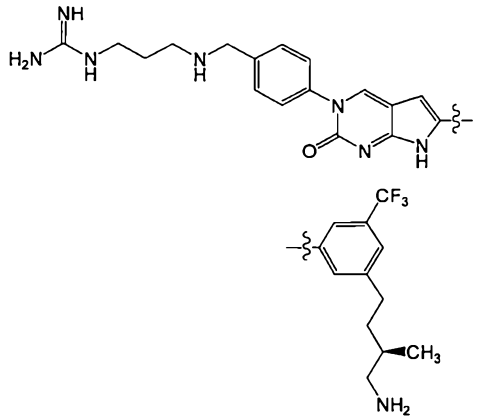
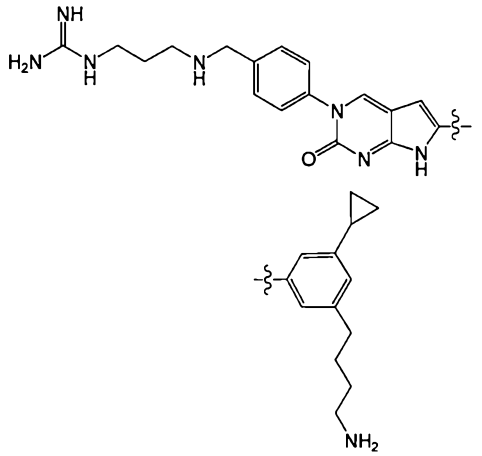
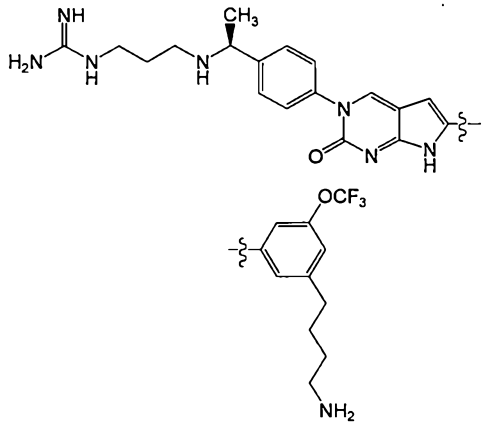
| 化合物編號 | 結構 | LCMS |
|---|---|---|
| 1 |  | 543.1 |
| 2 |  | 563.1 |
| 3 |  | 531.1 |

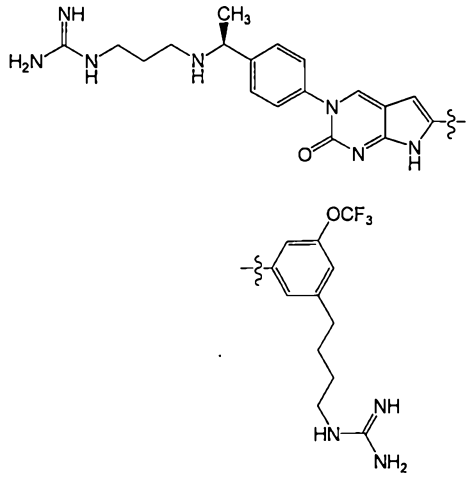
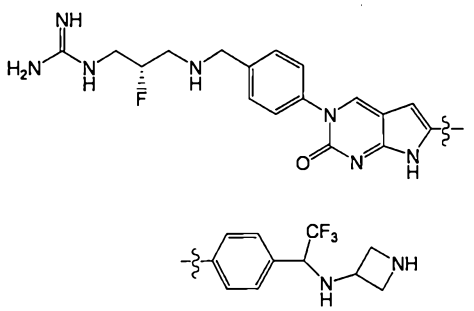
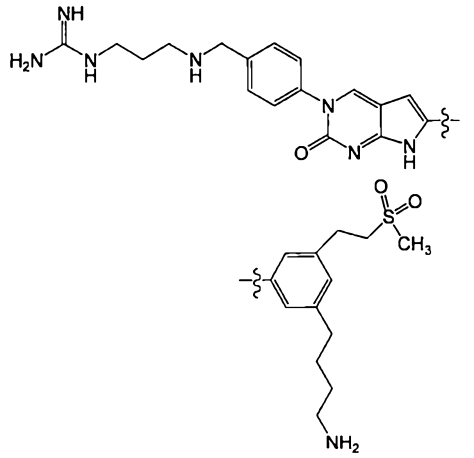
| | | |
|---|---|---|
| 4 |  | 542.1 |
| 5 |  | 505.2 |
| 6 |  | 541.1 |

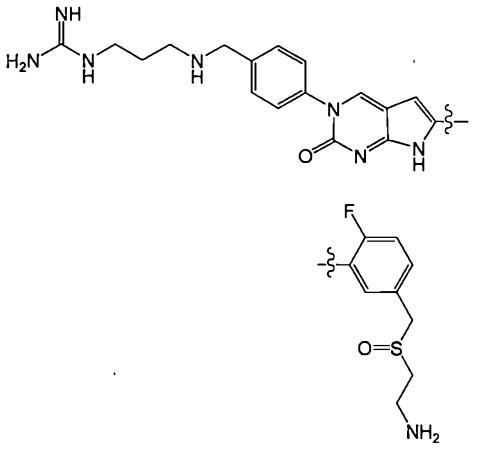
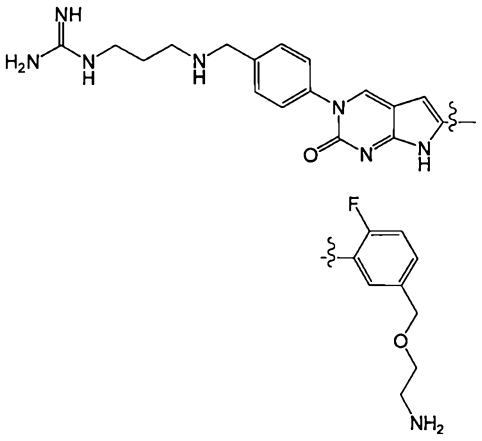
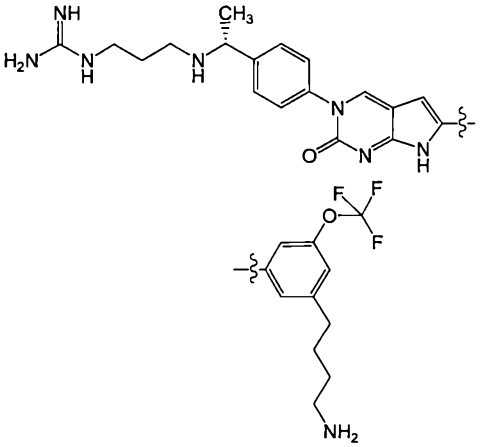
| | | |
|---|---|---|
| 7 |  | 523.1 |
| 8 |  | 589.1 |
| 9 |  | 501.1 |

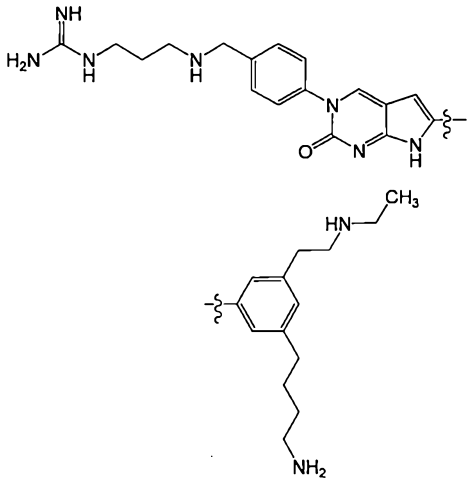
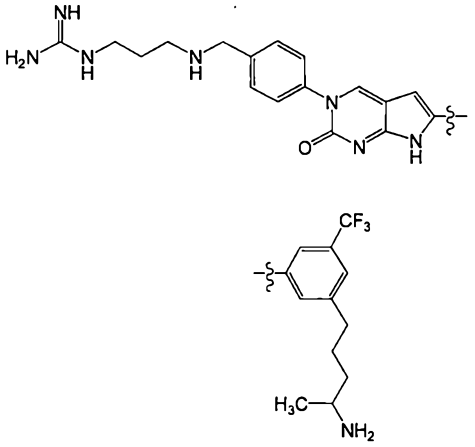
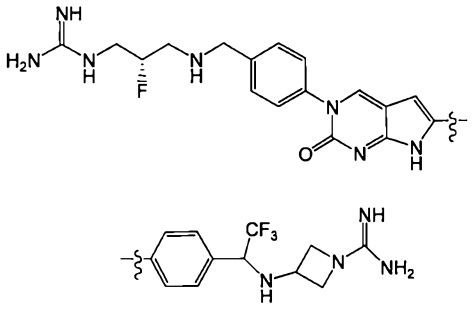
| | | |
|---|---|---|
| 10 |  | 555.1 |
| 11 |  | 561.1 |
| 12 |  | 589.1 |
| 13 |  | 628.2 |

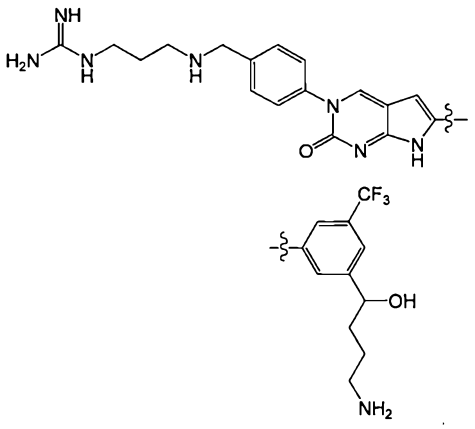
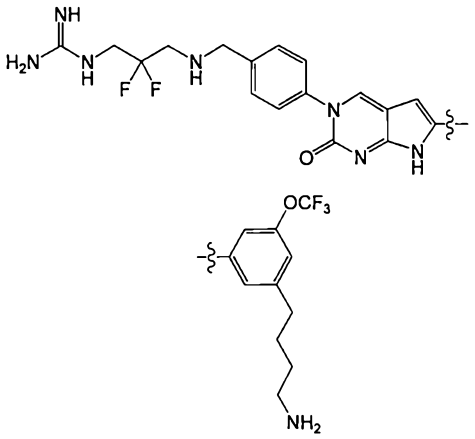
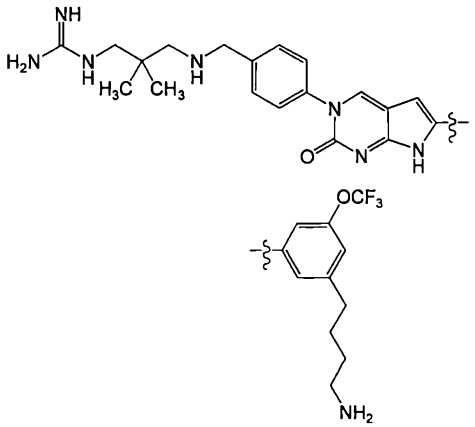
| | | |
|---|---|---|
| 14 |  | 517.1 |
| 15 |  | 555.1 |
| 16 |  | 621.1 |

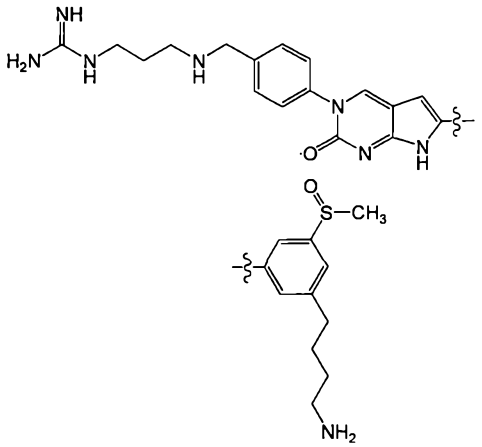
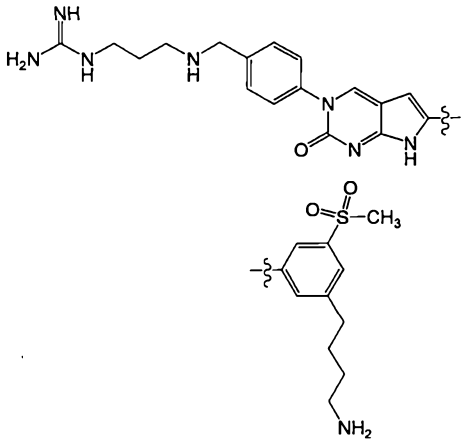
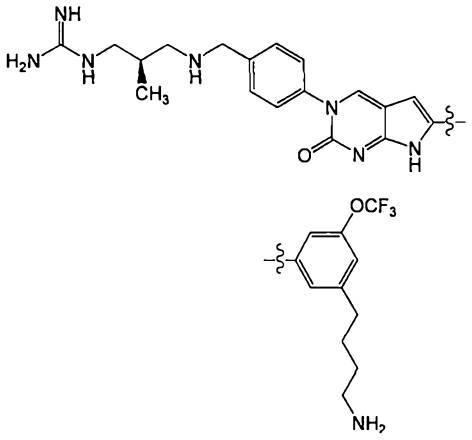
| | | |
|---|---|---|
| 17 |  | 569.1 |
| 18 |  | 527.2 |
| 19 |  | 585.1 |

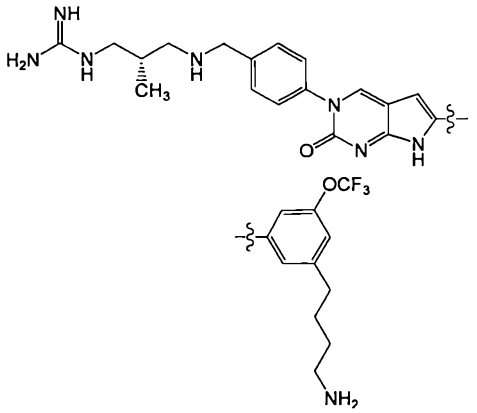
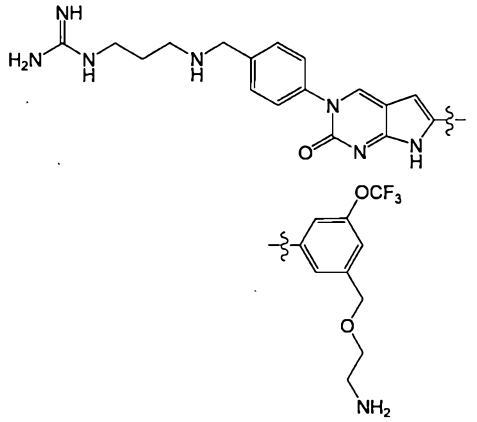
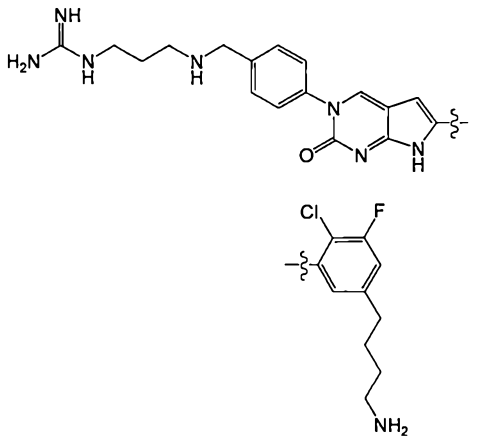
| | | |
|---|---|---|
| 20 |  | 627.2 |
| 21 |  | 586.1 |
| 22 |  | 593.1 |

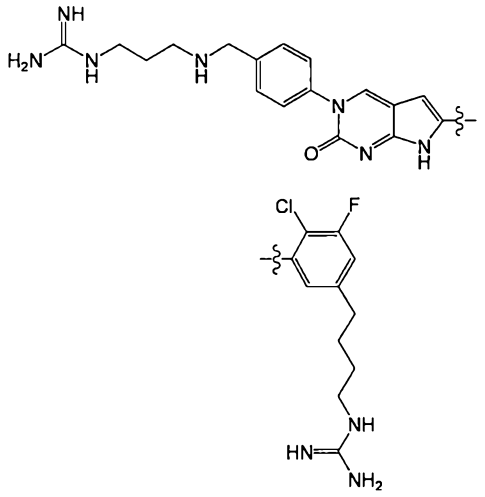
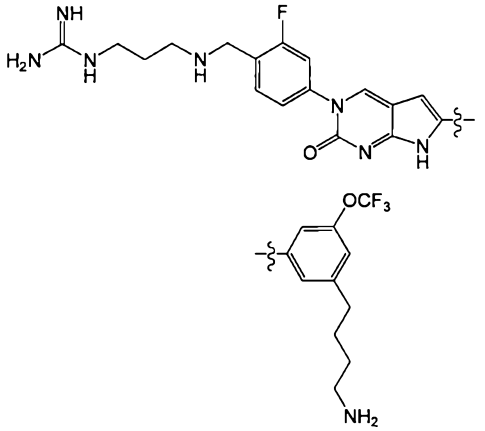
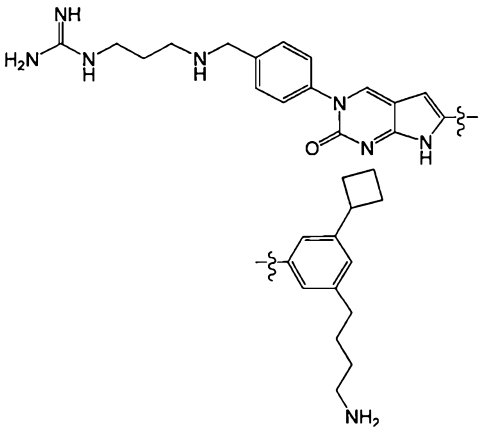
| | | |
|---|---|---|
| 23 |  | 539.1 |
| 24 |  | 507.1 |
| 25 |  | 585.1 |

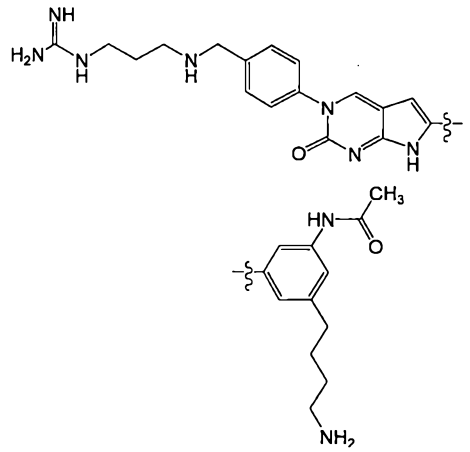
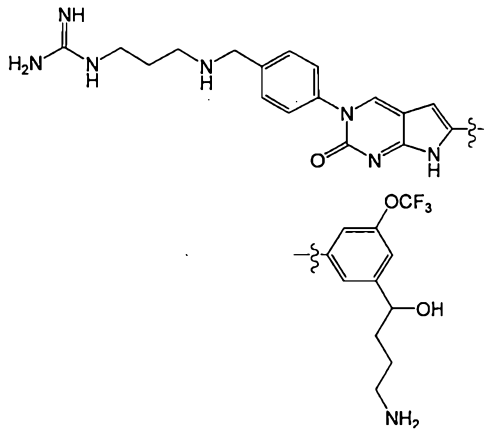
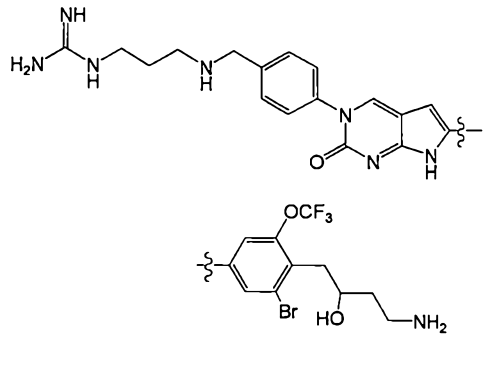
| | | |
|---|---|---|
| 26 |  | 558.3 |
| 27 |  | 569.2 |
| 28 |  | 628.1 |

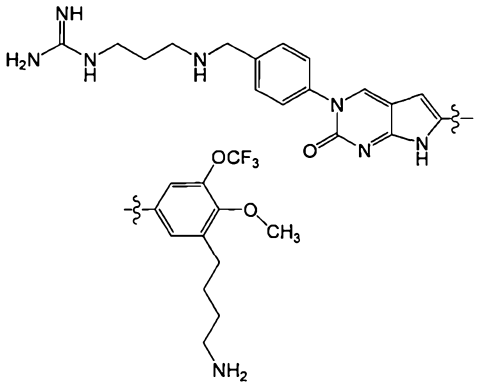
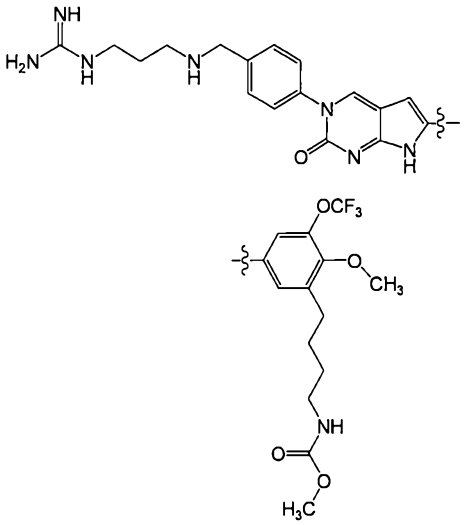
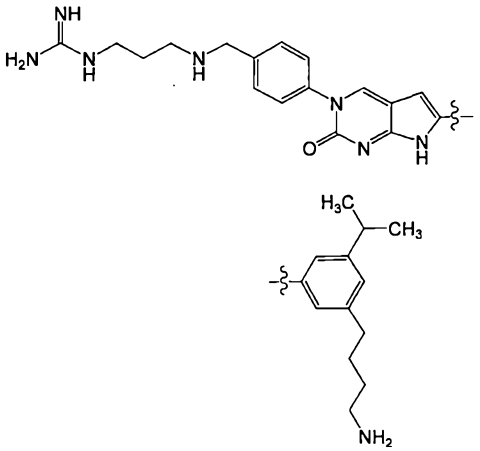
| | | |
|---|---|---|
| 29 |  | 571.2 |
| 30 |  | 607.1 |
| 31 |  | 599.1 |

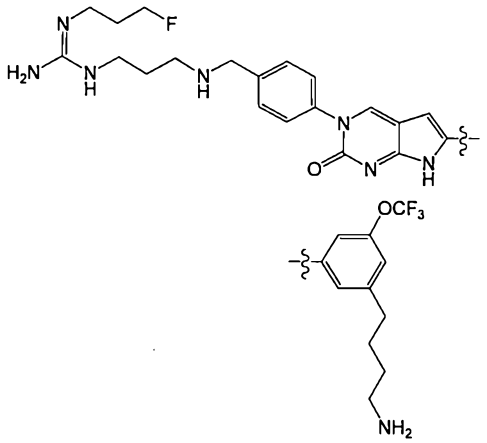
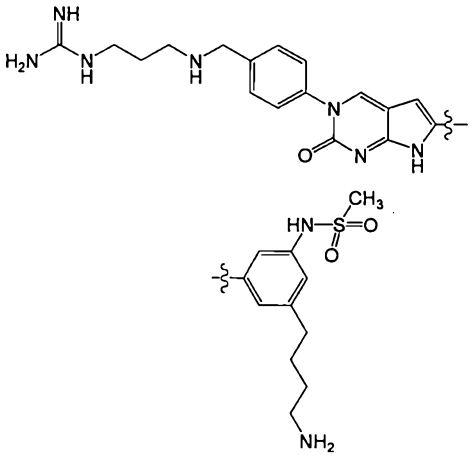
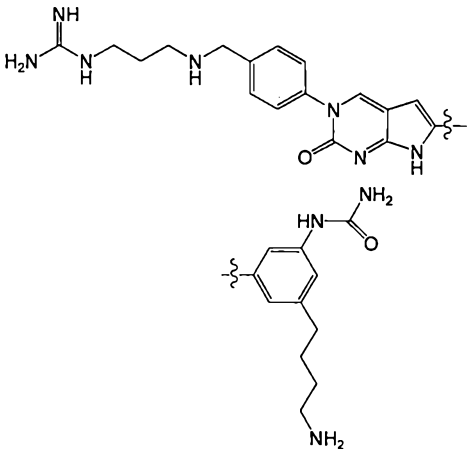
| | | |
|---|---|---|
| 32 |  | 549.1 |
| 33 |  | 565.1 |
| 34 |  | 585.1 |

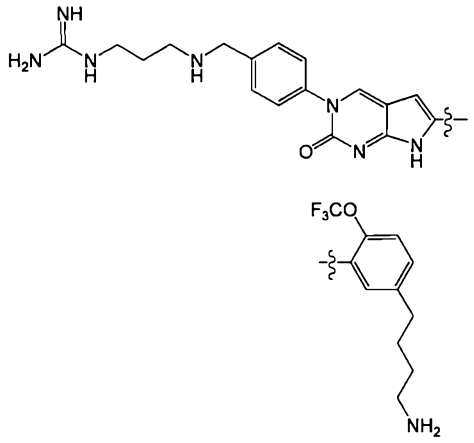
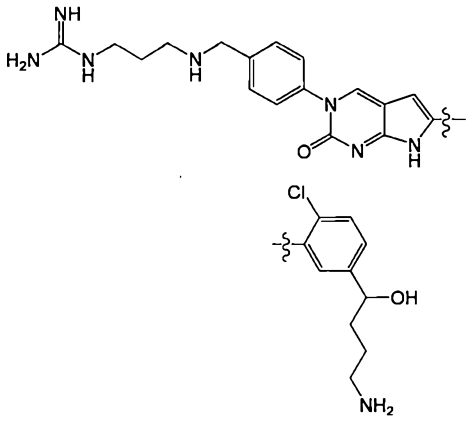
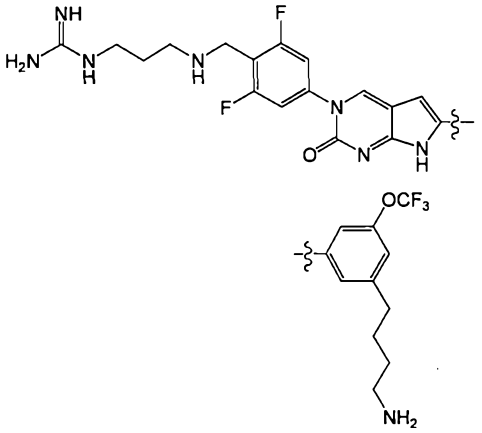
| | | |
|---|---|---|
| 35 |  | 585.1 |
| 36 |  | 573.0 |
| 37 |  | 539.0 |

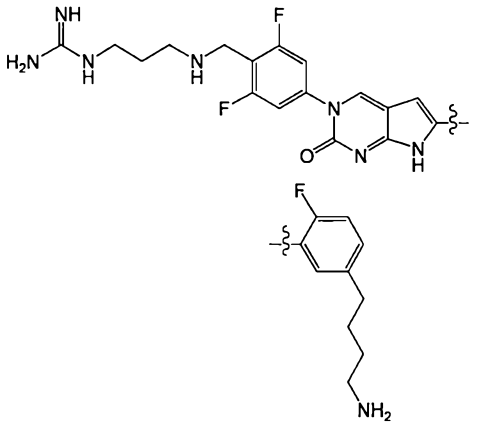
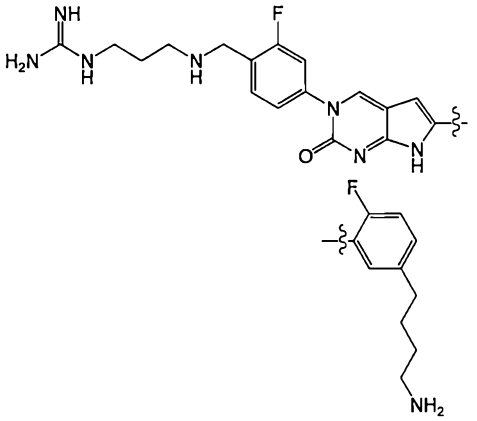
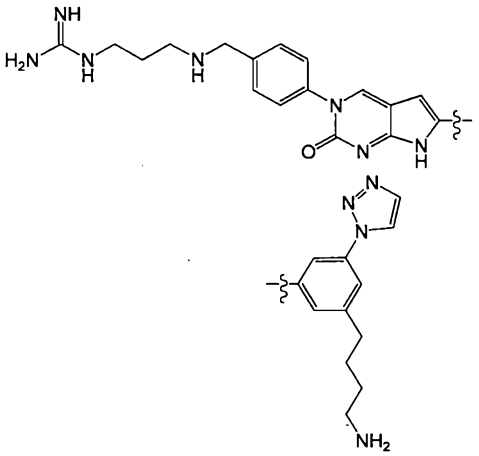
| | | |
|---|---|---|
| 38 |  | 581.1 |
| 39 |  | 589.0 |
| 40 |  | 541.1 |

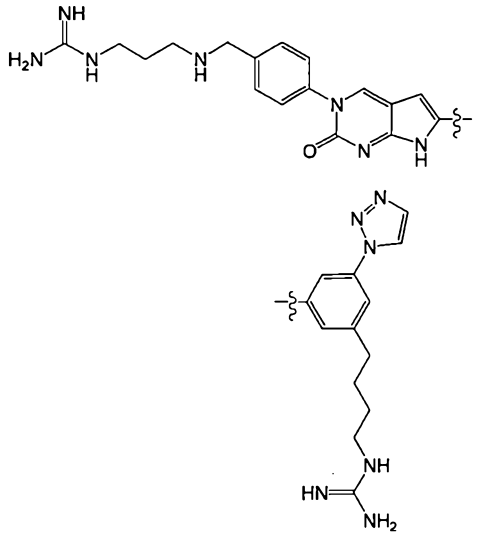
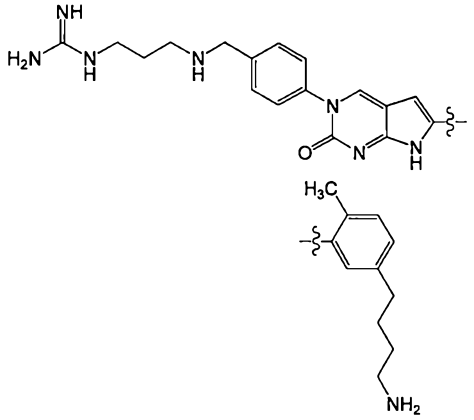
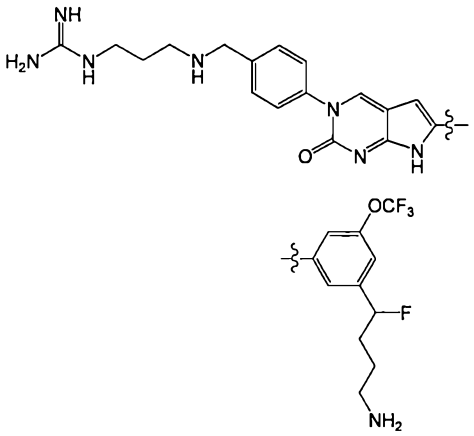
| | | |
|---|---|---|
| 41 |  | 544.4 |
| 42 |  | 587.1 |
| 43 |  | 666.9 |

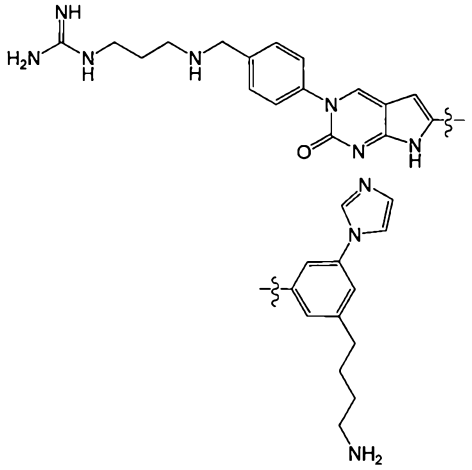
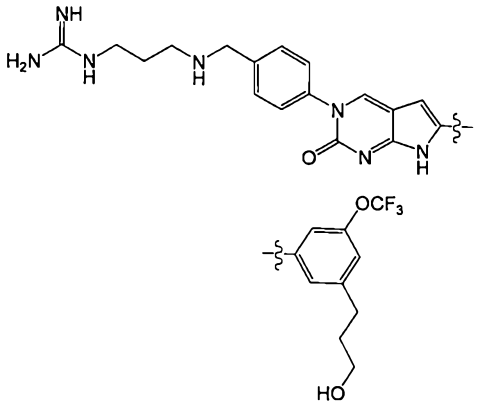
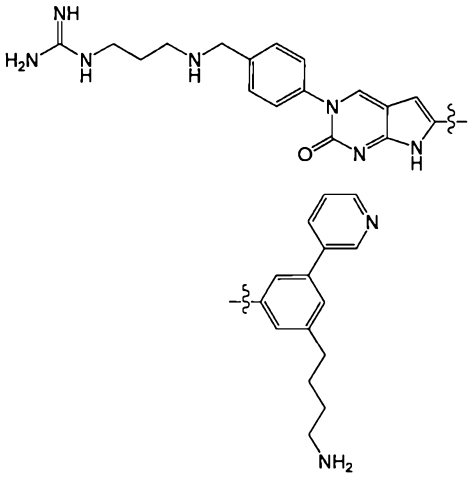
| | | |
|---|---|---|
| 44 |  | 601.1 |
| 45 |  | 659.0 |
| 46 |  | 529.1 |

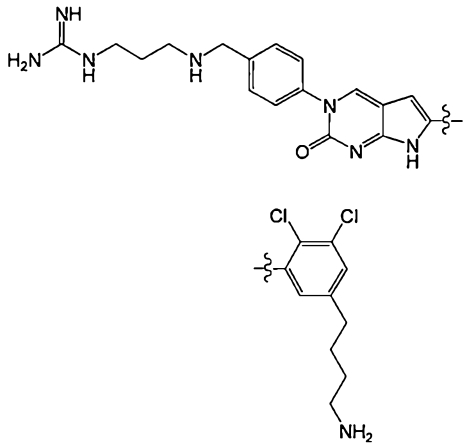
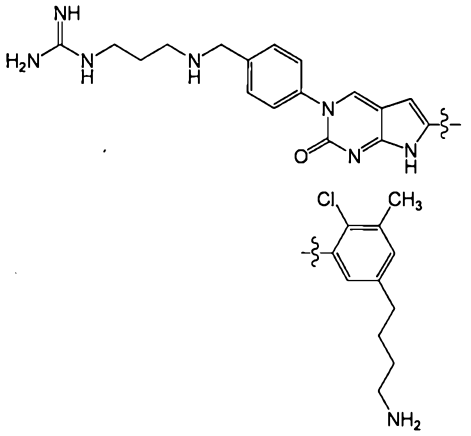
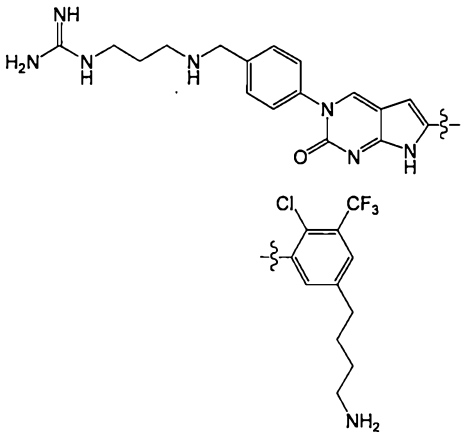
| | | |
|---|---|---|
| 47 |  | 631.1 |
| 48 |  | 580.0 |
| 49 |  | 545.0 |

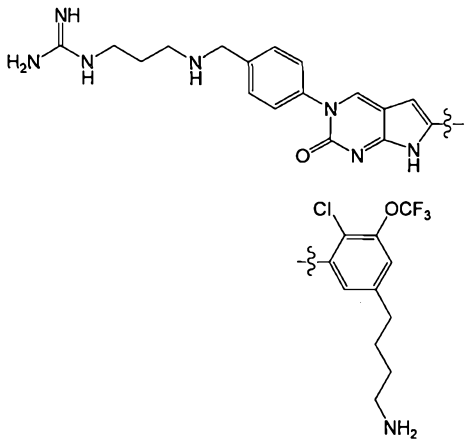
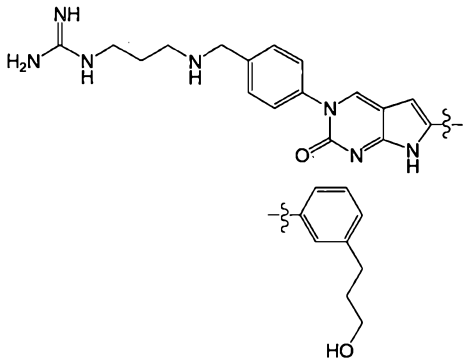
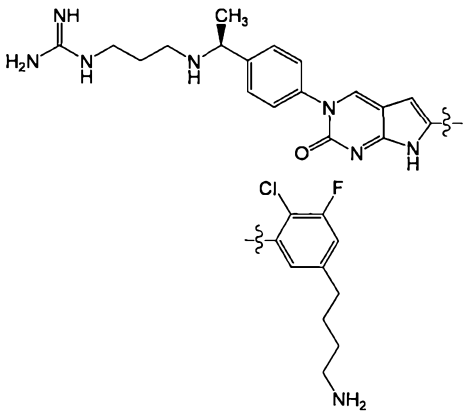
| | | |
|---|---|---|
| 50 |  | 571.1 |
| 51 |  | 537.0 |
| 52 |  | 607.1 |

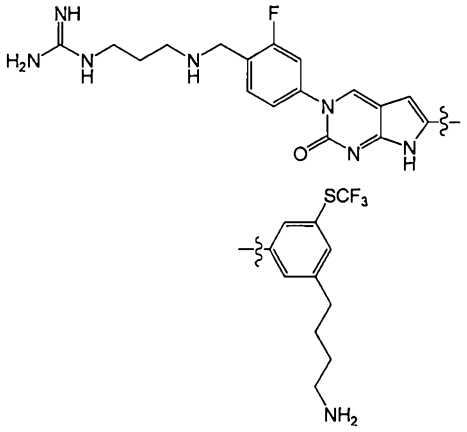
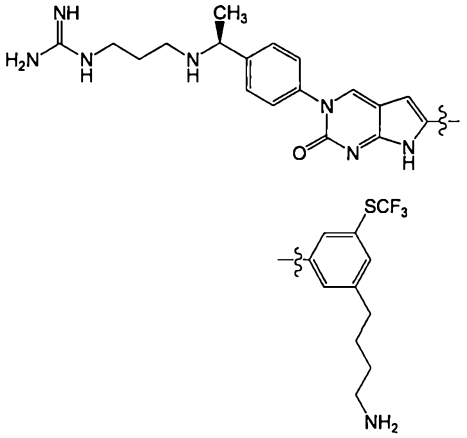
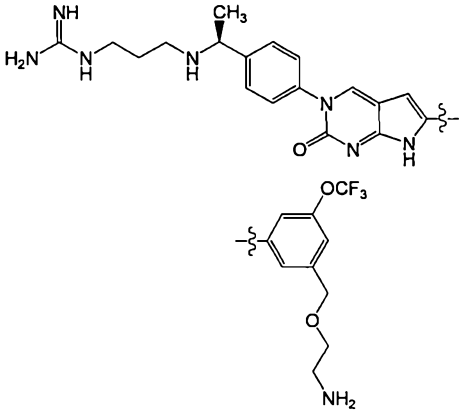
| | | |
|---|---|---|
| 53 |  | 541.1 |
| 54 |  | 523.1 |
| 55 |  | 554.1 |

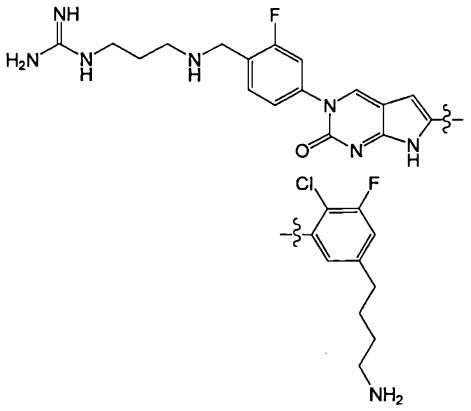
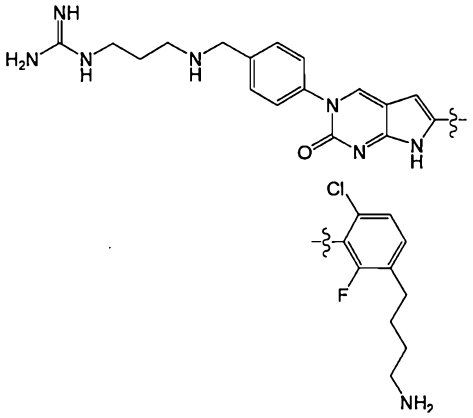
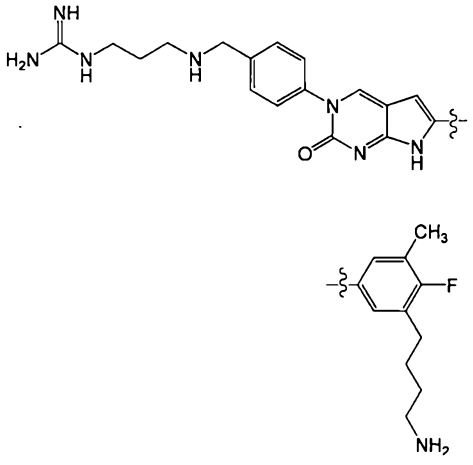
| | | |
|---|---|---|
| 56 |  | 596.1 |
| 57 |  | |
| 58 |  | 589.0 |

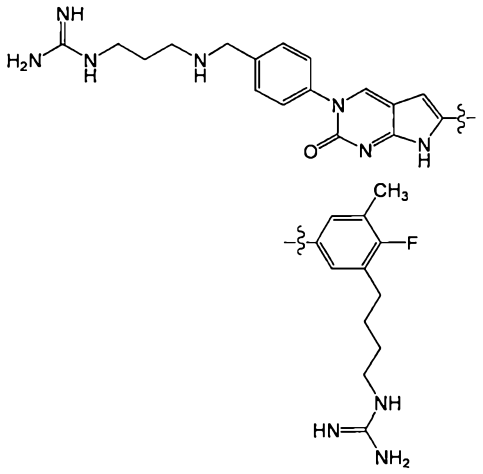
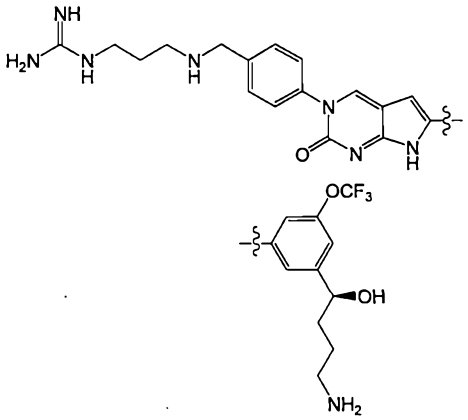
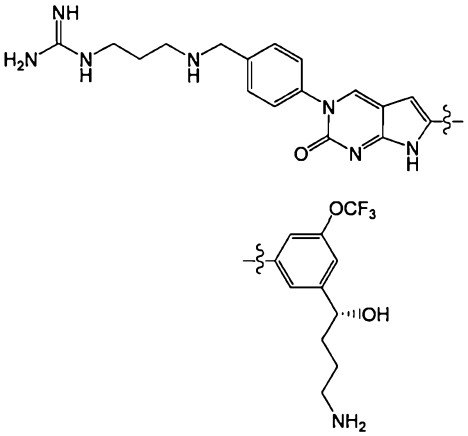
| | | |
|---|---|---|
| 59 |  | 553.0 |
| 60 |  | 558.1 |
| 61 |  | 564.3 |

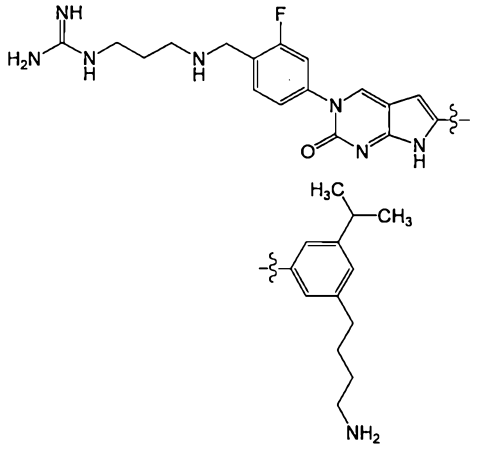
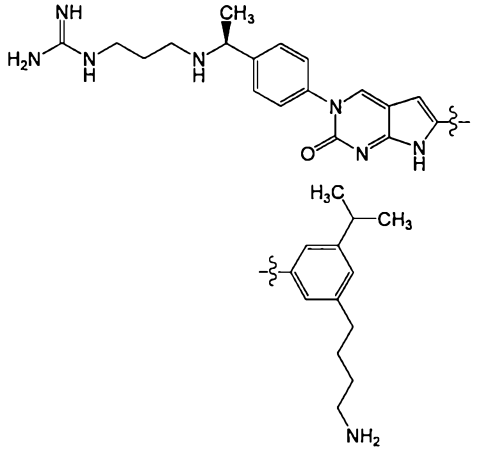
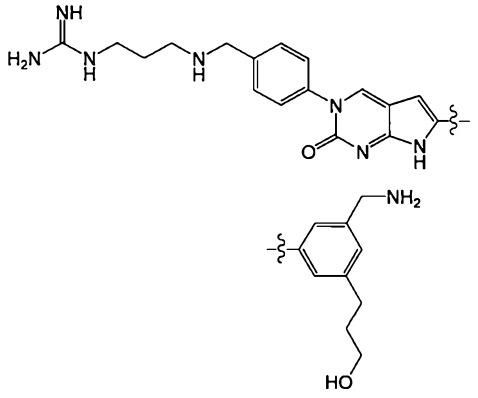
| | | |
|---|---|---|
| 62 |  | 555.1 |
| 63 |  | 535.0 |
| 64 |  | 589.0 |

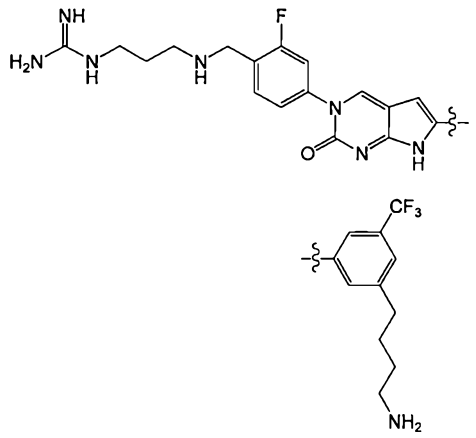
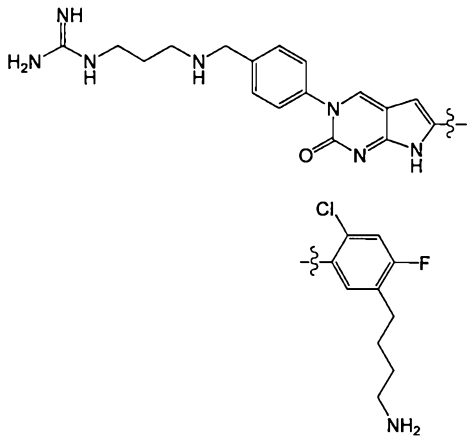
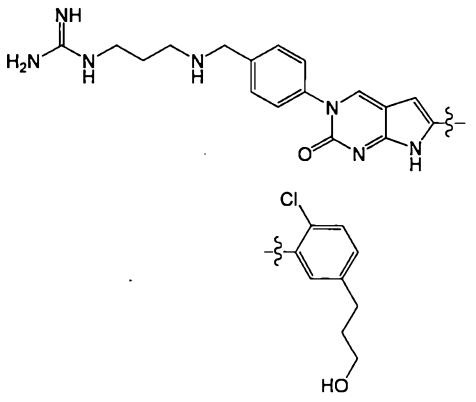
| | | |
|---|---|---|
| 65 |  | 605.0 |
| 66 |  | 474.1 |
| 67 |  | 553.1 |

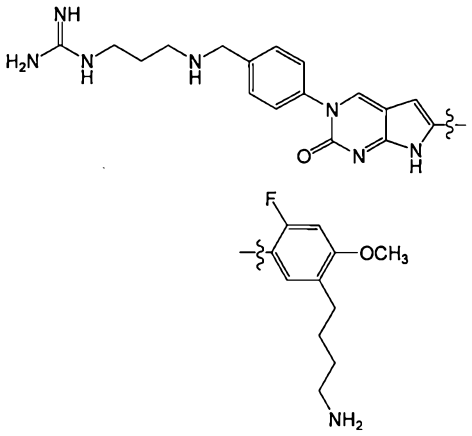
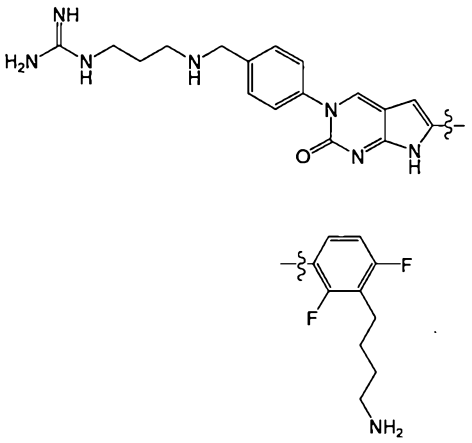
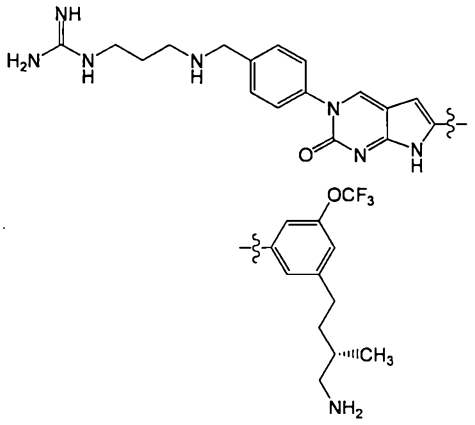
| | | |
|---|---|---|
| 68 |  | 605.3 |
| 69 |  | 601.0 |
| 70 |  | 587.1 |

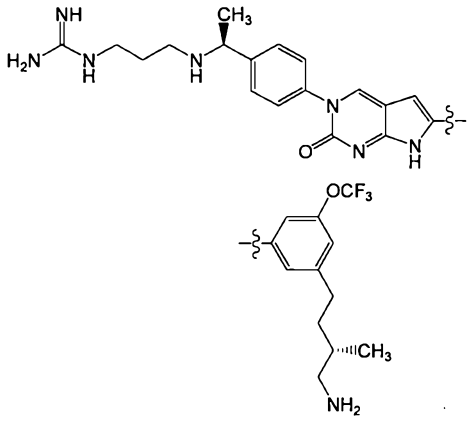
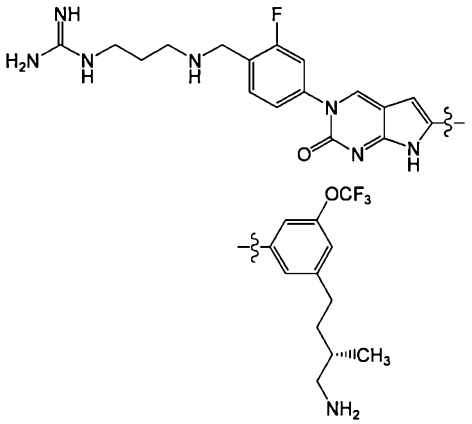
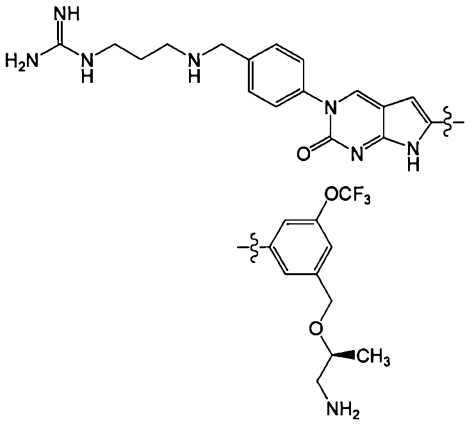
| | | |
|---|---|---|
| 71 |  | 557.0 |
| 72 |  | |
| 73 |  | 519.1 |

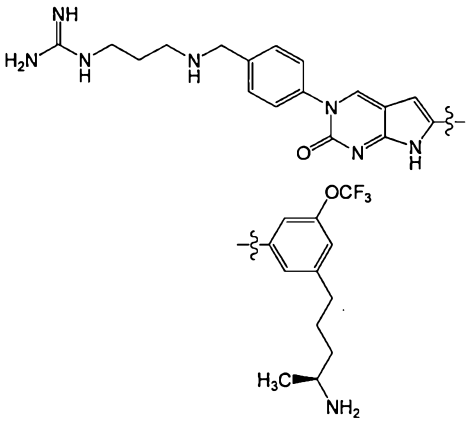
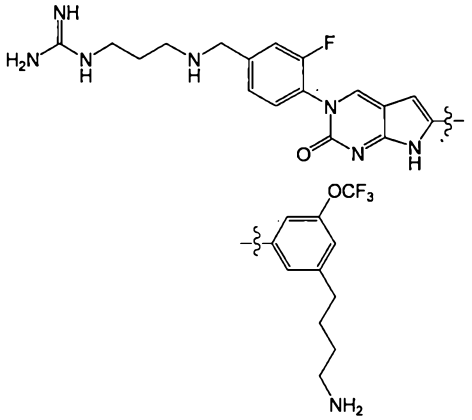
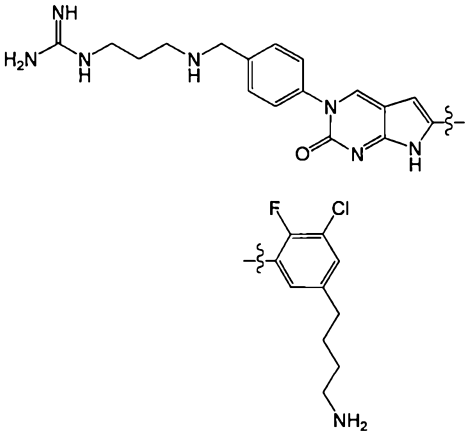
| | | |
|---|---|---|
| 74 |  | 561.1 |
| 75 |  | 587.0 |
| 76 |  | 587 |

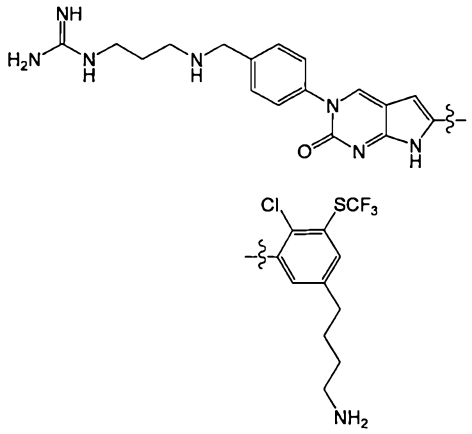
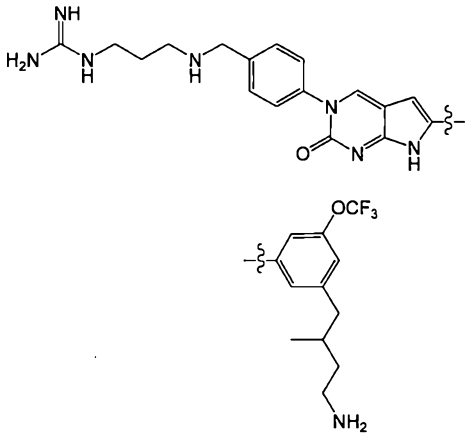
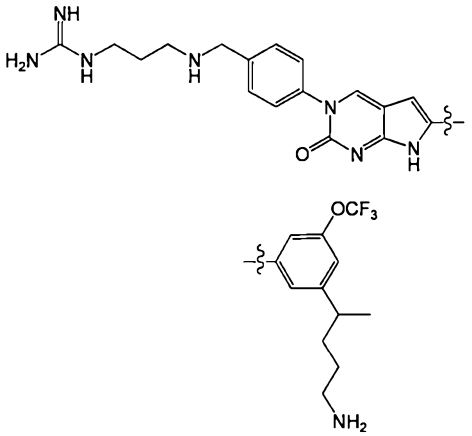
| | | |
|---|---|---|
| 77 |  | 547.1 |
| 78 |  | 543.1 |
| 79 |  | 503.2 |

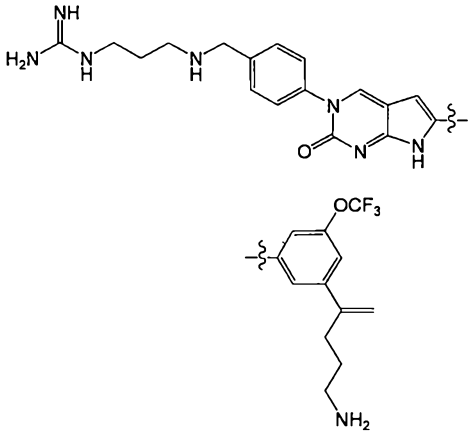
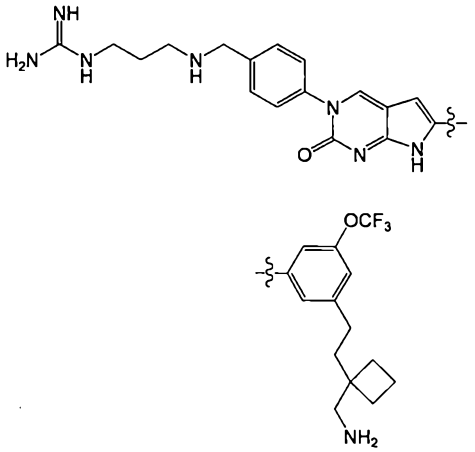
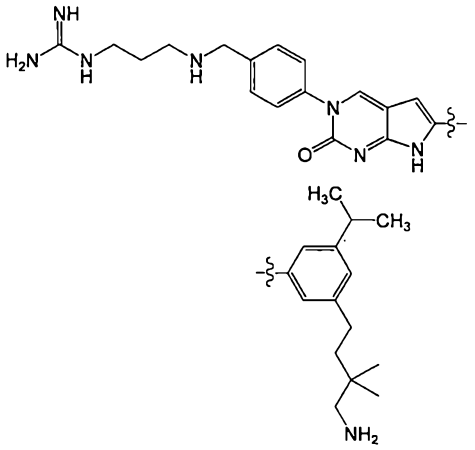
| | | |
|---|---|---|
| 80 |  | 573.1 |
| 81 |  | 539.0 |
| 82 |  | 508.0 |

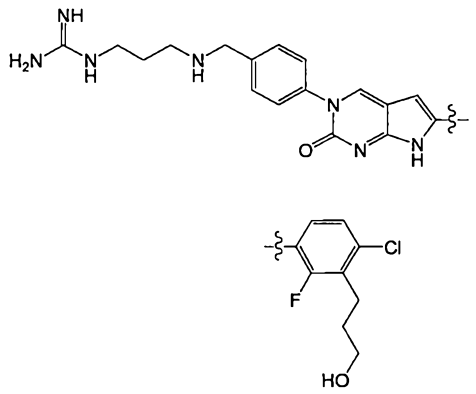
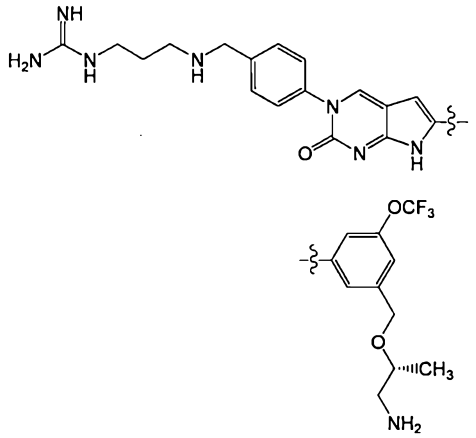
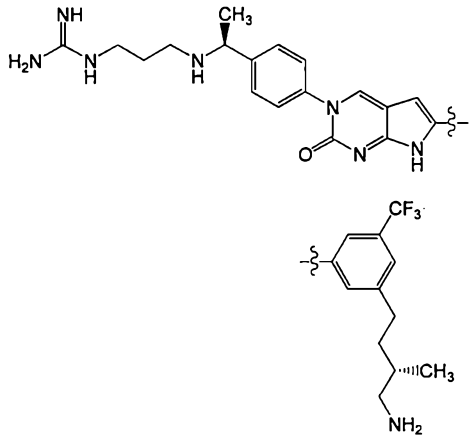
| | | |
|---|---|---|
| 83 |  | 535.1 |
| 84 |  | 523.0 |
| 85 |  | 585.1 |

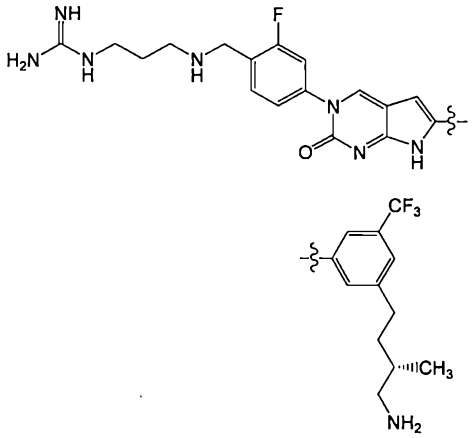
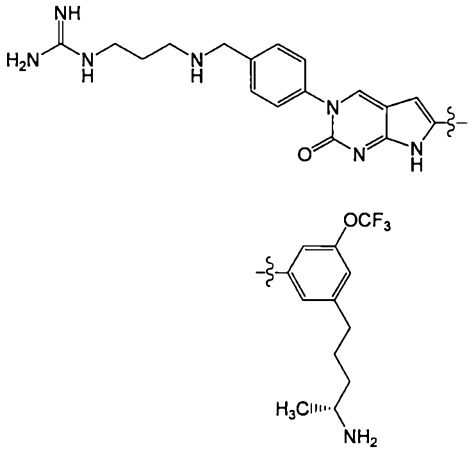
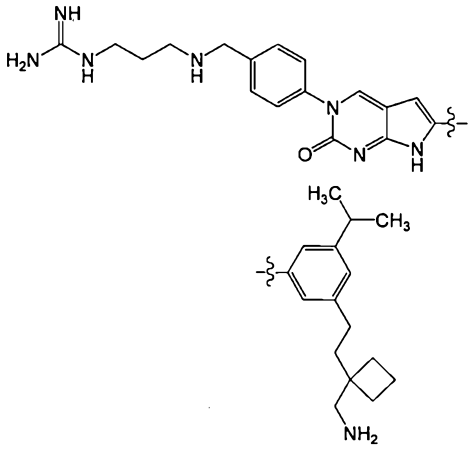
| | | |
|---|---|---|
| 86 |  | 599.1 |
| 87 |  | 603.3 |
| 88 |  | 587.0 |

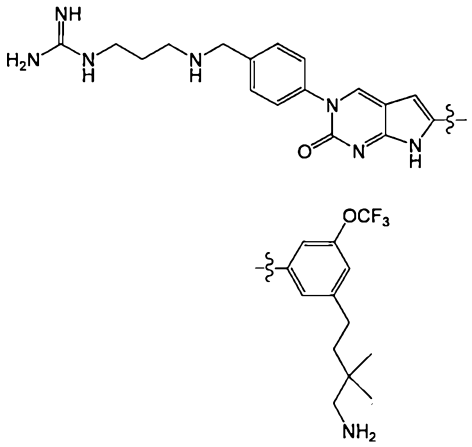
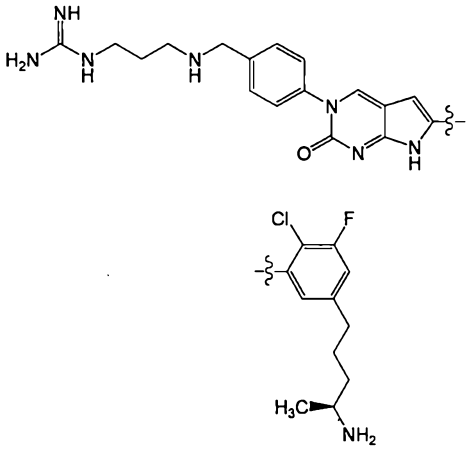
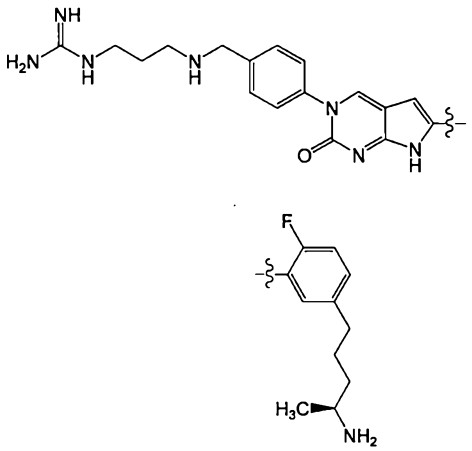
| | | |
|---|---|---|
| 89 |  | 585.0 |
| 90 |  | 589.1 |
| 91 |  | 539.0 |

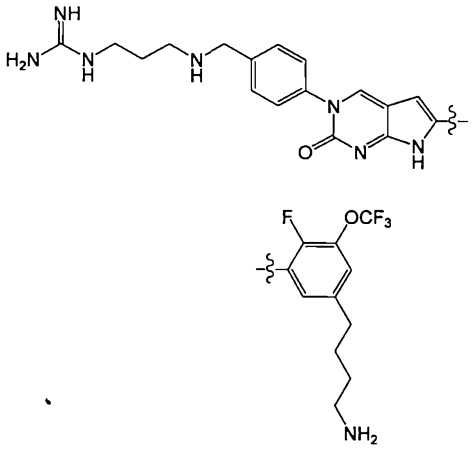
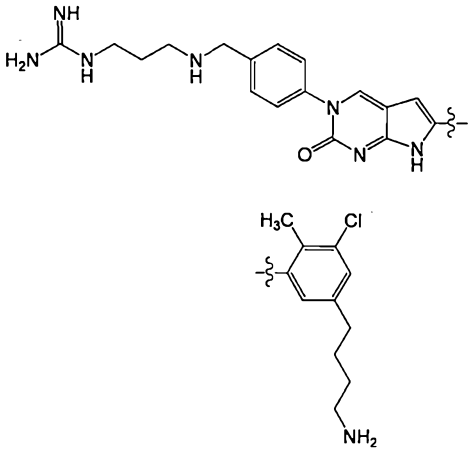
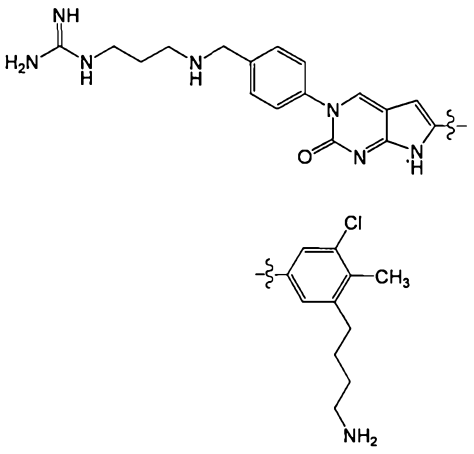
| | | |
|---|---|---|
| 92 |  | 621.0 |
| 93 |  | 585.1 |
| 94 |  | 585.5 |

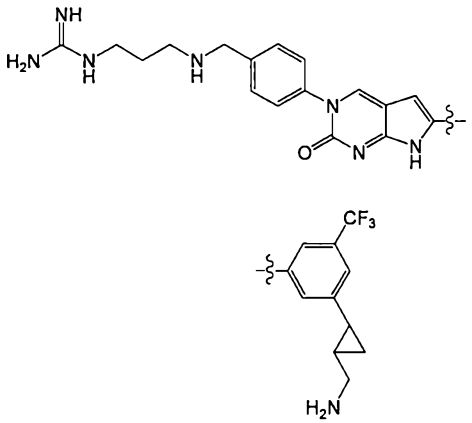
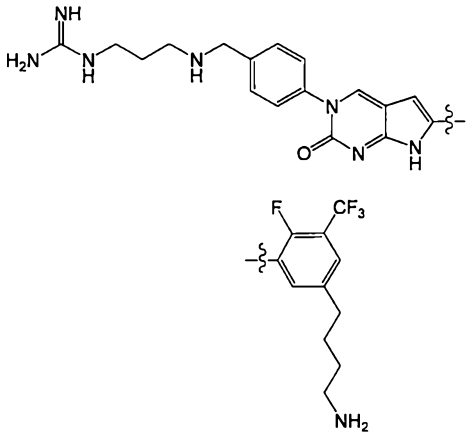
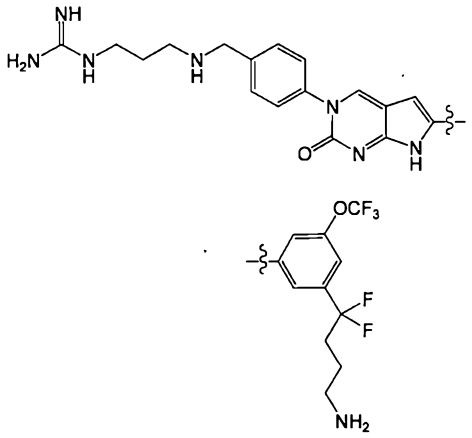
| | | |
|---|---|---|
| 95 |  | 583.5 |
| 96 |  | 611.0 |
| 97 |  | 557.0 |

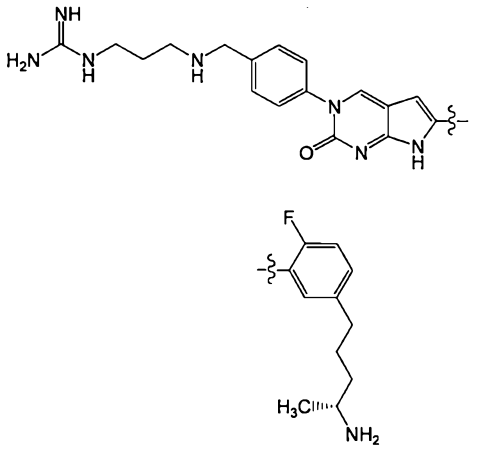
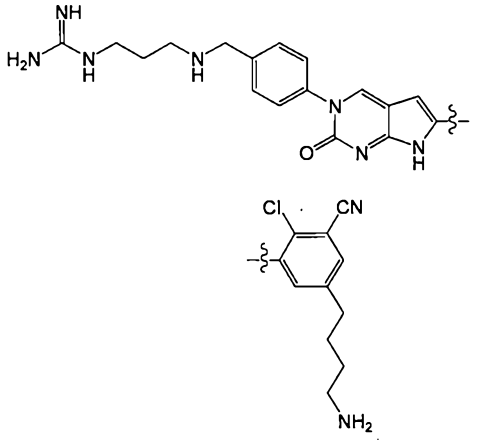
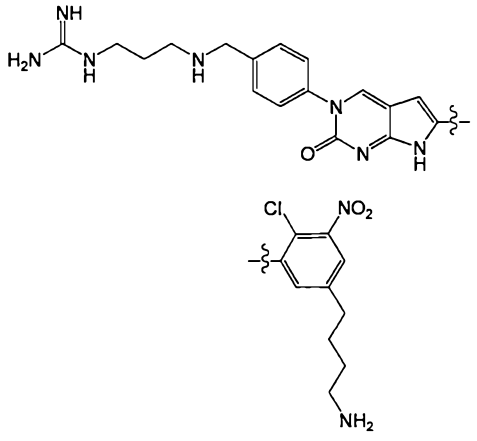
| | | |
|---|---|---|
| 98 |  | 539.0 |
| 99 |  | 587.1 |
| 100 |  | 583.1 |

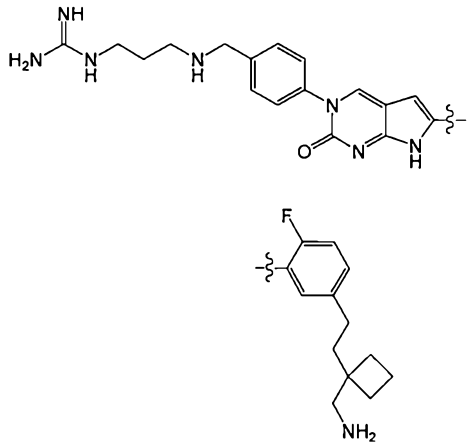
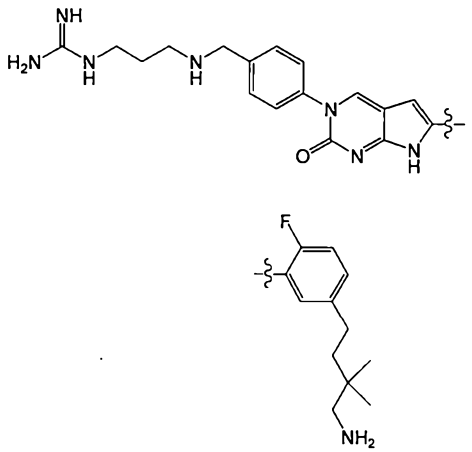
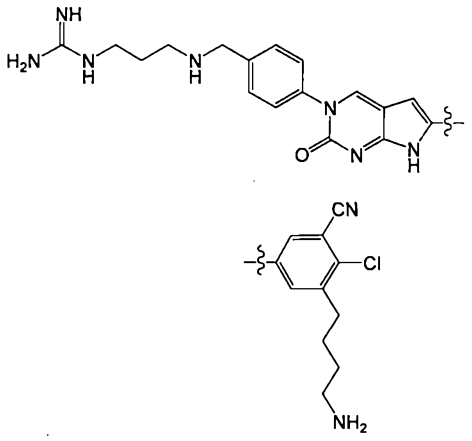
| | | |
|---|---|---|
| 101 |  | 587.1 |
| 102 |  | 585.0 |
| 103 |  | 569.0 |

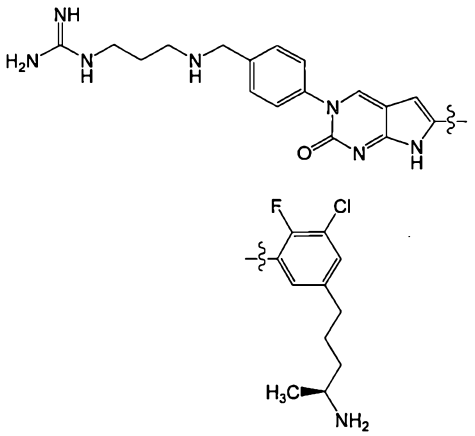
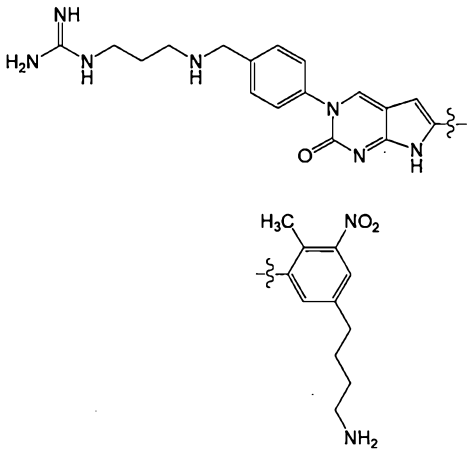
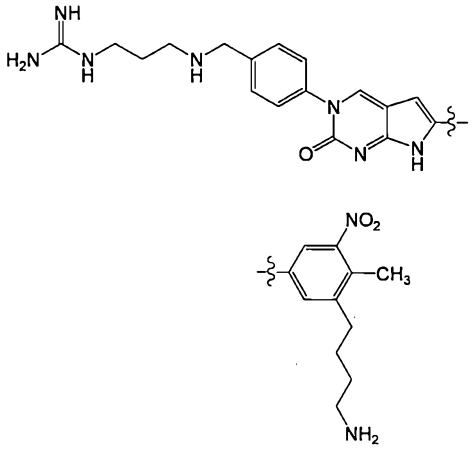
| | | |
|---|---|---|
| 104 |  | 599.0 |
| 105 |  | 553.1 |
| 106 |  | 519.1 |

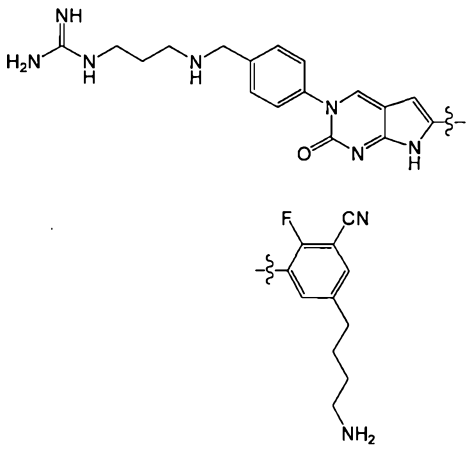
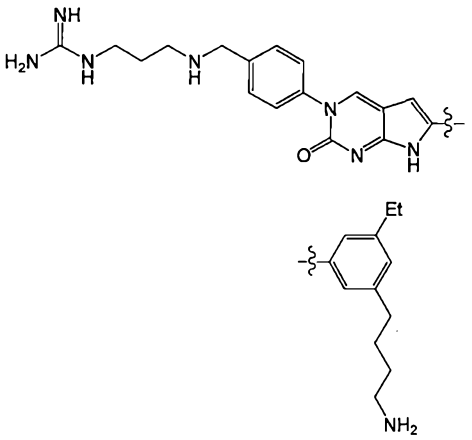
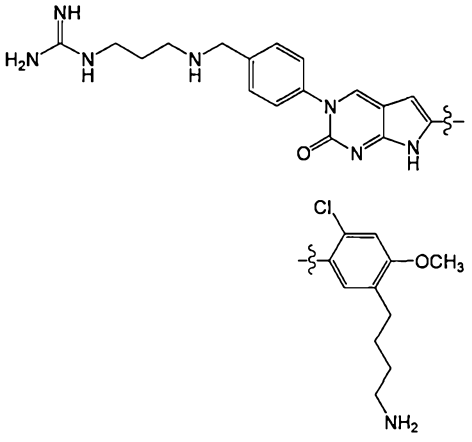
| | | |
|---|---|---|
| 107 |  | 589.0 |
| 108 |  | 535.1 |
| 109 |  | 535.1 |

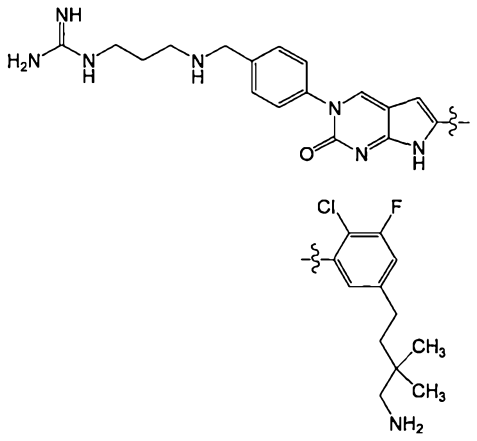
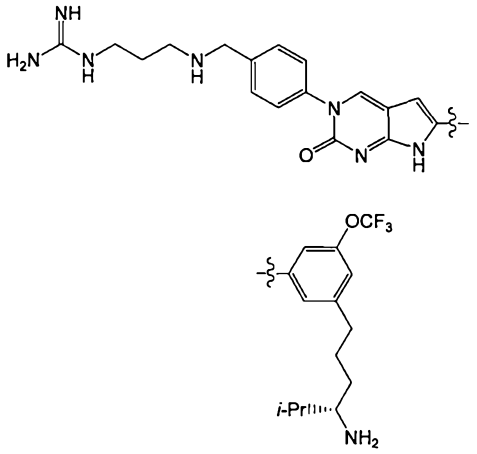
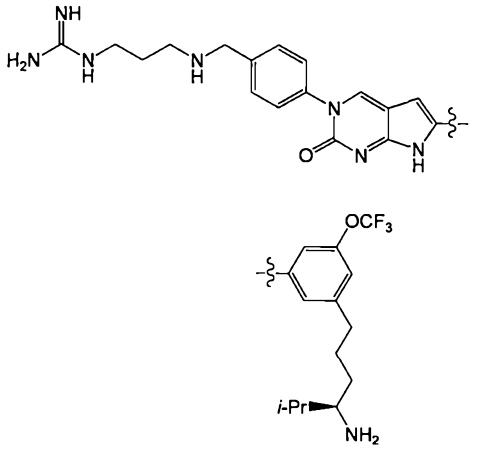
| | | |
|---|---|---|
| 110 |  | 553.1 |
| 111 |  | 573.1 |
| 112 |  | 607.1 |

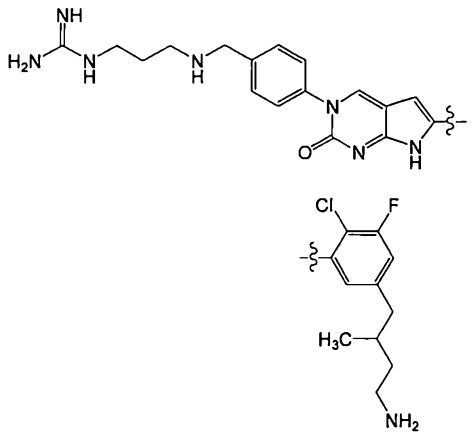
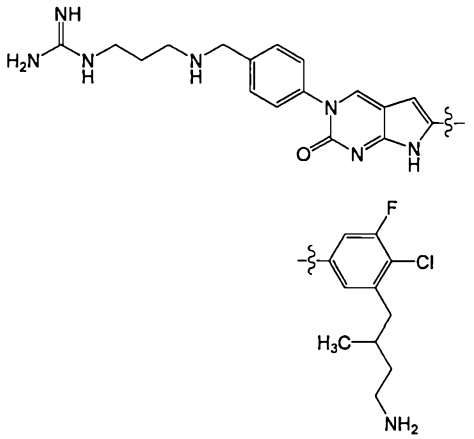
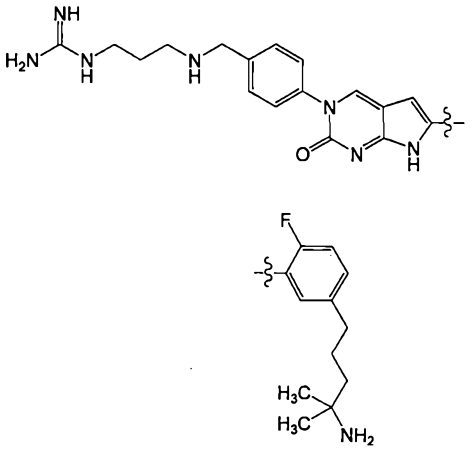
| | | |
|---|---|---|
| 113 |  | 519.1 |
| 114 |  | 546.0 |
| 115 |  | 566.1 |

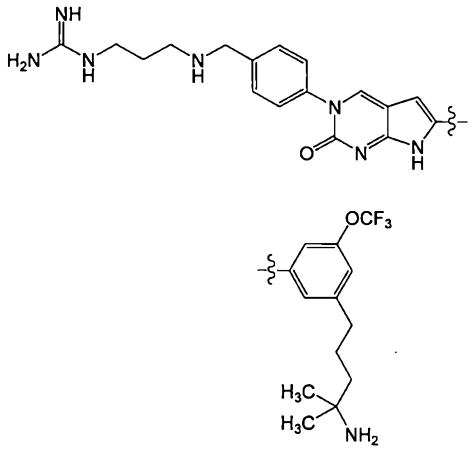
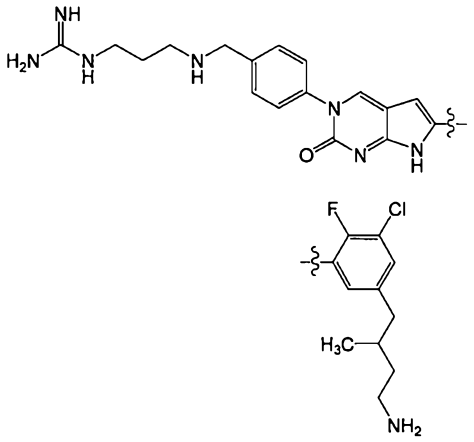
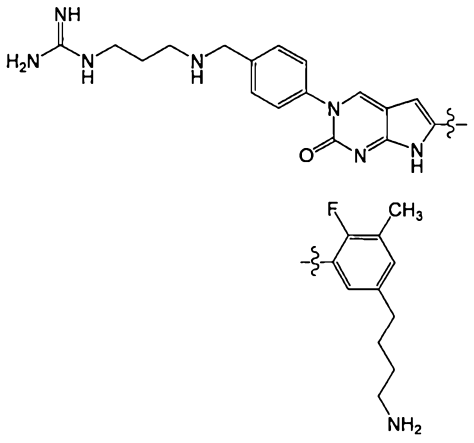
| | | |
|---|---|---|
| 116 |  | 545.0 |
| 117 |  | 533.0 |
| 118 |  | 546.0 |

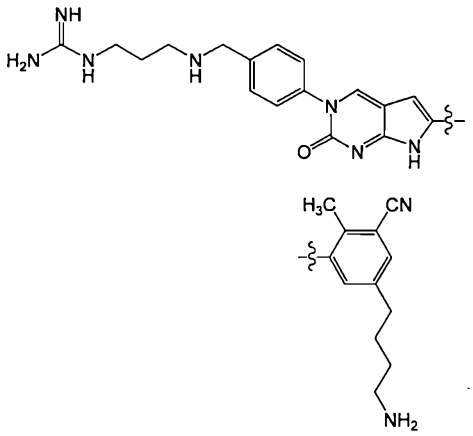
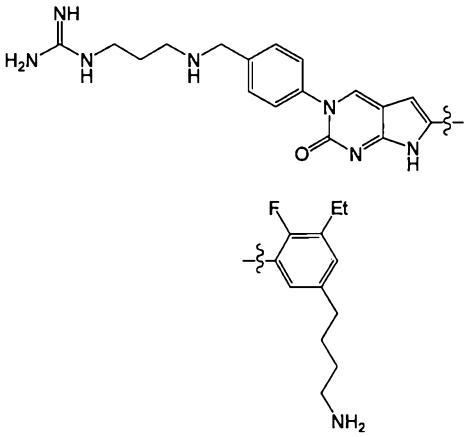
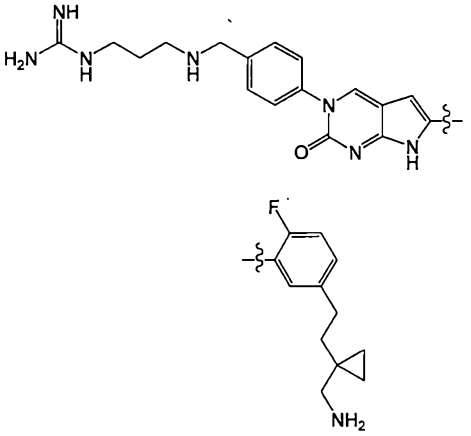
| | | |
|---|---|---|
| 119 |  | 553.1 |
| 120 |  | 546.1 |
| 121 |  | 546.0 |

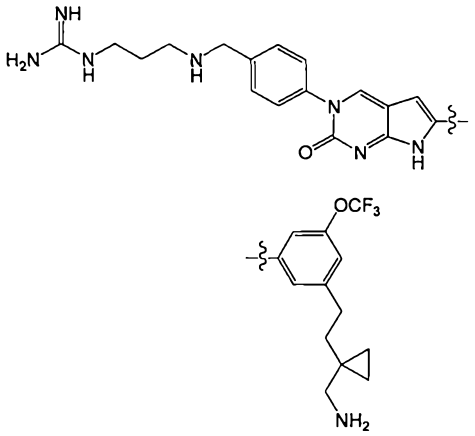
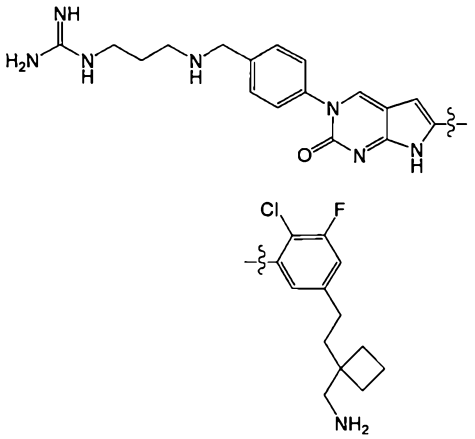
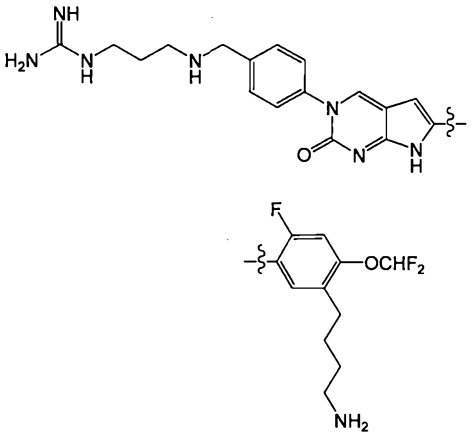
| | | |
|---|---|---|
| 122 |  | 530.1 |
| 123 |  | 515.1 |
| 124 |  | |

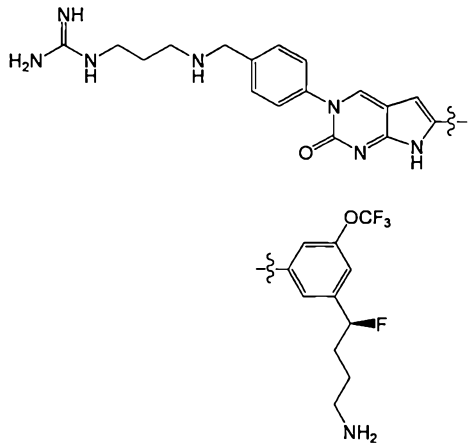
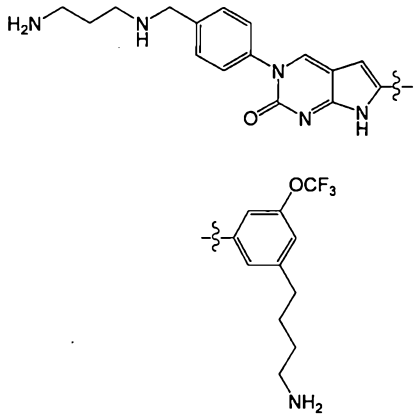
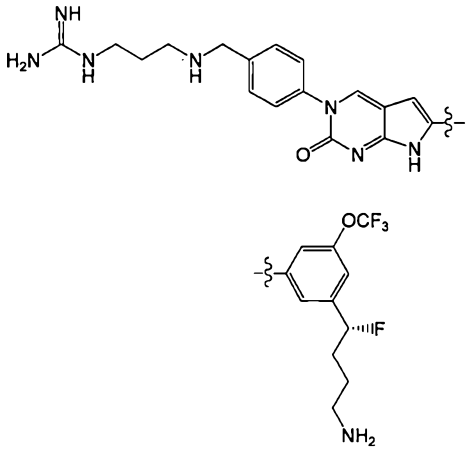
| | | |
|---|---|---|
| 125 |  | 567.0 |
| 126 |  | 613.1 |
| 127 |  | 613.1 |

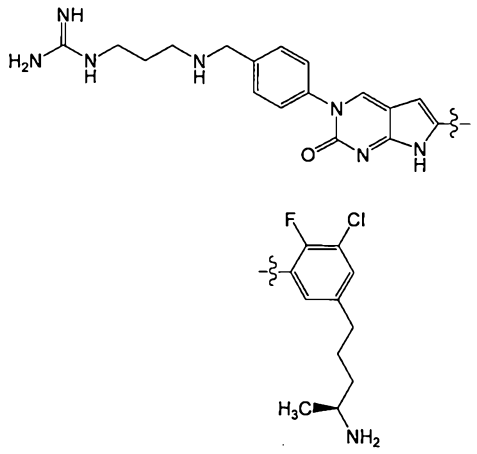
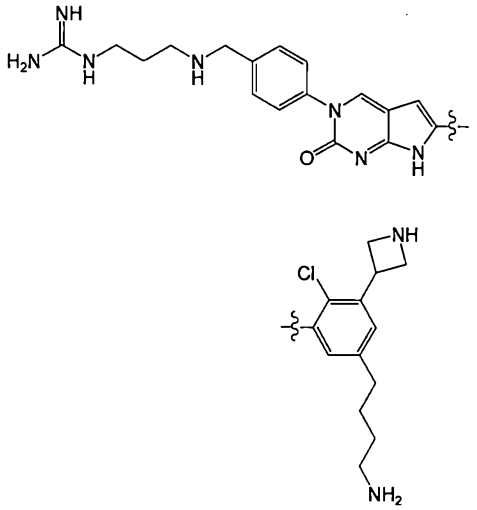
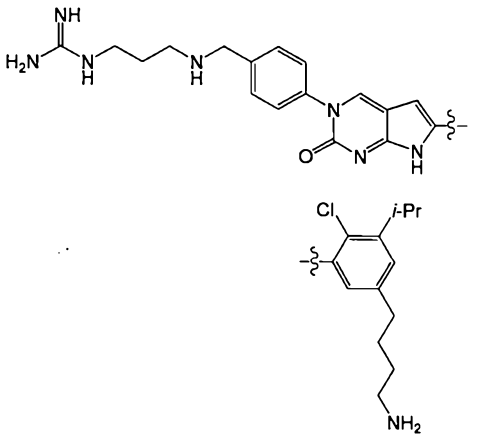
| | | |
|---|---|---|
| 128 |  | 553.1 |
| 129 |  | 552.9 |
| 130 |  | 533.1 |

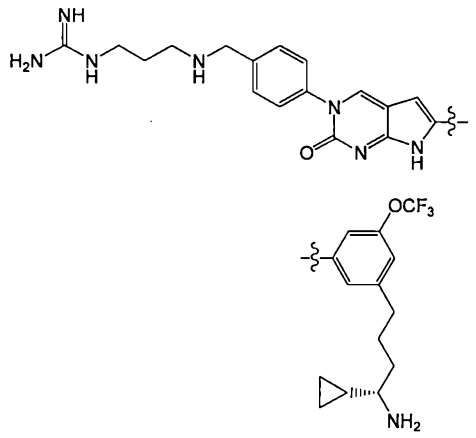
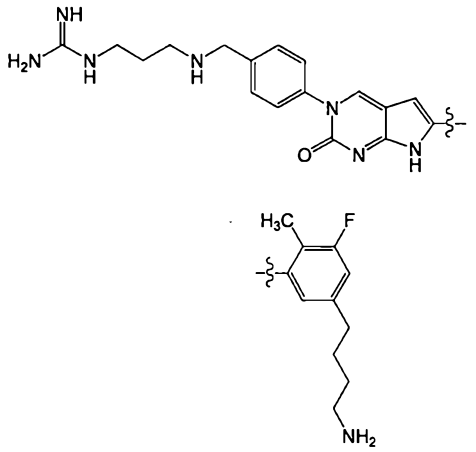
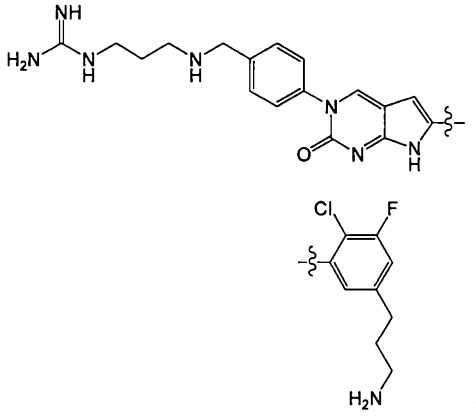
| | | |
|---|---|---|
| 131 |  | 599.0 |
| 132 |  | 553.0 |
| 133 |  | 519.0 |

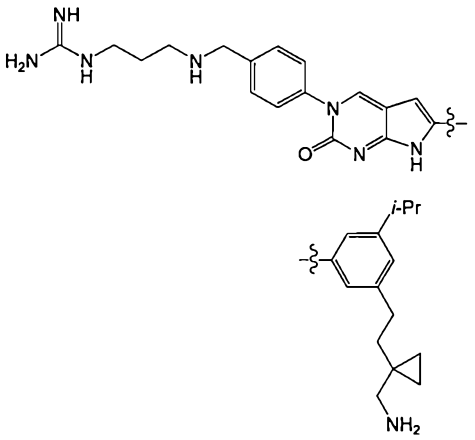
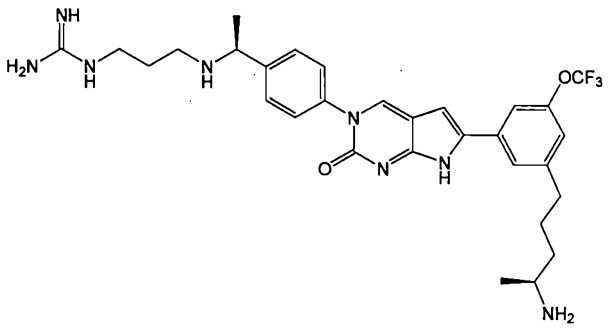
| | | |
|---|---|---|
| 134 |  | 526.1 |
| 135 |  | 533.1 |
| 136 |  | 531.0 |

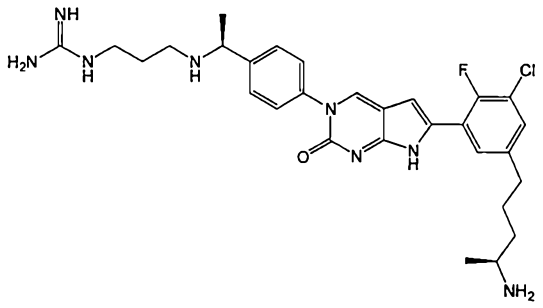
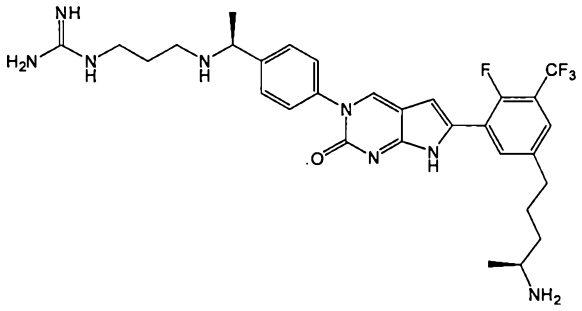
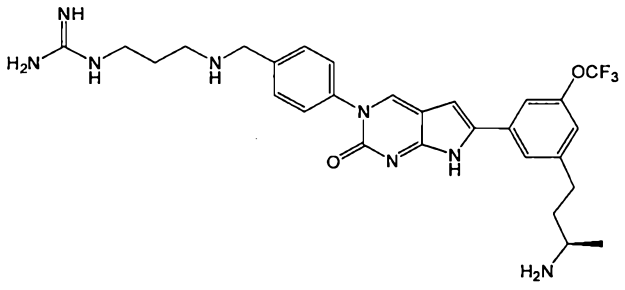
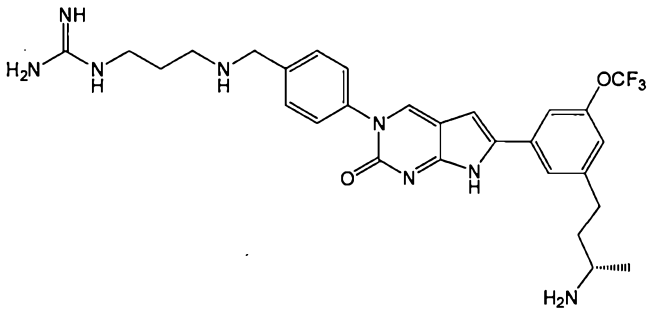
| | | |
|---|---|---|
| 137 |  | 597.0 |
| 138 |  | 579.0 |
| 139 |  | 571.0 |

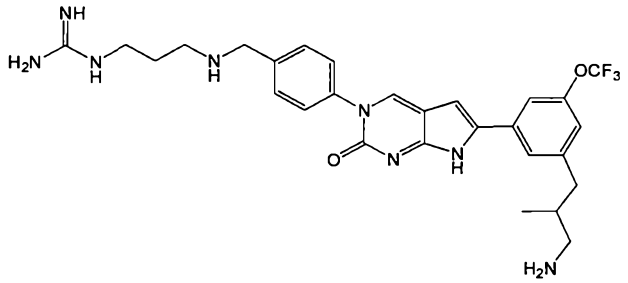
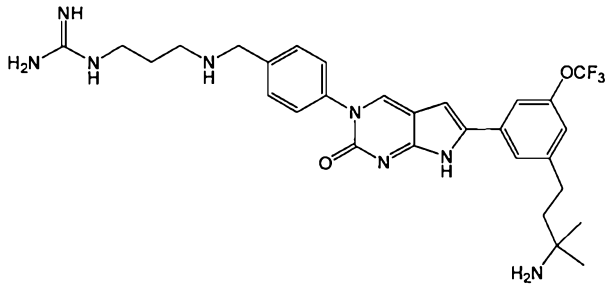
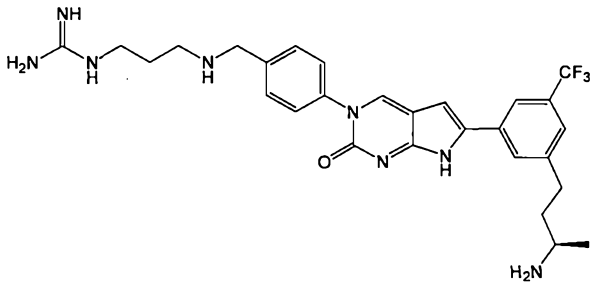
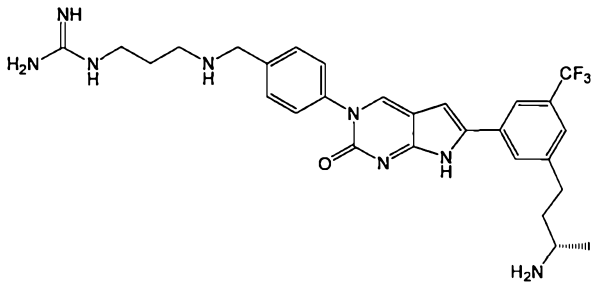
| | | |
|---|---|---|
| 140 |  | 589.0 |
| 141 |  | 529.0 |
| 142 |  | 589.0 |

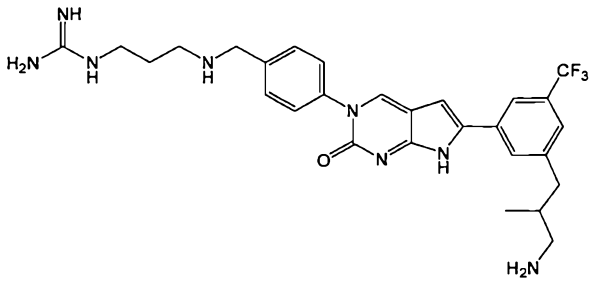
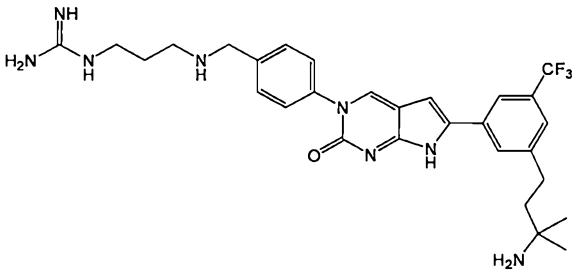
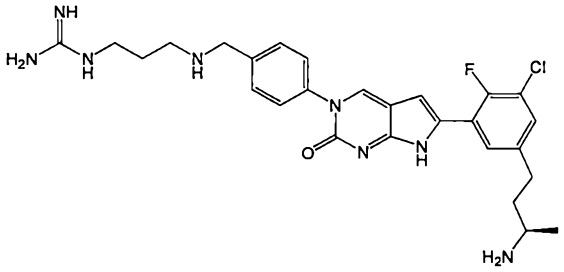
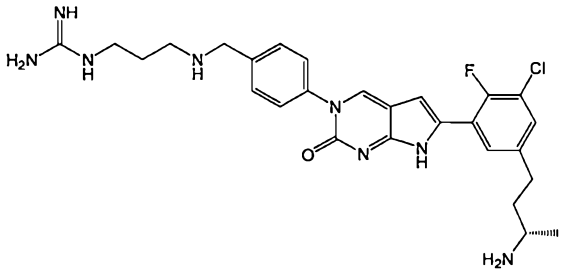
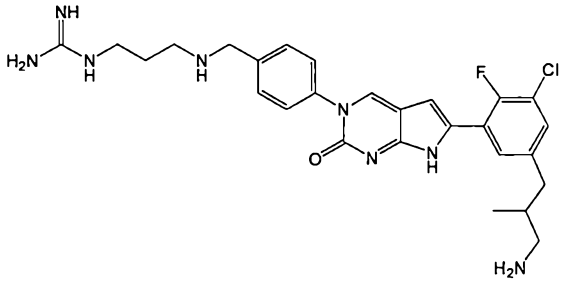
| | | |
|---|---|---|
| 143 |  | 511.0 |
| 144 |  | 576.1 |
| 145 |  | |

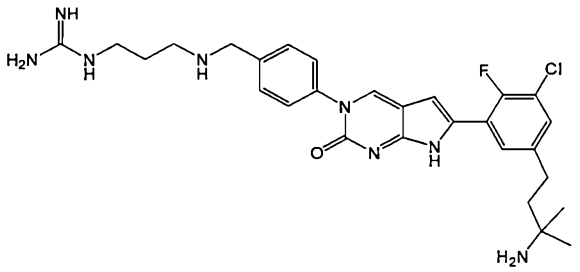
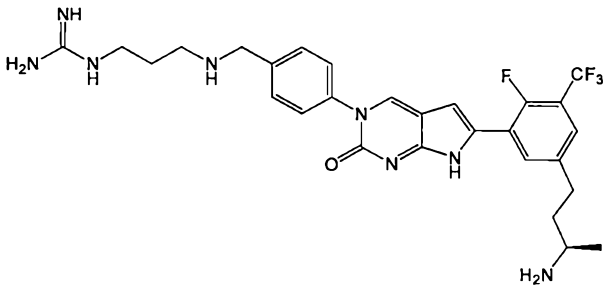
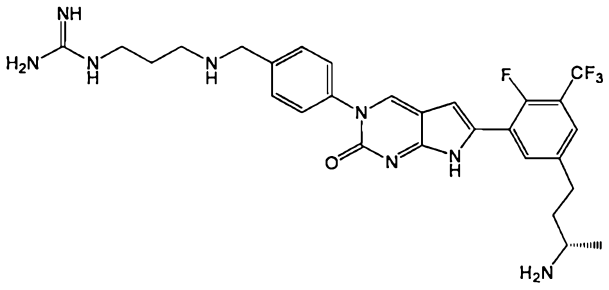
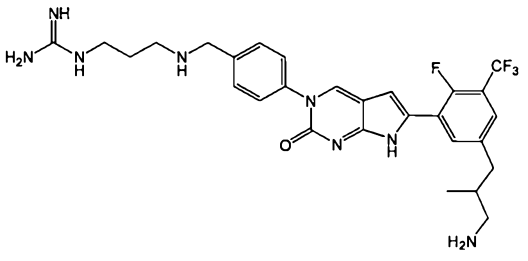
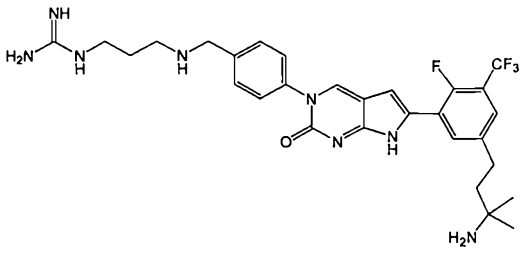
| | | |
|---|---|---|
| 146 |  | 611.1 |
| 147 |  | 519.1 |
| 148 |  | 525.0 |

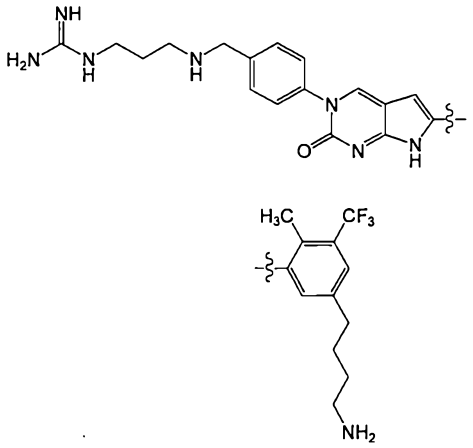
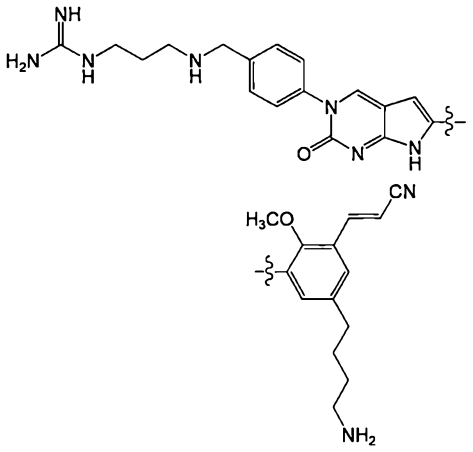
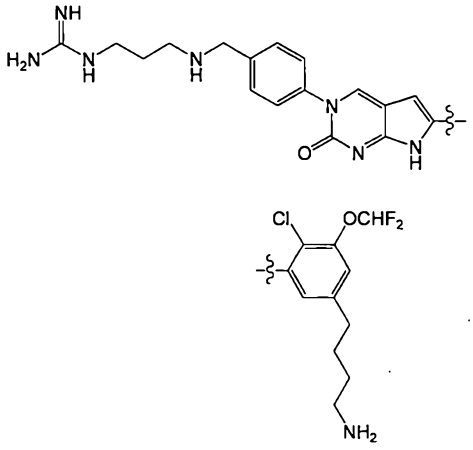
| | | |
|---|---|---|
| 149 |  | 555.0 |
| | | |
| 192 |  | |
| | | |

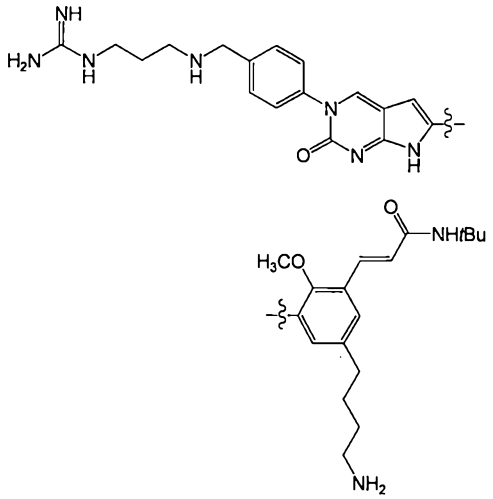
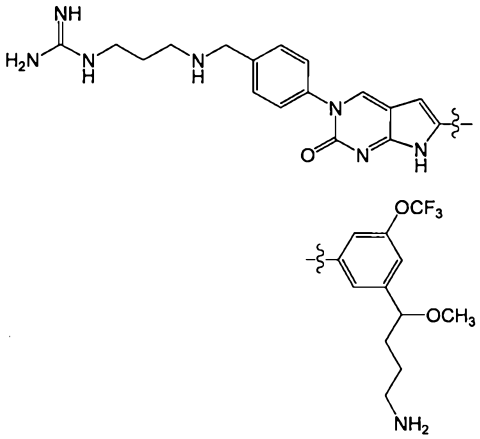
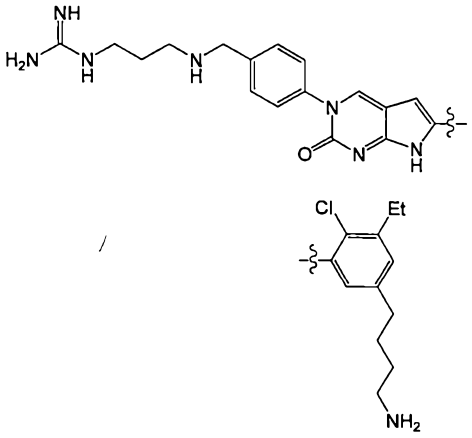
| | | |
|---|---|---|
| 194 |  | |
| 195 |  | |
| 196 |  | |
| 197 |  | |

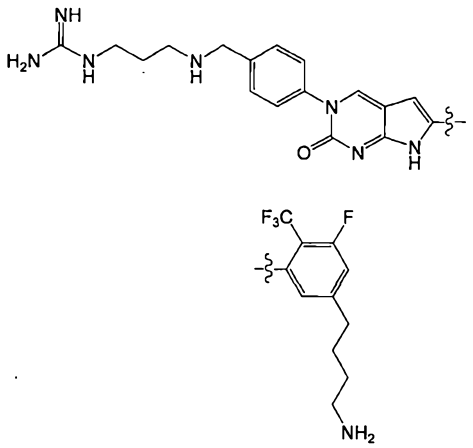
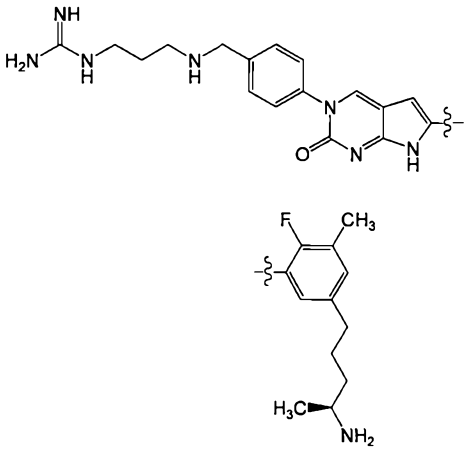
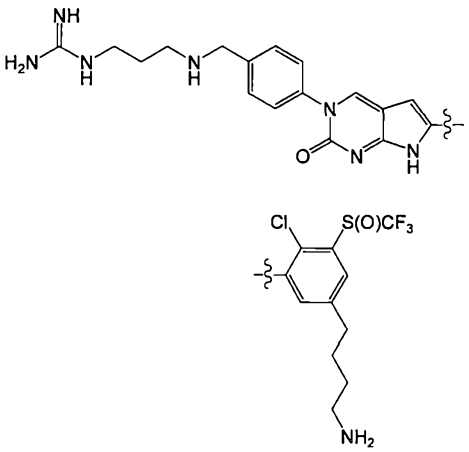
| | | |
|---|---|---|
| 198 |  | |
| 199 |  | |
| 200 |  | |
| 201 |  | |

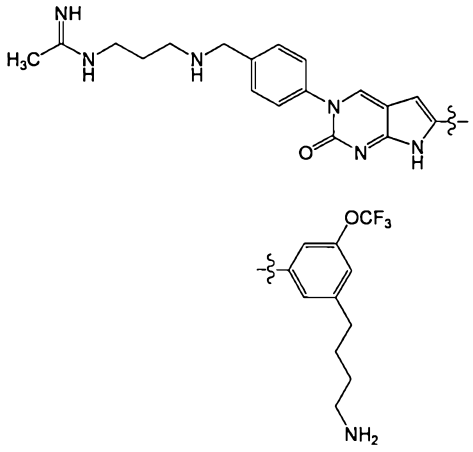
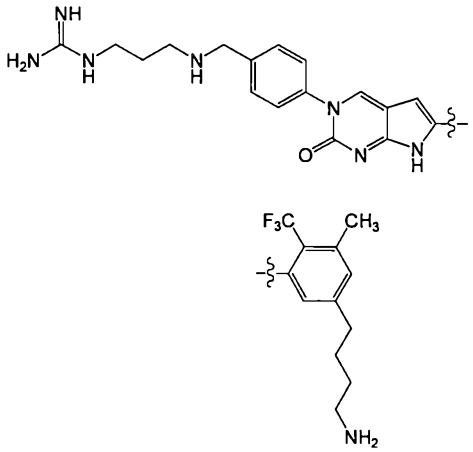
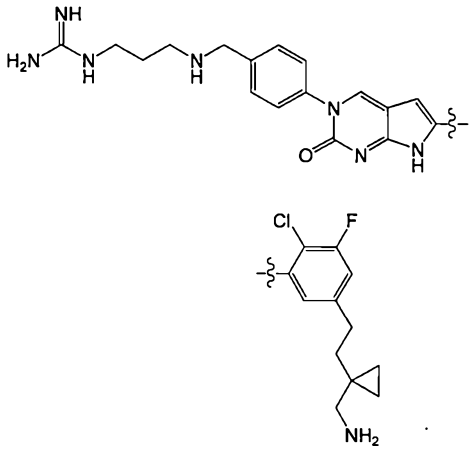
| | | |
|---|---|---|
| 202 |  | |
| 203 |  | |
| 204 |  | |
| 205 |  | |
| 206 |  | |

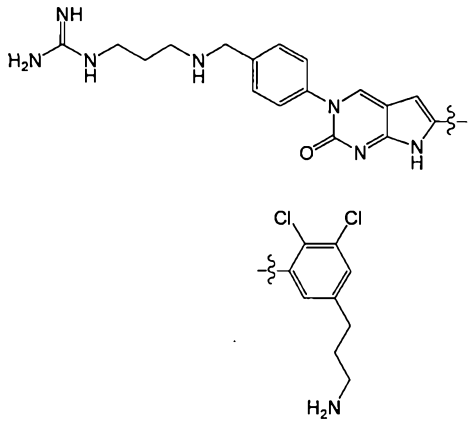
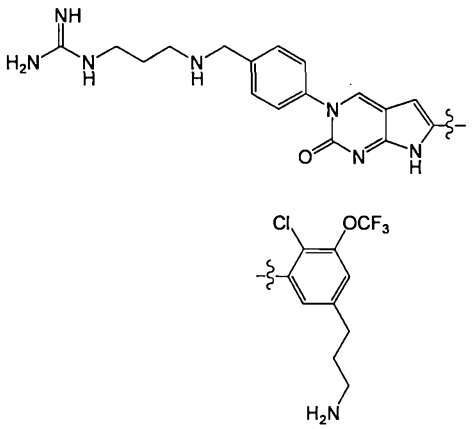
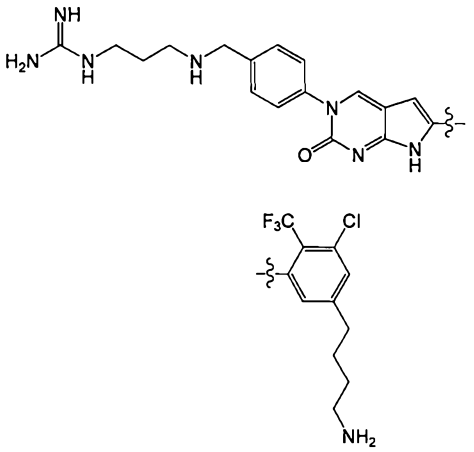
| | | |
|---|---|---|
| 207 |  | |
| 208 |  | |
| 209 |  | |
| 210 |  | |
| 211 |  | |

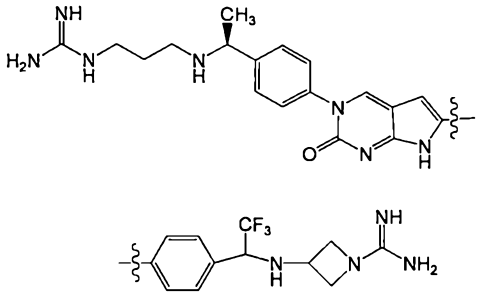
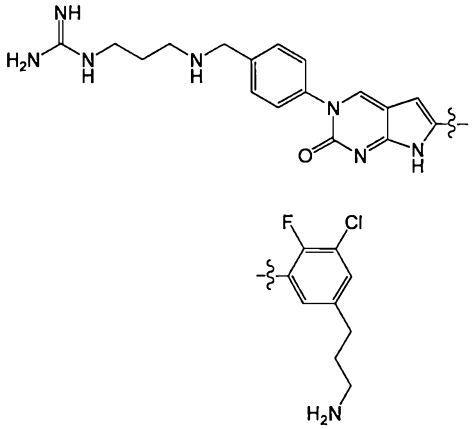
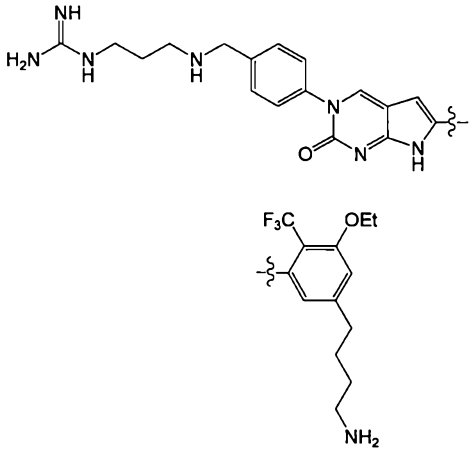
| | | |
|---|---|---|
| 212 |  | 569.0 |
| 213 |  | 568.1 |
| 214 |  | 587.1 |

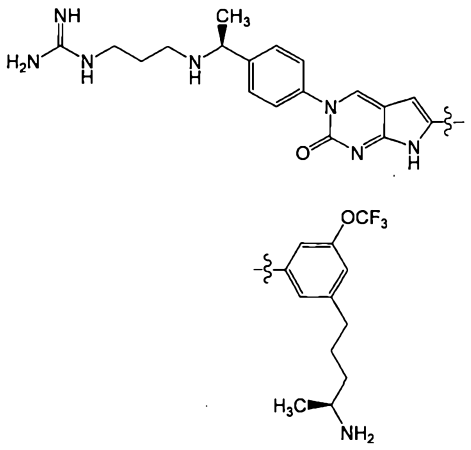
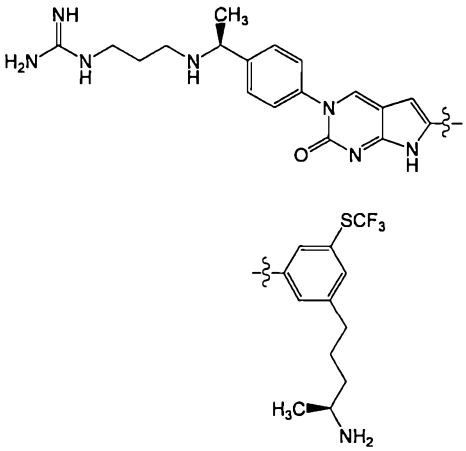
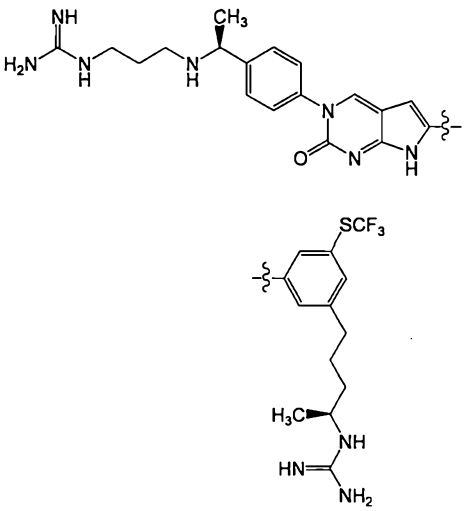
| | | |
|---|---|---|
| 215 |  | 642.3 |
| 216 |  | 601.0 |
| 217 |  | 549.1 |

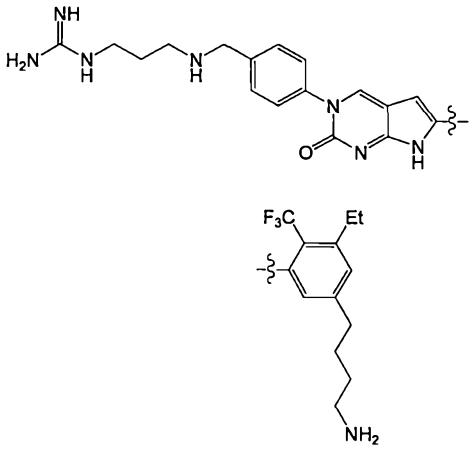
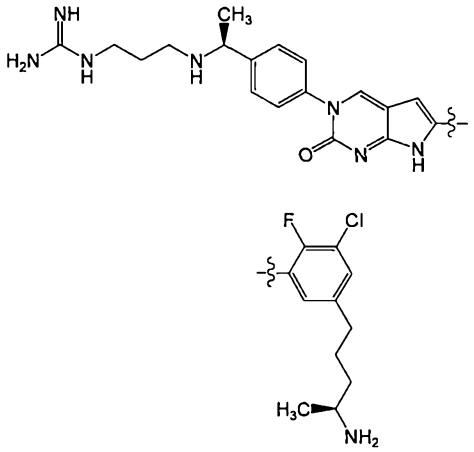
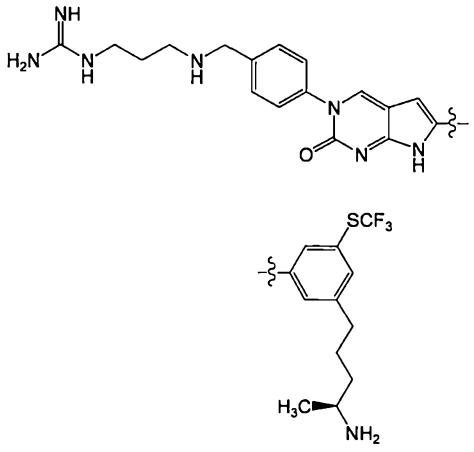
| | | |
|---|---|---|
| 218 |  | 573.0 |
| 219 |  | 533.1 |
| 220 |  | 637.0 |

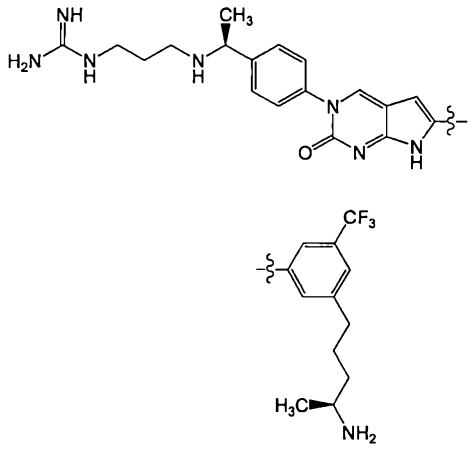
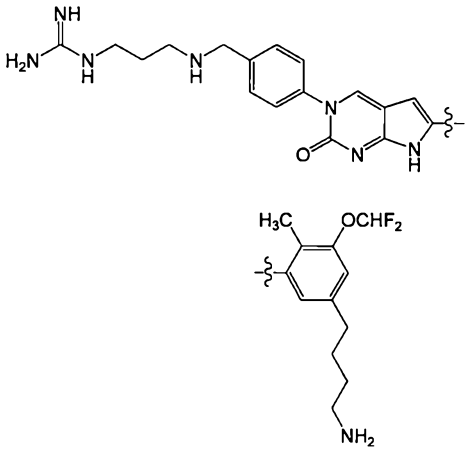
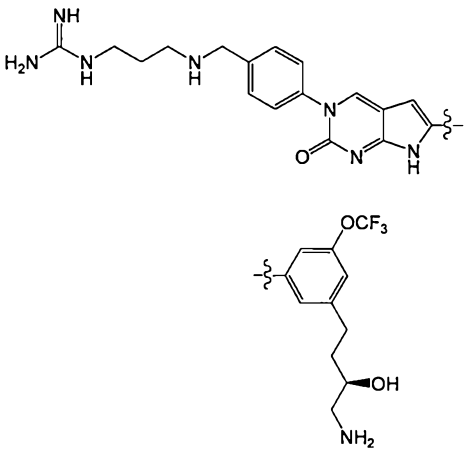
| | | |
|---|---|---|
| 221 |  | 570.1 |
| 222 |  | 569.0 |
| 223 |  | 565.0 |

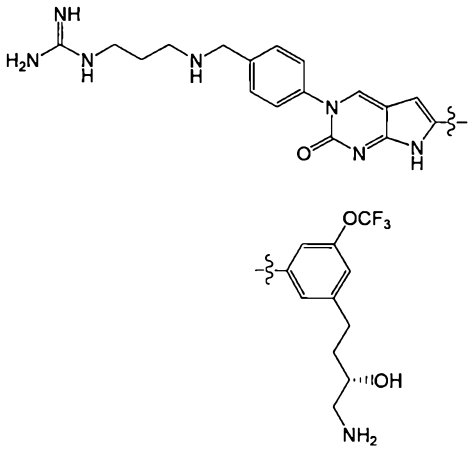
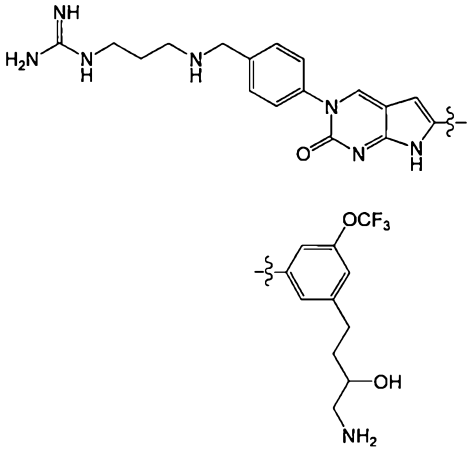
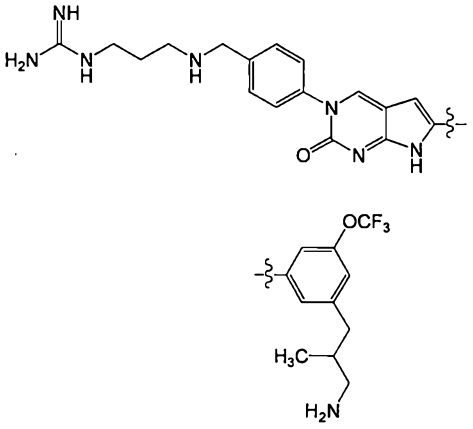
| | | |
|---|---|---|
| 224 |  | 541.0 |
| 225 |  | 591.0 |
| 226 |  | 589.0 [M] |

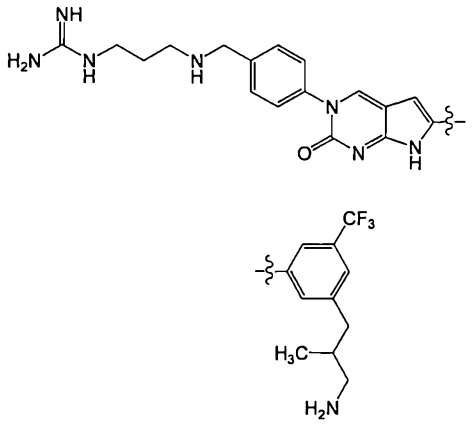
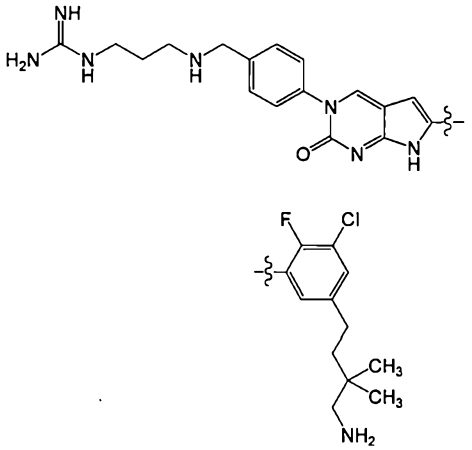
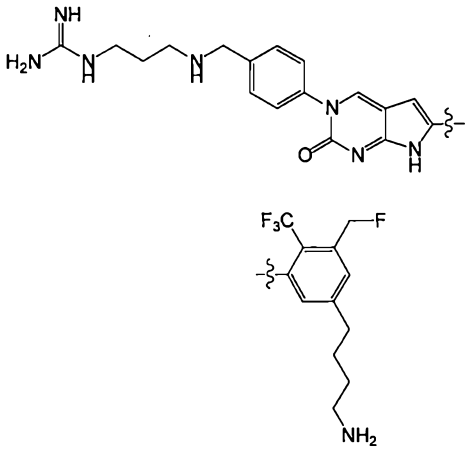
| | | |
|---|---|---|
| 227 |  | 624.1 |
| 228 |  | 525.0 |
| 229 |  | 599.1 |

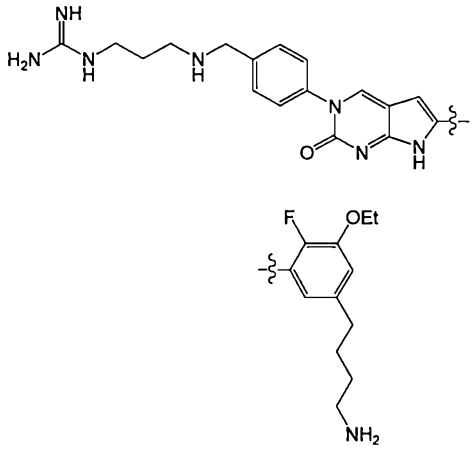
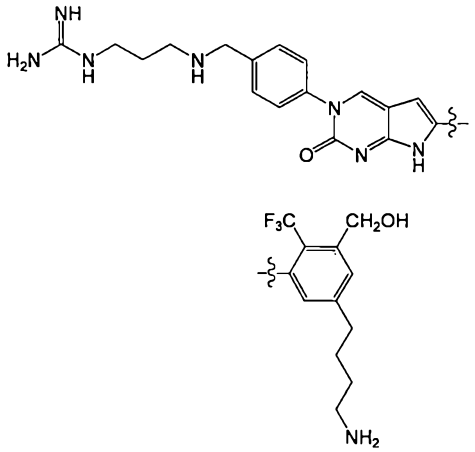
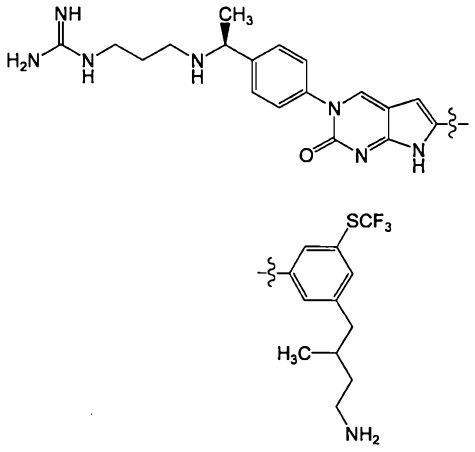
| | | |
|---|---|---|
| 230 |  | 599.0 |
| 231 |  | |
| 232 |  | 657.0 |

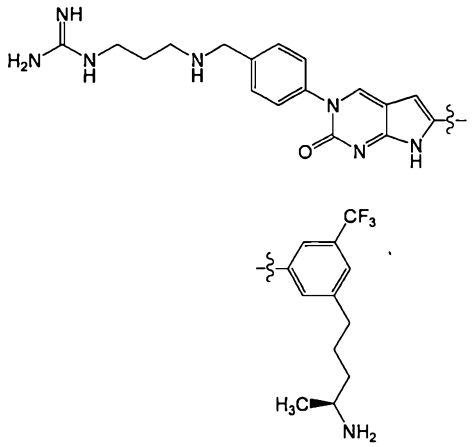
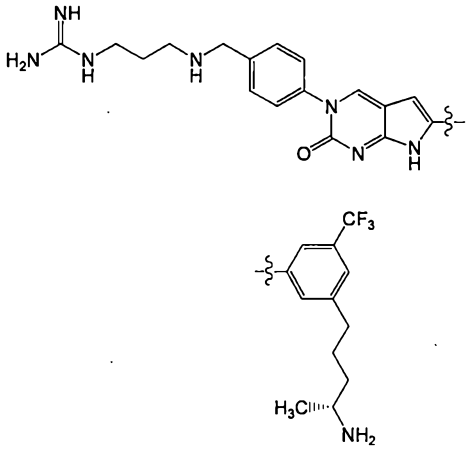
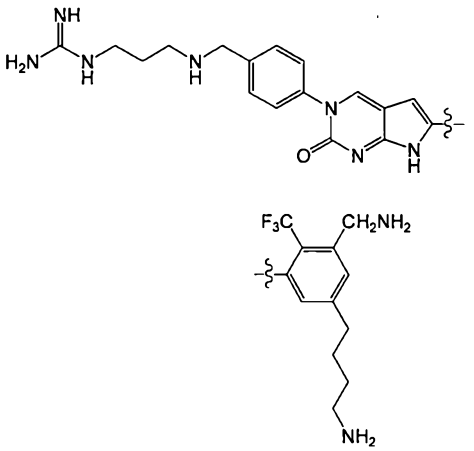
| | | |
|---|---|---|
| 233 |  | 583.1 |
| 234 |  | 567.2 |
| 235 |  | 601.0 |

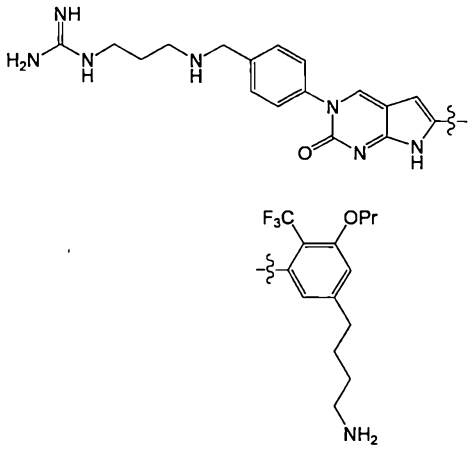
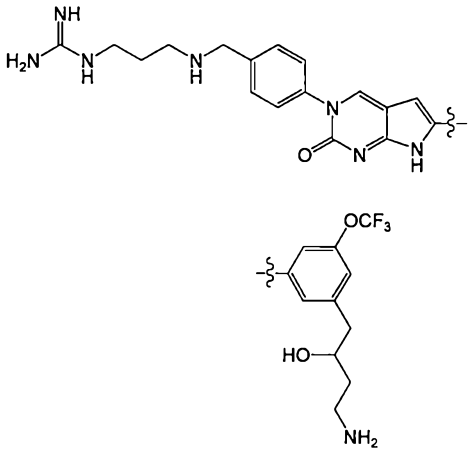
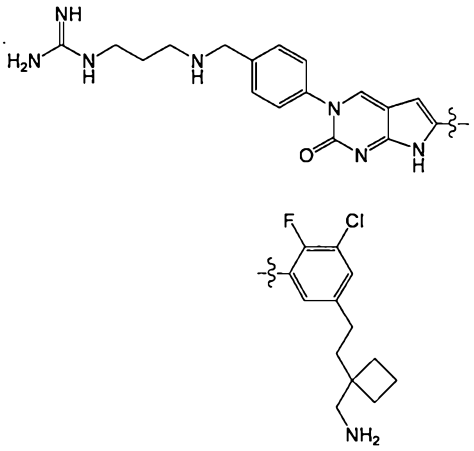
| | | |
|---|---|---|
| 236 |  | 583.0 |
| 237 |  | 567.1 |
| 238 |  | 587.0 |

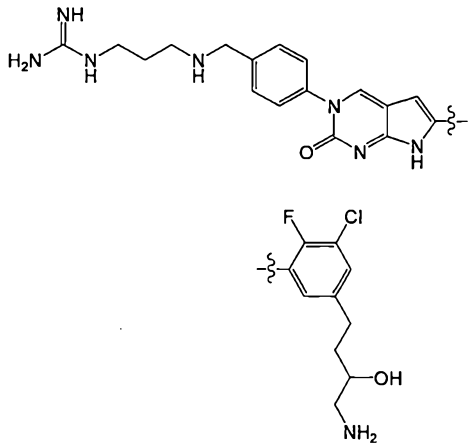
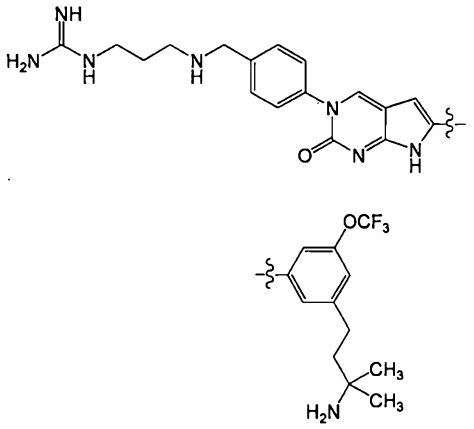
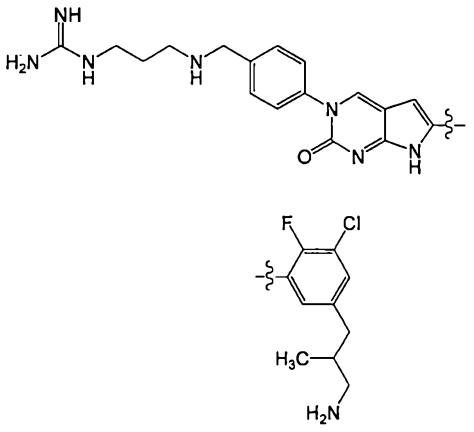
| | | |
|---|---|---|
| 239 |  | 587.0 |
| 240 |  | 587.0 |
| 241 |  | 571.0 |

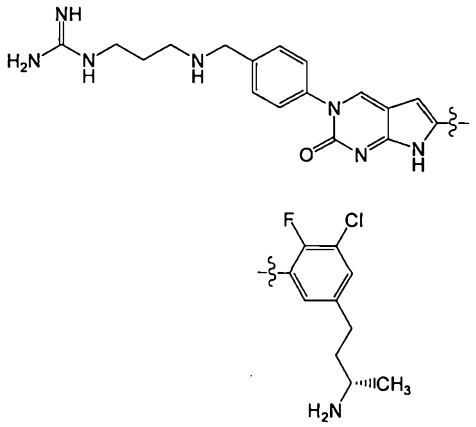
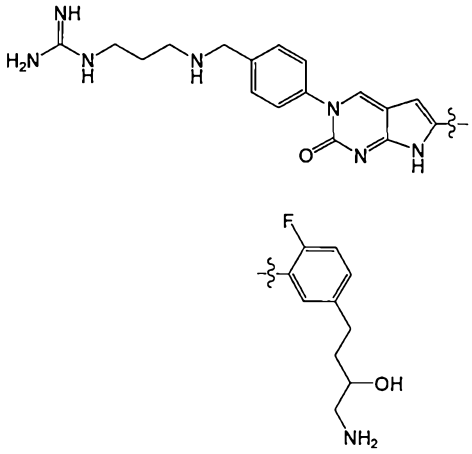
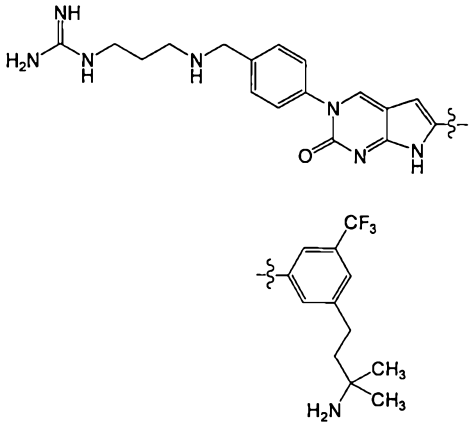
| | | |
|---|---|---|
| 242 |  | 555.0 |
| 243 |  | 567.0 |
| 244 |  | 587.1 |

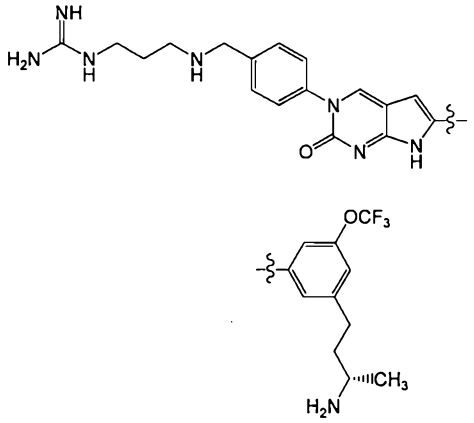
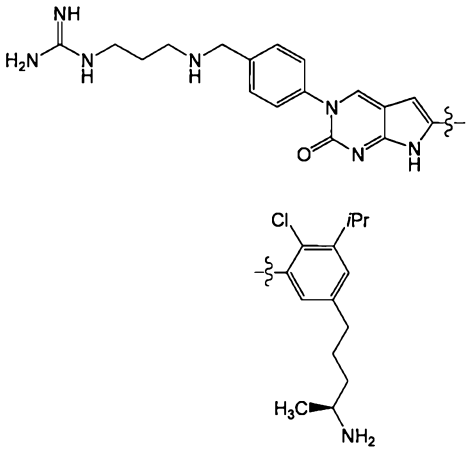
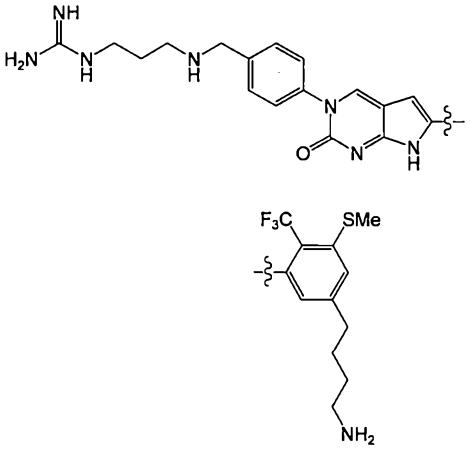
| | | |
|---|---|---|
| 245 |  | 549.1 |
| 246 |  | 585.1 |
| 247 |  | 615.1 |

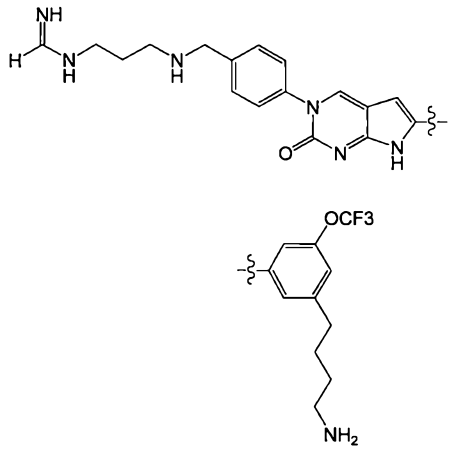
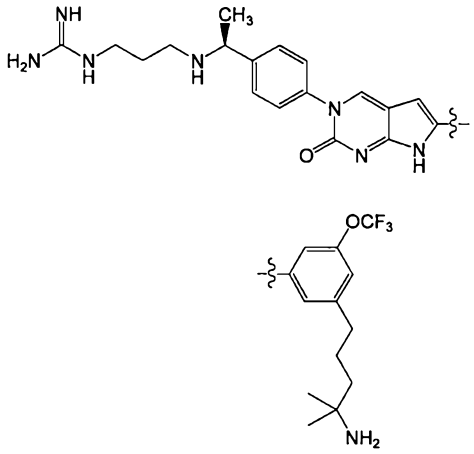
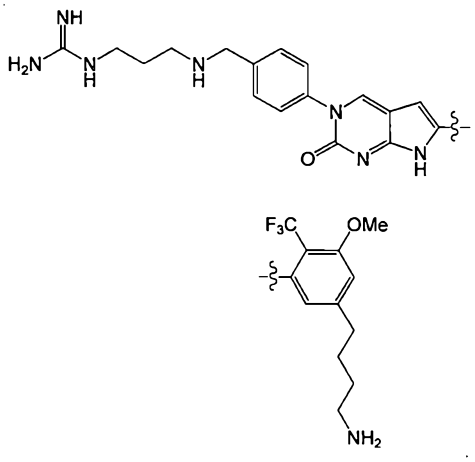
| | | |
|---|---|---|
| 248 |  | 569.1 |
| 249 |  | 569.1 |
| 250 |  | 584.3 |

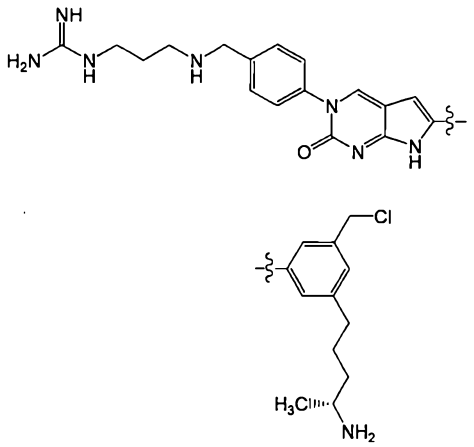
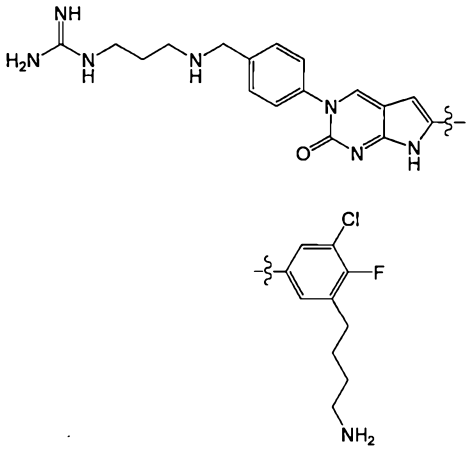
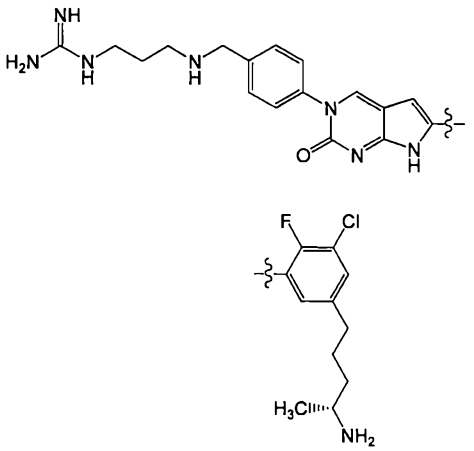
| | | |
|---|---|---|
| 251 |  | 613.1 |
| 252 |  | 587.0 |
| 253 |  | |

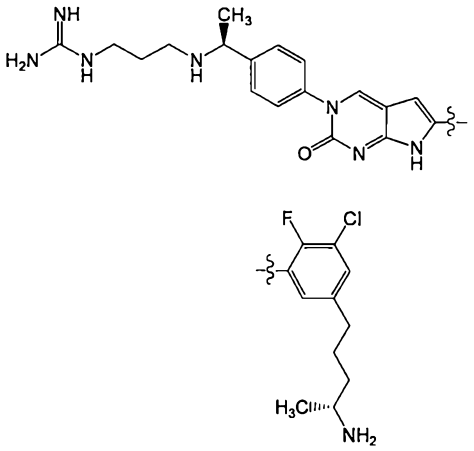
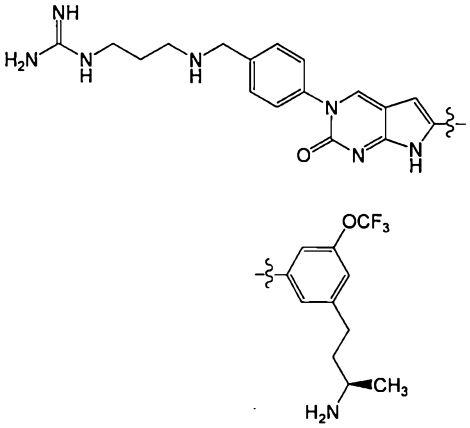
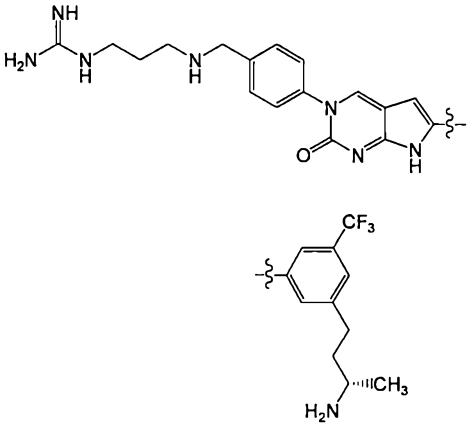
| | | |
|---|---|---|
| 254 |  | |
| 255 |  | |
| 256 |  | |

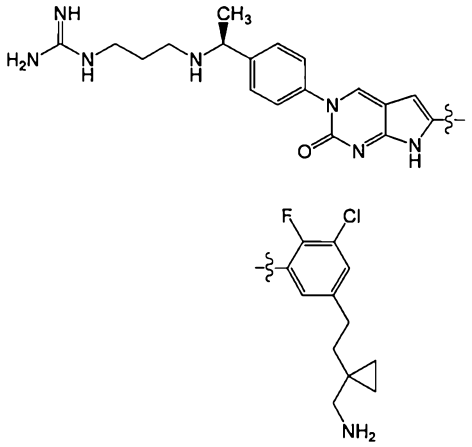
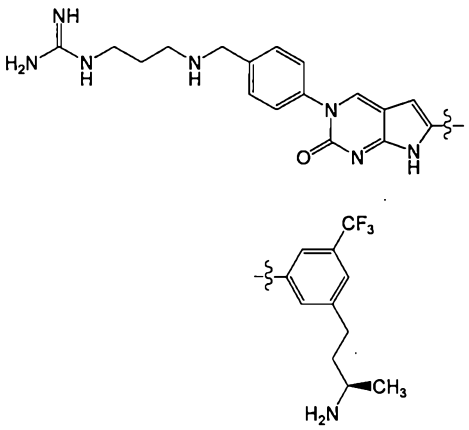
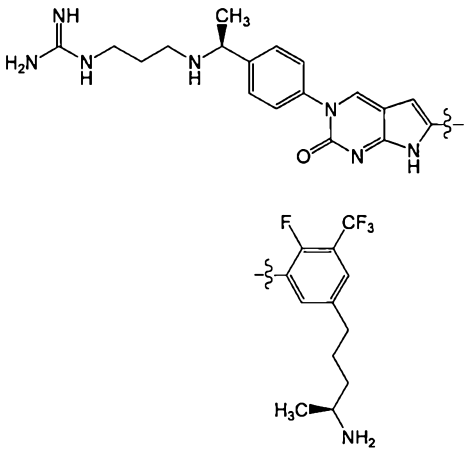
| | | |
|---|---|---|
| 257 |  | |
| 258 |  | |
| 259 |  | |

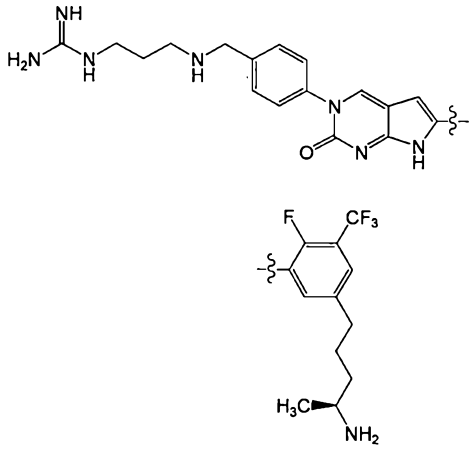
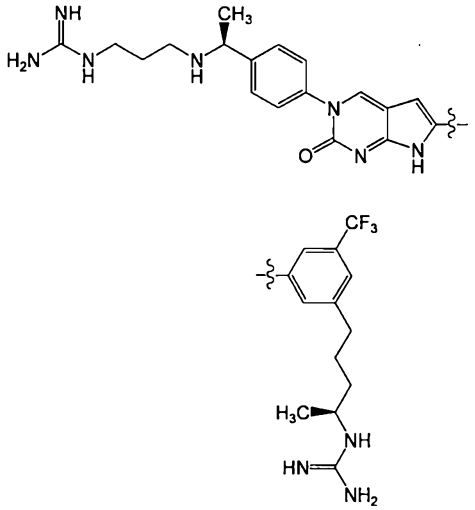
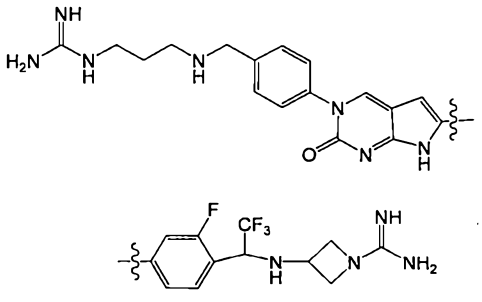
| | | |
|---|---|---|
| 260 |  | |
| 261 |  | 577.1 |
| 262 |  | 601.1 |

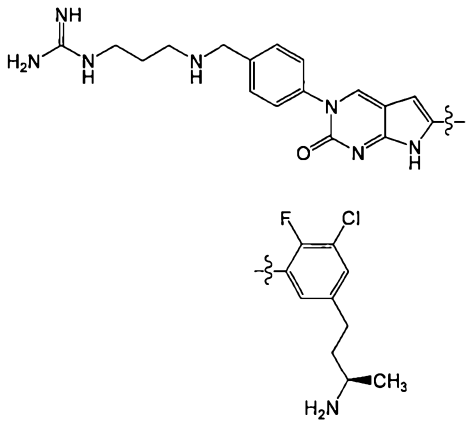
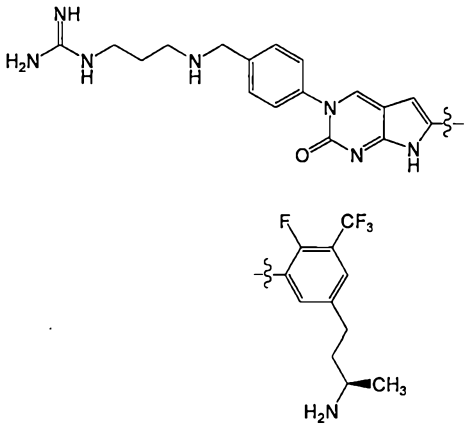
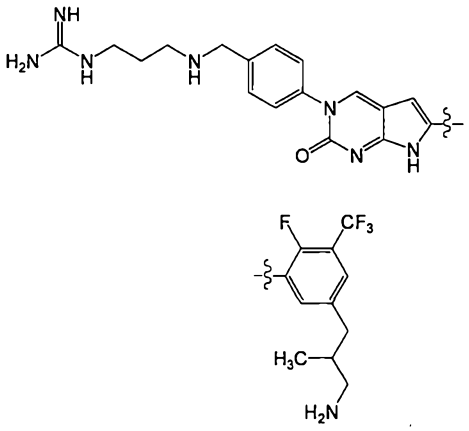
| | | |
|---|---|---|
| 263 |  | 556.1 |
| 264 |  | 613.2 |
| 265 |  | 585.1 |

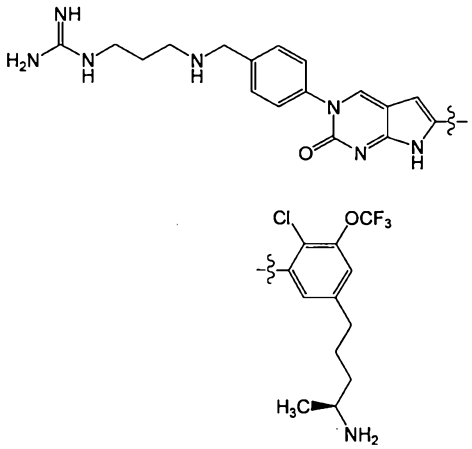
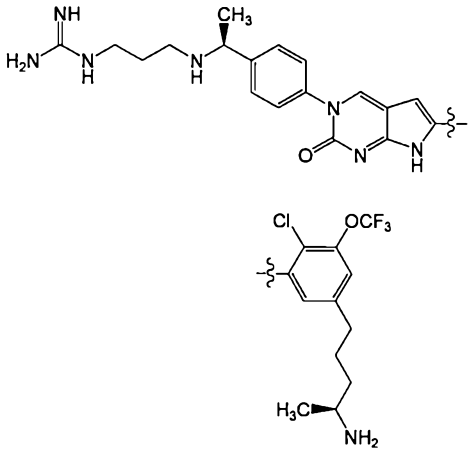
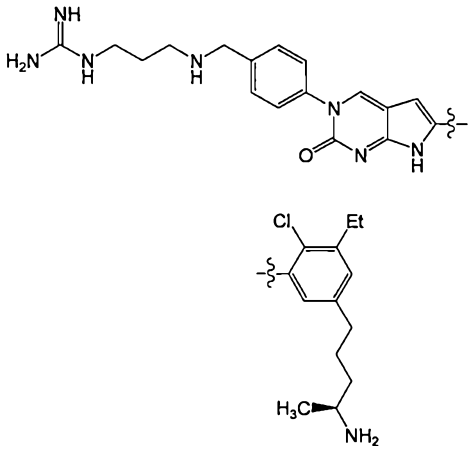
| | | |
|---|---|---|
| 266 |  | 549.1 |
| 267 |  | 539.1 |
| 268 |  | 553.3 |

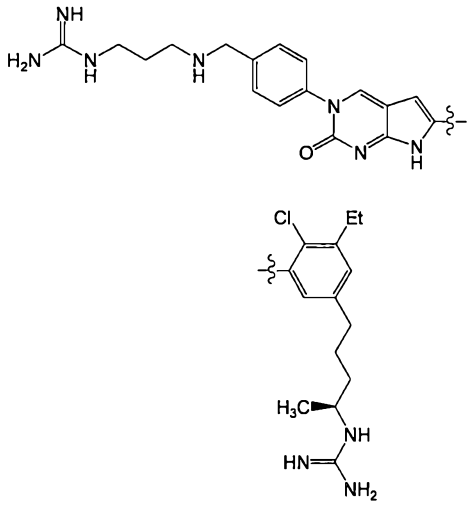
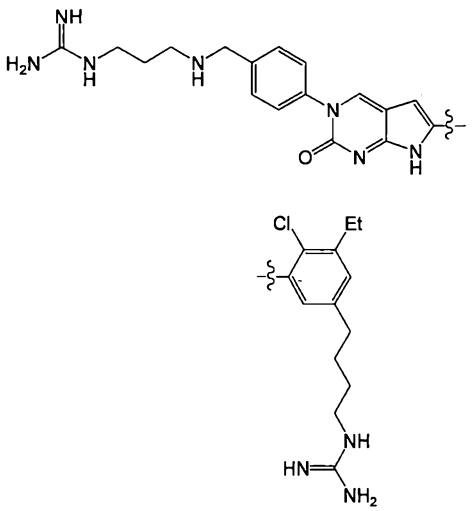
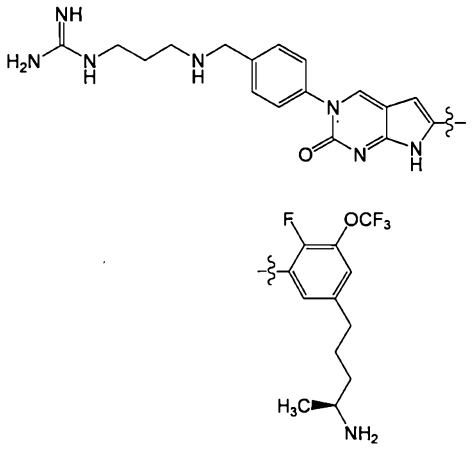
| | | |
|---|---|---|
| 269 |  | 567.3 |
| 270 |  | |
| 271 |  | |

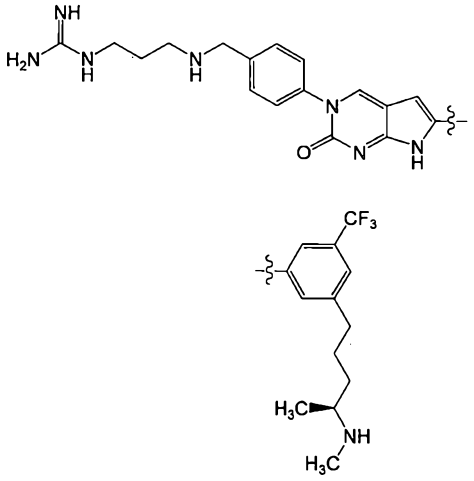
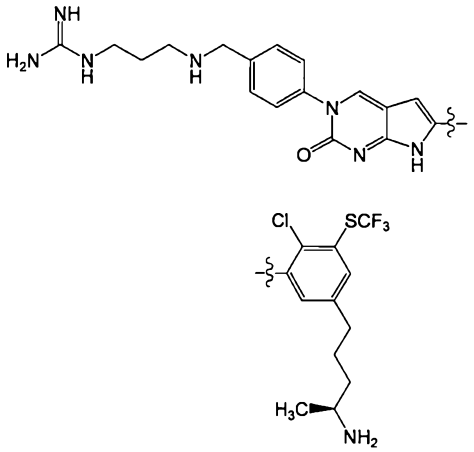
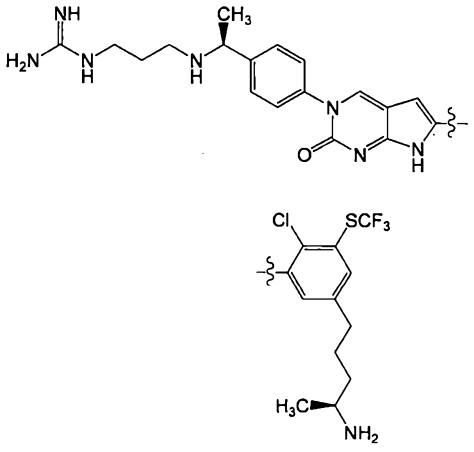
| | | |
|---|---|---|
| 272 |  | |
| 273 |  | |
| 274 |  | 602.2 |

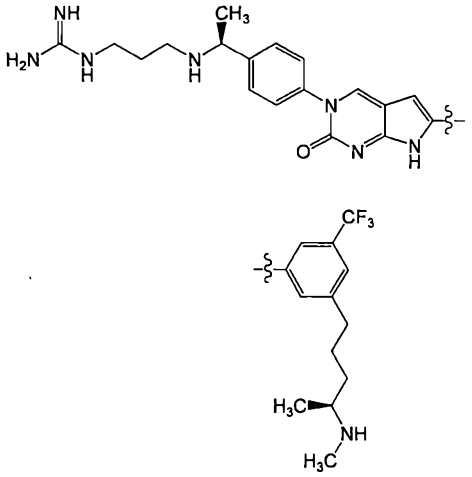
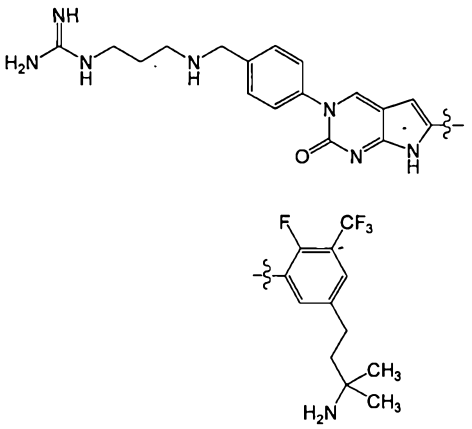
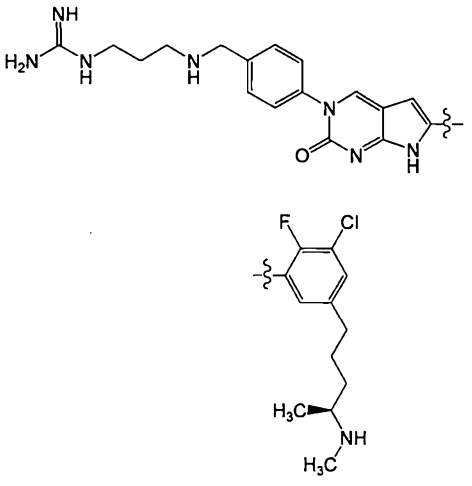
| | | |
|---|---|---|
| 275 |  | 588.2 |
| 276 |  | 625.0<br>[M/2]+1 |
| 277 |  | 314.4<br>[M+1]/2 |

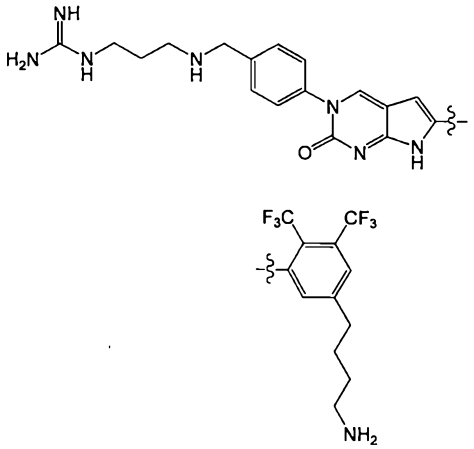
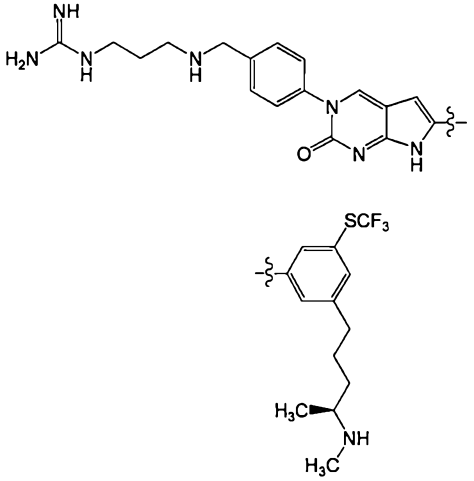
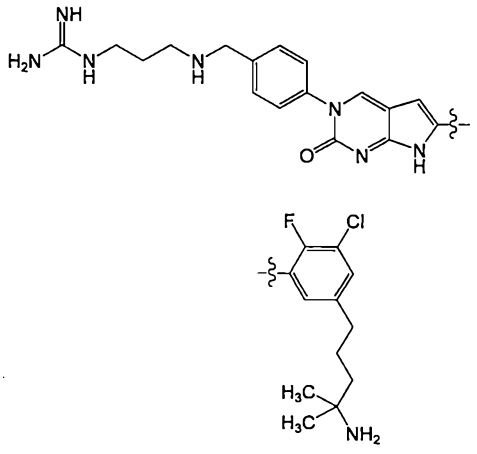
| | | |
|---|---|---|
| 278 |  | |
| 279 |  | |
| 280 |  | |

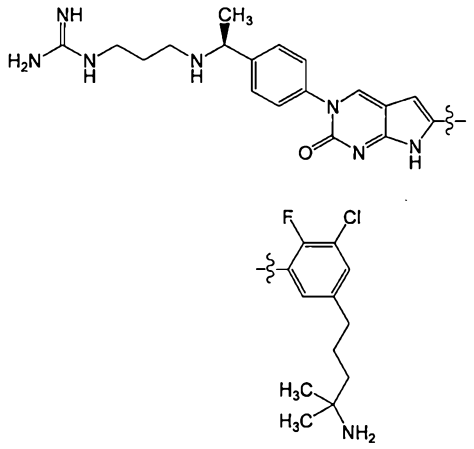
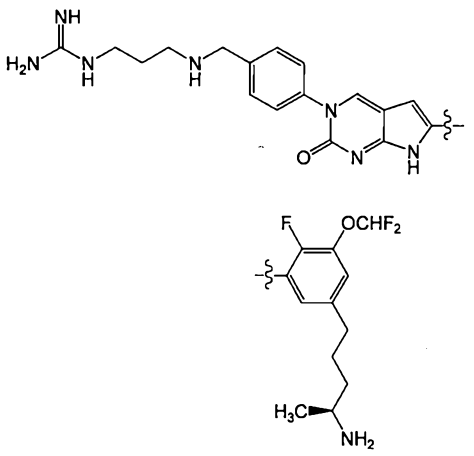
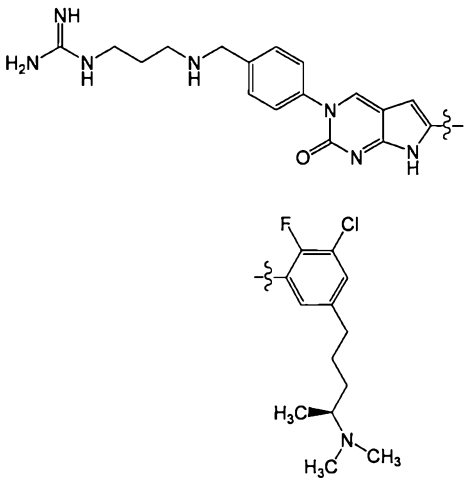
| | | |
|---|---|---|
| 281 |  | 310.3 [M+2H]/ 2 |
| 282 |  | 317.2 [M+2H]/ 2 |
| 283 |  | 563.1 |

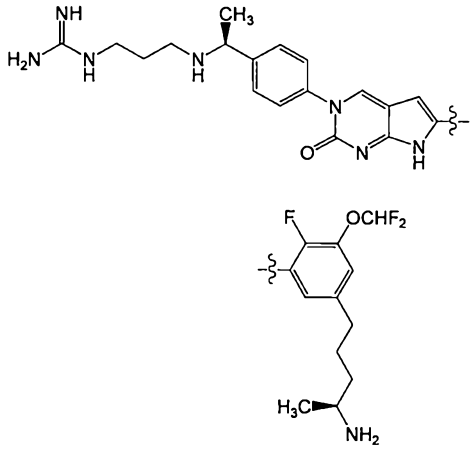
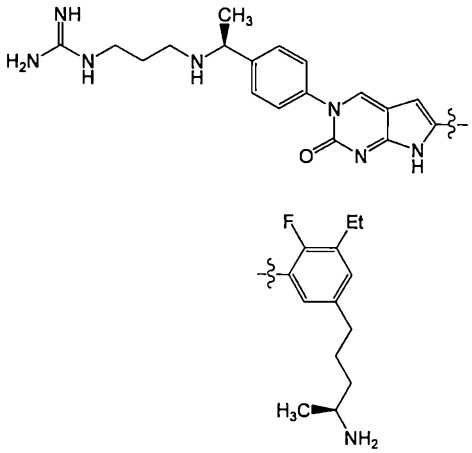
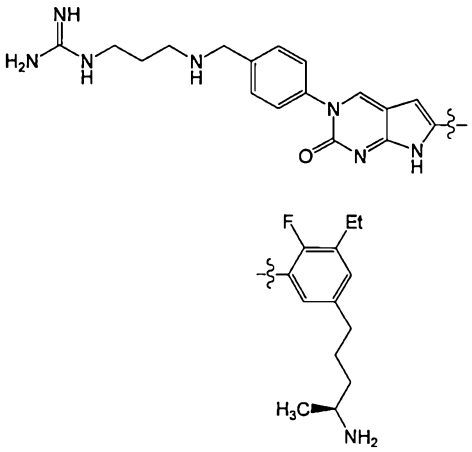
| | | |
|---|---|---|
| 284 |  | 605.1 |
| 285 |  | 591.1 |
| 286 |  | 603.0 |

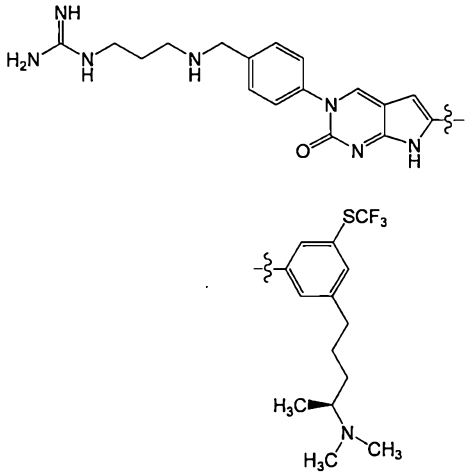
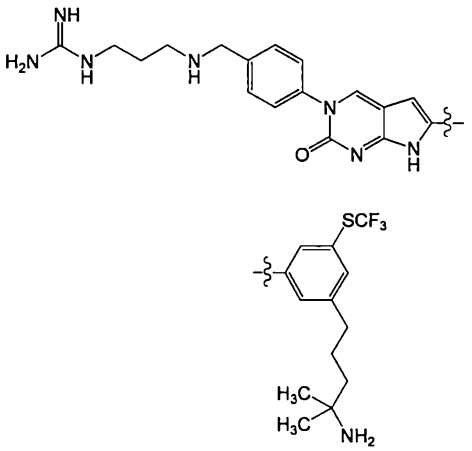
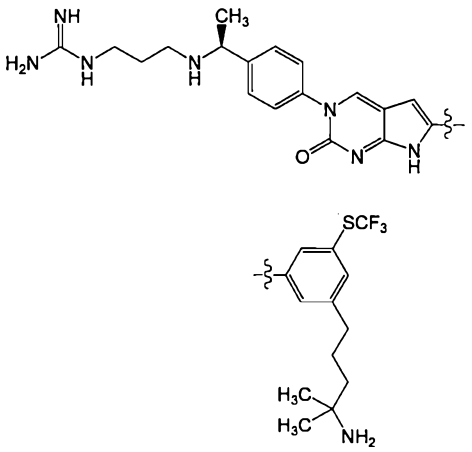
| | | |
|---|---|---|
| 287 |  | 583.0 |
| 288 |  | 635.2 |
| 289 |  | 649.1 |

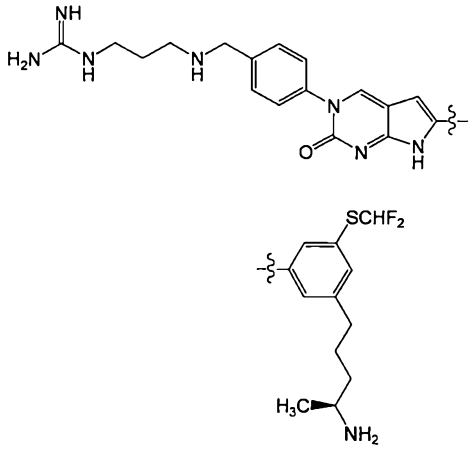
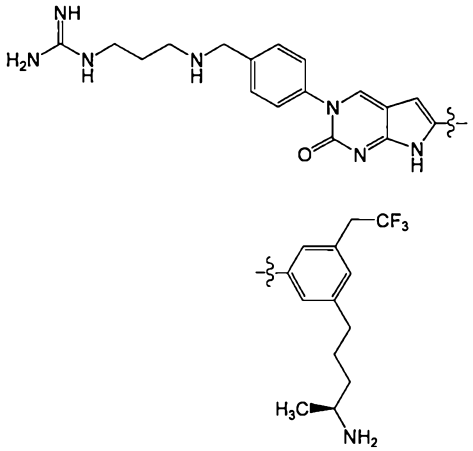
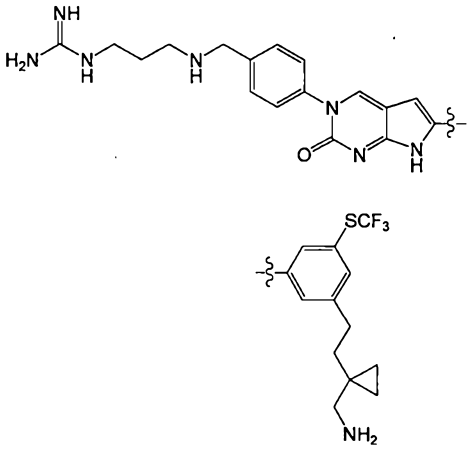
| | | |
|---|---|---|
| 290 |  | 597.0 |
| 291 |  | 553.1 |
| 292 |  | 567.2 |

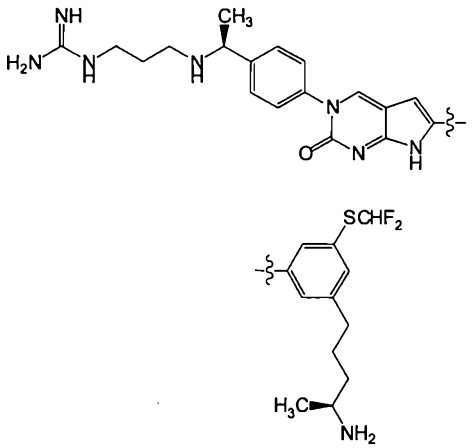
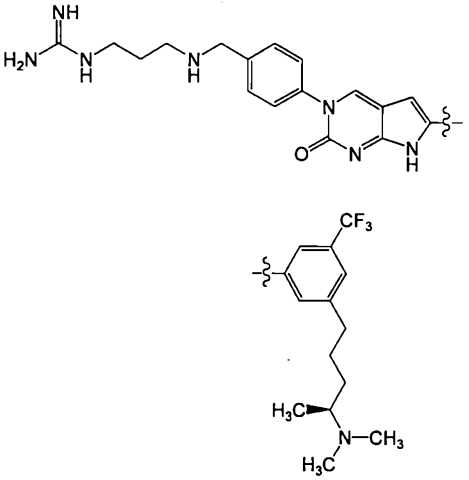
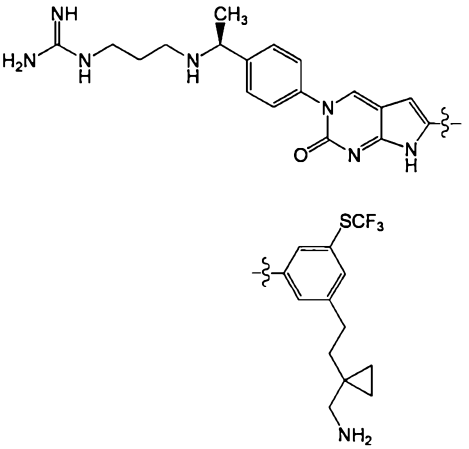
| | | |
|---|---|---|
| 293 |  | 623.2 |
| 294 |  | 615.1 |
| 295 |  | 567.1 |

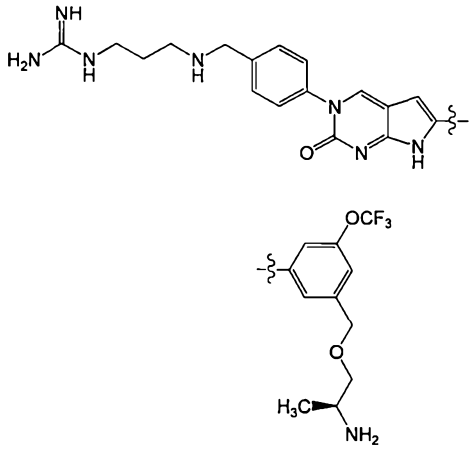
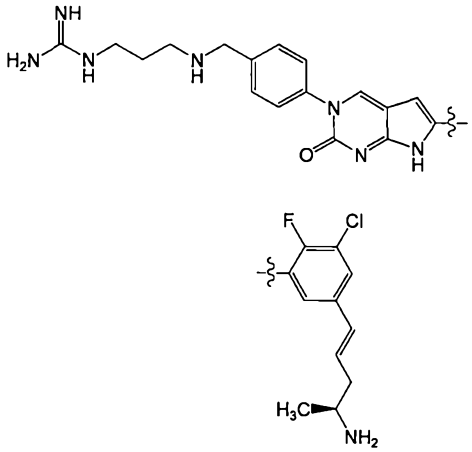
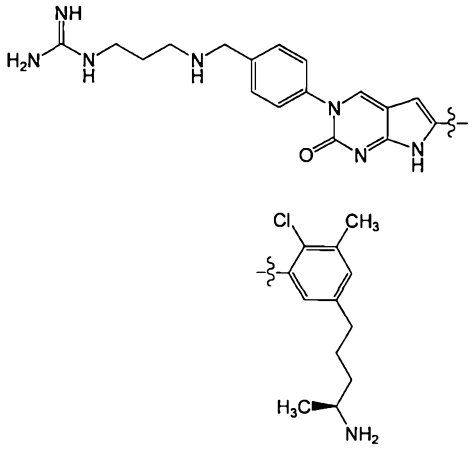
| | | |
|---|---|---|
| 296 |  | 581.1 |
| 297 |  | 585.1 |
| 298 |  | 581.1 |

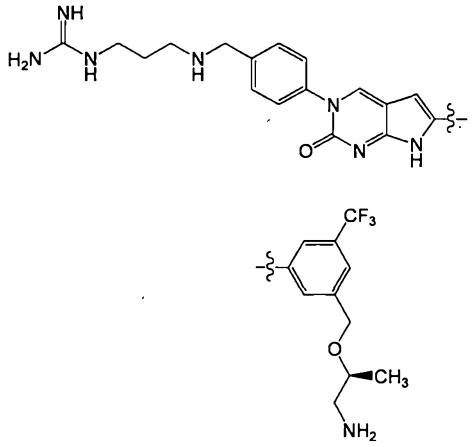
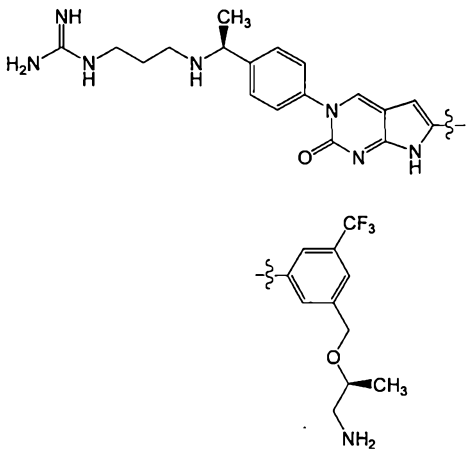
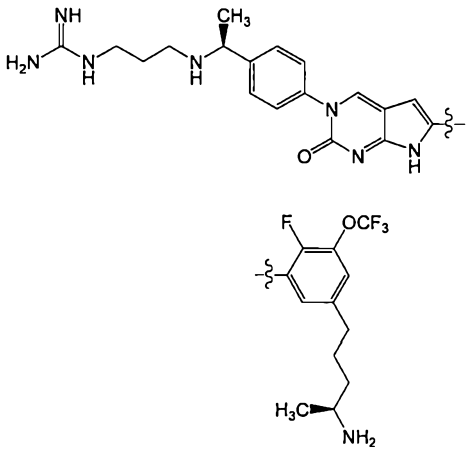
| | | |
|---|---|---|
| 299 |  | 599.1 |
| 300 |  | 561.4 |
| 301 |  | 547.1 |

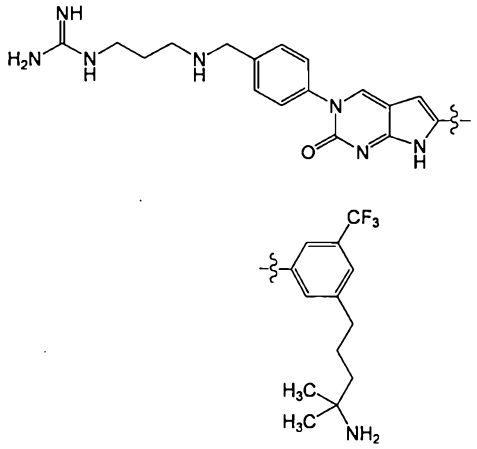
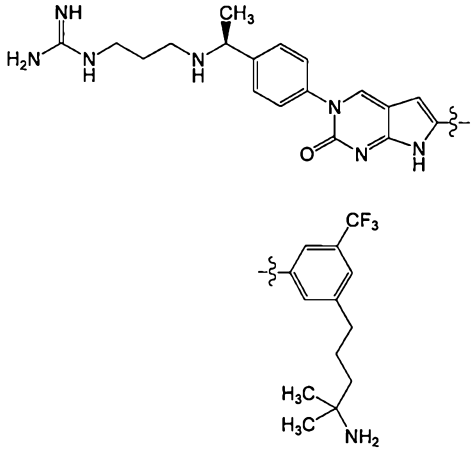
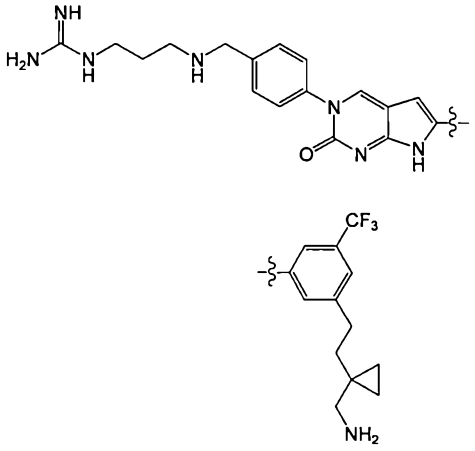
| | | |
|---|---|---|
| 302 |  | 629.1 |
| 303 |  | 615.1 |
| 304 |  | 629.1 |

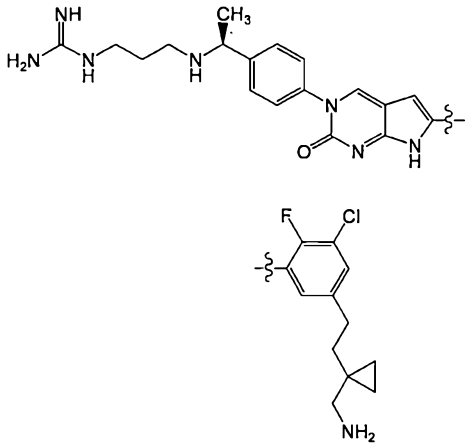
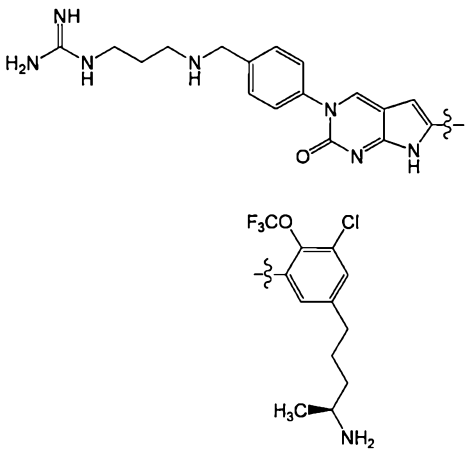
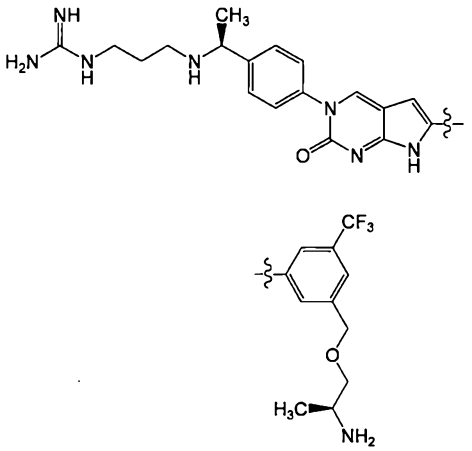
| | | |
|---|---|---|
| 305 |  | 583.0 |
| 306 |  | 583.1 |
| 307 |  | 613.1 (m/e) |

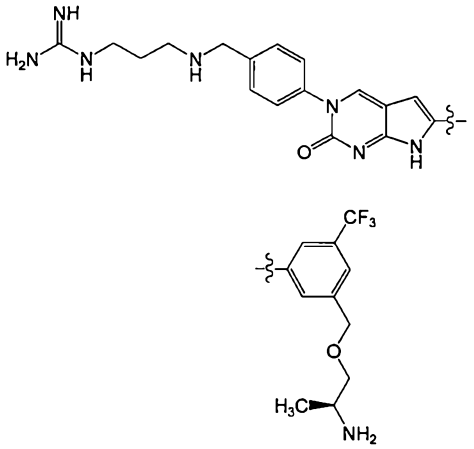
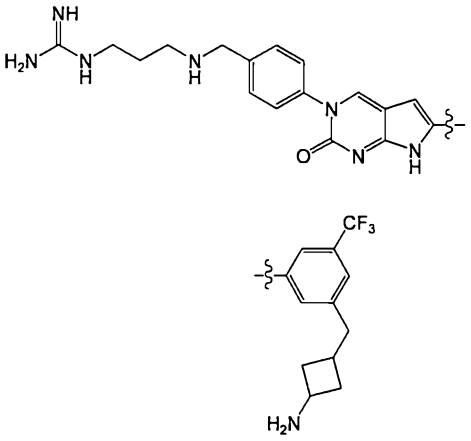
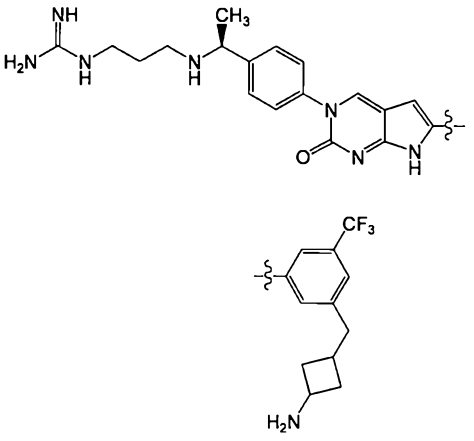
| | | |
|---|---|---|
| 308 |  | 597.0 |
| 309 |  | 597.0 |
| 310 |  | 627.4 (m/e) |

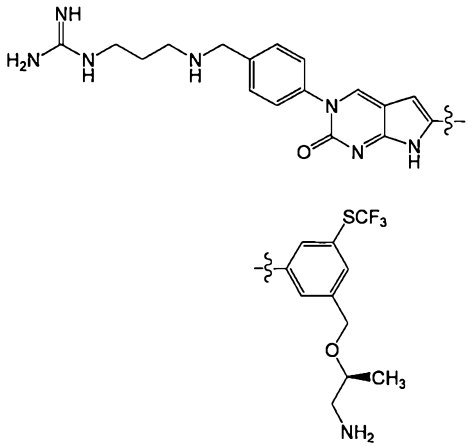
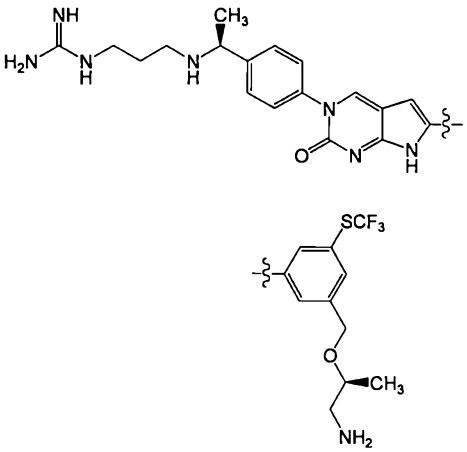
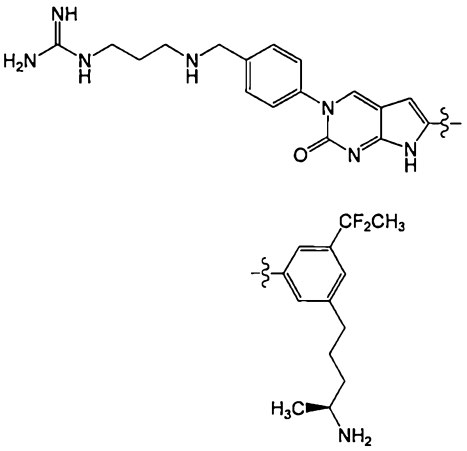
| | | |
|---|---|---|
| 311 |  | 587.3 (m/e) |
| 312 |  | 551.1 (m/e) |
| 313 |  | 549.1 |

| | | |
|---|---|---|
| 314 |  | 571.2 |
| 315 |  | 585.1 |
| 316 |  | 617.0 |

| | | |
|---|---|---|
| 317 |  | 583.1 |
| 318 |  | 597.2 |
| 319 |  | 581.1 |

| | | |
|---|---|---|
| 320 |  | 579.3 |
| 321 |  | 619.8 |
| 322 |  | 585.3 |

| | | |
|---|---|---|
| 323 |  | 571.3 |
| 324 |  | 567.0 |
| 325 |  | 581.0 |

| | | |
|---|---|---|
| 326 |  | 603.3 |
| 327 |  | 617.3 |
| 328 |  | 565.5 |

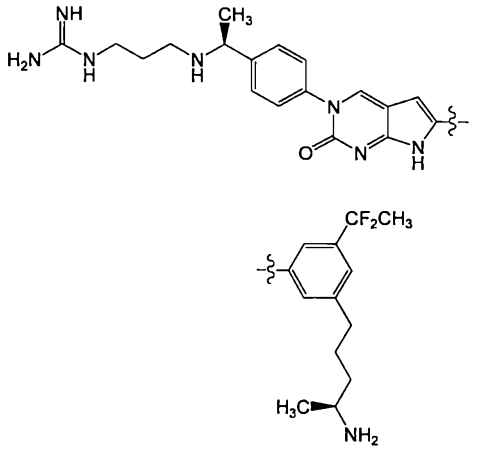
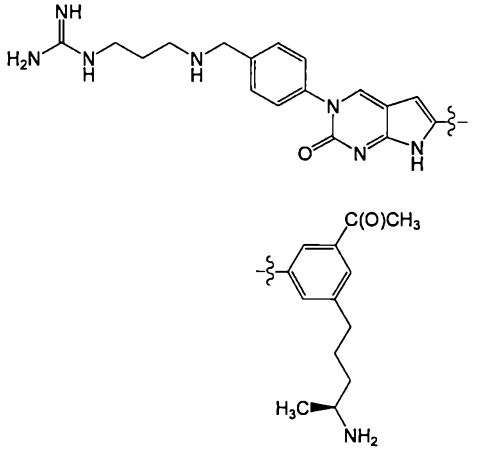
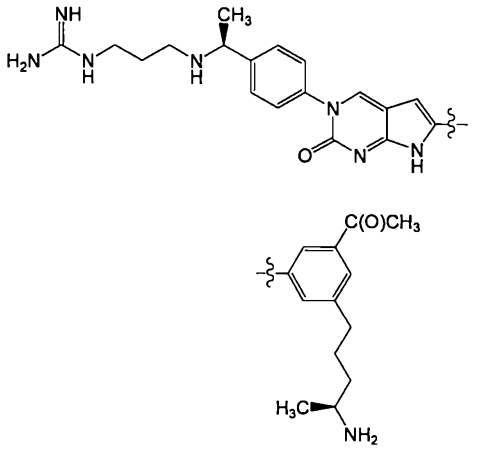
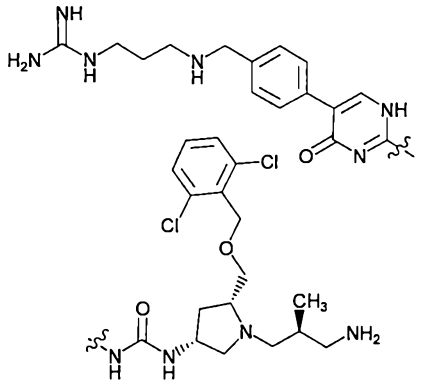
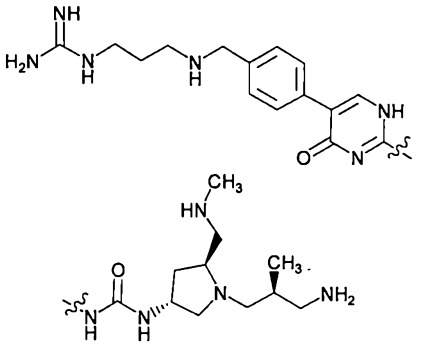
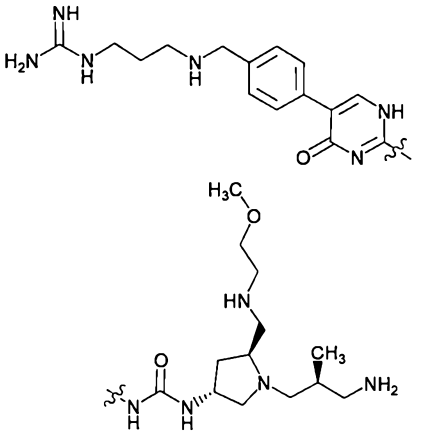
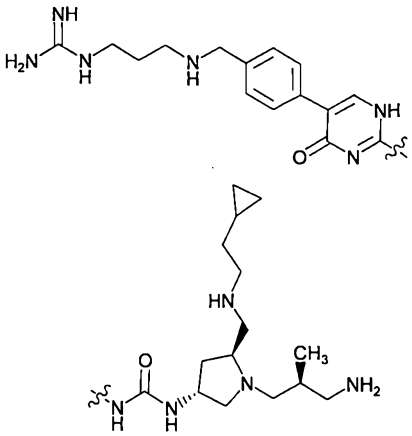
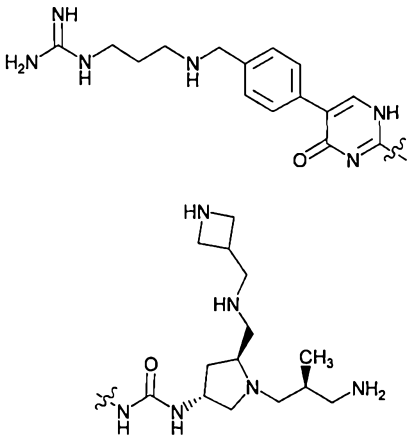
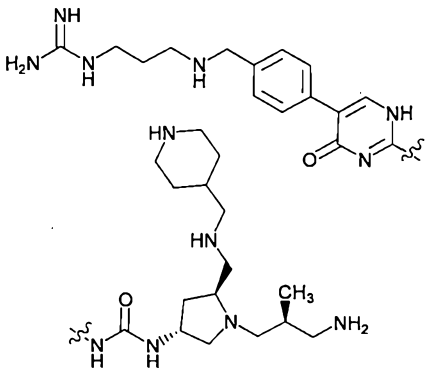
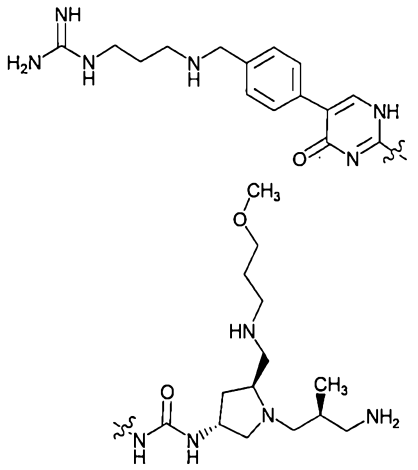
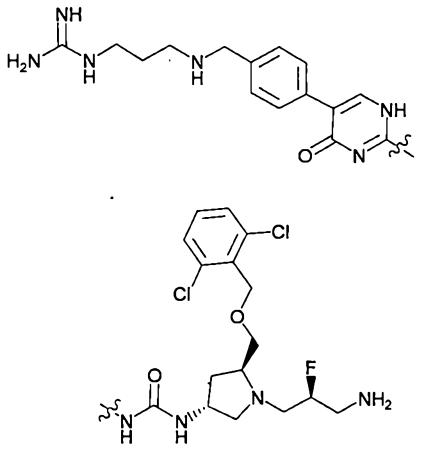
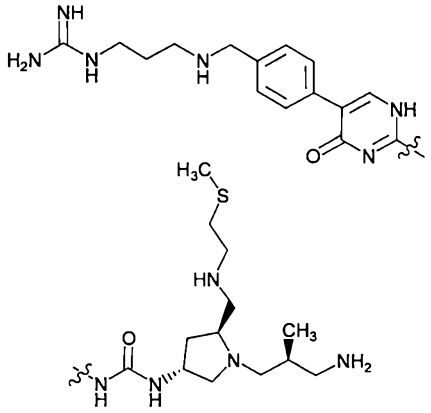
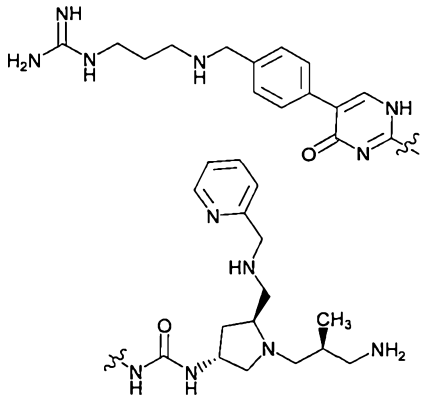
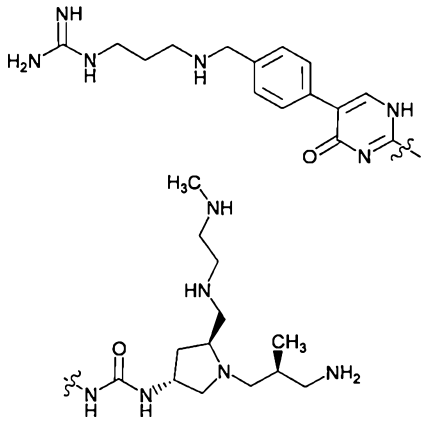
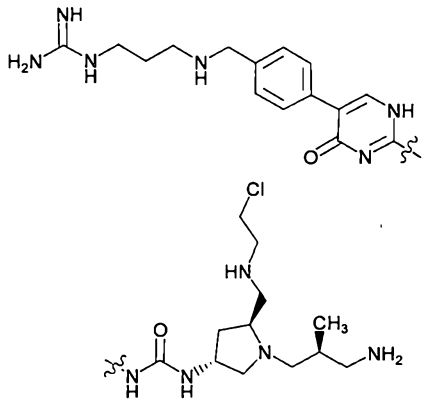
| | | |
|---|---|---|
| 329 |  | 579.1 |
| 330 |  | 543.3 |
| 331 |  | 557.7 |

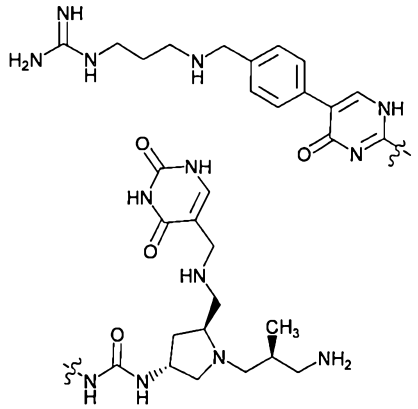
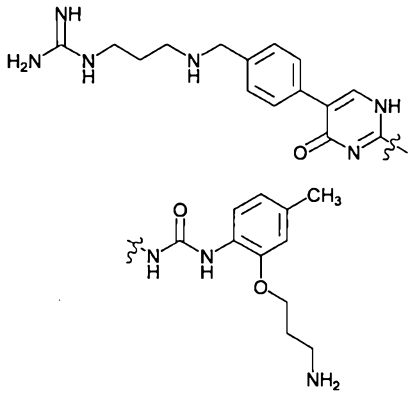
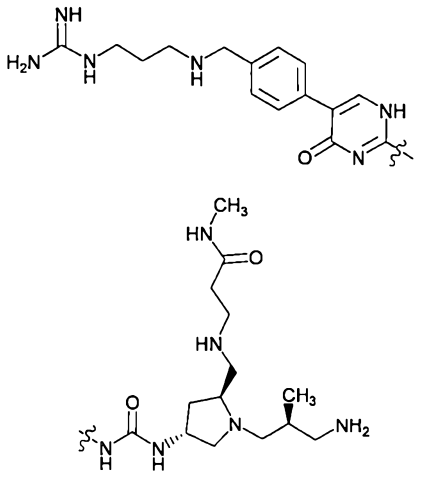
表 2

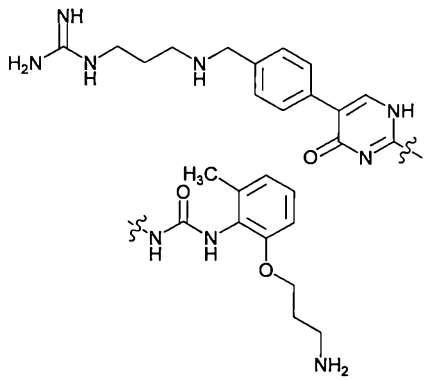
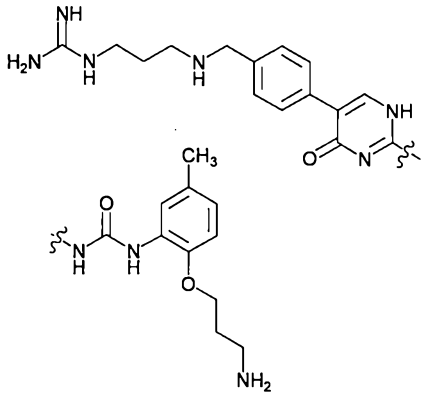
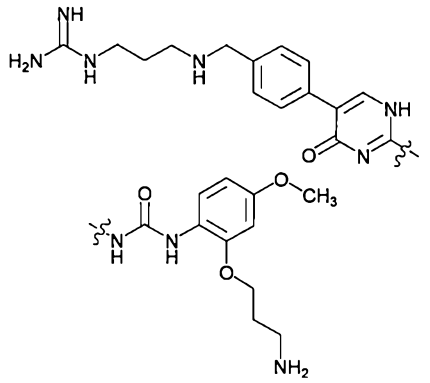
| 化合物編號 | 結構 | LCMS |
|---|---|---|
| 150 |  | 689.0 |
| 151 |  | 543.0 |
| 152 |  | 587.0 |

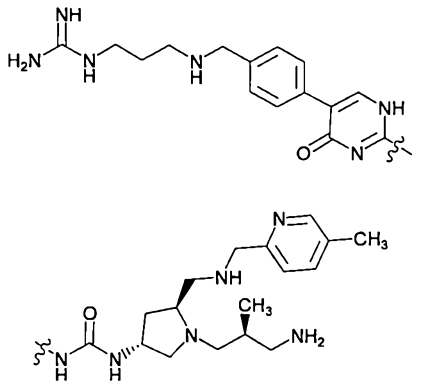
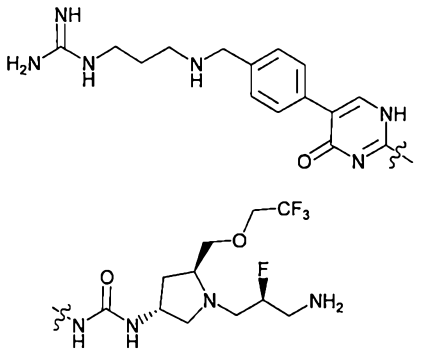
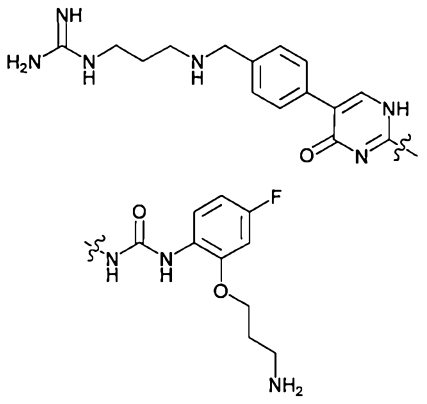
| | | |
|---|---|---|
| 153 |  | 597.0 |
| 154 |  | 598.0 |
| 155 |  | 626.0 |

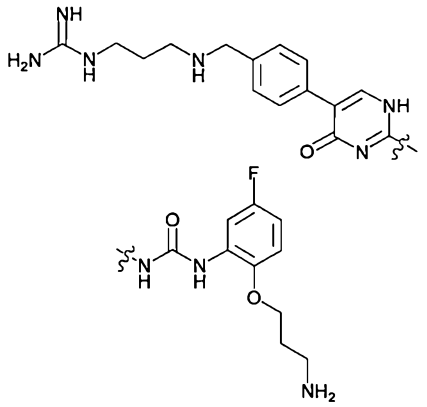
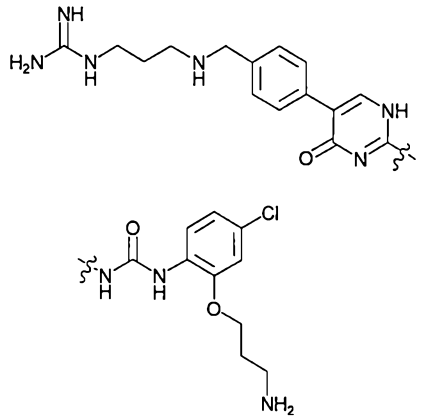
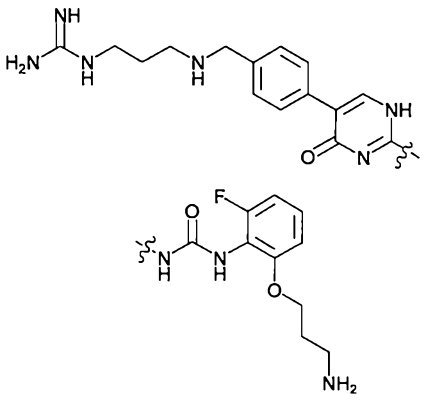
| | | |
|---|---|---|
| 156 |  | 601.0 |
| 157 |  | 693.0 |
| 158 |  | 603.0 |

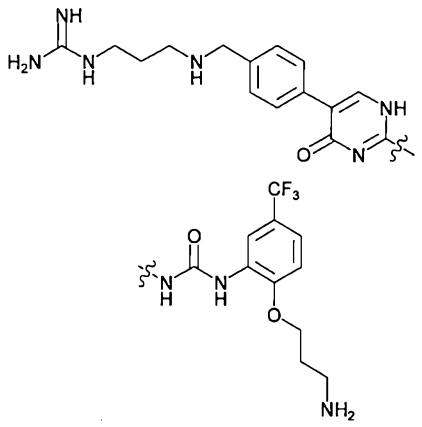
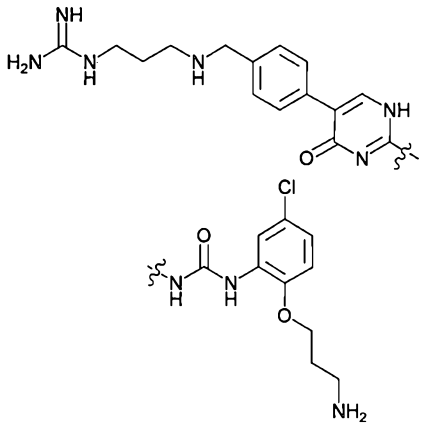
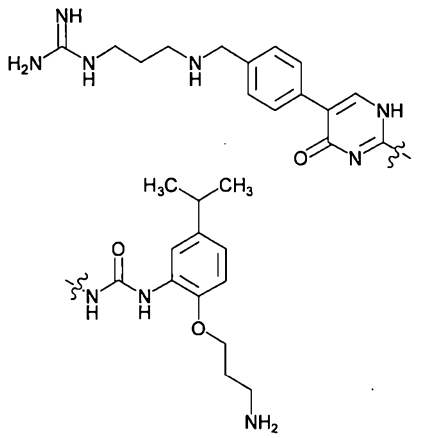
| | | |
|---|---|---|
| 159 |  | 619.0 |
| 160 |  | 585.0 |
| 161 |  | 590.0 |

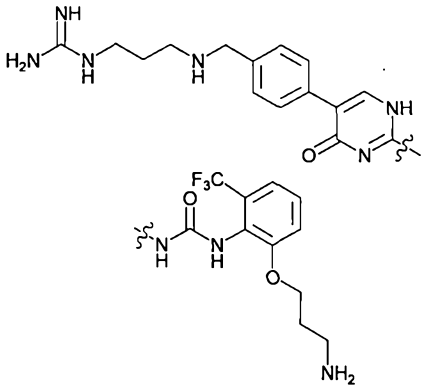
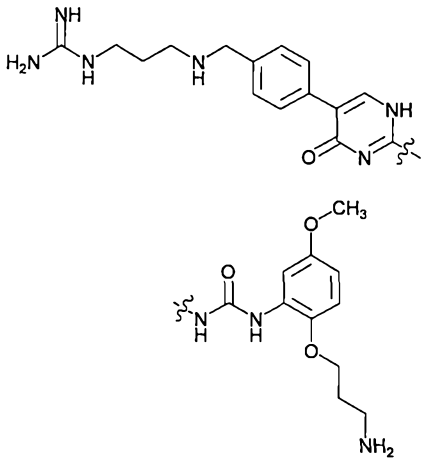
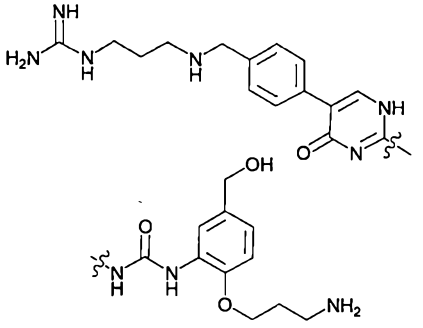
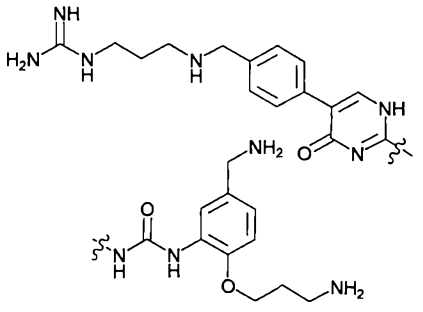
| | | |
|---|---|---|
| 162 |  | 652.0 |
| 163 |  | 522.0 |
| 164 |  | 613.0 |

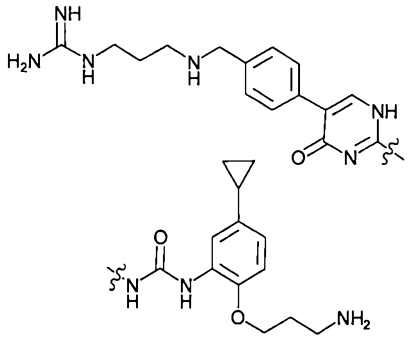
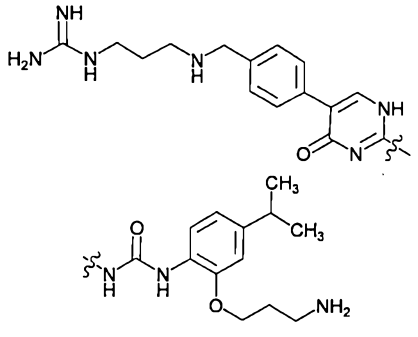
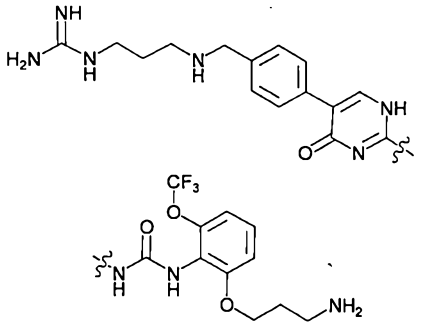
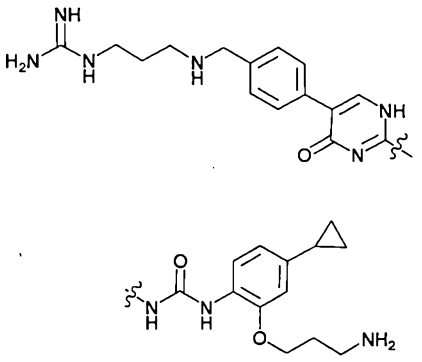
| | | |
|---|---|---|
| 165 |  | 522.0 |
| 166 |  | 522.0 |
| 167 |  | 538.0 |

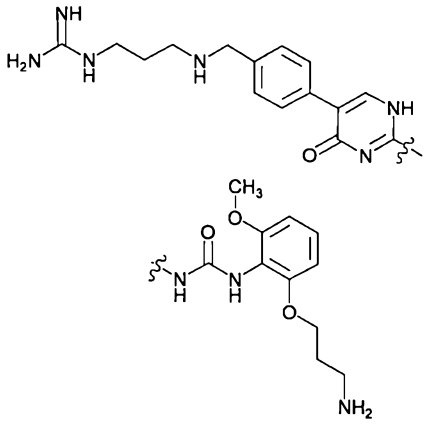
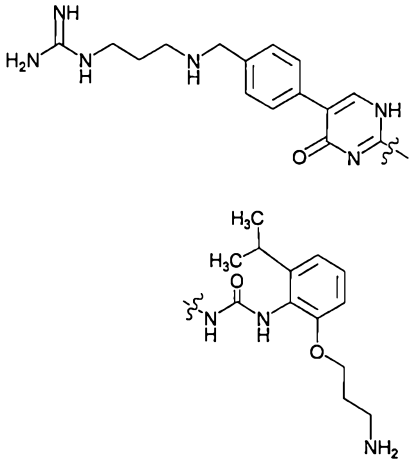
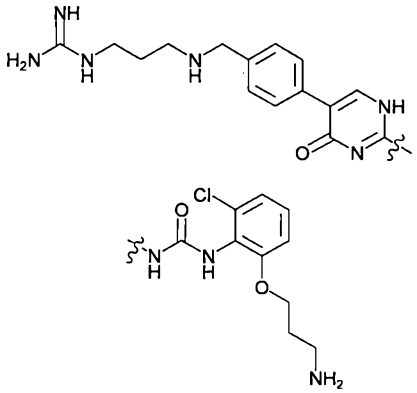
| | | |
|---|---|---|
| 168 |  | 633.0 |
| 169 |  | 615.0 |
| 170 |  | 526.0 |

| | | |
|---|---|---|
| 171 |  | 526.0 |
| 172 |  | 542.0 |
| 173 |  | 526.0 |

| | | |
|---|---|---|
| 174 |  | 576.0 |
| 175 |  | 542.0 |
| 176 |  | 550.0 |

| | | |
|---|---|---|
| 177 |  | 576.0 |
| 178 |  | 538.0 |
| 179 |  | 538.0 |
| 180 |  | 537.0 |

| | | |
|---|---|---|
| 181 |  | 548.0 |
| 182 |  | 550.0 |
| 183 |  | 592.0 |
| 184 |  | 548.0 |

| | | |
|---|---|---|
| 185 |  | 538.0 |
| 186 |  | 550.0 |
| 187 |  | 542.0 |

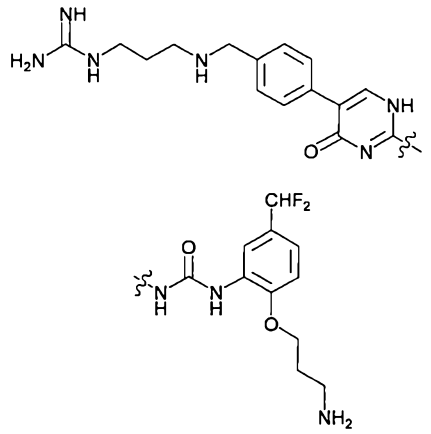
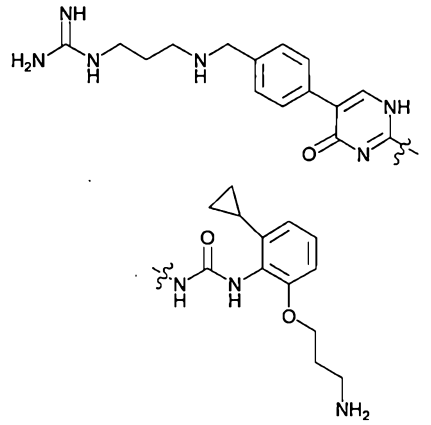
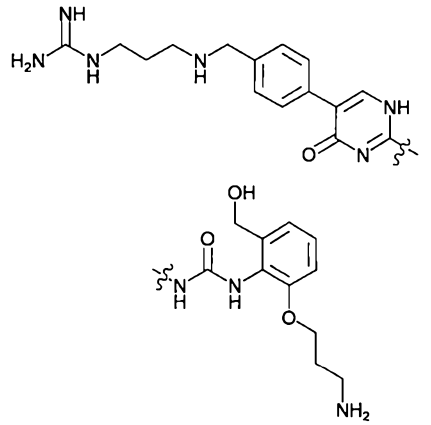
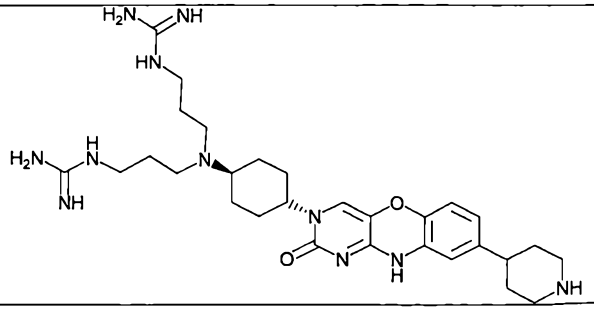
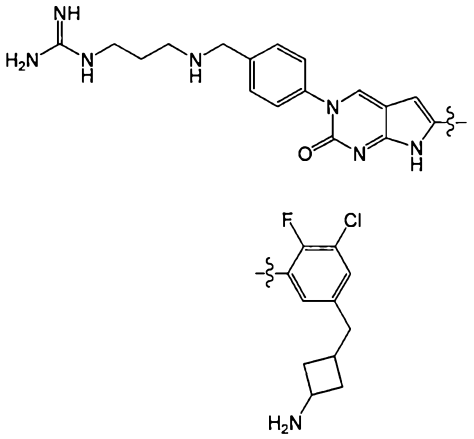
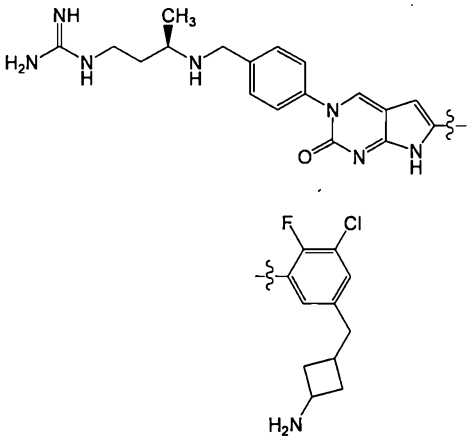
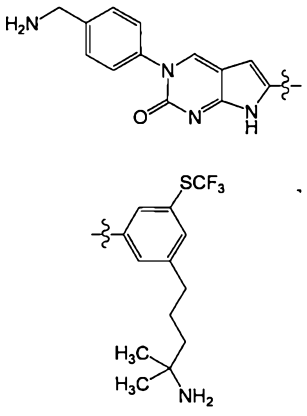
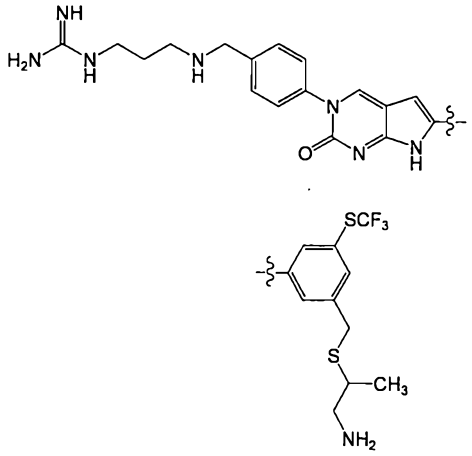
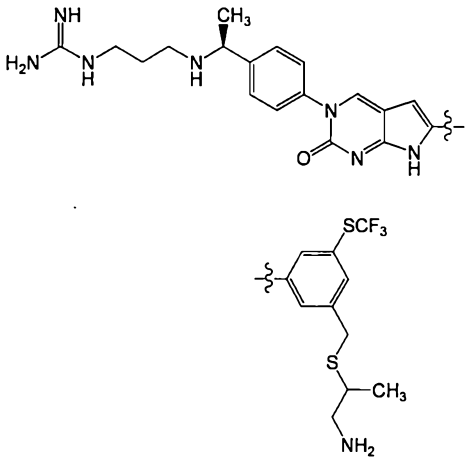
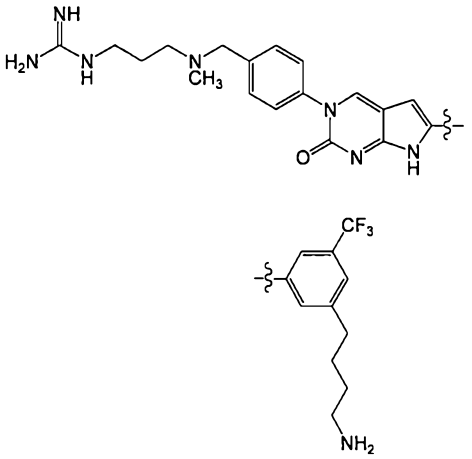
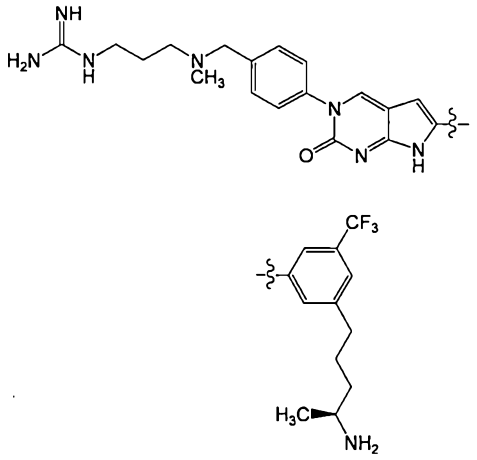
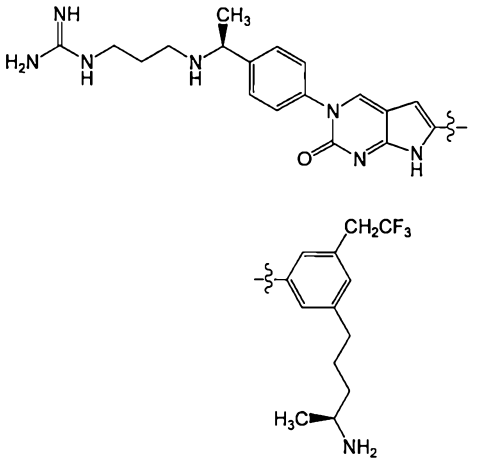
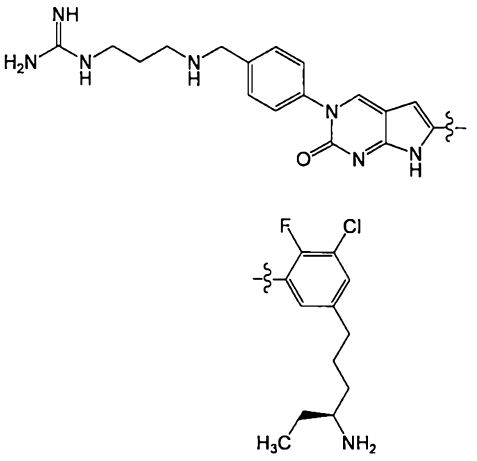
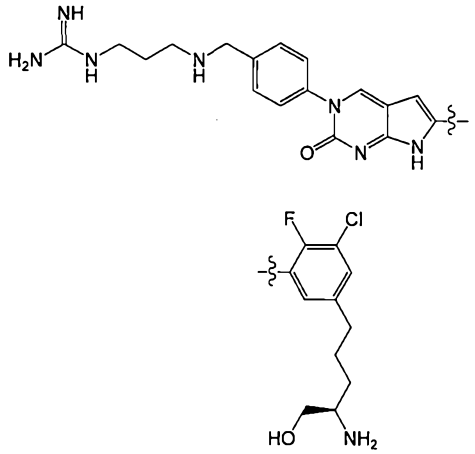
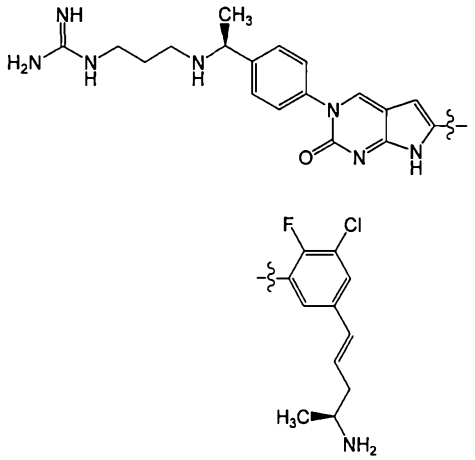
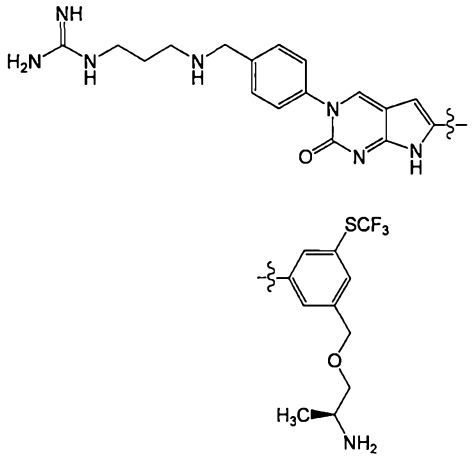
| | | |
|---|---|---|
| 188 |  | 558.0 |
| 189 |  | 548.0 |
| 190 |  | 538.0 |
| 332 |  | 580.3 |

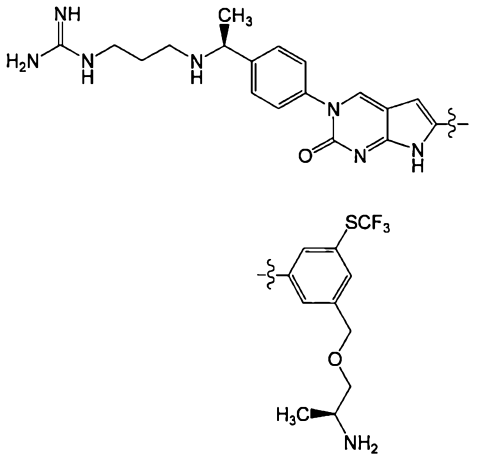
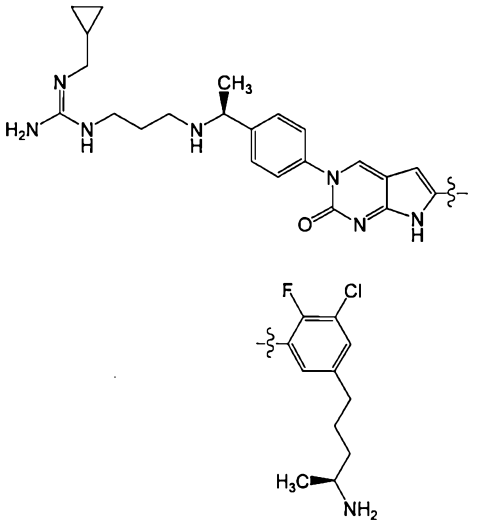
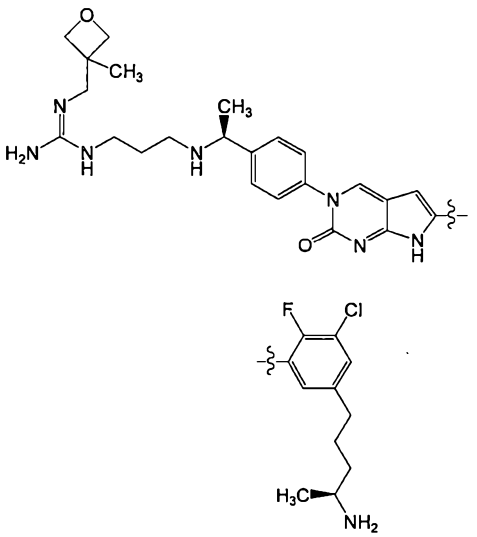
表 2a

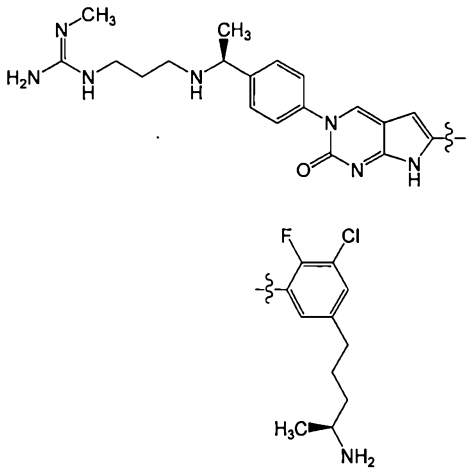
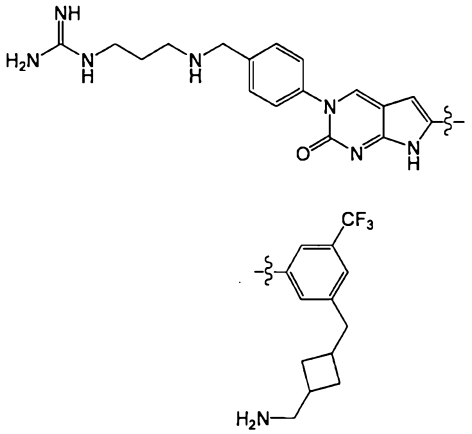
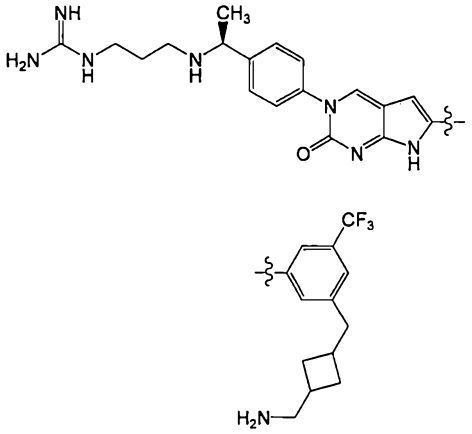
| 化合物編號 | 結構 | LCMS |
|---|---|---|
| 333 |  | 552.0 |
| 334 |  | 566.0 |
| 335 |  | 516.0 |

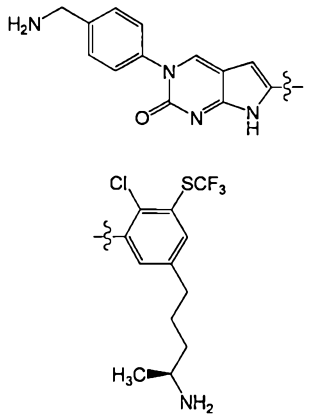
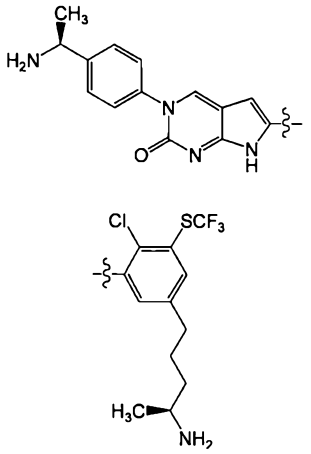
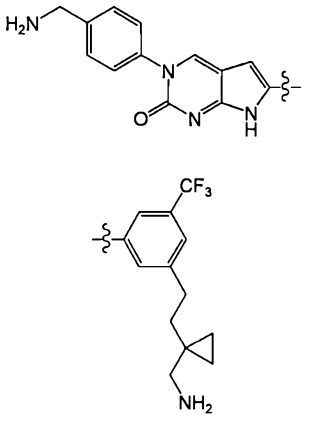
| | | |
|---|---|---|
| 336 |  | 619.1 |
| 337 |  | 632.9 |
| 338 |  | 569.3 |

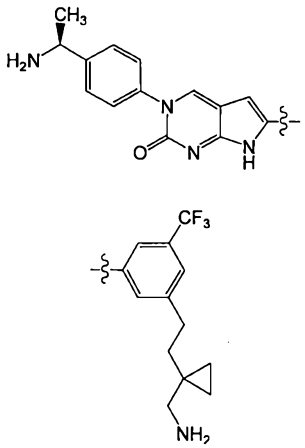
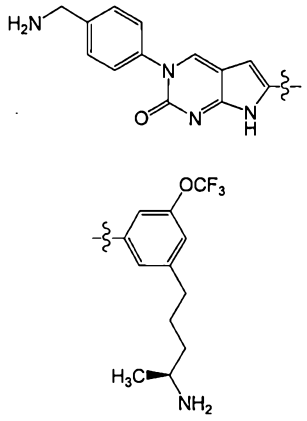
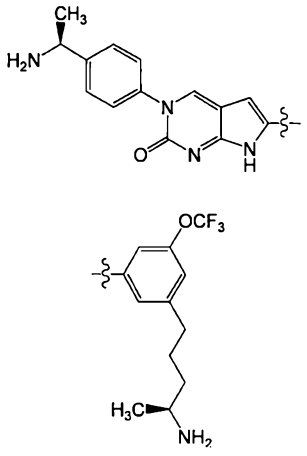
| | | |
|---|---|---|
| 339 |  | 583.4 |
| 340 |  | 597.1 |
| 341 |  | 567.2 |

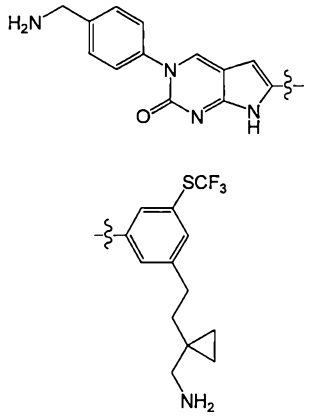
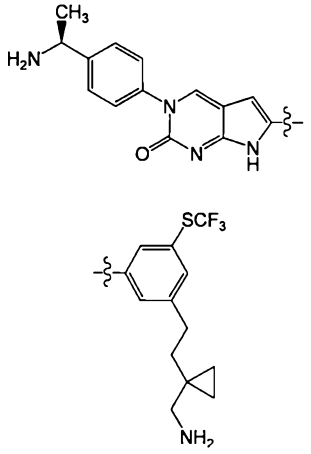
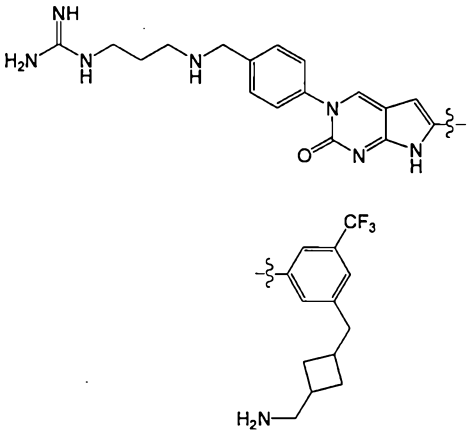
| | | |
|---|---|---|
| 342 |  | 569.2 |
| 343 |  | 566.9 |
| 344 |  | 603.1 |

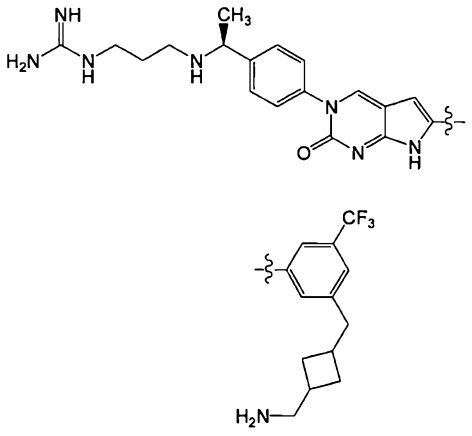
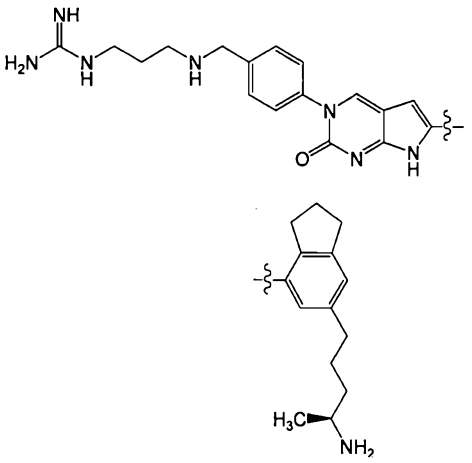
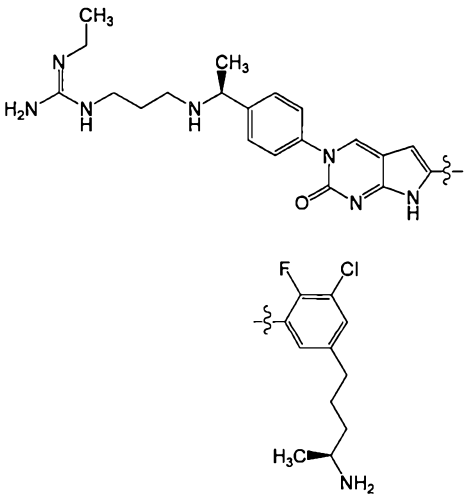
| | | |
|---|---|---|
| 345 |  | 617.1 |
| 346 |  | 621.4 |
| 347 |  | 695.5 |

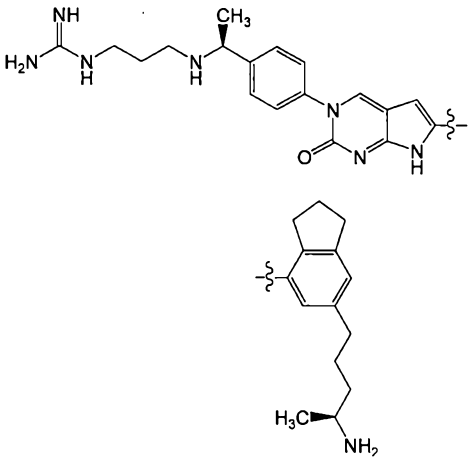
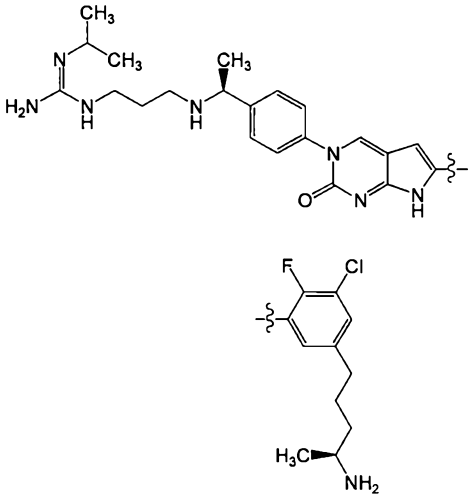
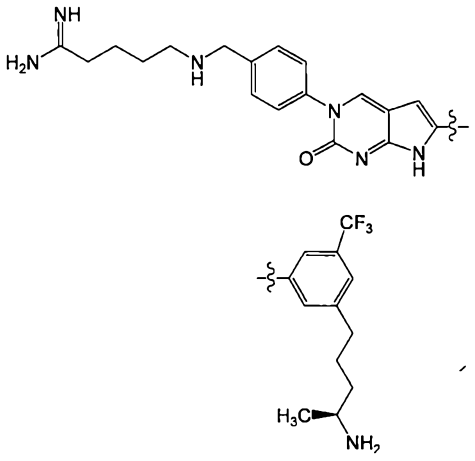
| | | |
|---|---|---|
| 348 |  | 581.0 |
| 349 |  | 581.0 |
| 350 |  | 595.0 |

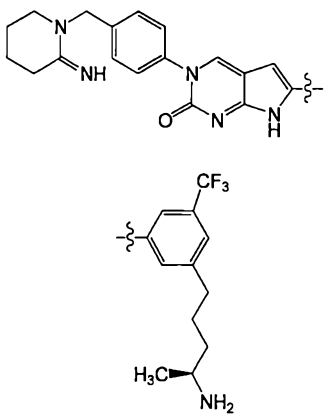
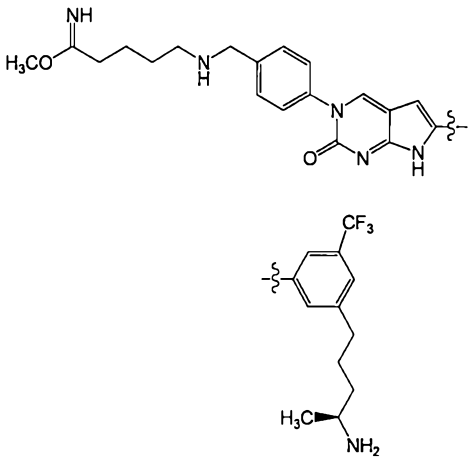
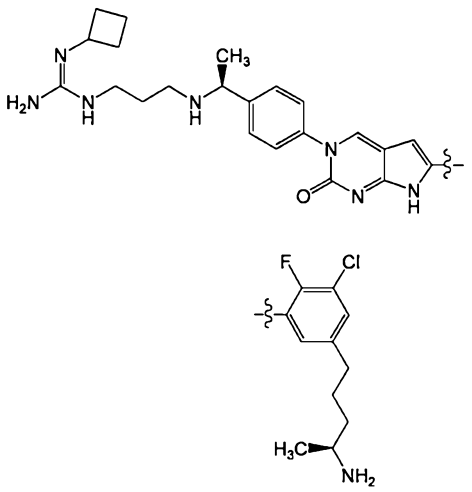
| | | |
|---|---|---|
| 351 |  | 536.1 |
| 352 |  | 550.1 |
| 353 |  | 428.0 |

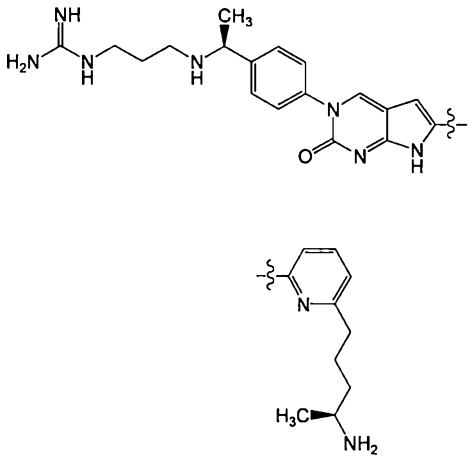
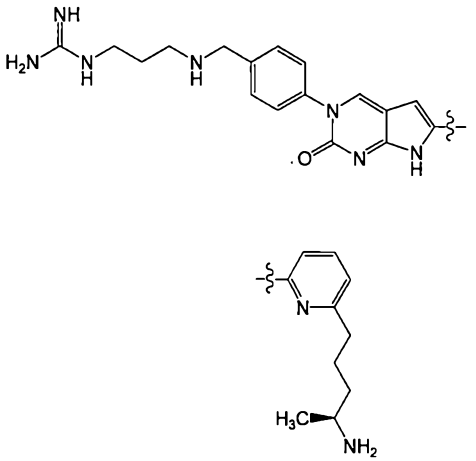
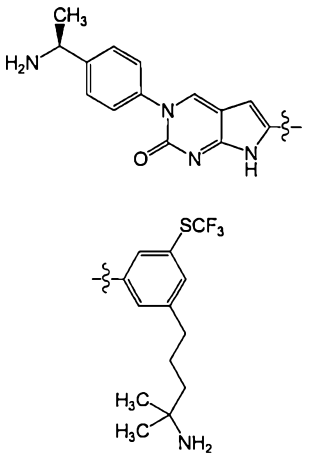
| | | |
|---|---|---|
| 354 |  | 496.3 |
| 355 |  | 486.3 |
| 356 |  | 500.2 |

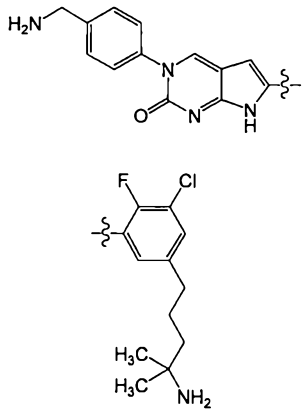
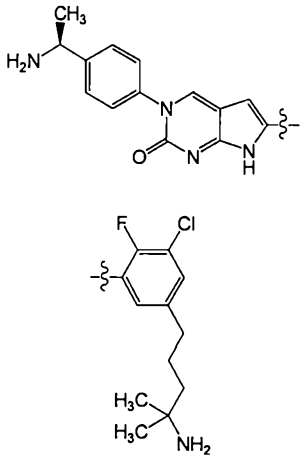
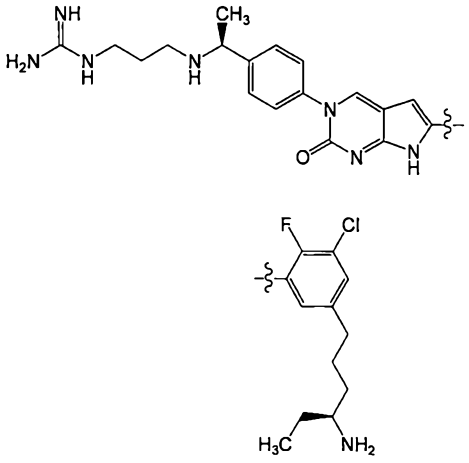
| | | |
|---|---|---|
| 357 |  | 514.1 |
| 358 |  | 528.1 |
| 359 |  | 565.0 |

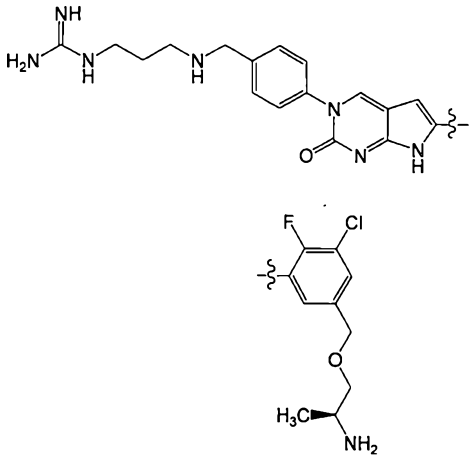
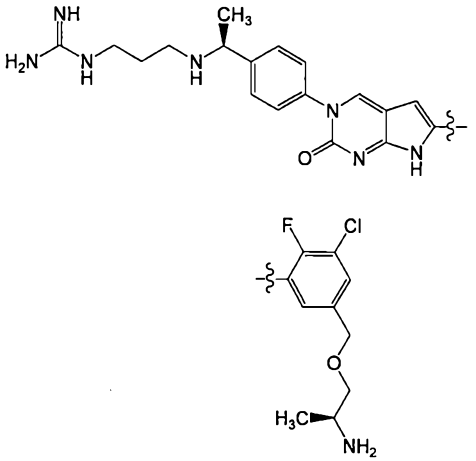
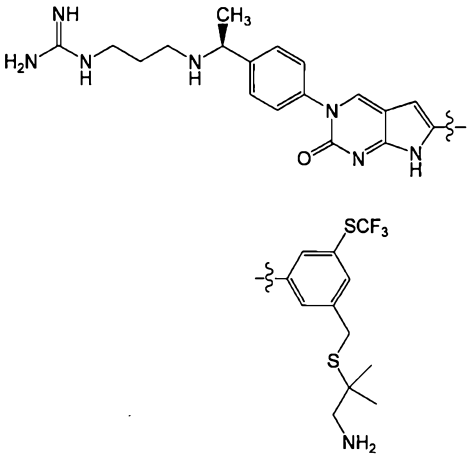
| | | |
|---|---|---|
| 360 |  | 579.0 |
| 361 |  | 541.4 |
| 362 |  | 595.4 |

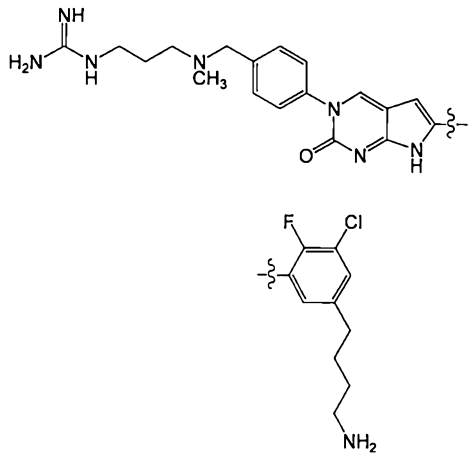
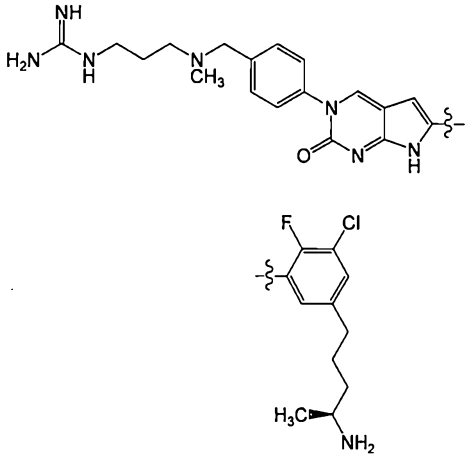
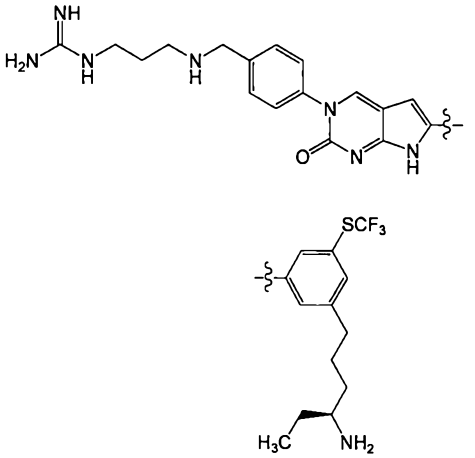
| | | |
|---|---|---|
| 363 |  | 555.2 |
| 364 |  | 609.1 |
| 365 |  | 569.0 |

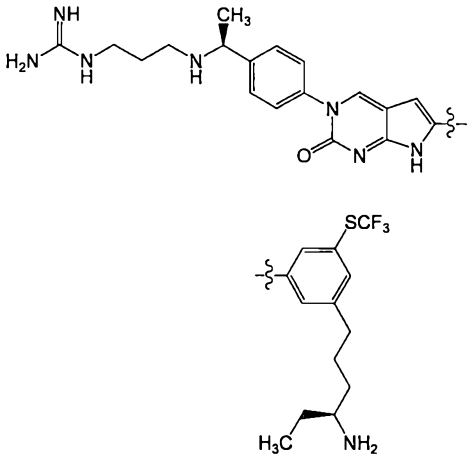
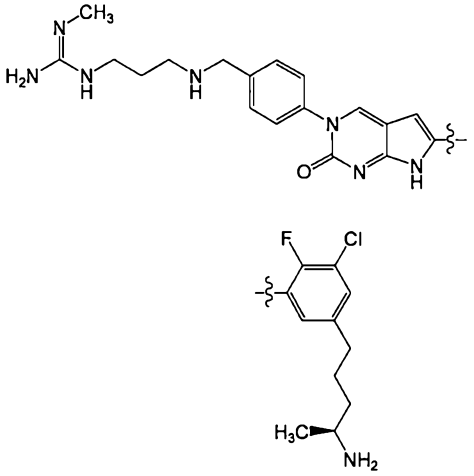
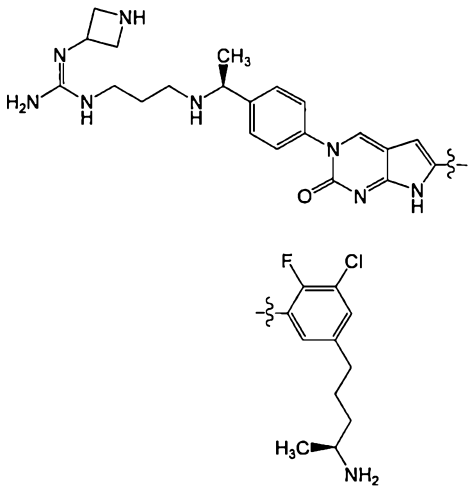
| | | |
|---|---|---|
| 366 |  | 552.0 |
| 367 |  | 584.0 |
| 368 |  | 621.2 |

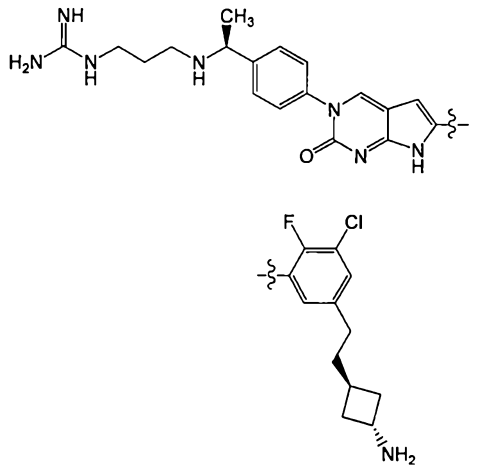
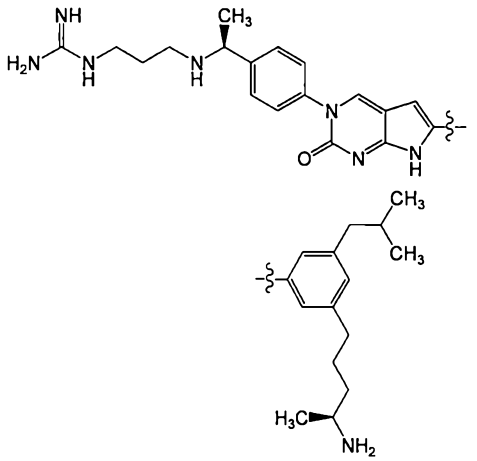
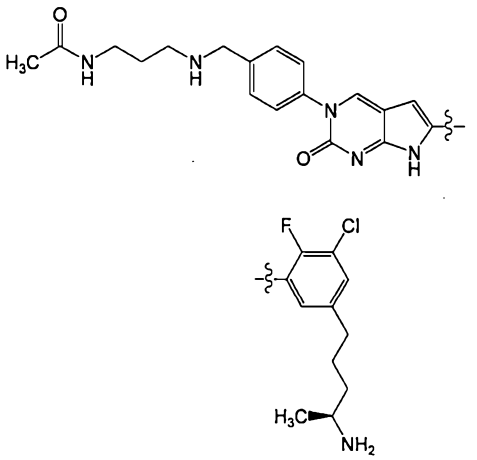
| | | |
|---|---|---|
| 369 |  | 516.1 |
| 370 |  | 502.1 |
| 371 |  | 530.2 |

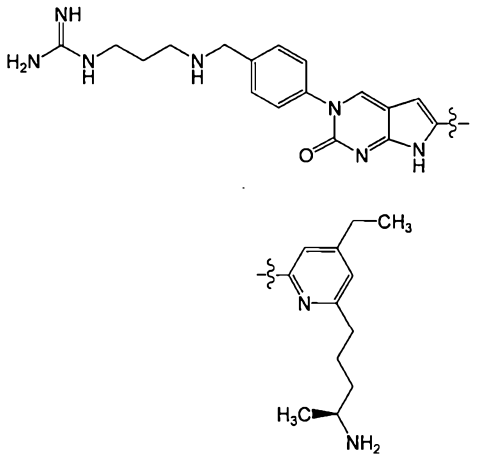
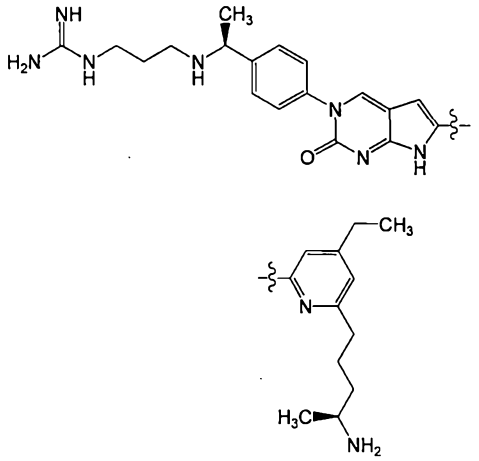
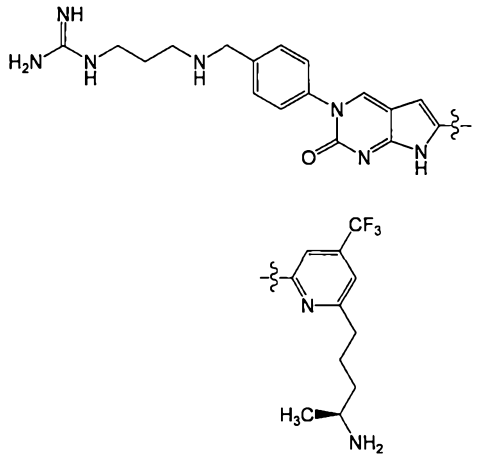
| | | |
|---|---|---|
| 372 |  | 468.2 |
| 373 |  | 482.2 |
| 374 |  | 581.2 |

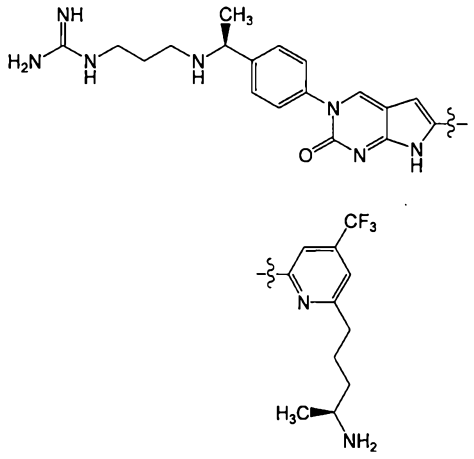
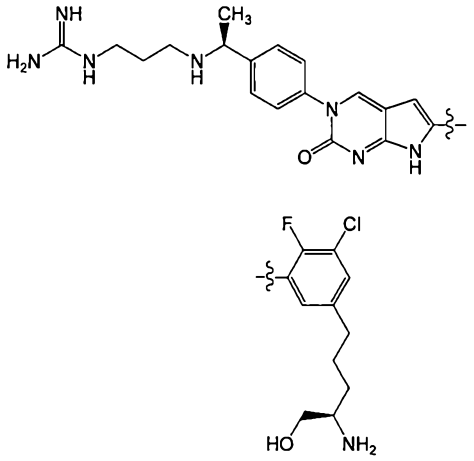
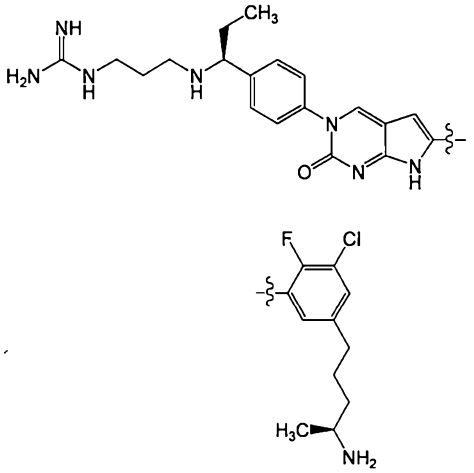
| | | |
|---|---|---|
| 375 |  | 555.0 |
| 376 |  | 569.0 |
| 377 |  | 647.5 |

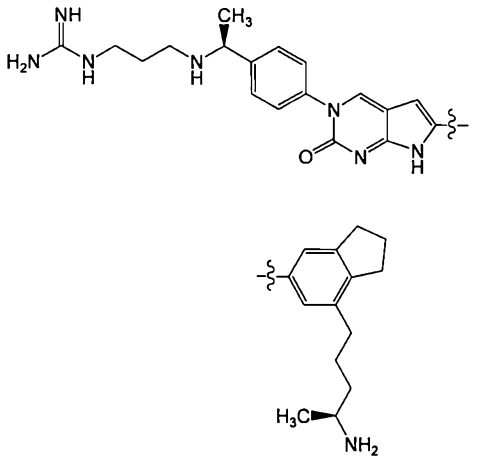
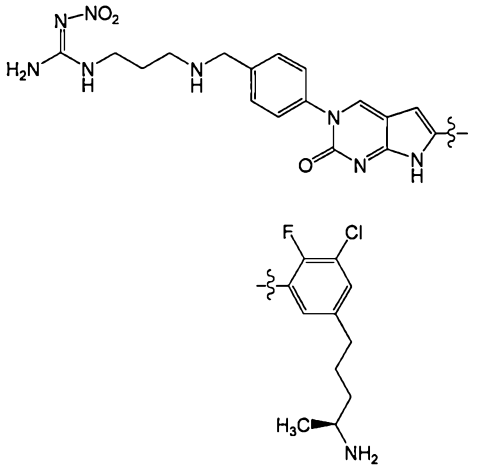
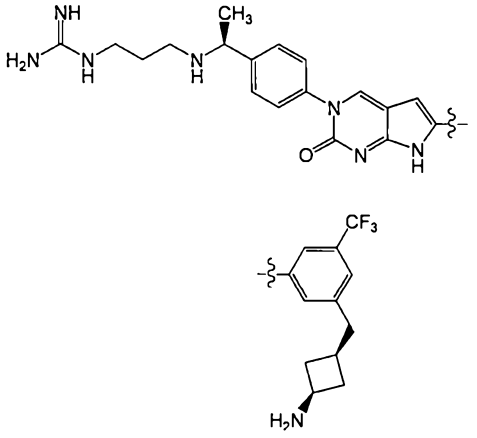
| | | |
|---|---|---|
| 378 |  | 554.6 |
| 379 |  | 568.1 |
| 380 |  | 615.1 |

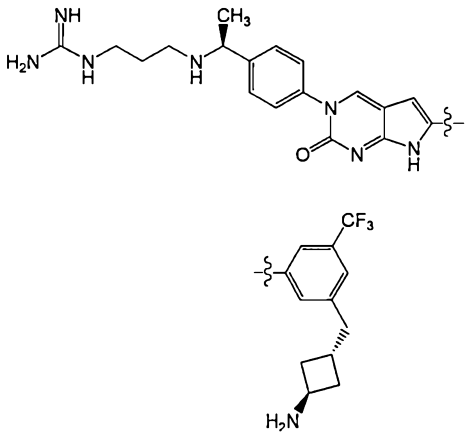
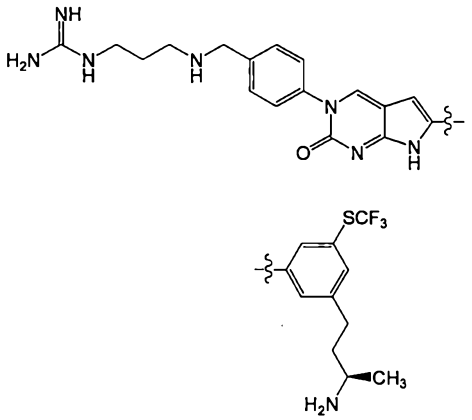
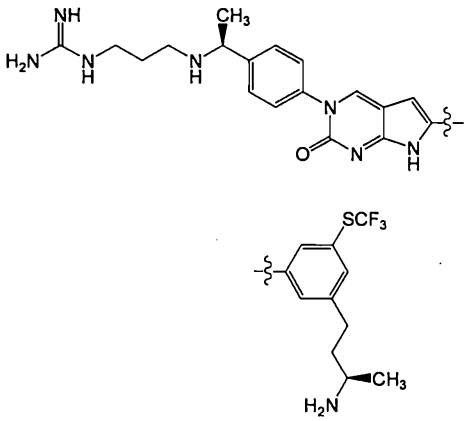
| | | |
|---|---|---|
| 381 |  | 629.5 |
| 382 |  | 567.1 |
| 383 |  | 622.3 |

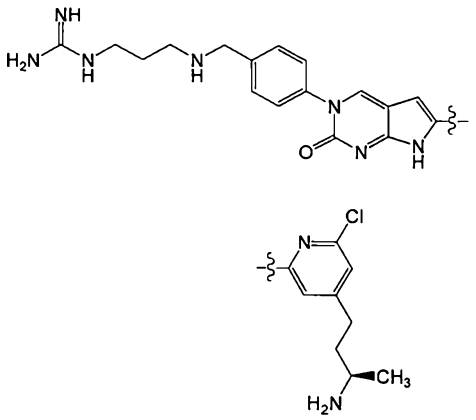
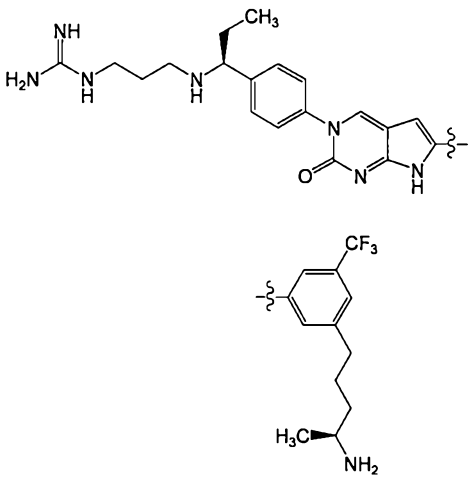
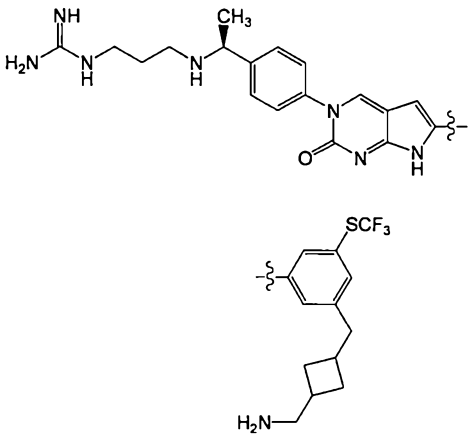
| | | |
|---|---|---|
| 384 |  | 579.1 |
| 385 |  | 571.0 |
| 386 |  | 553.1 |

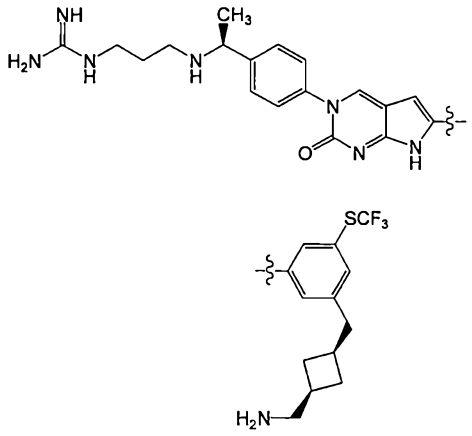
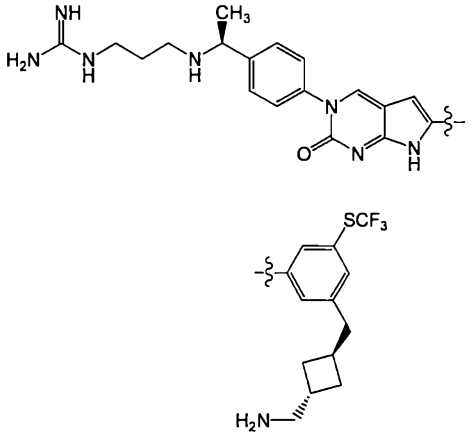
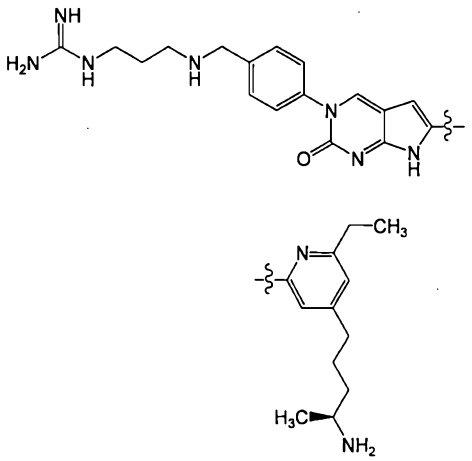
| | | |
|---|---|---|
| 387 |  | 530.2 |
| 388 |  | 544.1 |
| 389 |  | 570.1 |

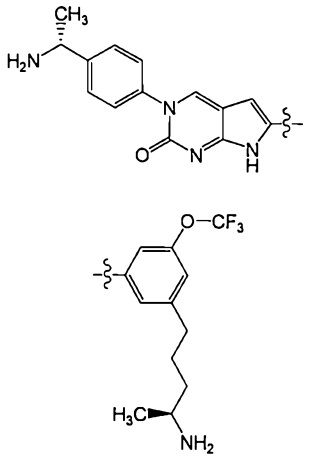
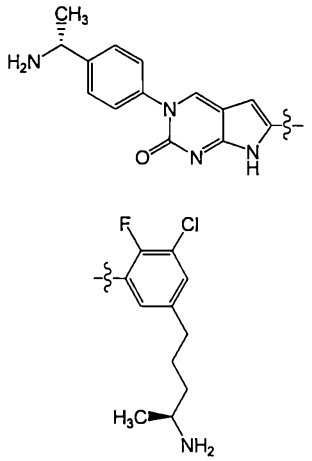
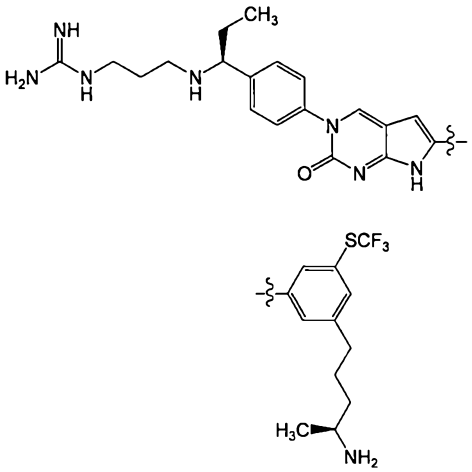
| | | |
|---|---|---|
| 390 |  | 584.1 |
| 391 |  | 583.1 |
| 392 |  | 581.3 |

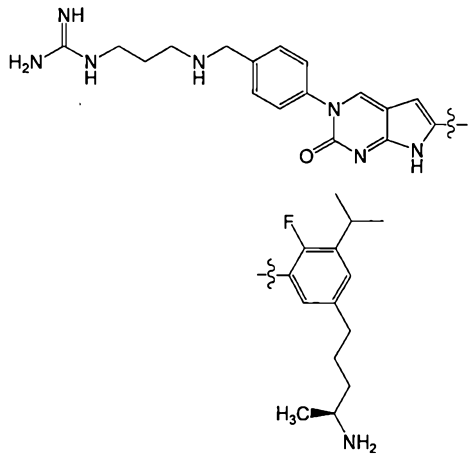
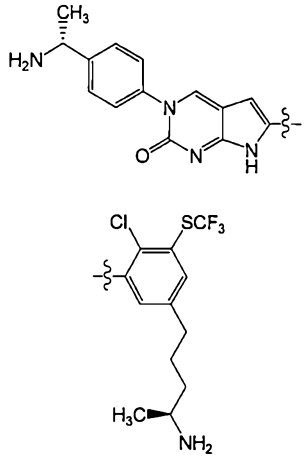
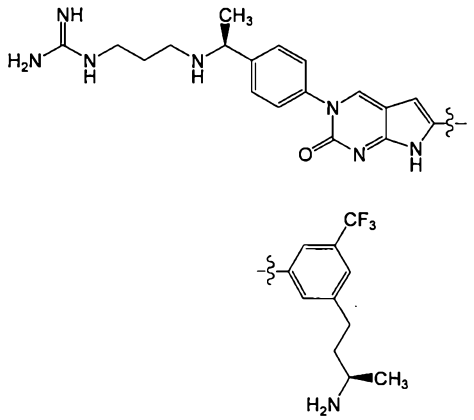
| | | |
|---|---|---|
| 393 |  | 555.2 |
| 394 |  | 598.1 |
| 395 |  | 581.0 |

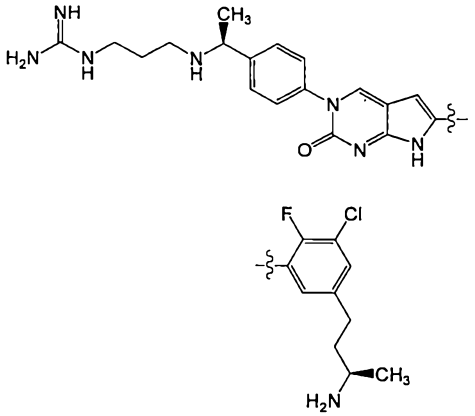
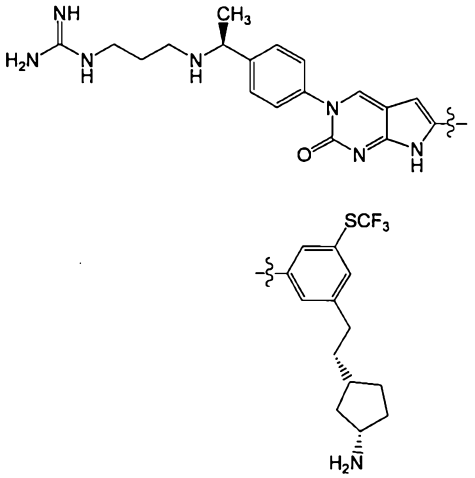
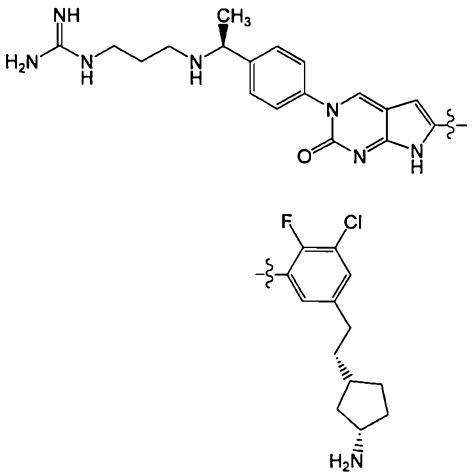
| | | |
|---|---|---|
| 396 |  | 581.1 |
| 397 |  | 587.6 |
| 398 |  | 601.7 |

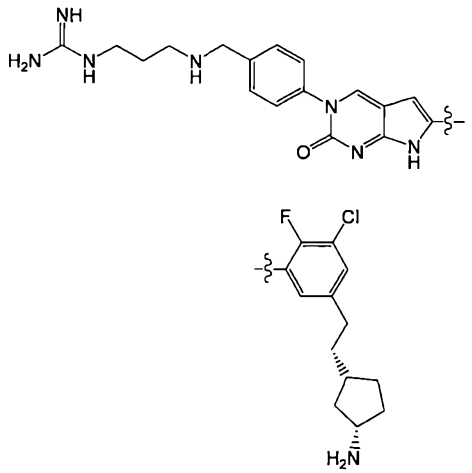
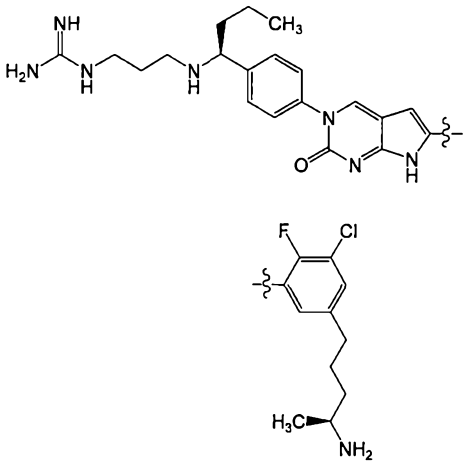
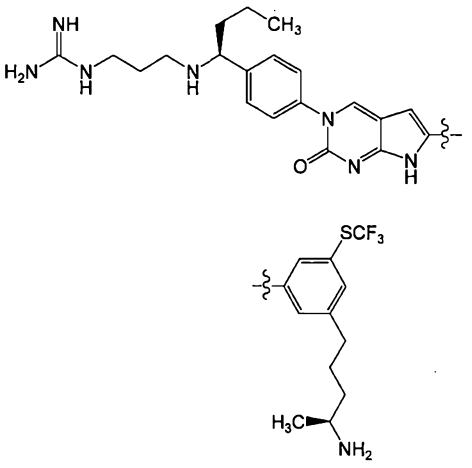
| | | |
|---|---|---|
| 399 |  | 550.1 |
| 400 |  | 597.2 |
| 401 |  | 627.1 |

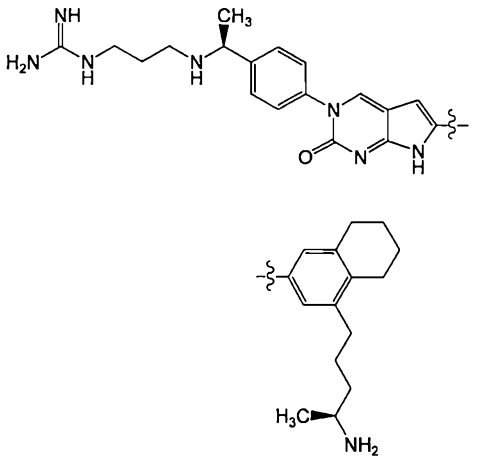
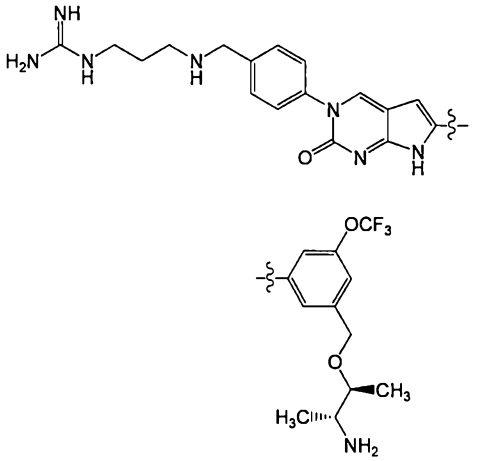
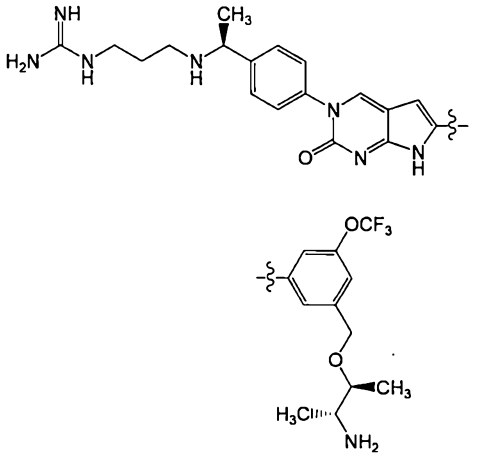
| | | |
|---|---|---|
| 402 |  | 627.1 |
| 403 |  | 627.1 |
| 404 |  | 544.4 |

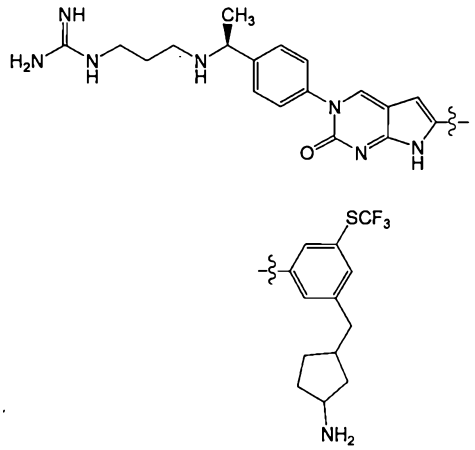
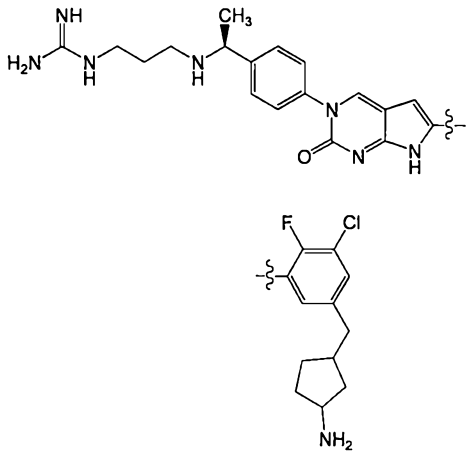
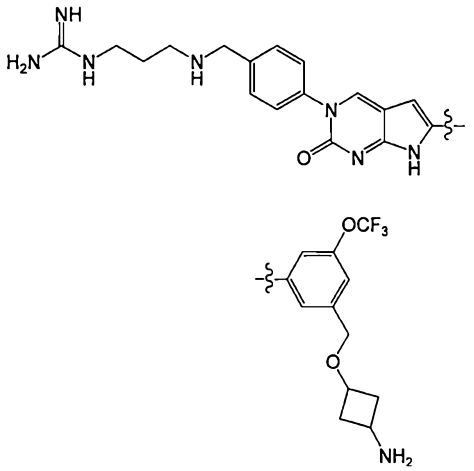
| | | |
|---|---|---|
| 405 |  | 500.1 |
| 406 |  | 468.1 |
| 407 |  | 629.1 |

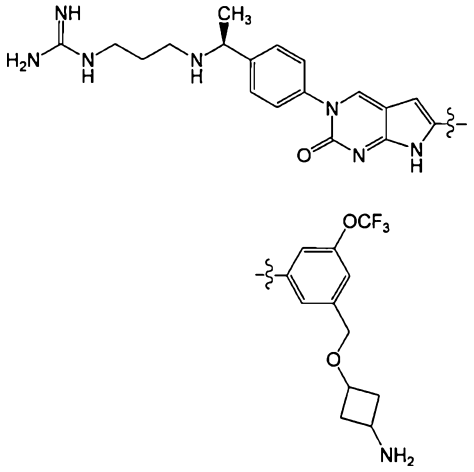
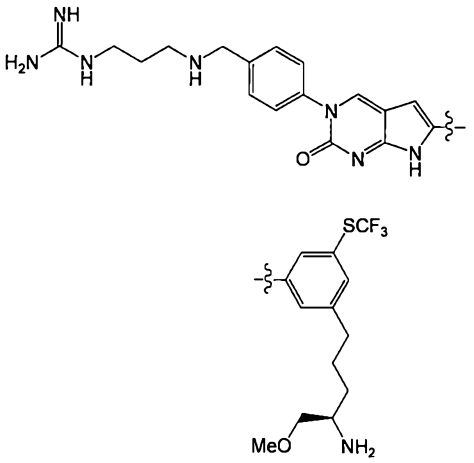
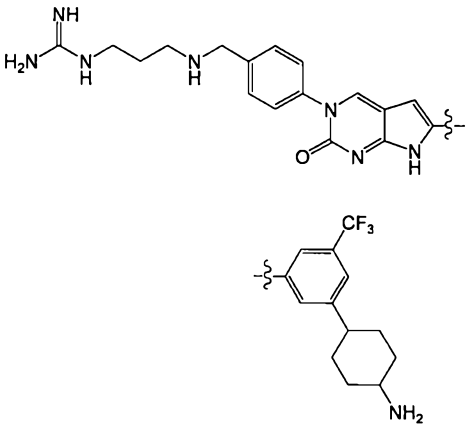
| | | |
|---|---|---|
| 408 |  | 561.4 |
| 409 |  | 550.0 |
| 410 |  | 569.1 |

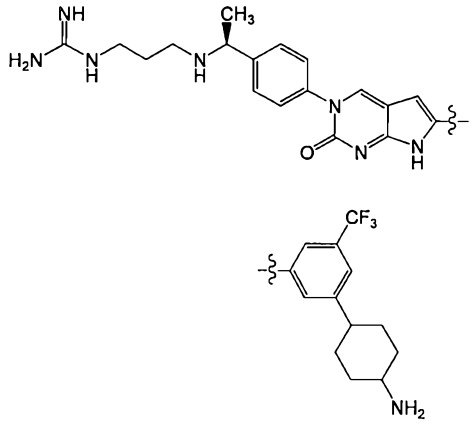
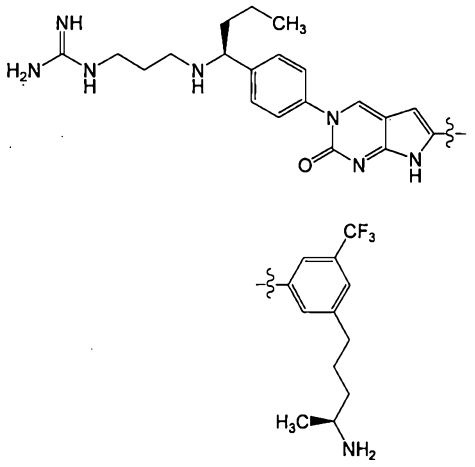
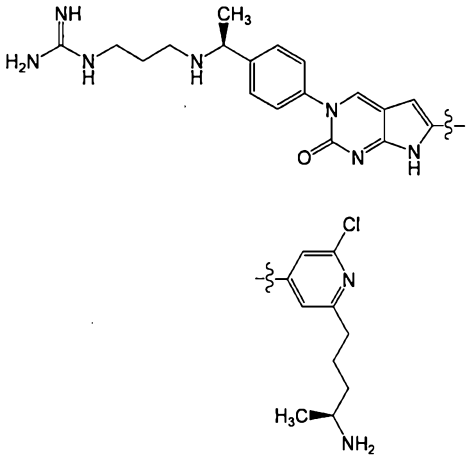
| | | |
|---|---|---|
| 411 |  | 553.1 |
| 412 |  | 641.0 |
| 413 |  | 593.1 |

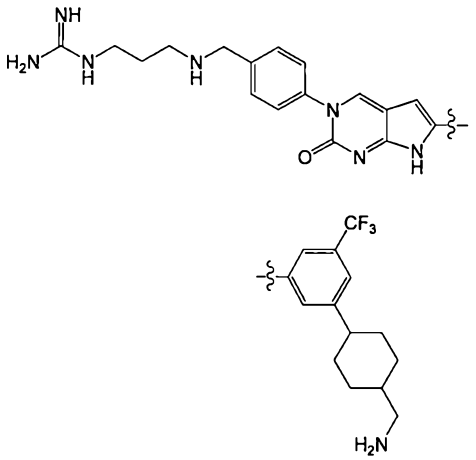
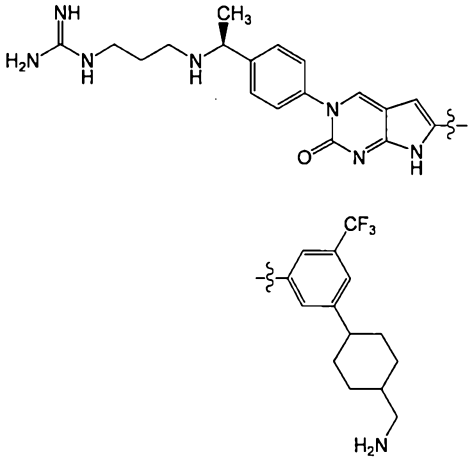
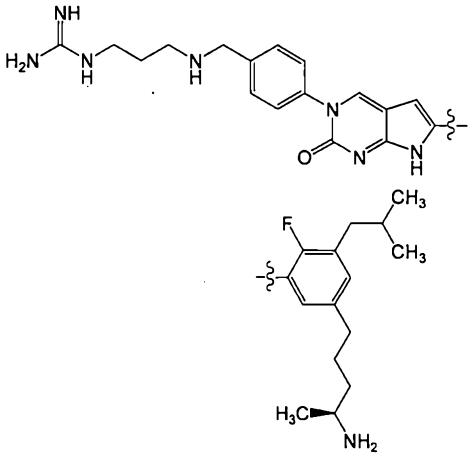
| | | |
|---|---|---|
| 414 |  | 579.1 |
| 415 |  | 595.1 |
| 416 |  | 643.3 |

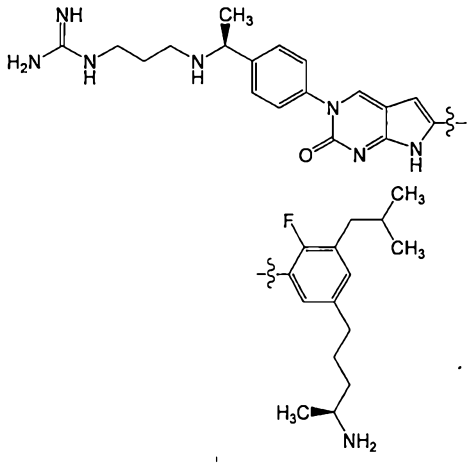
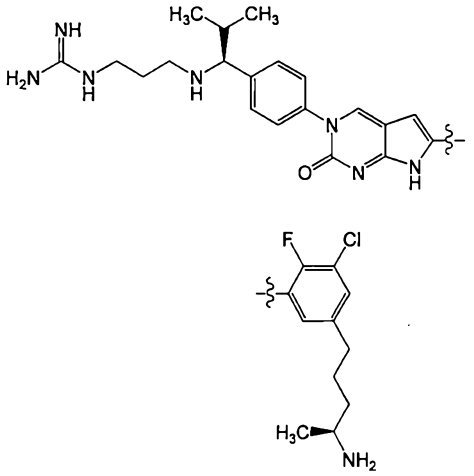
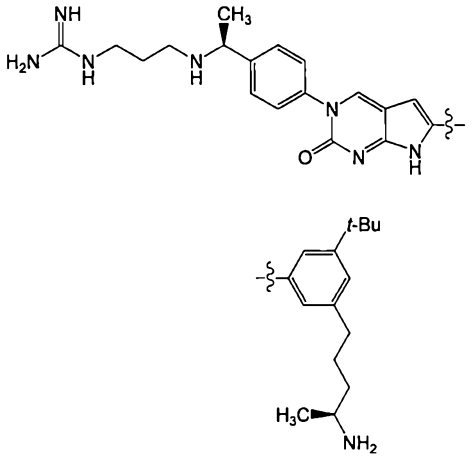
| | | |
|---|---|---|
| 417 |  | 569.2 |
| 418 |  | 601.0 |
| 419 |  | 615.1 |

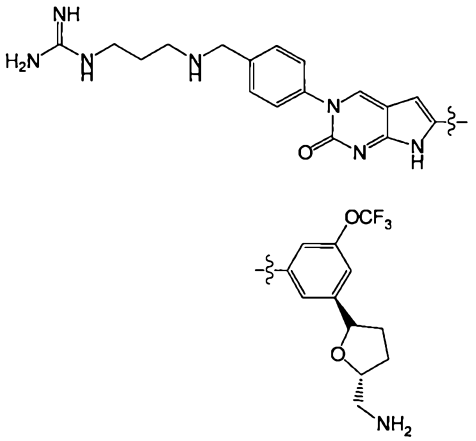
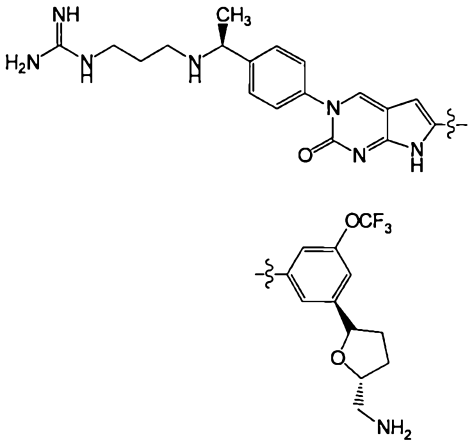
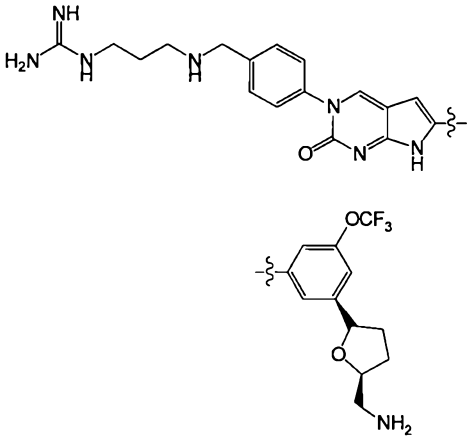
| | | |
|---|---|---|
| 420 |  | 627.3 |
| 421 |  | 579.2 |
| 422 |  | 599.0 |

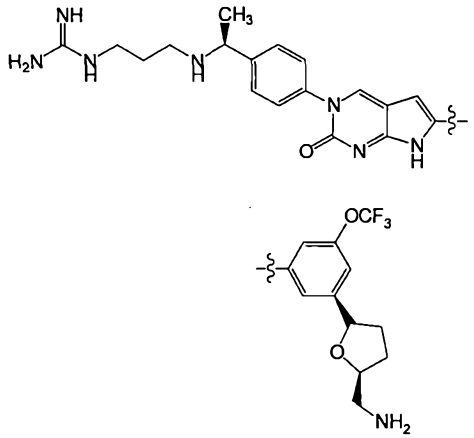
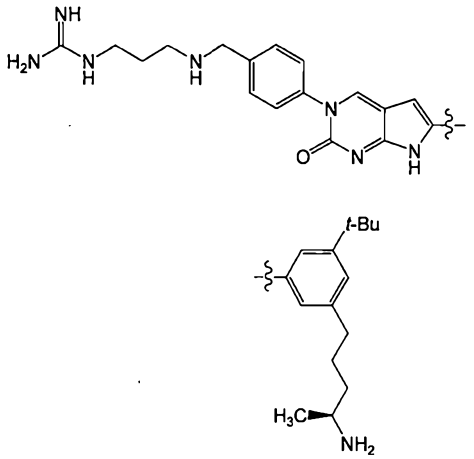
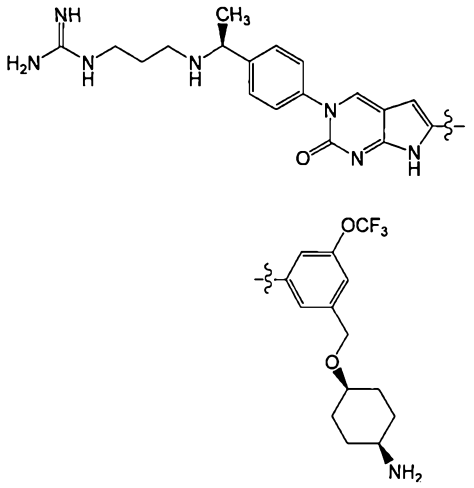
| | | |
|---|---|---|
| 423 |  | 613.0 |
| 424 |  | 631.2 |
| 425 |  | 581.1 |

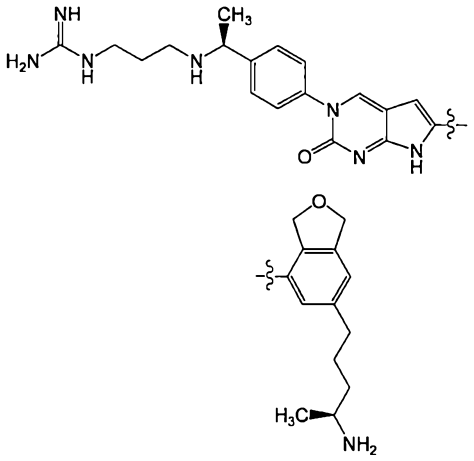
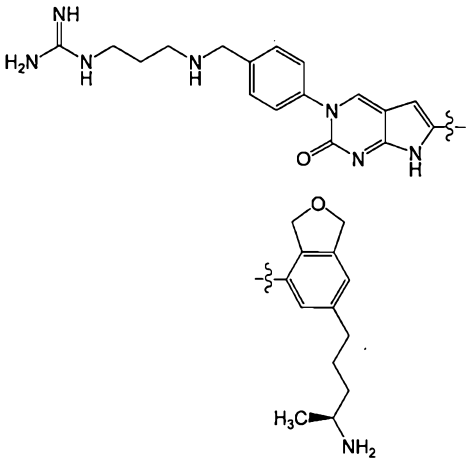
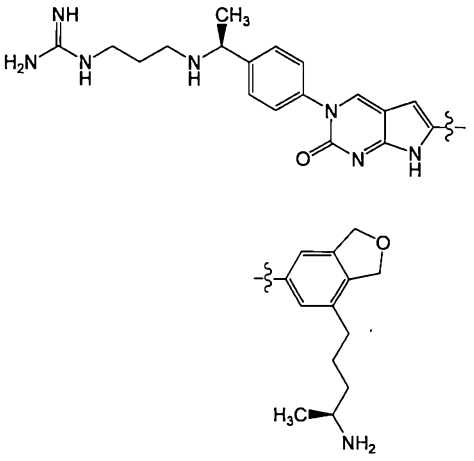
| | | |
|---|---|---|
| 426 |  | 595.1 |
| 427 |  | 611.2 |
| 428 |  | 550.1 |

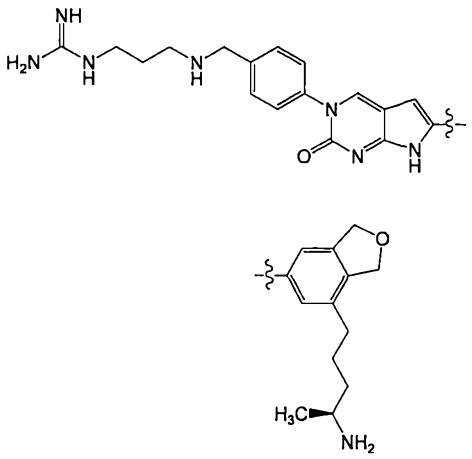
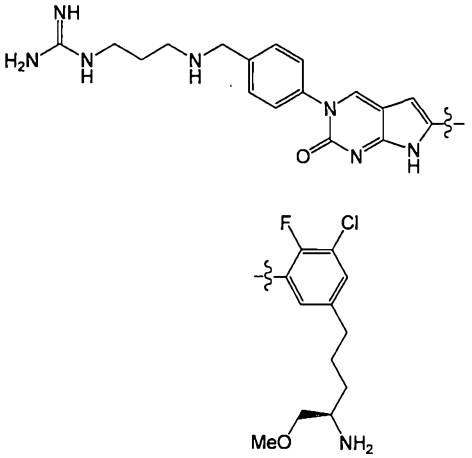
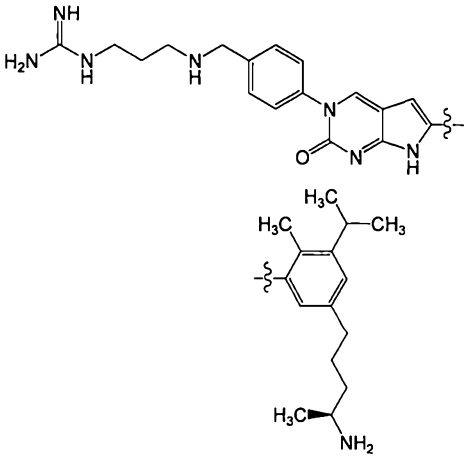
| | | |
|---|---|---|
| 429 |  | 595.1 |
| 430 |  | 609.1 |
| 431 |  | 575.0 |

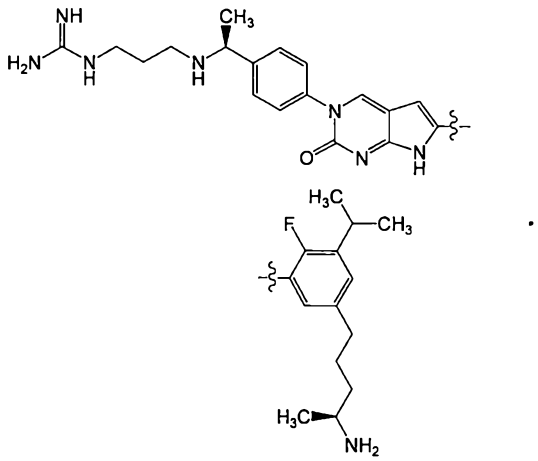
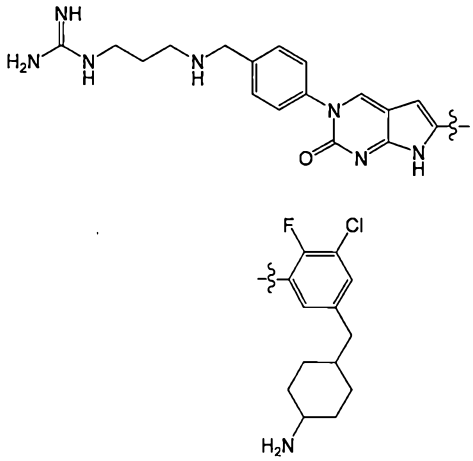
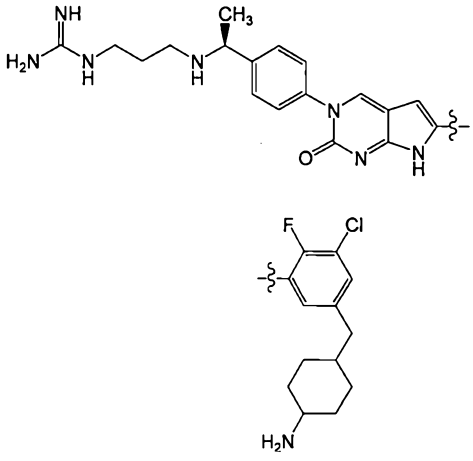
| | | |
|---|---|---|
| 432 |  | 589.0 |
| 433 |  | 595.2 |
| 434 |  | 571.2 |

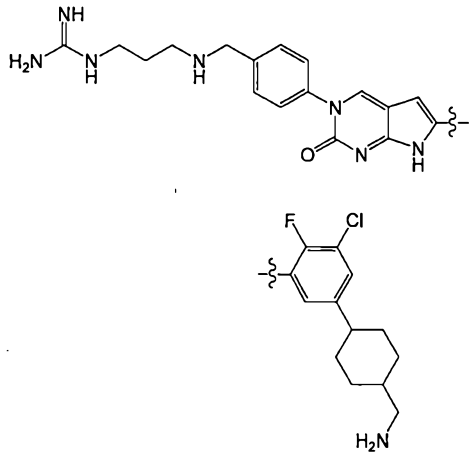
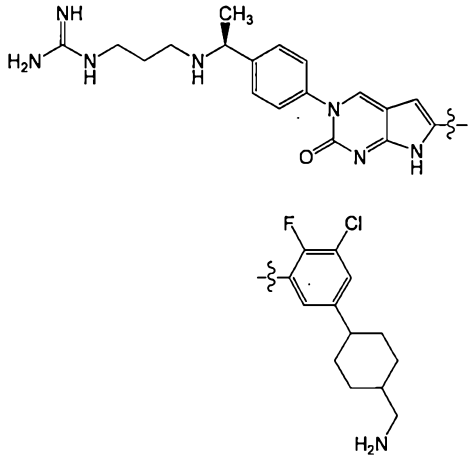
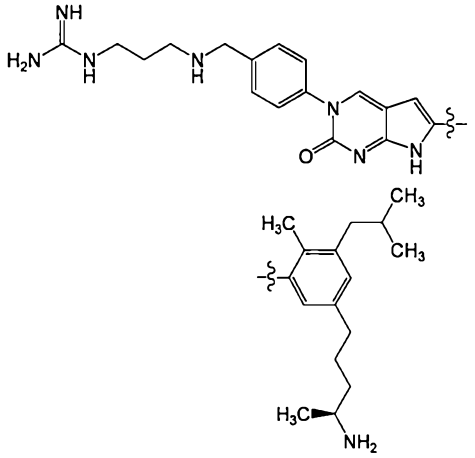
| | | |
|---|---|---|
| 435 |  | 599.0 |
| 436 |  | 613.1 |
| 437 |  | 599.1 |

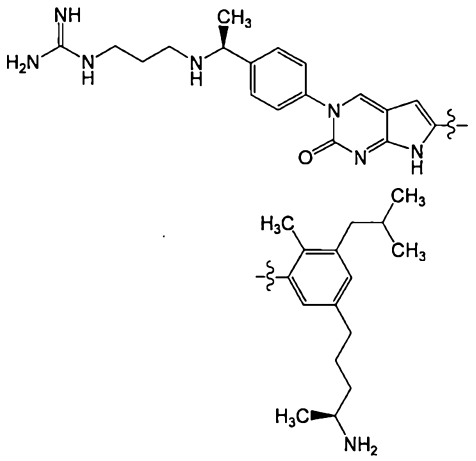
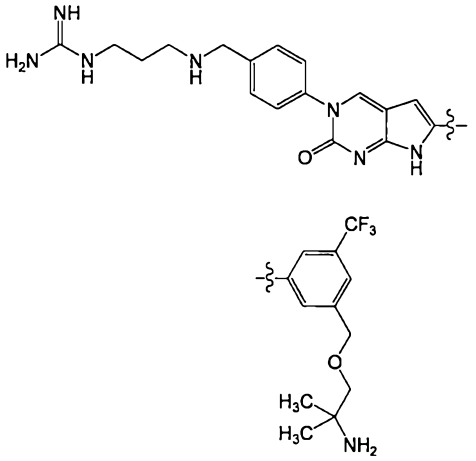
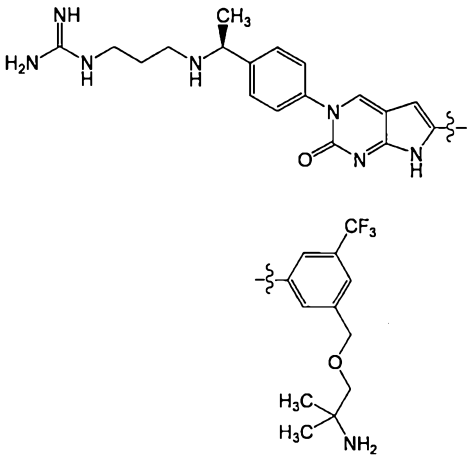
| | | |
|---|---|---|
| 438 |  | 613.1 |
| 439 |  | 557.1 |
| 440 |  | 641.0 |

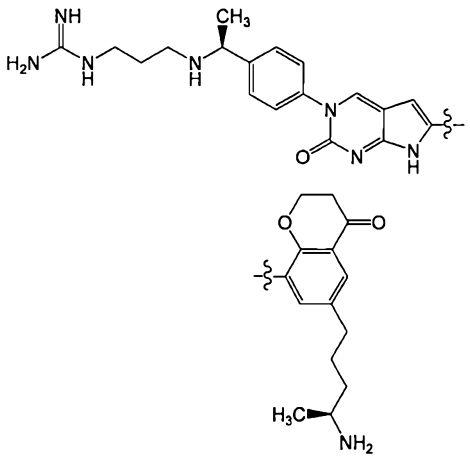
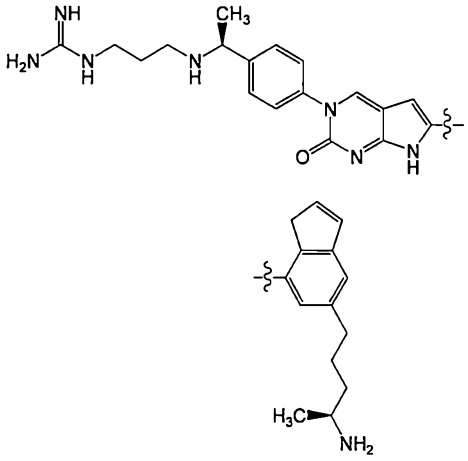
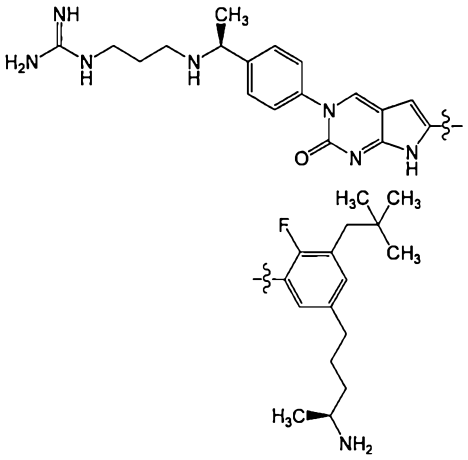
| | | |
|---|---|---|
| 441 |  | 557.0 |
| 442 |  | 543.1 |
| 443 |  | 557.1 |

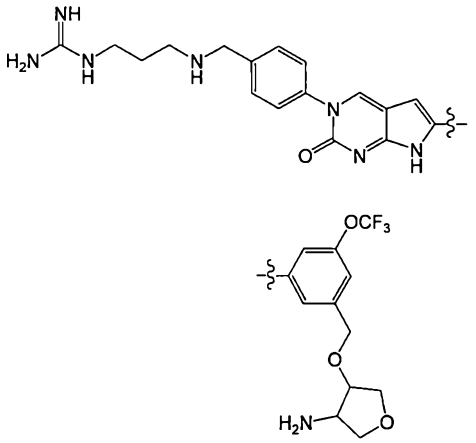
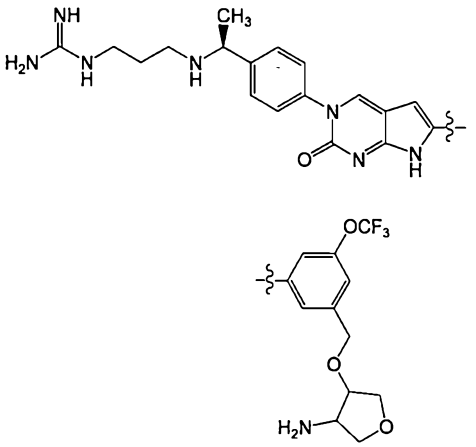
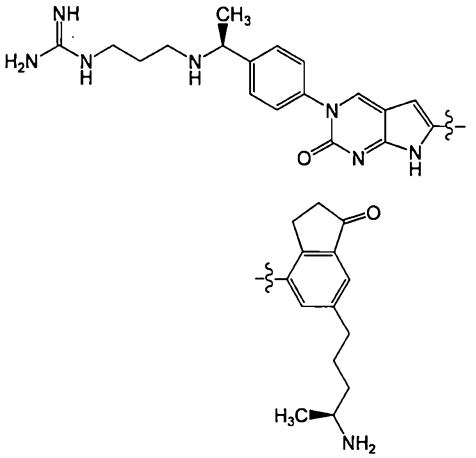
| | | |
|---|---|---|
| 444 |  | 543.1 |
| 445 |  | 583.1 |
| 446 |  | 557.1 |

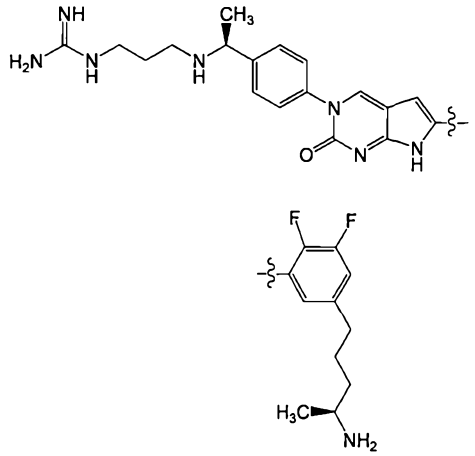
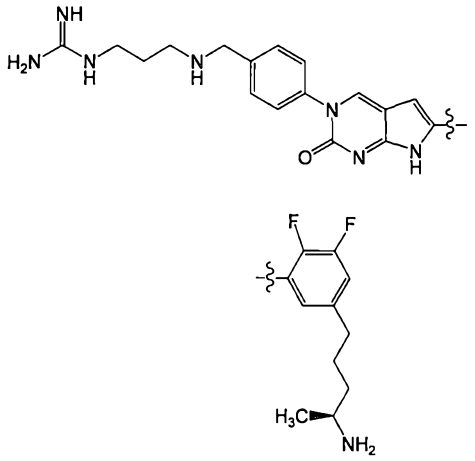
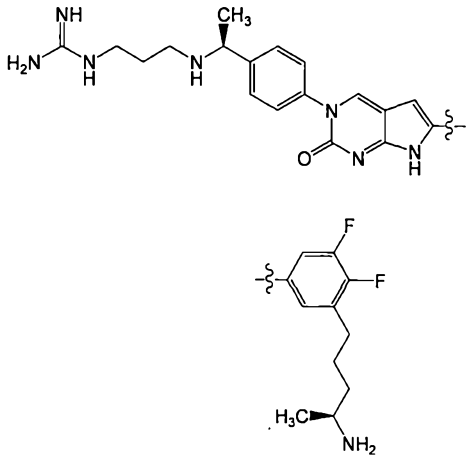
| | | |
|---|---|---|
| 447 |  | 575.1 |
| 448 |  | 579.2 |
| 449 |  | 593.0 |

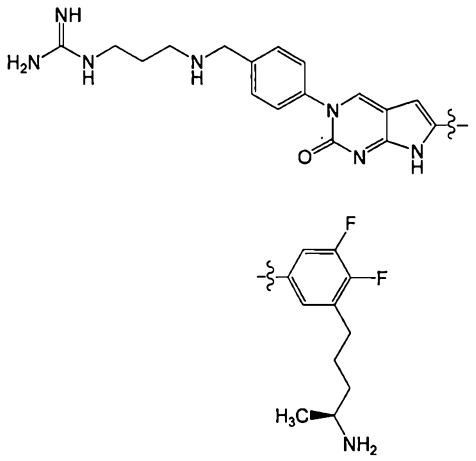
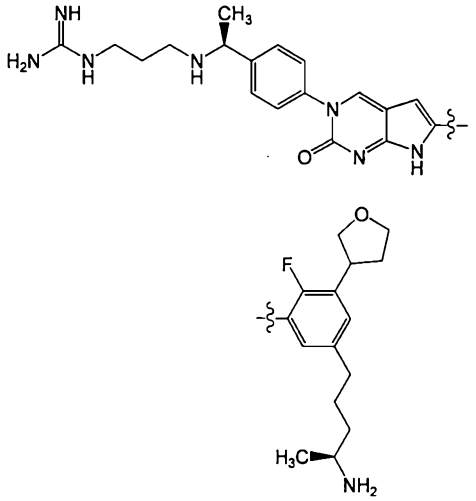
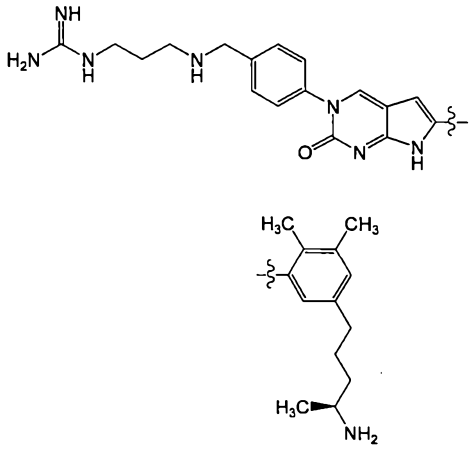
| | | |
|---|---|---|
| 450 |  | 579.0 |
| 451 |  | 593.0 |
| 452 |  | 571.0 |

| | | |
|---|---|---|
| 453 |  | 585.0 |
| 454 |  | 585.1 |
| 455 |  | 599.1 |

| | | |
|---|---|---|
| 456 |  | 585.2 |
| 457 |  | 553.1 |
| 458 |  | 603.0 |

| | | |
|---|---|---|
| 459 |  | 615.0 |
| 460 |  | 629.0 |
| 461 |  | 569.1 |

| | | |
|---|---|---|
| 462 |  | 551.1 |
| 463 |  | 537.0 |
| 464 |  | 551.1 |

| | | |
|---|---|---|
| 465 |  | 537.1 |
| 466 |  | 603.1 |
| 467 |  | 529.1 |

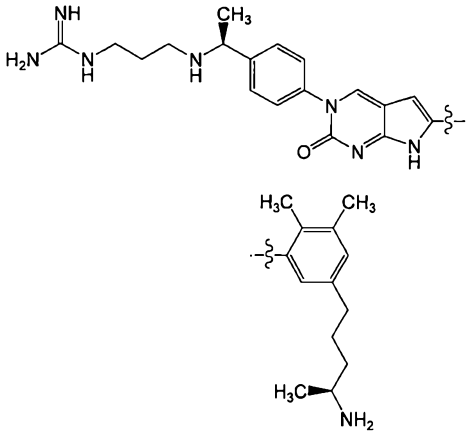
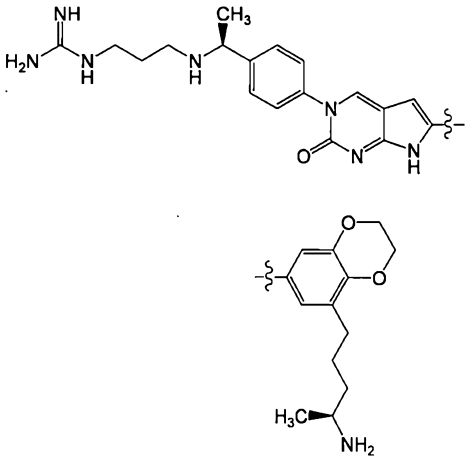
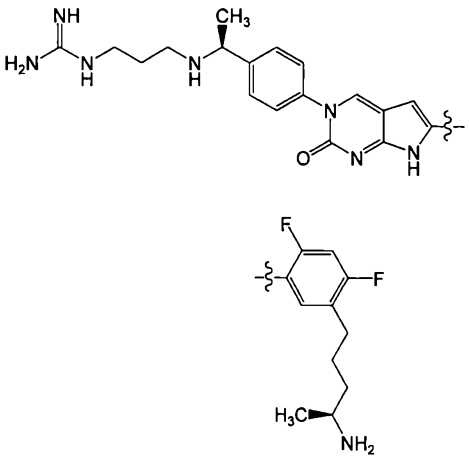
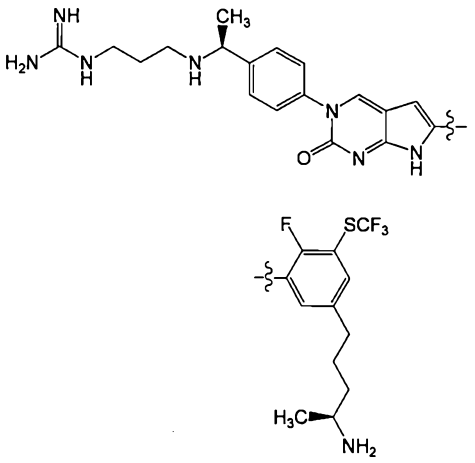
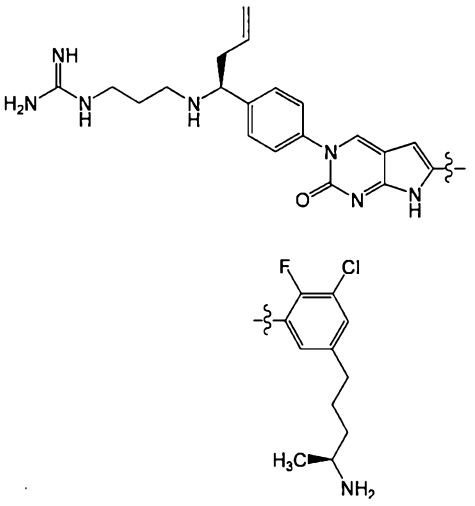
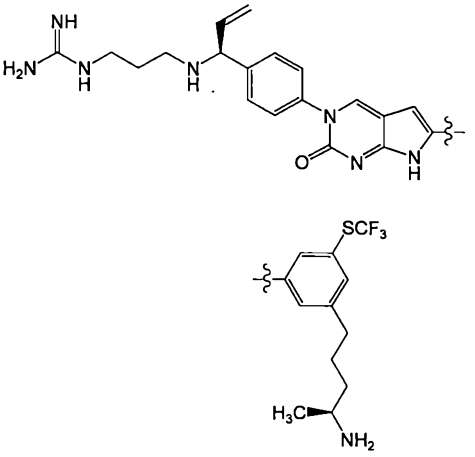
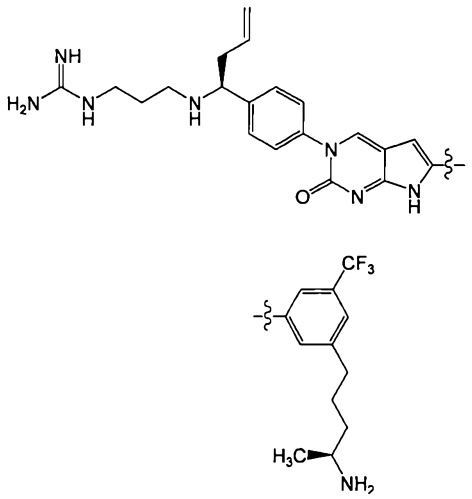
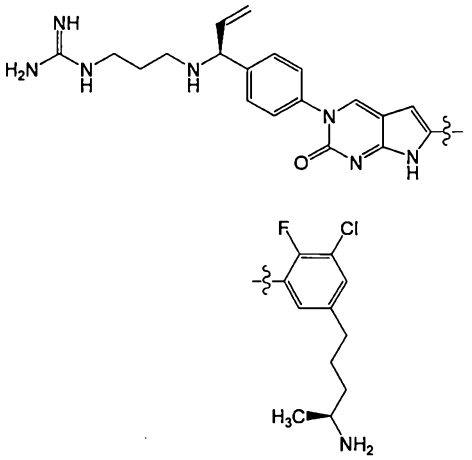
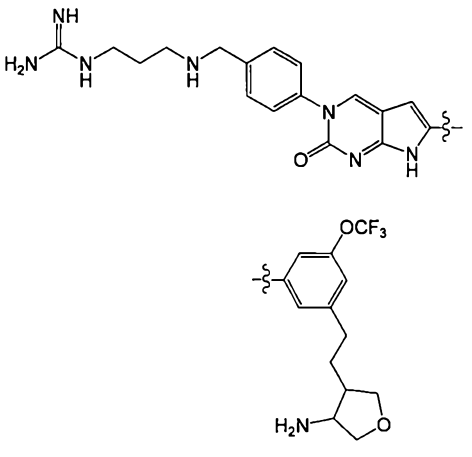
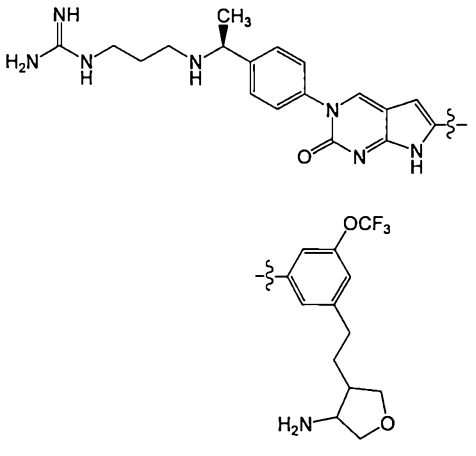
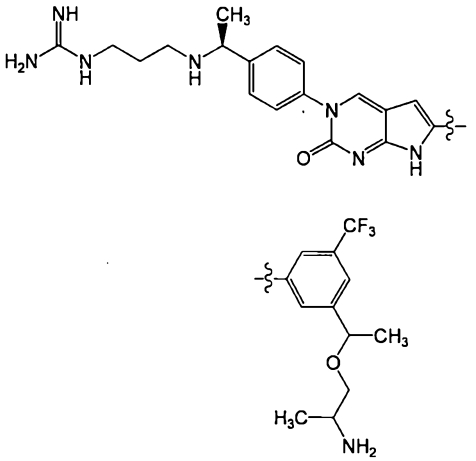
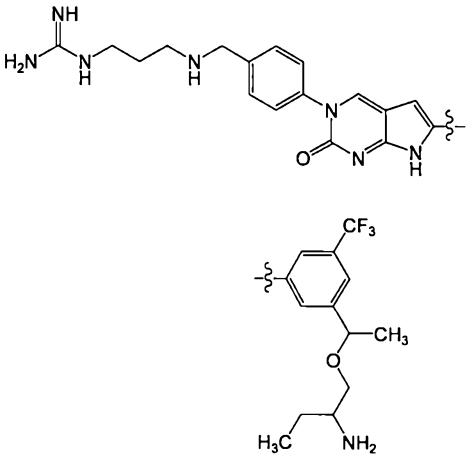
| | | |
|---|---|---|
| 468 |  | 543.1 |

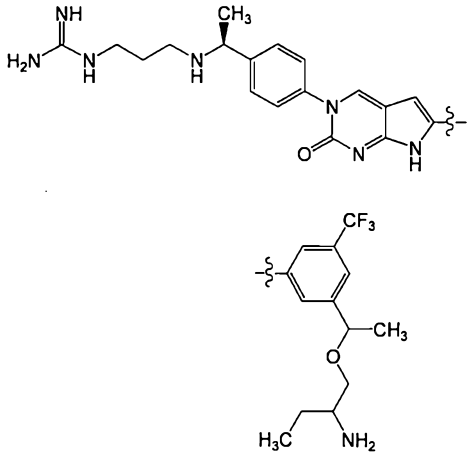
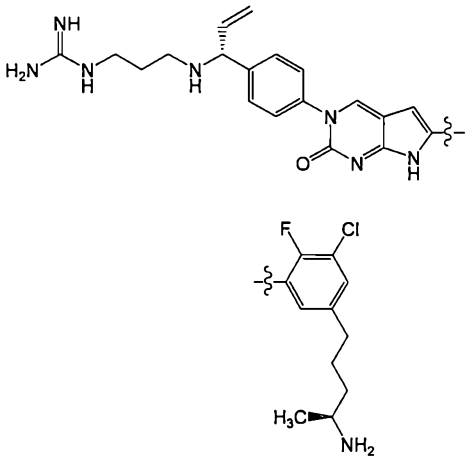
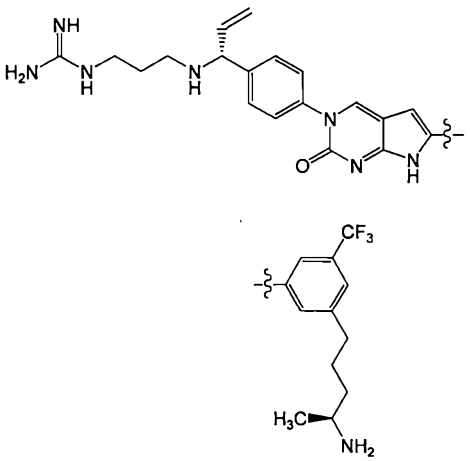
表 2aa

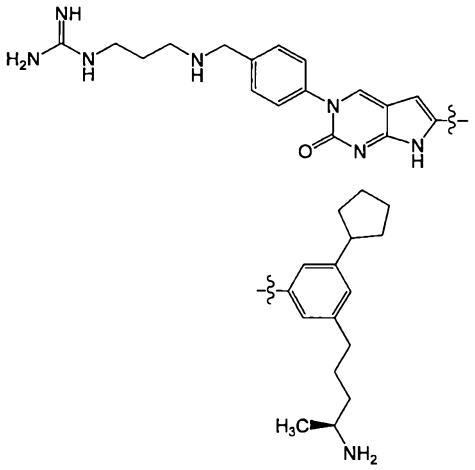
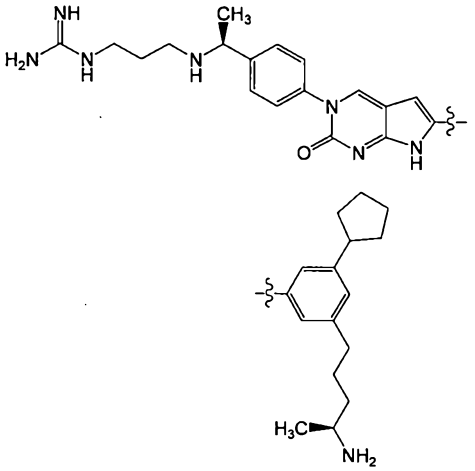
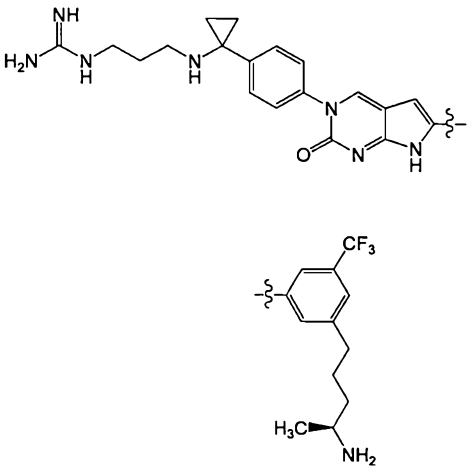
| 化合物編號 | 結構 | LCMS |
|---|---|---|
| 469 |  | 573.1 |
| 470 |  | 551.1 |

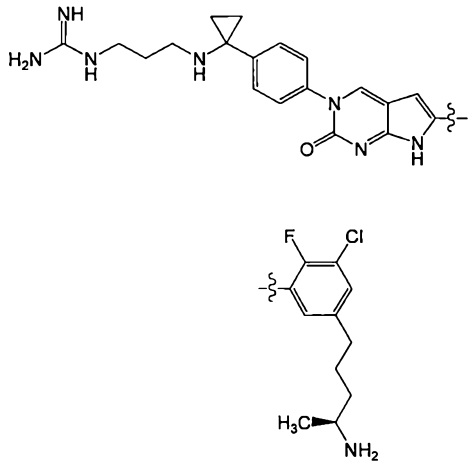
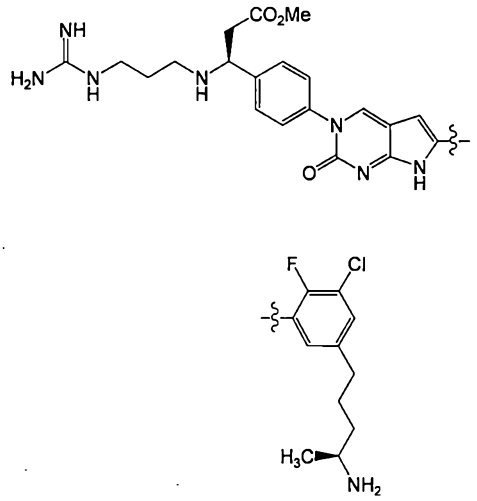
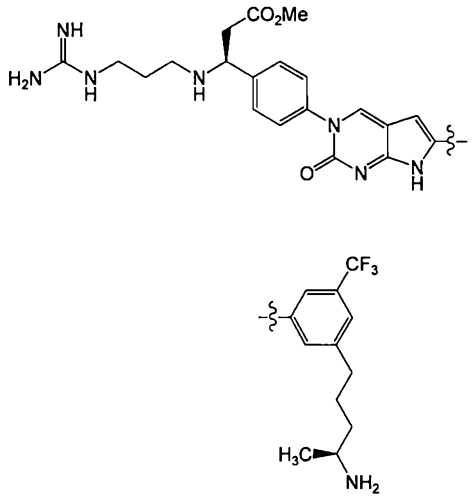
| | | |
|---|---|---|
| 471 |  | 633.1 |
| 472 |  | 593.1 |
| 473 |  | 627.2 |

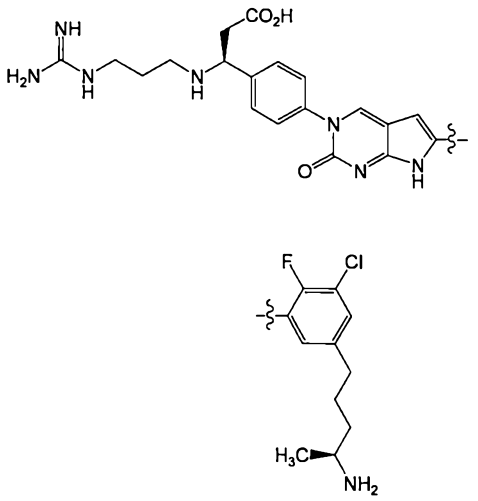
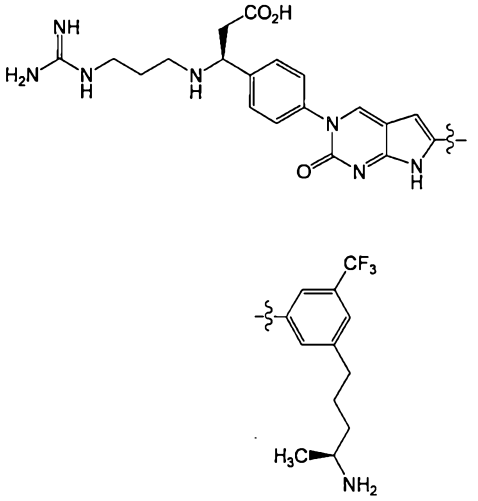
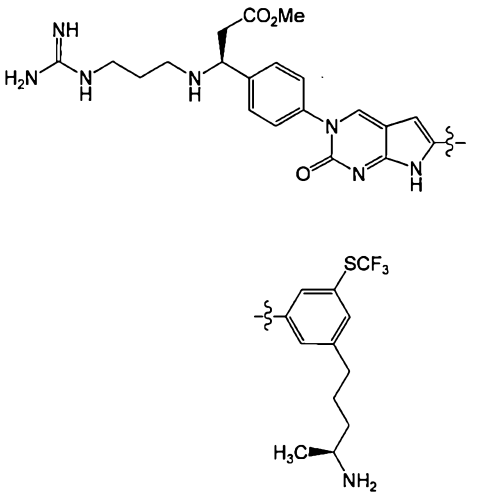
| | | |
|---|---|---|
| 474 |  | 609.1 |
| 475 |  | 579.1 |
| 476 |  | 613.1 |

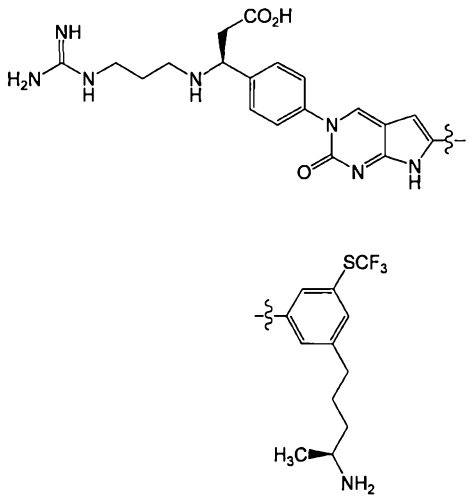
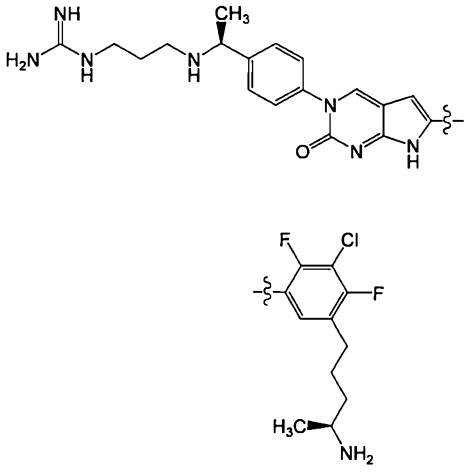
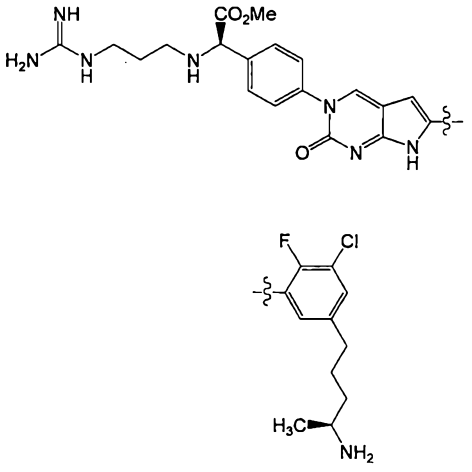
| | | |
|---|---|---|
| 477 |  | 627.2 |
| 478 |  | 599.2 |
| 479 |  | 599.1 |

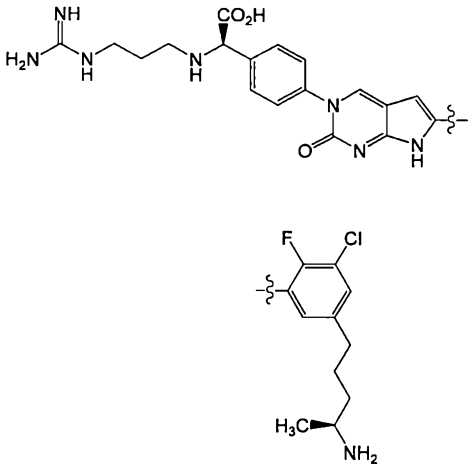
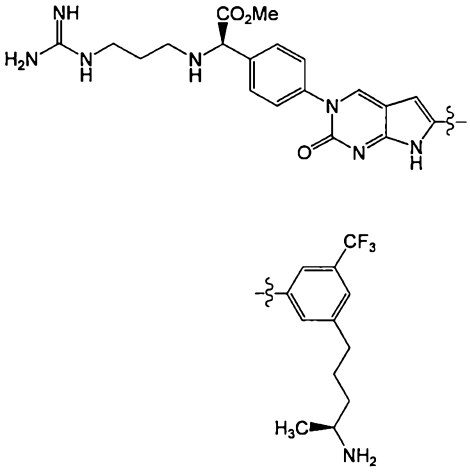
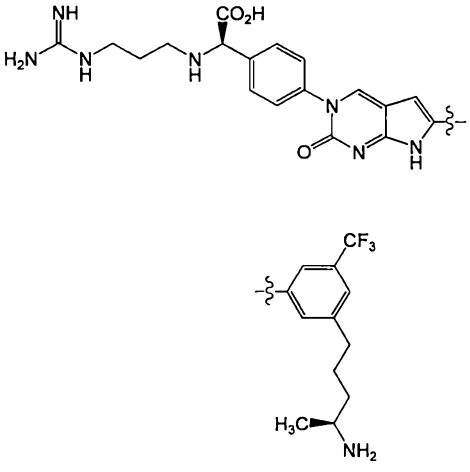
| | | |
|---|---|---|
| 480 |  | 613.1 |
| 481 |  | 579.1 |
| 482 |  | 595.1 |

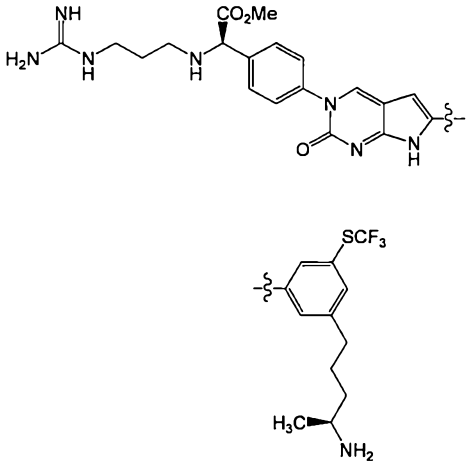
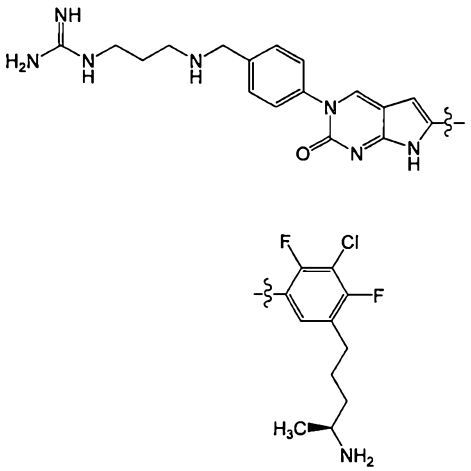
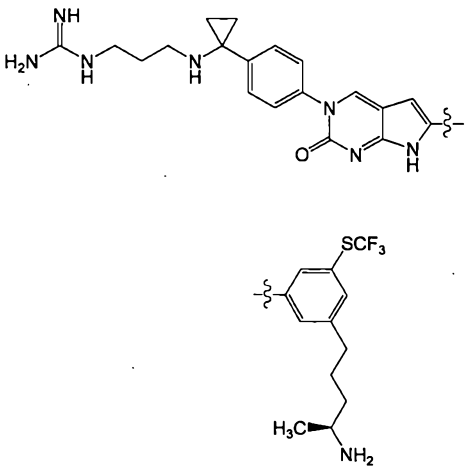
| | | |
|---|---|---|
| 483 |  | 569.3 |
| 484 |  | 583.1 |
| 485 |  | 595.1 |

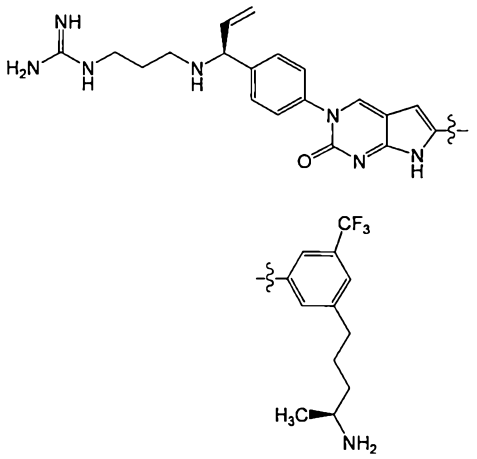
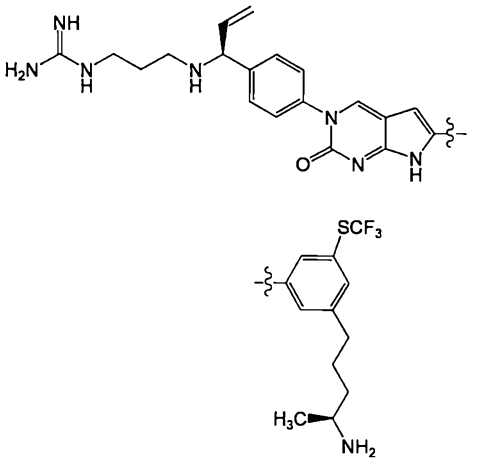
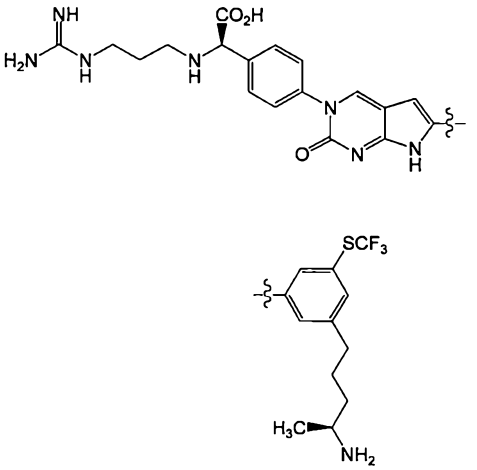
| | | |
|---|---|---|
| 486 |  | 579.1 |
| 487 |  | 625.1 |
| 488 |  | 641.0 |

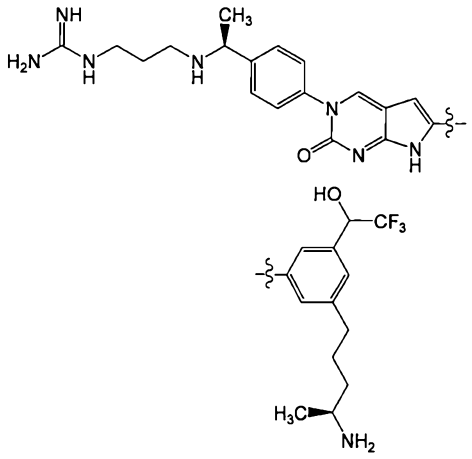
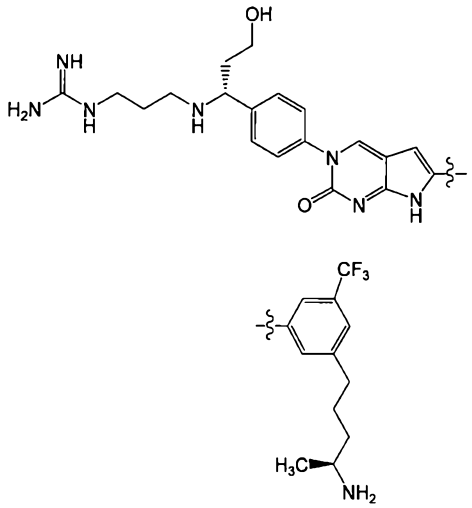
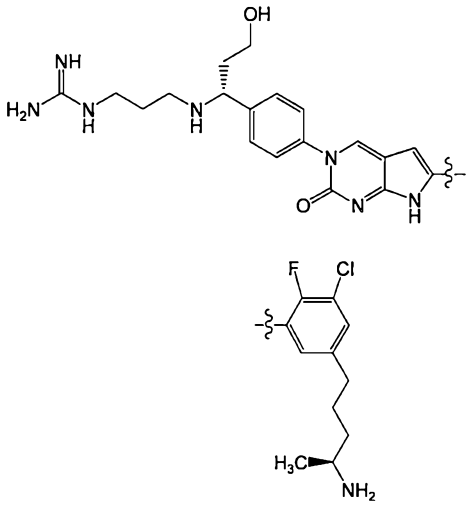
| | | |
|---|---|---|
| 489 |  | 611.1 |
| 490 |  | 627.1 |
| 491 |  | 673.2 |

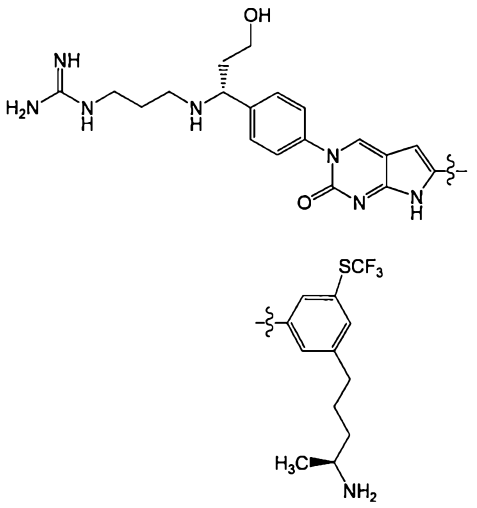
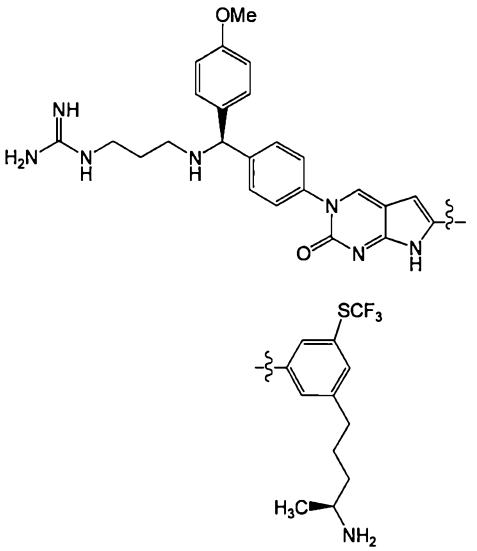
| | | |
|---|---|---|
| 492 |  | 659.1 |
| 493 |  | 585.1 |
| 494 |  | 611.1 |

| | | |
|---|---|---|
| 495 |  | 597.0 |
| 496 |  | 627.1 |
| 497 |  | 613.0 |

| | | |
|---|---|---|
| 498 |  | 659.2 |
| 499 |  | 571.0 |
| 500 |  | 627.0 |

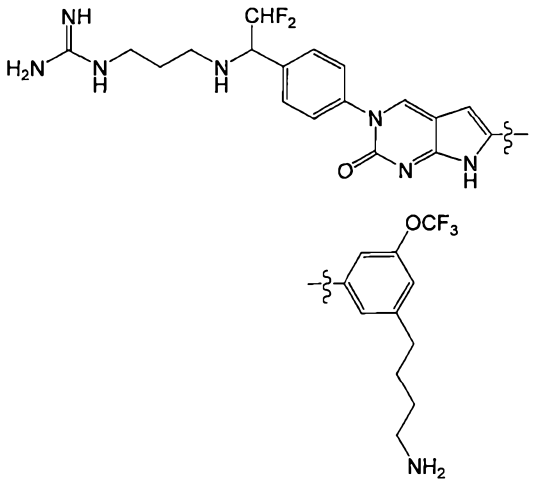
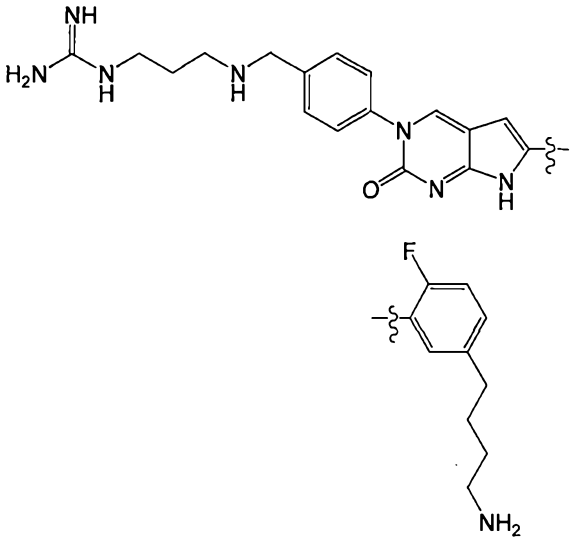
| | | |
|---|---|---|
| 501 |  | 595.1 |
| 502 |  | 627.1 |
| 503 |  | 645.1 |

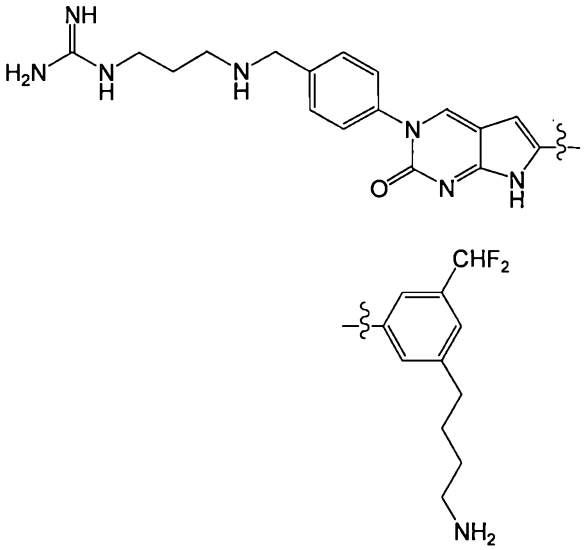
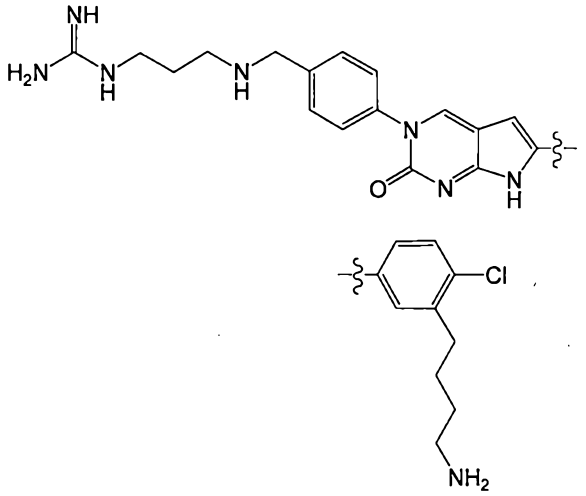
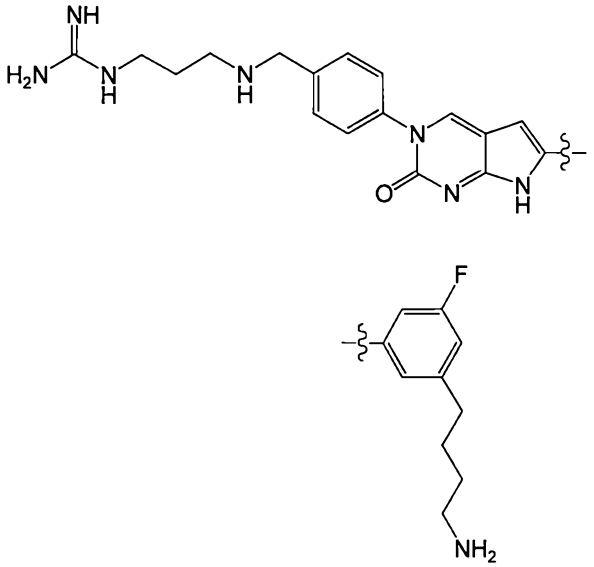
| | | |
|---|---|---|
| 504 |  | 306.9 [M+1]/2 |
| 505 |  | 613.1 |
| 506 |  | 597.1 |

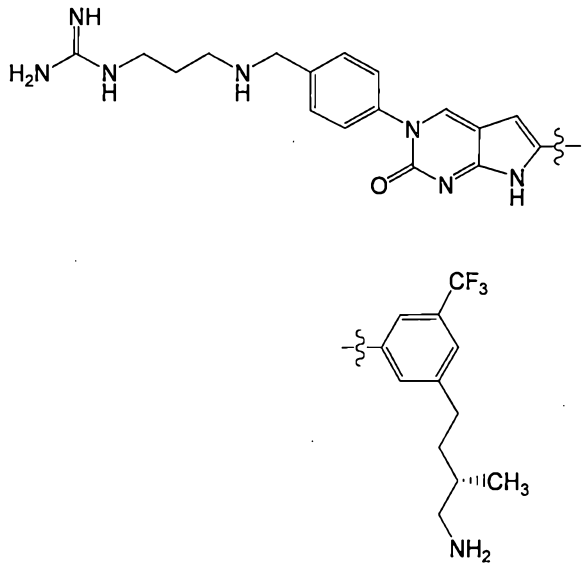
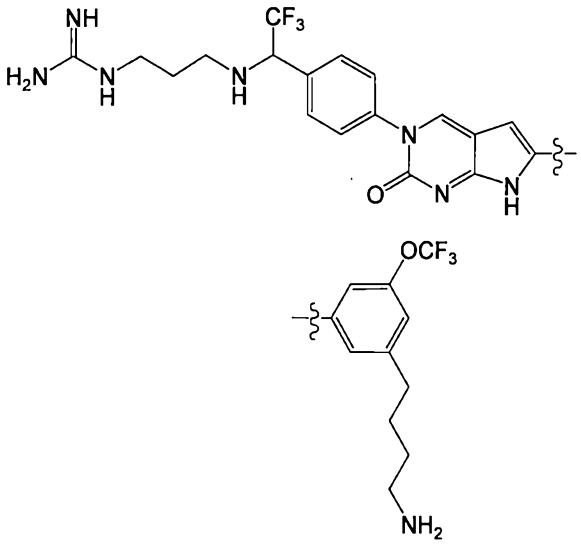
| | | |
|---|---|---|
| 507 |  | 645.3 |
| 508 |  | 707.1 |

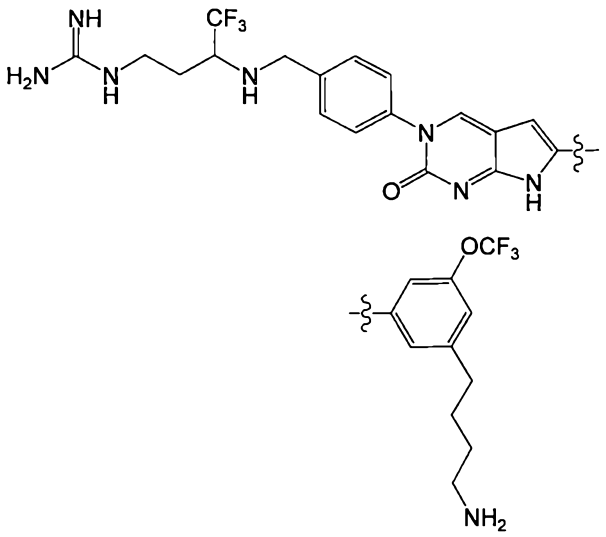
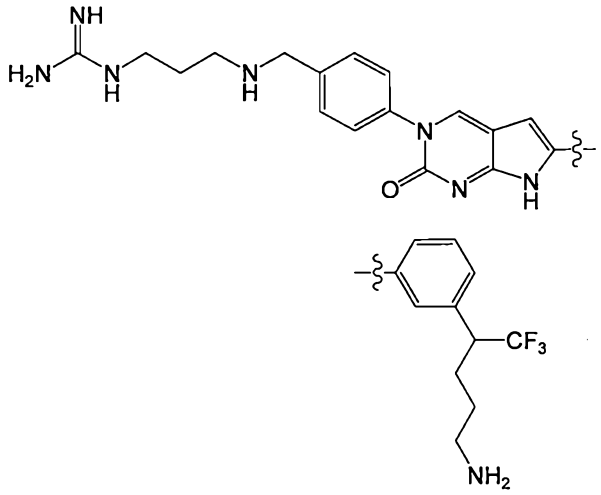
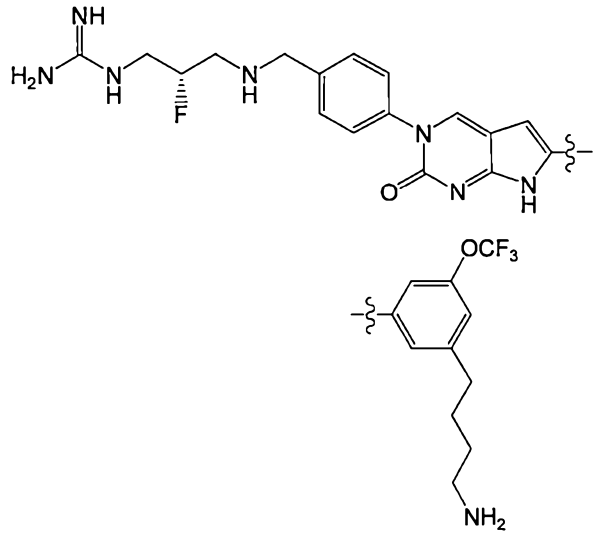
於一具體實施例中，本發明不爲選自以下之化合物：

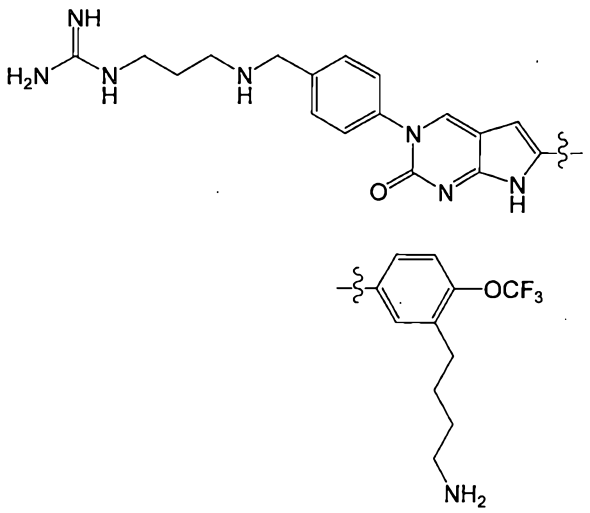
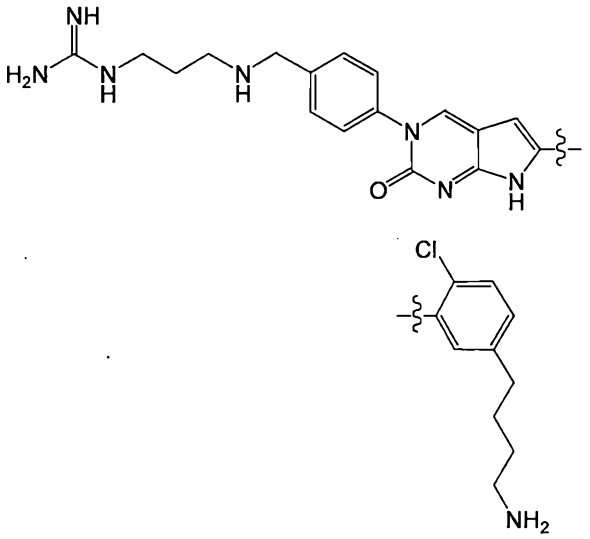
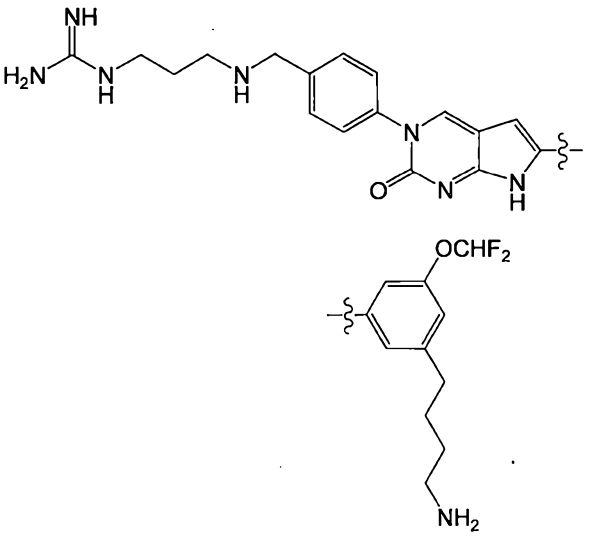
表 AA

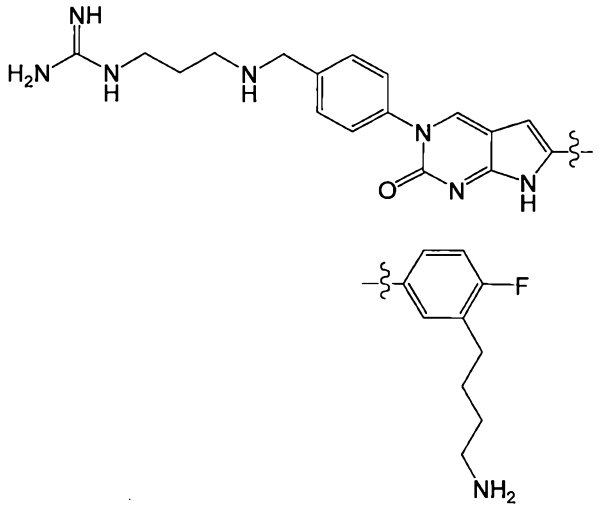
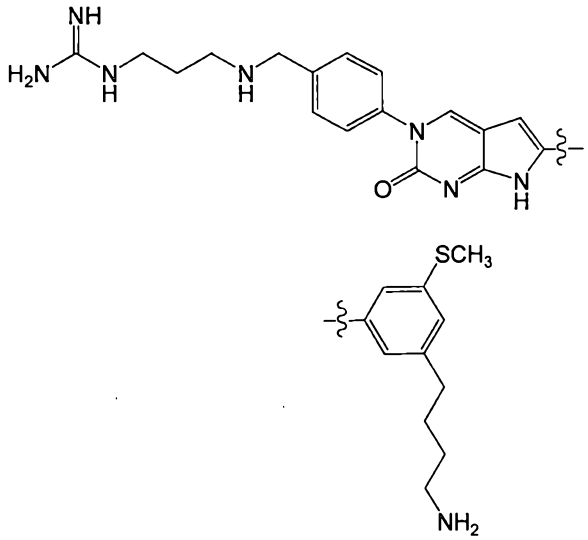
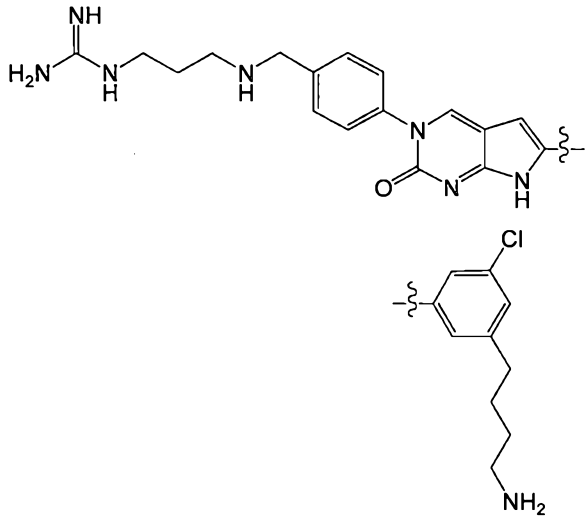
| | |
|---|---|
| Z1 |  |
| Z2 |  |

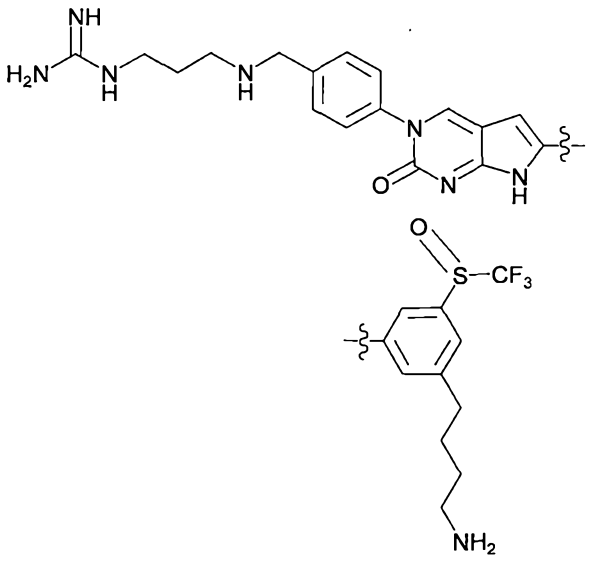
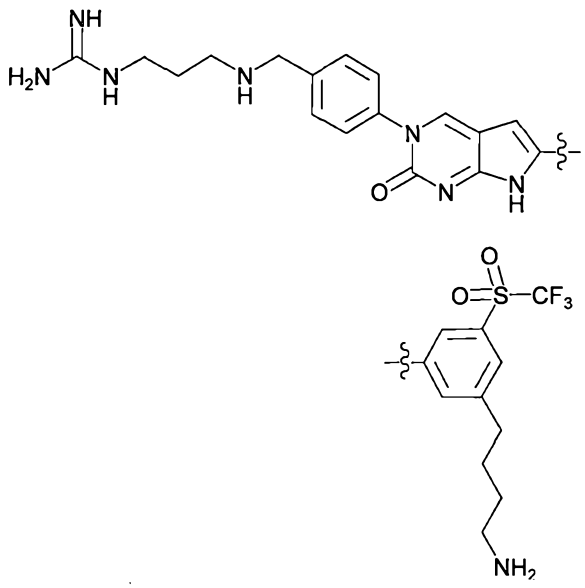
| | |
|---|---|
| Z3 |  |
| Z4 |  |
| Z5 |  |

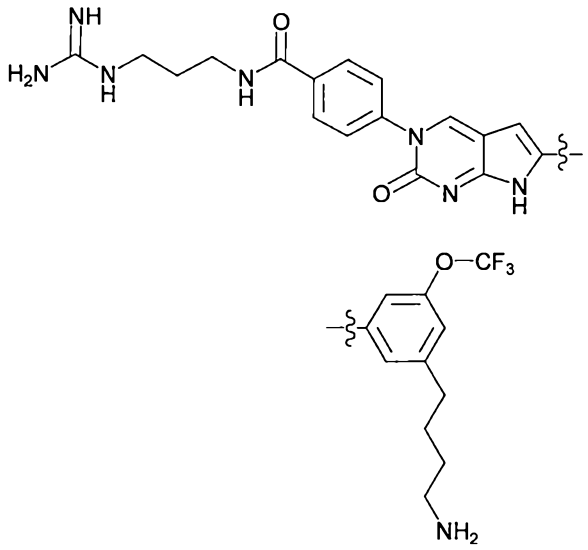
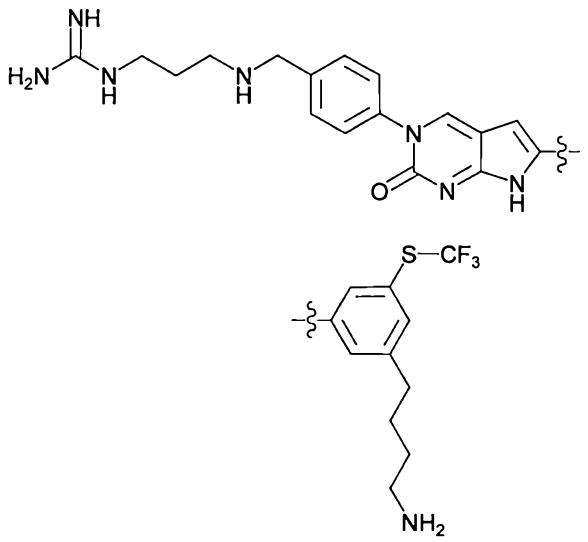
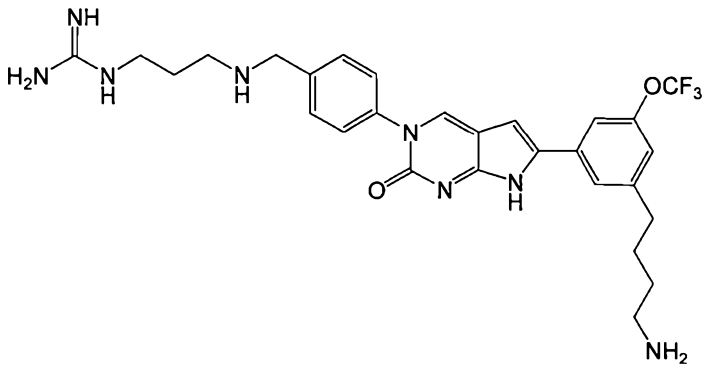
| | |
|---|---|
| Z6 |  |
| Z7 |  |

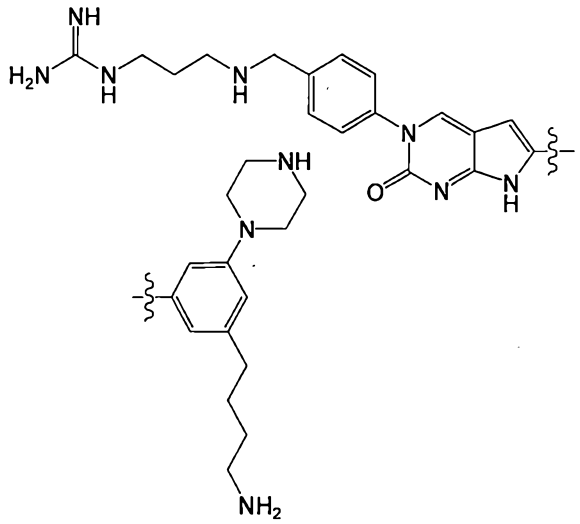
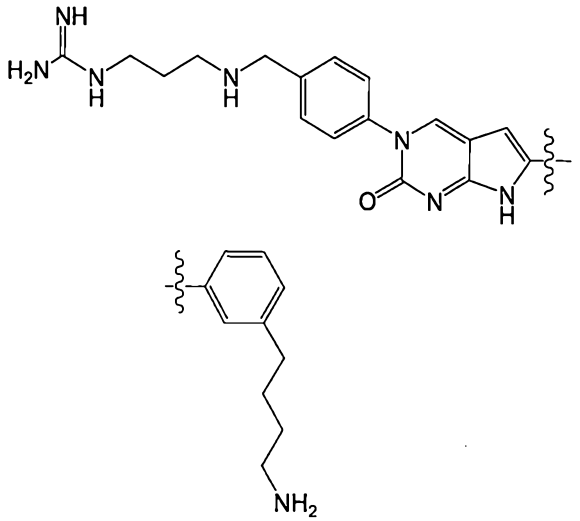
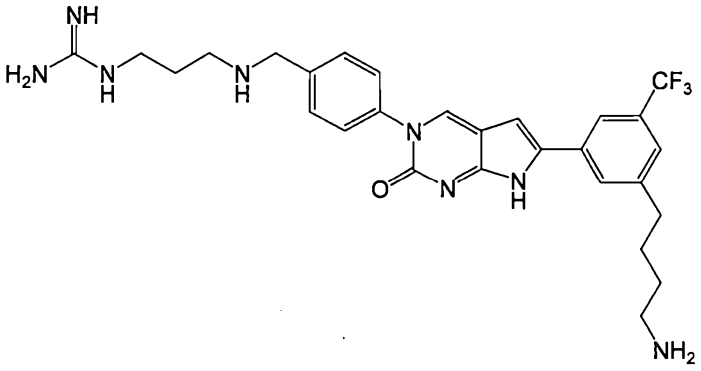
| | |
|---|---|
| Z8 |  |
| Z9 |  |
| Z10 |  |

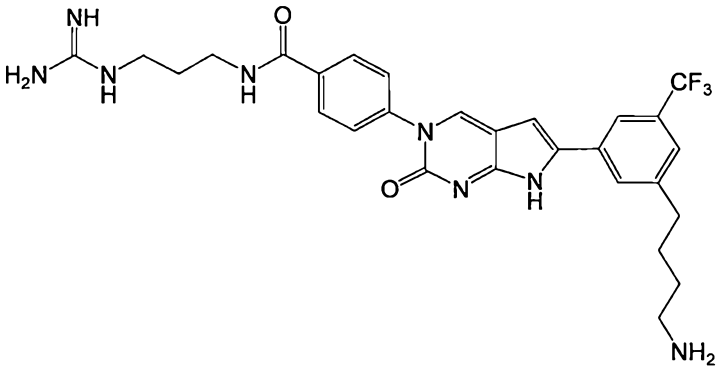
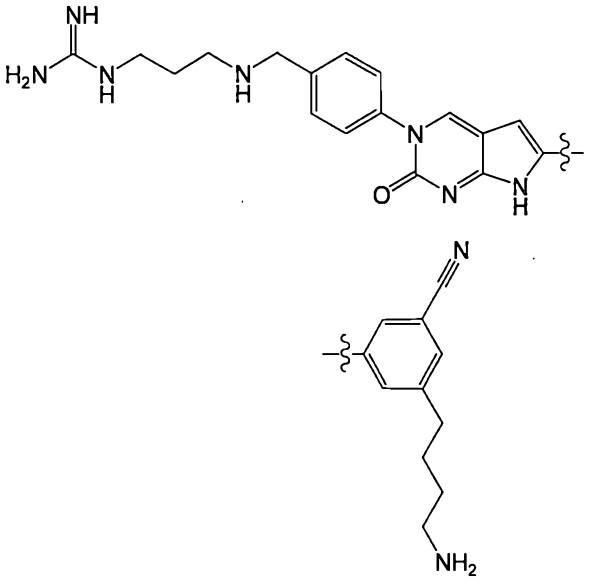
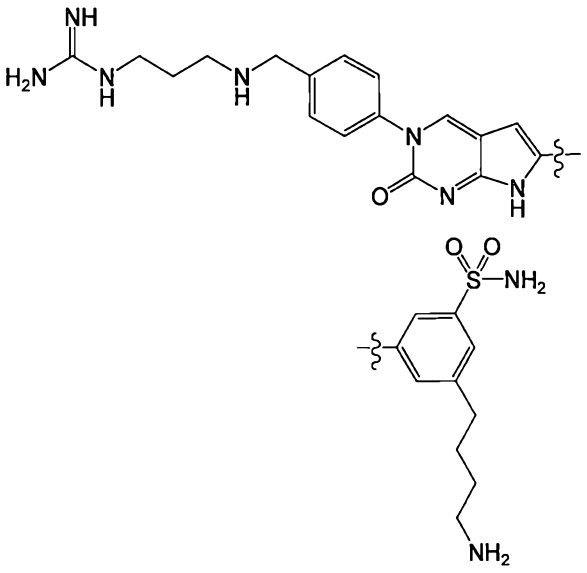
| | |
|---|---|
| Z11 |  |
| Z12 |  |
| Z13 |  |

| | |
|---|---|
| Z14 |  |
| Z15 |  |
| Z16 |  |

| | |
|---|---|
| Z17 |  |
| Z18 |  |

| | |
|---|---|
| Z19 |  |
| Z20 |  |
| Z21 |  |

| | |
|---|---|
| Z22 |  |
| Z23 |  |
| Z24 |  |

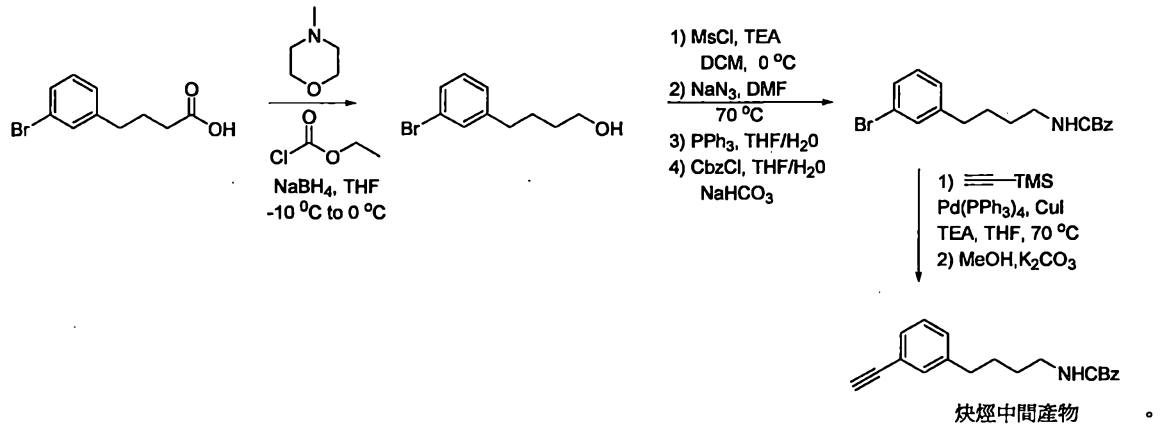
| | |
|---|---|
| Z25 |  |
| Z26 |  |
| Z27 |  |

可使用熟此技藝者熟知之合成化學技術來製造本發明之化合物。

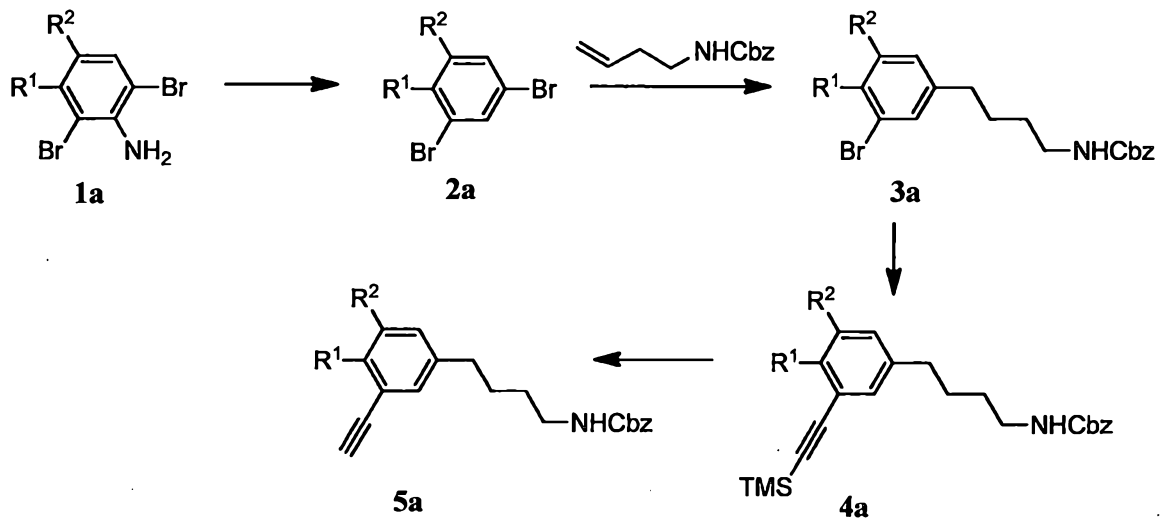
實例

**實例 1 炔烴中間產物的合成**

可根據以下流程大致合成炔烴中間產物：




**實例 2 吡咯并胞嘧啶化合物 37($R^1$=Cl, $R^2$=F)及化合物 91($R^1$=F, $R^2$=Cl)的合成**




可根據流程來合成化合物 37 及 91。可根據以下之詳述程序來合成化合物 37。可使用類似的程序來合成化合

物 91。流程中的可變數 $R^1$ 及 $R^2$ 與申請專利範圍中者不相同，及彼等係針對此特定實例而用於此流程中。

**自 1,5-二溴-2-氯-3-氟-苯(2a)之化合物 31 的合成：**

於 70°C 將 2,6-二溴-3-氯-4-氟-苯基胺(**1a**, 4.85 g, 16 mmol, 1 當量)於 DMF (20 mL)中之溶液加入至亞硝酸異戊酯(3.46 mL, 25.6 mmol, 1.6 當量)於 DMF(12 mL)中之溶液。在冷卻混和物至室溫前，於 70°C 加熱混合物持續 3 h，以 1 N NaOH 水性溶液(150 mL)驟止反應，及以 EtOAc (200 mL)進行萃取。以鹵水(100 mL × 2)清洗 EtOAc 萃取、以 $MgSO_4$ 進行乾燥、進行過濾及濃縮。藉由快速層析法(flash chromatography) (庚烷)醇化殘餘物以得到所欲之呈無色油的產物 **2a**(3.70 g, 80%)。

**[4-(3-溴-4-氯-5-氟-苯基)-丁基]-胺甲酸苄酯(3a)的合成：**

在氬氣環境下將丁-3-烯基-胺甲酸苄酯(5.00 g, 24.36 mmol, 1 當量)於無水甲苯(60 mL)中之溶液冷卻至 0-5°C。逐滴加入 9-BBN (0.50 M, 於 THF 中之溶液; 54.6 mL, 26.80 mmol, 1.1 當量)，且使混合物之溫度成爲室溫。於 24 h 後，於室溫將所得的溶液逐滴添加至 2a(7.03 g, 24.36 mmol, 1 當量)、1N $NaOH/H_2O$ (40 mL, 40 mmol, 1.6 當量)、及甲苯(20 mL)的混合物。以氬除氣混合物並添加 $Pd(PPh_3)_4$ (1.13 g, 0.98 mmol, 0.04 當量)。於冷卻至室溫之前，在氬氣環境下於 60°C 快速地攪拌混合物。混合物

係分隔於 EtOAc (150 mL)及鹵水(150 mL)之間。以鹵水(200 mL)清洗有機相、以 $Na_2SO_4$ 進行乾燥、進行過濾及濃縮。藉由利用矽膠之快速層析法(0-50% EtOAc 於庚烷中)來純化粗製產物以得到呈無色油的 **3a**(3.54 g, 35%)。

**[4-(4-氯-3-氟-5-三甲基矽烷基乙炔基-苯基)-丁基]-胺甲酸苄酯(4a)的合成：**

將 **3a** (4.78 g, 11.51 mmol, 1 當量)、CuI (175 mg, 0.92 mmol, 0.08 當量)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (323 mg, 0.46 mmol, 0.04 當量)及 DMF (30 mL)的混合物除氣。在氬氣環境下添加三甲基矽乙炔(4.23 mL, 21.02 mmol, 2 當量)，接著添加 $Et_3N$ (4.81 mL, 34.53 mmol, 3 當量)。於 70°C 加熱所得的混合物持續 24 h。於冷卻至室溫後，利用鹵水(150 mL×2 含有 15 mL 28% $NH_4OH$)清洗經 EtOAc (250 mL)稀釋的反應混合物。以 $SO_4$ 來乾燥 EtOAc 溶液、進行過濾及濃縮。藉由快速層析法(0-50%, EtOAc 於庚烷中)來純化粗製產物以得到 **4a** (4.50 g, 90%)。

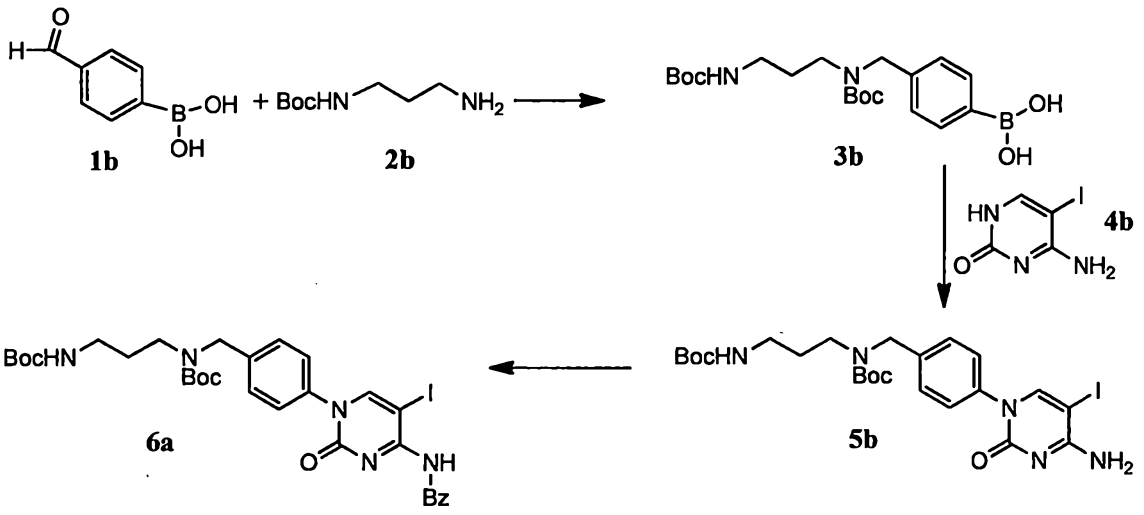
**[4-(4-氯-3-乙炔基-5-氟-苯基)-丁基]-胺甲酸苄酯(5a)的合成：**

$K_2CO_3$ (2.76 g, 20 mmol, 2 當量)係添加至 **4a** (4.50 g, 10.36 mmol, 1 當量)於經除氣之 MeOH (200 mL)中之溶液。在濃縮之前，於室溫攪拌懸浮液持續 30 min。殘餘物係分隔於 EtOAc (200 mL)與鹵水(200 mL)之間。分離

EtOAc 層並進一步以鹵水(100 mL)進行清洗、以 $MgSO_4$ 進行乾燥、進行過濾及濃縮。藉由快速層析法(0-50%, EtOAc 於庚烷中)純化粗製產物以得到呈無色油之 **5a**(3.60 g, 96%)。

**6a 的合成：**

根據以下流程可大致合成中間產物 **6a**：




**化合物 3b 的合成：**

將化合物 **2b** (65.0 g, 373 mmol)溶解於乙醇(150 mL)中。以氬洗滌燒瓶。接著添加化合物 **1b** (55.93 g, 373 mmol)及於室溫攪拌混合物持續 2 h。接下來，於 0℃經由添加漏斗將反應溶液添加至 $NaBH_4$ (14.18 g, 373 mmol)於甲苯(150 mL)中之懸浮液歷時 20 分鐘。移除冰浴且於室溫攪拌所得的混合物持續 3h。添加 1N HCl (750 mL)至溶液，且於室溫攪拌混合物持續 30 min。添加 $K_2CO_3$ (205.9 g, 1.49 mol)、$Boc_2O$ (81.41 g, 373 mmol)、及 THF (200

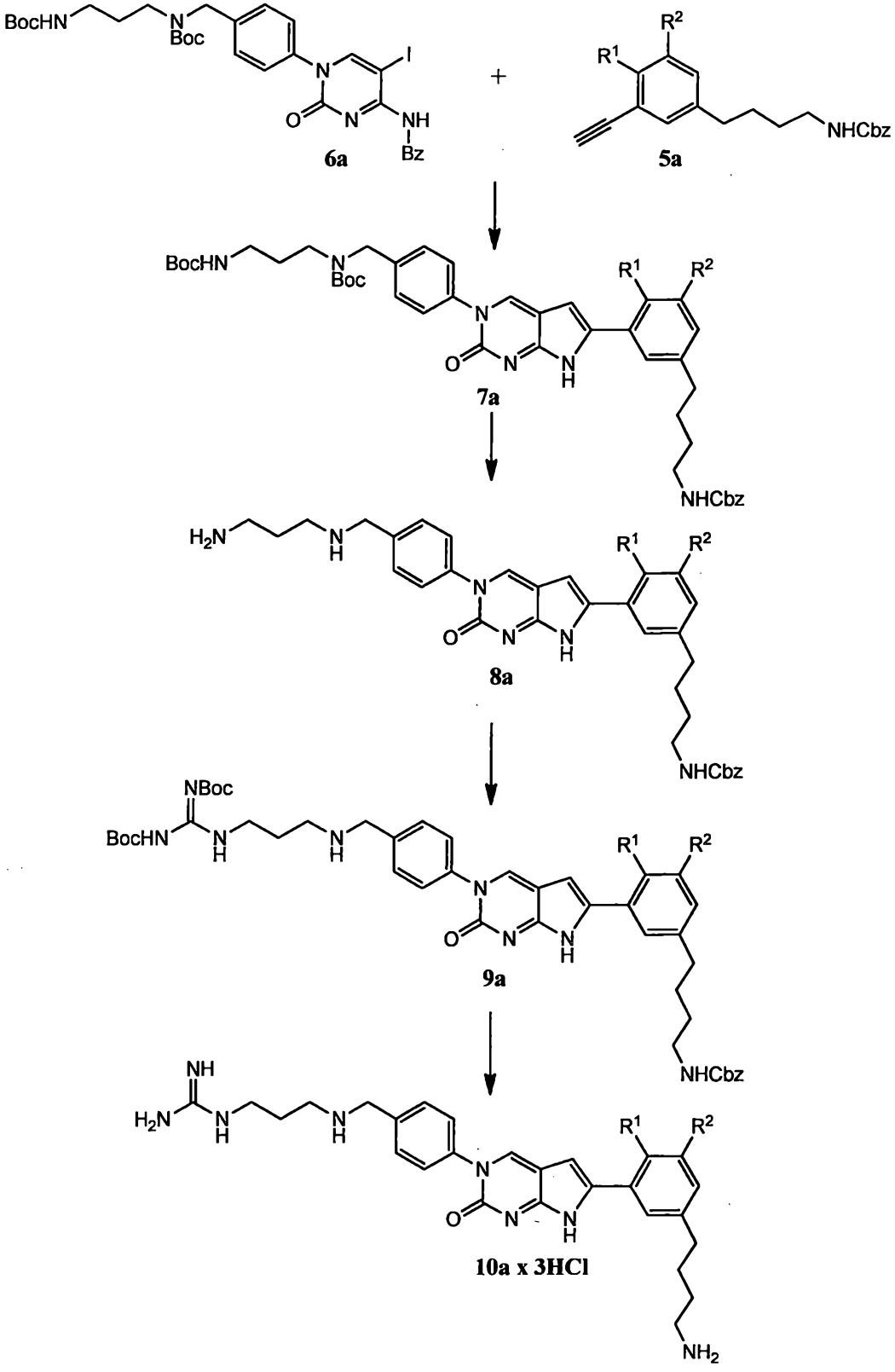
mL)至溶液且於室溫攪拌持續 23 h。反應溶液係分隔於 EtOAc 與 1:1 的鹵水/$H_2O$ 之間。以 EtOAc (2×300 mL)清洗水性層。以鹵水(500 mL)清洗合併的有機層；以 $Na_2SO_4$ 進行乾燥；進行過濾及濃縮。藉由聯合快速層析法(Combi Flash Chromatography)分三部分純化粗製產物以得到呈白色固體之產物 (119.43 g, 78 %)；$^1$H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ 1.43 (bs, 18H)，1.63 (m, 2H)，2.95-3.30 (m, 4H)，4.45 (m, 2H)，5.93 (bs, 1H)，7.22 (bs, 1H)，7.34 (bs, 1H)，7.78 (d: 8Hz, 1H)，8.19 (d: 8Hz, 1H)。

**化合物 5b 的合成：**

添加 MeOH (3 L)及 $H_2O$ (750 mL)至化合物 **3b** (42.28 g, 103.5 mmol)與化合物 **4b** (24.54 g, 103.5 mmol)之混合物。於室溫、暴露於空氣下攪拌混合物持續 30 min。添加 $Cu(OAc)_2•H_2O$ (20.67g, 103.5 mmol)接著添加 TMEDA (18.63 mL, 124.3 mmol)。於室溫、暴露於空氣下攪拌溶液持續 5 h。一旦反應完成，將溶液濃縮成 0.7 L，且接著將之分隔於 $CH_2Cl_2$ (700 mL)與以 $NH_4Cl$ (500 mL)飽和的 20% $NH_4OH/H_2O$ 之間。以 $CH_2Cl_2$ (500 mL, 200 mL)清洗水性層。以 $MgSO_4$ 乾燥合併的有機層、進行過濾及濃縮。藉由聯合快速層析法：A: $CH_2Cl_2$ B: 15:1 $CH_2Cl_2$/ 2N $NH_3$/MeOH, 0-100 % B 歷時 85 min (兩個 330g 管柱)純化粗製產物。此產生呈白色固體之產物(35.52 g, 58 %)；LCMS (ESI): *m/e* 600 $(M+H)^+$。

**化合物 6a 的合成：**

將化合物 **5b** (10.0 g, 16.68 mmol)溶於 THF (40 mL)中。以氬洗滌燒瓶。添加吡啶(40 mL)接著加入 BzCl (3.10 mL, 26.69 mmol)。在氬氣環境下攪拌溶液持續 3 h。加入 MeOH (4 mL)，於室溫下攪拌混合物持續 10 min，接著將之分隔於 EtOAc (200 mL)、庚烷(100 mL)、及 5% $KHCO_3/H_2O$ (200 mL)之間。以 EtOAc (100 mL, 50 mL)清洗水性層。以 5% $KHCO_3/H_2O$ (300 mL)清洗合併的有基層；以 $Na_2SO_4$ 進行乾燥；進行過濾及濃縮。藉由聯合快速層析法：0-100% EtOAc/庚烷，歷時 55 min (330 g 管柱)純化粗製產物。得到呈灰白色粉末的產物(9.81 g, 84%)；LCMS (ESI): *m/e* 704 $(M+H)^+$。


BocHN
N
Boc
I
N
O
N
NH
Bz
6a
+
R2
R1
NHCbz
5a
BocHN
N
Boc
R1
R2
N
O
N
N
H
7a
NHCbz
H2N
N
H
R1
R2
N
O
N
N
H
8a
NHCbz
NBoc
BocHN
N
H
N
H
R1
R2
N
O
N
N
H
9a
NHCbz
NH
H2N
N
H
N
H
R1
R2
N
O
N
N
H
10a x 3HCl
NH2

**7a 的合成：**

吡咯并胞嘧啶 **7a** 係根據前述之此類型反應的步驟由一般中間產物 **6a** 與炔烴 **5a** 之偶合而製備。例如：化合物 **6a** (1 當量)及化合物 **5a** (1 當量)係置於壓力容器中，且加入無水 DMF。以氬滌洗溶液，然後加入 CuI (0.1 當量)、$Pd(PPh_3)_4$ (0.05 當量)、及 $Et_3N$ (6 當量)，密封容器，及於 22°C 攪拌混合物持續 15 min。接著，提高溫度至 80-85°C，及攪拌混合物持續 14 h。冷卻至大氣溫度，加入 MeOH，密封容器，及於 90°C 攪拌混合物持續 3 h。於冷卻至大氣溫度後，令混合物分隔於飽和的 $KH_2PO_4/H_2O$ 與 EtOAc 之間，以鹵水清洗有機相，以 $Na_2SO_4$ 進行乾燥，進行過濾及濃縮。藉由利用矽膠、使用 5% (2.5M $NH_3$/MeOH)/$CH_2Cl_2$ 之快速層析法來純化粗製產物。由初始之 360 mg 的 **5a** 得到 600 mg 的所欲之橙-棕色固體之化合物 **7a** (72%)；LCMS (ESI)m/e 813.2 $(M+1)^+$。

**8a 的合成：**

於 60℃ 利用於 25 mL EtOH 中之 8 mL 的 6N HCl 來達成 **7a** (0.60 g, 0.72 mmol)之 Boc-去保護(2 h)。接著進行溶劑揮發，取出粗製殘留物至下一步驟而無需進一步純化。LCMS (ESI)m/e 613.0 $(M+1)^+$。

**9a 的合成：**

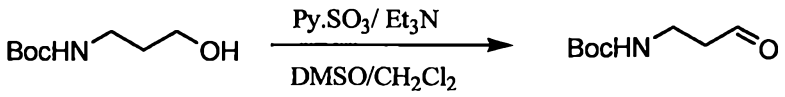
於室溫下將 **8a** 溶於 5:1 DMF/MeOH (0.1 M)中以形成胍。於以二異丙基乙胺(8 當量)處理之後，加入呈固體之

*N,N*-雙-boc-甲脒基吡唑(1.3 當量)。攪拌反應混合物持續 6 h，於完成之際藉由旋轉蒸發來移除溶劑。使用粗製產物 **9a** 而無需進一步純化。

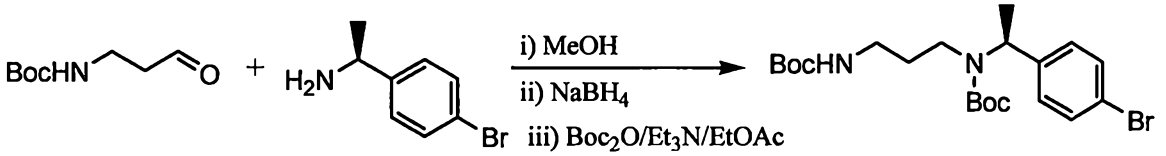
**10a(化合物 31)的合成：**

於氬氣環境下，將完整保護的胍 **9a** (0.60-0.80 mmol)溶解於 25 mL 之三氟乙酸中。逐滴添加苯基甲基硫醚(0.5 mL)且於室溫攪拌溶液持續 4 h。於完成之際，令溶劑蒸發而得到油。加入二乙基醚且傾析含有最多殘餘的苯基甲基硫醚之液體層。接著將粗製產物 **10a** 溶於[(20% MeOH-80% $H_2O$)+0.15%TFA] (10 mL)中。注射等分試樣(10 mL)至 Dynamax 41.4 mm、C-18 製備型 HPLC 單元(保護管柱)，其係以溶劑梯度 20% - 80% (MeOH/$H_2O$ + 0.15% TFA)洗提，歷時 45 min。合併純的餾分並以 EtOH 濃縮至乾燥。以 1N HCl/$H_2O$ (5 mL)及 EtOH (70 mL)處理此樣本，並進行濃縮。重複此操作；利用 $H_2O$-MeCN (4:1)凍乾因此而得到之固體，以得到呈黃色粉末之化合物 **10a** (250 mg)；LCMS (ESI)m/e 539.0 $(M+1)^+$；$^1H$ NMR (300 MHz, $D_2O$) $\delta$ 1.50-1.60 (m, 4H)，1.82-1.95 (m, 2H)，2.57 (t, J=6.9 Hz, 2H)，2.86 (t, J=6.9 Hz, 2H)，3.06 (t, J=6.9 Hz, 2H)，3.17 (t, J=6.9 Hz, 2H)，4.23 (s, 2H)，6.78 (s, 1H)，7.08 (d, J=8.5 Hz,, 1H)，7.18 (s, 1H)，7.44 (d, J=8.7, 2H)，7.58 (d, J=8.7 Hz, 2H)，8.48 (s, 1H)。

**實例 3：苯甲基甲基化片段 A 中間產物的合成**

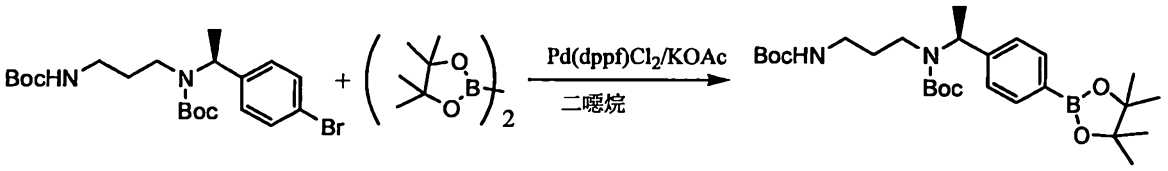



於 0°C 添加三氧化硫吡啶複合物(20 g, 125 mmol, 2.5 當量)至(3-羥基-丙基)-胺甲酸第三丁基酯(8.75 g, 50 mmol, 1 當量)、$Et_3N$ (17.67 g, 175 mmol, 2.5 當量)、DMSO (25 mL)及 $CH_2Cl_2$ (100 mL)之混合物。於 0°C 攪拌所得的混合物持續 1h 且升溫至室溫並連續地攪拌 3 h。於濃縮後，以 EtOAc (200 mL)稀釋殘餘物並以 $H_2O$ (200 mL)、鹵水(100 mL)進行清洗，以 $MgSO_4$，進行乾燥，進行過濾及濃縮以得到所欲之呈無色油的醛(8.60 g, 99%)。

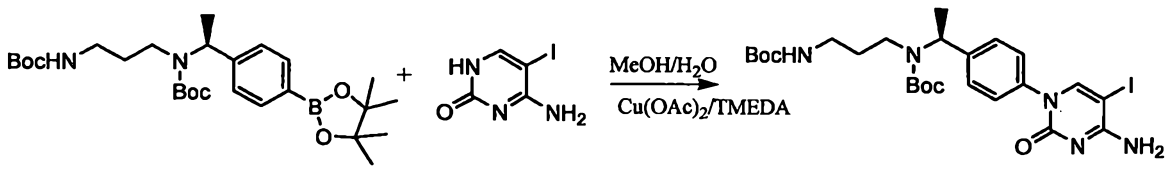



於室溫攪拌(3-側氧基-丙基)-胺甲酸第三丁基酯(8.94 g, 51.7 mmol, 1 當量)、(*S*)-(-)-1-(4-溴-苯基)-乙基胺(10.33 g, 51.7 mmol, 1.0 當量)及 MeOH (50 mL)之混合物持續 18h。緩慢地添加 $NaBH_4$ (1.98 mg, 52.1 mmol, 1.01 當量)至以上溶液。於室溫攪拌所得的混合物持續 1h，加入額外的(3-側氧基-丙基)-胺甲酸第三丁基酯(0.8 g, 4.6 mmol)且攪拌持續 2h。加入另外的 $NaBH_4$ (0.21g, 5.53 mmol)且攪拌持續 1 h。加入 EtOAc (120 mL)且以 1N NaOH (40 mL×2)、1N HCl (60 mL)及水進行清洗，以 $MgSO_4$ 進行乾燥，進行過濾及濃縮。將粗製產物溶解於

EtOAc (120 mL)及 MeOH (20 mL)中，加入 $Et_3N$ (10.8 mL, 77.52 mmol, 1.5 當量)，再加入 $Boc_2O$ (11.3 g, 51.8 mmol, 1.0 當量)。於室溫攪拌所得的混合物持續 3 天(週末)，以 $H_2O$ 清洗，以 $MgSO_4$ 進行乾燥，進行過濾及濃縮。藉由快速層析法(EtOAc：庚烷/1：5)來純化粗製產物以得到(3-{[1-(4-溴-苯基)-乙基]-第三丁氧基羰基-胺基}-丙基)-胺甲酸第三丁基酯(17.5 g, 74%)。




將(3-{[1-(4-溴-苯基)-乙基]-第三丁氧基羰基-胺基}-丙基)-胺甲酸第三丁基酯(15.73 g, 34.42 mmol)、雙(聯頻那醇)二硼烷 (9.18 g, 36.14 mmol, 1.05 當量)、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (843 mg, 1.026 mmol, 0.03 當量)、KOAc (10.6g, 108.42 mmol, 3.15 當量)及二噁烷(60 mL)之混合物除氣且在氬氣環境下於 100°C 加熱整夜。以 $CH_2Cl_2$ (150 mL)稀釋混合物、以 $H_2O$ 清洗、$MgSO_4$ 進行乾燥、進行過濾及濃縮。藉由層析法(EtOAc：庚烷/1：5)來純化粗製產物以得到[3-(第三丁氧基羰基-{1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜戊硼烷-2-基)-苯基]-乙基}-胺基)-丙基]-胺甲酸第三丁基酯(16.77 g, 97%)。

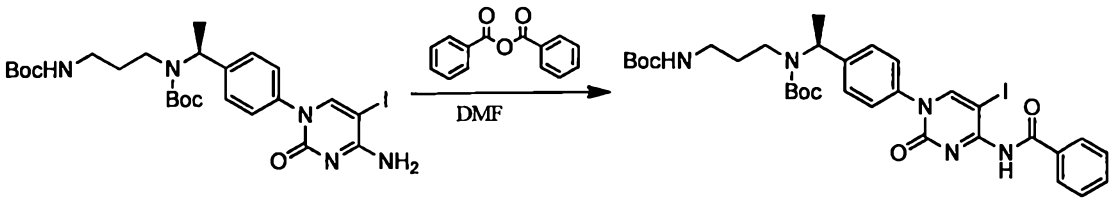



上述反應之參考：Jacobsen, M. F.；Knudsen, M.

M.；Gothelf, K. V. "Efficient *N*-Arylation and *N*-alkenylation of the Five DNA/RNA Nucleobases" *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9183-9190.

Dai, Q.; Ran, C.; Harvey, R. G. "Regioselective Arylation of 2'Deoxyribonucleosides on Amido or Imino Sites by Copper(II)-Mediated Direct Coupling with Arylboronic Acids" *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1764-1771.

添加 $Cu(OAc)_2$ (6.02g, 33.13 mmol, 1.1 當量)至[3-(第三丁氧基羰基-{1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜戊硼烷-2-基)-苯基]-乙基}-胺基)-丙基]-胺甲酸第三丁基酯(15.18 g, 30.12 mmol, 1 當量)、4-胺基-5-碘-1*H*-嘧啶-2-酮(7.85 g, 33.13 mmol, 1.1 當量)、MeOH (400 mL)及 $H_2O$ (100 mL)之混合物，接著加入 *N,N,N',N'*-四甲基-乙烷-1,2-二胺(7.69 g, 66.26 mmol, 2.2 當量)。於濃縮成體積估計值爲 130 mL 之前，於室溫在空氣下攪拌混合物持續 48 h (週末)。以 $CH_2Cl_2$ (200 mL)稀釋殘餘物。以鹵水清洗 $CH_2Cl_2$ 萃取並進行濃縮。藉由快速層析法($CH_2Cl_2$：MeOH：$NH_4OH$/35：1：0.01)來純化粗製產物以得到[3-({1-[4-(4-胺基-5-碘-2-側氧基-2*H*-嘧啶-1-基)-苯基]-乙基}-第三丁氧基羰基-胺基)-丙基]-胺甲酸第三丁基酯(16.06 g, 87%)。

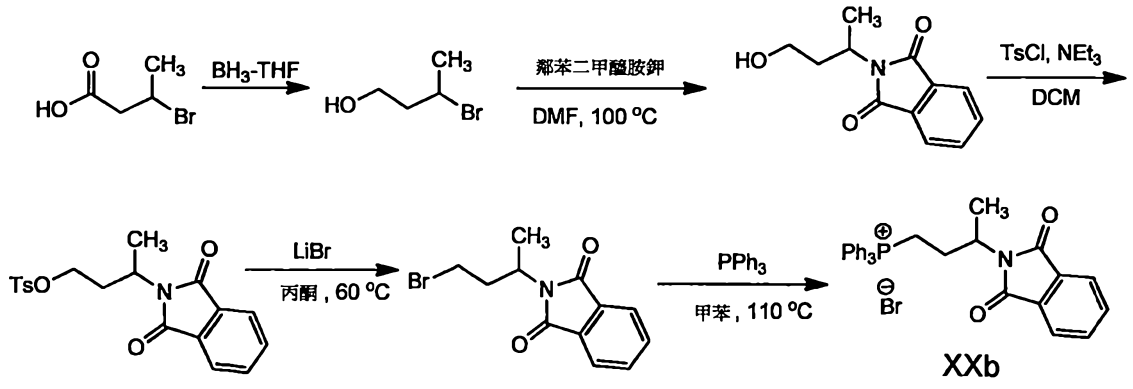


添加苯甲酸酐(5.26 g, 23.25 mmol, 1.05 當量)至[3-({1-[4-(4-胺基-5-碘-2-側氧基-2*H*-嘧啶-1-基)-苯基]-乙基}-第三丁氧基羰基-胺基)-丙基]-胺甲酸第三丁基酯(13.58 g, 22.15 mmol)於 DMF (60 mL)中之溶液。於 70°C 加熱混合物持續 2 h 並於室溫持續 20h。添加 EtOAc (150 mL)至混合物並以飽和的碳酸氫鈉及鹵水清洗，以 $MgSO_4$ 進行乾燥，進行過濾及濃縮。藉由層析法($CH_2Cl_2$ : MeOH : $NH_4OH$/50 : 1 : 0.01)來純化粗製產物以得到苯甲酸 1-(4-{1-[第三丁氧基羰基-(3-第三丁氧基羰基胺基-丙基)-胺基]-乙基}-苯基)-5-碘-2-側氧基-1,2-二氫-嘧啶-4-基酯(15.5 g, 98%)。

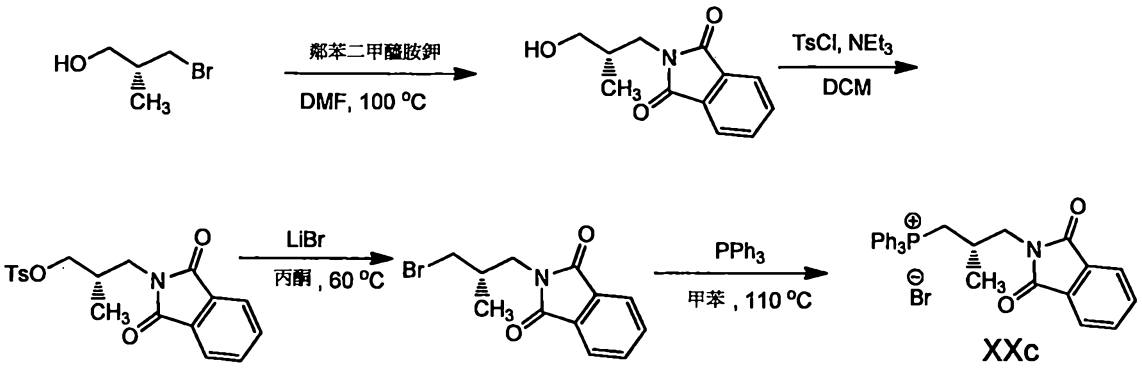
**實例 4：片段 B 中間產物的合成**

如下述者製備片段 B 的中間產物 5b 與 5c。可根據業界熟知方法或根據 Gerpe, A., Convenient Route to Primary (*Z*)-Allyl Amines and Homologs." *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 29-47 來進行 Wittig 烯化反應。於一面向中，中間產物 5b 與 5c 係用以製備化合物 27 及 100。

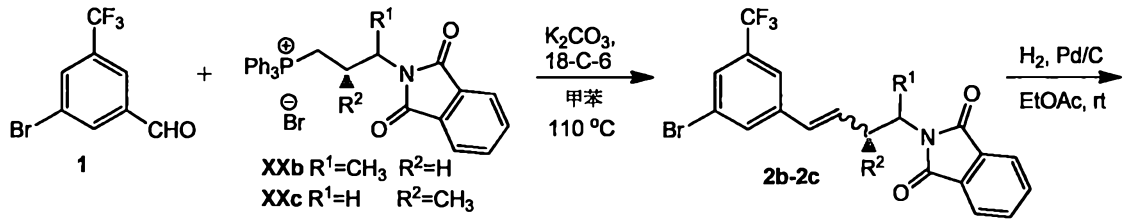
溴化膦XXb的合成

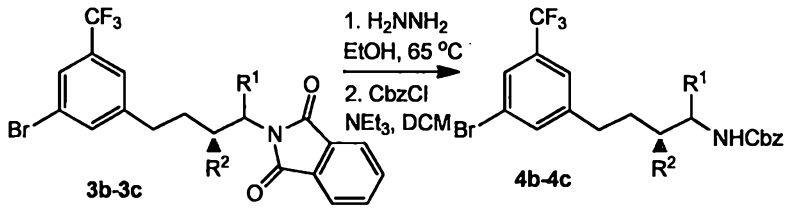


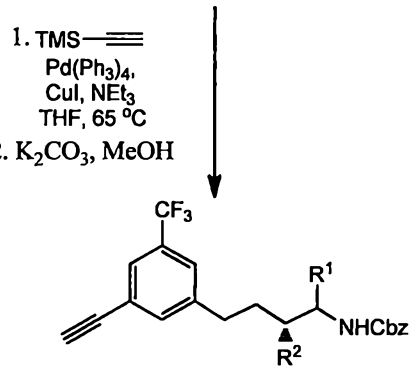
溴化膦XXc的合成




## 經由 Wittig 烯化反應合成片段 B 中間產物



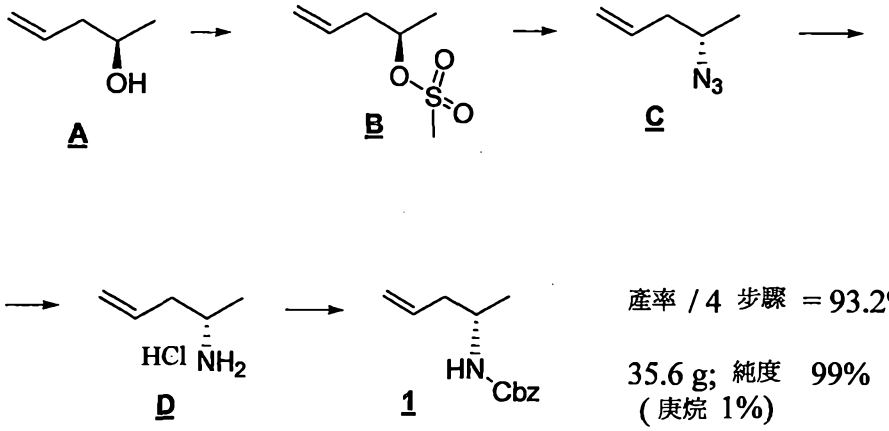




**5b** $R^1=CH_3$ $R^2=H$ 化合物 27
**5c** $R^1=H$ $R^2=CH_3$ 化合物 100

## 實例 5:化合物 234 的合成

藉由偶合片段 A (**5**)與片段 B (**H**)而進行化合物 234 之製備。片段 B 之製備則涉及偶合中間產物 1 與 2。

**N-Cbz (*S*)-4-戊胺(胺基戊烯) 1 中間產物的合成**




令(*R*)-4-羥基-1-戊烯 **A** (15.00 g, 174.15 mmol)溶解於 $CH_2Cl_2$ (180 mL)中。於 0°C 氬氣環境中將三乙基胺(30.4 mL, 217.69 mmol)加入攪拌的溶液中，接著逐滴加入甲磺醯氯(14.43 mL, 186.35 mmol)，歷時 10 min。5 min 後，移除冷浴並攪拌混合物持續 75 min，將之濃縮成 50 mL 及分隔於庚烷(80 mL)、EtOAc (200 mL)、$H_2O$ (100mL)及鹵水(100 mL)之間。使相分離，以 $H_2O$-鹵水(2：1；150 mL)清洗有機相，以 $Na_2SO_4$,進行乾燥，進行過濾及濃縮以得到中間產物 **B** (28.6 g，產率= 100%)。

將化合物 **B** (28.6g, 174.15 mmol)溶解於無水 DMF (250 mL)中及添加 $NaN_3$ (48.46 g；745.4 mmol)。於室溫在氬氣環境下攪拌混合物持續 5 min，接著於 70-75°C 持續 90 min。之後，將混合物冷卻至室溫及將之分隔於冰

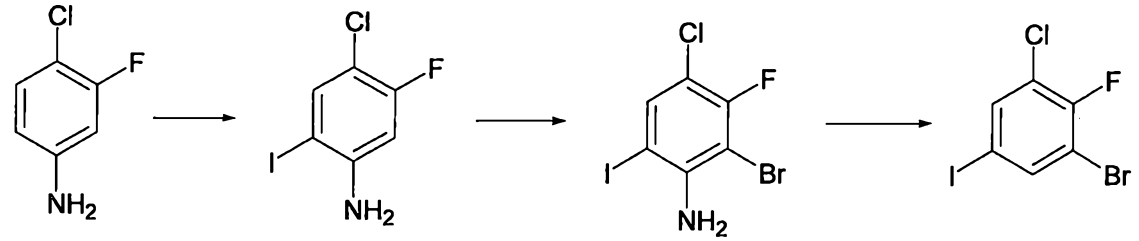
(150 g)、水(500 mL)及 $Et_2O$ (150 mL)之間。使相分離，以 $Et_2O$ (3x100 mL)萃取水相(注意：可以 2-Me-THF 取代 $Et_2O$)。合併有機萃取且以鹵水 (2x150 mL)清洗，得到化合物 **C** 的溶液，其係直接用於下一個步驟。

添加 THF (100 mL)至 **C** 的溶液(174.15 mmol)，接著加入 $H_2O$ (35 mL)。於室溫在氬氣環境下攪拌混合物，接著分小部分加入三苯基膦(58.65 g, 223.6 mmol)，歷時 5 min。之後，燒瓶配備回流冷凝器及於 40-42°C 攪拌混合物持續 16 hr。加入水(60 mL)，接著逐滴加入 3N $HCl/H_2O$ (57 mL)以達 pH= 2.0(估計值)。使相分離，以 $H_2O$ (40 mL)及 3N $HCl/H_2O$ (3.5 mL)之混合物清洗有機相。合併水相並以 EtOAc (2x70 mL)進行清洗，得到鹽 **D** 的溶液，其係直接用於下一個步驟。

於燒瓶於 20°C 水浴中進型冷卻時，於氬氣環境下攪拌 **D** 的水性溶液(174 mmol)。分小部分加入 $Na_2CO_3$ (18.44 g, 174 mmol)，接著加入 $KHCO_3$ (34.84 g, 348 mmol)及 THF (150 mL)。逐滴加入氯甲酸苄酯 (27.3 mL；191.4 mmol)至此經快速地攪拌的混合物，歷時 10 min。攪拌混合物持續 2 hr。接下來，加入水(150 mL)及 EtOAc (200 mL)，及攪拌混合物持續 10 min。使相分離並且以 EtOAc (2x70 mL)萃取水相。合併有機層，以鹵水(100 mL)清洗，以 $Na_2SO_4$ 進行乾燥，進行過濾及濃縮(50.5 g)。藉由利用矽膠(230-400 網格；750 g)、使用 5% EtOAc/庚烷(4L)接著使用 10% EtOAc/庚烷(5L)之快速層析

法來純化此樣本。得到呈無色黏性油之化合物 **1**，其於靜置時固化(35.6 g；純度(NMR)99% -含有 1%的庚烷；產率=93.2%，歷經 4 步驟)。

**1-溴-3-氯-2-氟-5-碘-苯 2 中間產物的合成**




**E** **F** **G** **2**

於氬氣環境下緩慢地添加 N-碘琥珀醯亞胺(286.2 g, 1.272 mol)至經快速攪拌的 DMF (0.85 L)(注意：此順序相當重要，因爲若將 DMF 加至 NIS，則形成極不溶的固體)，接著加入甲烷磺酸 (1.90 mL, 29.3 mmol)。攪拌混合物持續 5 min 並進行過濾，得到澄清溶液。

分別地，於氬氣環境下令 4-氯-3-氟苯胺 **E** (176.3 g, 1.211 mol)溶於 DMF (1.10 L)中，將溶液冷卻至 0°C，加入甲烷磺酸(2.03 mL, 31.3 mmol)。於 0°C 在氬氣環境下攪拌混合物並於 0-5°C 逐滴加入上述之 NIS 在 DMF 中之溶液，歷時 1h 20 min。接著，於 0-3°C 攪拌混合物持續 2.5 h，然後於 0-5°C 逐滴加入抗壞血酸鈉(24.0 g, 0.121 mol)於 $H_2O$ (70 mL)中之溶液，歷時 10 min。於 0-5°C 攪拌混合物持續 20 min，接著加入 EtOAc (1.3 L)及庚烷(0.2 L)，再加入 5% $KHCO_3/H_2O$ (1.4 L)。攪拌 5 分鐘後，使相分離，且以 EtOAc (500 mL)萃取水相。合併有機相，以水

(1L)清洗，以 $Na_2SO_4$ 進行乾燥，進行過濾及濃縮(401 g)。藉由利用矽膠(230-400 網格；3.0 kg)、使用 7% - 9% EtOAc/庚烷的快速層析法來純化此物質。於濃縮餾分期間，沉澱出產物 **F**；過濾固體且於真空中乾燥以得到呈晶狀固體的苯胺 **F**(206.68 g，產率：77.5%)。

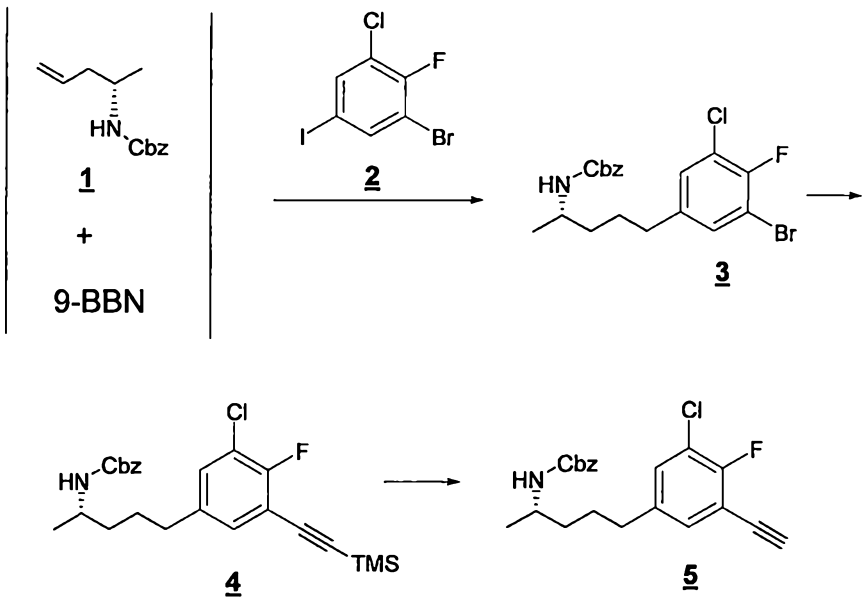
於氬氣環境下令 N-溴琥珀醯亞胺 (142.29 g, 799.43 mmol)溶解於 DMF-AcOH (5:1；0.40 L)中，攪拌持續 5 min，產生澄清溶液。

分別地，於氬氣環境下令化合物 **F** (206.68 g, 761.36 mmol)溶解於 DMF-AcOH (5:1；1.40 L)中。將溶液冷卻至 0-4°C 並於 0-4°C 逐滴加入上述的 NBS 溶液，歷時 20 min。於 0-4°C 攪拌混合物持續 30 min，接著於 12-14°C 下(注意：因爲於較高溫度之選擇性突降，重要的是不要超過特定溫度範圍)持續 5 h，以 HPLC 監控。接著，冷卻混合物至 0-5°C 及於 0-10°C 加入抗壞血酸鈉(15.08 g, 76.14 mmol)於水(40 mL)中之溶液，歷時 10 min。於 5-10 °C 攪拌混合物持續 10 min，接著加入 EtOAc (1.6 L)、庚烷 (0.2 L)、$H_2O$ (3.2 L)、及鹵水(0.6 L)，攪拌混合物持續 5 min，及使相分離。以 EtOAc (0.40 L)萃取水相，合併有機相及以 10% $KHCO_3$ / $H_2O$ (2×1.1 L)清洗，以 $Na_2SO4$ 進行乾燥，及進行濃縮(320 g)。令粗製物質溶解於最小含量之 $CH_2Cl_2$ 中並藉由利用矽膠(3.0 kg)、使用於庚烷中之 2% EtOAc 之快速層析法來進行純化。濃縮餾分至估計值爲 600 g 時析出固體。於 10-15°C 冷卻混合物並

進行攪拌持續 1 hr，濾出產物，及進行乾燥以得到苯胺 **G** (124.15g，產率：46.5%)。

於 65°C 在氬氣環境下攪拌及加熱亞硝酸異戊酯(94.9 mL, 708.7 mmol)於 DMF (500 mL)中之溶液。逐滴加入苯胺 **G** 於 DMF (200 mL)中之溶液至上述溶液，歷時 40 min，同時使溫度維持於 65-75°C。於 65-70°C 攪拌混合物持續 30 min，接著冷卻至 30-40°C。加入庚烷(0.80 L)、EtOAc (0.40 L)及 0.5 N $HCl/H_2O$ (1.6 L)，於萃取後相分離，及以庚烷(0.20 L)及 EtOAc (0.30 L)之混合物清洗水相。合併有機相，以 2N $HCl/H_2O$ (0.70 L)接著爲水(0.50 L)進行清洗，以 $Na_2SO_4$ 進行乾燥，過濾及濃縮(棕色油，160 g)。藉由利用矽膠(3.0 kg)、使用 100% 庚烷作爲洗提液之快速層析法來純化此樣本。得到固化的濃稠油(90.5 g)，其於 40°C 溶解於庚烷(100 mL)中，然後於 0°C 自溶液進行結晶化。於過濾之後，於類似的條件下再結晶濾液，合併結晶。得到呈無色結晶之化合物 **2** (67.0 g，產率：56.4%；HPLC 純度(PDA)> 93%)(注意：主要雜質(3-5%)經辨識爲基本上類似化合物 **2** 之 1,5-二溴-3-氯-2-氟-苯，期望彼有用於本發明之合成)。

**炔烴片段 B 中間產物 5 的合成**




根據業界熟知的方法來實施鈴木-偶合反應，如根據 Al-Hellani, R.；Schluter, A. D.之"On the Synthesis and Selective Deprotection of Low-Generation Dendrons with Orthogonally Protected Peripheral Amine Group and a Possible Impact of the Deprotection Conditions on the Stability of Dendronized Polymers' Skeletons." *Helv. Chim. Acta.* **2006**, *89*, 2745-2763。

以氬氣滌洗於乾燥甲苯(185 mL)中之烯烴 **1** (18.62g, 84.06 mmol)，接著於氬氣環境下冷卻至 0°C 時分數部分加入 9-BBN (11.08 g, 90.80 mmol)。於 0-5°C 攪拌混合物持續 20 min，及於室溫持續 21 h，得到三烷基硼之溶液。

添加 1N $NaOH/H_2O$ (142.9 mL, 142.9 mmol)至碘化物 **2** (28.19 g, 84.06 mmol)於甲苯(65 mL)中之溶液。以氬氣滌洗混合物，及於氬氣環境下加入上述之三烷基硼溶液，接著加入肆(三苯基膦)Pd(0)(4.86 g, 4.20 mmol)。以氬氣滌洗混合物，將燒瓶移至油浴(60-64°C)，及於氬氣環境下

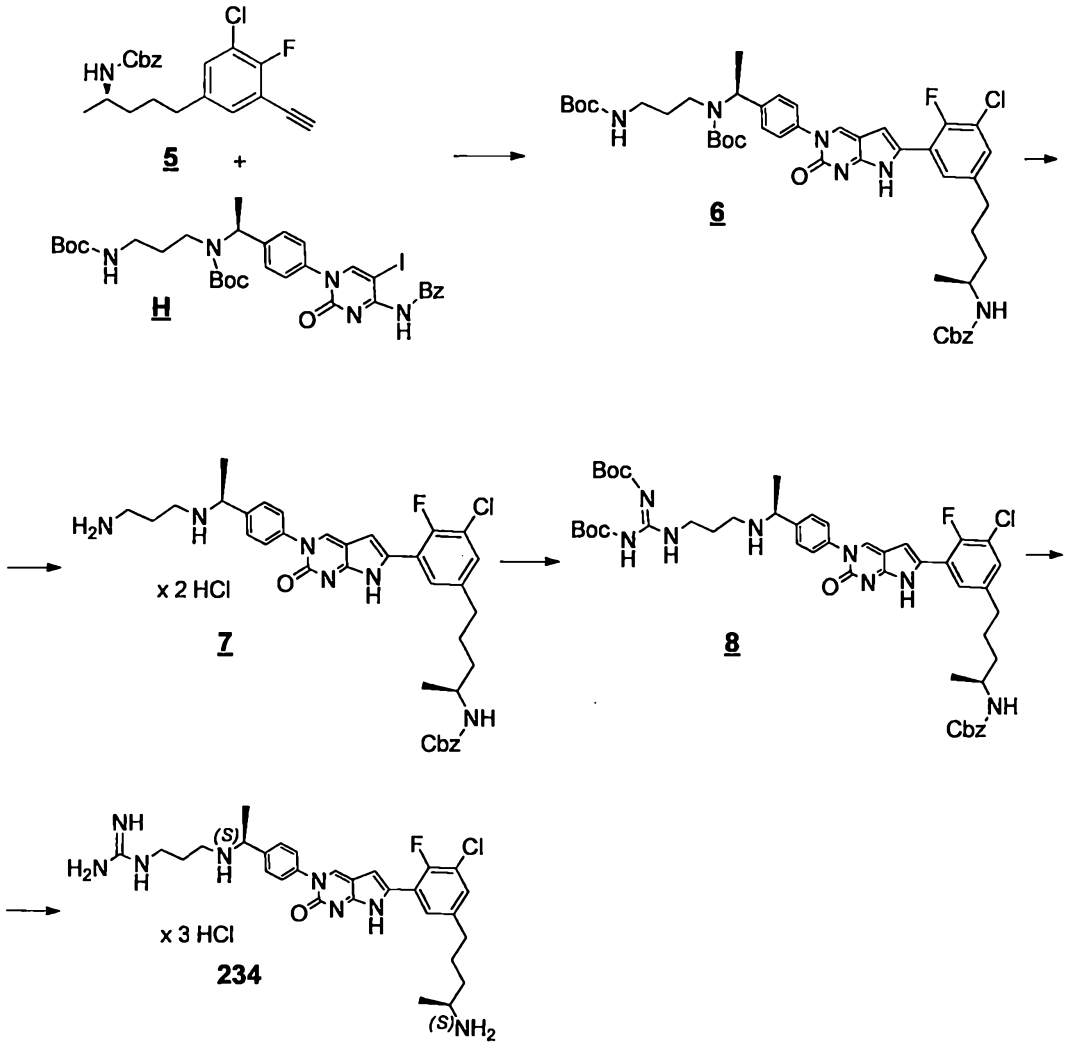
攪拌混合物持續 9 h。冷卻至室溫後，加入 EtOAc (150 mL)及鹵水(150 mL)，使相分離，以 1N $NaOH/H_2O$ (100 mL)及鹵水 (100 mL)清洗有機相。以 $Na_2SO_4$, 乾燥有機層，進行過濾及濃縮(56.1 g)。藉由利用矽膠(750 g)、使用於庚烷中之 15% EtOAc 作爲洗提液之快速層析法來純化此樣本。合併餾分，及濃縮至估計值爲 300 mL 時發生結晶化。過濾並乾燥固體。得到呈白色固體之化合物 **3** (27.9 g；產率：77.4 %)。

令溴化物 **3** (27.85 g；64.96 mmol)溶解於 DMF (220 mL)中，以氬氣滌洗溶液。於緩和的氬氣流下，添加三甲矽基乙炔(27.5 mL, 194.9 mmol)，接著加入 CuI (990 mg, 5.2 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (3.0 g, 2.6 mmol)及三乙基胺(儲存於氬中；72.5 mL, 519.7 mmol)。燒瓶配備有回流冷凝器，及於 70°C 在氬氣環境下攪拌混合物持續 2.5 h。冷卻混合物至室溫後，加入鹵水(300 mL)、水(1.0 L)及 EtOAc (0.75 L)，且於萃取後使相分離。以 $H_2O$ (0.75 L)清洗有機層，以 $Na_2SO_4$ 進行乾燥，進行過濾及濃縮。藉由利用矽膠(750 g)、使用於庚烷中之 15% EtOAc 的快速層析法來純化粗製產物。於相同的條件下重複此純化(注意：可能於下一個步驟快速形成二聚物，因此必須盡可能的自 **4** 清除過渡金屬殘餘物)。得到呈淡黃色濃稠油的化合物 **4**(29.8 g)。

將此樣本溶解於 MeOH (預先以氬滌洗；350 mL)中，加入 $K_2CO_3$ (19 g, 137.47 mmol)，於氬氣流下攪拌混合物

持續 5 min，然後於 45°C 在氬氣環境中於黑暗中攪拌混合物。於氬氣環境中 35 min 後混合物冷卻至室溫 RT，進行濃縮，及藉由利用矽膠(750 g)、使用庚烷中之 17% EtOAc 的快速層析法來進行純化(注意：必須快速實施此操作以避免烯烴二聚化；於層析純化後之烯烴穩定)。得到呈白色結晶狀固體之烯烴 **5**(20.20 g，產率：83.2 %)。

**化合物 234 的合成**




根據本文所述之方法來製備片段 A 中間產物 **H**。令 **H** (38.77 g, 54.03 mmol)及烯烴 **5** (20.20 g, 54.03 mmol)溶解

於乙腈中及於緩和的氬氣流下攪拌溶液。加入碘化銅(I)(617 mg, 3.24 mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (1.87 g, 1.62 mmol)，接續加入二異丙基乙基胺(26.8 mL, 162.1 mmol)。於室溫在氬氣環境下攪拌混合物持續 5 min，然後於 72-75°C 加熱混合物持續 4.5 h。之後，加入 MeOH (100 mL)及於 72-75°C 在氬氣環境下攪拌混合物持續 15 h。冷卻至室溫後，濃縮混合物，令因此得到之黏性(gummy)固體溶解於 EtOAc (300 mL)中，以 $NH_4Cl/NH_4OH$ (3x 200 mL)清洗溶液。濃縮有機相及藉由利用矽膠(750 g)、使用於 $CH_2Cl_2$ 中之 5% (2.5M $NH_3$/MeOH)的快速層析法來進行純化。於類似的條件下重複層析法，因此得到紅棕色的黏性固體(41.5 g)。添加炭(Aldrich 編號 242276；45 g)至此樣本於 MeOH (300 mL)中之溶液，及於室溫攪拌混合物持續 2 h。之後，經由於 MeOH 中製備的矽膠塞來過濾混合物，以 MeOH (1.0 L)清洗固體，進行濃縮，及於真空中乾燥以得到呈淺棕色固體之化合物 **6**(32.5 g, 70%)。

於氬氣環境下令吡咯并胞嘧啶 **6** (32.5g, 37.82 mmol)溶解於 EtOH (無水 (200 標準酒度)；200 mL)中，加入 6N $HCl/H_2O$ 75.6 mL, 453.8 mmol)，及於 70-72°C 在氬氣環境下攪拌混合物持續 1h 40 min。隨後，冷卻混合物至 40-45°C，及加入 IPA (200 mL)。3 min 之後，產生大量沉澱-加入更多的 IPA (350 mL)，攪拌混合物持續 10 min，接著進行過濾。以 IPA (2× 80 mL)清洗固體，於真空中進行乾燥整夜，得到呈結晶狀固體之鹽 **7** (20.7 g，產率：75%)。

於氬氣環經下將鹽 **7** (20.7g, 28.3 mmol)添加至經快速攪拌地 MeOH (350mL)，接著加入三乙基胺 (15.8 mL, 113.2 mmol)。於固體完全溶解後(pH 估計值爲 9.5)，加入 N,N'-雙-Boc-1-甲脒基吡唑(10.54 g, 33.96 mmol)及攪拌混合物持續 1 h 時加入更多 N,N'-雙-Boc-1-甲脒基吡唑(0.88 g, 2.83 mmol)。繼續攪拌持續 1 h；濃縮混合物，及藉由利用矽膠(750 g)、使用 3% MeOH-2% $Et_3N$-95% $CH_2Cl_2$ 之快速層析法來純化因此得到的半固體（注意：咸信在層析法期間，大多數的鈀殘餘物以與副產物吡唑複合的形式被移除)。得到部分純化的產物(29.0 g)，其係另外地藉由利用矽膠(750 g)、使用於 $CH_2Cl_2$ 中之 3% (2.5M $NH_3$/MeOH)的快速層析法來進行純化。得到呈亮黃色固體泡沫之化合物 **8** (21.6 g，產率：84.5%)；ICP-OES Pd：8 ppm, Cu < 1 ppm。

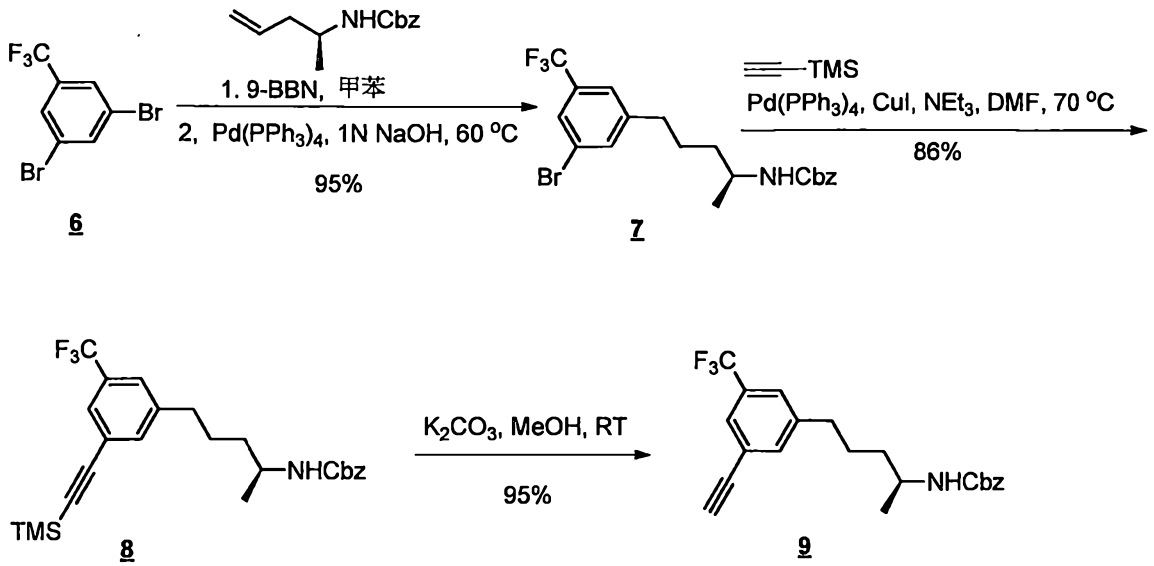
於氬氣環境下化將合物 **8** (21.30 g)置於 1L 圓底燒瓶中。邊攪拌邊添加預形成之苯基甲基硫醚(8.32 mL, 70.9 mmol)及 TFA (300 mL)的混合物。於 40-45°C 在氬氣環境下攪拌反應混合物持續 2h 40 min，然後將其冷卻至室溫，進行濃縮並於真空中進行乾燥。以 6N HCl/$H_2O$ (50 mL)及 EtOH (200 標準酒度, 200 mL)處理因此得到之玻璃狀固體，濃縮混合物成半固體。令此固體溶解於 3N HCl/$H_2O$ (45 mL)中，在氬氣環境中攪拌溶液，及逐滴加入 THF (80 mL)以沉澱油。快速地攪拌混合物持續 5 min，然後使相分離。於氬氣環境下將底相(64.5 g)置於

500 mL 燒瓶中，於室溫在氬氣環境下進行攪拌，接著藉由加入 EtOH (150 mL)及異丙醇(50 mL)來沉澱產物，及於室溫攪拌混合物持續 1 h。過濾固體、以 IPA (4x40 mL)進行清洗，以抽吸進行乾燥，接著於真空中進行乾燥(1 mm Hg, RT)整夜。得到產物(14.40 g)，其含有 1 當量的 IPA (藉 $^{1}$H-NMR 測得)以及些許乙醇及 THF。令此樣本(14.0 g)溶解於 1N HCl/$H_2O$ (21 mL)中，及餾除溶劑(5 mL)。以 EtOH (40 mL)稀釋保持於燒瓶中的樣本，及餾除溶劑(35 mL)。於室溫在氬氣環境下攪拌殘餘物，逐滴加入 EtOH (150 mL)，於室溫攪拌所得的濃稠懸浮液持續 1.5 h，然後進行過濾。以 EtOH (3x30 mL)清洗淡黃色的固體，於室溫在真空中乾燥持續 2 h，於烘箱中在 70°C 進行乾燥持續 40 h。得當呈黃色粉末之化合物 **234** (11.94 g；產率：75% 來自 **8**；HPLC 純度(PDA)：98.9 %；溶劑：EtOH 0.3 %wt)。

**實例 6：化合物 248 的合成**

藉由偶合片段 A (**10**)及片段 B (**9**)來製備化合物 248。

**片段 B 中間產物 9 的合成**




**7 的合成：**

於室溫在氬氣環境下攪拌(S)-N-Cbz-4-胺基戊烯(16.425 g, 75 mmol)及 9-BBN (二聚物, 10.065 g, 41.25 mmol)於甲苯中之溶液持續 16 hrs。添加 1N NaOH (120 mL)、於甲苯(100 mL)中之化合物 **6** (22.79 g, 75 mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (3.5 g, 3.0mmol)。於 60°C 在氬氣環境下攪拌混合物持續 18 hrs，以 EtOAc (150 mL)稀釋混合物，以鹵水(150 mL)清洗，以 $MgSO_4$ 進行乾燥，進行過濾及濃縮。藉由利用矽膠(於庚烷中之 0-20% EtOAc)之層析法來純化粗製產物以得到呈無色油之 **7** (31.5 g, 95%)。注意，於本文中描述製備起始材料(S)-N-Cbz-4-胺基戊烯之程序。

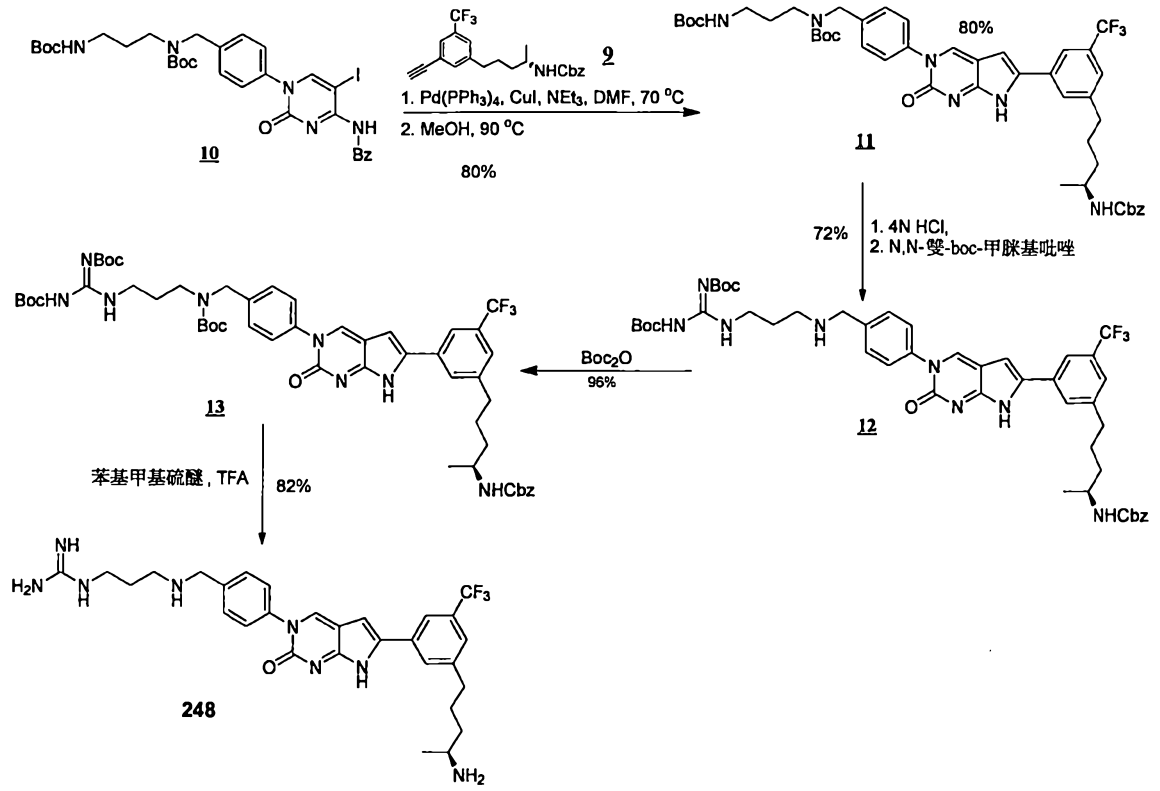
**8 的合成：**

將 **7** (31g, 70.96 mmol.)、CuI (674 mg, 3.55mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (996mg, 1.42 mmol)及 DMF (110 mL)之混合

物除氣。在氬氣環境下添加 $Et_3N$ (19.8 mL, 142.12 mmol)及三甲基矽乙炔(10.43 g, 106.42 mmol)。於 70°C 加熱所得的混合物持續 24 h。於冷卻至室溫後，以 EtOAc (250 mL)稀釋反應混合物，以 15% $NH_4OH$ 及鹵水(100 mL×2)進行清洗。利用 $MgSO_4$ 乾燥 EtOAc 溶液，進行過濾及濃縮。藉由快速層析法(於庚烷中之 0-10%EtOAc)來純化粗製產物以得到呈淺黃色油之 **8** (28.10 g, 86%)。

**9 的合成：**

於室溫攪拌 **8** (28.10 g, 60.96 mmol)及 $K_2CO_3$ (4.4 g, 31.88 mmol)於 MeOH (100 mL)中之懸浮液持續 1 h。以 $CH_2Cl_2$ (150 mL)稀釋反應，以水清洗，以 $MgSO_4$ 進行乾燥，進行過濾及濃縮。藉由快速層析法(於庚烷中之 5-20%EtOAc)純化粗製產物以得到呈淺棕色油之 **9**(22.60 g, 95%)。




**11 的合成：**

令化合物 **9** (13.0 g, 33.38 mmol)及化合物 **10** (23.47 g, 33.38mmol)溶解於無水 DMF (80 mL)中。以氬氣滌洗溶液，接著加入 CuI (381 mg, 2.0mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (1.157g, 1.0mmol)、及 $Et_3N$ (13.95 mL, 100.15mmol)。於 70°C 攪拌持續 18 h 後，加入 MeOH (30 mL)，及於 90°C 攪拌混合物持續 3 h。冷卻至大氣溫度後，以 EtOAc (200 mL)稀釋混合物，以 15% $NH_4OH$ 及鹵水(150 mL)清洗，以 $MgSO_4$ 進行乾燥，進行過濾及濃縮。藉由快速層析法(1-4%, 於 $CH_2Cl_2$ 中之 2.5M $NH_3$/MeOH)來純化粗製產物以得到產物 **11** (22.94g, 80%)。

**12 的合成：**

於 0°C 添加二噁烷(150 mL)中之 4N HCl 至 11 (20.94 g, 24.38 mmol)於 MeOH (200 mL)及 $CH_2Cl_2$ (200 mL)中之溶液。於室溫持續攪拌 16h 後濃縮反應。令殘餘物溶解於 DMF (200 mL)中。加入二異丙基乙基胺(21 mL)，接著加入 *N,N*-雙-boc-甲脒基吡唑(7.56 g, 24.38 mmol)。於室溫下攪拌持續 2 天後，以 EtOAc (250 mL)稀釋反應，以鹵水(100 mL×2)清洗，以 $MgSO_4$ 乾燥 EtOAc 溶液，進行過濾及濃縮。藉由快速層析法 (0-5%, 於 $CH_2Cl_2$ 中之 2.5M $NH_3$/MeOH)來純化粗製產物以得到呈黃色泡沫的產物 **12** (15.76 g, 72%)。在用於下一個步驟之前，進一步於室溫以於 EtOAc (200 mL)中之炭(1.5 g)來處理 **12**。

**13 的合成：**

添加 $Boc_2O$ (3.07 g, 14.07 mmol)至 **12** (10.42 g, 11.55 mmol)於 $CH_2Cl_2$ (70 mL)中之溶液。於室溫下攪拌持續 3h 後，濃縮反應。藉由快速層析法(25-90%, 於庚烷中之 EtOAc)來純化殘餘物以得到呈黃色泡沫之產物 **13** (11.08 g, 96%)。

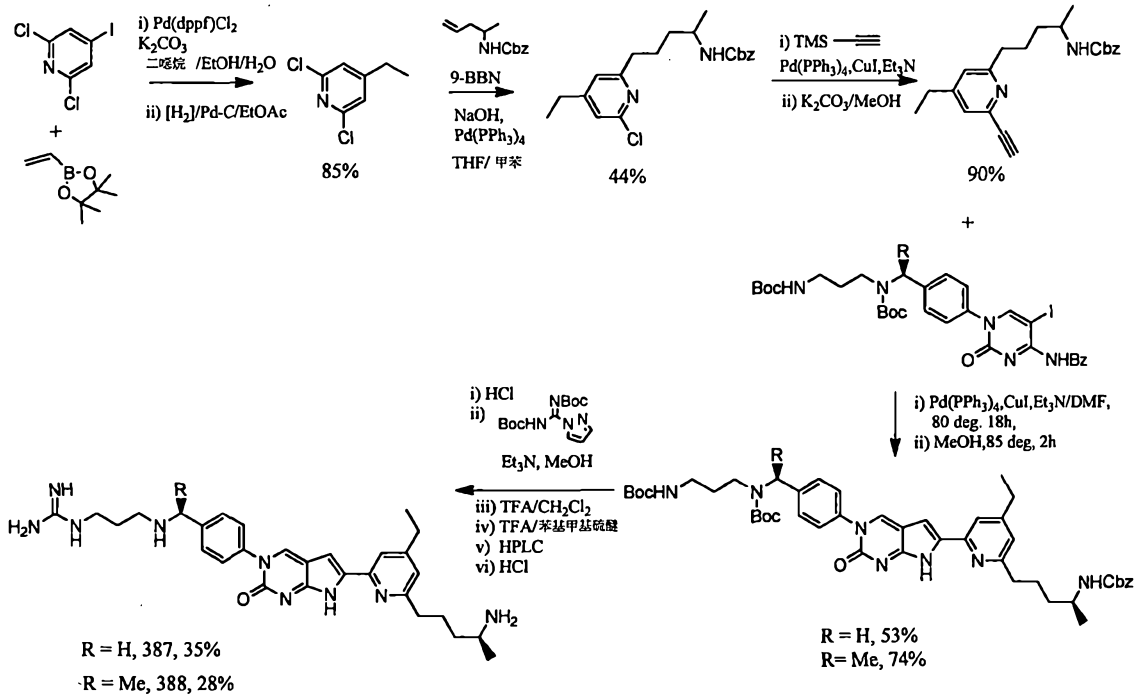
**化合物 248 的合成：**

添加苯基甲基硫醚(3.9 g, 31.45 mmol)至 **13** (10.42 g, 10.40 mmol)於 TFA(20 mL)中之溶液。於 50°C 攪拌 8h 後，濃縮反應。添加 MeOH (20 mL)及 3N HCl/$H_2O$ (40 mL)，濃縮所得的溶液(重複此過程一次)。令殘餘物溶解

於 1N HCl (120 mL)中，以二乙基(80 mL×3)進行清洗。濃縮酸性水性溶液且自 MeOH/水/乙醇(2 mL/2 mL/20 mL)進行再結晶以得到最終產物 **248** (5.8 g, >99% 純度, 82%產率)。

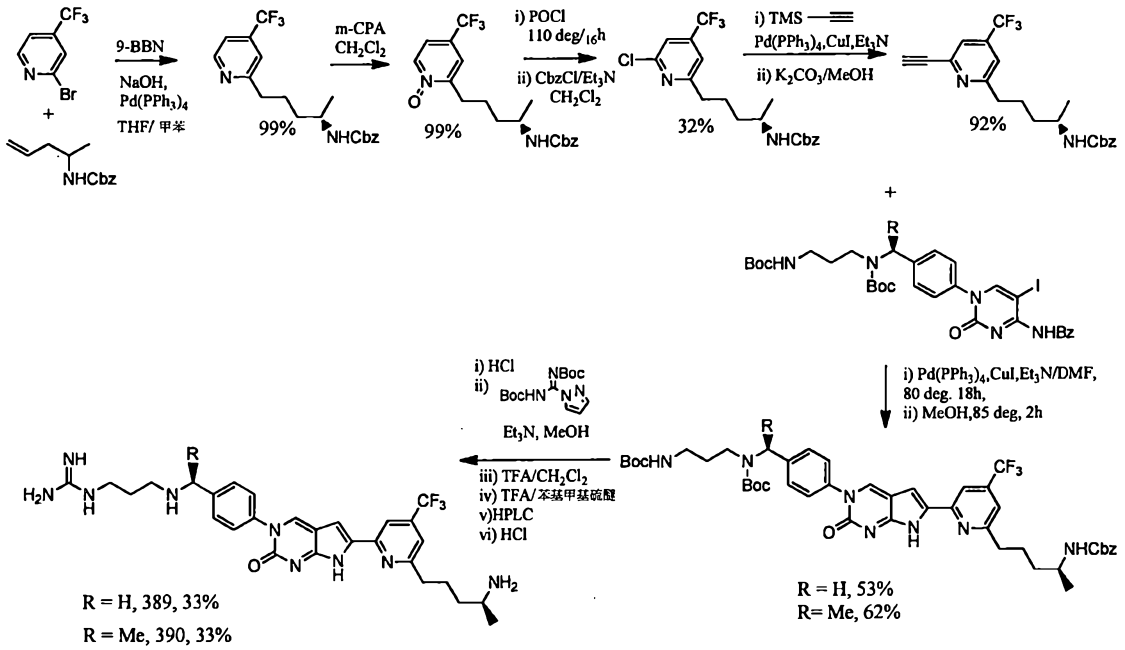
## 實例 7：化合物 387 及 388 的合成

根據以下程序來製備化合物 387 及 388。



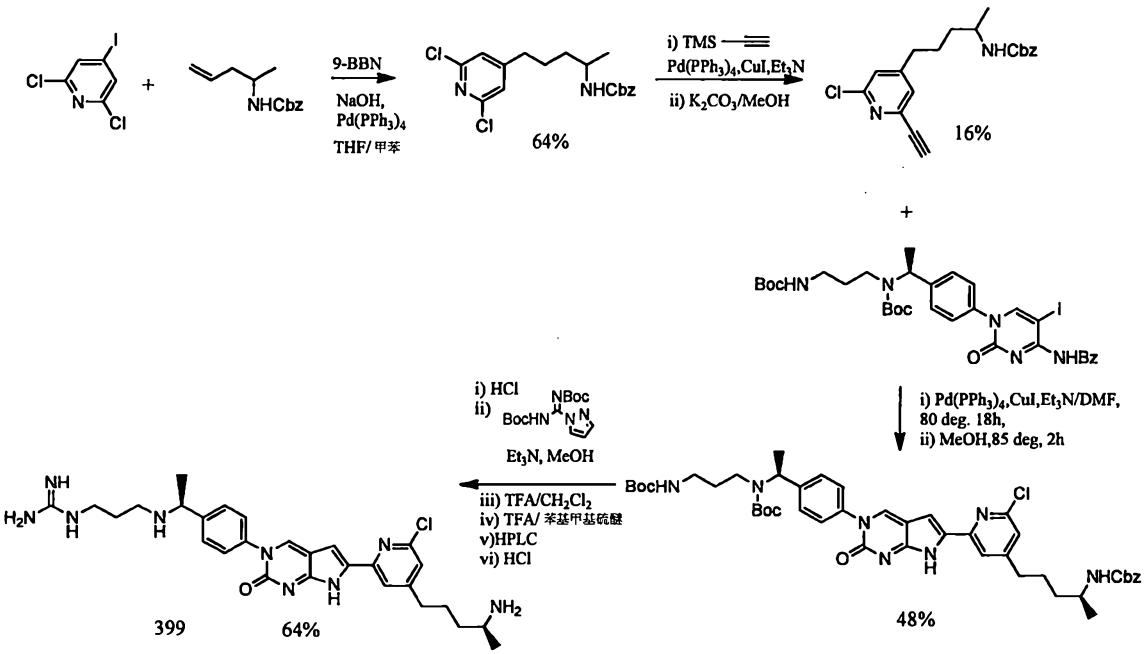

## 實例 8：化合物 389 及 390 的合成

根據以下程序來製備化合物 389 及 390。



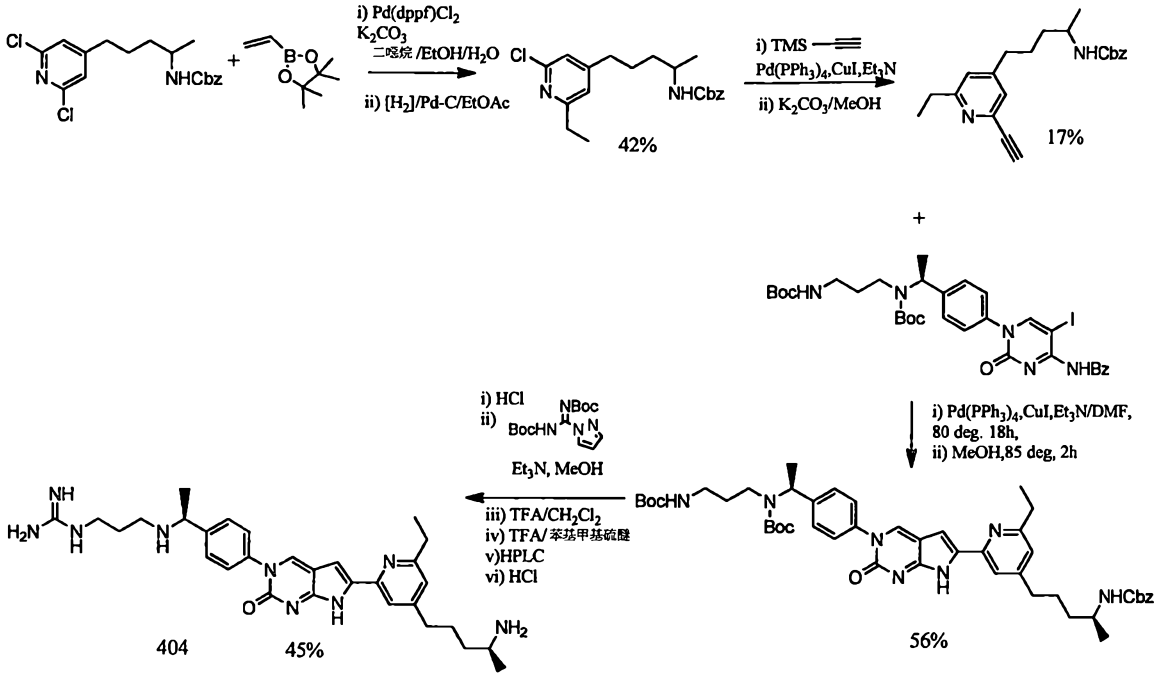

## 實例 9：化合物 399 的合成

根據以下程序來製備化合物 399。

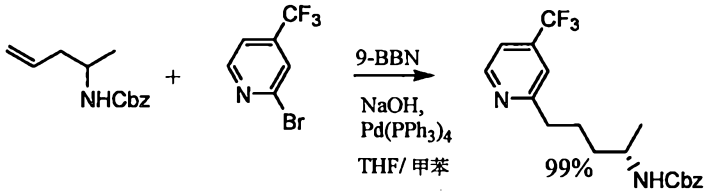



## 實例 10：化合物 404 的合成

根據以下程序來製備化合物 404。



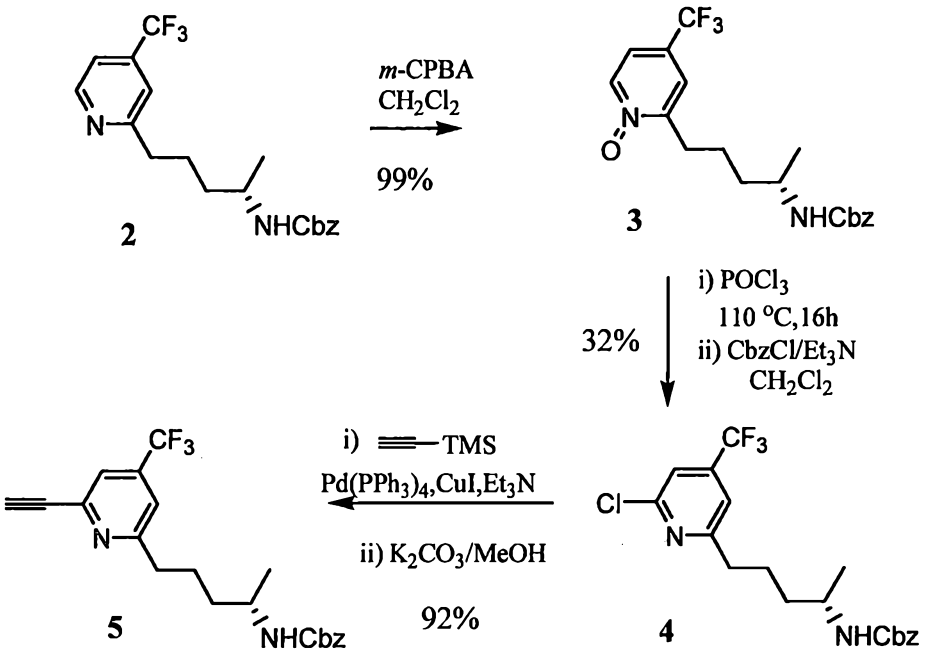

**實例 11：化合物 390 的合成**




**[1-甲基-4-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-丁基]-胺甲酸苄酯(2)的合成：**

於氬氣環境下冷卻丁-3-烯基-胺甲酸苄酯(3.06 g, 14.0 mmol, 1 當量)於無水甲苯(40 mL)中之溶液至 0-5 °C。逐滴加入 9-BBN (0.50 M, 於 THF 中溶液；30.8 mL, 1504 mmol, 1.1 當量)，攪拌混合物使其達到室溫。於 24 h 後，加入 1N NaOH/$H_2O$ (23.8 mL, 23.8 mmol, 1.7 當量)，接著加入 2-溴-4-三氟甲基-吡啶(3.16 g, 14.0 mmol, 1 當量)及甲苯(25 mL)。將所得的混合物除氣，且加入 $Pd(PPh_3)_4$

(0.89 g, 0.70 mmol, 0.05 當量)。於 60°C 在氬氣環境下快速地攪拌混合物持續 24 h，然後將其冷卻至室溫。隨後，將混合物分隔於 EtOAc (100 mL)與鹵水(100 mL)之間。以鹵水(100 mL)清洗有機相，以 $Na_2SO_4$ 進行乾燥，進行過濾及濃縮。藉由利用矽膠(0-50%庚烷中之 EtOAc)之快速層析法來純化粗製產物以得到呈無色油之 **2**(5.1 g, 99%)。




**[1-甲基-4-(1-氧基-4-三氟甲基-吡啶-2-基)-丁基]-胺甲酸苄酯(3)的合成：**

添加間-氯過氧苯甲酸(2.88g, 16.72 mmol, 1.2 當量)至 **2** (5.1 g, 13.94 mmol, 1 當量)於 $CH_2Cl_2$ (50 ml)中之溶液。在利用 $NaHCO_3$ (飽和的 50 ml)驟止反應前，於室溫攪拌混合物持續 18 h。以鹵水(50 mL× 2)清洗有機溶液，以 $MgSO_4$,進行乾燥，進行過濾及濃縮。藉由快速層析法(0-10%, 於 $CH_2Cl_2$ 中之 MeOH)來純化粗製產物以得到 **3**

(5.30 g, 99%)。

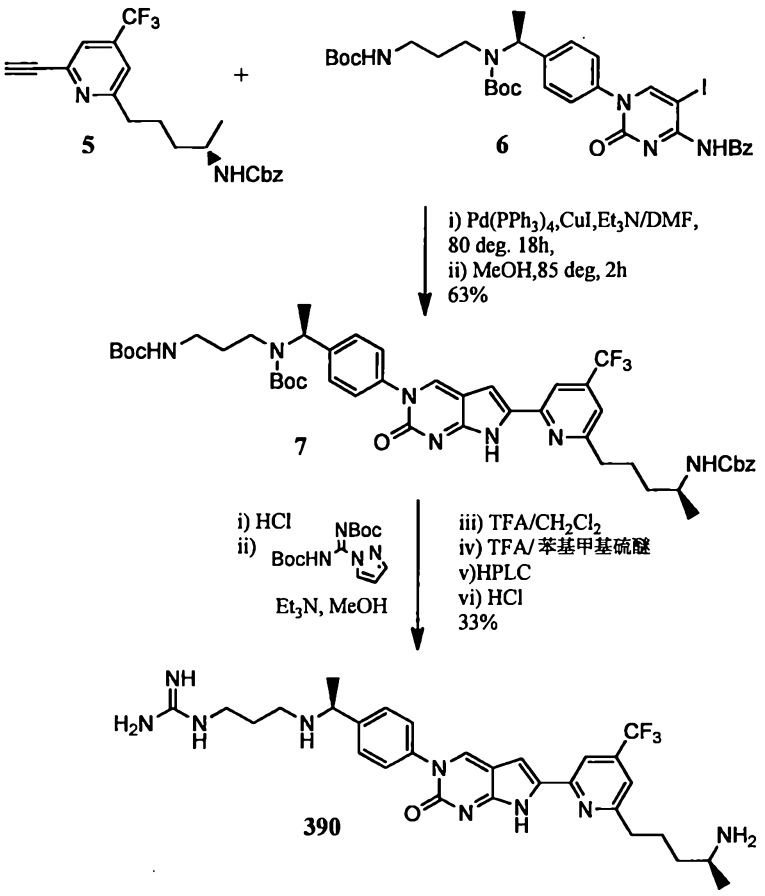
**[4-(6-氯-4-三氟甲基-吡啶-2-基)-1-甲基-丁基]-胺甲酸苄酯(4)的合成：**

於冷卻至室溫之前，於 110℃加熱 **3** (1.52 g, 4.0 mmol)於 $POCl_3$ (6 ml)中之溶液持續 15 h。以冰淬冷反應混合物，利用 NaOH 進行鹼化至 pH 估計值 10，及以 EtOAc (50 mL×2)進行萃取。以鹵水(50 mL×2)清洗 EtOAc，以 $MgSO_4$，進行乾燥，進行過濾及濃縮。藉由快速層析法(0-10%, 於 $CH_2Cl_2$ 中之 MeOH)來純化粗製產物以得到 2-氯吡啶衍生物(360 mg)。令所得的產物溶解於 $CH_2Cl_2$ (10 ml)中。於 0℃添加 Hunig 氏鹼(520 mg, 4.03 mmol)然後加入 CbzCl (343 mg, 2.02 mmol)。於 0℃攪拌混合物持續 3 h，接著濃縮及藉由快速層析法(0-50%, 於庚烷中之 EtOAc)進行純化以得到 **4** (470 mg, 32%)。

**[4-(6-乙炔基-4-三氟甲基-吡啶-2-基)-1-甲基-丁基]-胺甲酸苄酯(5)的合成**

除氣 4 (470 mg, 1.17 mmol, 1 當量)、CuI (23 mg, 0.117 mmol, 0.1 當量)、$Pd(PPh_3)_4$ (68 mg, 0.058 mmol, 0.05 當量)及 DMF (8 mL)之混合物。在氬氣環境下加入三甲基矽乙炔(173 mg, 1.760 mmol, 1.5 當量)，接著加入 $Et_3N$ (356 mg, 4.81 mL, 3.52 mmol, 3 當量)。於 70°C 加熱混合物持續 24 h。於經冷卻至室溫之後，以 EtOAc (50

mL)稀釋反應混合物及以鹵水(20 mL×2)清洗。以 $MgSO_4$ 乾燥 EtOAc 溶液，進行過濾及濃縮。藉由快速層析法(0-30%，於庚烷中之 EtOAc)來純化粗製產物以得到所欲的三甲基矽乙炔衍生物(500 mg, 92%)。令產物溶解於 MeOH (20 mL)中，並添加 $K_2CO_3$ (138 mg, 1 mmol)。濃縮之前，於室溫攪拌反應混合物持續 30 min。將殘餘物分隔於 EtOAc (20 mL)與 $H_2O$ (20 mL)之間。以鹵水(10 mL)清洗 EtOAc 層，以 $MgSO_4$ 進行乾燥，進行過濾及濃縮。藉由快速層析法(0-50%，於庚烷中之 EtOAc)來純化粗製產物以得到呈無色油之 **5**(423 mg, 100%)。




**7 的合成：**

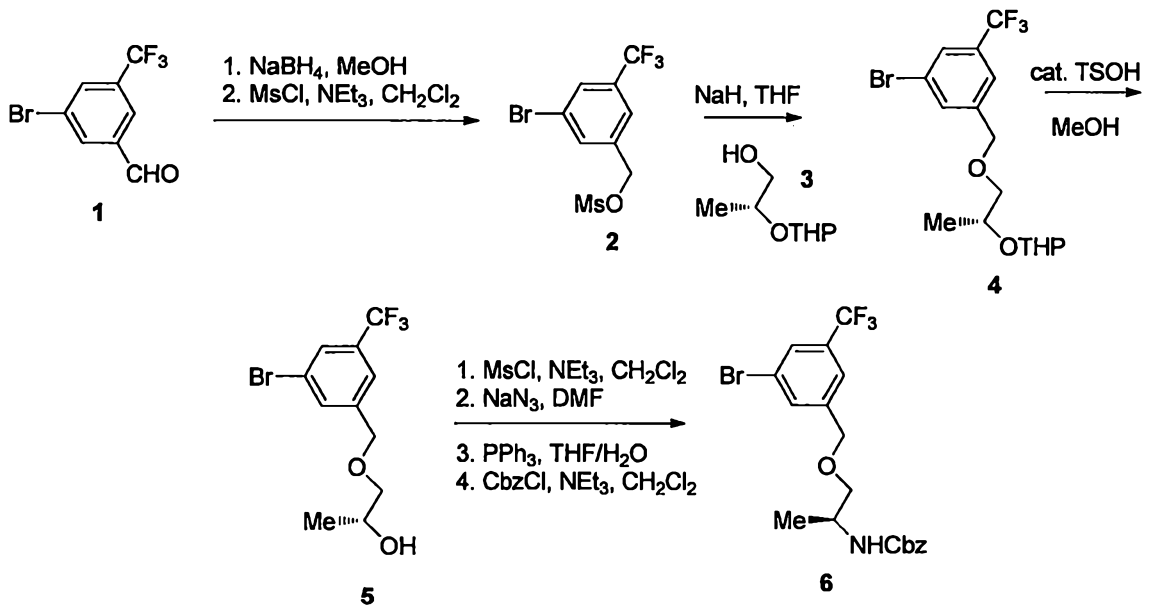
根據前述之程序，藉由偶合共同中間產物 **6** 及炔烴 **5** 來製備吡咯并胞嘧啶 **7**。由 230 mg 之 **5** 開始，得到 320 mg 之呈橙棕色固體的所欲化合物(62%)；LCMS (ESI)m/e 876.2 $(M+1)^+$。

**化合物 390 的合成：**

於室溫下以於二噁烷中之 2 mL 的 4N HCl 及 $CH_2Cl_2$ (10 mL)完成 **7** (0.32 g)之 Boc-去保護(2 h)。接續使溶劑蒸發，直接於下一個步驟使用粗製殘餘物而無需進一步純化。LCMS (ESI)m/e 613.0 $(M+1)^+$。根據用於製備其他所述化合物(雙-Boc-甲脒基吡唑、$Et_3N$、MeOH、RT)之標準程序來一進行胍形成。於使用首先移除 Boc-基團(於 10 mL 的 $CH_2Cl_2$ 中之三氟乙酸)之逐步程序時之去保護的效果最好。接著進行濃縮，藉由再溶解黃棕色固體於 5 mL 的三氟乙酸並逐滴添加苯基甲基硫醚(0.1 mL)而移除 Cbz 基團。於室溫攪拌溶液隔夜，及於完成之際蒸發溶劑以得到呈棕色油之最終化合物。添加二乙基醚及傾析含有最多殘餘苯基甲基硫醚之液體層。接著令粗製產物溶解於 [(20% MeOH-90% H2O)+0.15%TFA] (10 mL)中。注射小份量試劑(10 mL)至 Dynamax 41.4 mm、C-18 製備型 HPLC 單元(保護管柱)，以 15% - 70% (MeOH/$H_2O$ + 0.15% TFA)之溶劑梯度將之析出，歷時 45 min。合併純餾份並以 EtOH 進行濃縮至乾燥。以 1N HCl/$H_2O$ (5 mL)及 EtOH (10 mL)處理此樣本，進行濃縮。重複此操作；由 $H_2O$-

MeCN (4:1)凍乾因此得到的固體，得到呈黃色粉末化合物 **390** (86 mg)；LCMS (ESI)m/e 584.1 $(M+1)^+$；$^1$H NMR (300 MHz, $D_2O$) $\delta$ 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H)，1.56 (m, 2H)，1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)，1.85 (m, 2H)，2.87 (m, 1H)，2.89 (t, J = 6.9 Hz, 2H)，3.00 ( m, 1H)，3.15 (t, J=6.9 Hz, 2H)，3.31 (q, J = 6.8 Hz, 1H)，4.47 (q, J = 6.6 Hz, 1H)，7.05 (s, 1H)，7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H)，7.51 (s, 1H)，7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H)，7.94 (s, 1H)，8.51 (s, 1H)。

## 實例 12：化合物 322 的合成




### 自醛 1 合成甲磺酸鹽 2

令醛 **1** (11.8 g, 46.6 mmol)溶解於 MeOH (70 mL)中，使溶液冷卻至 0℃。分數次緩慢地添加呈固體之 $NaBH_4$ (2.13 g, 56 mmol)。於 30 分鐘後，將混合物升溫至室溫，

形成澄清溶液。於室溫攪拌另外的 1.5 h 以完全消耗起始物質。接著蒸發 MeOH 並將殘餘物分隔於 EtOAc 與 $H_2O$ 之間。收集有機層，以 $MgSO_4$ 進行乾燥且濃縮成黏性無色油(12.5 g, 99%)。於 0℃使此油再溶解於 $CH_2Cl_2$ 中，及加入 $Et_3N$。逐滴加入 MsCl 以產生帶些許黃色的溶液而使溫度逐漸升溫至室溫。於完成之際，以 $NaHCO_3$ 驟止反應。分離有機層及以新鮮的 $CH_2Cl_2$ 萃取水相兩次。以 $Na_2SO_4$ 乾燥合併的有機質並進行濃縮以得到油(8.10 g, 53%)，其係直接用於下一個步驟。

**芳基 THP 醚 4 的合成**

於 0℃添加於 30 mL 的 THF 中之 THP-保護的醚 **3** (16.9 g, 105.7 mmol)至含有於 20 mL 的 THF 中之 NaH (4.2 g, 105.7 mmol, 60%分散於油中)的燒瓶中。加入額外之 20 mL 的溶劑來減少泡沫化。5 min 後，移除冰浴及使混合物溫度成爲室溫並攪拌持續 1 h。接著於室溫下逐滴加入於 50 mL 的 THF 中之甲磺酸鹽 **2** (4.4 g, 13.21 mmol)及於 45-50℃加熱所得的溶液持續 1.5h。藉由 LCMS 來觀察是否已完全轉換，以利用 $NH_4Cl$ 來驟止反應。加入 EtOAc 且使相分離。以新鮮的 EtOAc 萃取水層兩次及以 $MgSO_4$ 來乾燥合併的有機質並進行濃縮。藉由管柱層析法(5-30%於庚烷中之 EtOAc)來純化粗製物質以得到 2.10 g 的產物(40%)。

**芳基醇 5 的合成**

令 THP-保護的芳基醚 **4** (2.10 g, 5.28 mmol)溶解於 35 mL 的 MeOH 中並以估計量之 TsOH (0.1 當量)進行處理。於室溫下 5 h 後，由 LCMS 及 TLC 指出反應完成。移除 MeOH 及將混合物分隔於 EtOAc 與 $H_2O$ 之間。分離有機層，以 $MgSO_4$ 進行乾燥，及將之濃縮成帶些許黃色的油 (1.54 g, 93%)。使用此物質而不需要進一步的純化。

**Cbz-保護的芳基胺 6 的合成**

使用相同之甲磺醯化程序，其係由醛 **1** 起始之二步驟的一部分。自 0.86 g (2.73 mmol)之醇 **5** 得到 1.29 g 粗製甲磺酸鹽且直接使用彼於疊氮化合物的形成。

令此殘餘物(1.29 g)溶解於 DMF (10 mL)中及以單份的 $NaN_3$ (0.6 g. 9.3 mmol)進行處理。使所得的混合物於室溫下攪拌整夜。於完成之際，加入醚並分離有機層。以另外的醚萃取水相三次且合併有機質，以 $H_2O$ 清洗四次，以 $MgSO_4$ 進行乾燥，及濃縮之。直接使用所得的粗製油(~1g)於下一個步驟而無需純化。

爲還原成胺，接著將疊氮化合物材料(~3 mmol)溶解於 10 mL THF 與 1 mL 的 $H_2O$ 及三苯基膦(1.6 g, 6.0 mmol)中。自 55-60℃ 加熱內容物整夜以完全消耗起始物質。接著於真空中移除 THF。

藉由加入於 15 mL 的 $CH_2Cl_2$ 及 15 mL 的飽和 $NaHCO_3$ 中之胺來完成 Cbz-保護。於加入 CbzCl (0.64 mL,

4.5 mmol, 1.5 當量)之前，將溶液冷卻至 0℃。於室溫下 4 h 後，分離有機層。以新鮮的 $CH_2Cl_2$ 清洗水相兩次及以 $Na_2SO_4$ 乾燥合併的有機質並濃縮之。藉由管柱層析法(3：1 之庚烷/EtOAc)來純化粗製物質以產製 1.2 g 之所欲的化合物(97%產率，自醇 **5**)。

注意：合成之其他步驟(即，炔烴的形成、菌頭偶合反應(Sonogashira)/環化，及胍的形成)係如前述用於化合物 234 及 248 之程序。

**實例 13-抗微生物活性**

測試本發明之化合物的抗微生物活性。此等數據係示於表 3、表 4、表 5、及表 6。使用標準微量稀釋法，對大腸桿菌菌株 ATCC25922 進行化合物測試以決定最低抑菌濃度(MIC)。數據中之"+"表示化合物之 MIC 值爲 16 微克/ml 或以下及"-"表示化合物之 MIC 值爲大於 16 微克/ml。"N/A"表示無法獲取數據。熟此技藝者將要瞭解的是可針對其他細菌有機體來評估本發明化合物，及本案所示之針對大腸桿菌之活性爲闡述用途而非意欲限定本發明的範圍。本發明之化合物可由針對其他微生物範圍並視所欲收集之表現活性來加以分析。此外，"+"、"-"、及"N/A"之表示法及選擇臨界值(cutoff value)16 微克/ml 係亦爲闡述目的而非意欲限定本發明的範圍。例如，"-"並非意欲表示化合物必定缺乏活性或用途，而是指其針對所用微生物之 MIC 值大於 16 微克/ml。

表 3

| 化合物編號 | 大腸桿菌 ATCC25922 MIC |
|---|---|
| 1 | + |
| 2 | + |
| 3 | + |
| 4 | + |
| 5 | + |
| 6 | + |
| 7 | + |
| 8 | + |
| 9 | + |
| 10 | + |
| 11 | + |
| 12 | + |
| 13 | + |
| 14 | + |
| 15 | + |
| 16 | + |
| 17 | + |
| 18 | + |
| 19 | + |
| 20 | + |
| 21 | + |
| 22 | + |
| 23 | + |
| 24 | + |
| 25 | + |
| 26 | + |
| 27 | + |
| 28 | + |
| 29 | + |
| 30 | + |

| | |
|---|---|
| 31 | + |
| 32 | + |
| 33 | + |
| 34 | + |
| 35 | + |
| 36 | + |
| 37 | + |
| 38 | + |
| 39 | + |
| 40 | + |
| 41 | + |
| 42 | + |
| 43 | + |
| 44 | + |
| 45 | + |
| 46 | + |
| 47 | + |
| 48 | + |
| 49 | + |
| 50 | + |
| 51 | + |
| 52 | + |
| 53 | + |
| 54 | + |
| 55 | + |
| 56 | + |
| 57 | + |
| 58 | + |
| 59 | + |
| 60 | - |
| 61 | + |
| 62 | + |
| 63 | + |
| 64 | + |
| 65 | + |

| | |
|---|---|
| 66 | - |
| 67 | + |
| 68 | + |
| 69 | + |
| 70 | + |
| 71 | + |
| 72 | + |
| 73 | + |
| 74 | + |
| 75 | + |
| 76 | + |
| 77 | + |
| 78 | + |
| 79 | + |
| 80 | + |
| 81 | + |
| 82 | + |
| 83 | + |
| 84 | + |
| 85 | + |
| 86 | + |
| 87 | + |
| 88 | + |
| 89 | + |
| 90 | + |
| 91 | + |
| 92 | + |
| 93 | + |
| 94 | + |
| 95 | + |
| 96 | + |
| 97 | + |
| 98 | + |
| 99 | + |
| 100 | + |

| | |
|---|---|
| 101 | + |
| 102 | + |
| 103 | + |
| 104 | + |
| 105 | + |
| 106 | + |
| 107 | + |
| 108 | + |
| 109 | + |
| 110 | + |
| 111 | + |
| 112 | + |
| 113 | + |
| 114 | + |
| 115 | + |
| 116 | + |
| 117 | + |
| 118 | + |
| 119 | + |
| 120 | + |
| 121 | + |
| 122 | + |
| 123 | + |
| 124 | + |
| 125 | + |
| 126 | + |
| 127 | + |
| 128 | + |
| 129 | + |
| 130 | + |
| 131 | + |
| 132 | + |
| 133 | + |
| 134 | + |
| 135 | + |

| | |
|---|---|
| 136 | + |
| 137 | + |
| 138 | + |
| 139 | + |
| 140 | + |

| | |
|---|---|
| 212 | + |
| 213 | + |
| 214 | + |
| 215 | + |
| 216 | + |
| 217 | + |
| 218 | + |
| 219 | + |
| 220 | + |
| 221 | + |
| 222 | + |
| 223 | + |
| 224 | + |
| 225 | + |
| 226 | + |
| 227 | + |
| 228 | + |
| 229 | + |
| 230 | + |
| 231 | + |
| 232 | + |
| 233 | + |
| 234 | + |
| 235 | + |
| 236 | + |
| 237 | + |
| 238 | + |
| 239 | + |

| | |
|---|---|
| 240 | + |
| 241 | + |
| 242 | + |
| 243 | + |
| 244 | + |
| 245 | + |
| 246 | + |
| 247 | + |
| 248 | + |
| 249 | + |
| 250 | + |
| 251 | + |
| 252 | + |
| 253 | + |
| 254 | + |
| 255 | + |
| 256 | + |
| 257 | + |
| 258 | + |
| 259 | + |
| 260 | + |
| 261 | + |
| 262 | + |
| 263 | + |
| 264 | + |
| 265 | + |
| 266 | + |
| 267 | + |
| 268 | + |
| 269 | + |
| 270 | + |
| 271 | + |
| 272 | + |
| 273 | + |
| 274 | + |

| | |
|---|---|
| 275 | + |
| 276 | + |
| 277 | + |
| 278 | + |
| 279 | + |
| 280 | + |
| 281 | + |
| 282 | + |
| 283 | + |
| 284 | + |
| 285 | + |
| 286 | + |
| 287 | + |
| 288 | + |
| 289 | + |
| 290 | + |
| 291 | + |
| 292 | + |
| 293 | + |
| 294 | + |
| 295 | + |
| 296 | + |
| 297 | + |
| 298 | + |
| 299 | + |
| 300 | + |
| 301 | + |
| 302 | + |
| 303 | + |
| 304 | + |
| 305 | + |
| 306 | + |
| 307 | + |
| 308 | + |
| 309 | + |

| | |
|---|---|
| 310 | + |
| 311 | + |
| 312 | + |
| 313 | + |
| 314 | + |
| 315 | + |
| 316 | + |
| 317 | + |
| 318 | + |
| 319 | + |
| 320 | + |
| 321 | + |
| 322 | + |
| 323 | + |
| 324 | + |
| 325 | + |
| 326 | + |
| 327 | + |

**表 4**

| 化合物編號 | 大腸桿菌 ATCC25922 MIC |
|---|---|
| 150 | - |
| 151 | + |
| 152 | + |
| 153 | + |
| 154 | + |
| 155 | + |
| 156 | + |
| 157 | + |
| 158 | + |
| 159 | + |
| 160 | + |
| 161 | + |
| 162 | + |

| | |
|---|---|
| 163 | + |
| 164 | + |
| 165 | - |
| 166 | + |
| 167 | + |
| 168 | + |
| 169 | + |
| 170 | + |
| 171 | + |
| 172 | + |
| 173 | + |
| 174 | + |
| 175 | + |
| 176 | + |
| 177 | - |
| 178 | + |
| 179 | + |
| 180 | + |
| 181 | + |
| 182 | + |
| 183 | - |
| 184 | + |
| 185 | - |
| 186 | - |
| 187 | - |
| 188 | + |
| 189 | - |
| 190 | - |

表 5

| 化合物編號 | 大腸桿菌 ATCC25922 MIC |
|---|---|
| 333 | + |
| 334 | + |
| 335 | + |
| 336 | + |
| 337 | + |
| 338 | + |
| 339 | + |
| 340 | + |
| 341 | + |
| 342 | + |
| 343 | + |
| 344 | + |
| 345 | + |
| 346 | + |
| 347 | + |
| 348 | + |
| 349 | + |
| 350 | + |
| 351 | - |
| 352 | - |
| 353 | - |
| 354 | - |
| 355 | - |
| 356 | - |
| 357 | - |
| 358 | - |
| 359 | + |
| 360 | + |
| 361 | + |
| 362 | + |
| 363 | + |
| 364 | + |

| | |
|---|---|
| 365 | - |
| 366 | - |
| 367 | - |
| 368 | + |
| 369 | + |
| 370 | + |
| 371 | - |
| 372 | - |
| 373 | - |
| 374 | + |
| 375 | + |
| 376 | + |
| 377 | + |
| 378 | + |
| 379 | + |
| 380 | + |
| 381 | + |
| 382 | + |
| 383 | + |
| 384 | + |
| 385 | + |
| 386 | - |
| 387 | + |
| 388 | + |
| 389 | + |
| 390 | + |
| 391 | + |
| 392 | + |
| 393 | + |
| 394 | + |
| 395 | + |
| 396 | + |
| 397 | + |
| 398 | + |
| 399 | + |

| | |
|---|---|
| 400 | + |
| 401 | + |
| 402 | + |
| 403 | + |
| 404 | + |
| 405 | - |
| 406 | - |
| 407 | + |
| 408 | + |
| 409 | - |
| 410 | + |
| 411 | + |
| 412 | + |
| 413 | + |
| 414 | + |
| 415 | + |
| 416 | + |
| 417 | + |
| 418 | + |
| 419 | + |
| 420 | + |
| 421 | + |
| 522 | + |
| 423 | + |
| 424 | + |
| 425 | + |
| 426 | + |
| 427 | + |
| 428 | + |
| 429 | + |
| 430 | + |
| 431 | + |
| 432 | + |
| 433 | + |
| 434 | + |

| | |
|---|---|
| 435 | + |
| 436 | + |
| 437 | + |
| 438 | + |
| 439 | + |
| 440 | + |
| 441 | + |
| 442 | + |
| 443 | + |
| 444 | + |
| 445 | + |
| 446 | + |
| 447 | + |
| 448 | + |
| 449 | + |
| 450 | + |
| 451 | + |
| 452 | + |
| 453 | + |
| 454 | + |
| 455 | + |
| 456 | + |
| 457 | + |
| 458 | + |
| 459 | + |
| 460 | + |
| 461 | + |
| 462 | + |
| 463 | + |
| 464 | + |
| 465 | + |
| 466 | + |
| 467 | + |
| 468 | + |

表 6

| 化合物編號 | 大腸桿菌 ATCC25922MIC |
|---|---|
| 469 | + |
| 470 | + |
| 471 | + |
| 472 | + |
| 473 | + |
| 474 | + |
| 475 | + |
| 476 | + |
| 477 | + |
| 478 | + |
| 479 | + |
| 480 | + |
| 481 | + |
| 482 | + |
| 483 | + |
| 484 | + |
| 485 | + |
| 486 | + |
| 487 | + |
| 488 | + |
| 489 | + |
| 490 | - |
| 491 | + |
| 492 | - |
| 493 | + |
| 494 | + |
| 495 | + |
| 496 | + |
| 497 | - |
| 498 | + |
| 499 | + |

| | |
|---|---|
| 500 | + |
| 501 | + |
| 502 | + |
| 503 | - |
| 504 | + |
| 505 | + |
| 506 | + |
| 507 | + |

**藉引用方式併入本文**

為各種目的，藉引用方式將本文參照之各專利文獻及科學文章併入本文。

**等效範圍**

可以其他特定形式之實施例來實現本發明而不悖離本發明之精神或必要特徵。前述實施例因此被視為說明而非使本發明受限於本文。是以，本發明之範圍係以後附申請專利範圍而非前述說明來界定，且本發明之範圍包括申請專利範圍之等效物的意義及範圍內之所有改變。

201843154

# 發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

抗微生物化合物及其製造與使用方法

ANTIMICROBIAL COMPOUNDS AND METHODS OF MAKING AND USING THE SAME

【中文】

本發明大致關於抗微生物化合物及其製造與使用方法的領域。這些化合物有用於在人或動物中治療、預防微生物感染及減少微生物感染的風險。

【英文】

The present invention relates generally to the field of antimicrobial compounds and to methods of making and using them. These compounds are useful for treating, preventing, and reducing the risk of microbial infections in humans and animals.

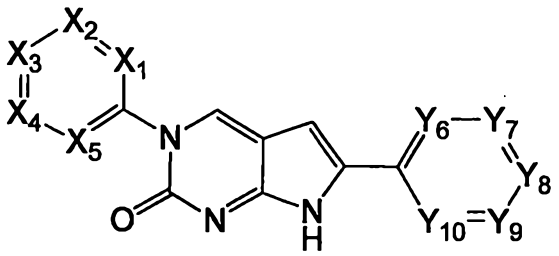
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

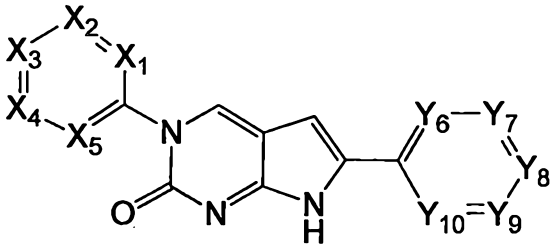
IA



(IA)、

# 申請專利範圍

1. 一種化合物，其具有下式：



(IA),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中

$X_1$ 爲 $CR^1$；$X_2$ 爲 $CR^2$；$X_3$ 爲 $CR^3$；$X_4$ 爲 $CR^4$；$X_5$ 爲 $CR^5$；

$Y_6$ 爲 $CR^6$ 或 N；$Y_7$ 爲 $CR^7$；$Y_8$ 爲 $CR^8$ 或 N；$Y_9$ 爲 $CR^9$；$Y_{10}$ 爲 $CR^{10}$ 或 N；

$R^1$、$R^2$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$ 及 $R^{10}$ 各獨立地選自(a)氫、(b)F、(c)Cl、(f)-$CF_3$、(h)-$CFH_2$、(i)-$OCF_3$、(j)-$OCF_2H$、(l)-$OCH_3$、(m)-CN、(o)-$NO_2$、(p)-$NR^{11}R^{11}$、(q)-$NR^{11}C(O)R^{11}$、(s)-$OR^{11}$、(u)-$CO(C_1\text{-}C_8$ 烷基)、(v)-$COR^{11}$、(x)-$S(O)_pR^{11}$、(y)-$NR^{11}S(O)_pR^{11}$、(z)-$SR^{11}$、(aa)-$SCF_3$、(dd)-$(OCH_2CH_2)_tR^{11}$、(ee)-$(OCH_2CH_2)_tOR^{11}$、(ff)-$C_1\text{-}C_8$ 烷基、(gg)-$C_2\text{-}C_8$ 烯基、(ll)-3-14 員飽和的或芳族的含有一或多個選自由氮及氧所組成群組之雜原子的雜環、及(mm)-3-14 員飽和的碳環；

其中(ff)、(gg)、(ll)、及(mm)之各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，其中選自 $R^6$、$R^7$、及 $R^8$ 的兩個取代基與附接至彼之碳原子一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環或(b)

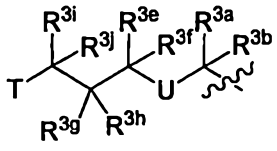
-3-7 員飽和的含有一或多個氧原子的雜環；其中(a)至(b)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

各 $R^{11}$ 係獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(f)-$OCF_3$、(g)-$OCF_2H$、(i)-$OCH_3$、(j)-$OR^{12}$、(l)-CN、(m)-$NO_2$、(n)-$CONH_2$、(o)-$CONR^{12}R^{12}$、(p)-$COCH_3$、(q)-$S(O)_pCH_3$、(s)-$SR^{12}$、(u)-$C(O)OR^{12}$、(x)-$NR^{12}C(O)R^{12}$、(aa)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(bb)-$C_2$-$C_8$ 烯基、(dd)-鹵烷基、(ee)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的含有一或多個氧原子之雜環)、(ff)-($C_1$-$C_8$ 烷基)-(3-14 員飽和的碳環)、(gg)-3-14 員飽和的或芳族的含有一或多個氮原子之雜環、(hh)-3-14 員飽和的碳環、及(ii)-$(C=NH)NR^{12}R^{12}$；

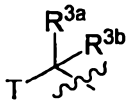
其中(aa)、(bb)、(dd)、(ee)、(ff)、(gg)、及(hh)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，兩個 $R^{11}$ 取代基一起形成(b)-3-7 員飽和的含有一或多個氮原子之雜環，其中(b)係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

$R^3$ 係選自：




及




；

其中 $R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、$R^{3j}$、$R^{3k}$、及 $R^{3l}$ 各獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(k)-$C(O)R^{11}$、(q)-C(O)OH、(s)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(t)-$C_2$-$C_8$ 烯基、及(x)-3-14 員芳族的碳環；

其中(s)、(t)、及(x)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取

代；

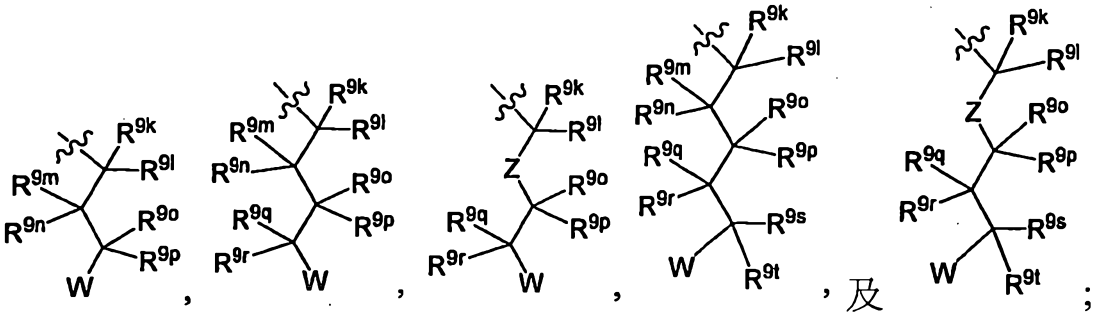
或者，選自 $R^{3a}$ 及 $R^{3b}$、$R^{3c}$ 及 $R^{3d}$、$R^{3e}$ 及 $R^{3f}$、$R^{3g}$ 及 $R^{3h}$、$R^{3i}$ 及 $R^{3j}$、以及 $R^{3k}$ 及 $R^{3l}$ 之一或多對取代基與附接至彼之碳原子一起形成(a)-3-7 員飽和的碳環；

或者，其中於不同的碳原子上之選自 $R^{3a}$、$R^{3b}$、$R^{3c}$、$R^{3d}$、$R^{3e}$、$R^{3f}$、$R^{3g}$、$R^{3h}$、$R^{3i}$、$R^{3j}$、$R^{3k}$ 及 $R^{3l}$ 的兩個取代基與附接至彼之介入(intervening)原子一起形成(a)-3-7 員飽和的或不飽和的碳環或(b)-3-7 員飽和的或不飽和的含有一或多個選自由氮、氧及硫所組成群組之雜原子之雜環；

U 係 $-NR^{11}-$；

T 係選自 $-NR^{11}R^{11}$、$-NR^{11}(C=NR^{11})NR^{11}R^{11}$ 及 $-OR^{11}$；

$R^9$ 係選自：




其中 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 各獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(g)$-OCH_3$、(j)$-OR^{11}$、(r)$-C_1$-$C_8$ 烷基、(s)$-C_2$-$C_8$ 烯基、及(w)-3-14 員飽和的碳環；

其中(r)及(w)各者係任意地經一或多個 $R^{12}$ 取代；

或者，選自 $R^{9k}$ 及 $R^{9l}$、$R^{9m}$ 及 $R^{9n}$、$R^{9o}$ 及 $R^{9p}$、$R^{9q}$ 及 $R^{9r}$、以及 $R^{9s}$ 及 $R^{9t}$ 之一或多對取代基與附接至彼之碳

原子一起形成(a)3-7 員飽和的碳環、或(c)外向(exo)碳-碳雙鍵；

或者，於不同碳原子上之選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 的兩個取代基與附接至彼之介入原子一起形成(a)-3-7 員飽和的碳環或(b)-3-7 員飽和的含有一或多個氧原子之雜環；

或者，於兩個相鄰碳原子上之選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 的兩個取代基與該等相鄰碳原子間之鍵一起形成未經取代的碳-碳雙鍵；

Z 係選自-O-及-$S(O)_p$-；

W 係選自-$NR^{11}R^{11}$、-$NR^{11}(CO)OR^{11}$、-$NR^{11}(C{=}NR^{11})NR^{11}R^{11}$、及-$OR^{11}$；

$R^{12}$ 係獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-OH、(e)-($C_1$-$C_8$ 烷基)OH、(g)-$OCH_3$、(j)-O($C_1$-$C_8$ 烷基)、(k)-CN、(n)C(O)NH($C_1$-$C_8$ 烷基)、(r)-$S(O)_pCH_3$、(t)-S($C_1$-$C_8$ 烷基)、(u)-C(O)OH、(v)-C(O)O($C_1$-$C_8$ 烷基)、(x)-NHC(O)($C_1$-$C_8$ 烷基)、(z)-$NH_2$、(aa)-NH($C_1$-$C_8$ 烷基)、(cc)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(dd)-$C_2$-$C_8$ 烯基、(ii)-3-14 員飽和的含有一或多個氧原子之雜環、(jj)-3-14 員飽和的碳環、(kk)-$(C{=}NH)NH_2$、(ll)-$C(=NH)NH_2$、(mm)-C(O)$R^{13}$、(nn)=O、及(oo)=$NR^{13}$；

其中(aa)、(cc)、(dd)、(ii)、(jj)、(kk)、(ll)、(mm)、(nn)、及(oo)各者係任意地經一或多個 $R^{13}$ 取代；

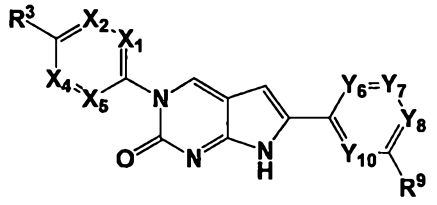
$R^{13}$ 係獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-$C_1$-$C_8$ 烷基、

(f)-鹵烷基、(g)-OH、(h)-$OC_1$-$C_8$烷基、(l)-$OCH_3$、(o)-$NH_2$、及(r)-$S(O)_pC_1$-$C_8$烷基；

p係0、1、或2；及

t係0。

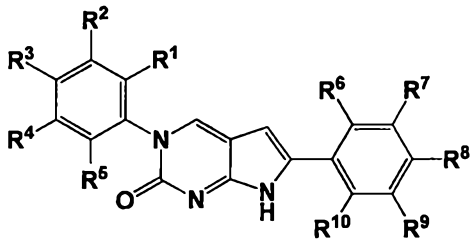
2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其具有下式：



(II),

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

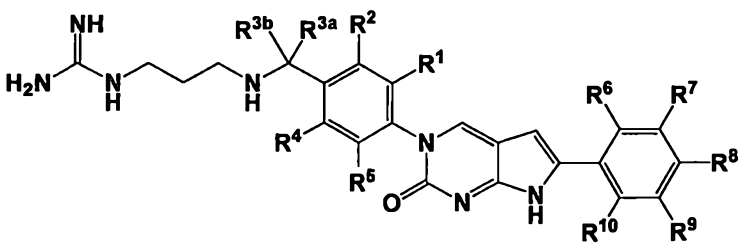
3. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其具有下式：



(III)、

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

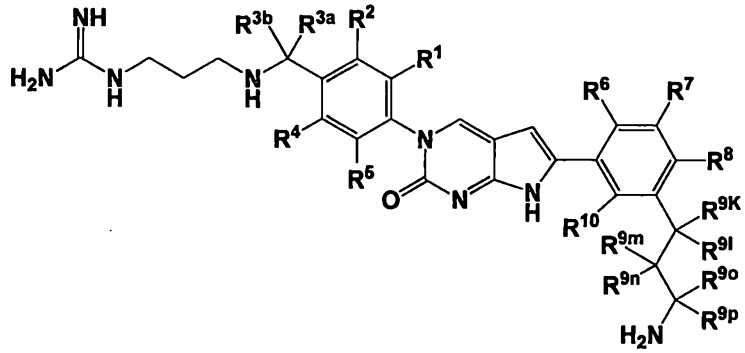
4. 根據申請專利範圍第3項之化合物，其具有下式：



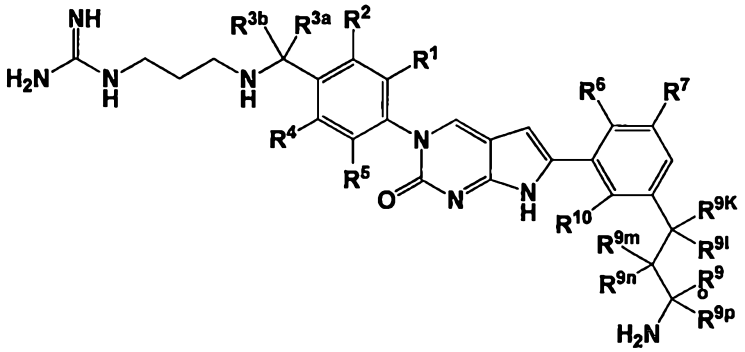
(IV)、

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

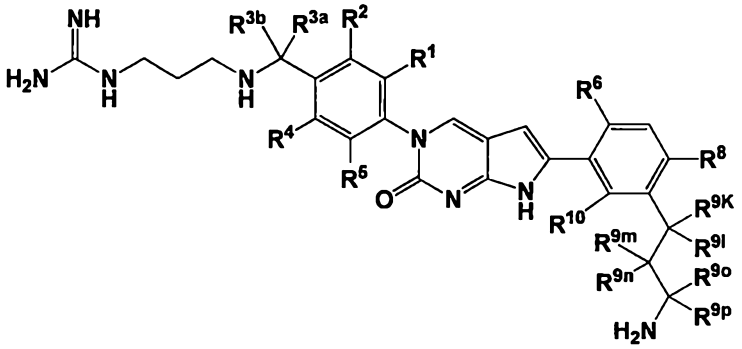
5. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其具有選自下列者之式：



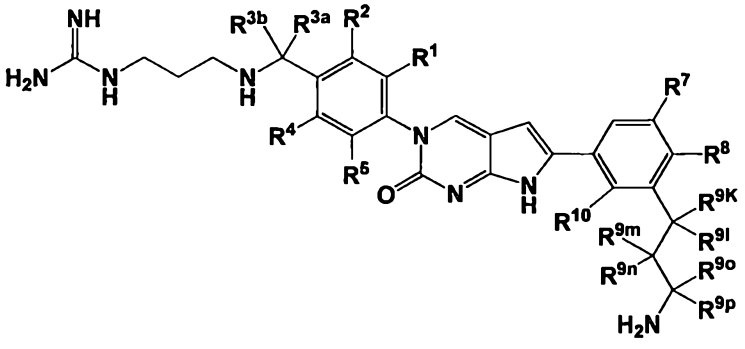
(V)、



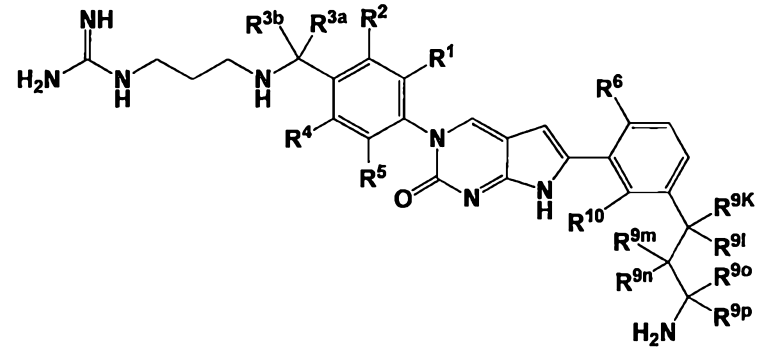
(VI)、



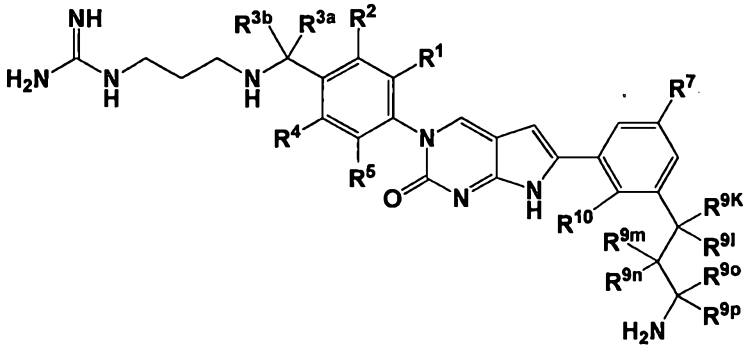
(VII)、



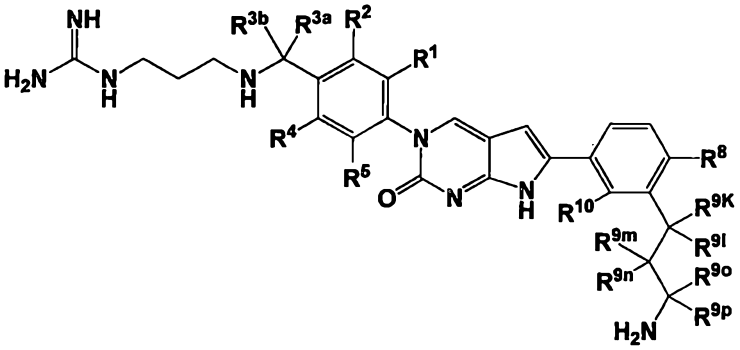
(VIII)、



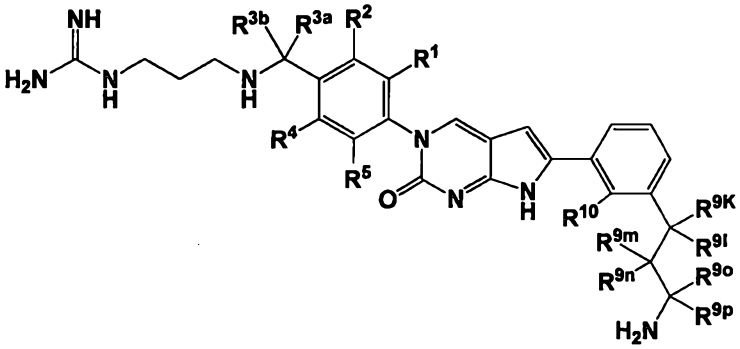
(IX)、



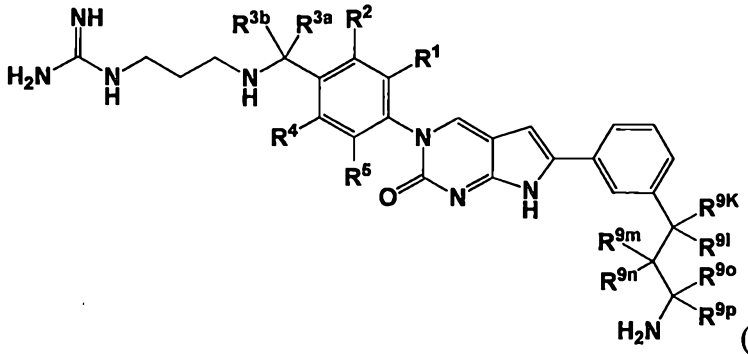
(X)、



(XI)、



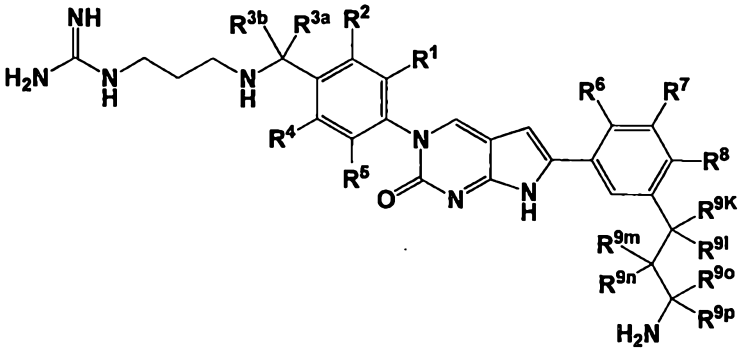
(XXa)、及



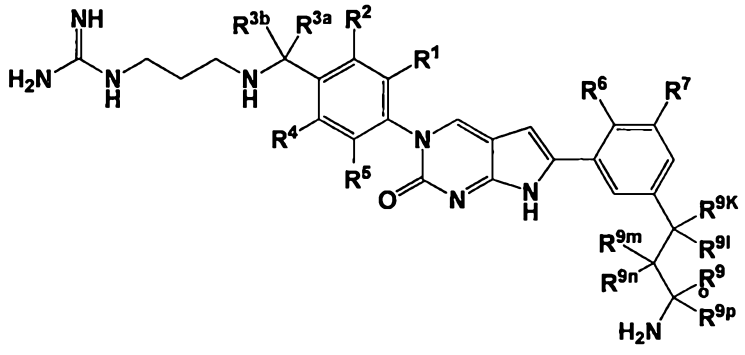
(XXa1)

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

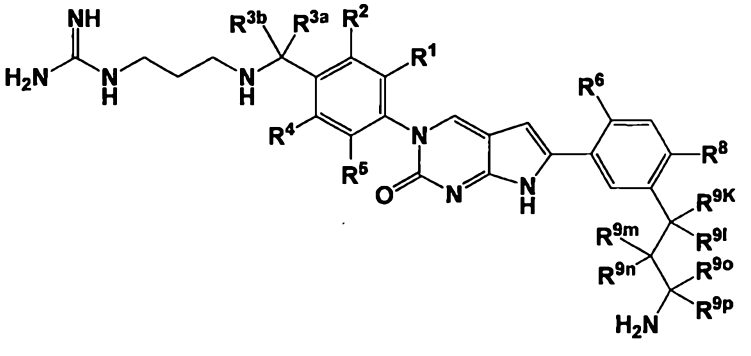
6. 根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其具有選自下列者之式：



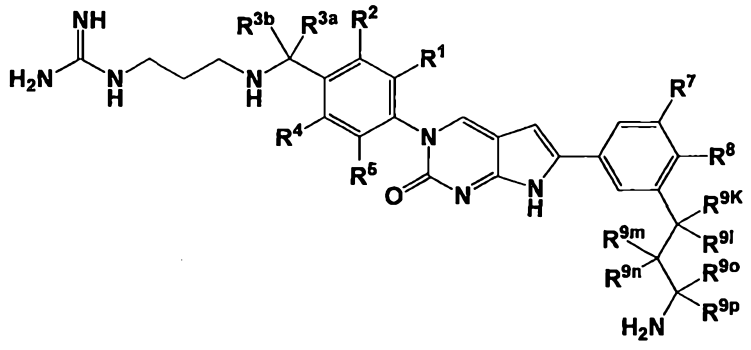
(Va)、



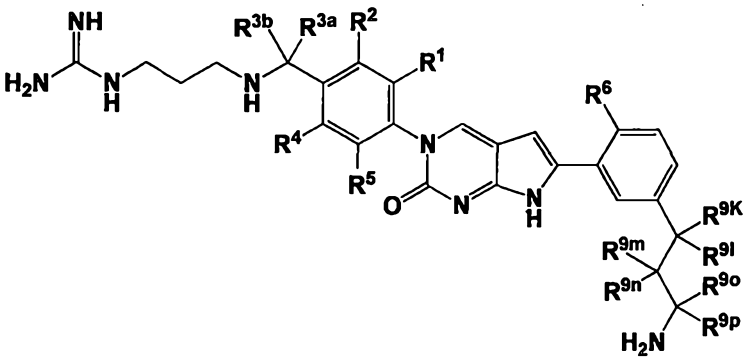
(VIa)、



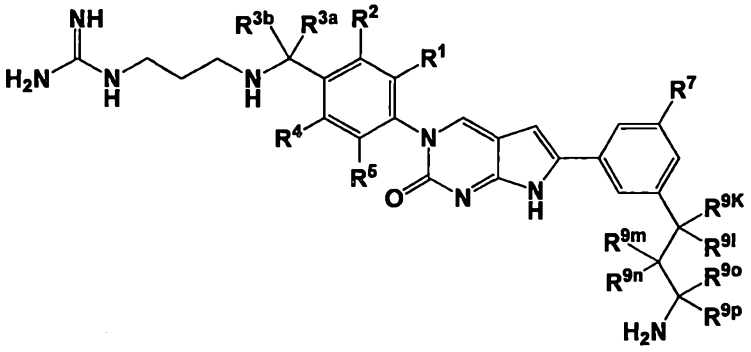
(VIIa)、



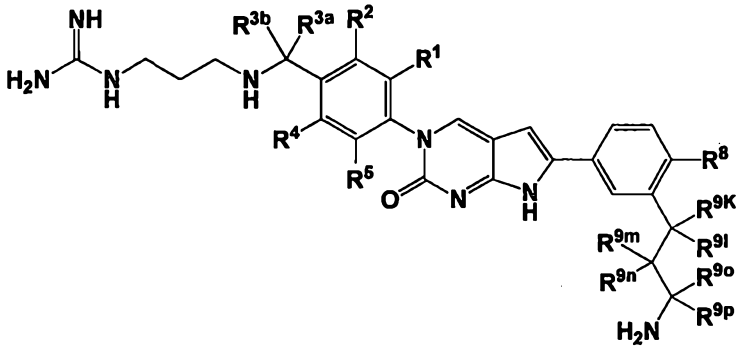
(VIIIa) 、



(IXa) 、



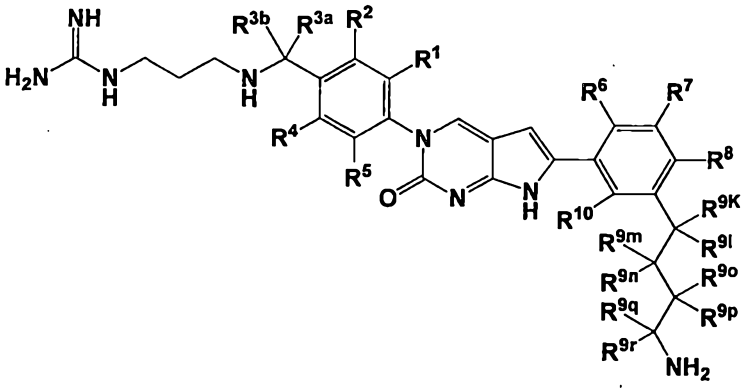
(Xa) 、及



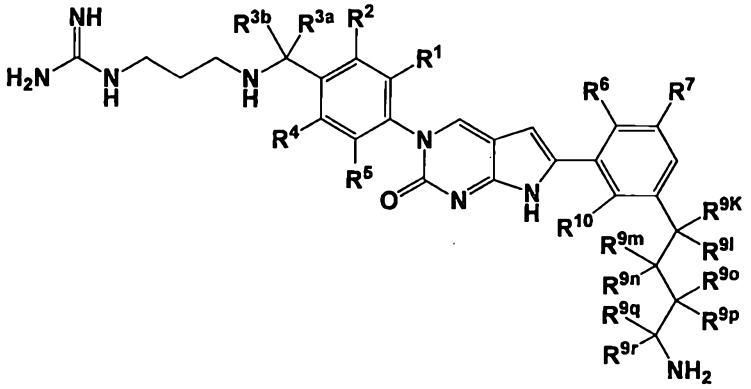
(XIa)

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

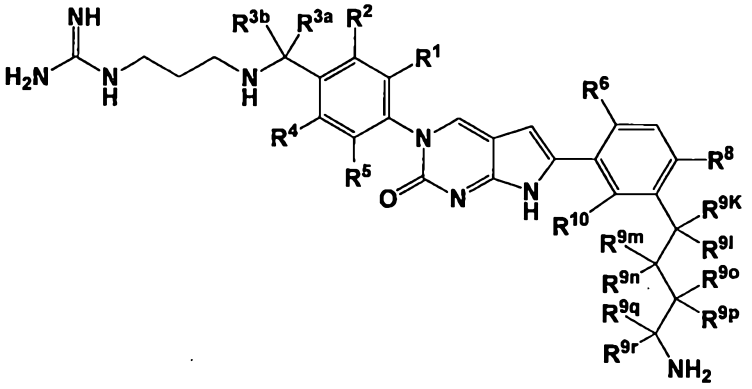
7. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其具有選自下列者之式：



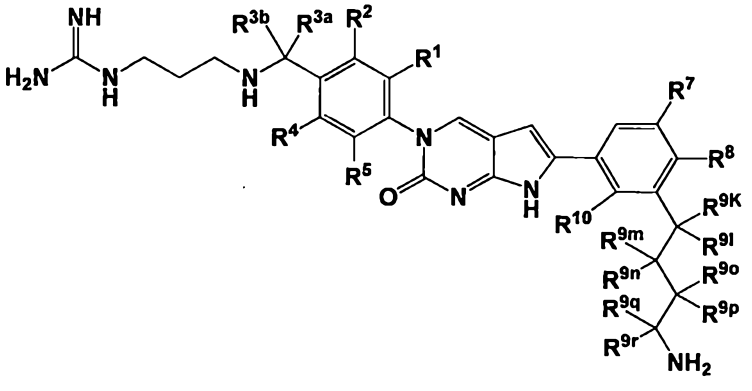
(XII)、



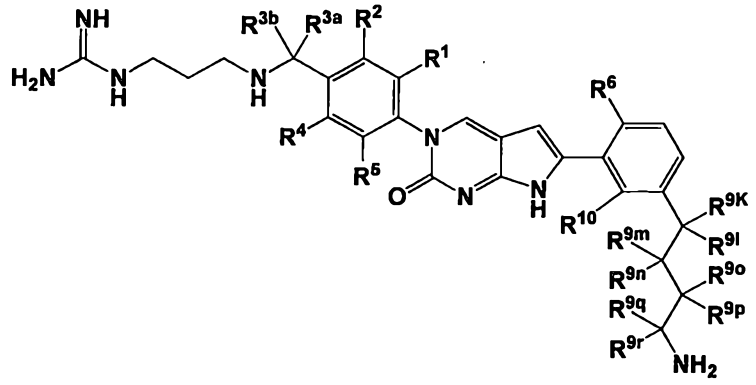
(XIII)、



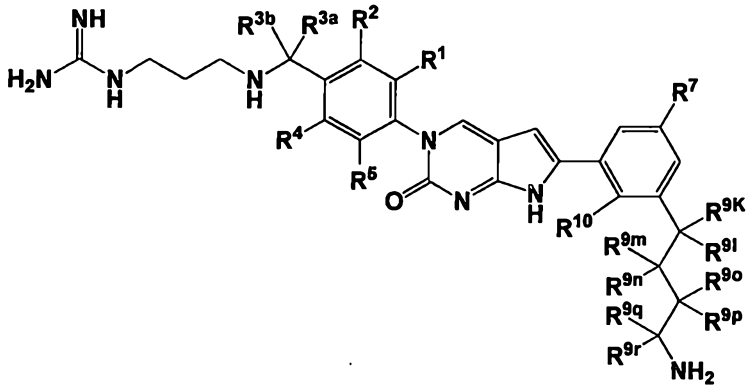
(XIV)、



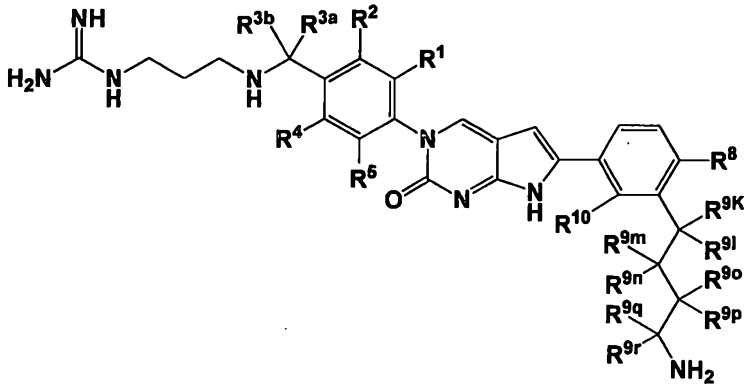
(XV)、



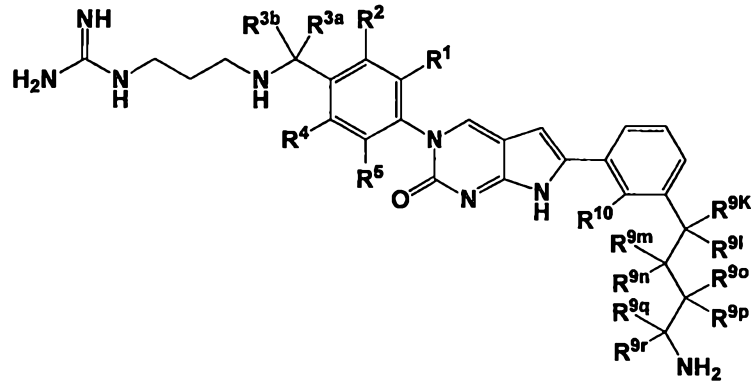
(XVI)、



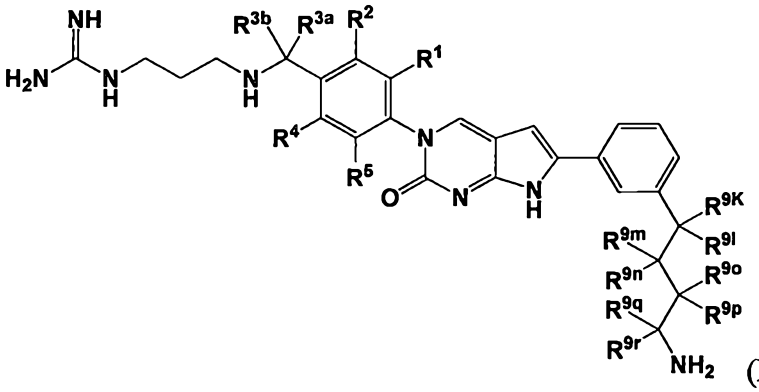
(XVII)、



(XVIII)、



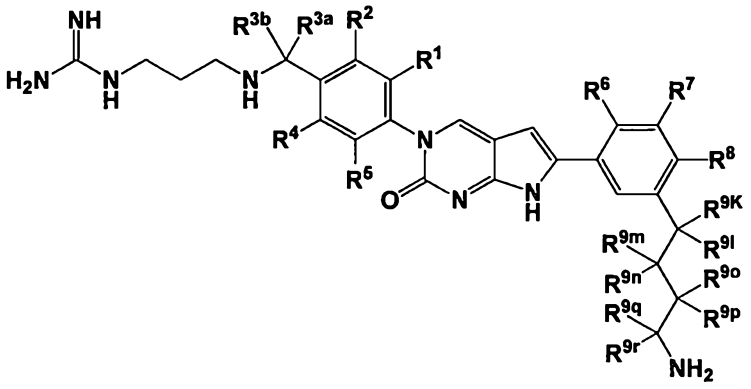
(XXb)、及



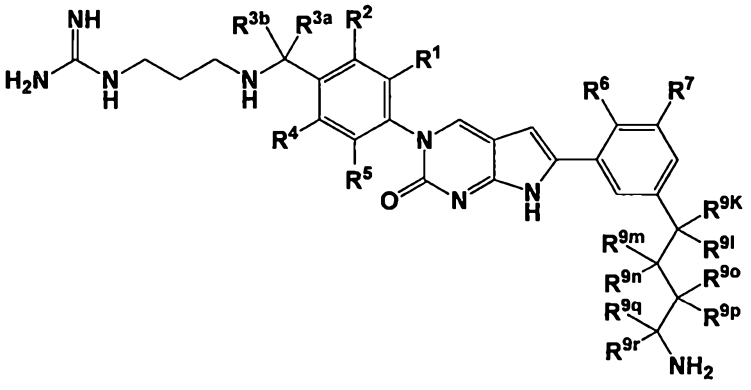
(XXb1)

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

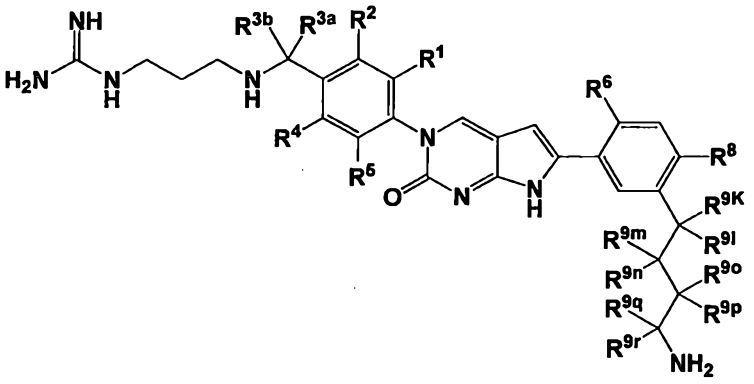
8. 根據申請專利範圍第 7 項之化合物，其具有選自下列者之式：



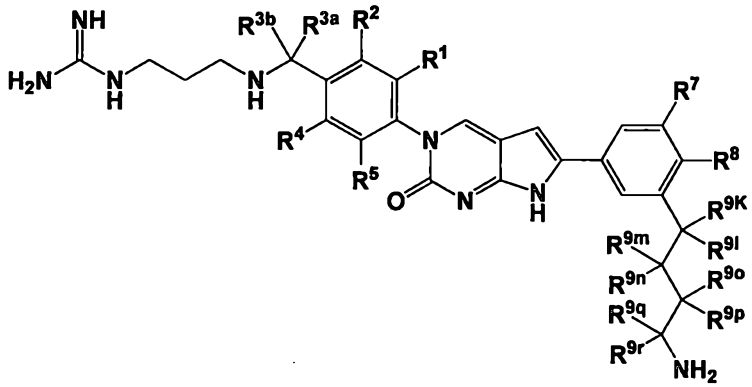
(XIIa)、



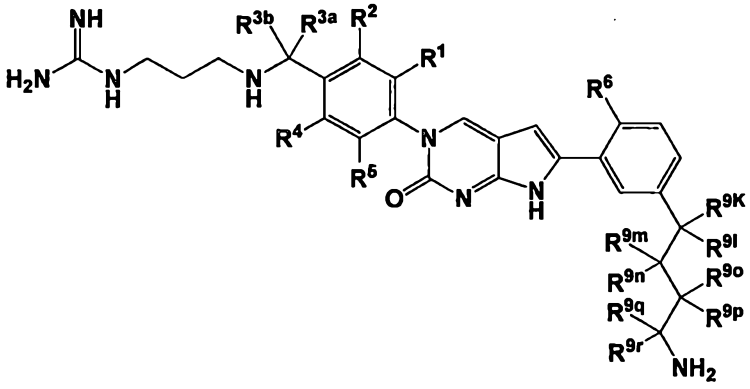
(XIIIa)、



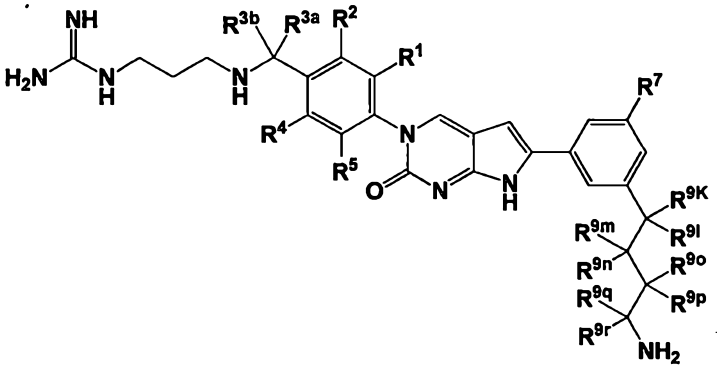
(XIVa)、



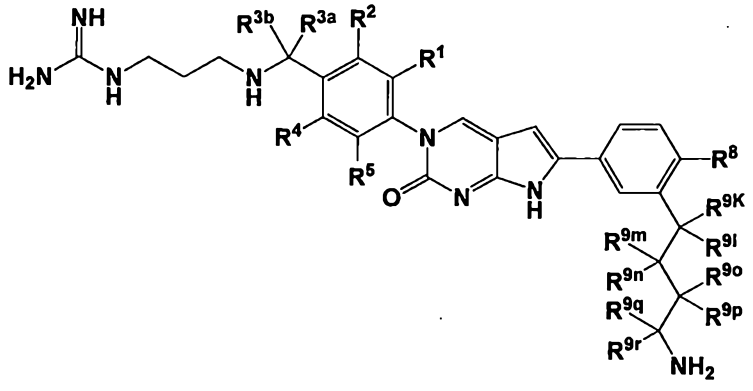
(XVa)、



(XVIa)、



(XVIIa)、及



(XVIIIa)

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

9. 根據申請專利範圍第 1-8 項中任一項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 的至少一個取代基不爲氫。

10. 根據申請專利範圍第 1-8 項中任一項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 的至少兩個取代基不爲氫。

11. 根據申請專利範圍第 1-8 項中任一項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 $R^1$、$R^2$、$R^4$ 及 $R^5$ 係各獨立地選自氫及氟。

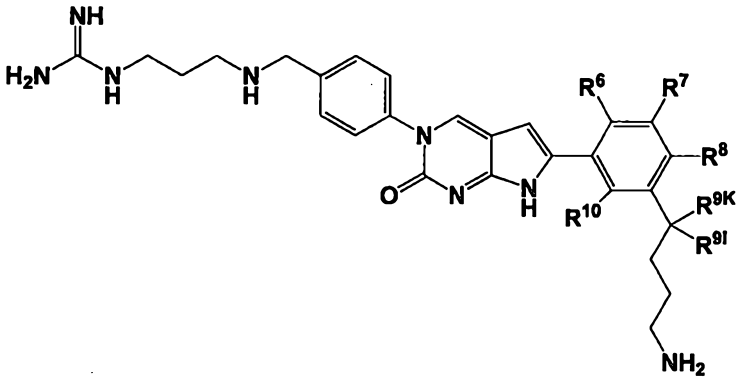
12. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 $R^1$、$R^2$、$R^4$、及 $R^5$ 各爲氫。

13. 根據申請專利範圍第 1-8 項中任一項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 $R^{3a}$ 及 $R^{3b}$ 各獨立地選自(a)氫、(b)F、

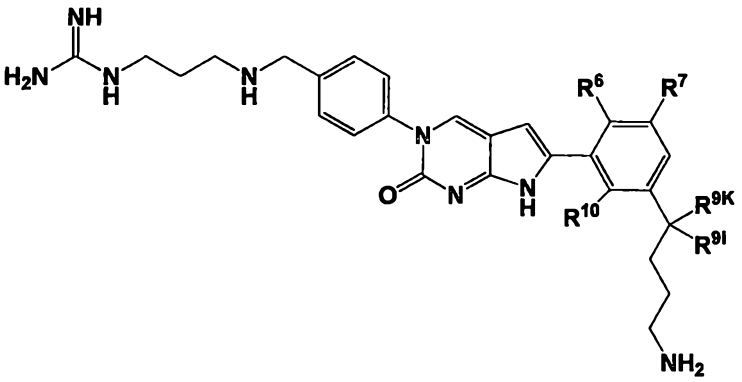
(c)Cl、(d)-$CH_3$、(e)-$CF_3$、(f)-$CF_2H$、及(g)-$CFH_2$。

14. 根據申請專利範圍第 13 項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 $R^{3a}$ 及 $R^{3b}$ 各爲氫。

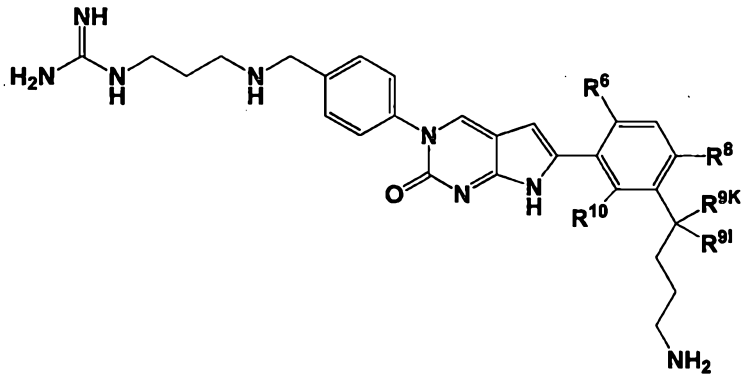
15. 根據申請專利範圍第 7 項之化合物，其具有選自下列者之式：



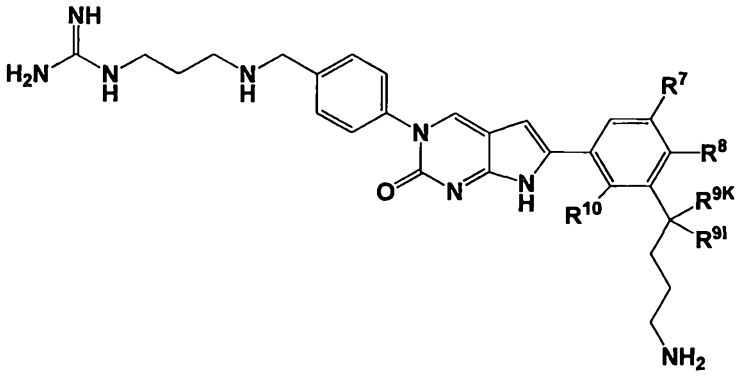
(A1)、



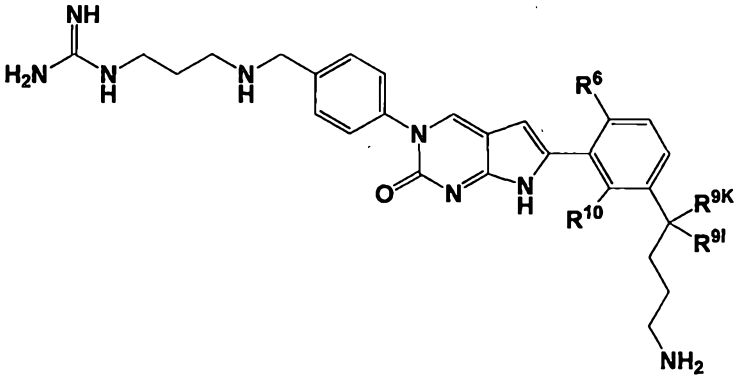
(A2)、



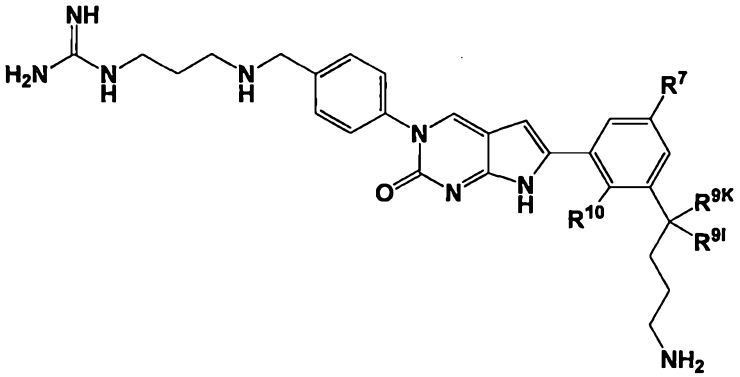
(A3)、



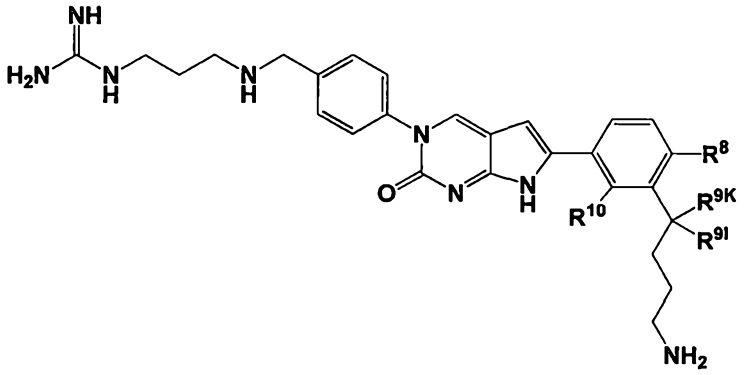
(A4)、



(A5)、



(A6)、及

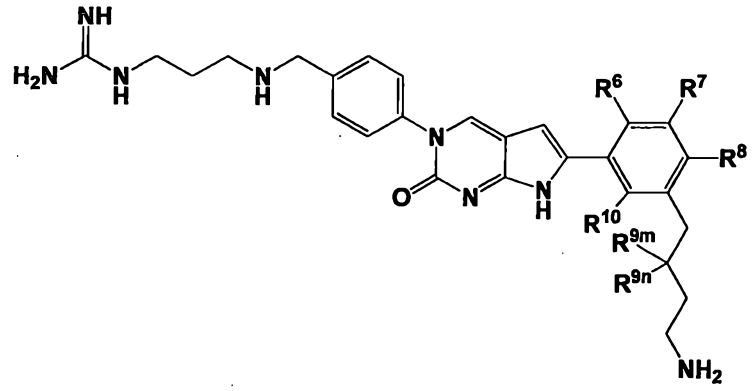


(A7)、

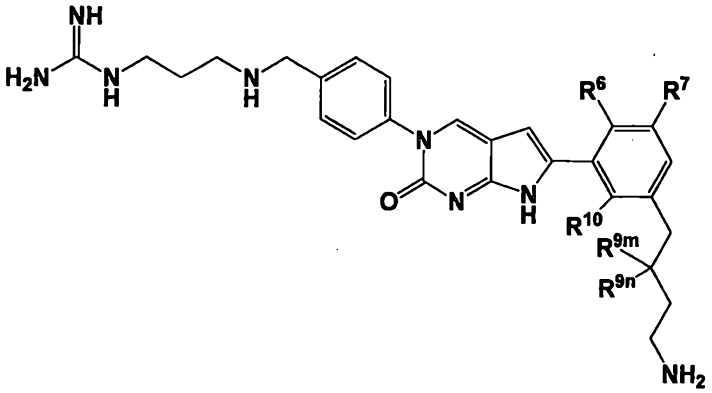
或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

16. 根據申請專利範圍第 7 項之化合物，其具有選自

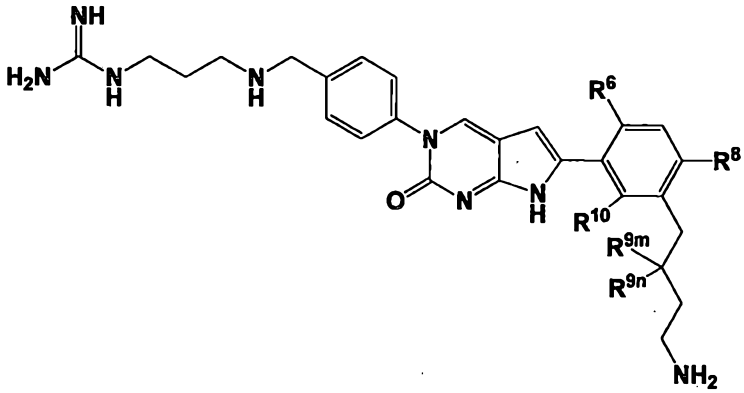
下列者之式：



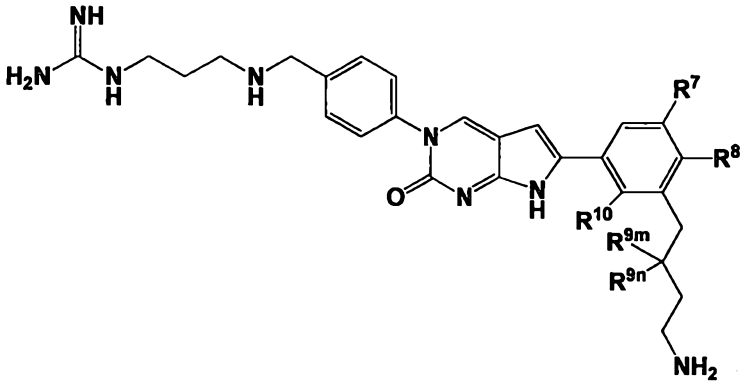
(B1)、



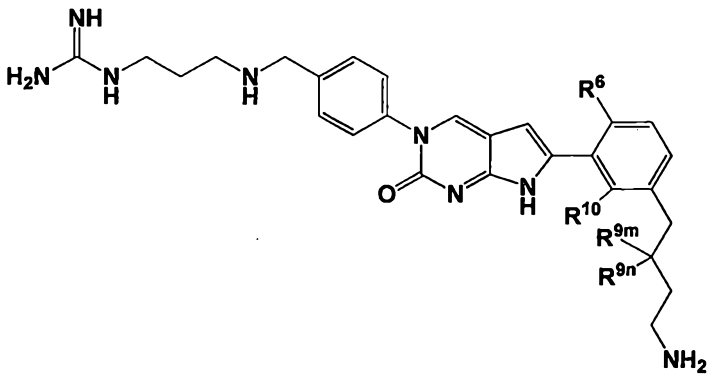
(B2)、



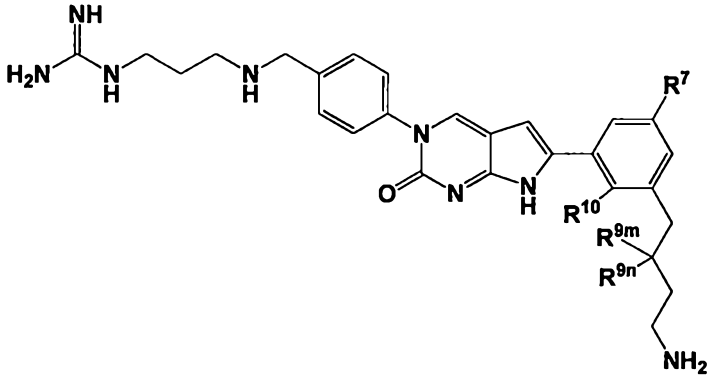
(B3)、



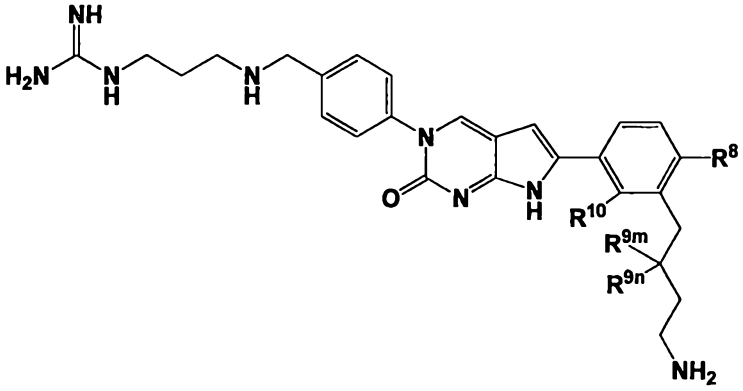
(B4)、



(B5)、



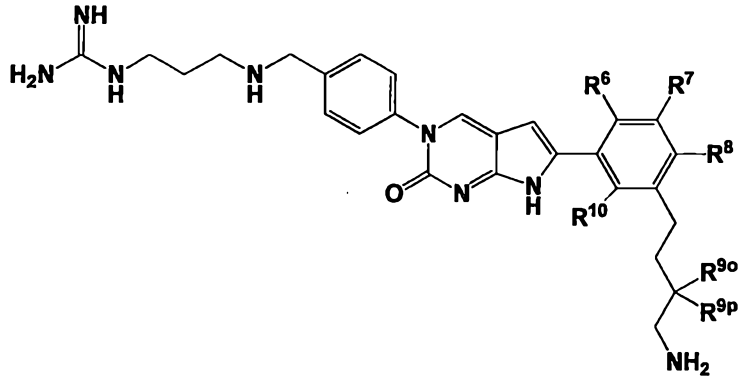
(B6)、及



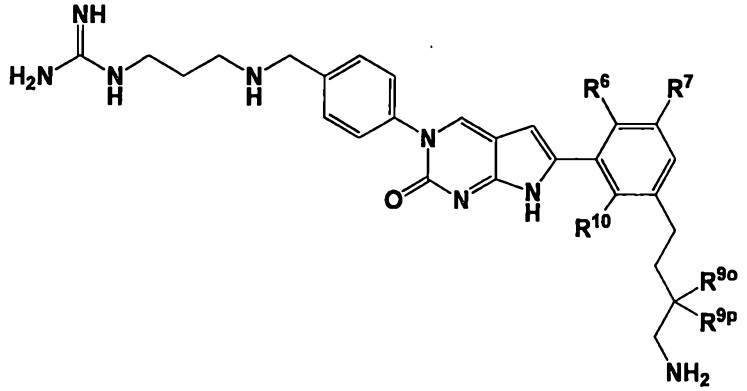
(B7)、

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

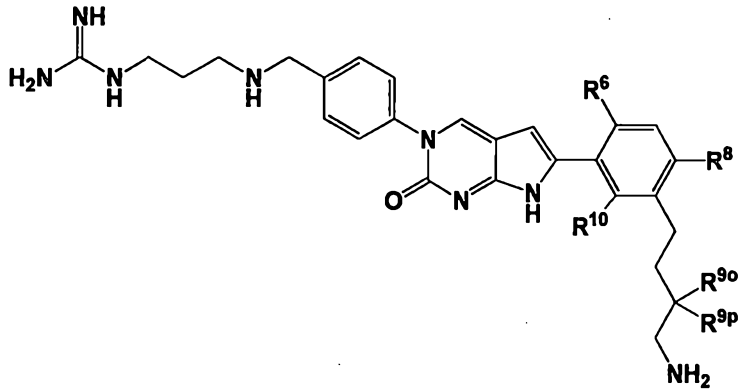
17. 根據申請專利範圍第 7 項之化合物，其具有選自下列者之式：



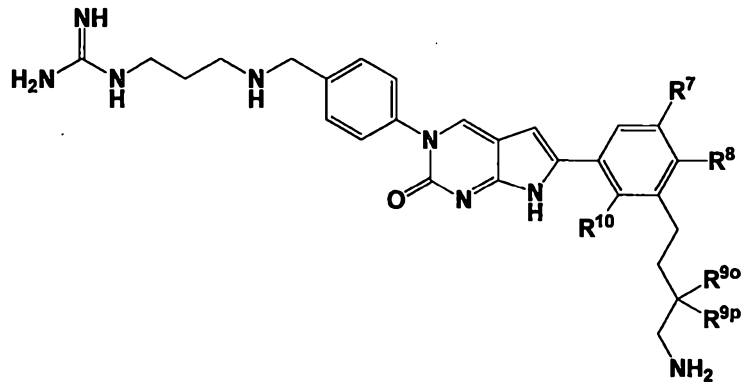
(C1)、



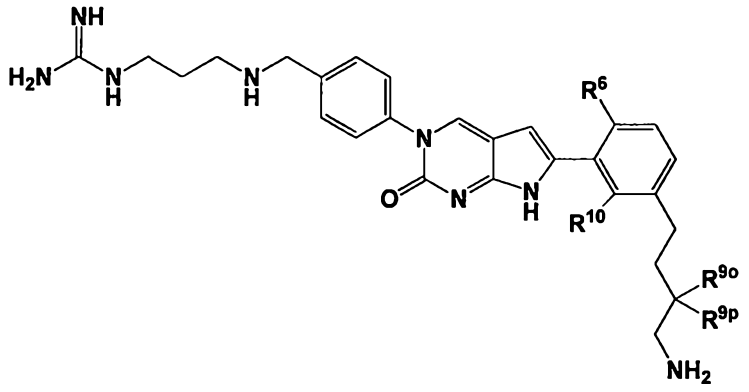
(C2)、



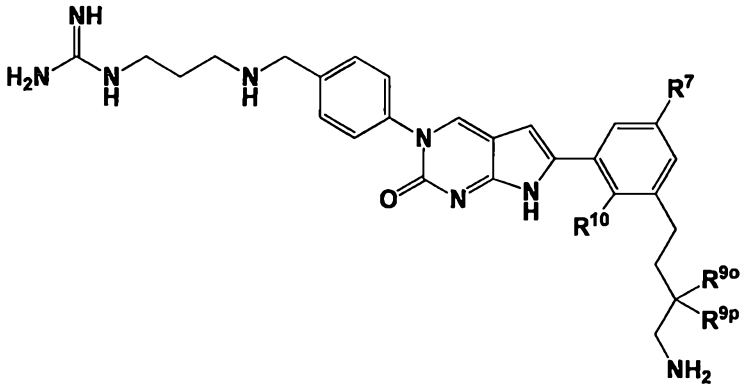
(C3)、



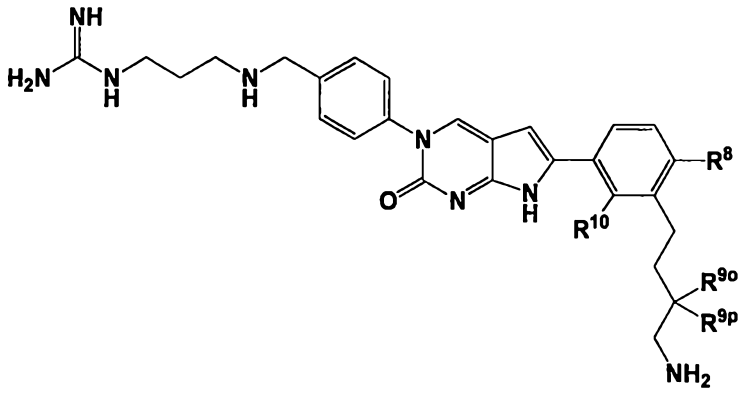
(C4)、



(C5)、



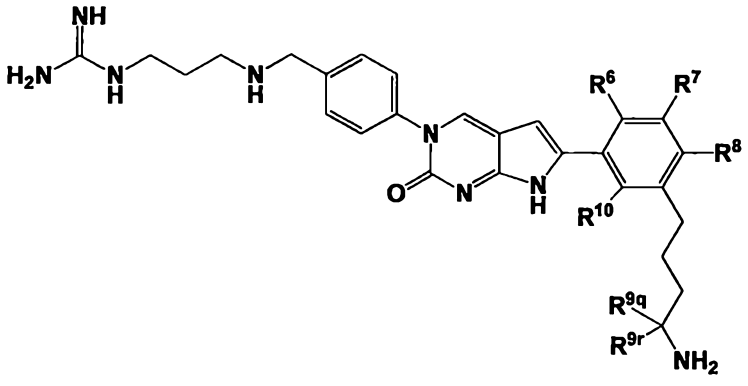
(C6)、及



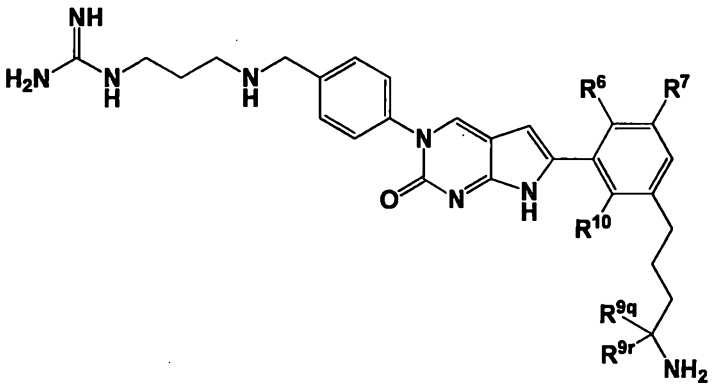
(C7)、

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

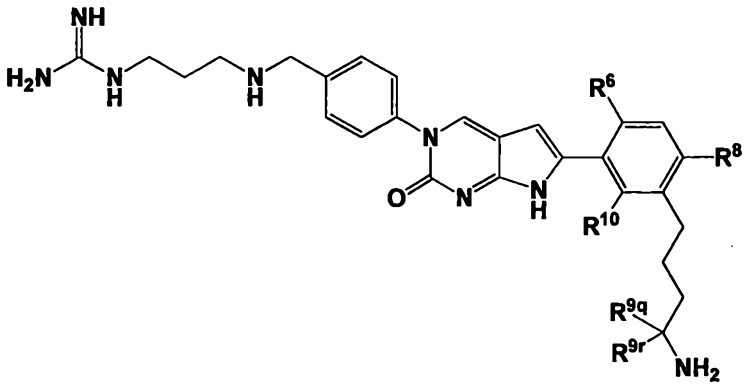
18. 根據申請專利範圍第 7 項之化合物，其具有選自下列者之式：



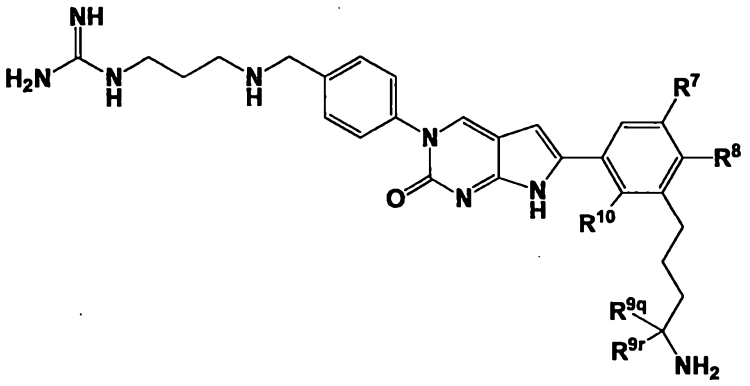
(D1)、



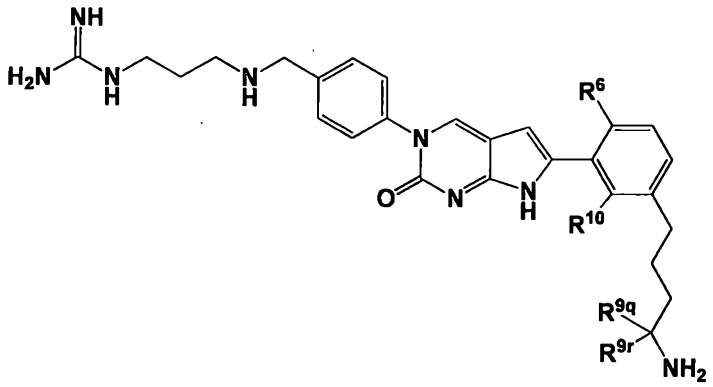
(D2)、

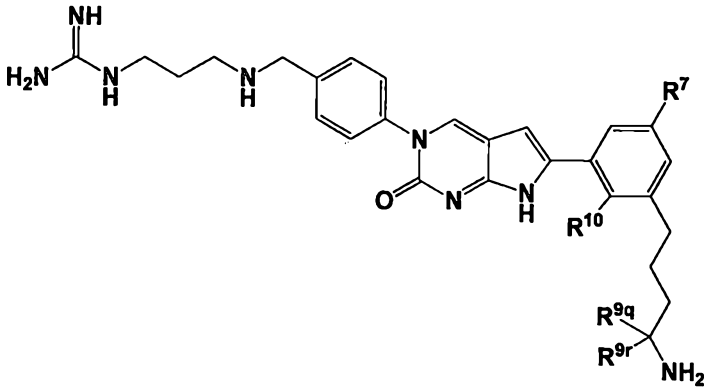


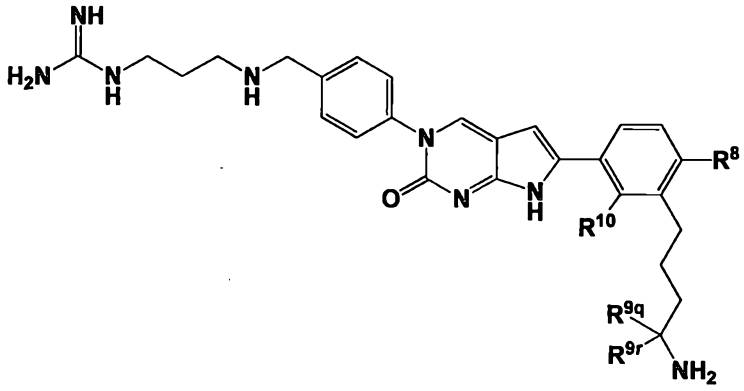
(D3)、



(D4)、

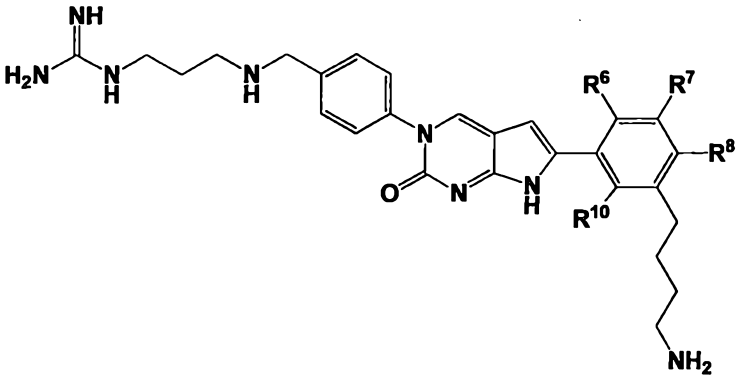

(D5)、


(D6)、及

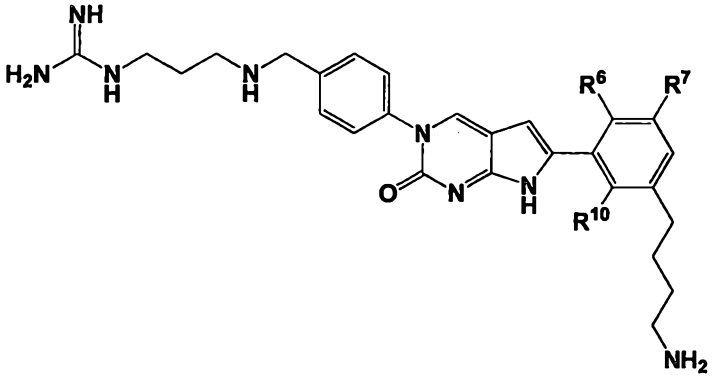

(D7)、

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

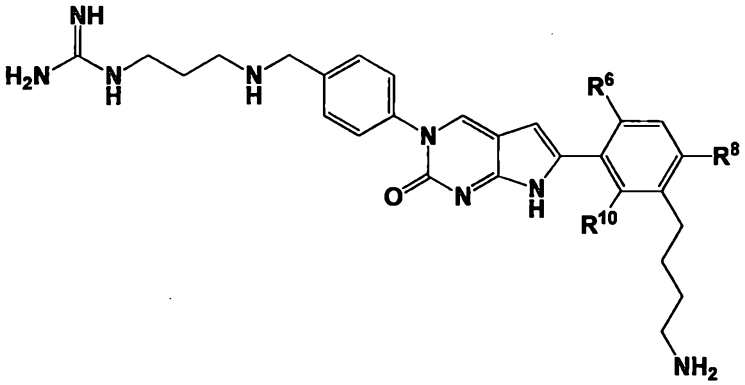
19. 根據申請專利範圍第 7 項之化合物，其具有選自下列者之式：



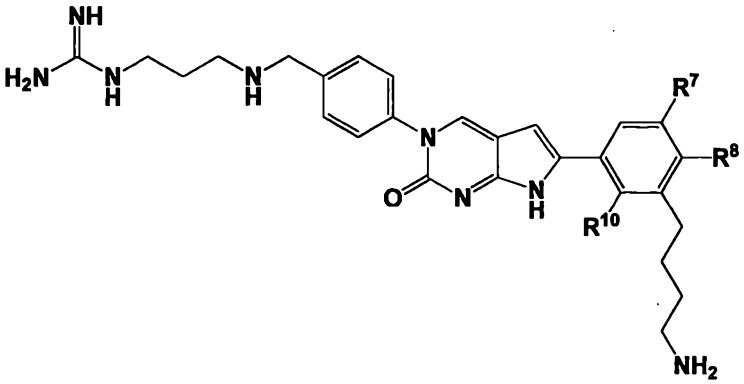
(E1)、



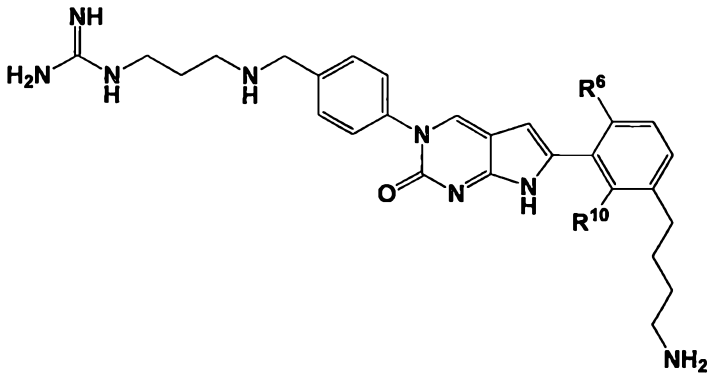
(E2)、

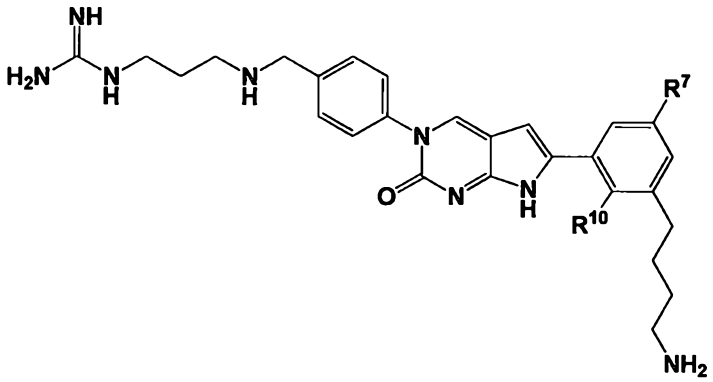


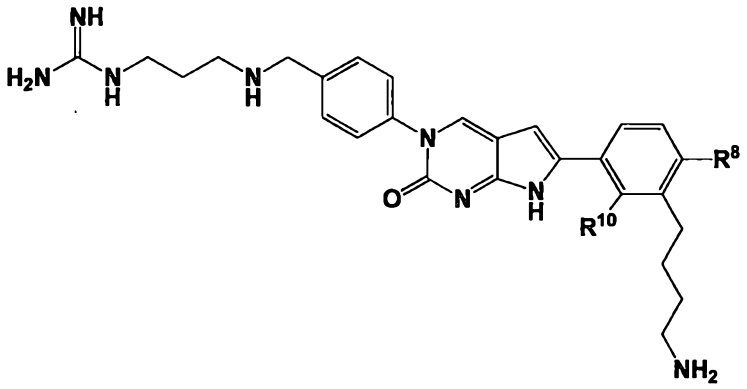
(E3)、



(E4)、

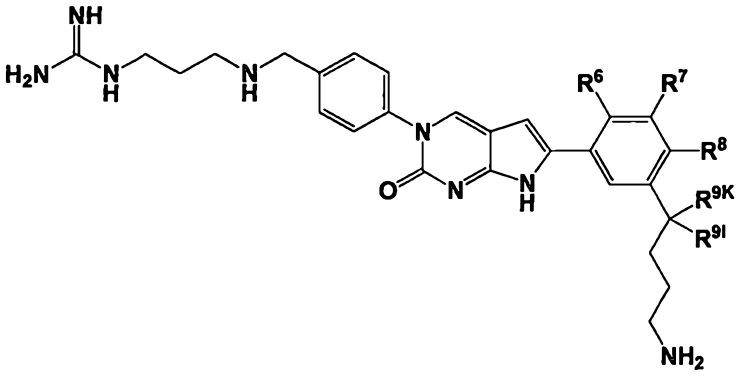

(E5)、


(E6)、及

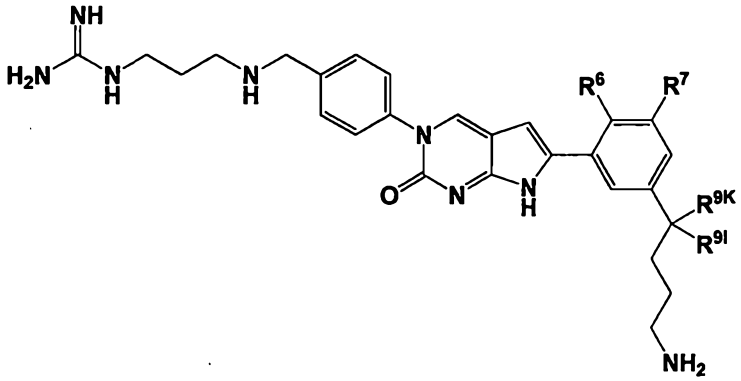

(E7)、

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

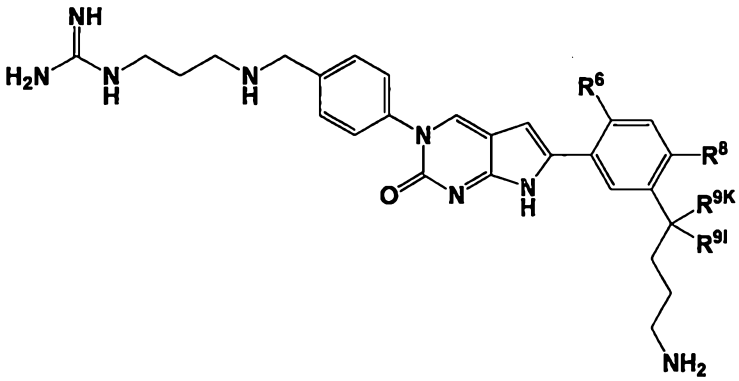
20. 根據申請專利範圍第 15 項之化合物，其具有選自下列者之式：



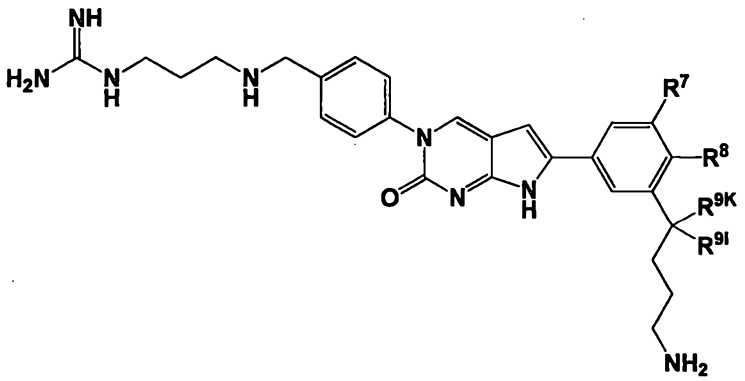
(A1a) 、



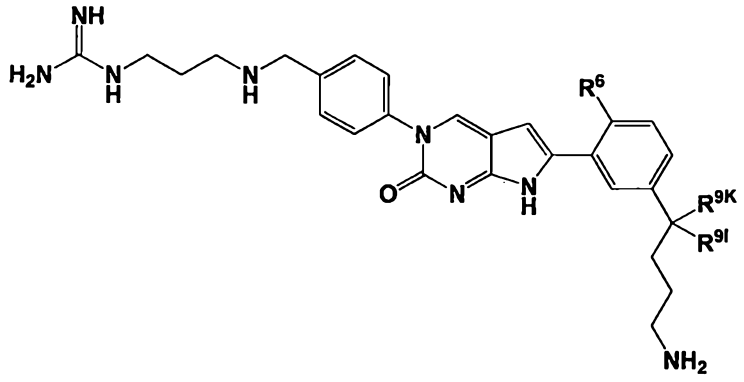
(A2a) 、



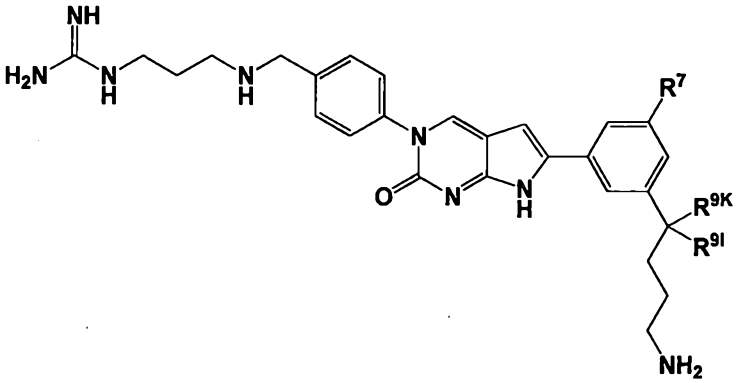
(A3a) 、



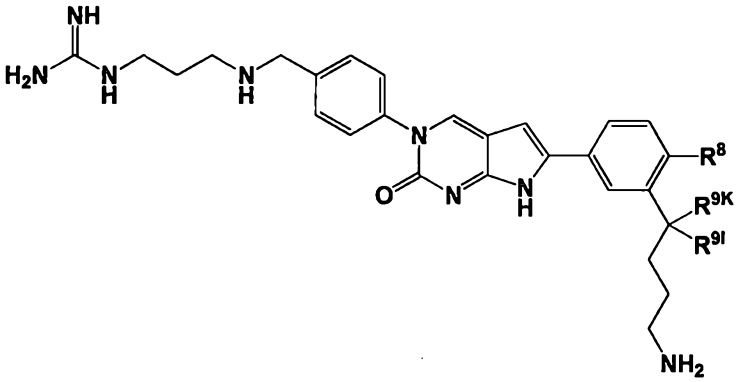
(A4a) 、



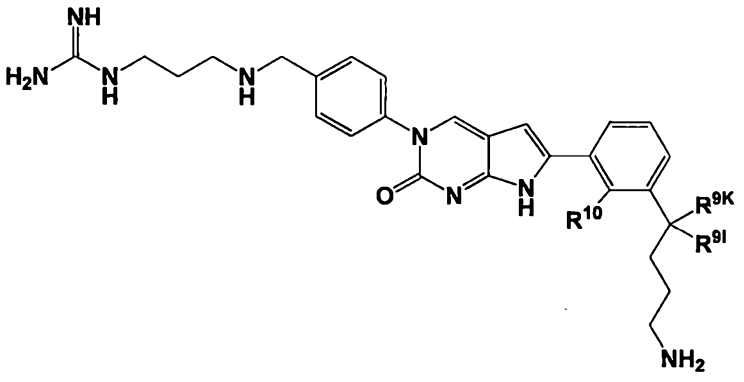
(A5a)、



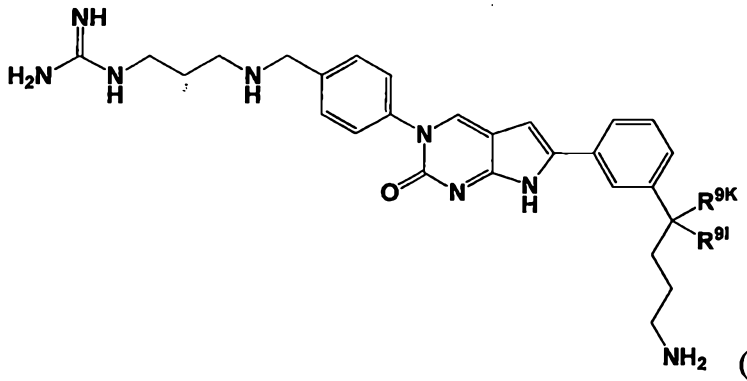
(A6a)、



(A7a)、



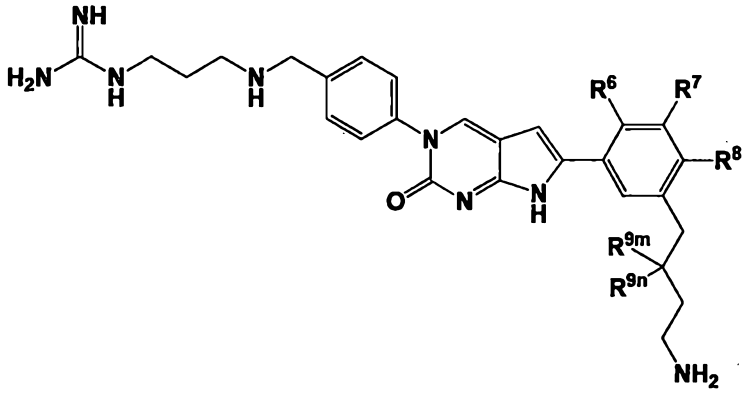
(A8a)、及



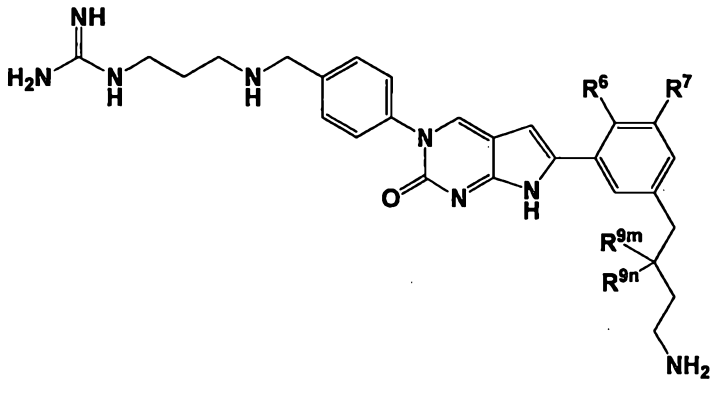
(A9a)

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

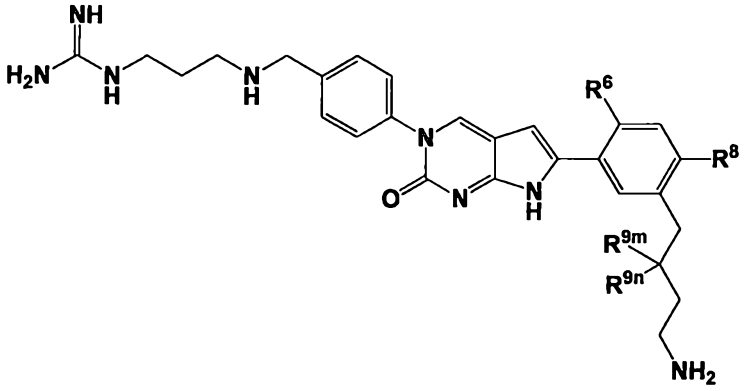
21. 根據申請專利範圍第 16 項之化合物，其具有選自下列者之式：



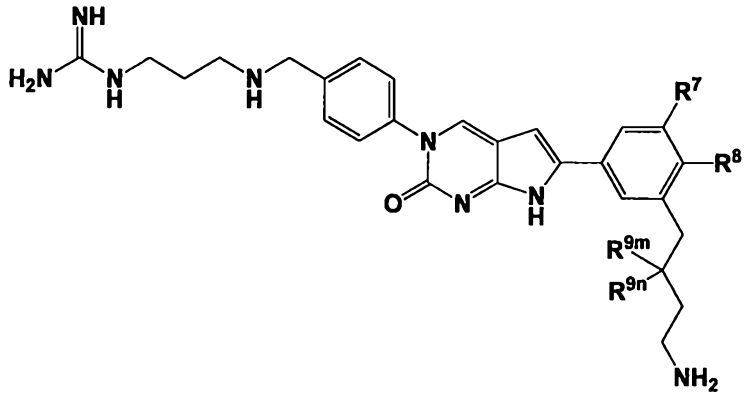
(B1a)、



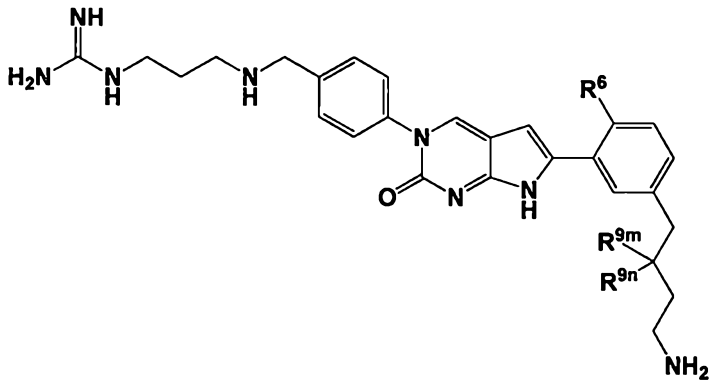
(B2a)、



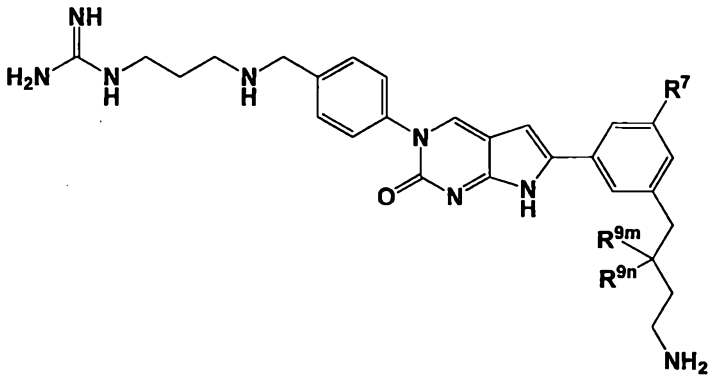
(B3a) 、



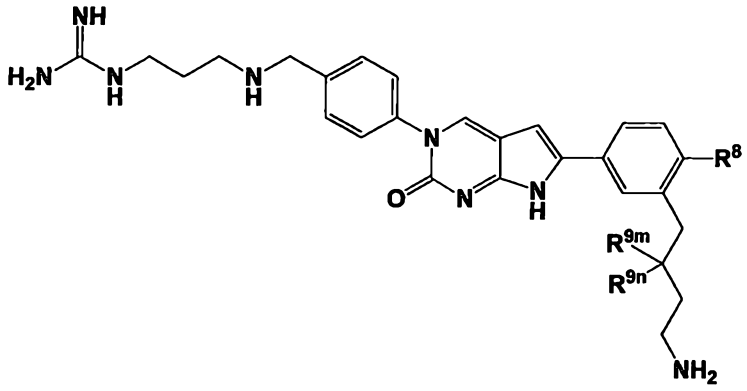
(B4a) 、



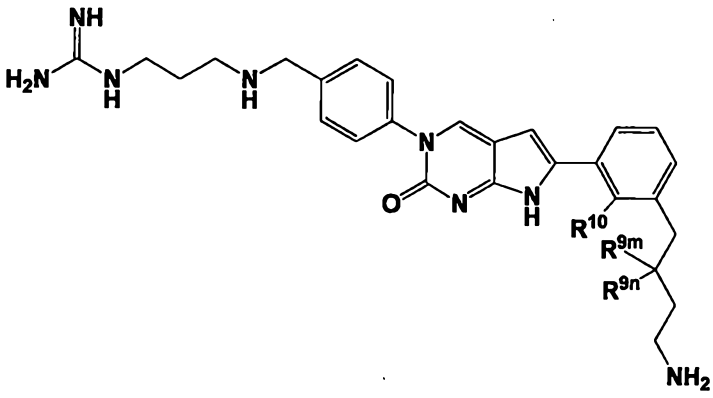
(B5a) 、



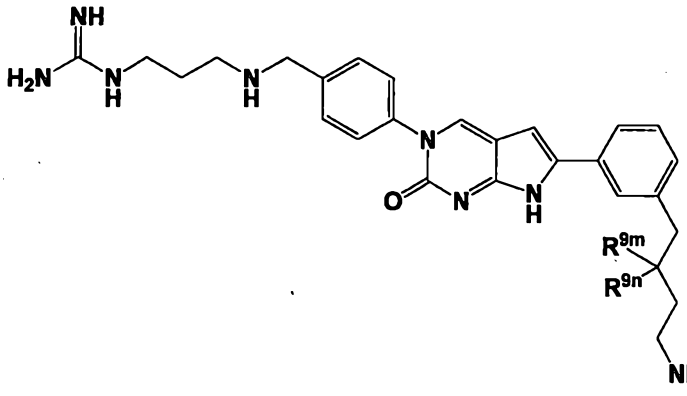
(B6a) 、



(B7a)、



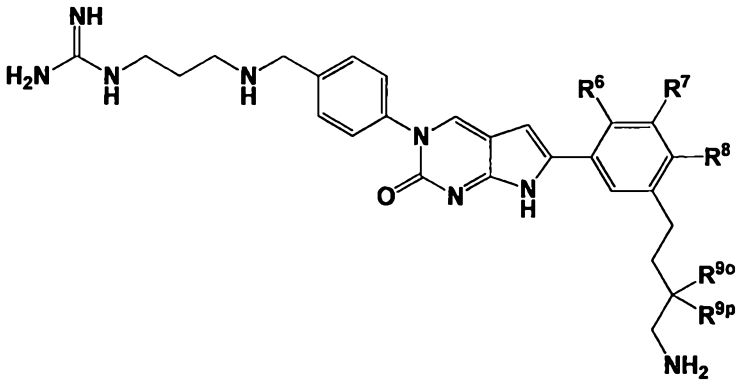
(B8a)、及



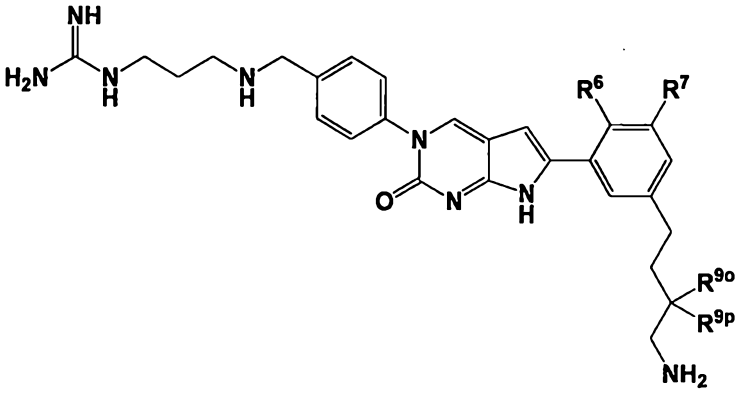
(B9a)

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

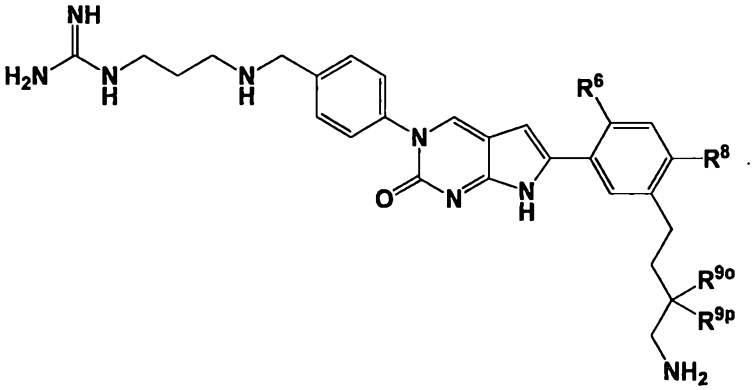
22. 根據申請專利範圍第 17 項之化合物，其具有選自下列者之式：



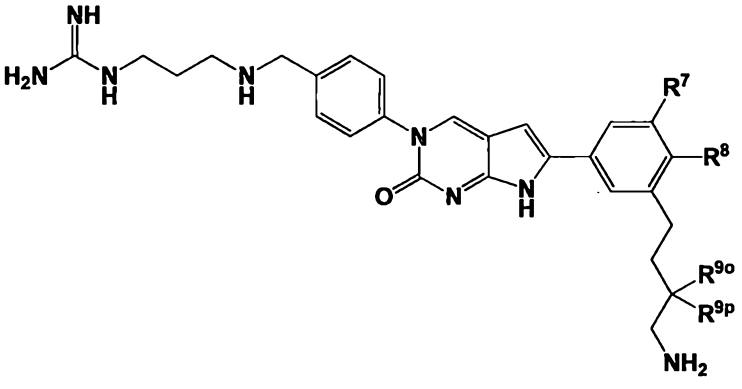
(C1a) 、



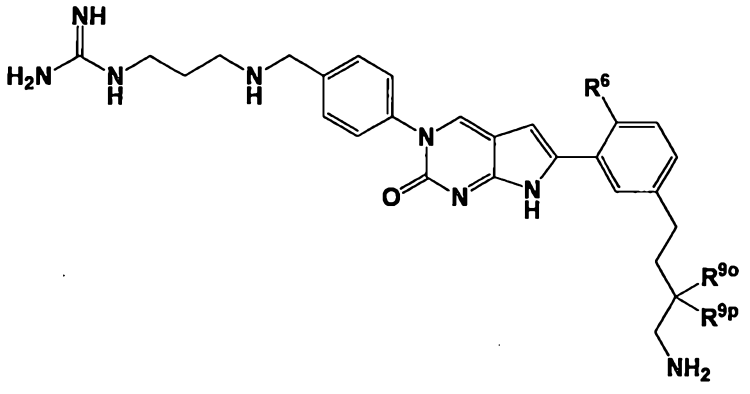
(C2a) 、



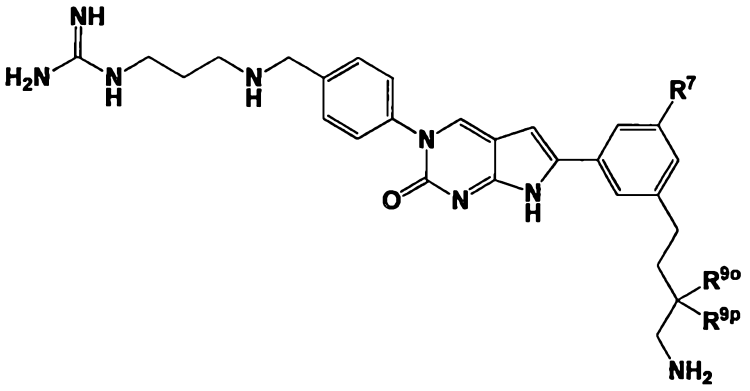
(C3a) 、



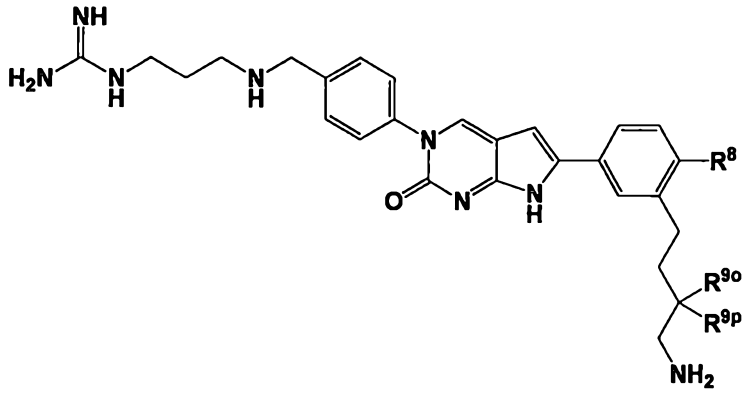
(C4a) 、



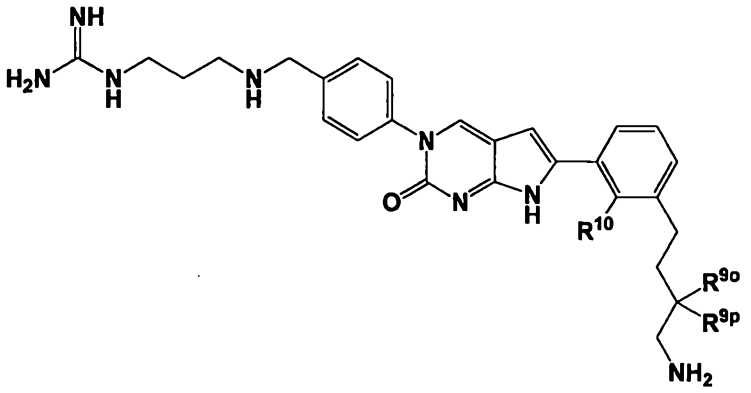
(C5a) 、



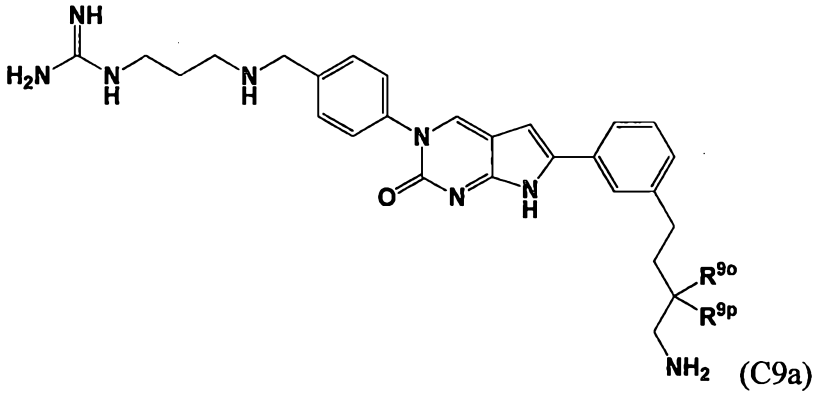
(C6a) 、



(C7a) 、



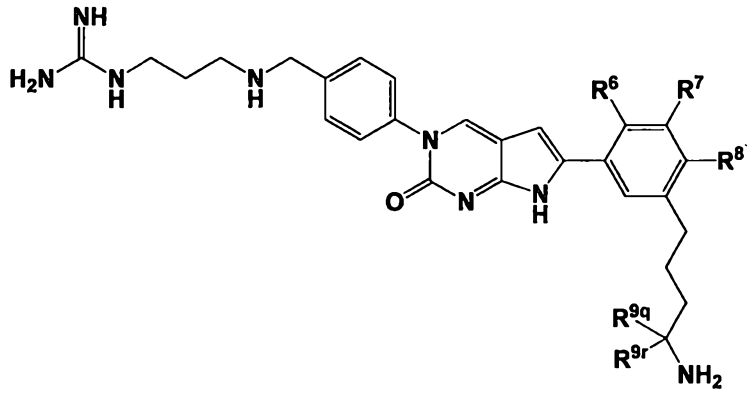
(C8a) 、及



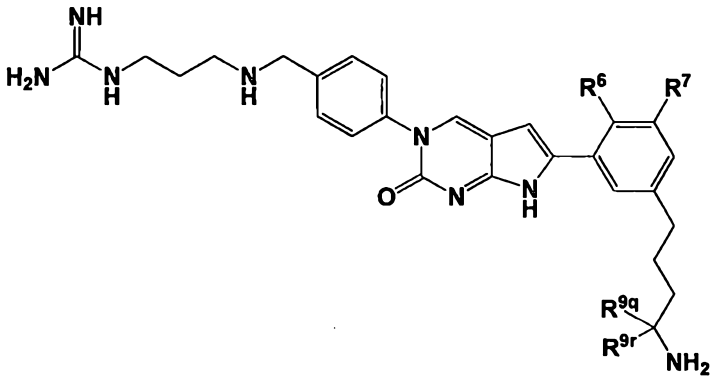
(C9a)

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

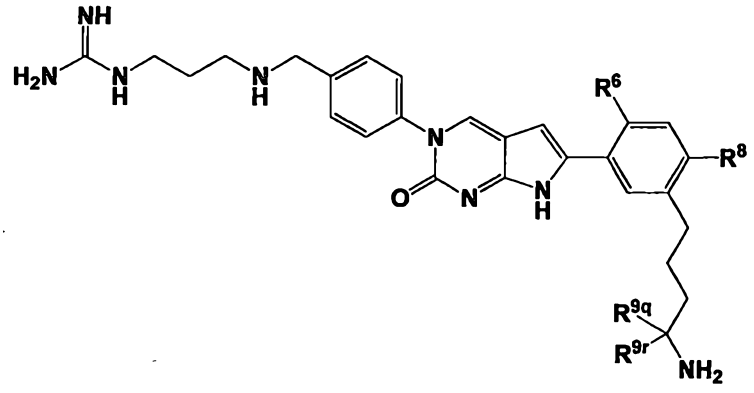
23. 根據申請專利範圍第 18 項之化合物，其具有選自下列者之式：



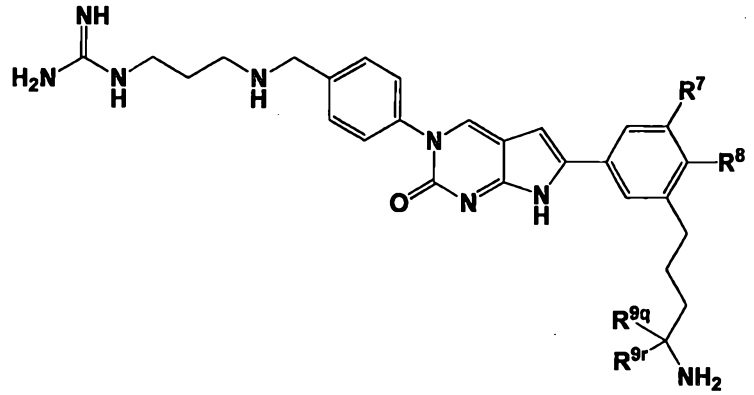
(D1a)、



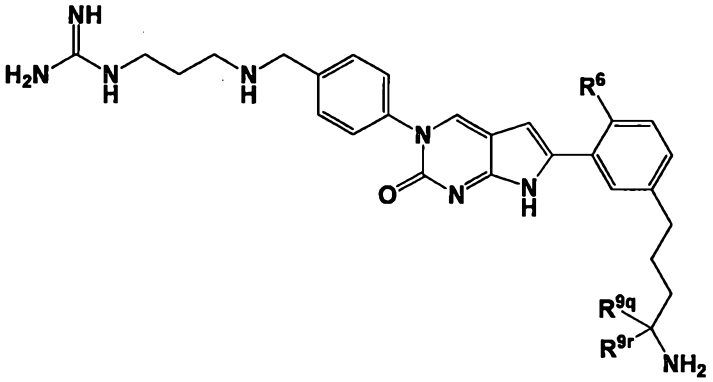
(D2a)、



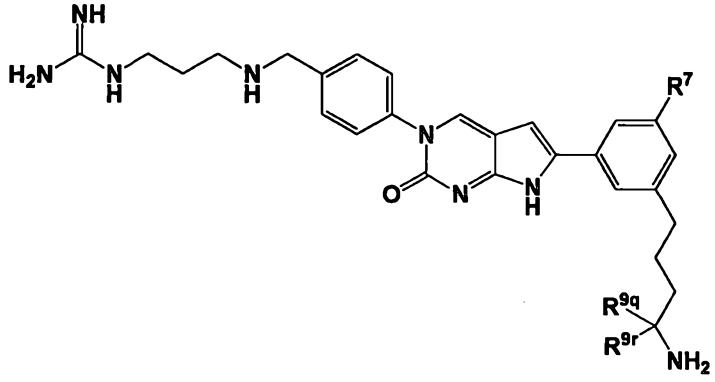
(D3a)、



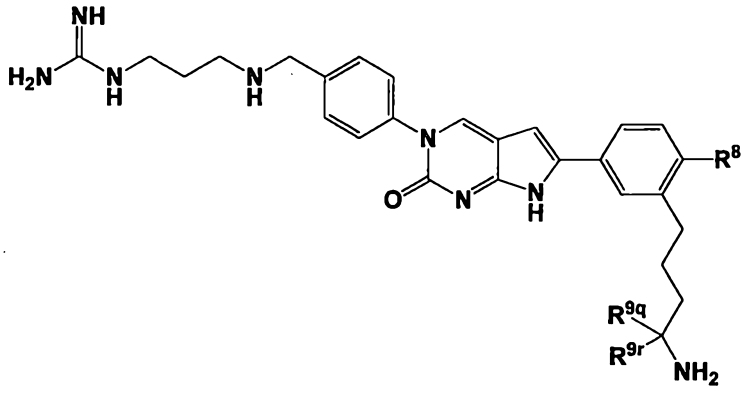
(D4a)、



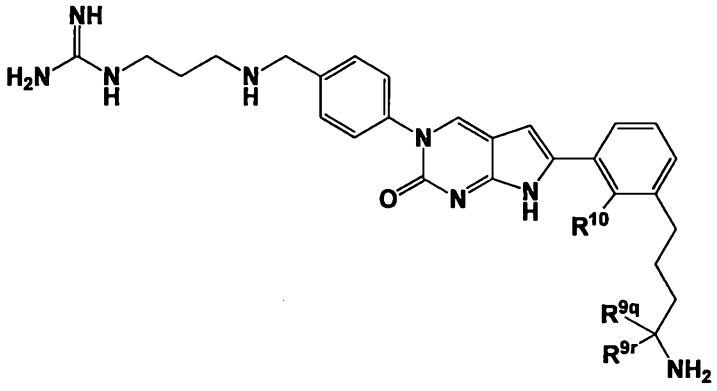
(D5a)、



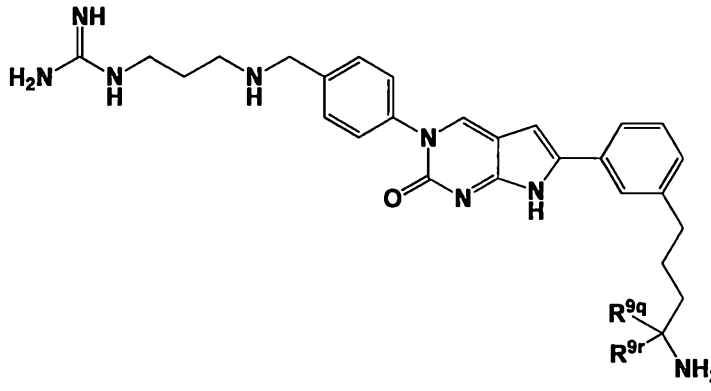
(D6a)、



(D7a) 、



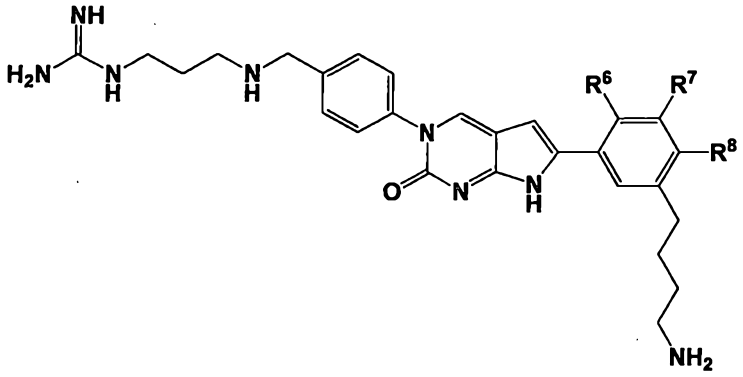
(D8a) 、及



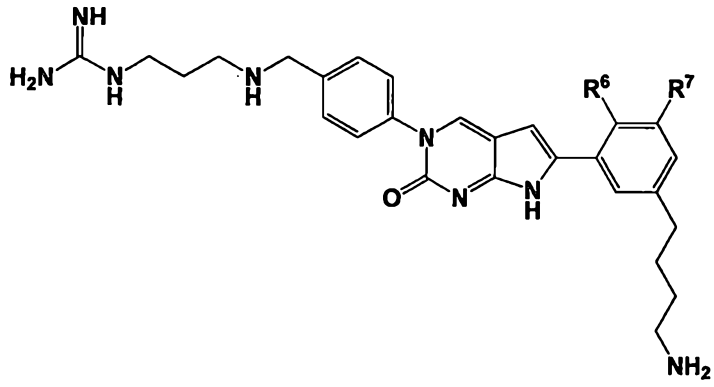
(D9a)

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

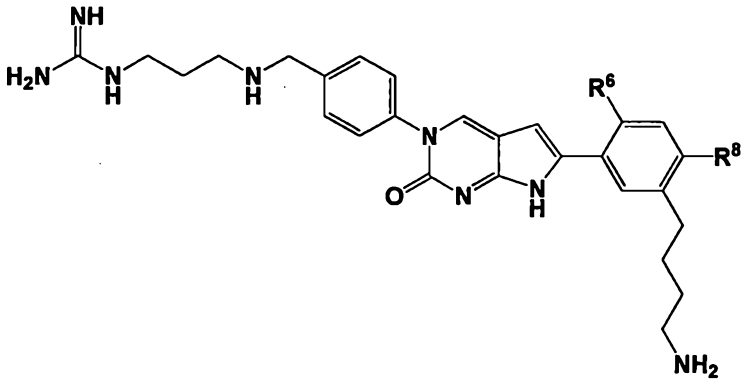
24. 根據申請專利範圍第 19 項之化合物，其具有選自下列者之式：



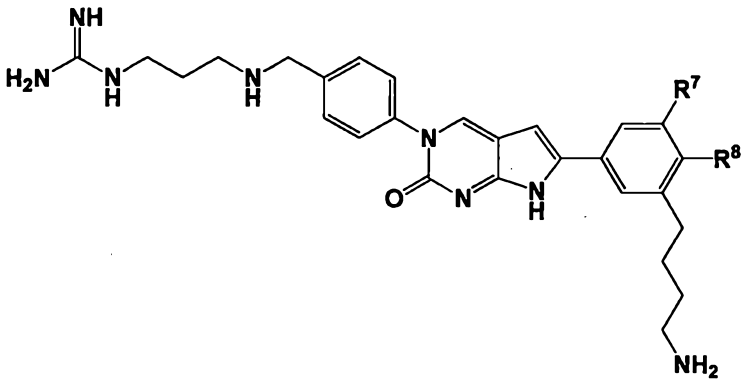
(E1a) 、



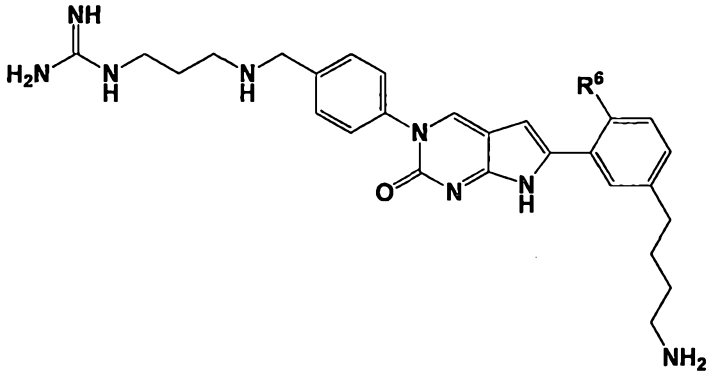
(E2a) 、



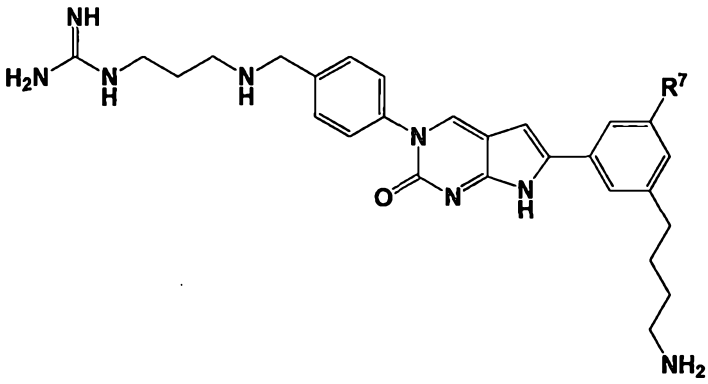
(E3a) 、



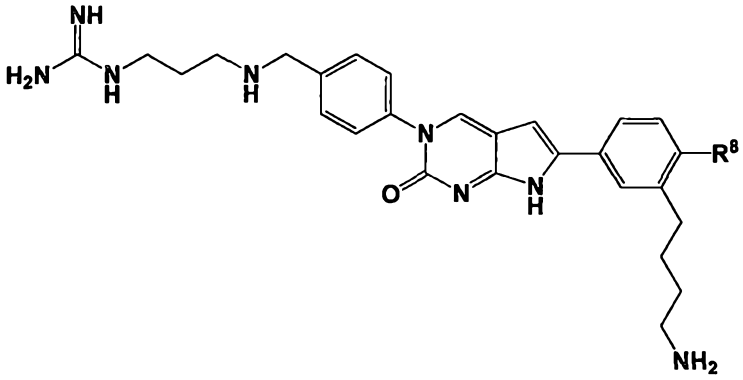
(E4a) 、



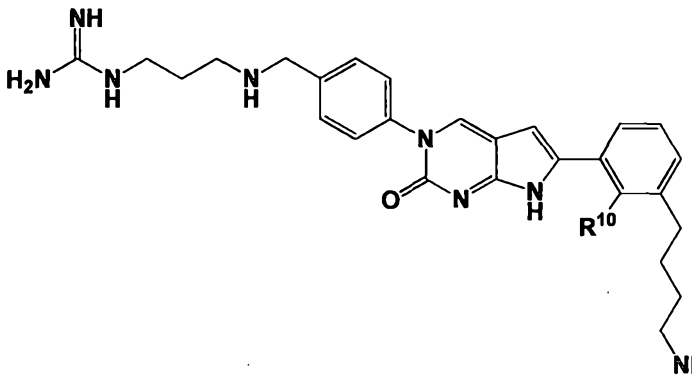
(E5a)、



(E6a)、



(E7a)、及



(E8a)

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

25. 根據申請專利範圍第 1-8 及 15-24 項中任一項之

化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 $R^{10}$ 係選自氫、氟及氯。

26. 根據申請專利範圍第 1-8 及 15-24 項中任一項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 $R^6$、$R^7$、及 $R^8$ 各獨立地選自(a)F、(b)Cl、(c)-$CF_3$、(d)-$CF_2H$、(e)-$CFH_2$、(f)-$OCF_3$、(g)-$OCF_2H$、(h)-$OCFH_2$、(i)-$OCH_3$、(j)-CN、(k)-$OR^{11}$、(l)-$S(O)_pR^{11}$、(m)-$SCF_3$、(n)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(o)-3-14 員飽和的或芳族的含有一或多個選自由氮及氧所組成群組之雜原子之雜環、(p)-3-14 員飽和的碳環、(q)-CHCHCN 及(r)-CHCH-C(O)NH-第三丁基。

27. 根據申請專利範圍第 26 項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 $R^6$、$R^7$、及 $R^8$ 各獨立地選自(a)F、(b)Cl、(c)-$CF_3$、(d)-$CF_2H$、(e)-$CFH_2$、(f)-$OCF_3$、(g)-$OCF_2H$、(h)-$OCFH_2$、(i)-$OCH_3$、(j)-CN、(k)-$OR^{11}$、(l)-$S(O)_pR^{11}$、(m)-$SCF_3$、(n)-$C_1$-$C_8$ 烷基、(o)-3-14 員飽和的或芳族的含有一或多個選自由氮及氧所組成群組之雜原子之雜環、及(p)-3-14 員飽和的碳環。

28. 根據申請專利範圍第 27 項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 $R^6$、$R^7$、及 $R^8$ 各獨立地選自(a)F、(b)Cl、(c)-$CF_3$、(d)-$CF_2H$、(e)-$CFH_2$、(f)-$OCF_3$、(g)-$OCF_2H$、(h)-$OCFH_2$、(i)-$OCH_3$、(j)-O($C_1$-$C_4$ 烷基)、(k)-$S(O)CH_3$、(l)-

$S(O)CF_3$、(m)-$S(O)_2CH_3$、(n)-$S(O)_2CF_3$、(o)-$SCF_3$；

(p)選自甲基、乙基、異丙基及第三丁基的-$C_1$-$C_4$烷基；

(q)選自氧雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、吡啶基、呋喃基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、四氫吖唉基、吡咯啶基、及哌啶基的-3-7員飽和的或芳族的雜環；及

(r)選自環丙基、環丁基、環戊基、環己基、及環庚基的-3-7員飽和的碳環。

29. 根據申請專利範圍第28項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 $R^6$、$R^7$、及 $R^8$ 各獨立地選自(a)F、(b)Cl、(c)-$CF_3$、(d)-$OCF_3$、(e)-$OCH_3$、(f)甲基、(g)乙基、(h)異丙基、(i)第三丁基、(j)氮雜環庚烷基、(k)環丙基、(l)環丁基、(m)環己基、(o)吡啶基、(p)四氫吖唉基、(q)吡咯啶基、及(r)哌啶基。

30. 根據申請專利範圍第1-8、15-18及20-23項中任一項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 各獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-$CF_3$、(d)-$CF_2H$、(e)-$CFH_2$、(f)-$OCF_3$、(g)-$OCH_3$、(h)-$OCF_2H$、(i)-$OCFH_2$、(j)-$OR^{11}$、(k)-$C_1$-$C_8$烷基、(l)鹵烷基、及(n)-3-14員飽和的碳環；

或者，選自 $R^{9k}$ 及 $R^{9l}$、$R^{9m}$ 及 $R^{9n}$、$R^{9o}$ 及 $R^{9p}$、$R^{9q}$ 及 $R^{9r}$、以及 $R^{9s}$ 及 $R^{9t}$ 的一或多對取代基與附接至彼之碳

原子一起形成(a)-3-7員飽和的碳環；及

選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$的至少一個取代基不爲氫。

31. 根據申請專利範圍第 30 項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 各獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-$CF_3$、(d)-$CF_2H$、(e)-$CFH_2$、(f)-$OCF_3$、(g)-$OCH_3$、(h)-$OCF_2H$、(i)-$OCFH_2$、(j)-OH、(k)-O($C_1$-$C_4$烷基)；

(l)選自甲基、乙基、異丙基、及第三丁基的-$C_1$-$C_4$烷基；

(n)選自環丙基、環丁基、環戊基、環己基、及環庚基的-3-7員飽和的碳環；

或者，選自 $R^{9k}$及 $R^{9l}$、$R^{9m}$及 $R^{9n}$、$R^{9o}$及 $R^{9p}$、$R^{9q}$及 $R^{9r}$、以及 $R^{9s}$及 $R^{9t}$的一或多對取代基與附接至彼之碳原子一起形成環丙基或環丁基；及

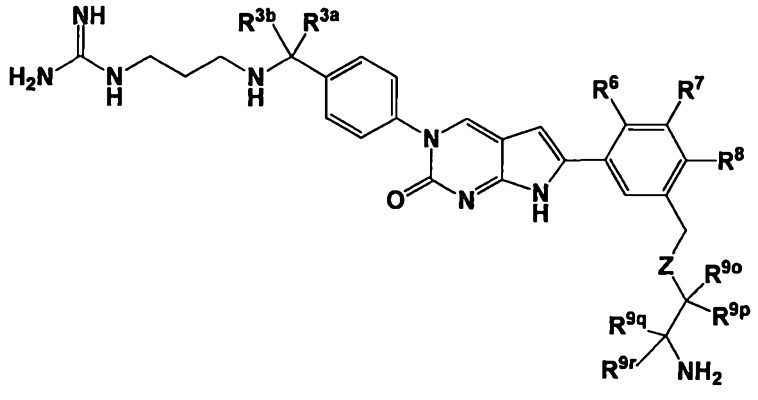
選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$的至少一個取代基不爲氫。

32. 根據申請專利範圍第 31 項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$ 各獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(d)-$CF_3$、(e)-$CF_2H$、(f)-$CFH_2$、(g)-$OCF_3$、(h)-$OCH_3$、(i)-$OCF_2H$、(j)-$OCFH_2$、(k)-OH、(l)-$OCH_3$、(l)甲基、(m)乙基、(n)異丙基、及(o)

第三丁基；及

選自 $R^{9k}$、$R^{9l}$、$R^{9m}$、$R^{9n}$、$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、$R^{9r}$、$R^{9s}$、及 $R^{9t}$的至少一個取代基不爲氫。

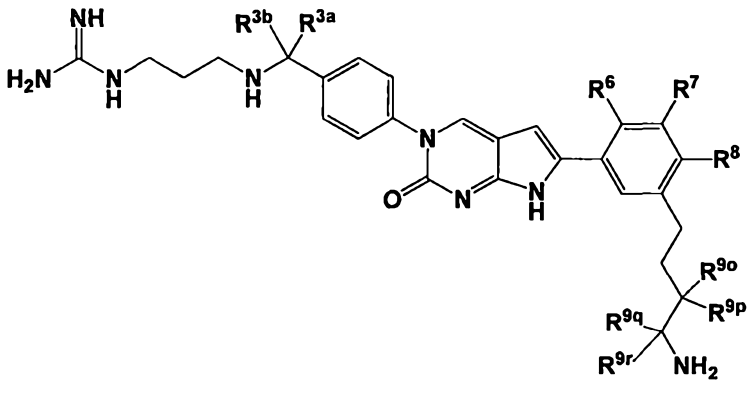
33. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有下式：



(F1)、

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

34. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有下式：



(F2)、

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

35. 根據申請專利範圍第 33-34 項中任一項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可

接受的鹽，其中

Z 係選自 -O- 及 $-S(O)_p-$；

$R^{3a}$ 係選自鹵素及 $C_1$-$C_6$ 烷基；

$R^{3b}$ 係選自氫、鹵素、$-OCF_3$、$-OCF_2H$、$-OCFH_2$、$-OCH_3$、$-OR^{11}$、$-C_1$-$C_6$ 烷基、及鹵烷基；

$R^6$、$R^7$、及 $R^8$ 各獨立地選自(a)氫、(b)F、(c)Cl、(f)-$CF_3$、(g)-$CF_2H$、(h)-$CFH_2$、(i)-$OCF_3$、(j)-$OCF_2H$、(k)-$OCFH_2$、(l)-$OCH_3$、(m)-CN、(o)-$NO_2$、(p)-$NR^{11}R^{11}$、(q)-$NR^{11}(CO)R^{11}$、(r)-$(CO)NR^{11}R^{11}$、(s)-$OR^{11}$、(u)-$CO(C_1$-$C_8$ 烷基)、(v)-$COR^{11}$、(x)-$S(O)_pR^{11}$、(y)-$NR^{11}S(O)_pR^{11}$、(z)-$SR^{11}$、(aa)-$SCF_3$、(dd)-$(OCH_2CH_2)_tR^{11}$、(ee)-$(OCH_2CH_2)_tOR^{11}$、(ff)-$C_1$-$C_8$ 烷基、及(gg)-$C_2$-$C_8$ 烯基；

$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 各獨立地選自(a)氫、(b)鹵素、(c)-$OCF_3$、(d)-$OCH_3$、(e)-$OCF_2H$、(f)-$OCFH_2$、(g)-$OR^{11}$、(h)-$C_1$-$C_8$ 烷基、及(i)鹵烷基；

$R^{11}$ 係選自氫、$-C_1$-$C_6$ 烷基、$-C_2$-$C_6$ 烯基、及鹵烷基；

p 係 0、1、或 2；及

t 係 0、1、或 2。

36. 根據申請專利範圍第 33 項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 Z 爲 O；

$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 各獨立地選自 $C_1$-$C_6$ 烷基及氫；

$R^6$及$R^8$各獨立地選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、及-$CF_3$；

$R^7$係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OC_1$-$C_6$烷基、-$S(O)_p$-$C_1$-$C_6$烷基、-$OCH_2F$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-$S(O)_p$-$CH_3$、-$S(O)_p$-$CH_2F$、及-$S(O)_p$-$CF_3$；及

$R^{3a}$係選自鹵素及-$C_1$-$C_6$烷基；

$R^{3b}$係選自氫、鹵素、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$C_1$-$C_6$烷基、及鹵烷基；及

p係0、1、或2。

37. 根據申請專利範圍第34項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中$R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及$R^{9r}$各獨立地選自-$C_1$-$C_6$烷基及氫；

$R^6$及$R^8$各獨立地選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、及-$CF_3$；

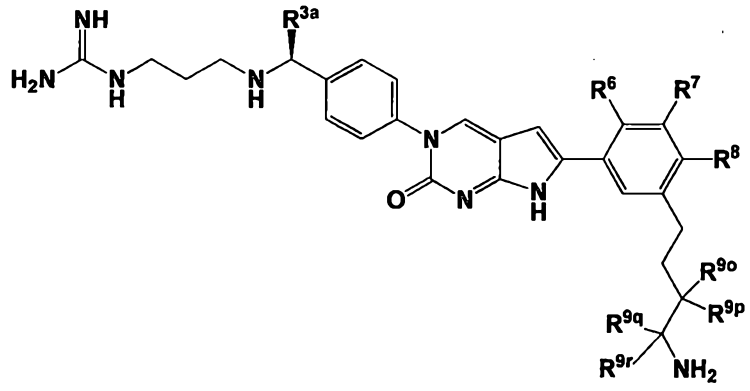
$R^7$係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OC_1$-$C_6$烷基、-$S(O)_p$-$C_1$-$C_6$烷基、-$OCH_2F$、O-$CHF_2$、-$OCF_3$、-$S(O)_p$-$CH_3$、-$S(O)_p$-$CH_2F$、及-$S(O)_p$-$CF_3$；及

$R^{3a}$係選自鹵素及-$C_1$-$C_6$烷基；

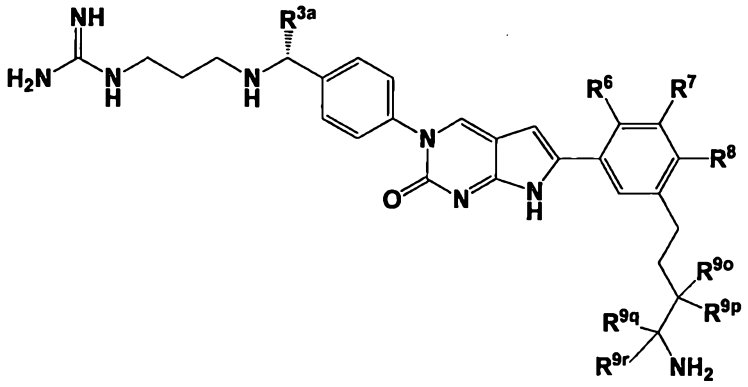
$R^{3b}$係選自氫、鹵素、-$CF_3$、-$CF_2H$、-$CFH_2$、-$C_1$-$C_6$烷基、及鹵烷基；及

p係0、1、或2。

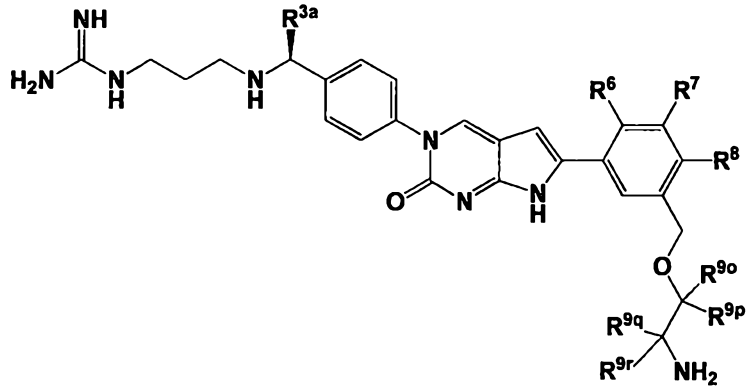
38. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有選自下列者之式：



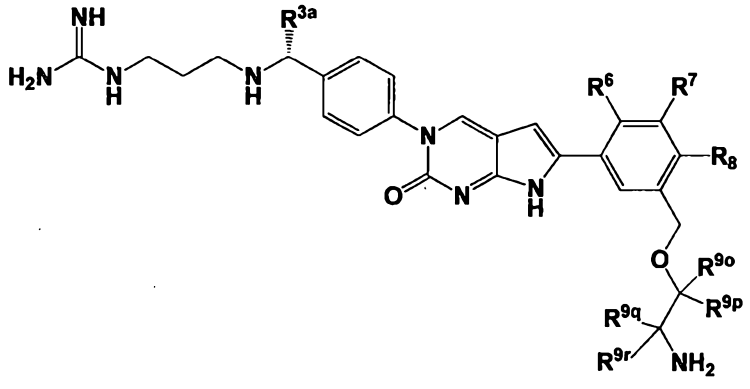
(G1)、



(G2)、



(G3)、及



(G4)、

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可

接受的鹽。

39. 根據申請專利範圍第 38 項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 $R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 各獨立地選自-$C_1$-$C_6$ 烷基及氫；

$R^6$ 及 $R^8$ 各獨立地選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$ 烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、及-$CF_3$；

$R^7$ 係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$ 烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OC_1$-$C_6$ 烷基、-$S(O)_p$-$C_1$-$C_6$ 烷基、-$OCH_2F$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-$S(O)_p$-$CH_3$、-$S(O)_p$-$CH_2F$、及-$S(O)_p$-$CF_3$；及

$R^{3a}$ 係選自鹵素及 $C_1$-$C_6$ 烷基；及

p 係 0、1、或 2。

40. 根據申請專利範圍第 38 項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 $R^{9o}$、$R^{9p}$、$R^{9q}$、及 $R^{9r}$ 各獨立地選自 $C_1$-$C_6$ 烷基及氫；

$R^6$ 係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$ 烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、及-$CF_3$；

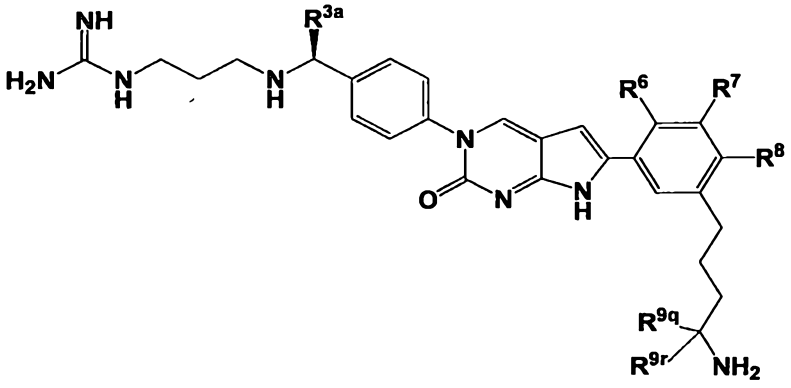
$R^7$ 係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$ 烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OC_1$-$C_6$ 烷基、-$S(O)_p$-$C_1$-$C_6$ 烷基、-$OCH_2F$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-$S(O)_p$-$CH_3$、-$S(O)_p$-$CH_2F$、及-$S(O)_p$-$CF_3$；

$R^8$ 係氫；

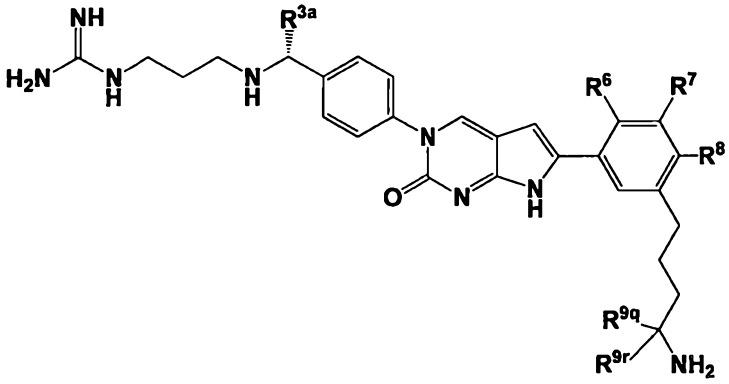
$R^{3a}$係選自鹵素及-$C_1$-$C_6$烷基；及

p係0、1、或2。

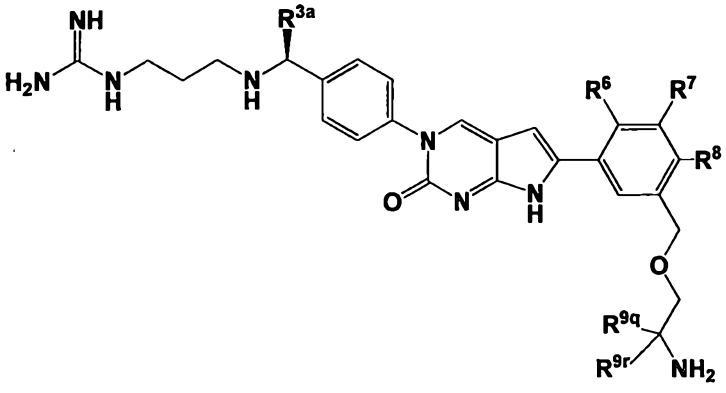
41. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其具有選自下列者之式：



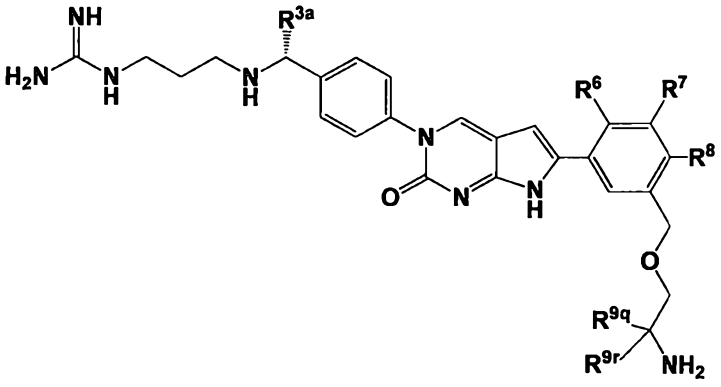
(H1)、



(H2)、



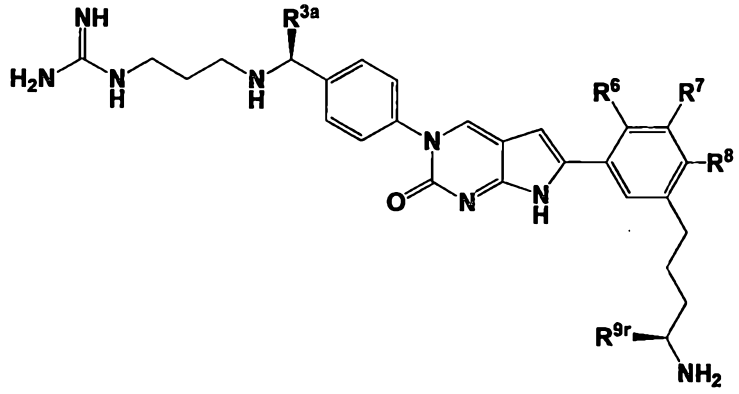
(H3)、及



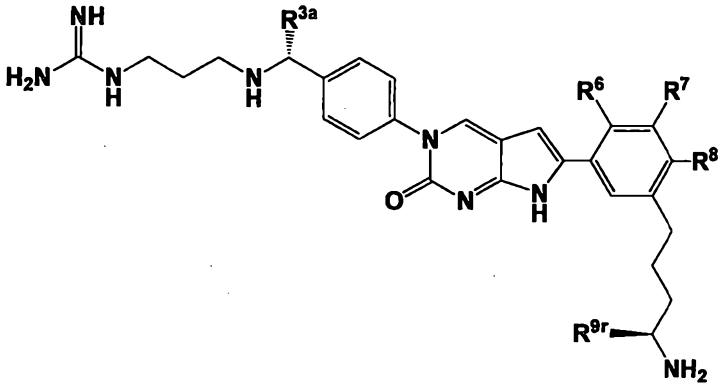
(H4)、

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

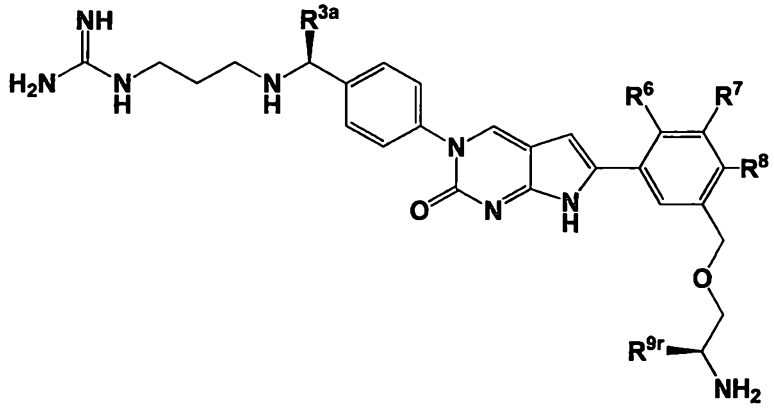
42. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有選自下列者之式：



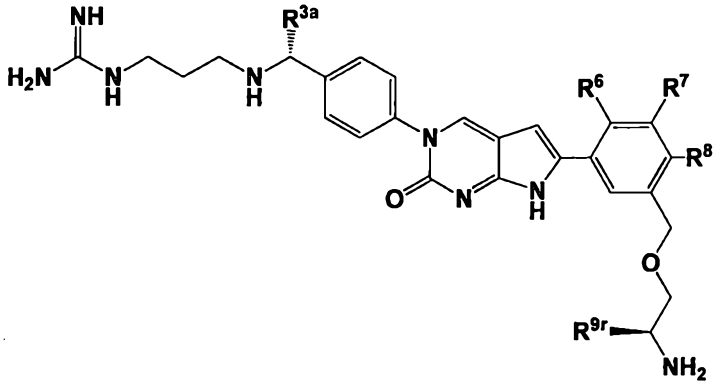
(H5)、



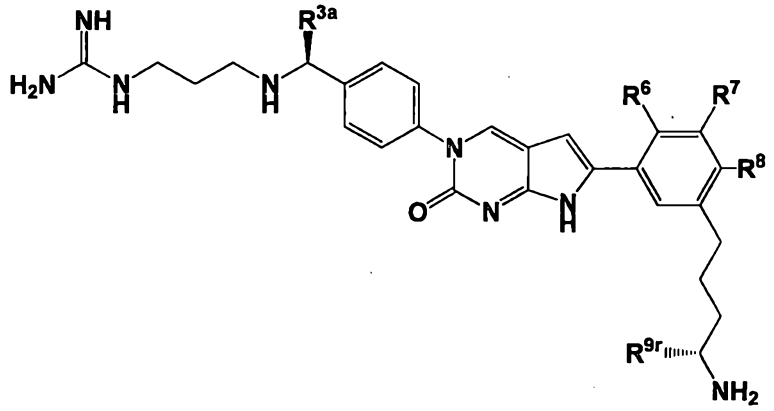
(H6)、



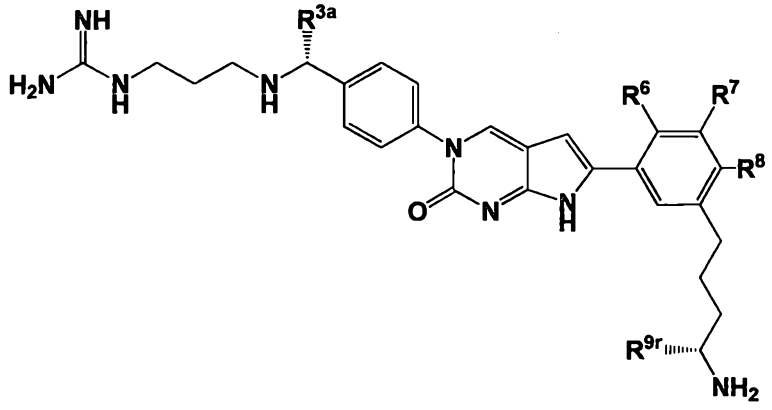
(H7)、



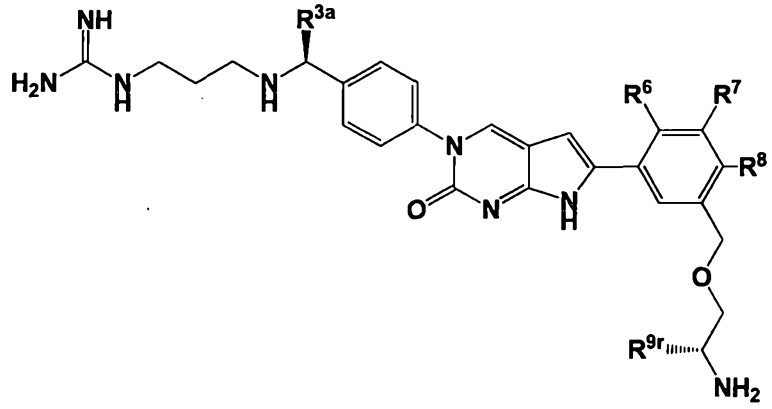
(H8)、



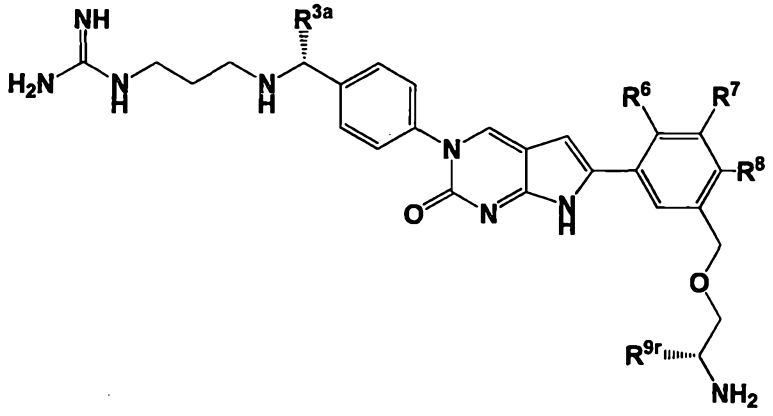
(H9)、



(H10)、



(H11)、及



(H12)、

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

43. 根據申請專利範圍第 41 項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 $R^{9q}$ 及 $R^{9r}$ 各獨立地選自 $C_1$-$C_6$ 烷基及氫；

$R^6$ 及 $R^8$ 各獨立地選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$ 烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、及-$CF_3$；

$R^7$ 係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$ 烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OC_1$-$C_6$ 烷基、-$S(O)_p$-$C_1$-$C_6$ 烷基、-$OCH_2F$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-$S(O)_p$-$CH_3$、-$S(O)_p$-$CH_2F$、及-$S(O)_p$-$CF_3$；及

$R^{3a}$ 係選自鹵素及-$C_1$-$C_6$ 烷基；及

p 係 0、1、或 2。

44. 根據申請專利範圍第 41 項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 $R^{9q}$ 及 $R^{9r}$ 各獨立地選自 -$C_1$-$C_6$ 烷基及氫；

$R^6$ 係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$ 烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、及-$CF_3$；

$R^7$ 係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$ 烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OC_1$-$C_6$ 烷基、-$S(O)_p$-$C_1$-$C_6$ 烷基、-$OCH_2F$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-$S(O)_p$-$CH_3$、-$S(O)_p$-$CH_2F$、及-$S(O)_p$-$CF_3$；

$R^8$ 係氫；

$R^{3a}$ 係選自鹵素及-$C_1$-$C_6$ 烷基；及

p 係 0、1、或 2。

45. 根據申請專利範圍第 42 項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 $R^{9r}$ 係-$C_1$-$C_6$ 烷基；

$R^6$ 係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$ 烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、及-$CF_3$；

$R^7$ 係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$ 烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OC_1$-$C_6$ 烷基、-$S(O)_p$-$C_1$-$C_6$ 烷基、-$OCH_2F$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-$S(O)_p$-$CH_3$、-$S(O)_p$-$CH_2F$、及-$S(O)_p$-$CF_3$；

$R^8$ 係氫；

$R^{3a}$ 係選自鹵素及-$C_1$-$C_6$ 烷基；及

p 係 0、1、或 2。

46. 根據申請專利範圍第 42 項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 $R^{9r}$ 係 $-CH_3$；

$R^6$ 係選自氫、F、Cl、Br、I、$-C_1$-$C_6$ 烷基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、及 $-CF_3$；

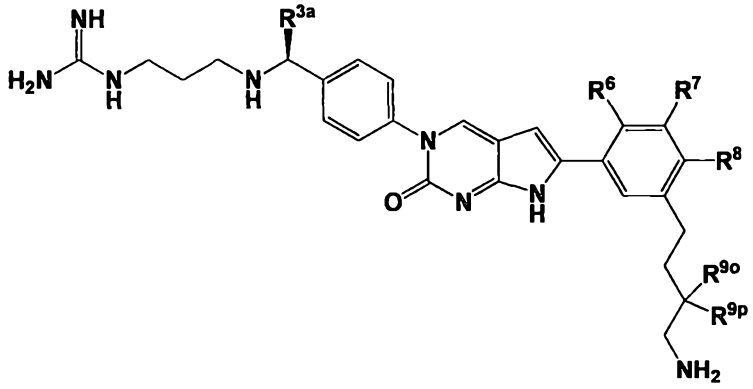
$R^7$ 係選自氫、F、Cl、Br、I、$-C_1$-$C_6$ 烷基、$-CH_2F$、$CHF_2$、$-CF_3$、$-OC_1$-$C_6$ 烷基、$-S(O)_p$-$C_1$-$C_6$ 烷基、$-OCH_2F$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、$-S(O)_p$-$CH_3$、$-S(O)_p$-$CH_2F$、及 $-S(O)_p$-$CF_3$；

$R^8$ 係氫；

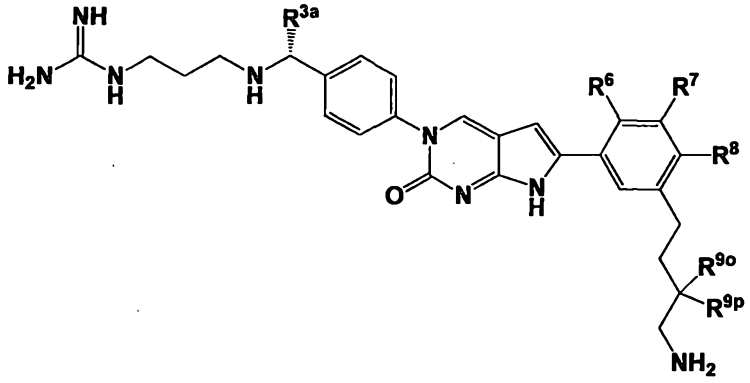
$R^{3a}$ 係 $-CH_3$；及

p 係 0、1、或 2。

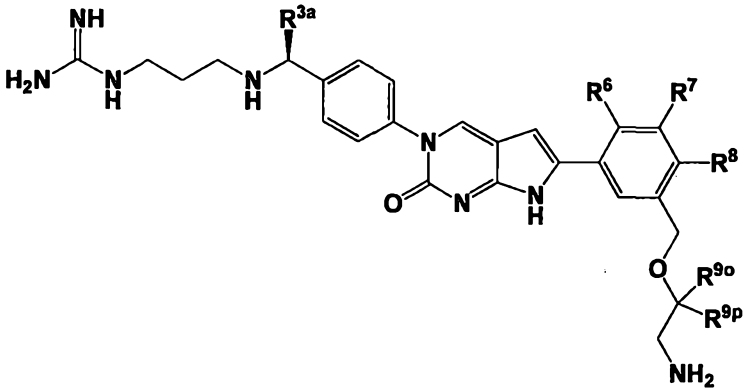
47. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有選自下列者之式：



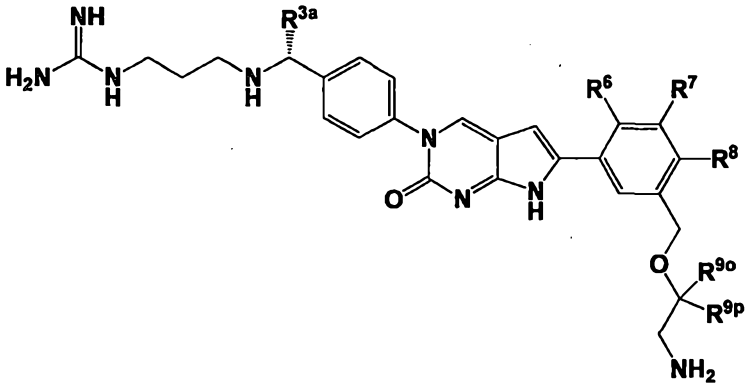
(II)、



(I2)、



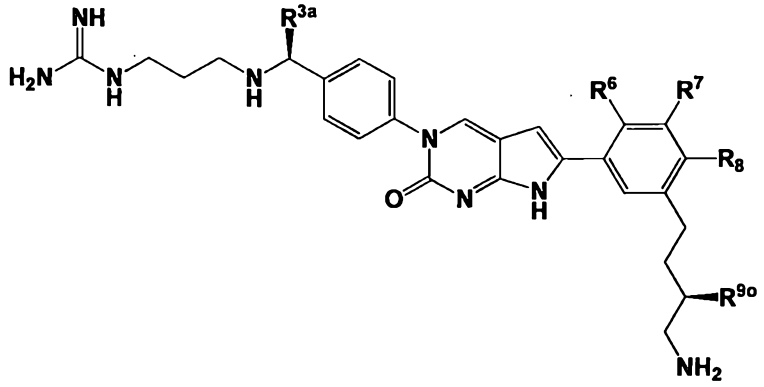
(I3)、及



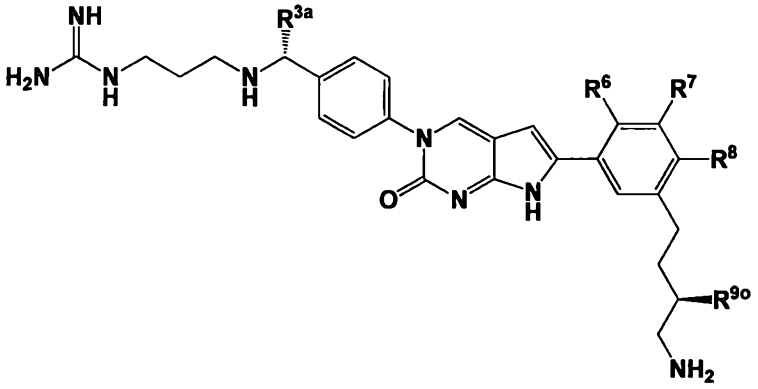
(I4)、

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

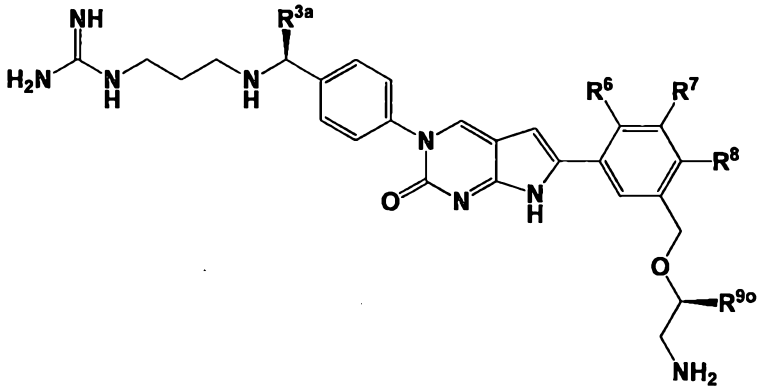
48. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有選自下列者之式：



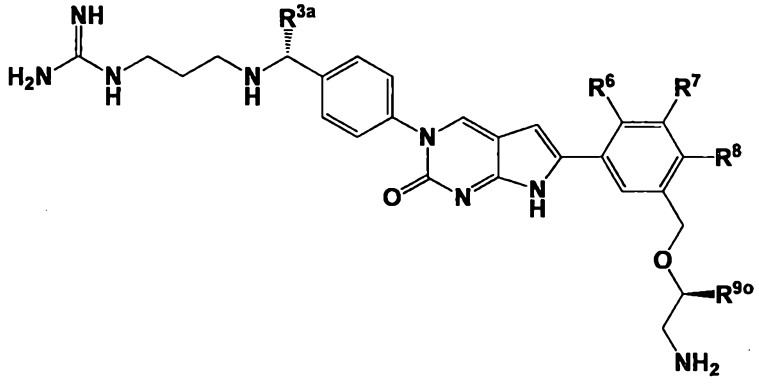
(I5)、



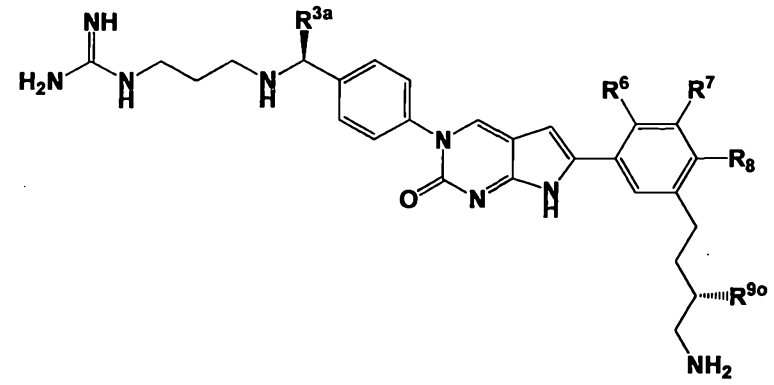
(I6)、



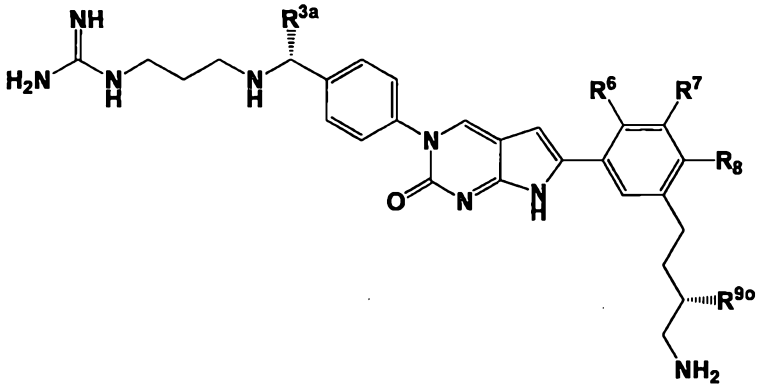
(I7)、



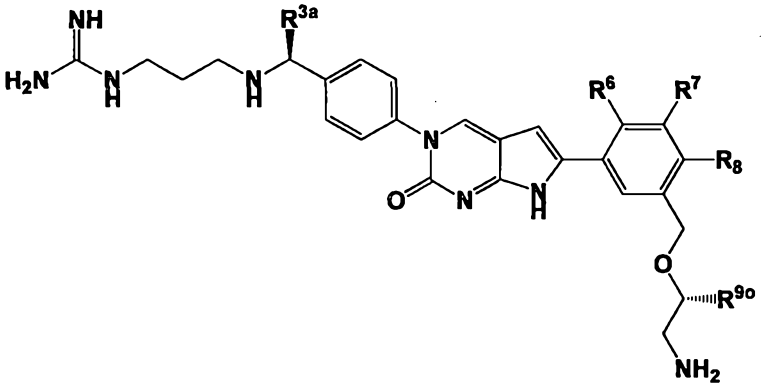
(I8)、



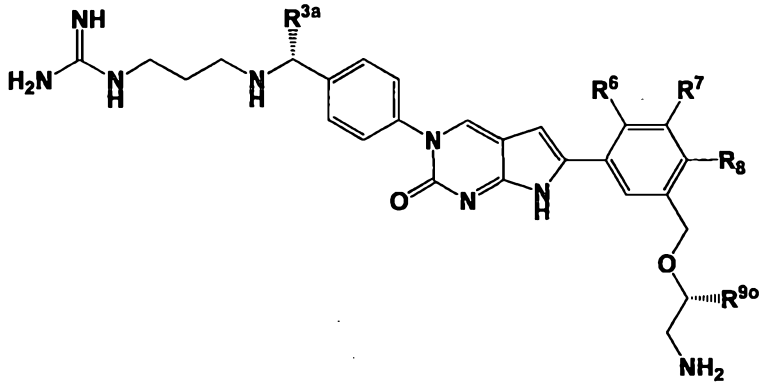
(I9)、



(I10)、



(I11)、及



(I12)、

或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

49. 根據申請專利範圍第 47 項之化合物或彼之互變

異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 $R^{9o}$ 及 $R^{9p}$ 各獨立地選自 -$C_1$-$C_6$ 烷基及氫；

$R^6$ 及 $R^8$ 各獨立地選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$ 烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、及-$CF_3$；

$R^7$ 係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$ 烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OC_1$-$C_6$ 烷基、-$S(O)_p$-$C_1$-$C_6$ 烷基、-$OCH_2F$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-$S(O)_p$-$CH_3$、-$S(O)_p$-$CH_2F$、及-$S(O)_p$-$CF_3$；及

$R^{3a}$ 係選自鹵素及-$C_1$-$C_6$ 烷基；及

p 係 0、1、或 2。

50. 根據申請專利範圍第 47 項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 $R^{9o}$ 及 $R^{9p}$ 各獨立地選自 $C_1$-$C_6$ 烷基及氫；

$R^6$ 係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$ 烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、及-$CF_3$；

$R^7$ 係選自氫、F、Cl、Br、I、-$C_1$-$C_6$ 烷基、-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$OC_1$-$C_6$ 烷基、-$S(O)_p$-$C_1$-$C_6$ 烷基、-$OCH_2F$、$OCHF_2$、-$OCF_3$、$S(O)_p$-$CH_3$、-$S(O)_p$-$CH_2F$、及-$S(O)_p$-$CF_3$；

$R^8$ 係氫；

$R^{3a}$ 係選自鹵素及-$C_1$-$C_6$ 烷基；及

p 係 0、1、或 2。

51. 根據申請專利範圍第 48 項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，

其中 $R^{9o}$ 係 $-C_1-C_6$ 烷基；

$R^6$ 係選自氫、F、Cl、Br、I、$-C_1-C_6$ 烷基、$-CH_2F$、$CHF_2$、及 $-CF_3$；

$R^7$ 係選自氫、F、Cl、Br、I、$-C_1-C_6$ 烷基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OC_1-C_6$ 烷基、$-S(O)_p-C_1-C_6$ 烷基、$-OCH_2F$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、$-S(O)_p-CH_3$、$-S(O)_p-CH_2F$、及 $-S(O)_p-CF_3$；

$R^8$ 係氫；

$R^{3a}$ 係選自鹵素及 $-C_1-C_6$ 烷基；及

p 係 0、1、或 2。

52. 根據申請專利範圍第 48 項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，其中 $R^{9o}$ 係 $-CH_3$；

$R^6$ 係選自氫、F、Cl、Br、I、$-C_1-C_6$ 烷基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、及 $-CF_3$；

$R^7$ 係選自氫、F、Cl、Br、I、$-C_1-C_6$ 烷基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OC_1-C_6$ 烷基、$-S(O)_p-C_1-C_6$ 烷基、$-OCH_2F$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、$-S(O)_p-CH_3$、$-S(O)_p-CH_2F$、及 $-S(O)_p-CF_3$；

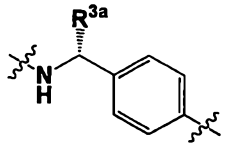
$R^8$ 係氫；

$R^{3a}$ 係 $-CH_3$；及

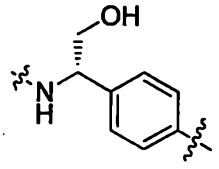
p 係 0、1、或 2。

53. 根據申請專利範圍第 33、34、38、41、42、47 及 48 項中任一項之化合物，其中

$R^{3b}$ 爲 H；且



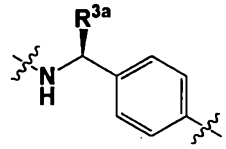
部分係



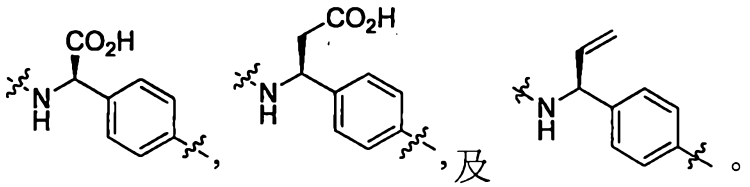
。

54. 根據申請專利範圍第 33、34、38、41、42、47 及 48 中之任一項之化合物，其中

$R^{3b}$ 爲 H；且



部分係選自：

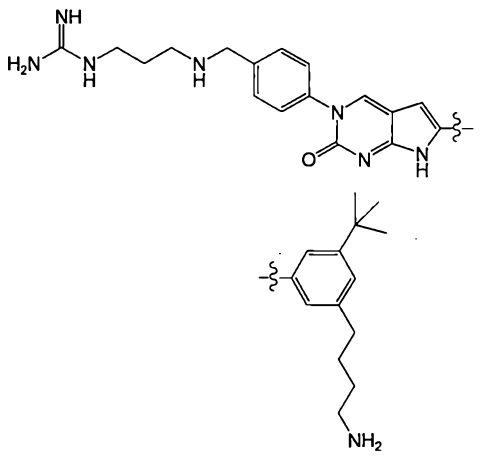


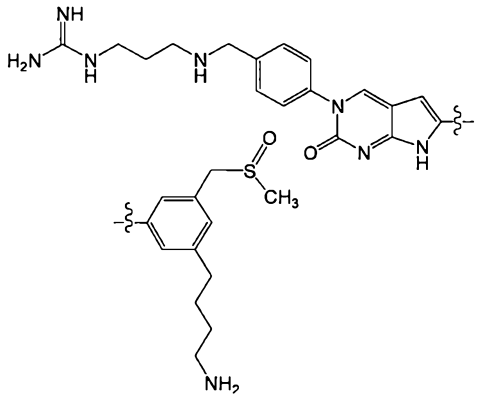
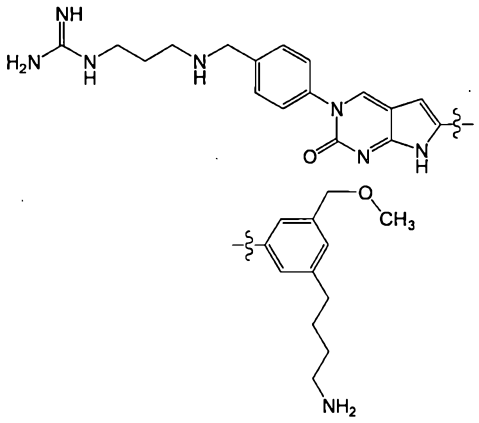
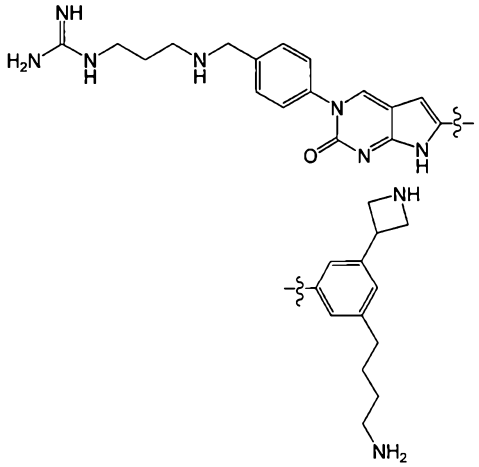
，及

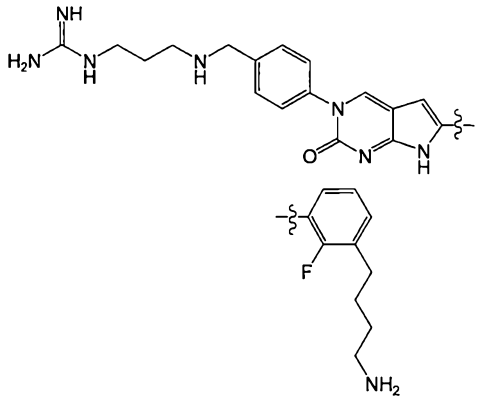
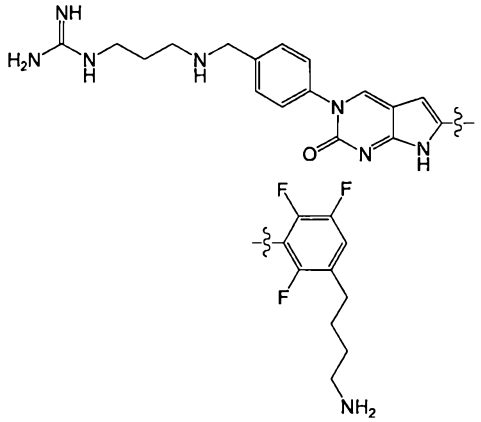
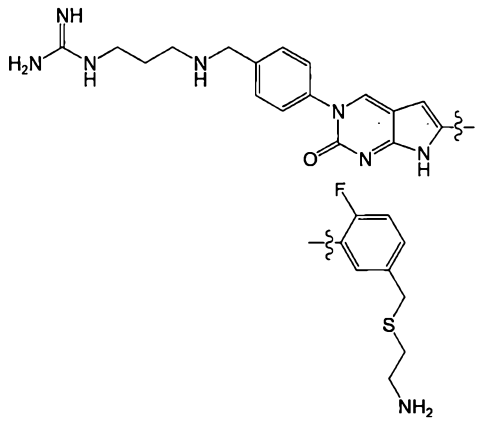


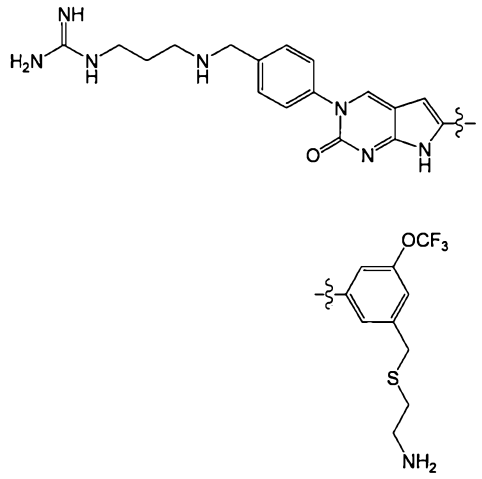
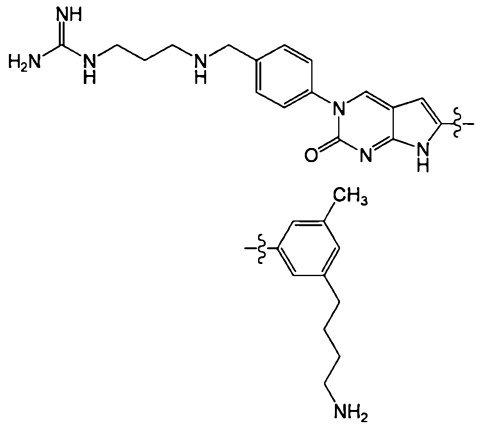
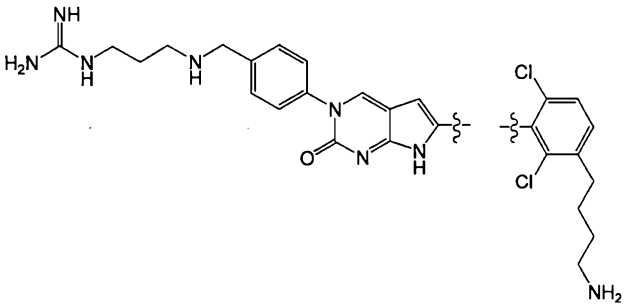
。

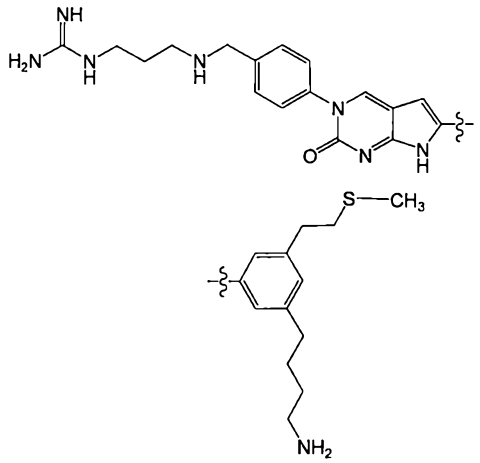
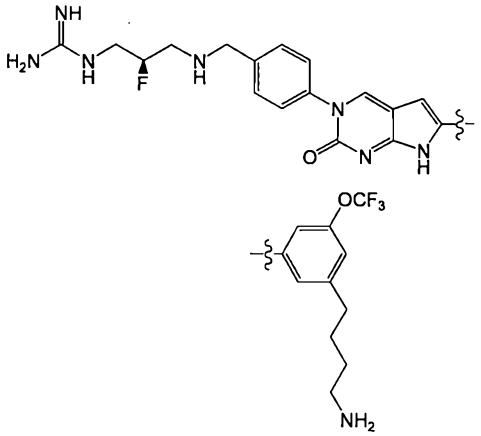
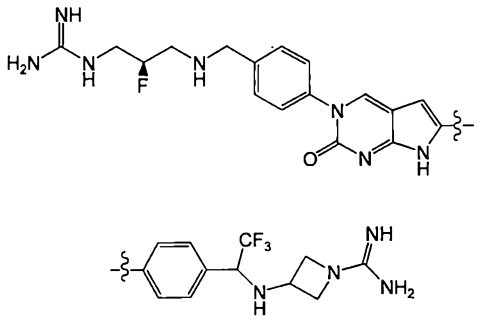
55. 一種選自以下所列者之化合物或其互變異構物：

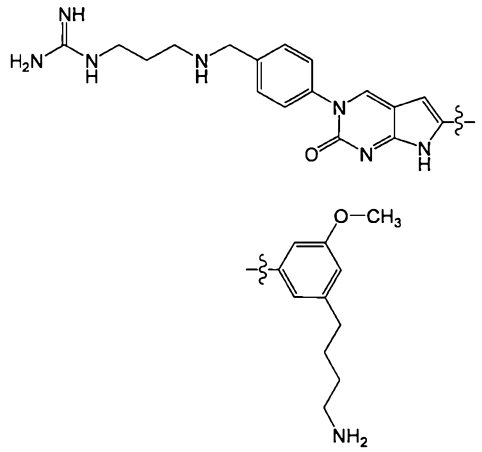
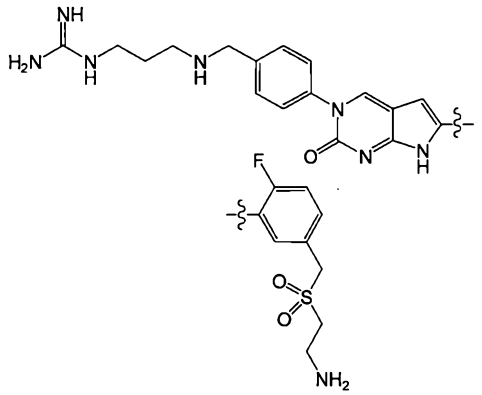
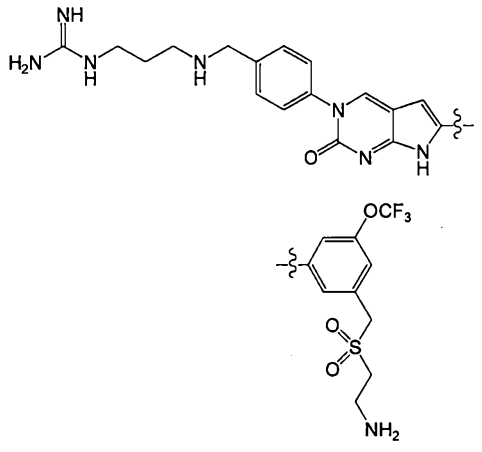
| | |
|---|---|
| 1 |  |

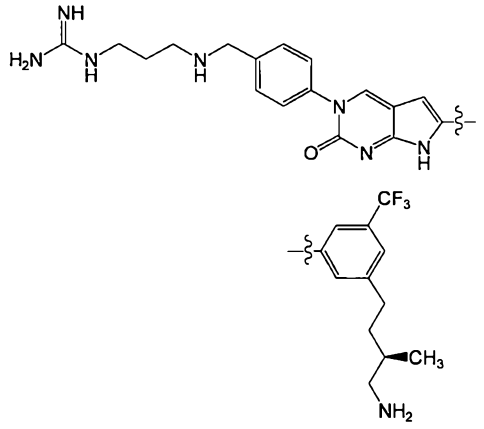
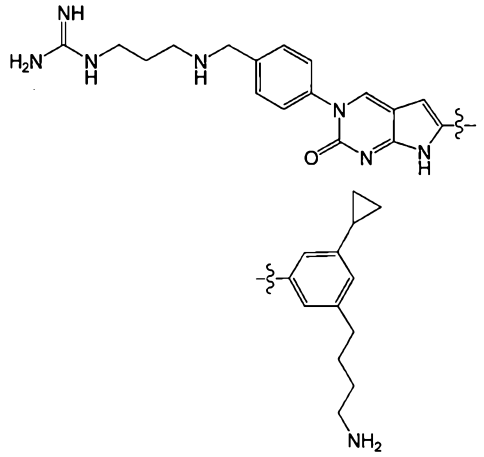
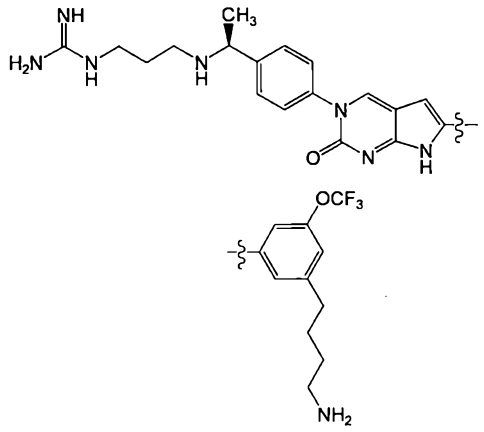
| | |
|---|---|
| 2 |  |
| 3 |  |
| 4 |  |

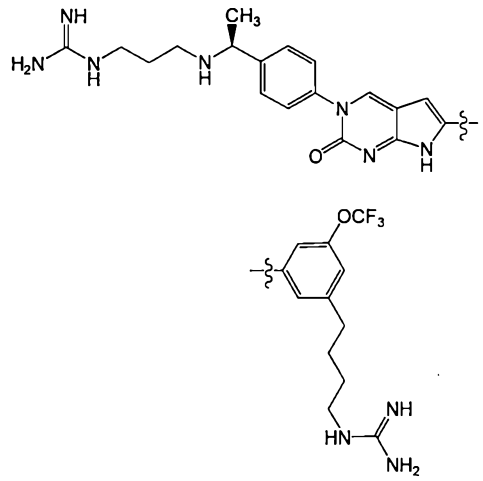
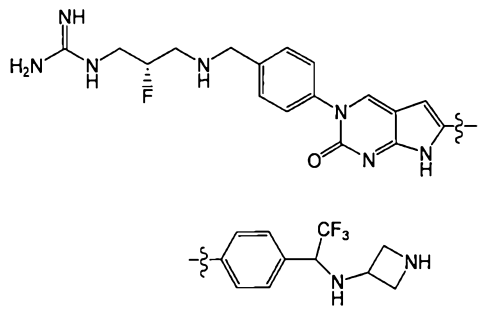
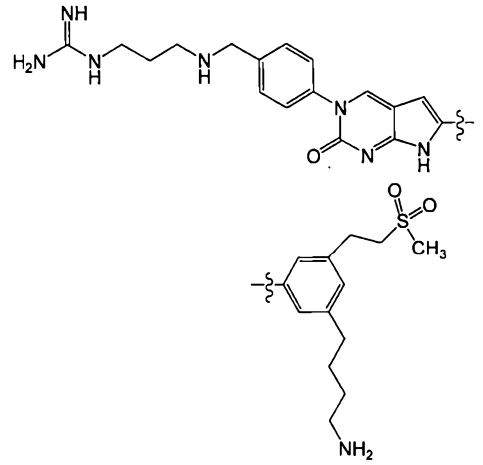
| | |
|---|---|
| 5 |  |
| 6 |  |
| 7 |  |

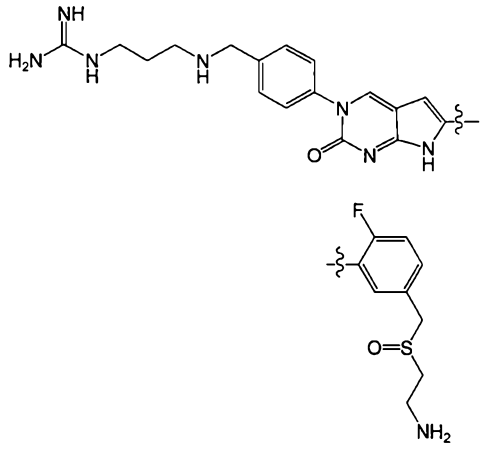
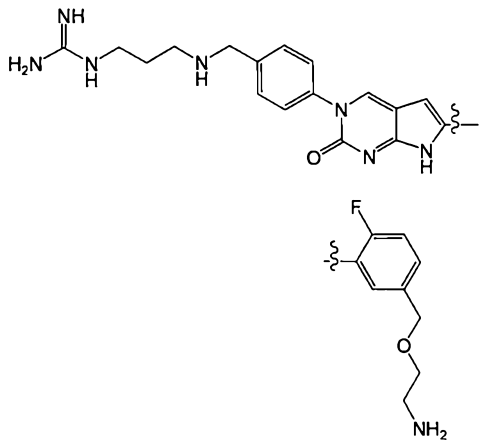
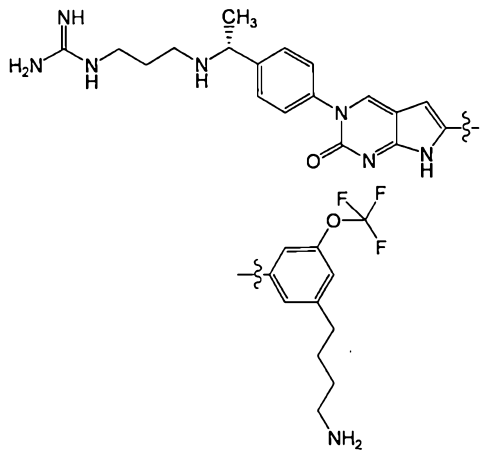
| | |
|---|---|
| 8 |  |
| 9 |  |
| 10 |  |

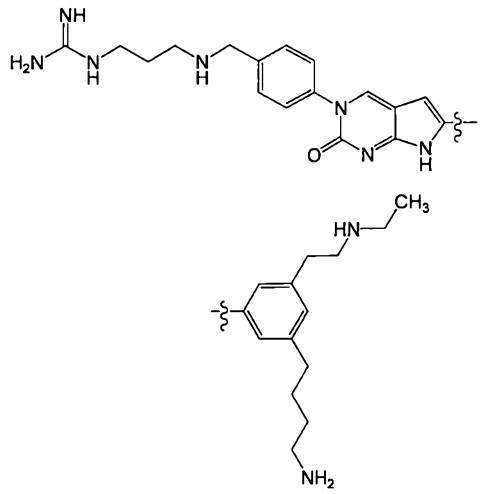
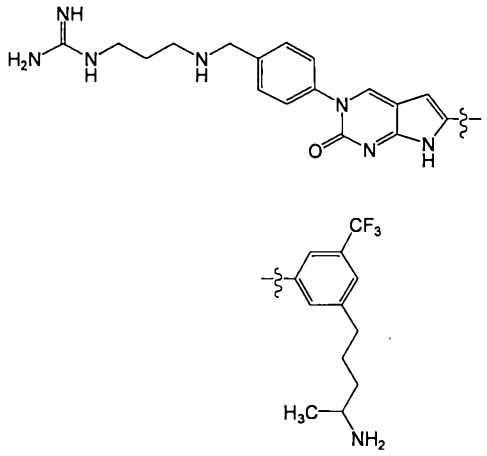
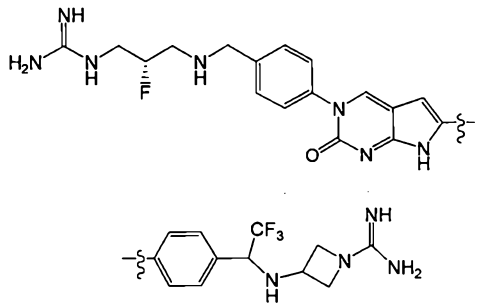
| | |
|---|---|
| 11 |  |
| 12 |  |
| 13 |  |

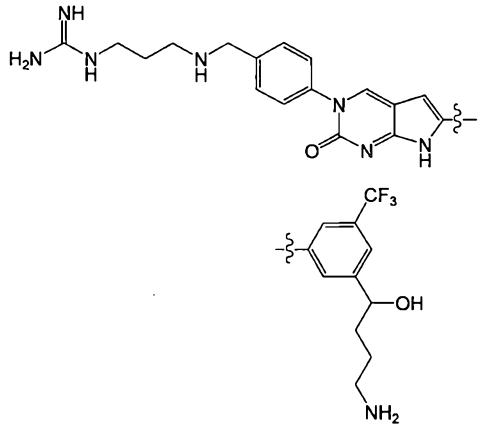
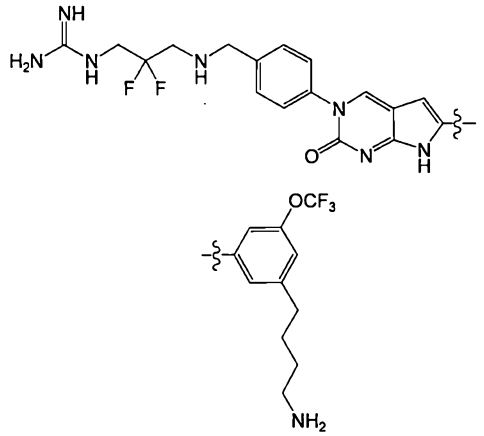
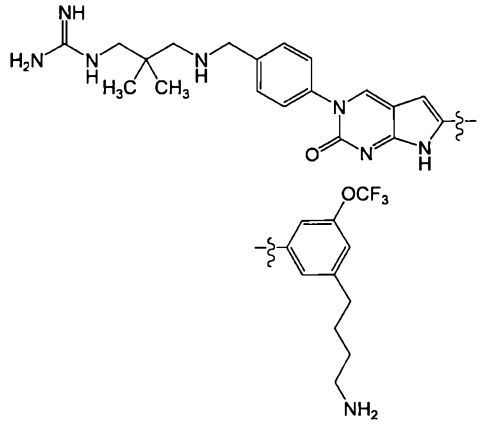
| | |
|---|---|
| 14 |  |
| 15 |  |
| 16 |  |

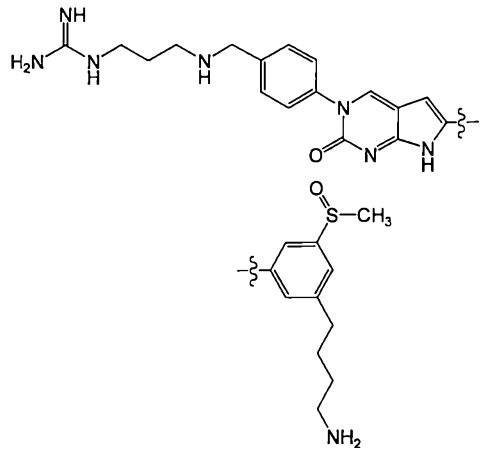
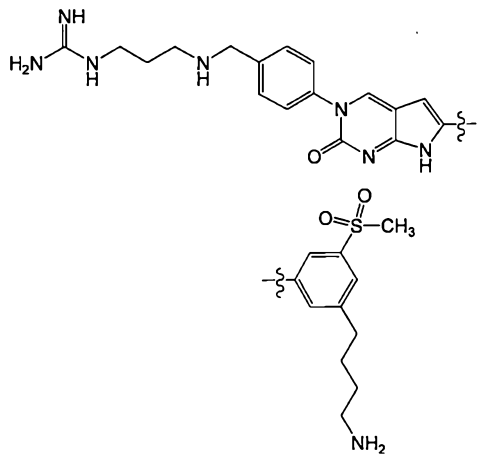
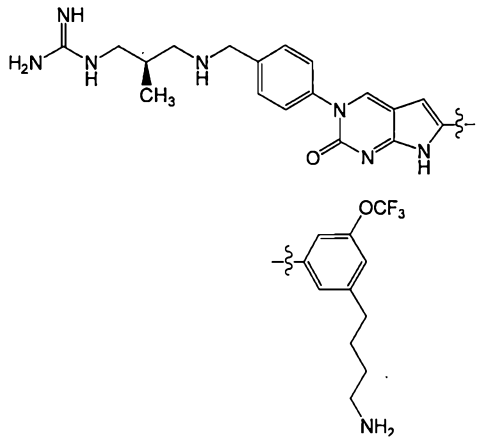
| | |
|---|---|
| 17 |  |
| 18 |  |
| 19 |  |

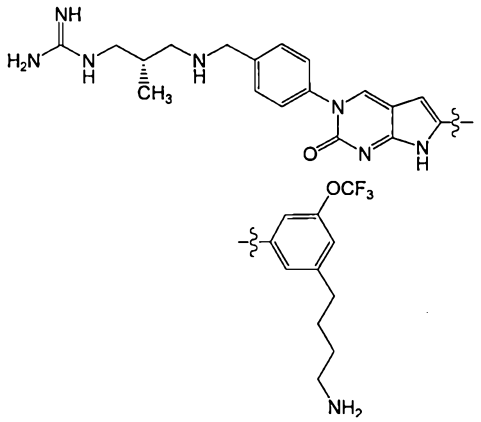
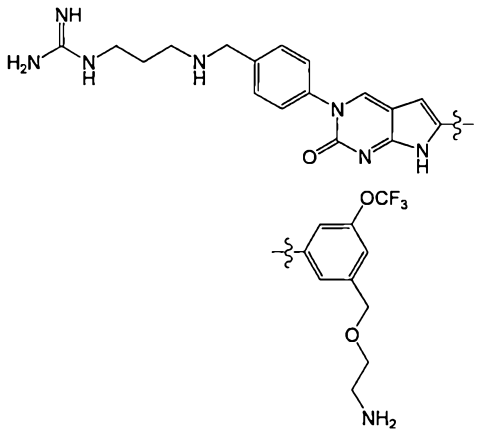
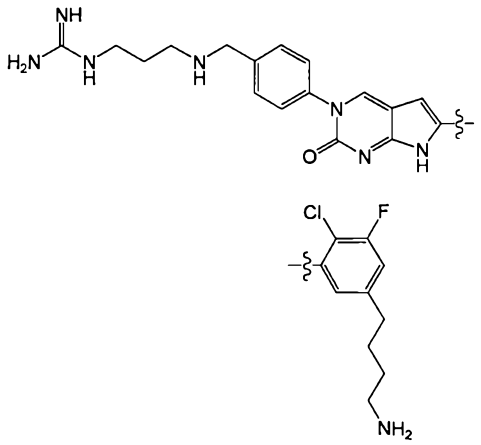
| | |
|---|---|
| 20 |  |
| 21 |  |
| 22 |  |

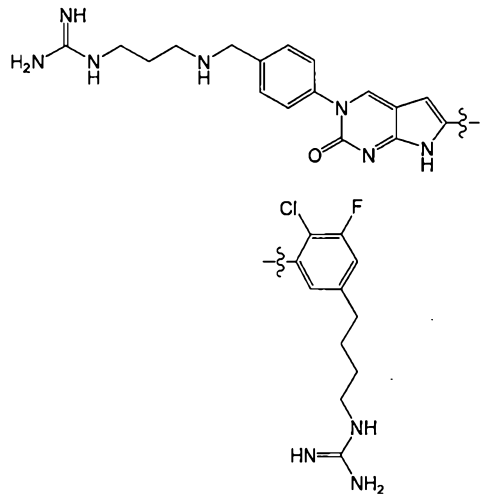
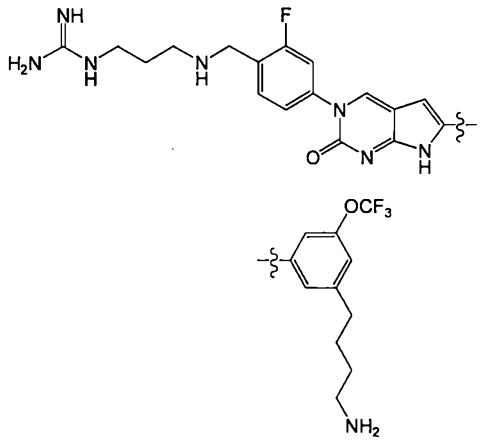
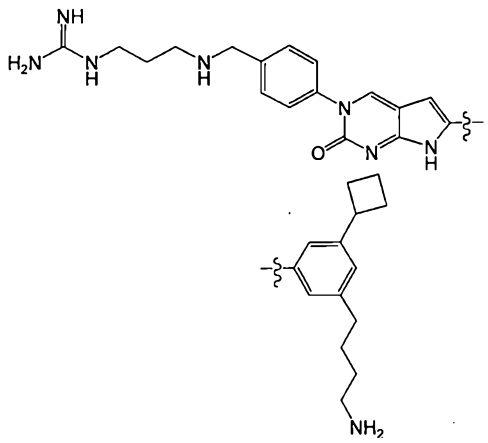
| | |
|---|---|
| 23 |  |
| 24 |  |
| 25 |  |

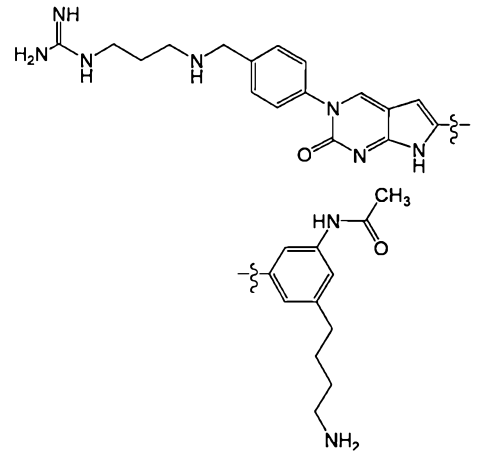
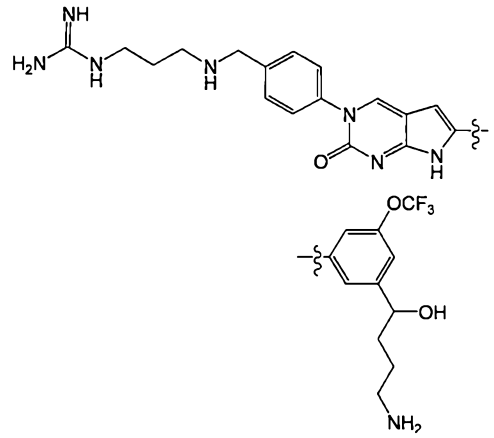
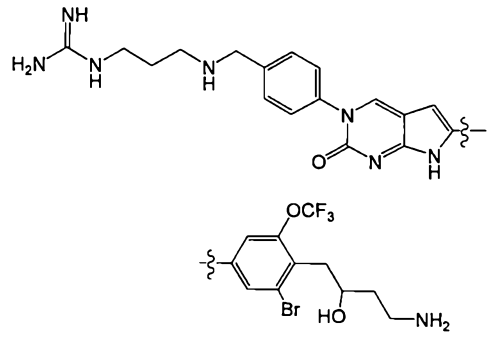
| | |
|---|---|
| 26 |  |
| 27 |  |
| 28 |  |

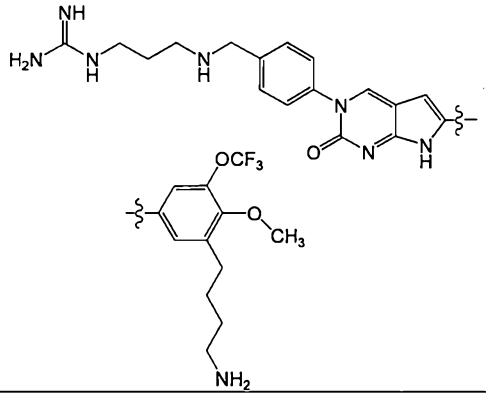
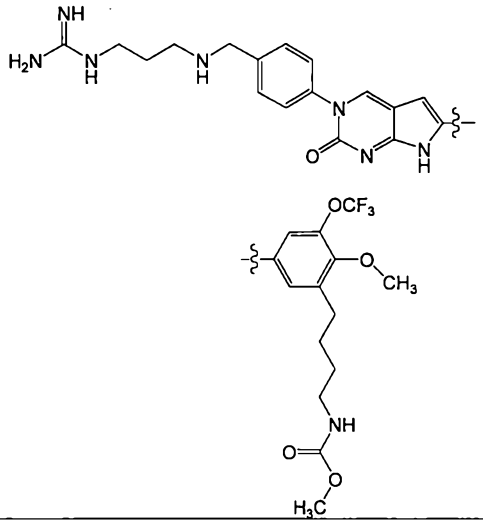
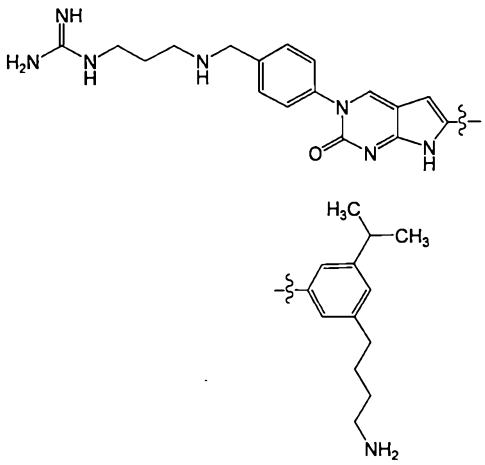
| | |
|---|---|
| 29 |  |
| 30 |  |
| 31 |  |

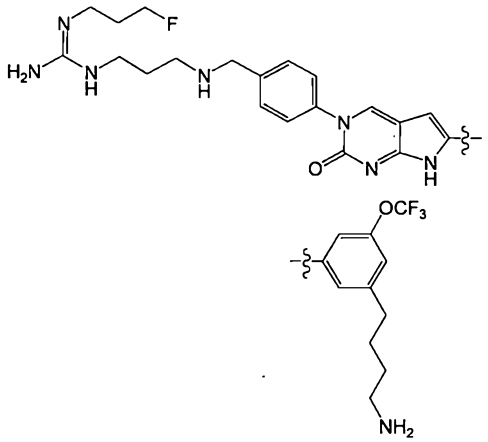
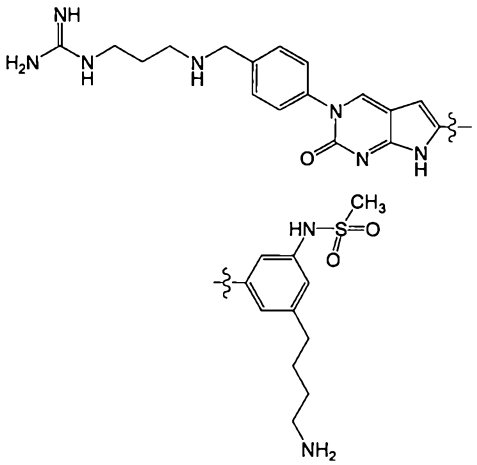
| | |
|---|---|
| 32 |  |
| 33 |  |
| 34 |  |

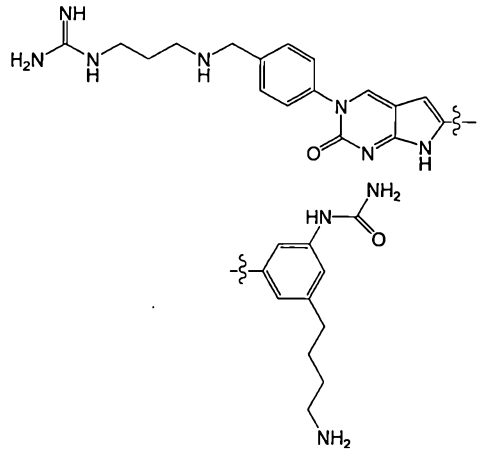
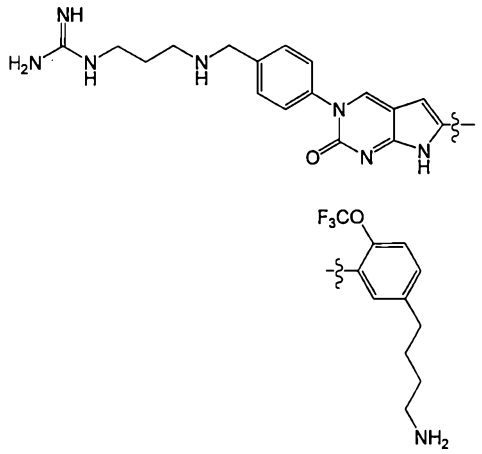
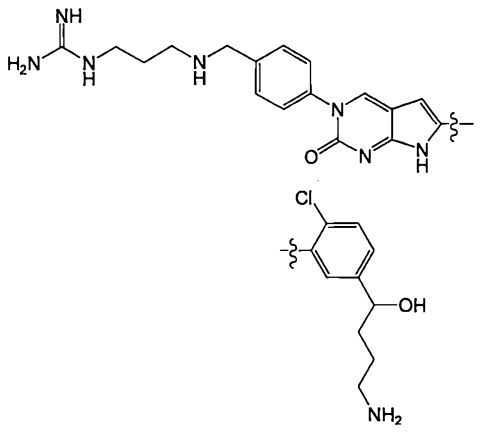
| | |
|---|---|
| 35 |  |
| 36 |  |
| 37 |  |

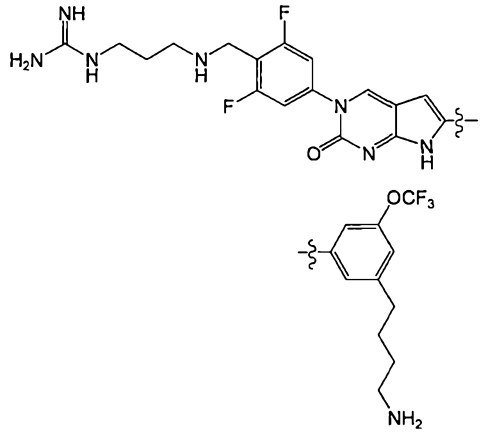
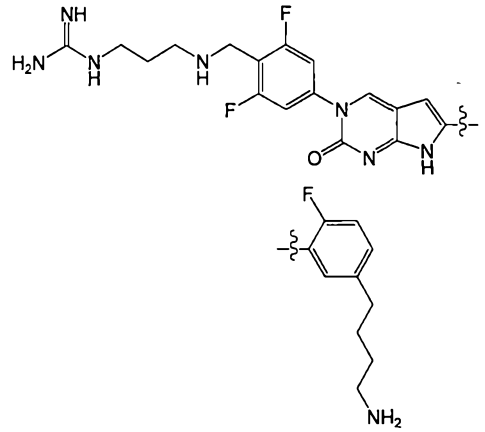
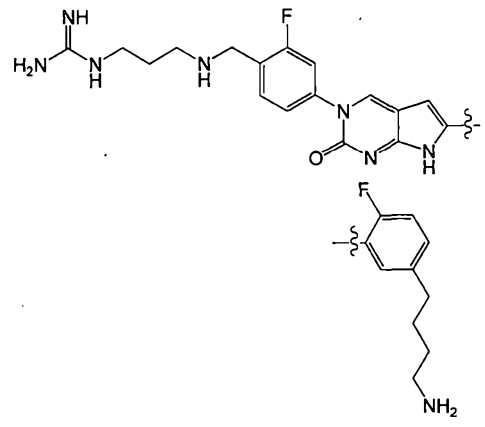
| | |
|---|---|
| 38 |  |
| 39 |  |
| 40 |  |

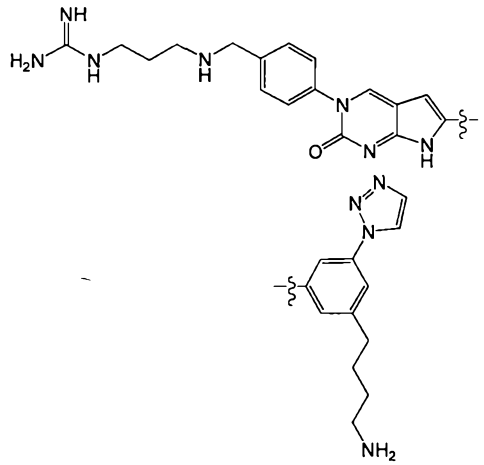
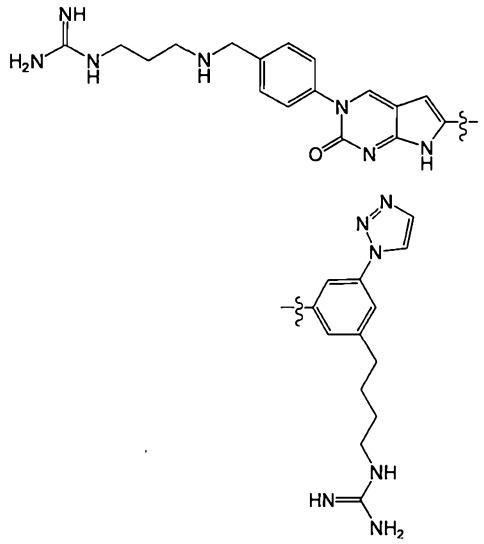
| | |
|---|---|
| 41 |  |
| 42 |  |
| 43 |  |

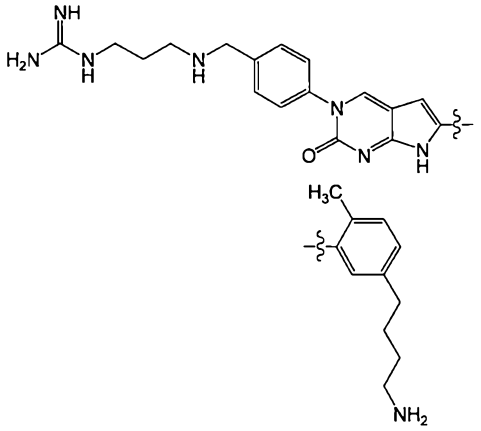
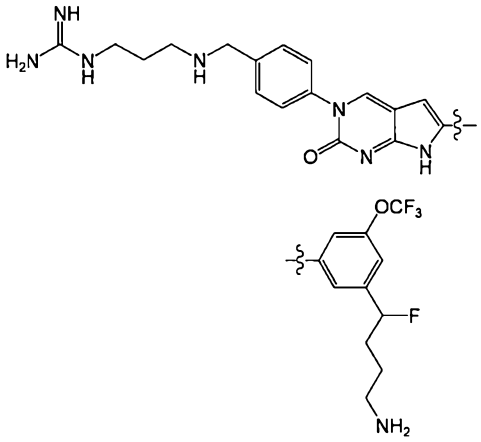
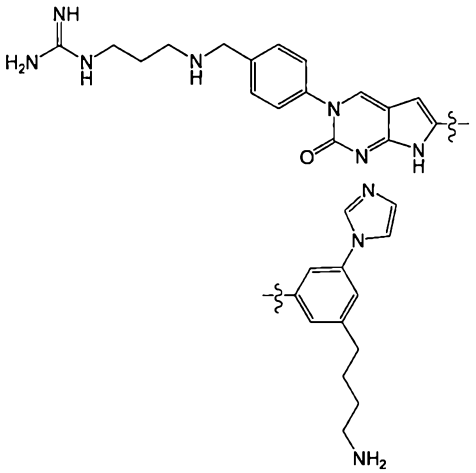
| | |
|---|---|
| 44 |  |
| 45 |  |
| 46 |  |

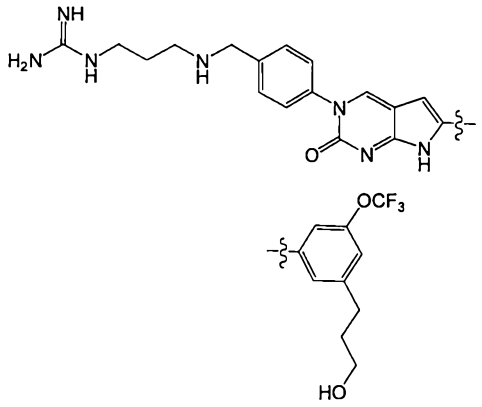
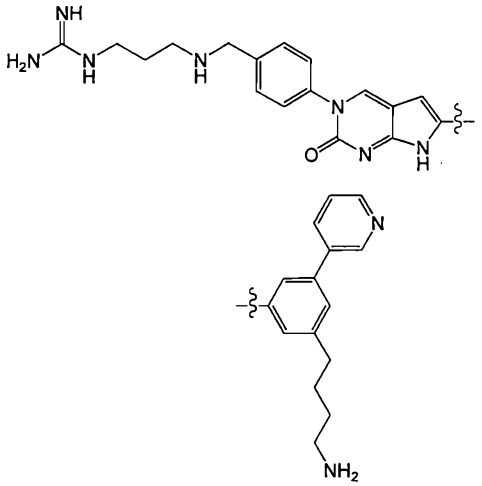
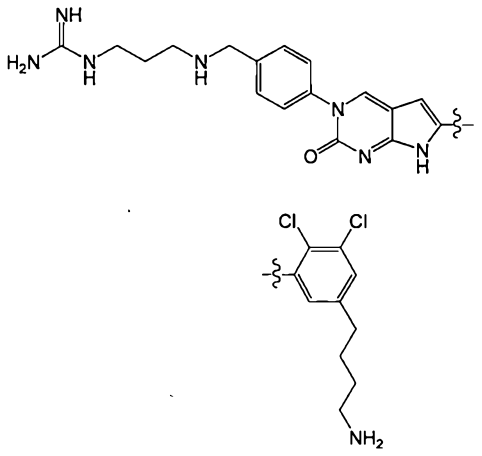
| | |
|---|---|
| 47 |  |
| 48 |  |

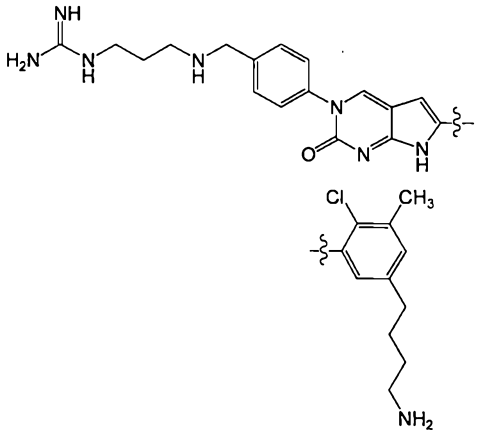
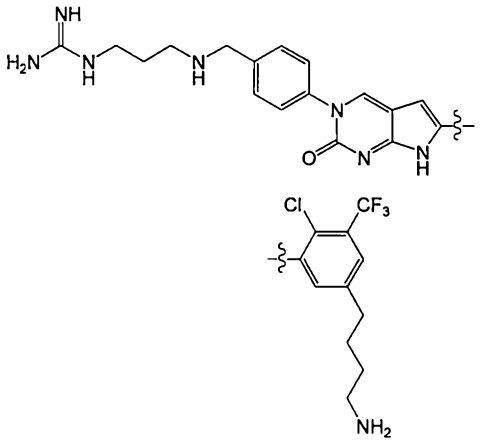
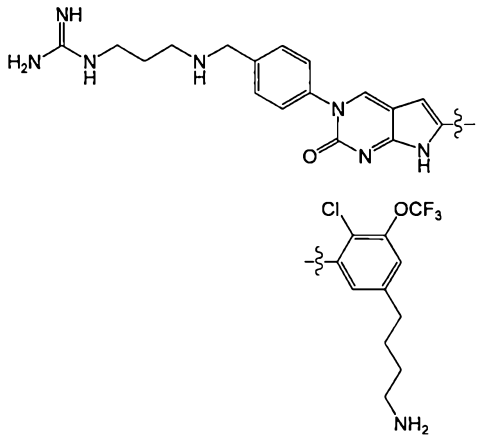
| | |
|---|---|
| 49 |  |
| 50 |  |
| 51 |  |

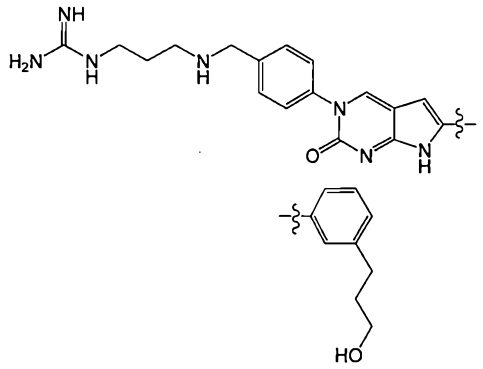
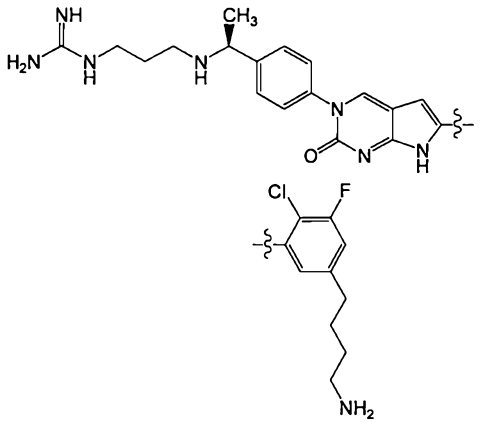
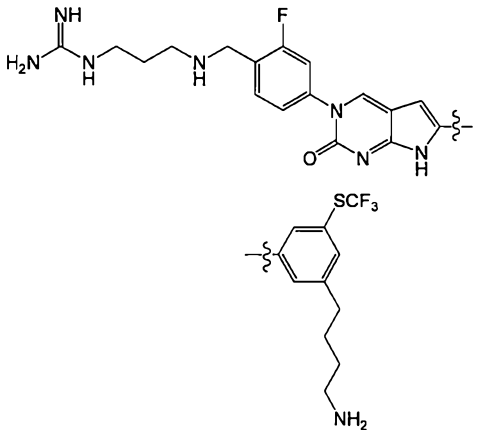
| | |
|---|---|
| 52 |  |
| 53 |  |
| 54 |  |

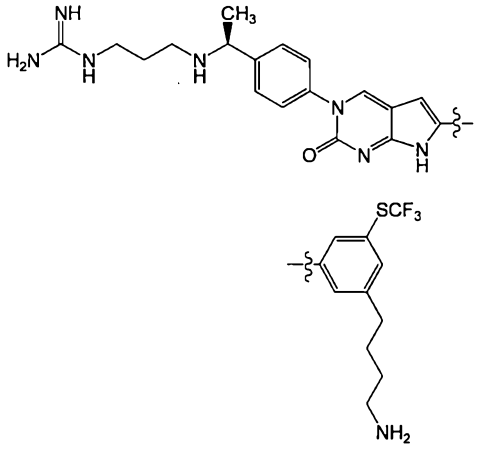
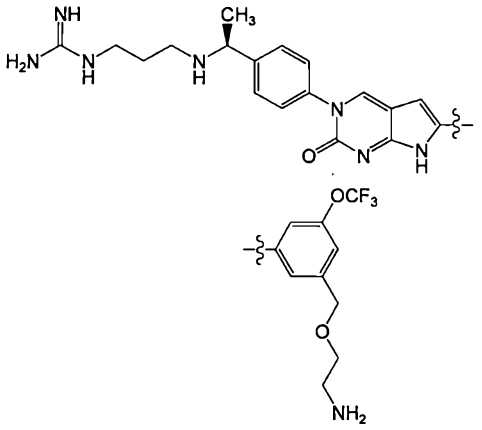
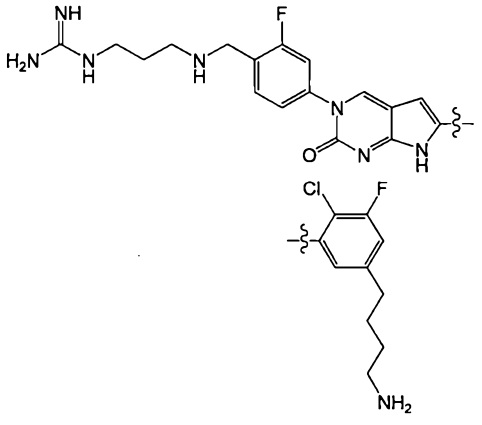
| | |
|---|---|
| 55 |  |
| 56 |  |

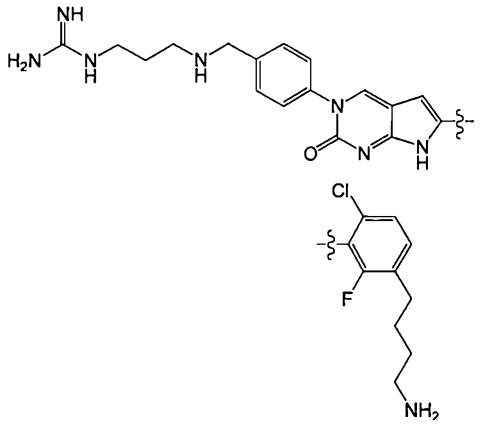
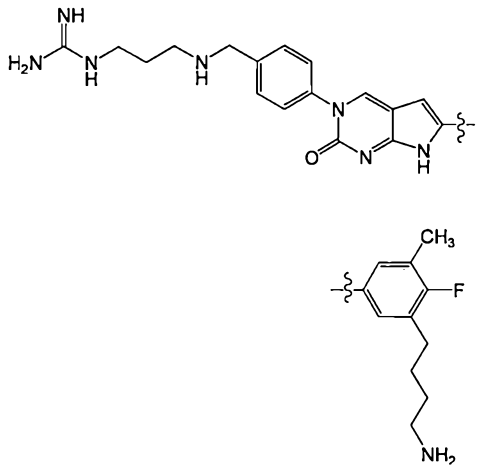
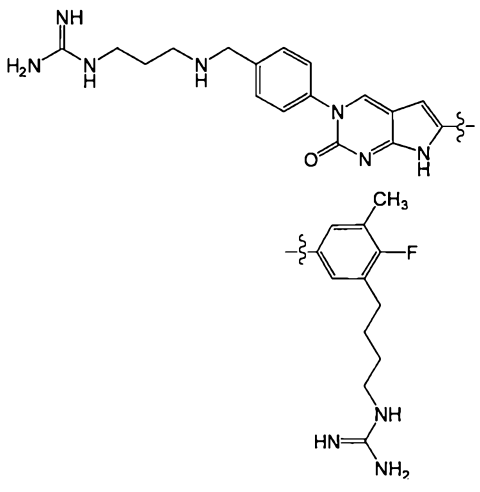
| | |
|---|---|
| 57 |  |
| 58 |  |
| 59 |  |

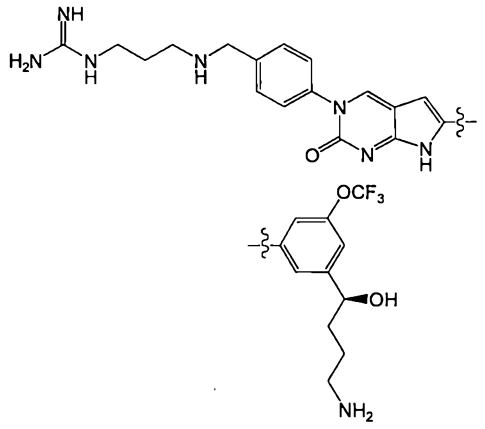
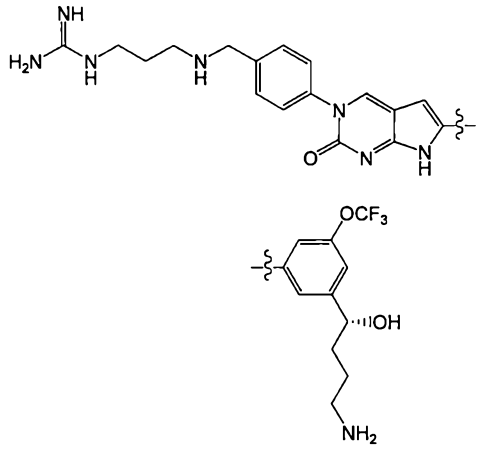
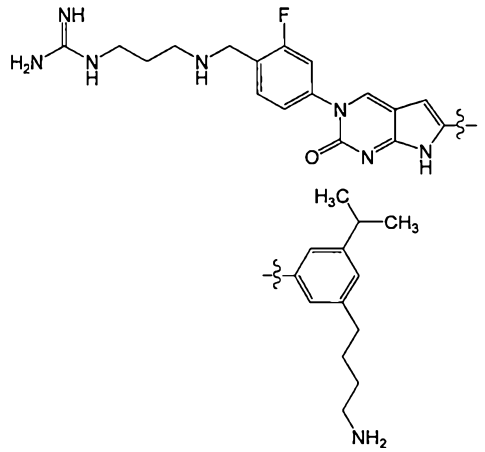
| | |
|---|---|
| 60 |  |
| 61 |  |
| 62 |  |

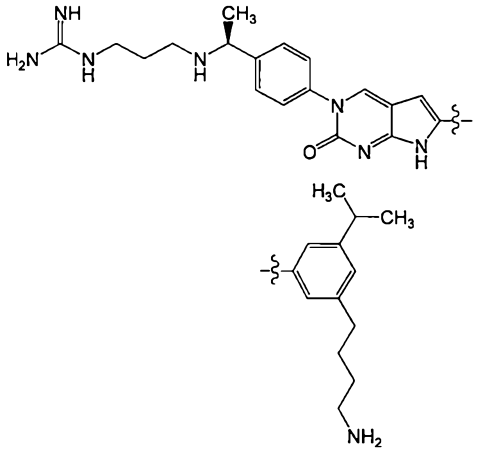
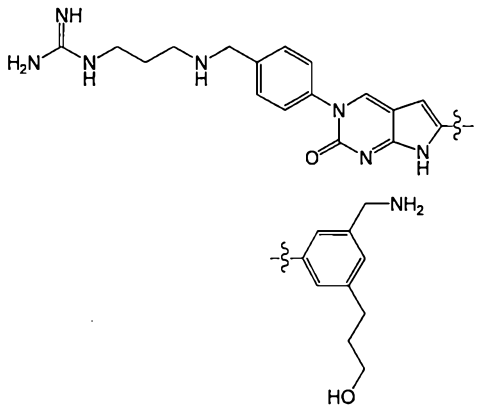
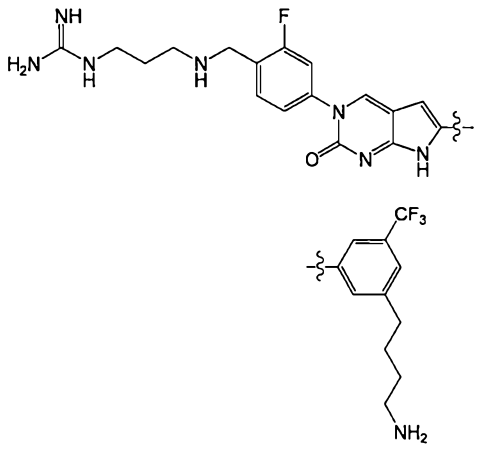
| | |
|---|---|
| 63 |  |
| 64 |  |
| 65 |  |

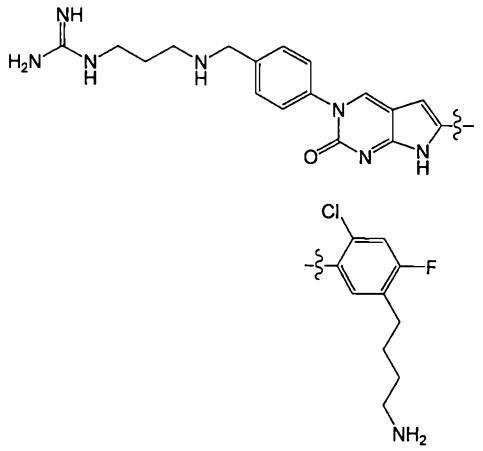
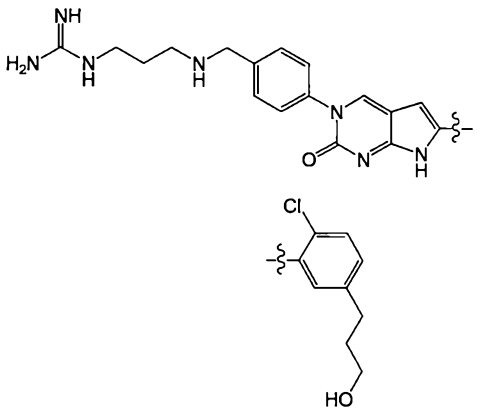
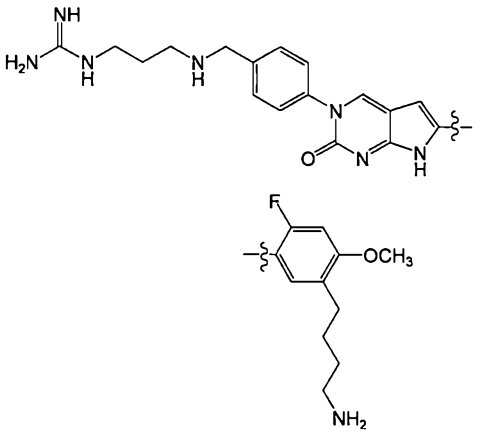
| | |
|---|---|
| 66 |  |
| 67 |  |
| 68 |  |

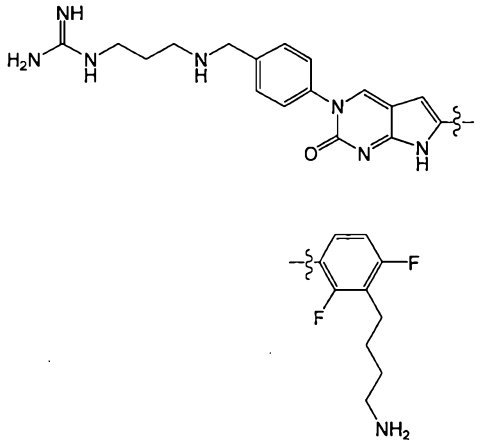
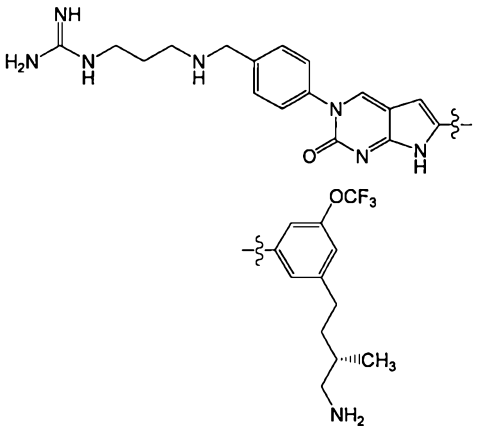
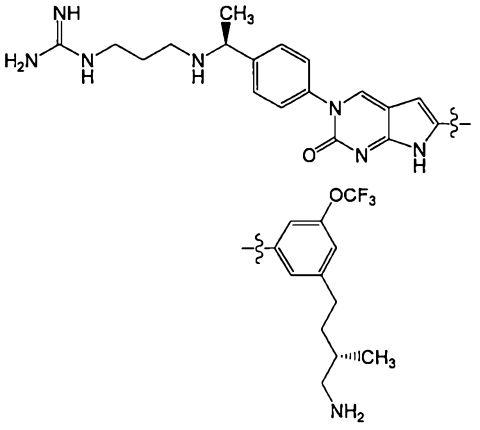
| | |
|---|---|
| 69 |  |
| 70 |  |
| 71 |  |

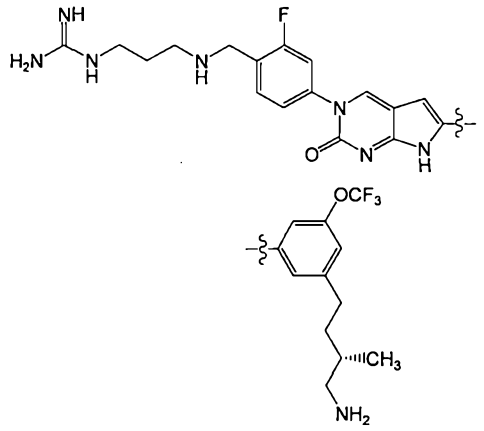
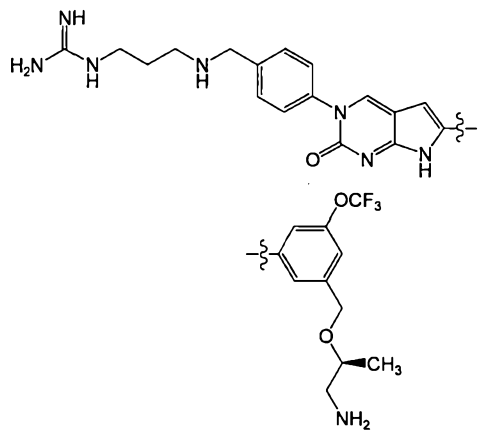
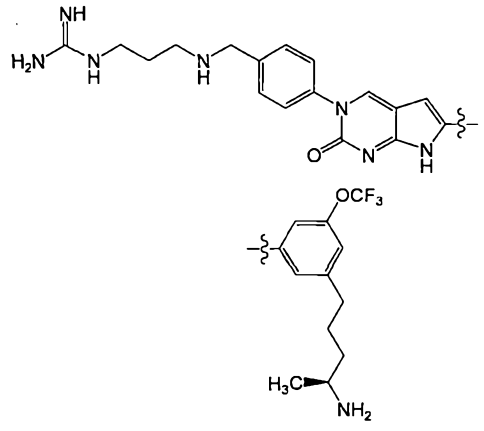
| | |
|---|---|
| 72 |  |
| 73 |  |
| 74 |  |

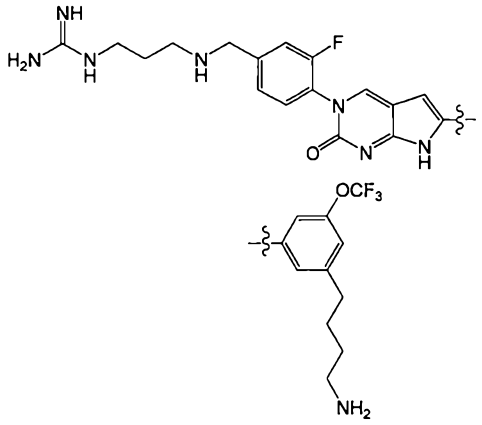
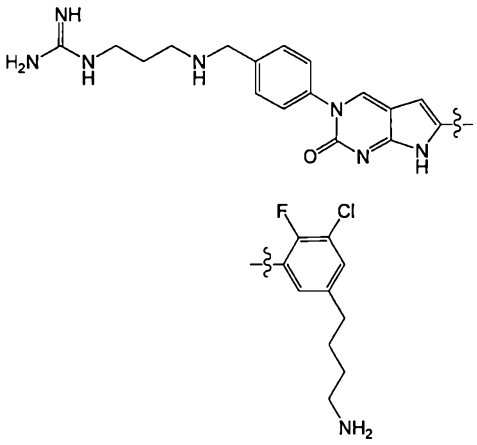
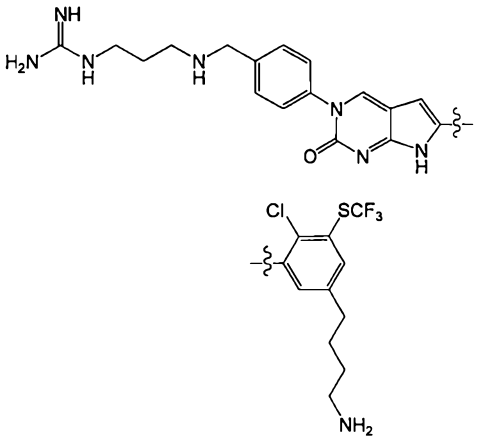
| | |
|---|---|
| 75 |  |
| 76 |  |
| 77 |  |

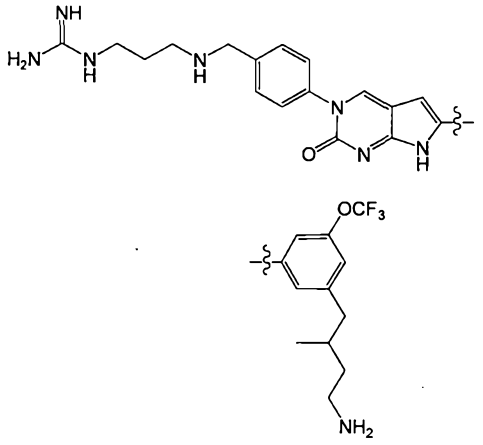
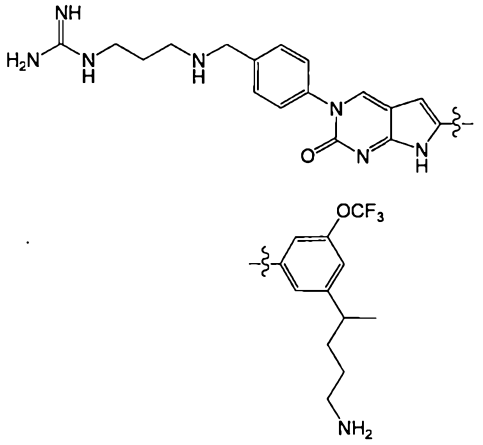
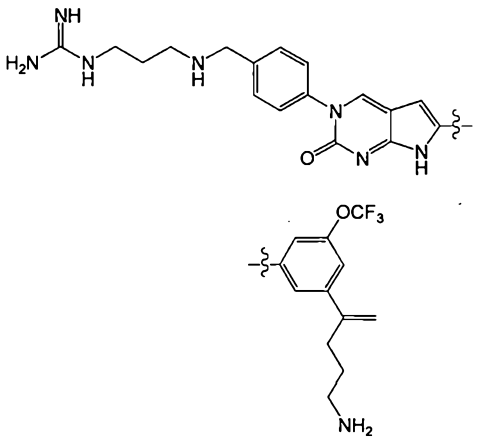
| | |
|---|---|
| 78 |  |
| 79 |  |
| 80 |  |

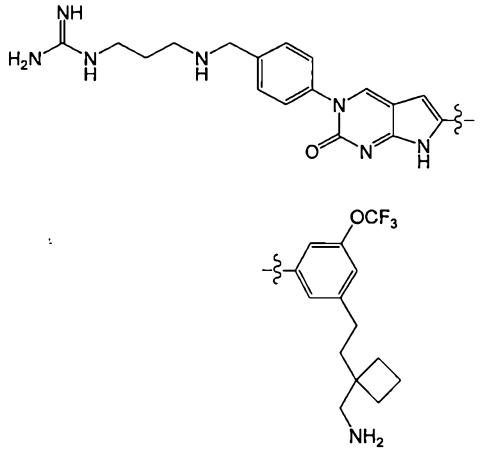
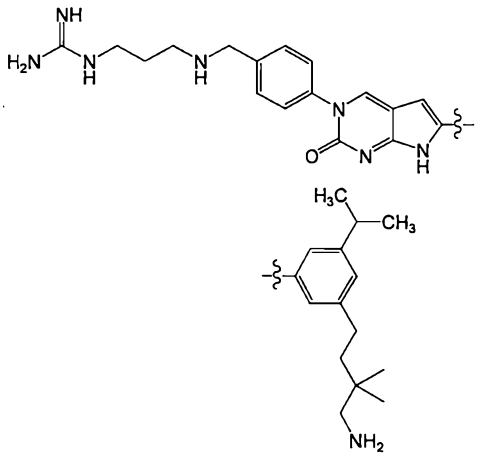
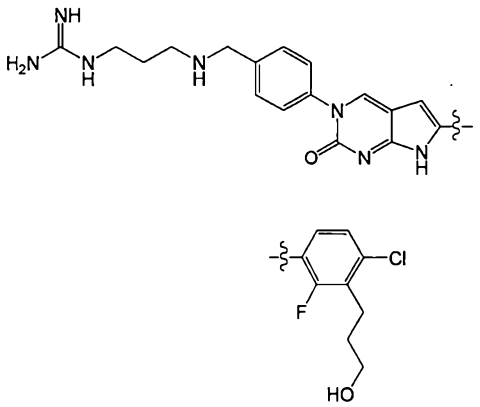
| | |
|---|---|
| 81 |  |
| 82 |  |
| 83 |  |

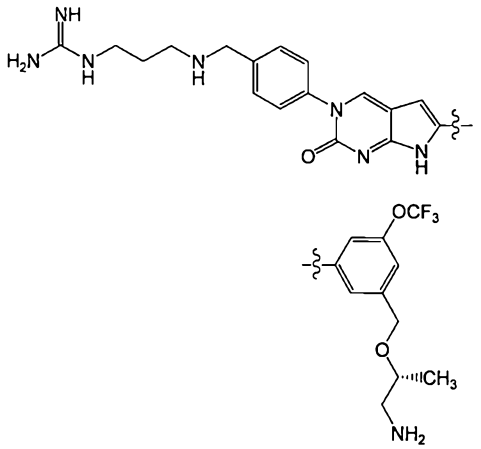
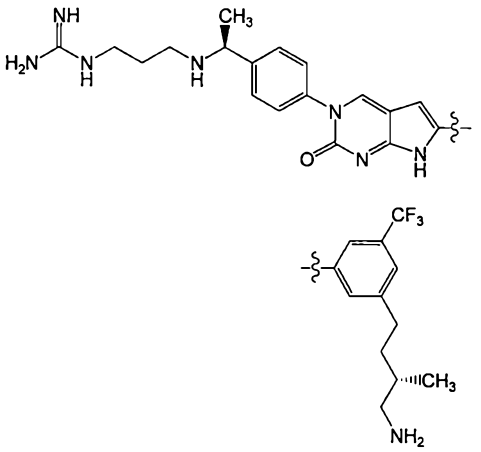
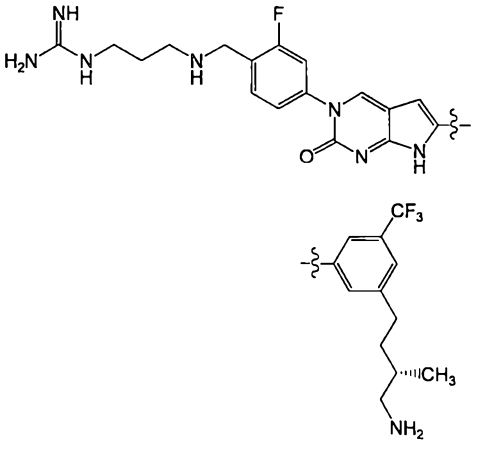
| | |
|---|---|
| 84 |  |
| 85 |  |
| 86 |  |

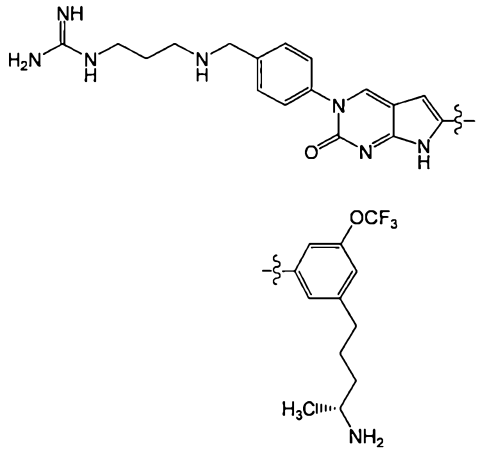
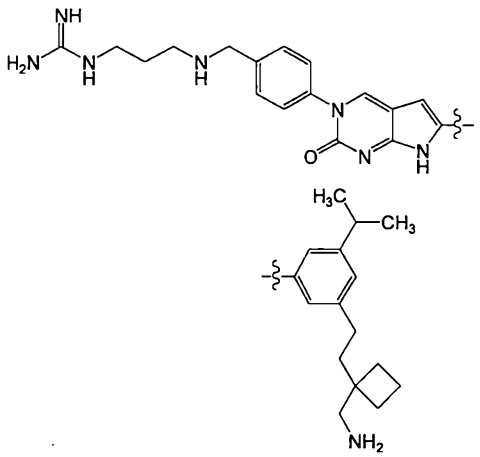
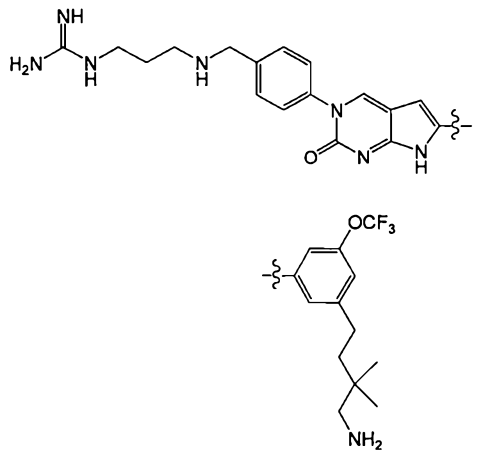
| | |
|---|---|
| 87 |  |
| 88 |  |
| 89 |  |

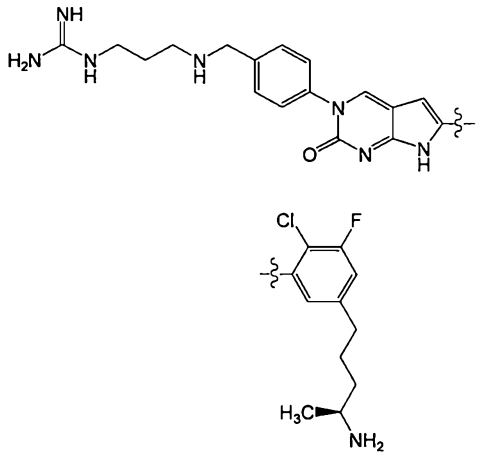
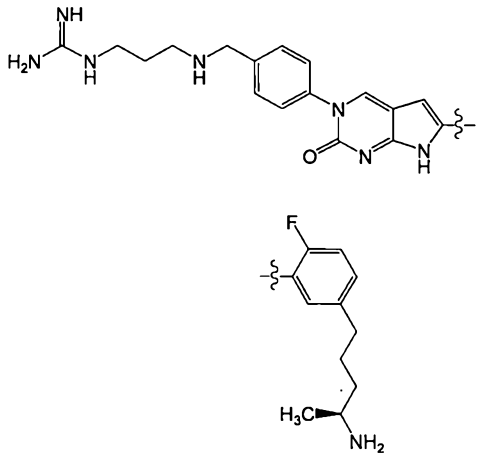
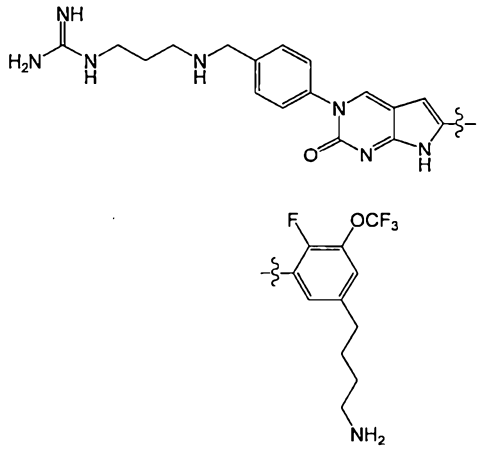
| | |
|---|---|
| 90 |  |
| 91 |  |
| 92 |  |

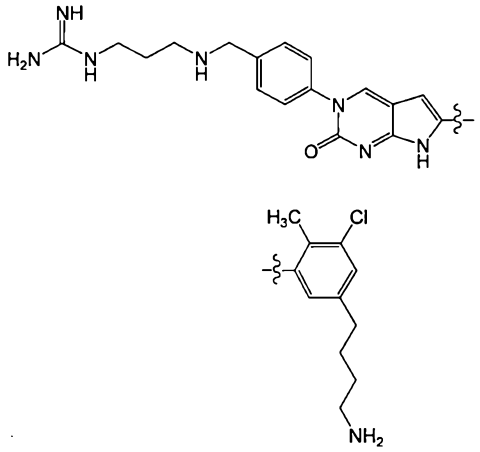
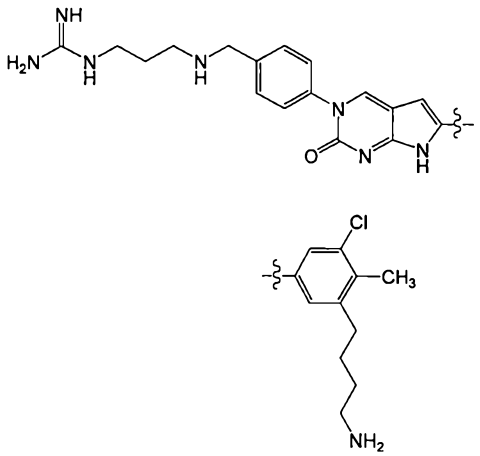
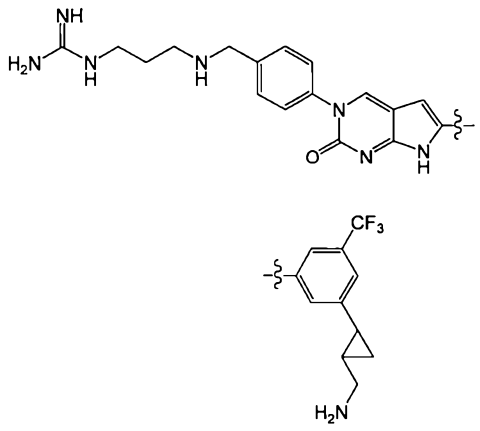
| | |
|---|---|
| 93 |  |
| 94 |  |
| 95 |  |

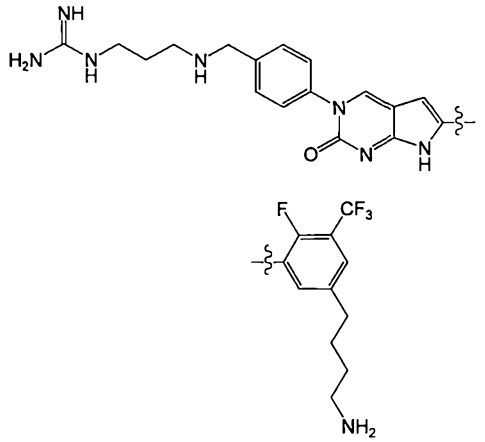
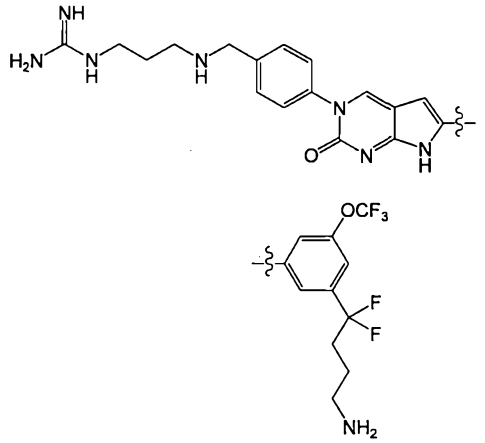
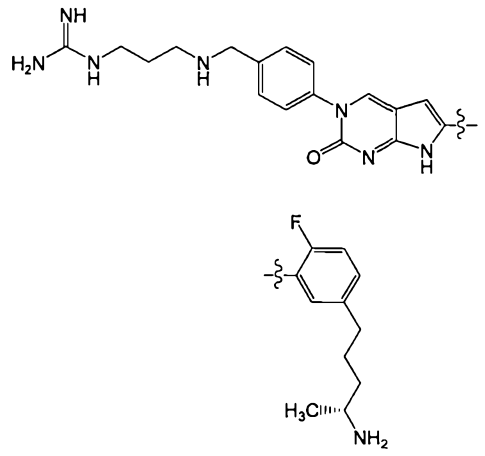
| | |
|---|---|
| 96 |  |
| 97 |  |
| 98 |  |

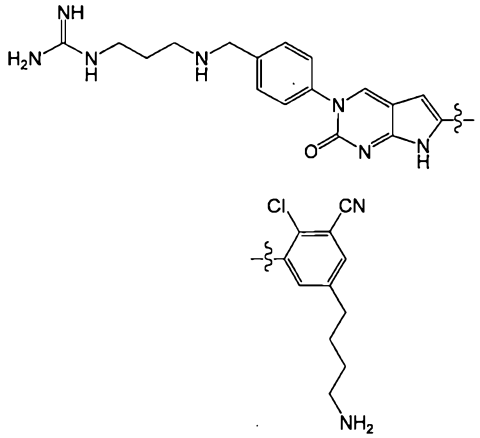
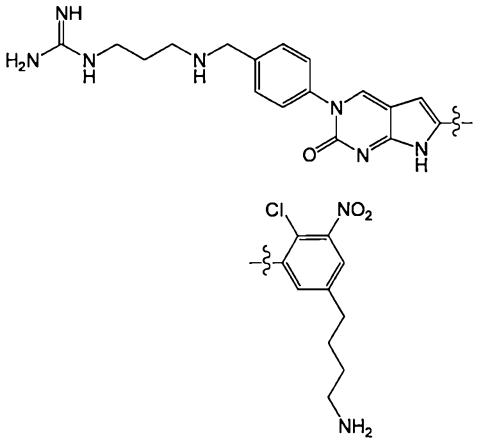
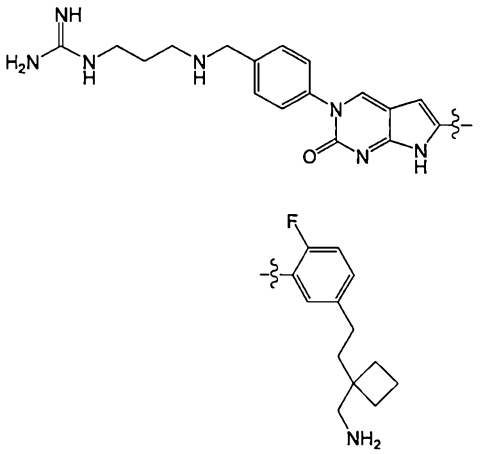
| | |
|---|---|
| 99 |  |
| 100 |  |
| 101 |  |

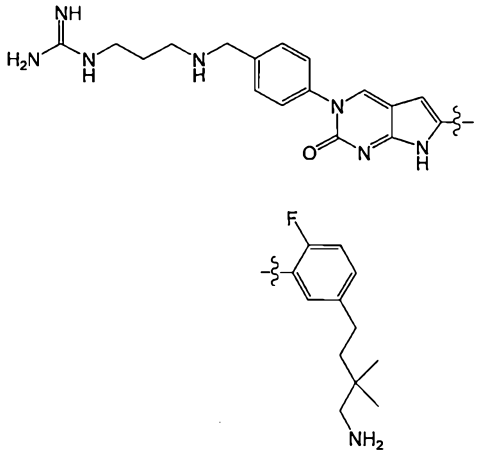
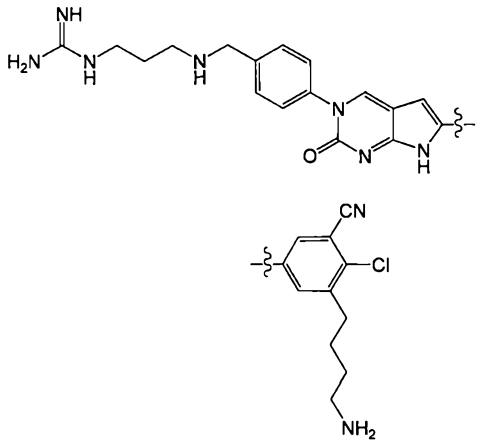
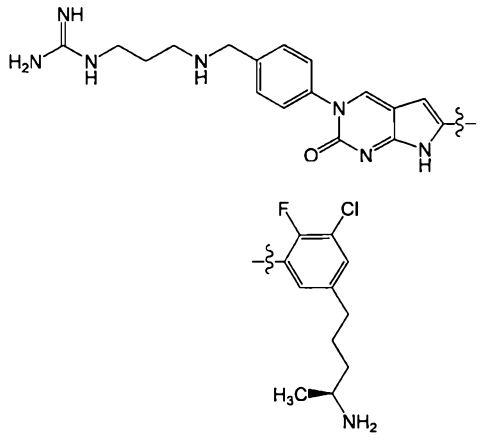
| | |
|---|---|
| 102 |  |
| 103 |  |
| 104 |  |

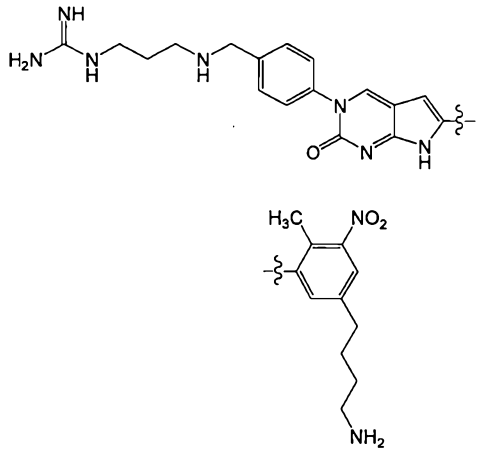
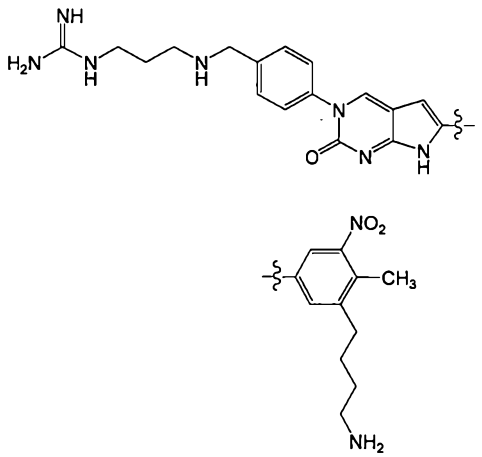
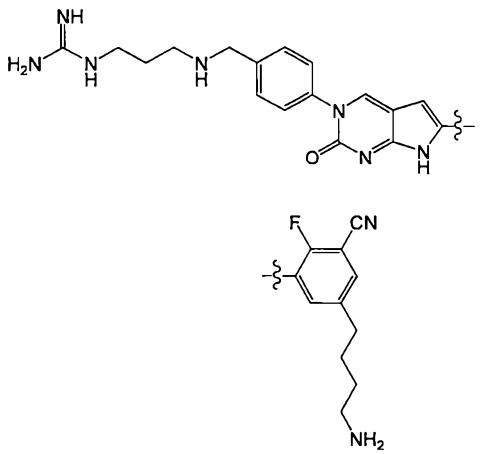
| | |
|---|---|
| 105 |  |
| 106 |  |
| 107 |  |

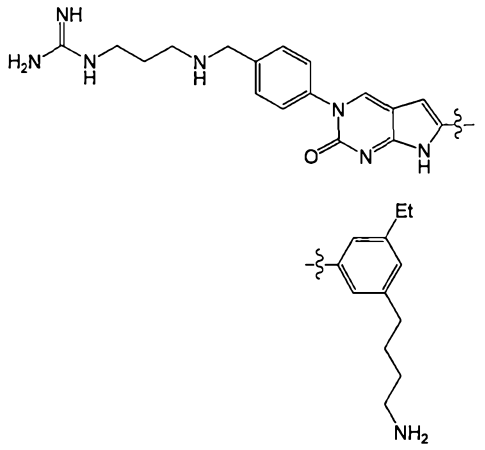
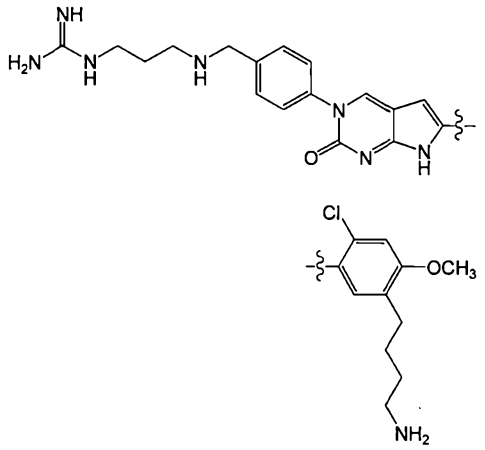
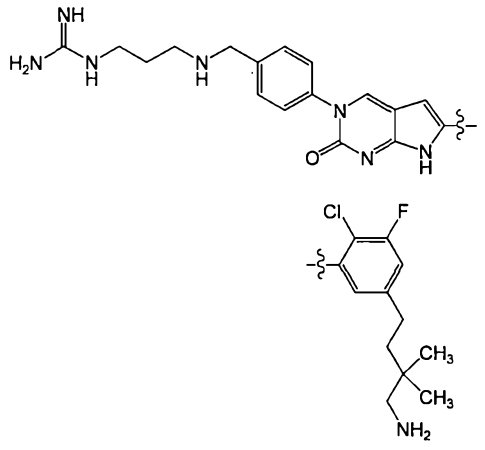
| | |
|---|---|
| 108 |  |
| 109 |  |
| 110 |  |

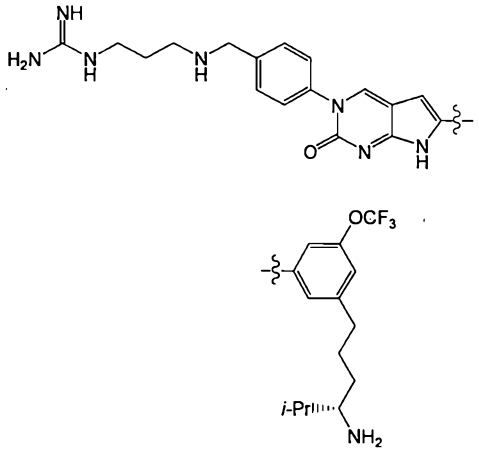
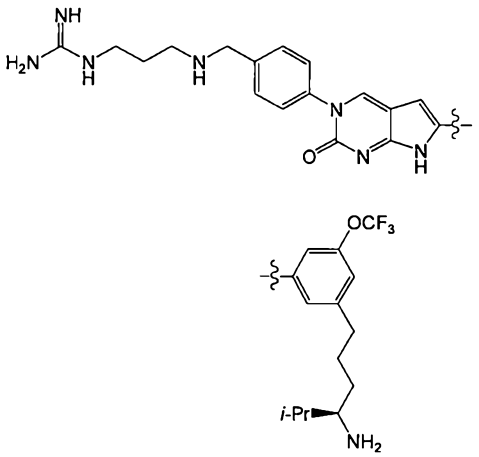
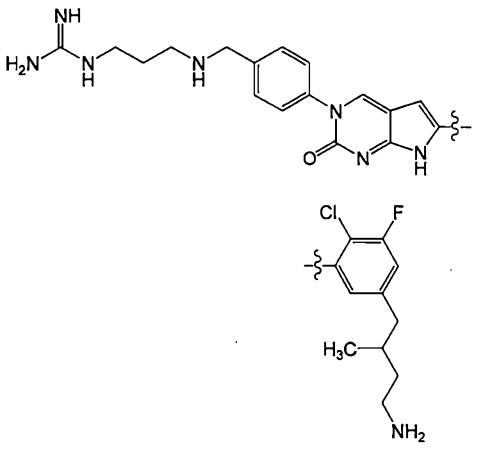
| | |
|---|---|
| 111 |  |
| 112 |  |
| 113 |  |

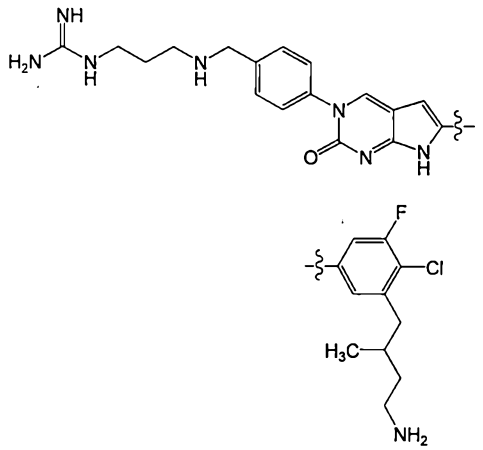
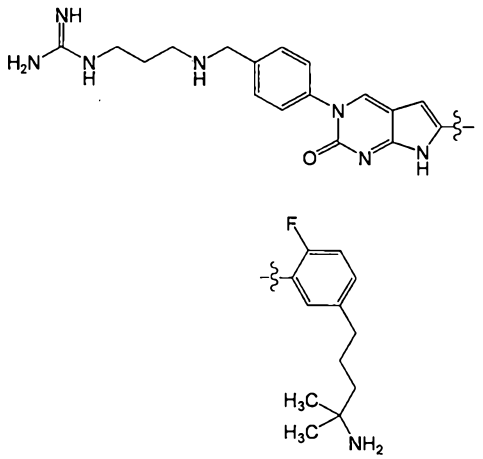
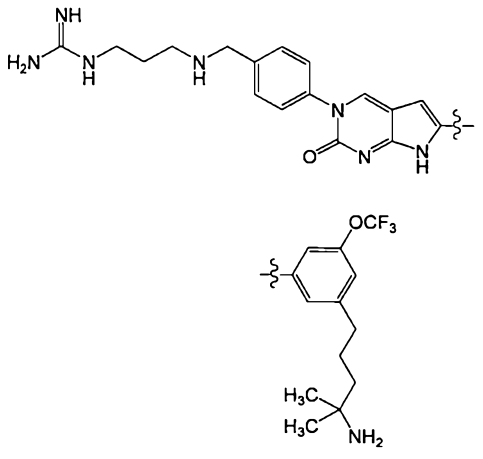
| | |
|---|---|
| 114 |  |
| 115 |  |
| 116 |  |

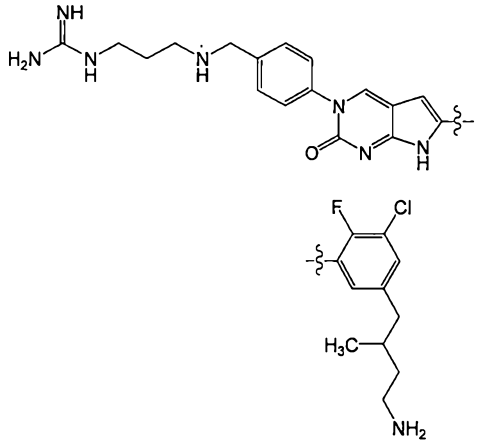
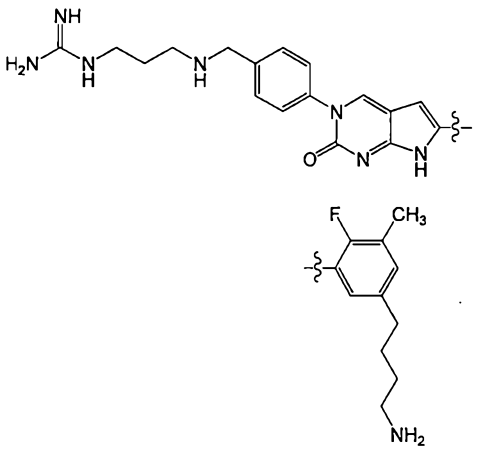
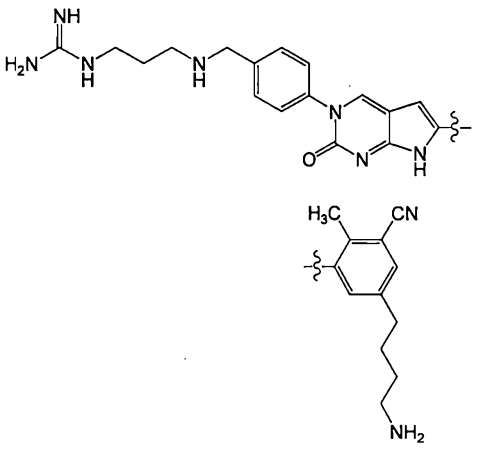
| | |
|---|---|
| 117 |  |
| 118 |  |
| 119 |  |

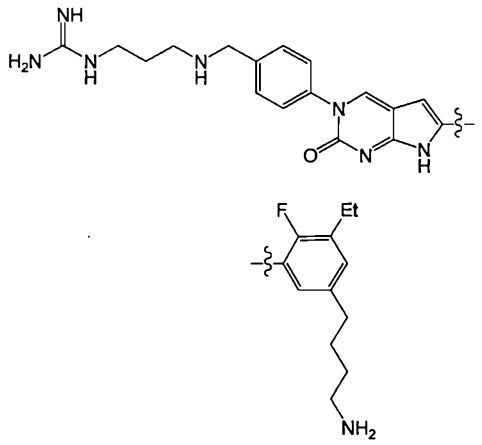
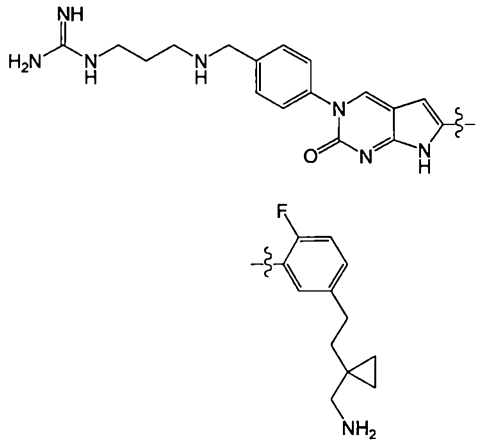
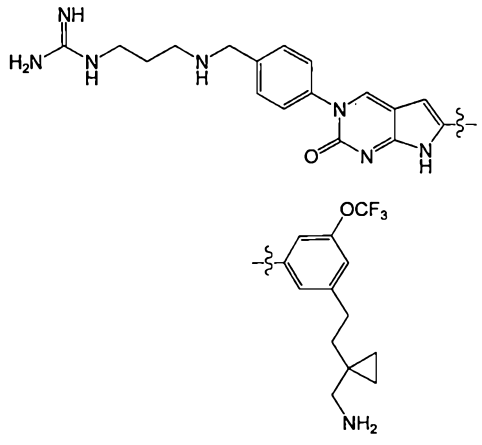
| | |
|---|---|
| 120 |  |
| 121 |  |
| 122 |  |

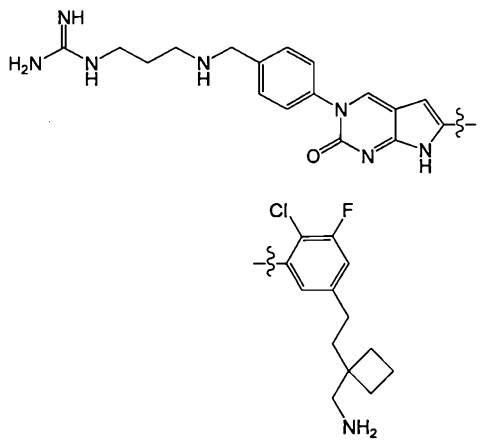
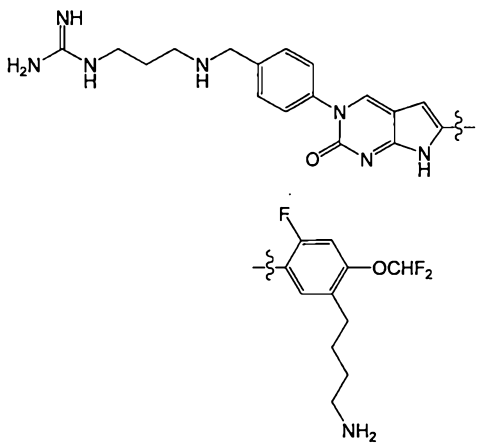
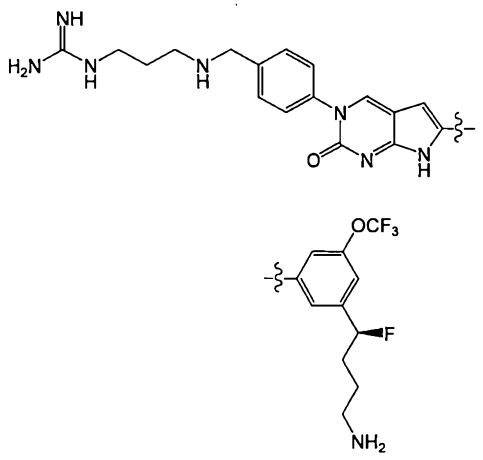
| | |
|---|---|
| 123 |  |
| 124 |  |
| 125 |  |

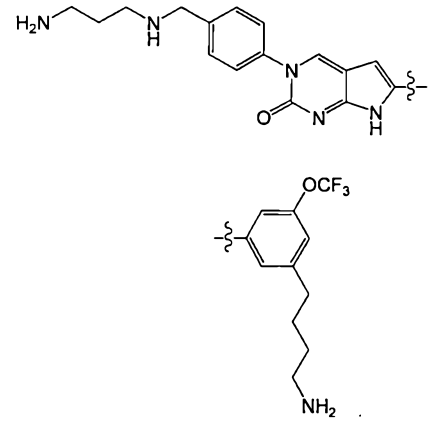
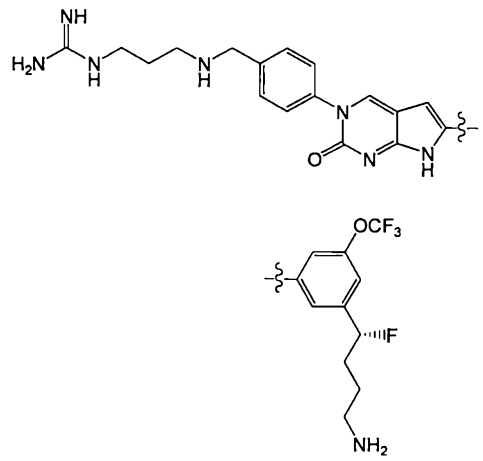
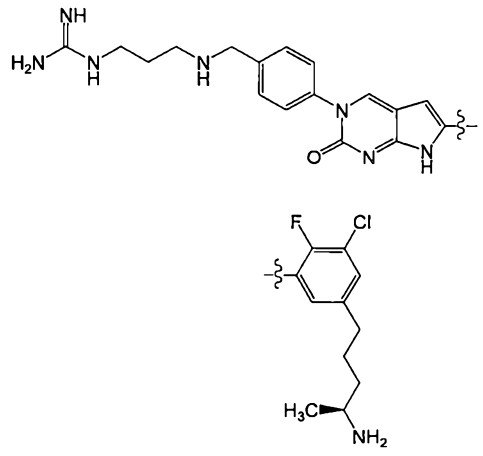
| | |
|---|---|
| 126 |  |
| 127 |  |
| 128 |  |

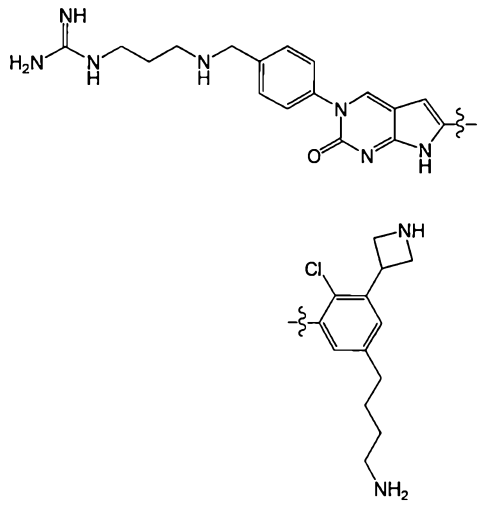
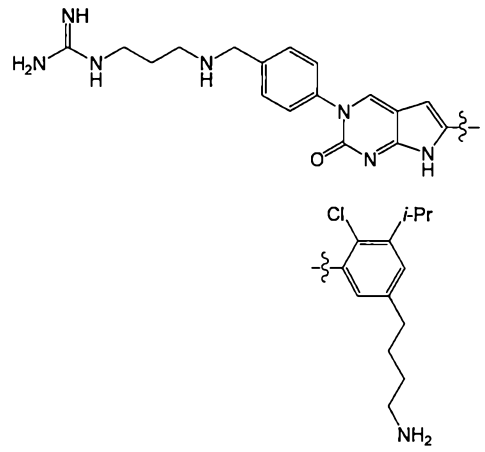
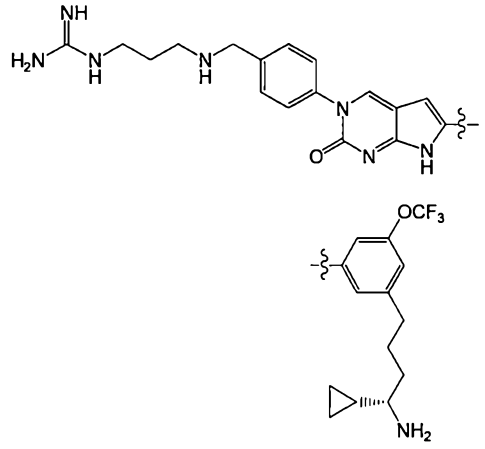
| | |
|---|---|
| 129 |  |
| 130 |  |
| 131 |  |

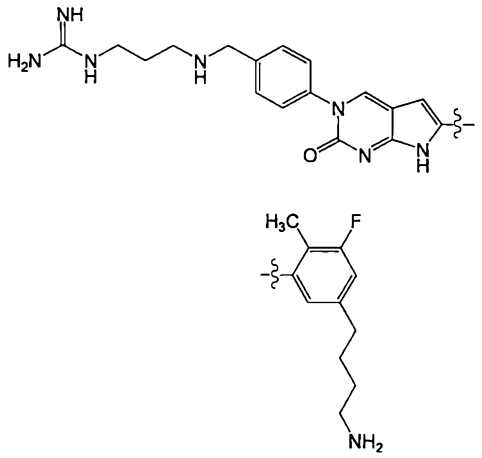
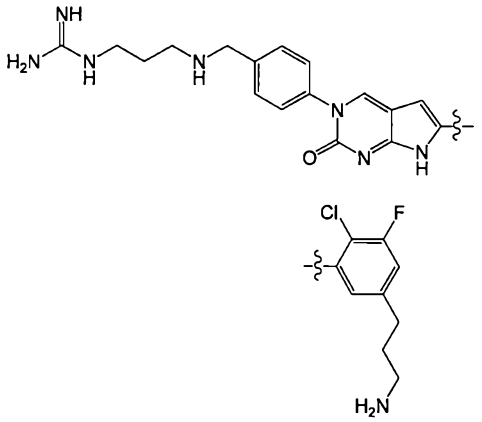
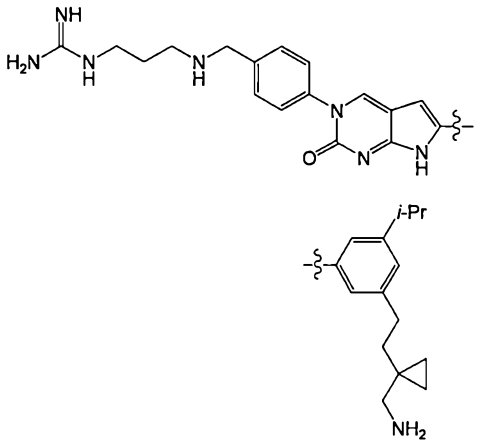
| | |
|---|---|
| 132 |  |
| 133 |  |
| 134 |  |

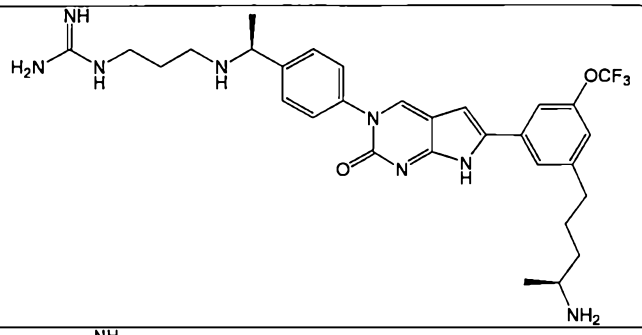
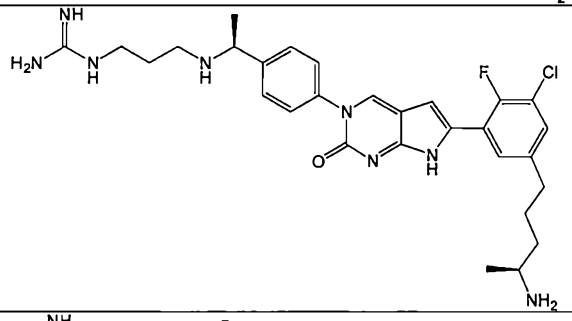
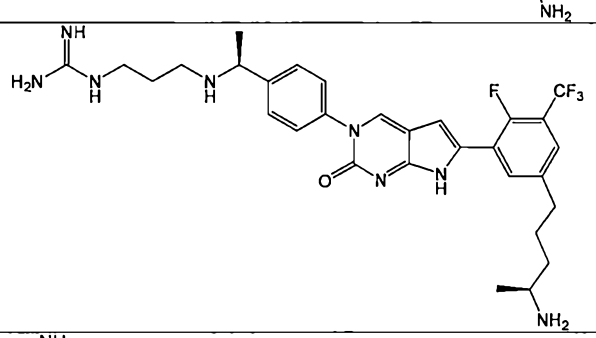
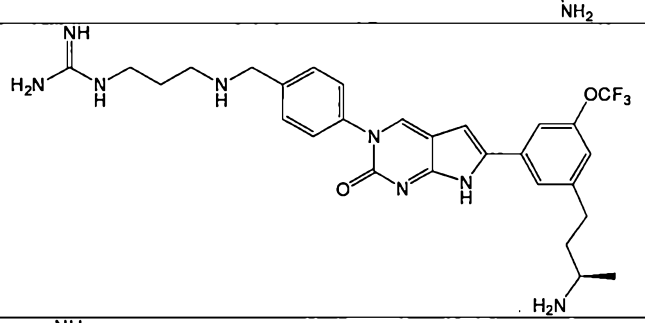
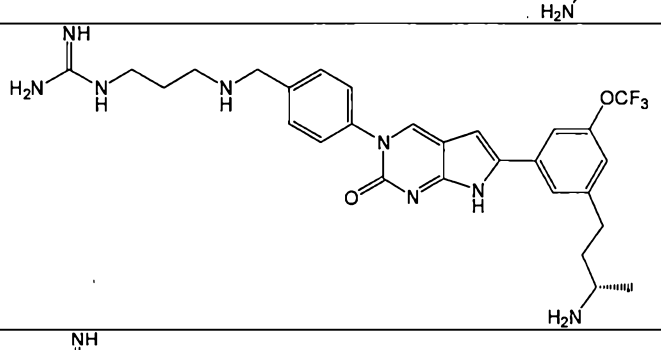
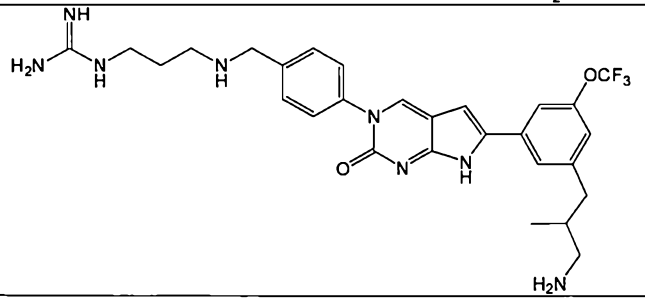
| | |
|---|---|
| 135 |  |
| 136 |  |
| 137 |  |

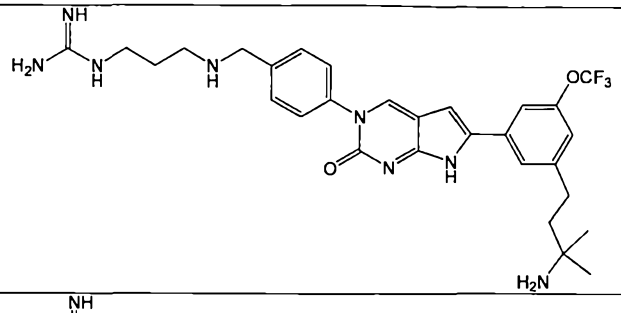
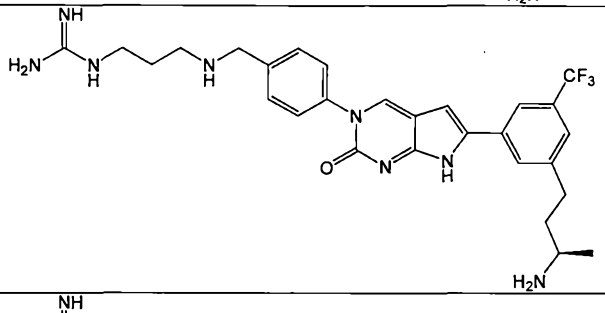
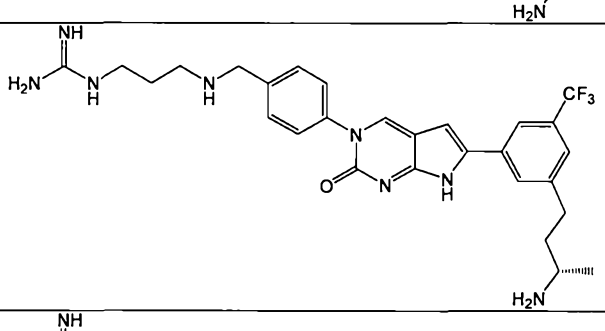
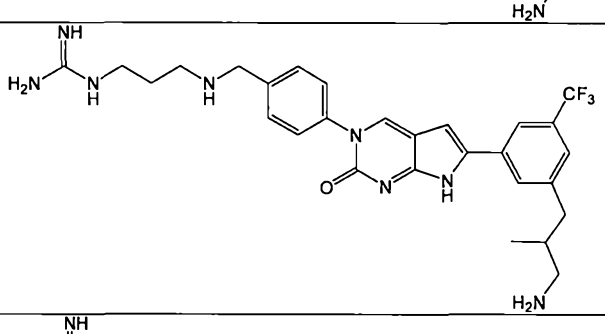
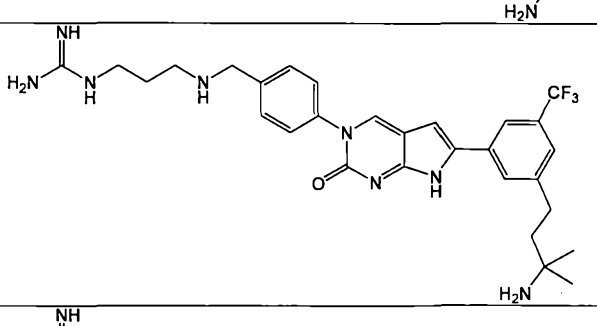
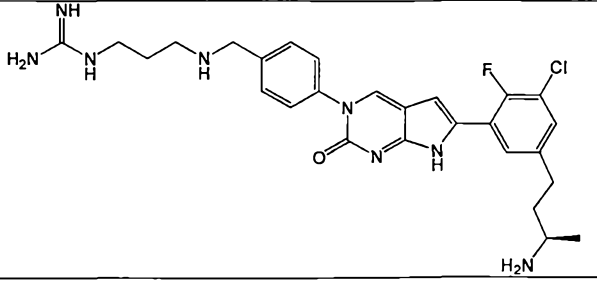
| | |
|---|---|
| 138 |  |
| 139 |  |
| 140 |  |

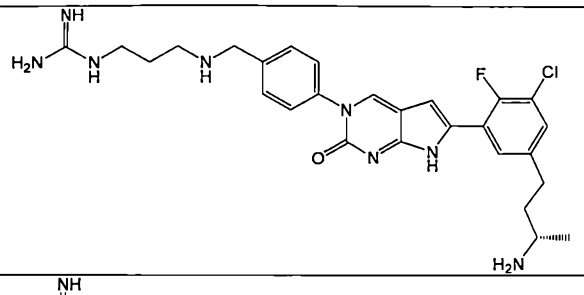
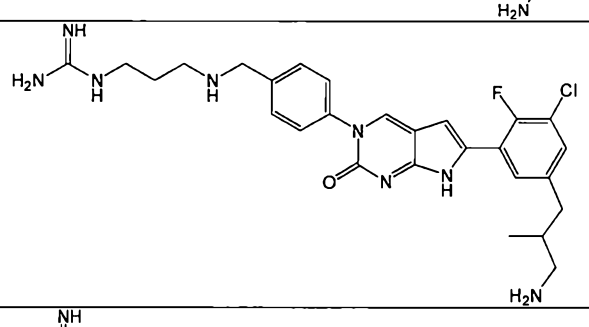
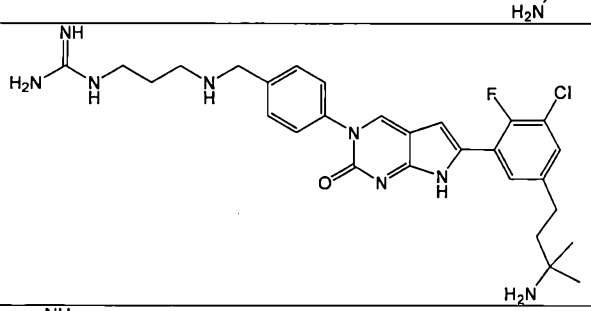
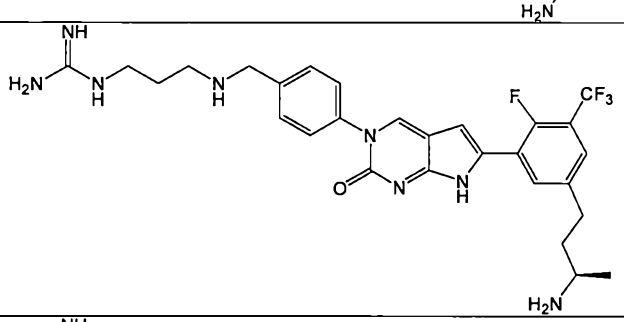
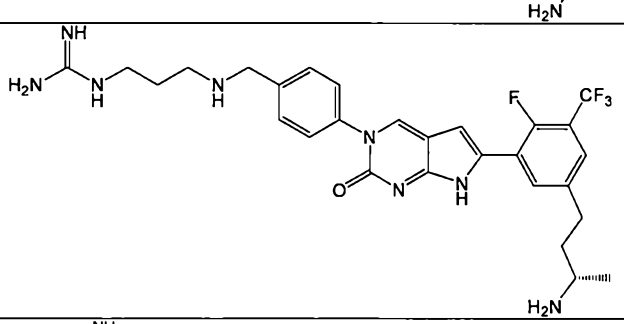
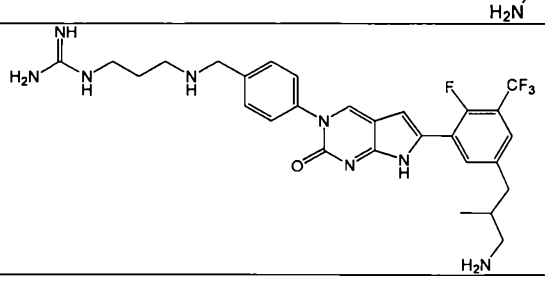
| | |
|---|---|
| 141 |  |
| 142 |  |
| 143 |  |

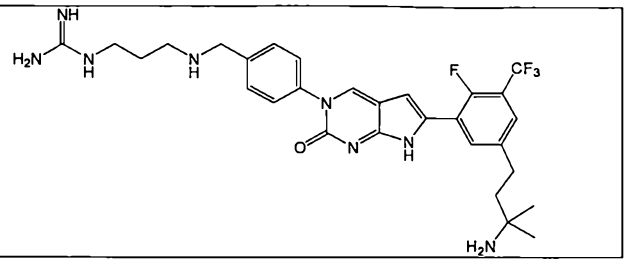
| | |
|---|---|
| 144 |  |
| 145 |  |
| 146 |  |

| | |
|---|---|
| 147 |  |
| 148 |  |
| 149 |  |

| | |
|---|---|
| 192 |  |
| 194 |  |
| 195 |  |
| 196 |  |
| 197 |  |
| 198 |  |

| | |
|---|---|
| 199 |  |
| 200 |  |
| 201 |  |
| 202 |  |
| 203 |  |
| 204 |  |

| | |
|---|---|
| 205 |  |
| 206 |  |
| 207 |  |
| 208 |  |
| 209 |  |
| 210 |  |

| | |
|---|---|
| 211 |  |

，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

56. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 T 爲 $-NR^{11}R^{11}$。

57. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 T 爲 $-NR^{11}(C=NR^{11})NR^{11}R^{11}$。

58. 一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 1-57 項中任一項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽，以及醫藥上可接受的載體。

59. 一種根據申請專利範圍第 1-55 項中任一項之化合物或彼之互變異構物、或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽之用途，係用於製造一種用於治療或預防人或動物中疾病狀態或降低人或動物中疾病狀態之風險的藥劑，其中該疾病狀態爲人或動物中的微生物感染。

60. 根據申請專利範圍第 59 項之用途，其中該微生物感染係選自由下列者所組成的群組：

皮膚感染、革蘭氏陽性菌感染、革蘭氏陰性菌感染、院內感染肺炎、社區性肺炎、後病毒肺炎、院內肺炎/呼吸器相關肺炎、呼吸道感染、急性骨盆器官感染、皮膚感染包括急性細菌性皮膚及皮膚結構感染(ABSSSI)與單純性(uncomplicated)皮膚及皮膚結構感染(uSSSI)、複雜性腹腔

內感染、泌尿道感染、菌血症、敗血症、心內膜炎、動靜脈廔管感染、血管通路感染、腦膜炎、外科手術預防性(surgical prophylaxis)、腹膜感染、骨髓炎(bone infection)、關節感染、抗藥性金黃色葡萄球菌感染、萬古黴素抗藥性腸球菌感染、利奈唑胺(linezolid)抗藥性有機體感染、炭疽桿菌感染、土倫病法蘭西斯氏菌感染、鼠疫桿菌感染、及結核病。

61. 根據申請專利範圍第 60 項之用途，其中該呼吸道感染爲慢性呼吸道感染(CRTI)。

62. 根據申請專利範圍第 60 項之用途，其中該微生物感染爲革蘭氏陽性菌感染。

63. 根據申請專利範圍第 60 項之用途，其中該微生物感染爲革蘭氏陰性菌感染。

64. 根據申請專利範圍第 59 項之用途，其中該感染係由選自以下群組之一或多種微生物所引起或與其相關：不動桿菌屬(鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumanni*))、狄氏類桿菌(*Bacteroides distasonis*)、鬆脆桿菌(*Bacteroides fragilis*)、卵形擬桿菌(*Bacteroides ovatus*)、多形類桿菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、單形類桿菌(*Bacteroides uniformis*)、普通類桿菌(*Bacteroides vulgatus*)、檸檬酸桿菌(*Citrobacter freundii*)、克氏檸檬酸桿菌(*Citrobacter koser*)、梭狀樣梭菌(*Clostridium clostridioforme*)、產氣莢膜梭狀芽孢桿菌(*Clostridium perfringens*)、產氣腸桿菌(*Enterobacter aerogenes*)、陰溝腸桿菌(*Enterobacter*

*cloacae*)、糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*)、腸球菌屬(*Enterococcus spp.*)、大腸桿菌(*Escherichia coli.*)、遲緩真桿菌(*Eubacterium lentum*)、梭桿菌屬(*Fusobacterium spp.*)、流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)、副流感嗜血桿菌(*Haemophilus parainfluenzae*)、克雷伯氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、產酸克雷伯菌(*Klebsiella oxytoca*)、嗜肺性退伍軍人桿菌(*Legionella pneumophilia*)、黏膜莫拉克氏菌(*Moraxella catarrhalis*)、摩根氏摩根菌(*Morganella morganii*)、黴漿菌屬(*Mycoplasma spp.*)、消化鏈球菌屬(*Peptostreptococcus spp.*)、不解糖卟啉單胞菌(*Porphyromonas asaccharolytica*)、二路普雷沃爾菌(*Prevotella bivia*)、奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*)、普通變型桿菌(*Proteus vulgaris*)、雷氏普威登斯菌(*Providencia rettgeri*)、普威登斯菌腸桿菌(*Providencia stuartii*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、沙雷氏桿菌(*Serratia marcescens*)、咽峽炎鏈球菌(*Streptococcus anginosus*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、嗜麥芽窄食單胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)、星座鏈球菌(*Streptococcus constellatus*)、肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、化膿性鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)、及化膿性鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)。

65. 根據申請專利範圍第 64 項之用途，其中該感染

係由選自下列之一或多種好氧及兼性的革蘭氏陽性微生物所引起或與其相關：金黃色葡萄球菌、肺炎鏈球菌、腸球菌屬、無乳鏈球菌、化膿性鏈球菌、及表皮葡萄球菌。

66. 根據申請專利範圍第 64 項之用途，其中該感染係由選自下列之一或多種好氧及兼性的革蘭氏陰性微生物所引起或與其相關：大腸桿菌、流感嗜血桿菌、克雷伯氏肺炎桿菌、檸檬酸桿菌、產氣腸桿菌、陰溝腸桿菌、摩根氏摩根菌、沙雷氏桿菌、綠膿桿菌、鮑氏不動桿菌、黏膜莫拉克氏菌、奇異變形桿菌、克氏檸檬酸桿菌、副流感嗜血桿菌、產酸克雷伯菌、普通變型桿菌、雷氏普威登斯菌、及普威登斯菌腸桿菌。

67. 根據申請專利範圍第 64 項之用途，其中該感染係由下列之一或多種厭氧的微生物所引起或與其相關：鬆脆桿菌、狄氏類桿菌、卵形擬桿菌、多形類桿菌、單形類桿菌、梭狀樣梭菌、遲緩真桿菌、消化鏈球菌屬、不解糖卟啉單胞菌、二路普雷沃爾菌、普通類桿菌、產氣莢膜梭狀芽孢桿菌、及梭桿菌屬。

68. 根據申請專利範圍第 64 項之用途，其中該微生物腸球菌屬係選自具萬古黴素敏感性的分離株(isolate)及具萬古黴素抗藥性的分離株。

69. 根據申請專利範圍第 66 項之用途，其中該微生物腸球菌屬係選自具萬古黴素敏感性的分離株(isolate)及具萬古黴素抗藥性的分離株。

70. 根據申請專利範圍第 64 項之用途，其中該微生

物大腸桿菌係選自廣效性 β-內醯胺酶(ESBL)產生性分離株及克雷伯氏肺炎桿菌碳青黴烯酶(KPC)產生性分離株。

71. 根據申請專利範圍第 66 項之用途，其中該微生物大腸桿菌係選自廣效性 β-內醯胺酶(ESBL)產生性分離株及克雷伯氏肺炎桿菌碳青黴烯酶(KPC)產生性分離株。

72. 根據申請專利範圍第 64 項之用途，其中該微生物流感嗜血桿菌爲 β-內醯胺酶陽性分離株。

73. 根據申請專利範圍第 66 項之用途，其中該微生物流感嗜血桿菌爲 β-內醯胺酶陽性分離株。

74. 根據申請專利範圍第 64 項之用途，其中該微生物克雷伯氏肺炎桿菌係選自廣效性 β-內醯胺酶(ESBL)產生性分離株及克雷伯氏肺炎桿菌碳青黴烯酶(KPC)產生性分離株。

75. 根據申請專利範圍第 66 項之用途，其中該微生物克雷伯氏肺炎桿菌係選自廣效性 β-內醯胺酶(ESBL)產生性分離株及克雷伯氏肺炎桿菌碳青黴烯酶(KPC)產生性分離株。

76. 根據申請專利範圍第 64 項之用途，其中該微生物產酸克雷伯菌係選自廣效性 β-內醯胺酶(ESBL)產生性分離株及克雷伯氏肺炎桿菌碳青黴烯酶(KPC)產生性分離株。

77. 根據申請專利範圍第 66 項之用途，其中該微生物產酸克雷伯菌係選自廣效性 β-內醯胺酶(ESBL)產生性分離株及克雷伯氏肺炎桿菌碳青黴烯酶(KPC)產生性分離

株。

78. 根據申請專利範圍第 64 項之用途，其中該微生物金黃色葡萄球菌係選自具二甲苯青黴素敏感性的分離株及具二甲苯青黴素抗藥性的分離株。

79. 根據申請專利範圍第 66 項之用途，其中該微生物金黃色葡萄球菌係選自具二甲苯青黴素敏感性的分離株及具二甲苯青黴素抗藥性的分離株。

80. 根據申請專利範圍第 64 項之用途，其中該微生物表皮葡萄球菌係選自具二甲苯青黴素敏感性的分離株及具二甲苯青黴素抗藥性的分離株。

81. 根據申請專利範圍第 66 項之用途，其中該微生物表皮葡萄球菌係選自具二甲苯青黴素敏感性的分離株及具二甲苯青黴素抗藥性的分離株。

82. 根據申請專利範圍第 64 項之用途，其中該微生物肺炎鏈球菌係選自具青黴素敏感性的分離株及具青黴素抗藥性的分離株。

83. 根據申請專利範圍第 66 項之用途，其中該微生物肺炎鏈球菌係選自具青黴素敏感性的分離株及具青黴素抗藥性的分離株。

84. 根據申請專利範圍第 59 項之用途，其中該藥劑包含自 0.1 mg 至 1500 mg 之量的該化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

85. 根據申請專利範圍第 84 項之用途，其中該化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上

可接受的鹽之量爲約 25 mg、或約 50 mg、或約 75 mg、或約 100 mg、或約 125 mg、或約 150 mg、或約 175 mg、或約 200 mg、或約 225 mg、或約 250 mg、或約 275 mg、或約 300 mg、或約 325、或約 350 mg、或約 375 mg、或約 400 mg、或約 425 mg、或約 450 mg、或約 475 mg、或約 500 mg、或約 525 mg、或約 550 mg、或約 575 mg、或約 600 mg、或約 625 mg、或約 650 mg、或約 675 mg、或約 700 mg、或約 725 mg、或約 750 mg、或約 775 mg、或約 800 mg、或約 825 mg、或約 850 mg、或約 875 mg、或約 900 mg、或約 925 mg、或約 950 mg、或約 975 mg、或約 1000 mg、或約 1025 mg、或約 1050 mg、或約 1075 mg、或約 1100 mg、或約 1125 mg、或約 1150 mg、或約 1175 mg、或約 1200 mg、或約 1225 mg、或約 1250 mg、或約 1275 mg、或約 1300 mg、或約 1325 mg、或約 1350 mg、或約 1375 mg、或約 1400 mg、或約 1425 mg、或約 1450 mg、或約 1475 mg、或約 1500 mg。

86. 根據申請專利範圍第 59 項之用途，其中該藥劑適於經耳、經眼、經鼻、經口、非經腸、局部地或經靜脈內地投予。

87. 一種醫療裝置，含有根據申請專利範圍第 1-55 項中任一項之化合物或彼之互變異構物，或該化合物或互變異構物之醫藥上可接受的鹽。

88. 根據申請專利範圍第 87 項之醫療裝置，其中該裝置爲血管支架(stent)。