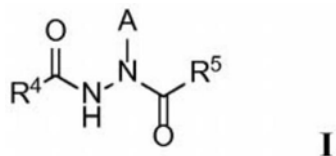




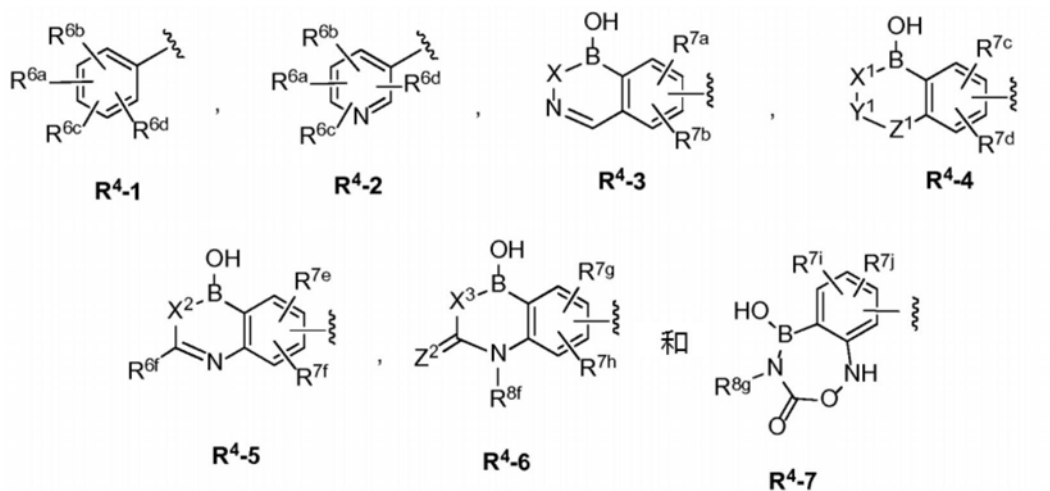
1. 一种具有式I的化合物，



其中：A选自氢及-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>，和R<sup>3</sup>各自独立选自氢以及烷基；

R<sup>4</sup>选自：



X选自-O-及-N(R<sup>8a</sup>)-；

X<sup>1</sup>选自-O-及-N(R<sup>8b</sup>)-；

X<sup>2</sup>选自-O-及-N(R<sup>8c</sup>)-；

X<sup>3</sup>选自-O-及-N(R<sup>8d</sup>)-；

Y<sup>1</sup>是-(CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>)<sub>m</sub>-；

m为0、1、2、或3；

Z<sup>1</sup>选自-O-及-N(R<sup>8e</sup>)-，或Z<sup>1</sup>不存在；

Z<sup>2</sup>选自O、S及NH；

R<sup>6a</sup>选自氢、-B(OH)<sub>2</sub>，和频那醇硼烷；

R<sup>6b</sup>、R<sup>6c</sup>，和R<sup>6d</sup>各自独立选自：氢、卤基、硝基、氰基、羟基、氨基、-N(H)CHO、-N(H)CN、-N(H)(氰基)烷基、-CHO、烷基、卤烷基、烷氧基烷基、羟烷基、芳烷基、(氨基)烷基、(烷氨基)烷基、(二烷氨基)烷基、(氰基)烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的杂环、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷硫基、甲酰氨基、磺酰氨基、-COR<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-N(R<sup>12</sup>)COR<sup>13</sup>、-N(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>或N(R<sup>12</sup>)C=N(R<sup>15</sup>)-氨基；或

R<sup>6b</sup>选自：氢、卤基、硝基、氰基、羟基、-N(H)CHO、-N(H)CN、氨基、烷基、卤烷基、羟烷基、芳烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的杂环、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷硫基、甲酰氨基、磺酰氨基、-COR<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-N(R<sup>12</sup>)COR<sup>13</sup>、-N(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>或N(R<sup>12</sup>)C=N(R<sup>15</sup>)-氨基；和/或

R<sup>6c</sup>及R<sup>6d</sup>连同两个相邻的碳原子一起形成稠合的任选经取代的环烷基、任选经取代的杂

环基、或任选经取代的杂芳基基团；

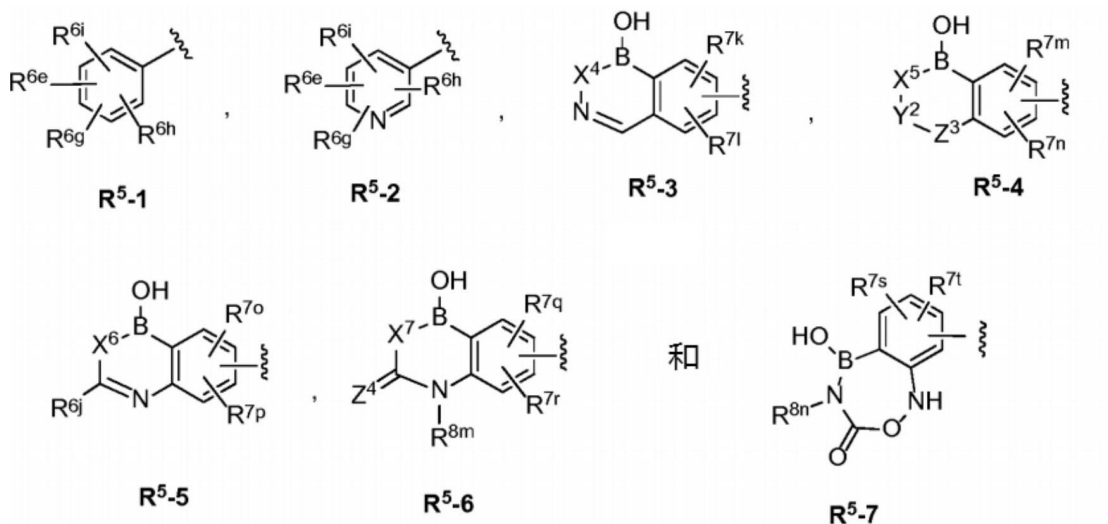
$R^{6f}$ 选自：氢、烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、以及羟基；

$R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 、 $R^{7e}$ 、 $R^{7f}$ 、 $R^{7g}$ 、 $R^{7h}$ 、 $R^{7i}$ ，和 $R^{7j}$ 各自独立选自：氢、卤基、硝基、氰基、羟基、氨基、烷基、卤烷基、羟烷基、烷氧基、以及烷硫基；

$R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$ 、 $R^{8f}$ ，和 $R^{8g}$ 各自独立选自：氢、烷基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、烷磺酰基、芳磺酰基、烷羰基、以及芳羰基；

$R^{9a}$ 及 $R^{9b}$ 各自独立选自：氢、烷基，和氰基；

$R^5$ 选自：



$X^4$ 选自-O-及-N( $R^{8h}$ )-；

$X^5$ 选自-O-及-N( $R^{8i}$ )-；

$X^6$ 选自-O-及-N( $R^{8j}$ )-；

$X^7$ 选自-O-及-N( $R^{8k}$ )-；

$Y^2$ 是-( $CR^{9C}R^{9d}$ )<sub>n</sub>-；

n是0、1、2、或3；

$Z^3$ 选自-O-及-N( $R^{8l}$ )-，或 $Z^3$ 不存在；

$Z^4$ 选自O、S，和NH；

$R^{6e}$ 选自：氢、-B(OH)<sub>2</sub>，和频那醇硼烷；

$R^{6g}$ 、 $R^{6h}$ 、 $R^{6i}$ 各自独立选自：氢、卤基、硝基、氰基、羟基、氨基、-N(H)CHO、-N(H)CN、-N(H)(氰基)烷基、-CHO、烷基、卤烷基、烷氧基烷基、羟烷基、芳烷基、(氨基)烷基、(烷氨基)烷基、(二烷基氨基)烷基、(氰基)烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的杂环、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷硫基、甲酰氨基、磺酰氨基、-COR<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-N(R<sup>12</sup>)COR<sup>13</sup>、-N(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>或N(R<sup>12</sup>)C=N(R<sup>15</sup>)-氨基；或

$R^{6g}$ 选自：氢、卤基、硝基、氰基、羟基、-N(H)CHO、-N(H)CN、氨基、烷基、卤烷基、羟烷基、芳烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的杂环、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷硫基、甲酰氨基、磺酰氨基、-COR<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-N(R<sup>12</sup>)COR<sup>13</sup>、-N(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>或N(R<sup>12</sup>)C=N(R<sup>15</sup>)-氨基；和/或

$R^{6h}$ 及 $R^{6i}$ 连同两个相邻的碳原子一起形成稠合的任选经取代的环烷基、任选经取代的杂

环基、或是任选经取代的杂芳基基团；

$R^{6j}$ 选自氢、烷基、氨基，和羟基；

$R^{7k}$ 、 $R^{7l}$ 、 $R^{7m}$ 、 $R^{7n}$ 、 $R^{7o}$ 、 $R^{7p}$ 、 $R^{7q}$ 、 $R^{7r}$ 、 $R^{7s}$ ，和 $R^{7t}$ 各自独立选自：氢、卤基、硝基、氰基、羟基、氨基、烷基、卤烷基、羟烷基、烷氧基，和烷硫基；

$R^{8h}$ 、 $R^{8i}$ 、 $R^{8j}$ 、 $R^{8k}$ 、 $R^{8l}$ 、 $R^{8m}$ ，和 $R^{8n}$ 各自独立选自：氢、烷基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、烷磺酰基、芳磺酰基、烷羰基、以及芳羰基；

$R^{9c}$ 及 $R^{9d}$ 各自独立选自氢、烷基，和氰基；

$R^{10}$ 选自：氢、羟基、卤烷基、羟烷基、芳烷基、任选经取代的烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的杂环、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、烷氧基、芳氧基、以及芳基烷氧基；

$R^{11}$ 选自：卤烷基、羟烷基、芳烷基、烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的杂环、任选经取代的芳基、以及任选经取代的杂芳基；

$R^{12}$ 选自：氢、卤烷基、羟烷基、芳烷基、烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的杂环、任选经取代的芳基、以及任选经取代的杂芳基；

$R^{13}$ 选自：氢、卤烷基、羟烷基、芳烷基、任选经取代的烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的杂环、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、以及氨基；

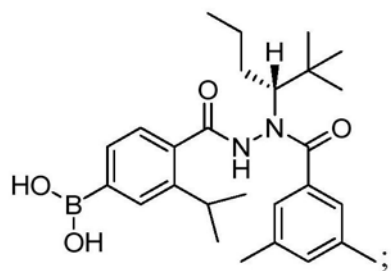
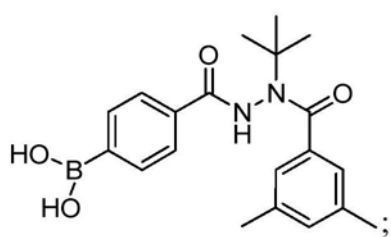
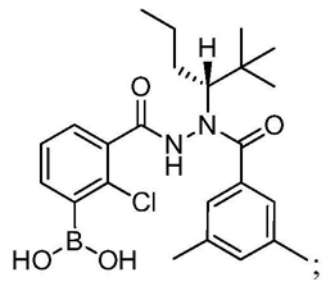
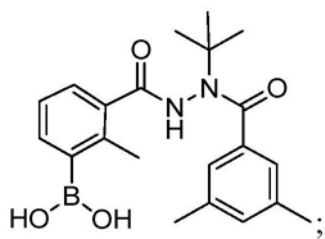
$R^{14}$ 选自：卤烷基、羟烷基、芳烷基、烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的杂环、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、以及氨基；且

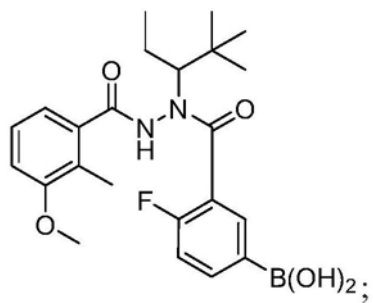
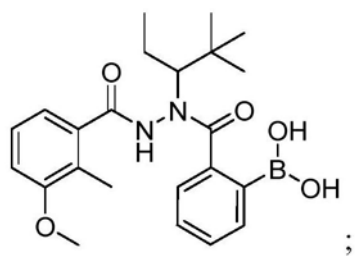
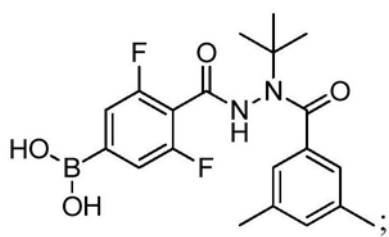
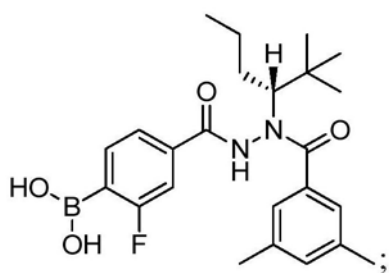
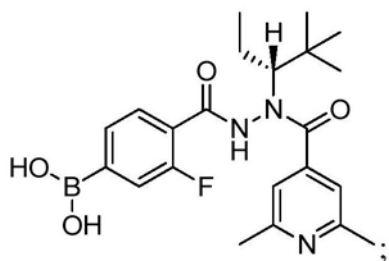
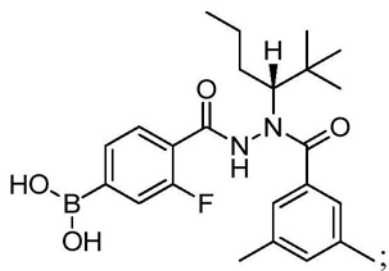
$R^{15}$ 选自氢、烷基、芳基、氰基，和硝基，

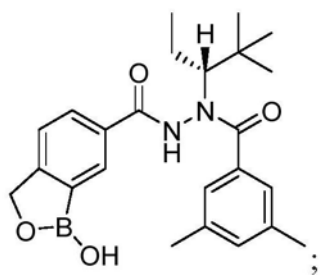
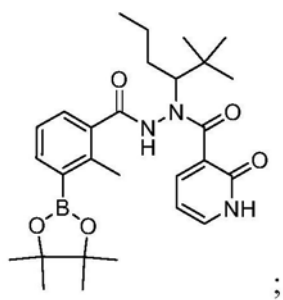
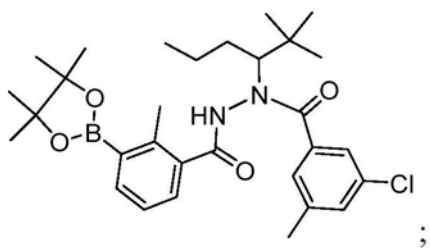
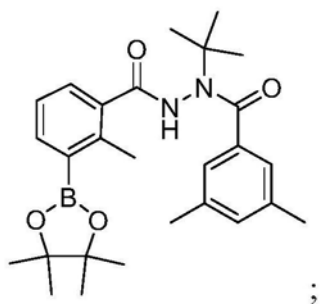
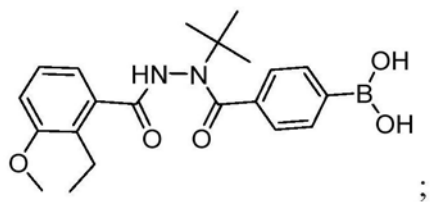
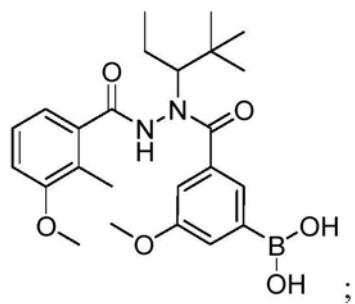
先决条件为：

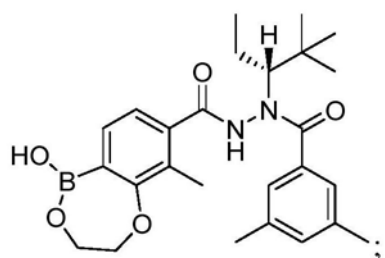
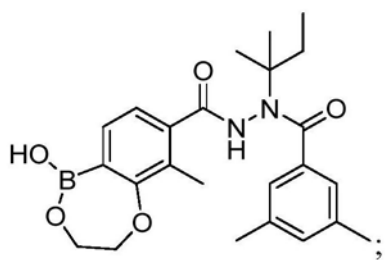
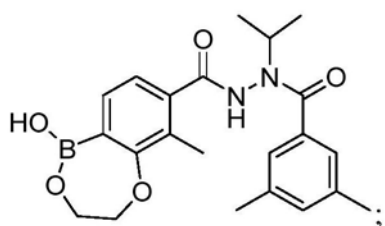
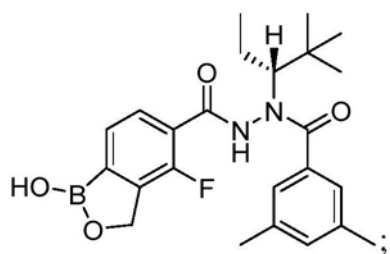
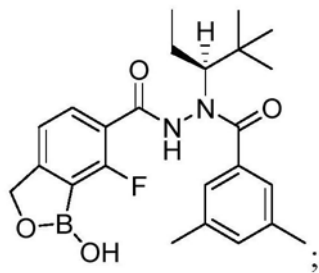
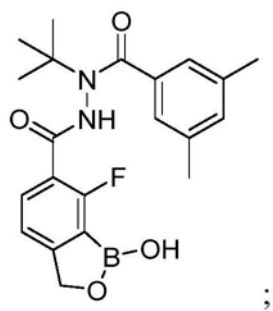
- 1) 当 $R^4$ 是 $R^4-1$ 或 $R^4-2$ 且 $R^5$ 是 $R^5-1$ 或 $R^5-2$ 时，则 $R^{6a}$ 或 $R^{6e}$ 之一是 $-B(OH)_2$ 或频那醇硼烷；
- 2) 所述式I化合物不是同位素标记的；且
- 3) 该具有式I的化合物不为：

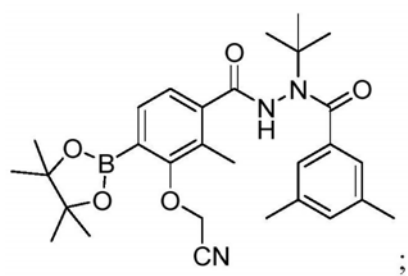
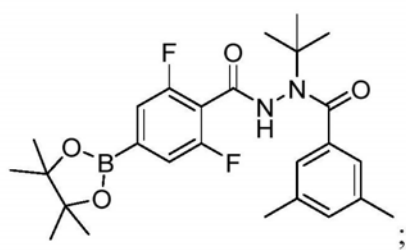
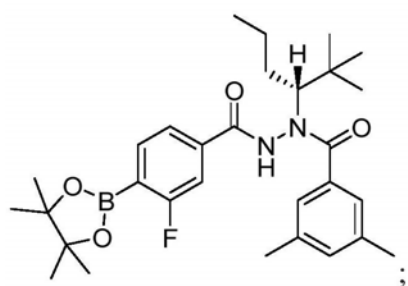
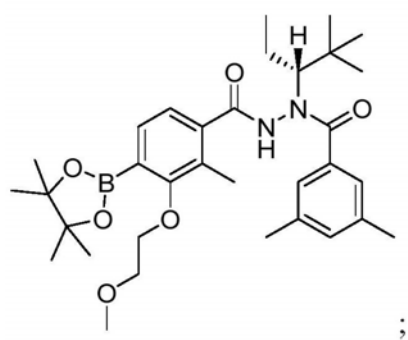
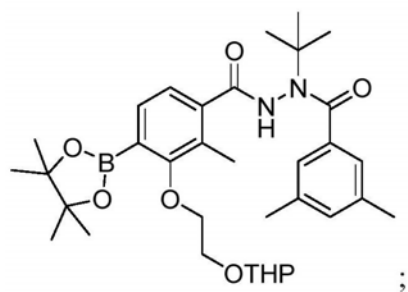
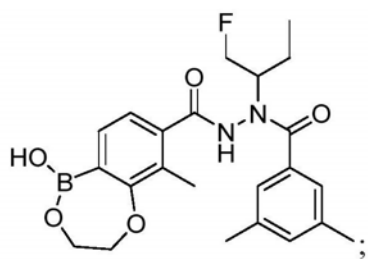


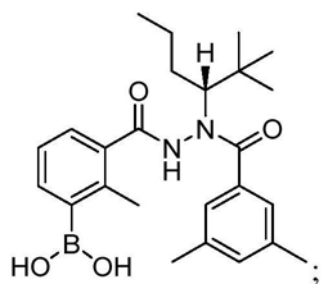
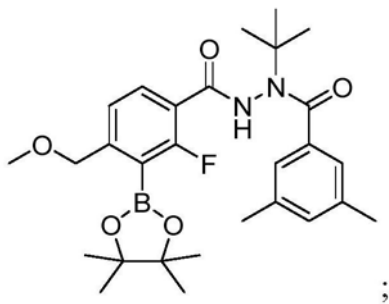
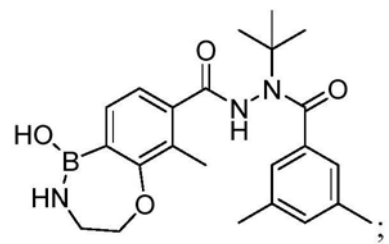
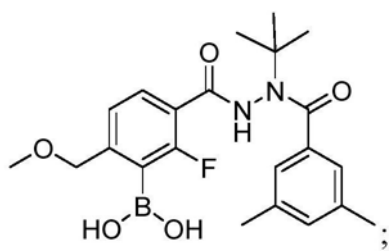
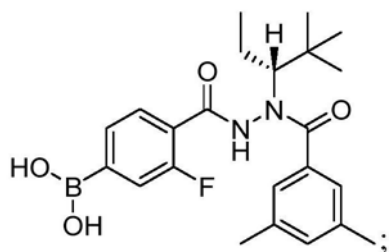
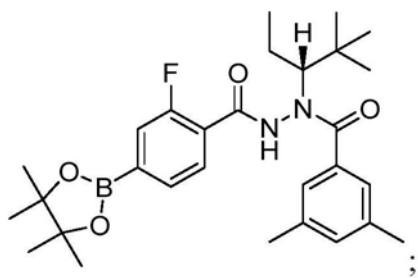


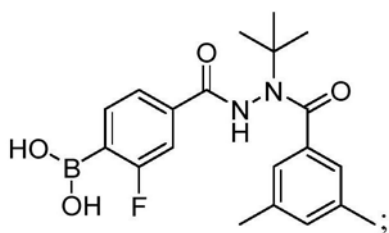
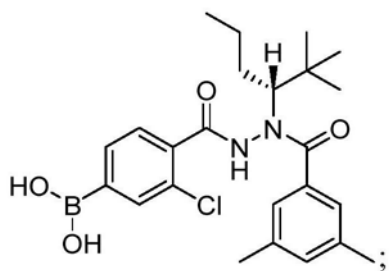
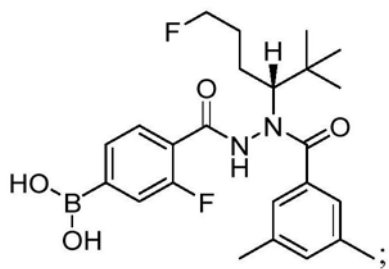
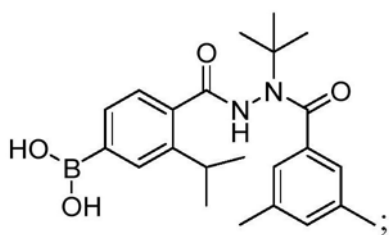
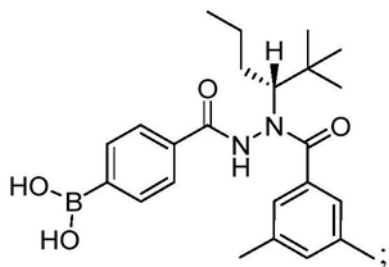
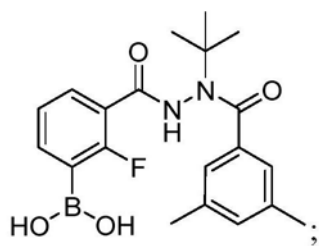


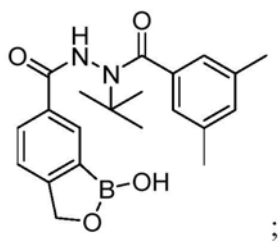
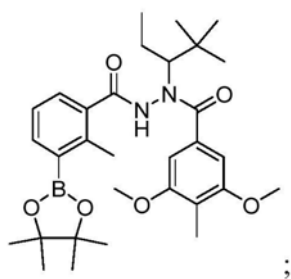
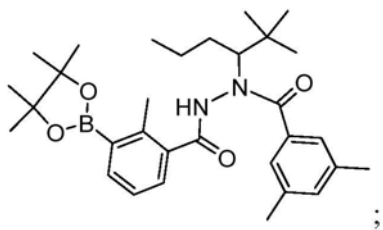
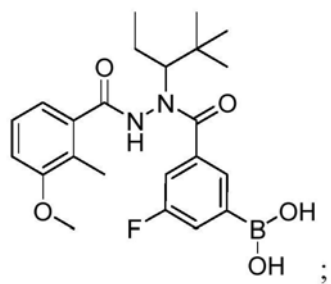
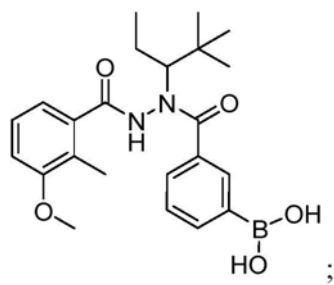
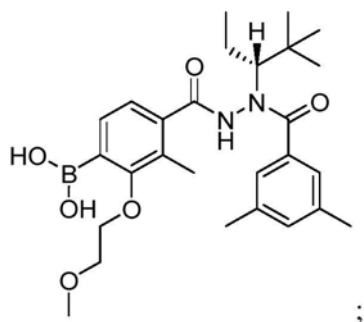




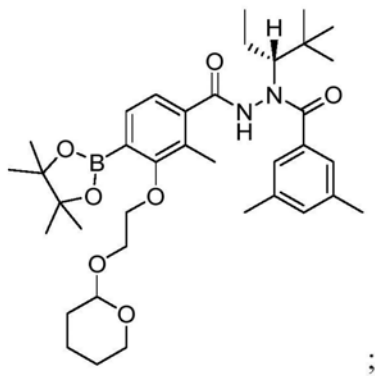
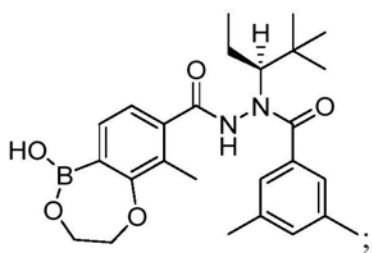
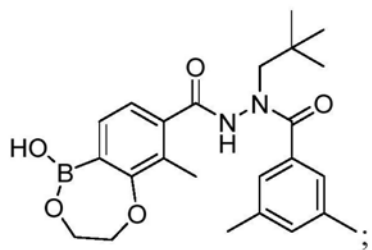
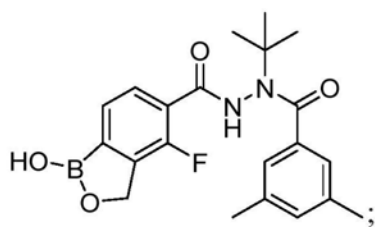
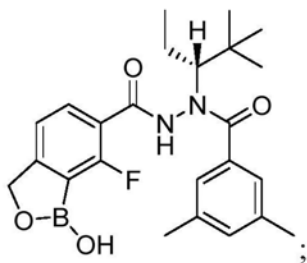
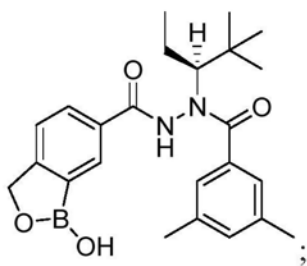


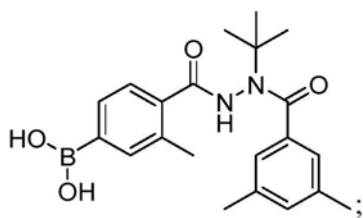
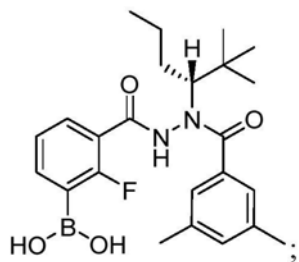
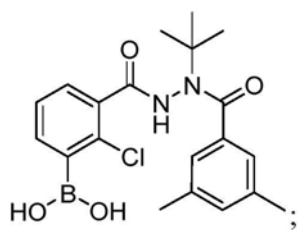
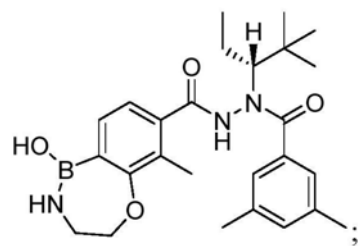
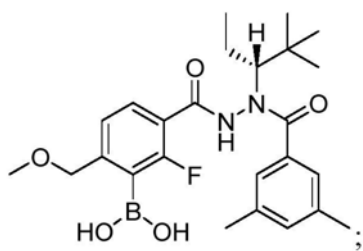
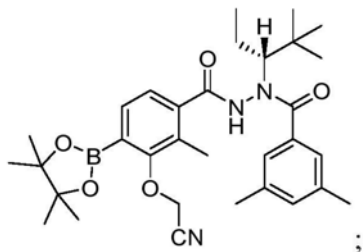
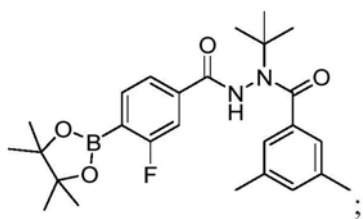


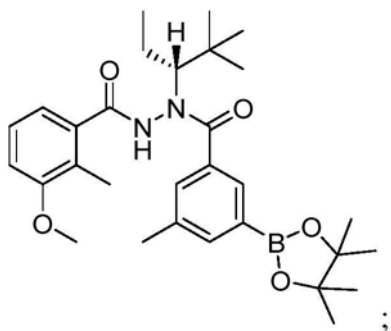
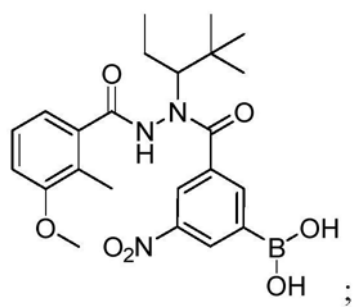
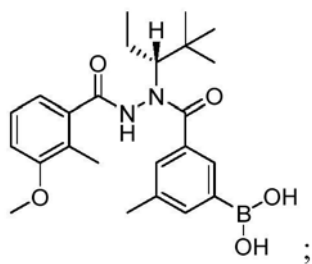
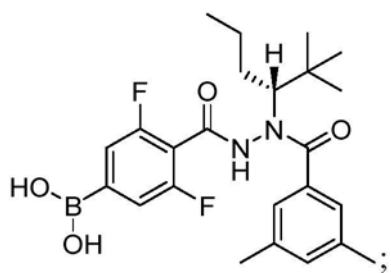
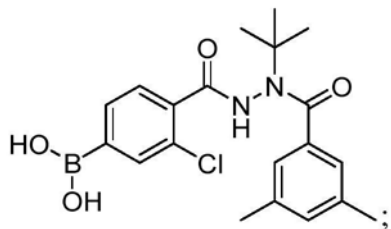
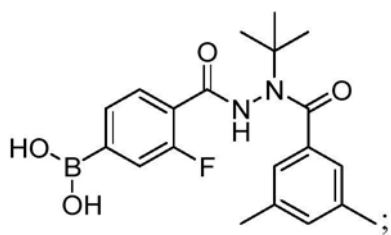


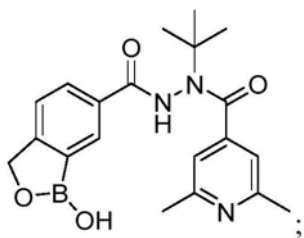
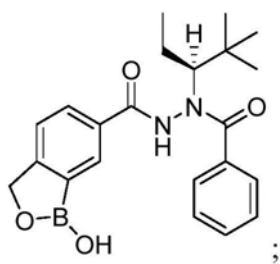
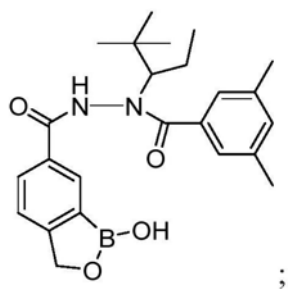
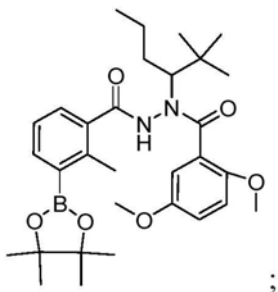
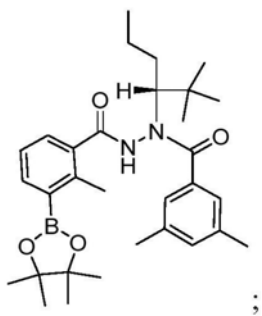
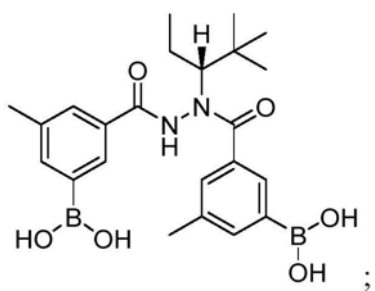


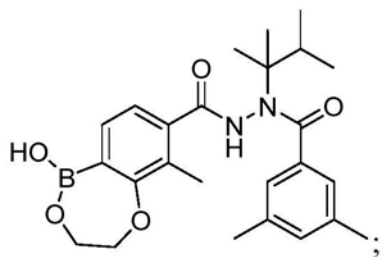
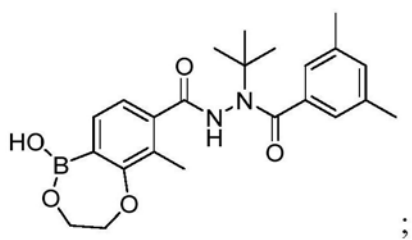
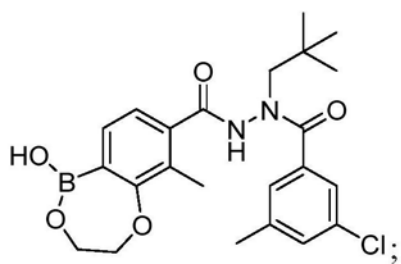
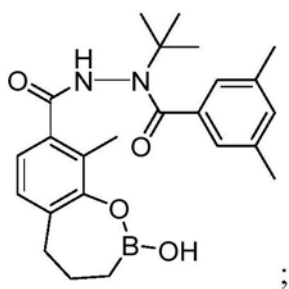
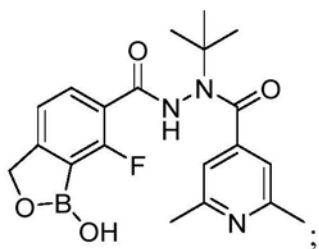
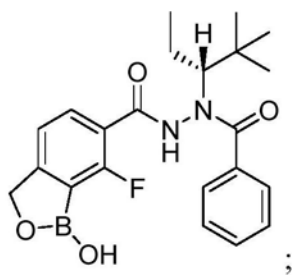


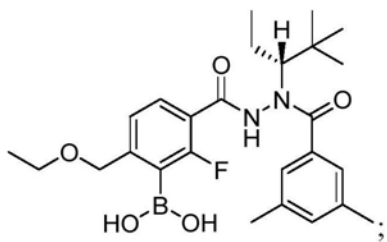
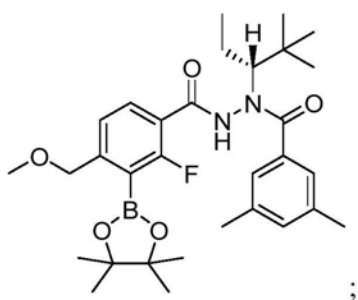
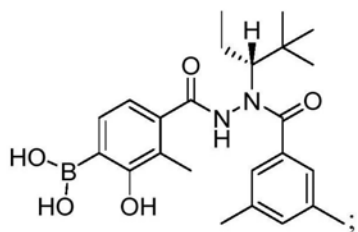
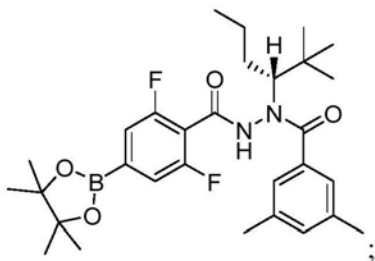
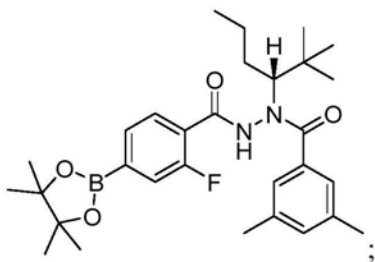
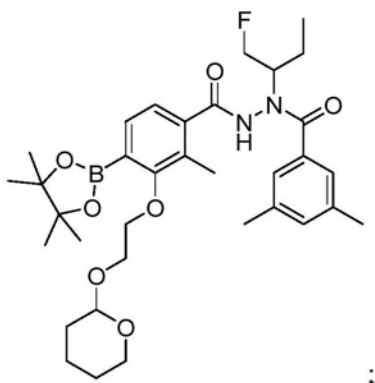


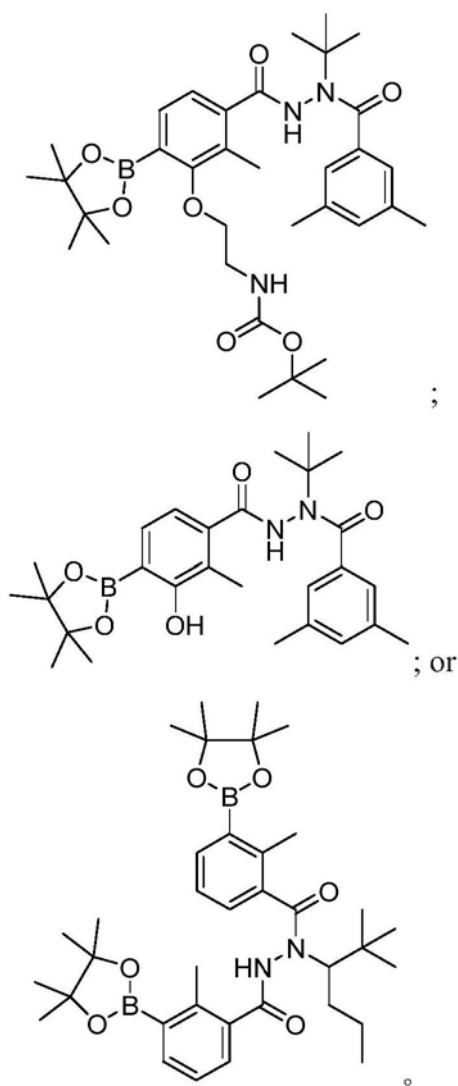








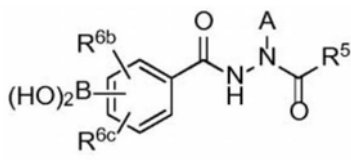




2. 如权利要求1所述的化合物,其中 $R^4$ 选自: $R^4$ -3、 $R^4$ -4、 $R^4$ -5、 $R^4$ -6,和 $R^4$ -7; $R^5$ 选自: $R^5$ -1及 $R^5$ -2;且 $R^{6e}$ 是氢。

3. 如权利要求1所述的化合物,其中 $R^5$ 选自: $R^5$ -3、 $R^5$ -4、 $R^5$ -5、 $R^5$ -6,和 $R^5$ -7; $R^4$ 选自: $R^4$ -1及 $R^4$ -2;且 $R^{6a}$ 是氢。

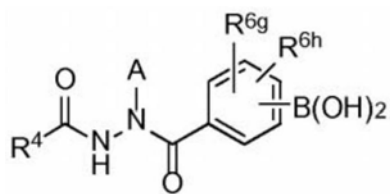
4. 如权利要求1所述的化合物,其具有式II,



其中 $R^5$ 选自: $R^5$ -1及 $R^5$ -2;且 $R^{6e}$ 是氢。

5. 如权利要求4所述的化合物,其中 $R^{6b}$ 选自: $-\text{CHO}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、羟烷基、(氨基)烷基、(烷氨基)烷基、(二烷氨基)烷基、以及 $-\text{N}(\text{H})(\text{氰基})$ 烷基。

6. 如权利要求1所述的化合物,其具有式III,

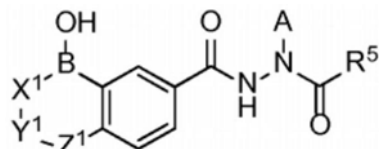


III

其中 $R^4$ 选自: $R^4$ -1及 $R^4$ -2;且 $R^{6a}$ 是氢。

7.如权利要求6所述的化合物,其中 $R^{6g}$ 选自: $-\text{CHO}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、卤基、羟烷基、(氨基)烷基、(烷氨基)烷基,和(二烷氨基)烷基。

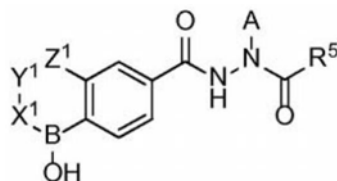
8.如权利要求1所述的化合物,其具有式IV,



IV

其中 $R^5$ 选自 $R^5$ -1及 $R^5$ -2;且 $R^{6e}$ 是氢。

9.如权利要求1所述的化合物,其具有式V,



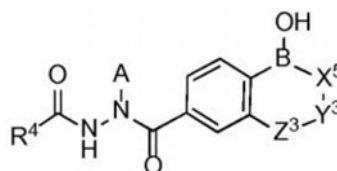
V

其中 $R^5$ 选自 $R^5$ -1及 $R^5$ -2;且 $R^{6e}$ 是氢。

10.如权利要求8或9所述的化合物,其中 $Z^1$ 不存在; $Y^1$ 选自: $-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;且 $X^1$ 选自 $-\text{O}-$ 及 $-\text{N}(\text{H})-$ 。

11.如权利要求8或9所述的化合物,其中 $Z^1$ 是 $-\text{N}(\text{H})-$ ;  $Y^1$ 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;且 $X^1$ 是 $-\text{O}-$ 。

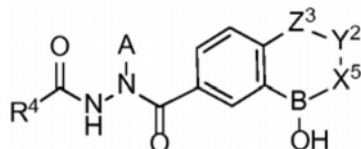
12.如权利要求1所述的化合物,其具有式VI,



VI

其中 $R^4$ 选自 $R^4$ -1及 $R^4$ -2;且 $R^{6a}$ 是氢。

13.如权利要求1所述的化合物,其具有式VII,



VII

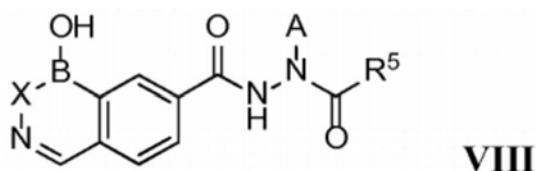
其中 $R^4$ 选自 $R^4$ -1及 $R^4$ -2;且 $R^{6a}$ 是氢。

14.如权利要求12或13所述的化合物,其中 $Z^3$ 不存在; $Y^2$ 选自: $-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;且 $X^5$ 选自 $-\text{O}-$ 及 $-\text{N}(\text{H})-$ 。

15.如权利要求12或13所述的化合物,其中 $Z^3$ 是 $-\text{N}(\text{H})-$ ;  $Y^2$ 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;且 $X^5$ 是 $-\text{O}-$ 。

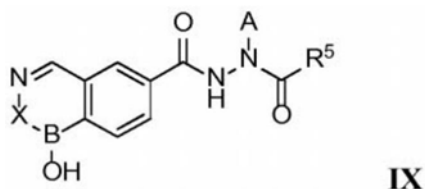
16.如权利要求1所述的化合物,其具有式VIII,





其中 $R^5$ 选自 $R^{5-1}$ 及 $R^{5-2}$ ;且 $R^{6e}$ 是氢。

17. 如权利要求1所述的化合物,其具有式IX,

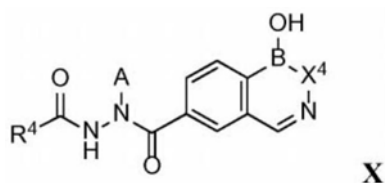


其中 $R^5$ 选自 $R^{5-1}$ 及 $R^{5-2}$ ;且 $R^{6e}$ 是氢。

18. 如权利要求16或17中任一项所述的化合物,其中X是-O-。

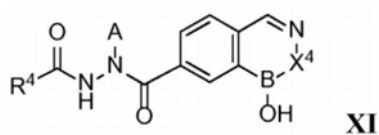
19. 如权利要求16或17中任一项所述的化合物,其中X是-N( $R^{8a}$ )-;且 $R^{8a}$ 选自:氢、烷基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、烷磺酰基、芳磺酰基,和烷羰基。

20. 如权利要求1所述的化合物,其具有式X,



其中 $R^4$ 选自 $R^{4-1}$ 及 $R^{4-2}$ ;且 $R^{6a}$ 是氢。

21. 如权利要求1所述的化合物,其具有式XI,

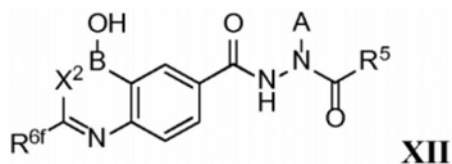


其中 $R^4$ 选自 $R^{4-1}$ 及 $R^{4-2}$ ;且 $R^{6a}$ 是氢。

22. 如权利要求20或21所述的化合物,其中 $X^4$ 是-O-。

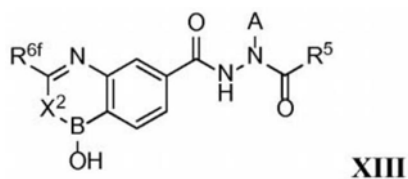
23. 如权利要求20或21所述的化合物,其中 $X^4$ 是-N( $R^{8h}$ )-;且 $R^{8h}$ 选自:氢、烷基、任选经取代的芳基、烷磺酰基、芳磺酰基,和烷羰基。

24. 如权利要求1所述的化合物,其具有式XII,



其中 $R^5$ 选自 $R^{5-1}$ 及 $R^{5-2}$ ;且 $R^{6e}$ 是氢。

25. 如权利要求1所述的化合物,其具有式XIII,

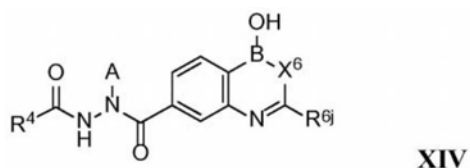


其中 $R^5$ 选自 $R^5-1$ 及 $R^5-2$ ;且 $R^{6e}$ 是氢。

26. 如权利要求24或25所述的化合物,其中 $X^2$ 是 $-O-$ 。

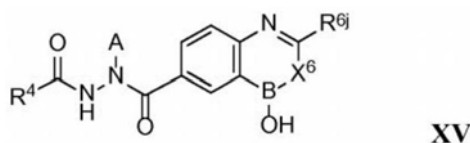
27. 如权利要求24或25所述的化合物,其中 $X^2$ 是 $N(R^{8b})-$ ;且 $R^{8b}$ 选自:氢及烷基。

28. 如权利要求1所述的化合物,其具有式XIV,



其中 $R^4$ 选自 $R^4-1$ 及 $R^4-2$ ;且 $R^{6a}$ 是氢。

29. 如权利要求1所述的化合物,其具有式XV,

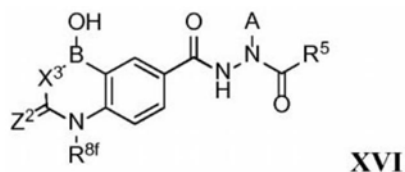


其中 $R^4$ 选自 $R^4-1$ 及 $R^4-2$ ;且 $R^{6a}$ 是氢。

30. 如权利要求28或29所述的化合物,其中 $X^6$ 是 $-O-$ 。

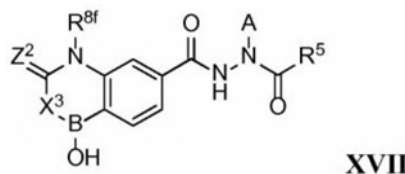
31. 如权利要求28或29所述的化合物,其中 $X^6$ 是 $-N(R^{8j})-$ ;且 $R^{8j}$ 选自:氢及烷基。

32. 如权利要求1所述的化合物,其具有式XVI,



其中 $R^5$ 选自 $R^5-1$ 及 $R^5-2$ ;且 $R^{6e}$ 是氢。

33. 如权利要求1所述的化合物,其具有式XVII,

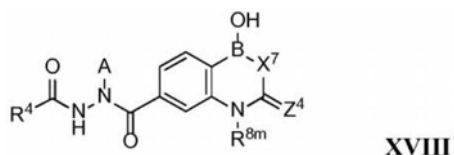


其中 $R^5$ 选自 $R^5-1$ 及 $R^5-2$ ;且 $R^{6e}$ 是氢。

34. 如权利要求32或33所述的化合物,其中 $Z^2$ 是O。

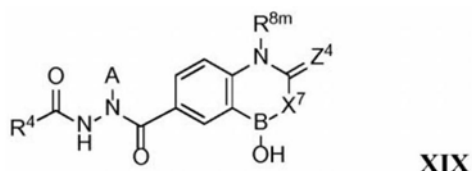
35. 如权利要求32或33所述的化合物,其中 $X^3$ 是 $-N(R^{8d})-$ ;且 $R^{8d}$ 选自:氢、烷基,和任选经取代的芳基。

36. 如权利要求1所述的化合物,其具有式XVIII,



其中 $R^4$ 选自 $R^4-1$ 及 $R^4-2$ ;且 $R^{6a}$ 是氢。

37. 如权利要求1所述的化合物,其具有式XIX,



其中 $R^4$ 选自 $R^{4-1}$ 及 $R^{4-2}$ ;且 $R^{6a}$ 是氢。

38. 如权利要求36或37所述的化合物,其中 $Z^4$ 是O。

39. 如权利要求36或37所述的化合物,其中 $X^7$ 是 $-N(R^{8k})-$ ;且 $R^{8k}$ 选自:氢、烷基,和任选经取代的芳基。

40. 如权利要求1-9、12、13、16、17、20、21、24、25、28、29、32、33、36或37中任一项所述的化合物,其中A是 $-C(R^1)(R^2)(R^3)$ 。

41. 如权利要求40所述的化合物,其中 $R^1$ 、 $R^2$ ,和 $R^3$ 各为甲基。

42. 如权利要求40所述的化合物,其中 $R^1$ 选自:甲基、乙基、正丙基,和正丁基;且 $R^2$ 选自氢及甲基。

43. 如权利要求42所述的化合物,其中 $R^3$ 选自甲基及叔丁基。

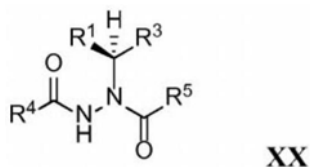
44. 如权利要求43所述的化合物,其中 $R^2$ 是氢且 $R^3$ 是叔丁基。

45. 如权利要求40所述的化合物,其中该化合物未呈现出光学活性。

46. 如权利要求40所述的化合物,其中带有 $R^1$ 、 $R^2$ ,和 $R^3$ 的碳原子是不对称的碳原子且该不对称碳原子的绝对构型是R。

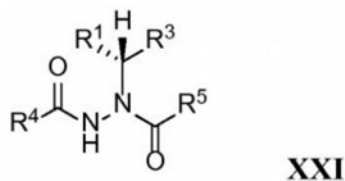
47. 如权利要求40所述的化合物,其中带有 $R^1$ 、 $R^2$ ,和 $R^3$ 的碳原子是不对称的碳原子且该不对称碳原子的绝对构型是S。

48. 如权利要求1所述的化合物,其具有式XX,



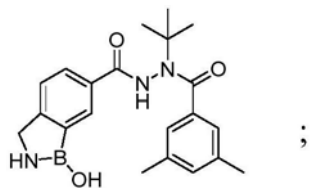
其中 $R^1$ 不等于 $R^3$ 。

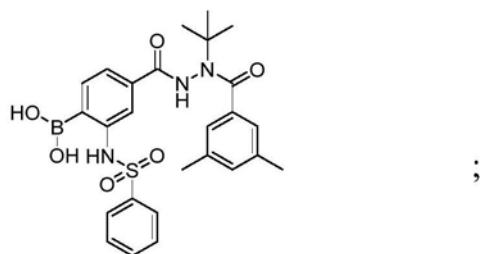
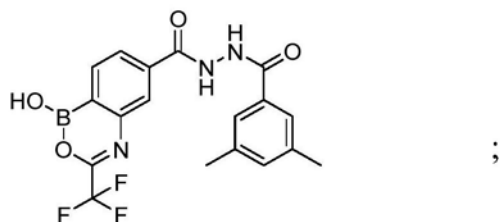
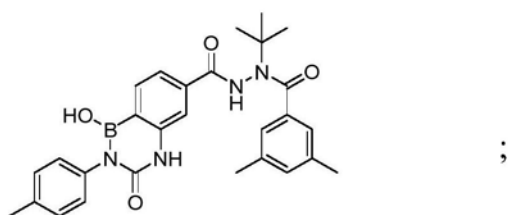
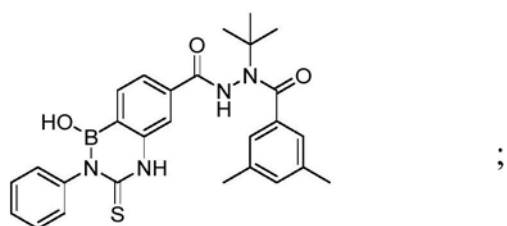
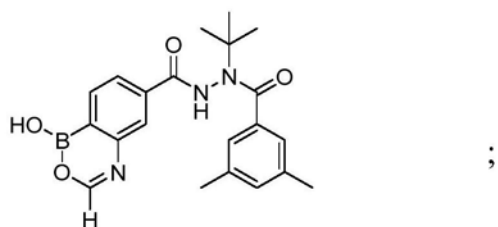
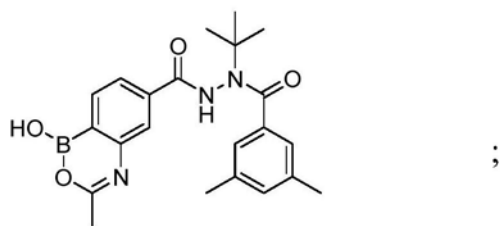
49. 如权利要求1所述的化合物,其具有式XXI,

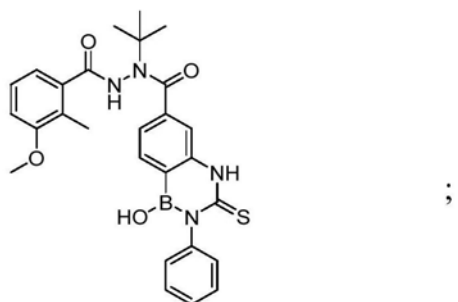
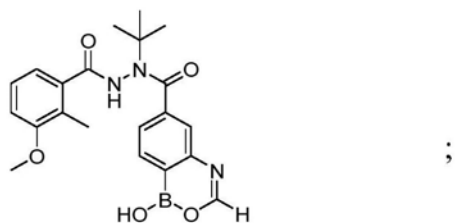
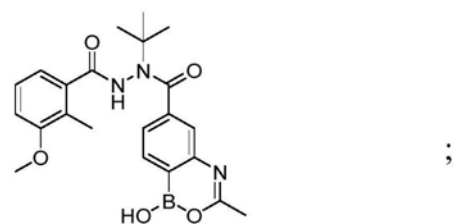
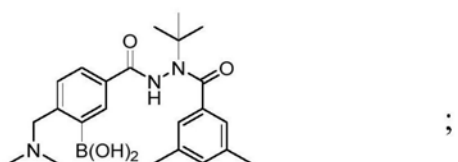
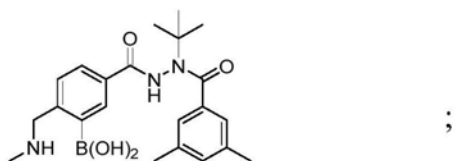
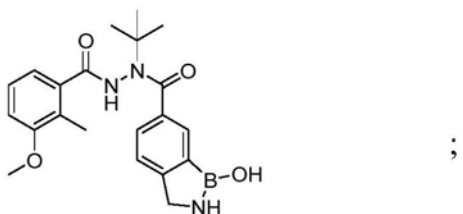
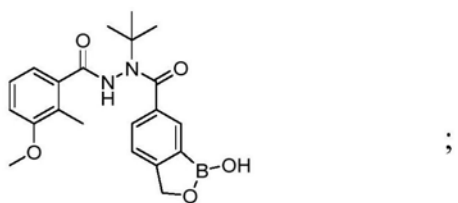


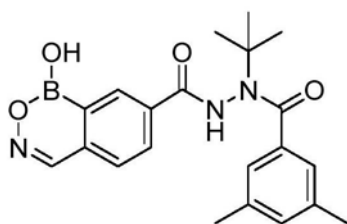
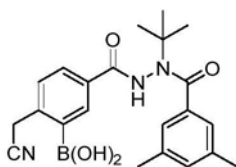
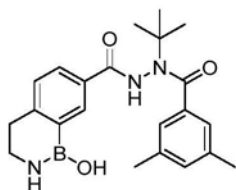
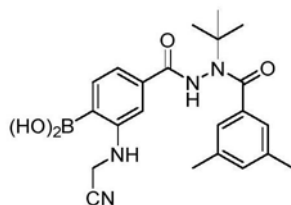
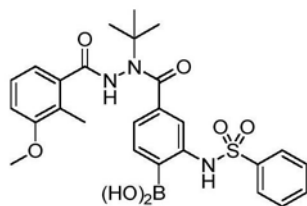
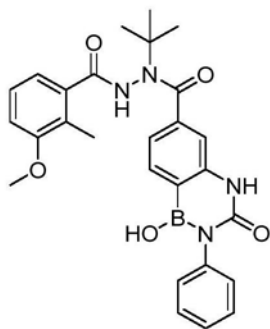
其中 $R^1$ 不等于 $R^3$ 。

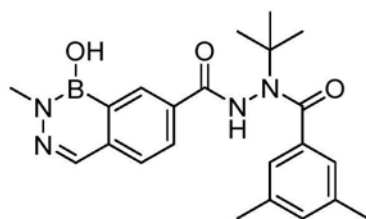
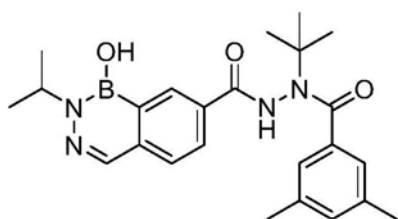
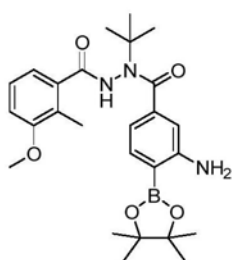
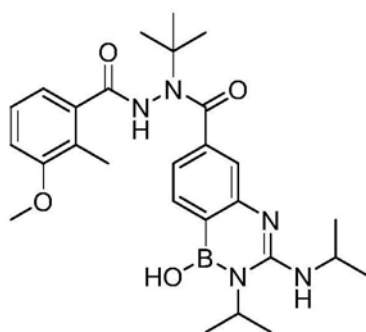
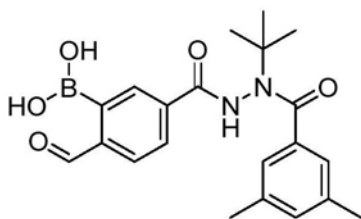
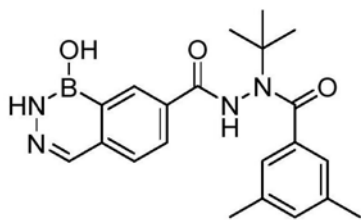
50. 一种化合物,或其药学上可接受的盐类,其选自:

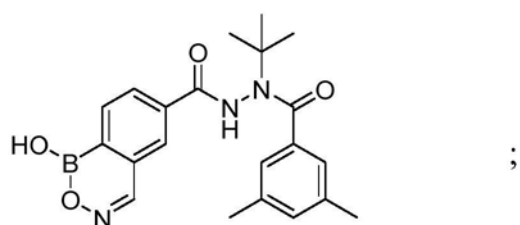
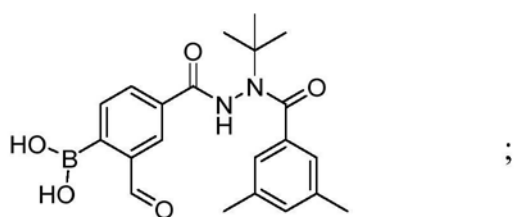
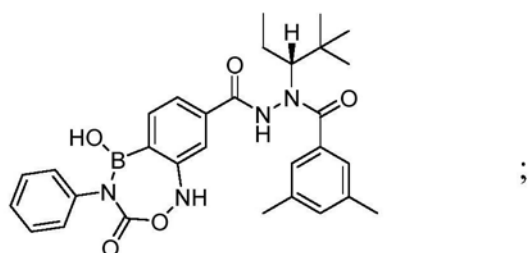
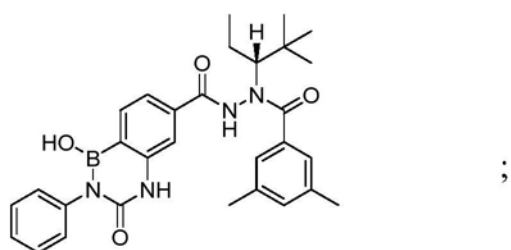
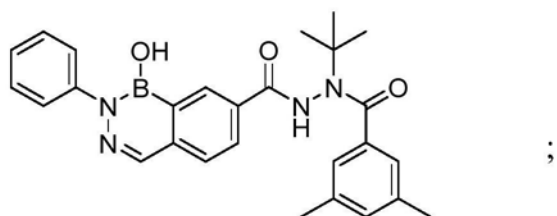
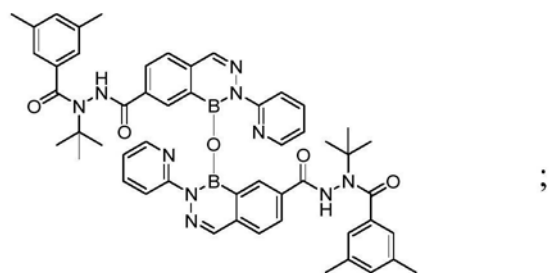




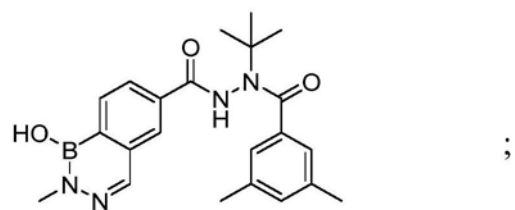
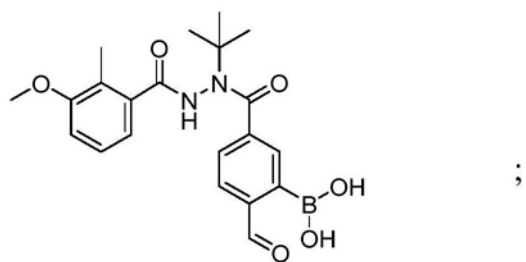
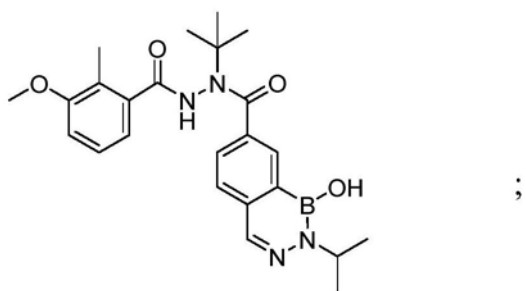
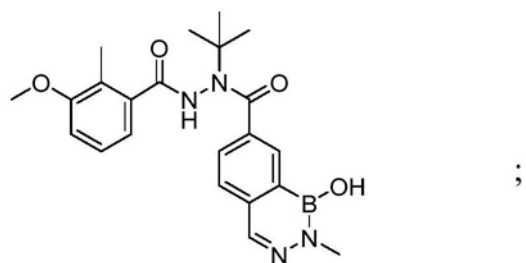
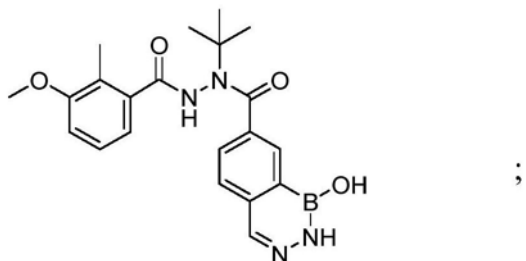
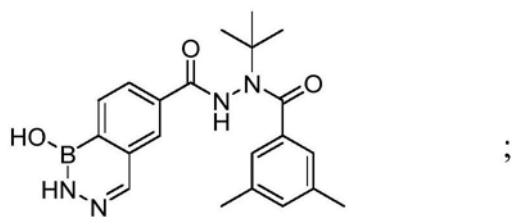


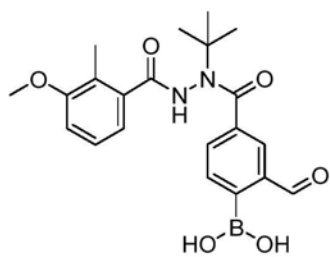




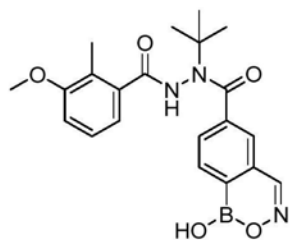




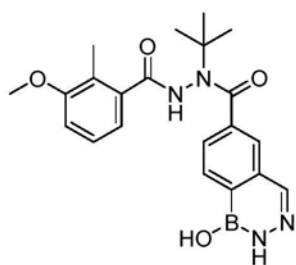




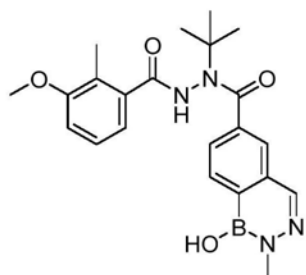
;



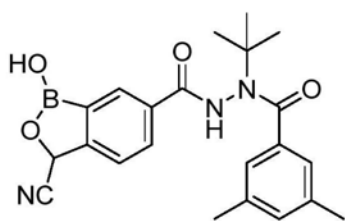
;



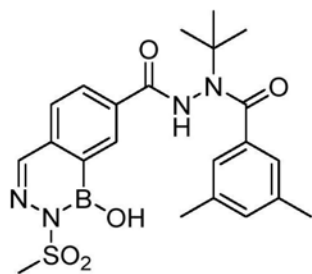
;



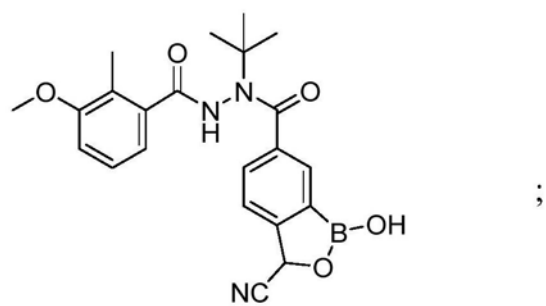
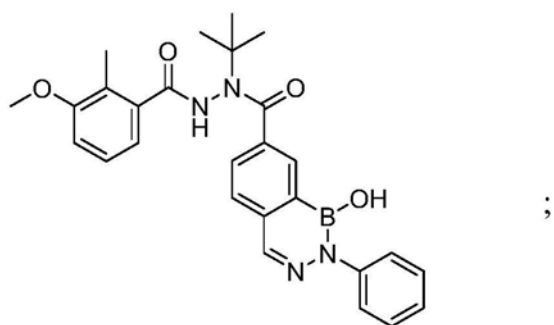
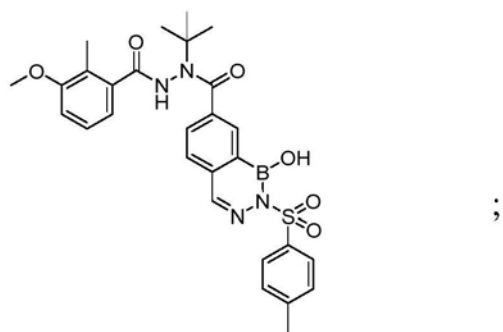
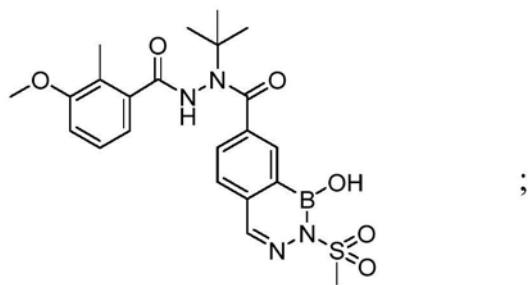
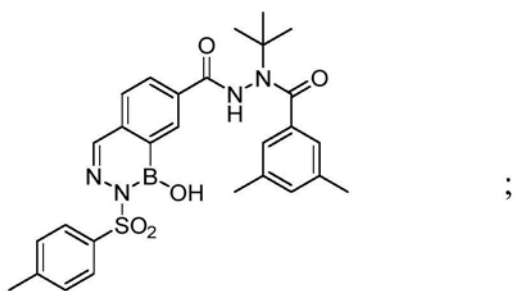
;

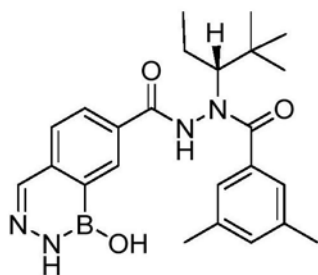


;

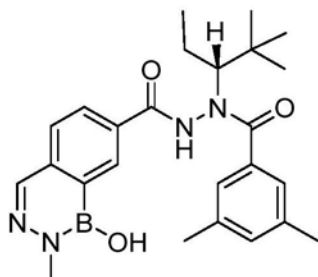


;

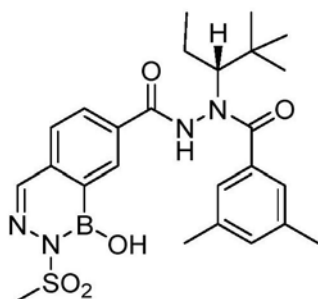




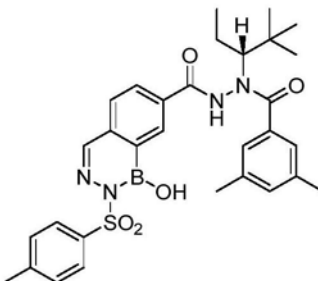
;



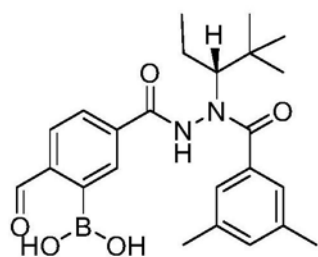
;



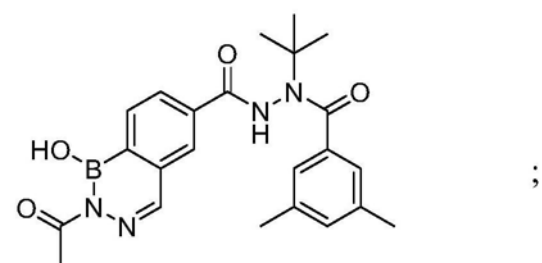
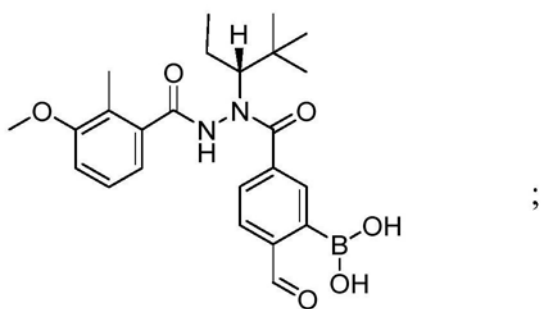
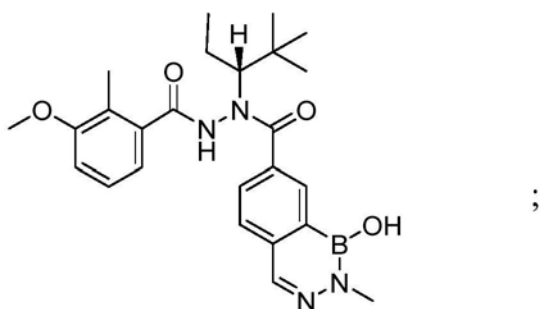
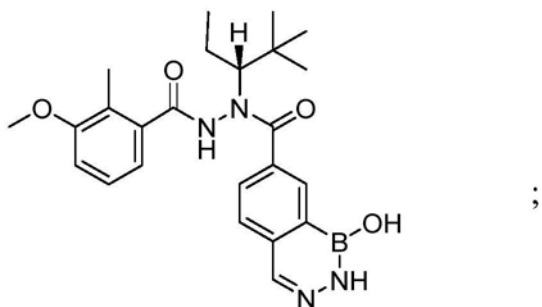
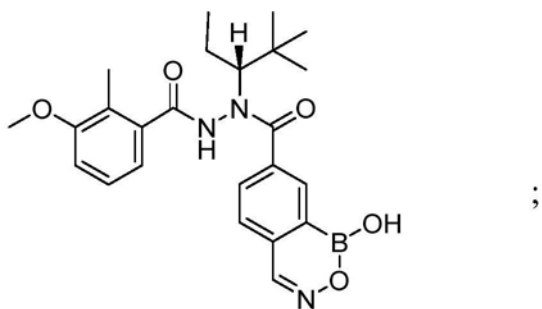
;

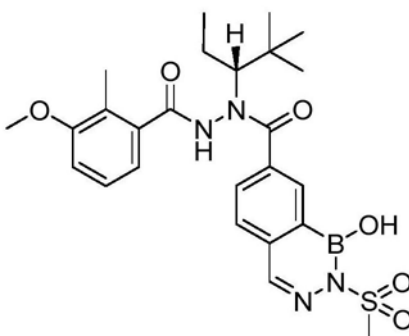
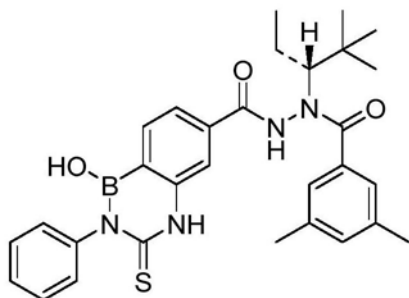
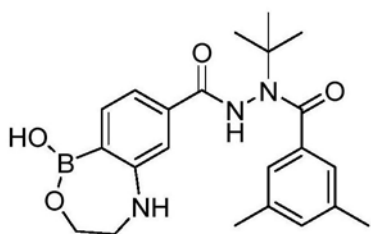
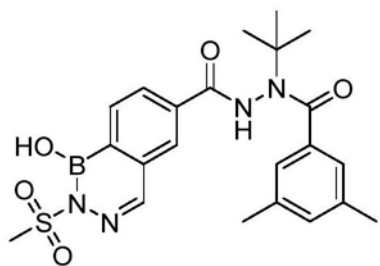
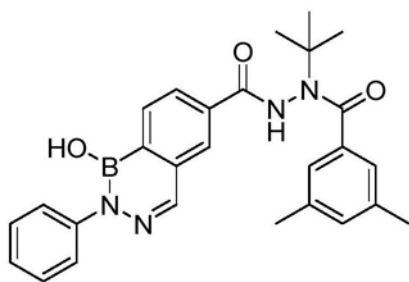


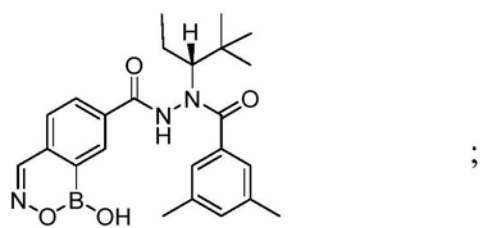
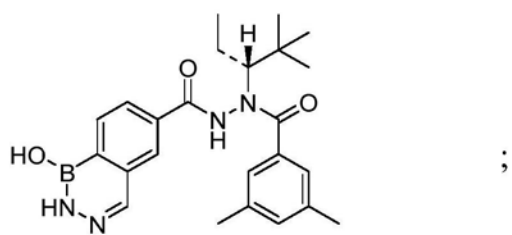
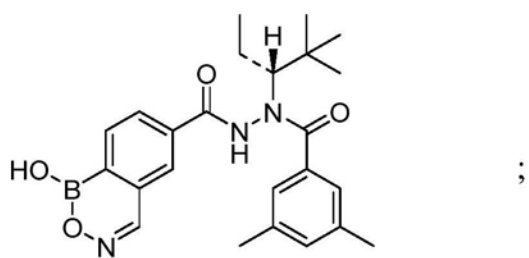
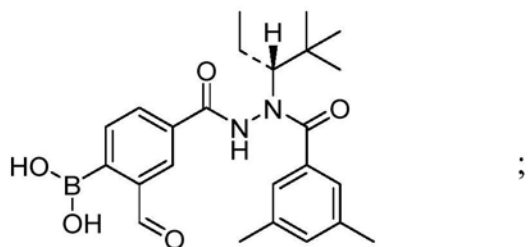
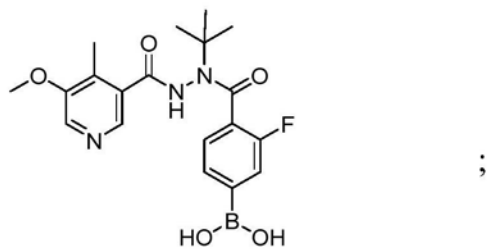
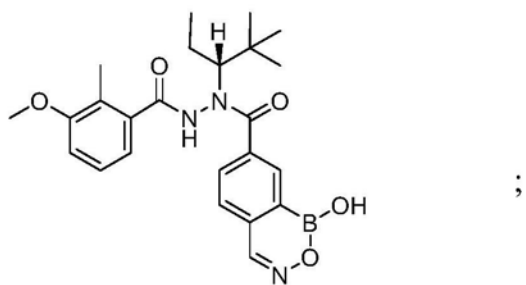
;

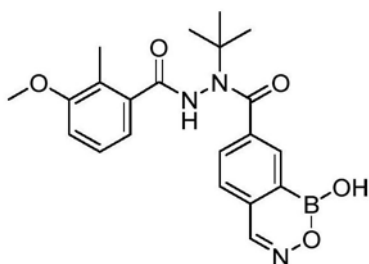


;

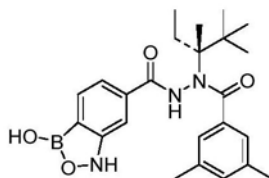








和



。

51. 一种药学组合物,其包含权利要求1-9、12、13、16、17、20、21、24、25、28、29、32、33、36、37、48、49或50中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐类,以及一种药学上可接受的载体。

52. 权利要求1-9、12、13、16、17、20、21、24、25、28、29、32、33、36、37、48、49或50中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐类在制造用于治疗疾病的药剂中的用途。

53. 如权利要求52所述的用途,其中该疾病选自:癌症、与代谢有关的疾患、肾脏疾病、自体免疫疾患、眼部疾患、血液疾患、神经性疾患、肺疾患、心脏疾患、肝疾患、风湿性疾患、以及感染症。

54. 如权利要求52所述的用途,其中所述疾病是贫血。

55. 一种控制昆虫的方法,其包含:使该昆虫或其栖息地与杀昆虫有效量的权利要求1-9、12、13、16、17、20、21、24、25、28、29、32、33、36、37、48、49、或50中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐类接触。

56. 一种试剂盒,其包含权利要求1-9、12、13、16、17、20、21、24、25、28、29、32、33、36、37、48、49或50中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐类。



## 含硼的二酰基胍化合物

### 发明领域

[0001] 本发明属于生物技术、遗传工程、基因表达,和药物化学的领域。本发明提供新颖含硼的二酰基胍类以及这些化合物用于基于核受体的诱导型基因表达系统的用途。

### [0002] 背景

[0003] 在遗传工程的领域中,基因表达的精确控制为研究、操纵、以及控制演化以及其它生理过程的有价值工具。基因表达为复杂的生物过程,涉及数个特定的蛋白质-蛋白质相互作用。为了让基因表达被触发,而使得其生产出RNA(这是蛋白合成的第一步所需的),必须将转录活化蛋白带到控制基因转录的启动子的附近。一般而言,转录活化蛋白本身与具有至少一个DNA结合域的蛋白质相关联,该DNA结合域是结合至出现于基因的启动子区的DNA结合位。因此,就将发生的基因表达而言,包含DNA结合域以及位于离DNA结合域有适当距离的转录活化结构域的蛋白质必须被带到基因的启动子区内的正确位置。

[0004] 传统转基因的途径是利用细胞类型的专一性启动子来驱动经过设计的转基因。含有转基因的DNA构成物首先并入宿主基因组。当被转录活化蛋白触发时,转基因的表达会于特定的细胞类型内发生。

[0005] 调控细胞内的外来基因表达的另一个方式是通过诱导型启动子。此类诱导型启动子的使用的例子包括:PR<sup>1</sup>-启动子、原核抑制物-操纵子系统、免疫抑制-免疫亲和素(immunophilin)系统、以及高等真核转录活化系统(例如,类固醇激素受体系统)且叙述于下文。

[0006] 在病原体攻击之后的获得性系统抗性响应期间,来自烟草的PR<sup>1</sup>-a启动子被诱导。PR<sup>1</sup>-a的使用是有限制的,因为其通常是响应内生物质以及外部因子(如,病原体、UV-B照射、以及污染物)。基于热休克、干扰素及重金属所诱导的启动子的基因调控系统已有描述(Wurn等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 83: 5414-5418(1986);Arnheiter等,Cell 62:51-61(1990);Filmus等,NuCleic ACids ResearCh 20:27550-27560(1992))。然而,这些系统基于它们对于非目标基因的表达的效果,而有限制。这些系统也有漏洞。

[0007] 原核抑制物-操纵子系统是利用它们所结合的细菌抑制物蛋白质及独特的操纵子DNA序列。来自大肠杆菌的四环素("Tet")及乳糖("Lac")抑制物-操纵子系统均已用于植物及动物,控制基因表达。在Tet系统中,四环素结合至TetR抑制物蛋白质,导致产生构型的变化,而由操纵子释放出抑制物蛋白质,结果使得转录发生。在Lac系统中,lac操纵组因应乳糖、或合成类似物(例如,异丙基-b-D- 硫半乳糖苷)的存在而被活化。不幸的是,此类系统的使用受限於配体(也即,四环素及乳糖)的不稳定的化学性、它们的毒性、它们的自然存在、或是诱导或抑制所需的相对较高的水平。基于类似的原因,此类的系统于动物的利用是受到限制的。

[0008] 免疫抑制分子,例如,FK506、雷帕霉素(rapamycin)及环孢素A(cyclosporine A),可结合至免疫亲和素FKBP12、亲环素(cyclophilin)等。使用此信息,已设计出通用的策略来,简单地将FK506放在各个这两种蛋白质上或是将FK506放在其中之一而将环孢素A放在另一者上,即可将任何两种蛋白质聚集在一起。然后,可将FK506(FK1012)的合成同质二聚

体或由FK506-环孢素A的融合体 (FKCsA) 所产生的化合物用于诱导这些分子的二聚化作用。(Spencer等, Science 262:1019-24 (1993); Belshaw等, Proc Natl Acad Sci USA 93: 4604-7 (1996))。融合至FKBP12的Gal4 DNA结合域及融合至亲环素的VP16活化子域、以及FKCsA化合物用于显示出在含有Gal4结合位的启动子控制下的报导基因的异质二聚化及活化。不幸的是,此系统包括了免疫抑制剂,它们具有不必要的副作用,且因而限制了其用于各种哺乳动物基因开关(gene switch)的应用。

[0009] 较高等的真核转录活化系统,例如,类固醇激素受体系统,也已被使用。类固醇激素受体是核受体超家族的成员且可发现于脊椎动物及无脊椎动物细胞。不幸的是,将调控基因表达的受体活化(尤指于植物及哺乳动物中)的类固醇化合物的使用,因那些化合物涉及此类有机体的许多其它天然生物途径,而受到限制。为了克服此类的困难,已研发出使用昆虫蜕皮激素受体(EcR)的替代系统。

[0010] 昆虫的生长、蜕皮,和发育由蜕皮类固醇激素(蜕皮激素)及保幼激素所调控(Dhaddialla等, Annu. Rev. Entomol. 43:545-569 (1998))。昆虫内的蜕皮激素的分子靶至少由蜕皮激素受体(EcR)及超气门蛋白(ultraspiracle protein) (USP)所组成。EcR是细胞核类固醇受体超家族的成员,特征在于:标签DNA(signature DNA)与配体结合域、以及活化结构域(Koelle等, Cell, 67:59-77 (1991))。EcR受体响应许多类固醇化合物,例如,尖叶土杉甾酮A(ponasterone A)及米乐甾酮A(muristerone A)。带有蜕皮类固醇拮抗剂活性的非类固醇化合物已有描述,包括商业上可购得的杀虫剂得芬诺(tebufenozide)及灭芬诺(甲氧基fenozide)(参见 WO 96/27673及US 5,530,028)。两种类似物在其它有机体内皆具有卓越的安全性。

[0011] 昆虫蜕皮激素受体(EcR)与超气门蛋白(USP)(哺乳动物视网酸X受体(RXR)的昆虫类似物)异质二聚化,并且结合蜕皮类固醇与蜕皮激素受体反应元,以活化蜕皮激素反应基因的转录。EcR/USP/配体复合体在昆虫发育及繁殖期间扮演了重要角色。EcR具有五个模块域(modular domain):A/B(转录活化)、C(DNA结合,异质二聚化)、D(铰链[Hinge],异质二聚化)、E(配体结合,异质二聚化及转录活化)以及F(转录活化)域。某些这些区域,例如,A/B、C及E在融合至其它蛋白质时保留着它们的功能。

[0012] 严格调控的诱导基因表达系统或“基因开关”可用于各种应用,例如,基因疗法、细胞内的大规模蛋白质制造、基于细胞的高通量筛选检定、功能基因组学以及转基因植物及动物内的表征调控。

[0013] 第一个形式的基于EcR的基因开关使用黑腹果蝇EcR(DmEcR)及家鼠RXR(MmRXR)且显示这些受体于类固醇(尖叶土杉甾酮A)存在下,在哺乳动物细胞系及转殖小鼠体内转录活化受体基因。(Christopherson等, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:6314-6318 (1992); No等, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93:3346-3351 (1996))。之后,Suhr等, Proc. Natl. Acad. Sci. 95:7999-8004 (1998)显示非类固醇蜕皮激素拮抗剂(得芬诺)在外源异质二聚体伴侣存在下,通过家蚕EcR(BmEcR),在哺乳动物细胞内诱导出高水平的报导基因转录活化。

[0014] WO 97/38117及WO99/58155公开了调节外源基因的表达的方法,其中包含外源基因及蜕皮激素反应元的DNA构成物被第二个DNA构成物所活化,该第二个DNA构成物包含了蜕皮素受体,其因而在配体存在下以及任意地在能够充作为隐名伴侣(silent partner)的

受体存在下,结合至蜕皮激素反应元,而诱导基因表达。所选择的蜕皮激素受体分离自黑腹果蝇。一般而言,此类的系统需要有隐名伴侣的存在(宜为视网酸X受体(RXR)),以便提供最佳的活化。在哺乳动物细胞内,昆虫蜕皮素受体(EcR)与视网酸X受体(RXR)异质二聚化且以配体依赖性的方式,调控靶基因的表达。WO 99/02683公开:分离自蚕蛾类的家蚕的蜕皮激素受体无需外源二聚体伴侣,即于哺乳动物系统内具有功能性。

[0015] US 6,265,173B1公开:受体的类固醇/甲状腺超家族的各种成员可与黑腹果蝇超气门蛋白受体(USP)或其包含至少USP的二聚域的片段合并,供用于基因表达系统。US 5,880,333公开了用于植物的黑腹果蝇EcR及超气门蛋白(USP)异质二聚物系统,其中转录活化结构域及DNA结合域是定位在两个不同的杂合蛋白质上。不幸的是,这些基于USP的系统是构成于动物细胞内,因而无法有效地调控报导基因表达。

[0016] 在这些各情况中,转录活化结构域及DNA结合域(如WO 99/02683内的天然 EcR或是如WO 97/38117内的改性EcR)是合并于单分子内且其它的异质二聚伴侣(USP或RXR)是于它们的天然状态下使用。

[0017] 前述基于EcR的基因调控系统的缺点包括:在无配体存在时的可观背景活性以及这些系统无植物及动物皆可使用的适用性(参见US 5,880,333)。因此,本领域中,存在有对于可同时在植物及动物内精确地调节外源基因表达的基于 EcR的改良系统的需求。此类改良系统可用于例如下列的应用:基因疗法、细胞内的大规模蛋白质及抗体制造、基于细胞的高通量筛选检定、功能基因组学以及转基因植物及动物内的表征调控。就某些应用(例如,基因疗法)而言,可能需要有对于合成的非类固醇配体反应良好,且同时对于天然的非类固醇配体不敏感的诱导型基因表达系统。因此,简单、紧凑、且依赖于相对不贵、易于取得且对于宿主毒性低的配体的改良系统将被证明可用于调控生物系统。

[0018] 经证实,基于蜕皮激素受体的诱导型基因表达系统(其中转录活化及DNA结合域是通过将它们置于两个不同的蛋白质上而相互分离)在无配体的存在下,导致产生大幅降低的背景活性且在配体存在下,显著地增加超越背景的背景活性(参见WO 01/70816A1)。与发明WO 97/38117及WO 99/02683所公开的双系统相较之下,此双杂合系统显著地改良了诱导型基因表达调节系统。此双杂合系统应用一对相互作用蛋白质将转录活化结构域带到有利位置(相对于DNA结合域)的能力,使得当DNA结合域结合至基因上的DNA结合位时,该转录活化结构域会更有效地活化启动子(参见,例如,US 5,283,173)。简而言之,该双杂合基因表达系统包含两个基因表达盒;第一个是编码融合至原子核受体多肽的DNA结合域,而第二个则编码融合至不同原子核受体多肽的转录活化结构域。在配体存在下,第一个多肽与第二个多肽有效地将DNA结合域栓系至转录活化结构域。由于DNA结合及转录活化结构域是居留于两个不同的分子上,所以在无配体存在的情况下,背景活性大大地降低。

[0019] 双杂合系统也提供了对于非类固醇配体(例如,二酰基胍化合物)的改良敏感性(与类固醇配体,例如,尖叶土杉甾酮A[“PonA”]或米乐甾酮A[“MurA”]相较时)。也即,当与类固醇相比较时,非类固醇配体在较低的浓度下,提高较高的活性。此外,由于当未改性的RXR用做为异质二聚物受体伴侣时常会发生RXR的过度表达,因此该双杂合系统避免了某些副作用。在双杂合系统中,天然DNA结合及EcR或RXR的转录活化结构域被删除,结果,这些杂合分子与细胞内所出现的其它类固醇激素受体相互作用的机会较少,而导致副作用的减少。其它基因开关系统包括记述于下列专利及专利申请:US7,091,038;WO2004078924;

EP1266015;US20010044151;US20020110861;US20020119521; US20040033600; US20040197861;US20040235097;US20060020146; US20040049437;US20040096942; US20050228016;US20050266457; US20060100416;WO<sub>2</sub>001/70816;WO<sub>2</sub>002/29075;WO<sub>2</sub>002/066612; WO<sub>2</sub>002/066613;WO<sub>2</sub>002/066614;WO<sub>2</sub>002/066615;WO<sub>2</sub>005/108617; US6,258,603; US20050209283;US20050228016;US20060020146;EP0965644; US7,304,162;及US 7,304,161。

[0020] 随着基于蜕皮激素受体的基因调控系统的改良,它们用于各种应用的用途增加了。二酰基肼(“DAH”)化合物以及它们作为基于蜕皮激素受体基因调控系统内的配体的应用公开于美国专利案号8,076,517;7,456,315;7,304,161;及 6,258,603;以及其中所引述的专利。然而,对于具有改良物化和/或药理性质的 DAH的需求仍然存在。

[0021] 附图简要说明

[0022] 图1是RheoSwitCh<sup>®</sup>VeCtor (RS-1)的载体图谱。

[0023] 图2A-图 2E列出图1的载体图谱的核酸序列(SEQ ID NO:1)。括号内所列的核酸序列代表下列载体序列组成份:[6x GalRE]<sup>1</sup>, [fLuc]<sup>2</sup>, [VP16]<sup>3</sup>, [RXR]<sup>4</sup>, [Gal4DBD]<sup>5</sup>及 [EcRVY]<sup>6</sup>。

## 发明内容

[0024] 一方面,本公开内容提供了式I-XXI所表示的含硼的二酰基肼化合物,以及它们的药学上可接受的盐类及溶剂化物(例如,水合物),在本文中统称为“本公开内容的化合物”。本公开内容的化合物于它们的结构中含有至少一个硼原子。

[0025] 另一方面,本公开内容提供了组合物,含有本公开内容的化合物及一种或多种赋形剂。另一方面中,该组合物是药学上可接受的组合物。

[0026] 另一方面,本公开内容提供了供用作为基于蜕皮素受体的诱导型基因表达系统的本公开内容的化合物。本公开内容的优点之一是在于其提供了调控基因表达且将表达水平裁剪至适合使用者需要的手段。

[0027] 另一方面,本公开内容提供了于分离的宿主细胞或非人类有机体内调控目标基因的基因表达的方法,其包含:使宿主细胞或非人类有机体与本公开内容的化合物或其组合物接触。

[0028] 另一方面,本公开内容公开了治疗对象的疾病、疾患、损伤或病症的方法,其包含:将本公开内容的化合物或其组合物给予该对象。

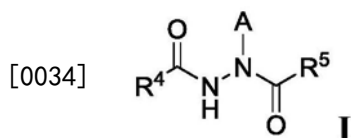
[0029] 另一方面,本公开内容提供了用于治疗疾病、疾患、损伤或病症的本公开内容的化合物或其组合物。

[0030] 另一方面,本公开内容提供了用于制造供治疗疾病、疾患、损伤或病症的药剂的本公开内容化合物或其组合物。

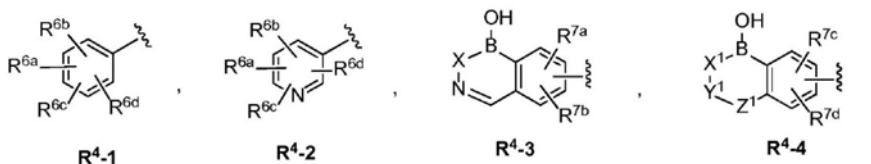
[0031] 另一方面,本公开内容提供了控制昆虫的方法,其包含:使前述昆虫或它们的栖息地与杀昆虫有效量的本公开内容化合物或其组合物接触。

[0032] 发明的详细内容

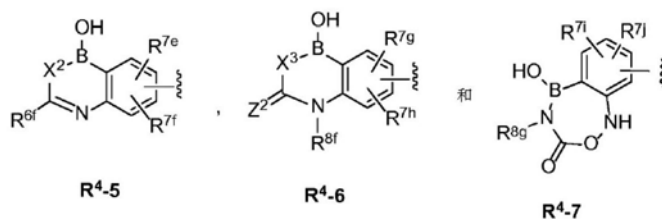
[0033] 在一个实施方式中,本公开内容的化合物是具有式I的化合物:



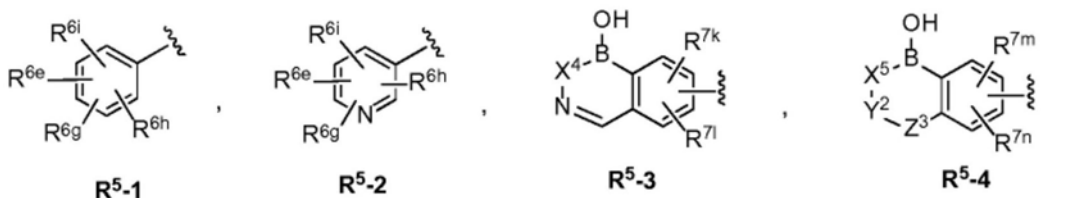
[0035] 以及它们的药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式,其中:A选自氢及-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>);R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>,和R<sup>3</sup>各自独立选自氢以及任选经取代的烷基;R<sup>4</sup>选自:



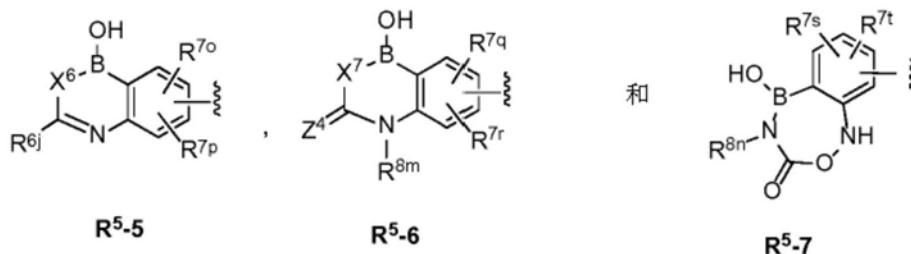
[0036]



[0037] X选自-O-及-N(R<sup>8a</sup>)-;X<sup>1</sup>选自-O-及-N(R<sup>8b</sup>)-;X<sup>2</sup>选自-O-及-N(R<sup>8c</sup>)-;X<sup>3</sup>选自-O-及-N(R<sup>8d</sup>)-;Y<sup>1</sup>是-(CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>)<sub>m</sub>-;m是0、1、2、或3;Z<sup>1</sup>选自-O-及-N(R<sup>8e</sup>)-,或是Z<sup>1</sup>不存在;Z<sup>2</sup>选自O、S、NH;R<sup>6a</sup>选自氢、-B(OH)<sub>2</sub>,和频那醇硼烷(pinacolborane);R<sup>6b</sup>、R<sup>6c</sup>,和R<sup>6d</sup>各自独立选自:氢、卤基、硝基、氰基、羟基、氨基、-N(H)CHO、-N(H)CN、-N(H)(氰基)烷基、-CHO、任选经取代的烷基、卤烷基、烷氧基烷基、羟烷基、芳烷基、(氨基)烷基、(烷氨基)烷基、(二烷氨基)烷基、(氰基)烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的杂环、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷硫基、杂烷基、甲酰氨基、磺酰氨基、-COR<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-N(R<sup>12</sup>)COR<sup>13</sup>、-N(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>或N(R<sup>12</sup>)C=N(R<sup>15</sup>)-氨基;或是R<sup>6b</sup>选自:氢、卤基、硝基、氰基、羟基、-N(H)CHO、-N(H)CN、氨基、任选经取代的烷基、卤烷基、羟烷基、芳烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的杂环、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷硫基、杂烷基、甲酰氨基、磺酰氨基、-COR<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-N(R<sup>12</sup>)COR<sup>13</sup>、-N(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>或N(R<sup>12</sup>)C=N(R<sup>15</sup>)-氨基;和/或R<sup>6c</sup>及R<sup>6d</sup>连同两个相邻的碳原子一起形成稠合的任选经取代的环烷基、任意取代的杂环基、或任选经取代的杂芳基基团;R<sup>6f</sup>选自:氢、烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、以及羟基;R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>、R<sup>7d</sup>、R<sup>7e</sup>、R<sup>7f</sup>、R<sup>7g</sup>、R<sup>7h</sup>、R<sup>7i</sup>,和R<sup>7j</sup>各自独立选自:氢、卤基、硝基、氰基、羟基、氨基、任选经取代的烷基、卤烷基、羟烷基、烷氧基、以及烷硫基;R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>、R<sup>8e</sup>、R<sup>8f</sup>,和R<sup>8g</sup>各自独立选自:氢、烷基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、烷磺酰基、芳磺酰基、烷羰基、以及芳羰基;R<sup>9a</sup>及R<sup>9b</sup>各自独立选自:氢、烷基,和氰基;R<sup>5</sup>选自:



[0038]



[0039]  $X^4$ 选自-O-及-N( $R^{8h}$ )-;  $X^5$ 选自-O-及-N( $R^{8i}$ )-;  $X^6$ 选自-O-及-N( $R^{8j}$ )-;  $X^7$ 选自-O-及-N( $R^{8k}$ )-;  $Y^2$ 是-( $CR^{9c}R^{9d}$ ) $_n$ ;  $n$ 是0、1、2、或3;  $Z^3$ 选自-O-及-N( $R^{8l}$ )-,或是 $Z^3$ 不存在;  $Z^4$ 选自O、S,和NH;  $R^{6e}$ 选自:氢、-B(OH) $_2$ ,和频那醇硼烷;  $R^{6g}$ 、 $R^{6h}$ ,和 $R^{6i}$ 各自独立选自:氢、卤基、硝基、氰基、羟基、氨基、-N(H)CHO、-N(H)CN、-N(H)(氰基)烷基、-CHO、任选经取代的烷基、卤烷基、烷氧基烷基、羟烷基、芳烷基、(氨基)烷基、(烷氨基)烷基、(二烷基氨基)烷基、(氰基)烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的杂环、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷硫基、杂烷基、甲酰氨基、磺酰氨基、-COR $^{10}$ 、-SO $_2$ R $^{11}$ 、-N( $R^{12}$ )COR $^{13}$ 、-N( $R^{12}$ )SO $_2$ R $^{14}$ 或N( $R^{12}$ )C=N( $R^{15}$ )-氨基;或 $R^{6g}$ 选自:氢、卤基、硝基、氰基、羟基、-N(H)CHO、-N(H)CN、氨基、任选经取代的烷基、卤烷基、羟烷基、芳烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的杂环、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷硫基、杂烷基、甲酰氨基、磺酰氨基、-COR $^{10}$ 、-SO $_2$ R $^{11}$ 、-N( $R^{12}$ )COR $^{13}$ 、-N( $R^{12}$ )SO $_2$ R $^{14}$ 或N( $R^{12}$ )C=N( $R^{15}$ )-氨基;和/或 $R^{6h}$ 及 $R^{6i}$ 连同两个相邻的碳原子一起形成稠合的任选经取代的环烷基、任选经取代的杂环基、或是任选经取代的杂芳基基团;  $R^{6j}$ 选自氢、烷基、氨基,和羟基;  $R^{7k}$ 、 $R^{7l}$ 、 $R^{7m}$ 、 $R^{7n}$ 、 $R^{7o}$ 、 $R^{7p}$ 、 $R^{7q}$ 、 $R^{7r}$ 、 $R^{7s}$ ,和 $R^{7t}$ 各自独立选自:氢、卤基、硝基、氰基、羟基、氨基、任选经取代的烷基、卤烷基、羟烷基、烷氧基,和烷硫基;  $R^{8h}$ 、 $R^{8i}$ 、 $R^{8j}$ 、 $R^{8k}$ 、 $R^{8l}$ 、 $R^{8m}$ ,和 $R^{8n}$ 各自独立选自:氢、烷基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、烷磺酰基、芳磺酰基、烷羰基、以及芳羰基;  $R^{9c}$ 及 $R^{9d}$ 各自独立选自氢、烷基,和氰基;  $R^{10}$ 选自:氢、羟基、卤烷基、羟烷基、芳烷基、任选经取代的烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的杂环、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、烷氧基、芳氧基、以及芳基烷氧基;  $R^{11}$ 选自:卤烷基、羟烷基、芳烷基、任选经取代的烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的杂环、任选经取代的芳基、以及任选经取代的杂芳基;  $R^{12}$ 选自:氢、卤烷基、羟烷基、芳烷基、任选经取代的烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的杂环、任选经取代的芳基、以及任选经取代的杂芳基;  $R^{13}$ 选自:氢、卤烷基、羟烷基、芳烷基、任选经取代的烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的杂环、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、以及氨基;  $R^{14}$ 选自:卤烷基、羟烷基、芳烷基、任选经取代的烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的杂环、

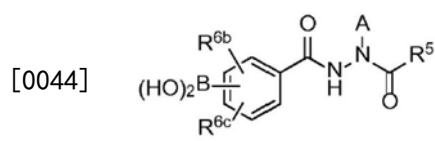
任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、以及氨基；且 $R^{15}$ 选自氢、烷基、芳基、氰基，和硝基。

[0040] 在另一实施方式中，本公开内容的化合物是具有式I的化合物及其药学上可接受的盐类、溶剂化物（例如，水合物）、多聚体形式、和/或开-及闭-环形式，先决条件是：当 $R^4$ 是 $R^4-1$ 或 $R^4-2$ 且 $R^5$ 是 $R^5-1$ 或 $R^5-2$ ，则 $R^{6a}$ 或 $R^{6e}$ 中之一是 $-B(OH)_2$ 或频那醇硼烷。

[0041] 在另一实施方式中，本公开内容的化合物是具有式I的化合物及其药学上可接受的盐类、溶剂化物（例如，水合物）、多聚体形式、和/或开-及闭-环形式，其中 $R^4$ 选自： $R^4-3$ 、 $R^4-4$ 、 $R^4-5$ 、 $R^4-6$ ，和 $R^4-7$ ； $R^5$ 选自 $R^5-1$ 及 $R^5-2$ ；且 $R^{6e}$ 是氢。

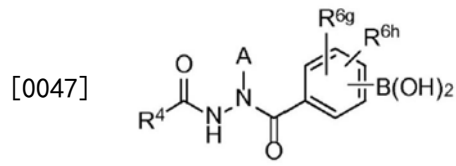
[0042] 在另一实施方式中，本公开内容的化合物是具有式I的化合物及其药学上可接受的盐类、溶剂化物（例如，水合物）、多聚体形式、和/或开-及闭-环形式，其中 $R^5$ 选自： $R^5-3$ 、 $R^5-4$ 、 $R^5-5$ 、 $R^5-6$ ，和 $R^5-7$ ； $R^4$ 选自 $R^4-1$ 及 $R^4-2$ ；且 $R^{6a}$ 是氢。

[0043] 在另一实施方式中，本公开内容的化合物是具有式II的化合物：



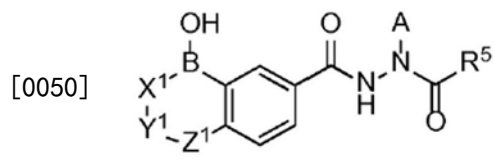
[0045] 及其药学上可接受的盐类、溶剂化物（例如，水合物）、多聚体形式、和/或开-及闭-环形式，其中 $R^5$ 选自： $R^5-1$ 及 $R^5-2$ ； $R^{6e}$ 是氢；且A、 $R^{6b}$ ，和 $R^{6c}$ 如前述有关式I部分所定义。在另一实施方式中， $R^{6b}$ 选自： $-CHO$ 、 $-N(R^{12})SO_2R^{14}$ 、羟烷基、(氨基)烷基、(烷氨基)烷基、(二烷氨基)烷基，和 $-N(H)$ (氰基)烷基。在另一实施方式中， $R^{6c}$ 是氢。

[0046] 在另一实施方式中，本公开内容的化合物是具有式III的化合物：



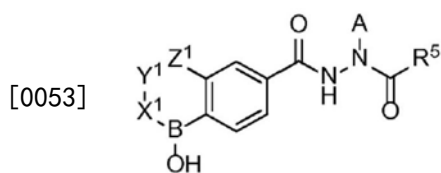
[0048] 及其药学上可接受的盐类、溶剂化物（例如，水合物）、多聚体形式、和/或开-及闭-环形式，其中 $R^4$ 选自： $R^4-1$ 及 $R^4-2$ ； $R^{6a}$ 是氢；且A、 $R^{6g}$ ，和 $R^{6h}$ 如前述有关式I部分所定义。在另一实施方式中， $R^{6g}$ 选自： $-CHO$ 、 $-N(R^{12})SO_2R^{14}$ 、卤基、羟烷基、(氨基)烷基、(烷氨基)烷基，和(二烷氨基)烷基。在另一实施方式中， $R^{6h}$ 是氢。

[0049] 在另一实施方式中，本公开内容的化合物是具有式IV的化合物：



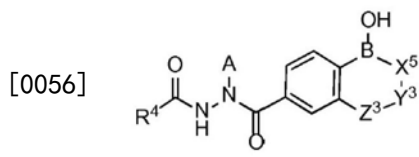
[0051] 及其药学上可接受的盐类、溶剂化物（例如，水合物）、多聚体形式、和/或开环和闭环形式，其中 $R^5$ 选自： $R^5-1$ 及 $R^5-2$ ； $R^{6e}$ 是氢；且A、 $X^1$ 、 $Y^1$ 及 $Z^1$ 如前述有关式I部分所定义。在另一实施方式中， $Z^1$ 是不存在的； $Y^1$ 选自： $-CH_2-$ 及 $-CH_2CH_2-$ ；且 $X^1$ 选自 $-O-$ 及 $-N(H)-$ 。在另一实施方式中， $Z^1$ 是 $-N(H)-$ ； $Y^1$ 是 $-CH_2CH_2-$ ；且 $X^1$ 是 $-O-$ 。

[0052] 在另一实施方式中，本公开内容的化合物是具有式V的化合物：



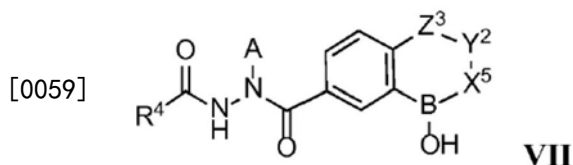
[0054] 及其药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式,其中R<sup>5</sup>选自:R<sup>5</sup>-1及R<sup>5</sup>-2;R<sup>6e</sup>是氢;且A、X<sup>1</sup>、Y<sup>1</sup>及Z<sup>1</sup>如前述有关式I部分所定义。在另一实施方式中,Z<sup>1</sup>是不存在的;Y<sup>1</sup>选自:-CH<sub>2</sub>-及 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;且X<sup>1</sup>选自-O-及-N(H)-。在另一实施方式中,Z<sup>1</sup>是-N(H)-;Y<sup>1</sup>是 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;且X<sup>1</sup>是-O-。

[0055] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式VI的化合物:



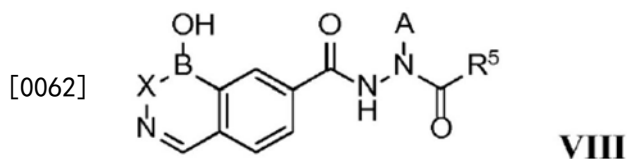
[0057] 及其药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式,其中R<sup>4</sup>选自:R<sup>4</sup>-1及R<sup>4</sup>-2;R<sup>6a</sup>是氢;且A、X<sup>5</sup>、Y<sup>3</sup>及Z<sup>3</sup>如前述有关式I部分所定义。在另一实施方式中,Z<sup>3</sup>是不存在的;Y<sup>2</sup>选自:-CH<sub>2</sub>-及 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;且X<sup>5</sup>选自-O-及-N(H)-。在另一实施方式中,Z<sup>3</sup>是-N(H)-;Y<sup>2</sup>是 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;且X<sup>5</sup>是-O-。

[0058] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式VII的化合物:



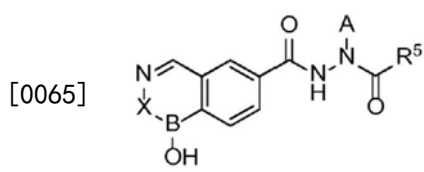
[0060] 及其药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式,其中R<sup>4</sup>选自:R<sup>4</sup>-1及R<sup>4</sup>-2;R<sup>6a</sup>是氢;且A、X<sup>5</sup>、Y<sup>3</sup>及Z<sup>3</sup>如前述有关式I部分所定义。在另一实施方式中,Z<sup>3</sup>是不存在的;Y<sup>2</sup>选自:-CH<sub>2</sub>-及 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;且X<sup>5</sup>选自-O-及-N(H)-。在另一实施方式中,Z<sup>3</sup>是-N(H)-;Y<sup>2</sup>是 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;且X<sup>5</sup>是-O-。

[0061] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式VIII的化合物:



[0063] 及其药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式,其中R<sup>5</sup>选自:R<sup>5</sup>-1及R<sup>5</sup>-2;R<sup>6e</sup>是氢;且A及X如前述有关式I 部分所定义。在另一实施方式中,X是-O-。在另一实施方式中,X是-N(R<sup>8a</sup>)-;且R<sup>8a</sup>选自:氢、烷基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、烷磺酰基、芳磺酰基、以及烷羰基。

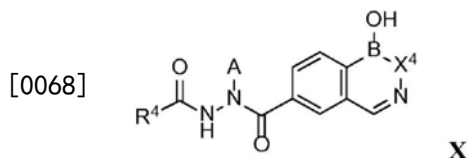
[0064] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式IX的化合物:





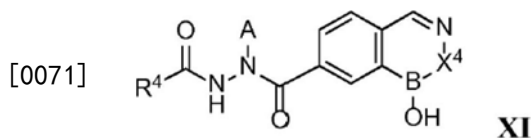
[0066] 及其药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式,其中 $R^5$ 选自: $R^5-1$ 及 $R^5-2$ ;  $R^{6e}$ 是氢;且A及X如前述有关式I 部分所定义。在另一实施方式中,X是-O-。在另一实施方式中,X是-N( $R^{8a}$ )-;且 $R^{8a}$ 选自:氢、烷基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、烷磺酰基、芳磺酰基、以及烷羰基。

[0067] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式X的化合物:



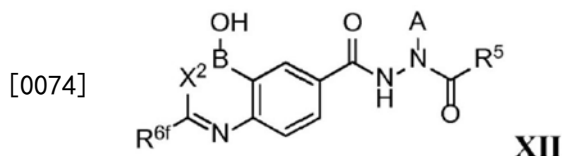
[0069] 及其药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式,其中 $R^4$ 选自: $R^4-1$ 及 $R^4-2$ ;  $R^{6a}$ 是氢;且A及 $X^4$ 如前述有关式I 部分所定义。在另一实施方式中, $X^4$ 是-O-。在另一实施方式中, $X^4$ 是-N( $R^{8h}$ )-;且 $R^{8h}$ 选自:氢、烷基、任选经取代的芳基、烷磺酰基、芳磺酰基、以及烷羰基。

[0070] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式XI的化合物:



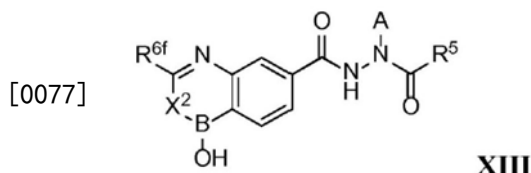
[0072] 及其药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式,其中 $R^4$ 选自: $R^4-1$ 及 $R^4-2$ ;  $R^{6a}$ 是氢;且A及 $X^4$ 如前述有关式I 部分所定义。在另一实施方式中, $X^4$ 是-O-。在另一实施方式中, $X^4$ 是-N( $R^{8h}$ )-;且 $R^{8h}$ 选自:氢、烷基、任选经取代的芳基、烷磺酰基、芳磺酰基、以及烷羰基。

[0073] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式XII的化合物:



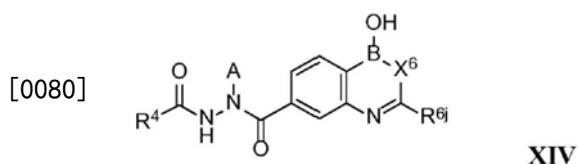
[0075] 及其药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式,其中 $R^5$ 选自: $R^5-1$ 及 $R^5-2$ ;  $R^{6e}$ 是氢;且A、 $X^2$ ,和 $R^{6f}$ 如前述有关式I部分所定义。在另一实施方式中, $X^2$ 是-O-。在另一实施方式中, $X^2$ 是 -N( $R^{8b}$ )-;且 $R^{8b}$ 选自:氢及烷基。

[0076] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式XII的化合物:



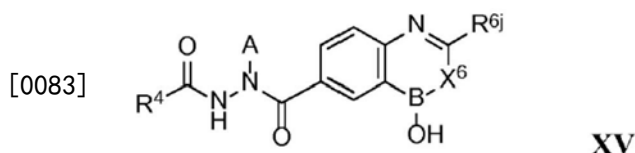
[0078] 及其药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式,其中 $R^5$ 选自: $R^5-1$ 及 $R^5-2$ ;  $R^{6e}$ 是氢;且A、 $X^2$ ,和 $R^{6f}$ 如前述有关式I部分所定义。在另一实施方式中, $X^2$ 是-O-。在另一实施方式中, $X^2$ 是 -N( $R^{8b}$ )-;且 $R^{8b}$ 选自:氢及烷基。

[0079] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式XIV的化合物:



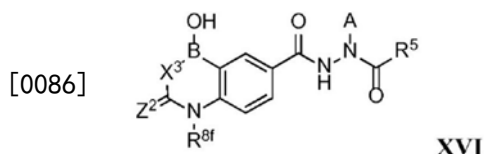
[0081] 及其药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式,其中 $R^4$ 选自: $R^4-1$ 及 $R^4-2$ ;  $R^{6a}$ 是氢;且 $A$ 、 $X^6$ ,和 $R^{6j}$ 如前述有关式I部分所定义。在另一实施方式中, $X^6$ 是 $-O-$ 。在另一实施方式中, $X^6$ 是 $-N(R^{8j})-$ ;且 $R^{8j}$ 选自:氢及烷基。

[0082] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式XV的化合物:



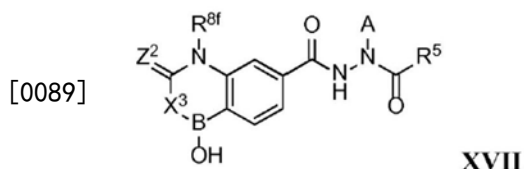
[0084] 及其药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式,其中 $R^4$ 选自: $R^4-1$ 及 $R^4-2$ ;  $R^{6a}$ 是氢;且 $A$ 、 $X^6$ ,和 $R^{6j}$ 如前述有关式I部分所定义。在另一实施方式中, $X^6$ 是 $-O-$ 。在另一实施方式中, $X^6$ 是 $-N(R^{8j})-$ ;且 $R^{8j}$ 选自:氢及烷基。

[0085] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式XVI的化合物:



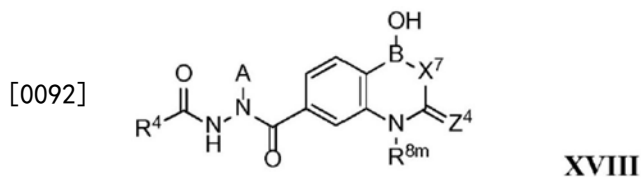
[0087] 及其药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式,其中 $R^5$ 选自: $R^5-1$ 及 $R^5-2$ ;  $R^{6e}$ 是氢;且 $A$ 、 $X^3$ 、 $Z^2$ ,和 $R^{8f}$ 如前述有关式I部分所定义。在另一实施方式中, $Z^2$ 是 $O$ 。在另一实施方式中, $X^3$ 是 $-N(R^{8d})-$ ;且 $R^{8d}$ 选自:氢、烷基,和任选经取代的芳基。

[0088] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式XVII的化合物:



[0090] 及其药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式,其中 $R^5$ 选自: $R^5-1$ 及 $R^5-2$ ;  $R^{6e}$ 是氢;且 $A$ 、 $X^3$ 、 $Z^2$ 及 $R^{8f}$ 如前述有关式I部分所定义。在另一实施方式中, $Z^2$ 是 $O$ 。在另一实施方式中, $X^3$ 是 $-N(R^{8d})-$ ;且 $R^{8d}$ 选自:氢、烷基,和任选经取代的芳基。

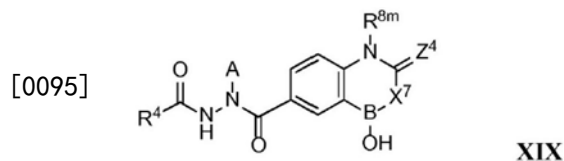
[0091] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式XVIII的化合物:



[0093] 及其药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式,其中 $R^4$ 选自: $R^4-1$ 及 $R^4-2$ ;  $R^{6a}$ 是氢;且 $A$ 、 $X^7$ 、 $Z^4$ 及 $R^{8m}$ 如前述有关式I部分所定义。在另

一实施方式中,  $Z^4$  是 0。在另一实施方式中,  $X^7$  是  $-N(R^{8k})-$ ; 且  $R^{8k}$  选自: 氢、烷基, 和任选经取代的芳基。

[0094] 在另一实施方式中, 本公开内容的化合物是具有式 XIX 的化合物:

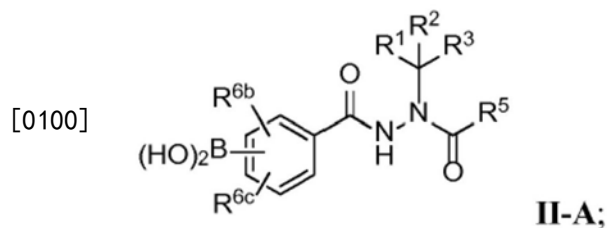


[0096] 及其药学上可接受的盐类、溶剂化物 (例如, 水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式, 其中  $R^4$  选自:  $R^4-1$  及  $R^4-2$ ;  $R^{6a}$  是氢; 且  $A$ 、 $X^7$ 、 $Z^4$  及  $R^{8m}$  如前述有关式 I 部分所定义。在另一实施方式中,  $Z^4$  是 0。在另一实施方式中,  $X^7$  是  $-N(R^{8k})-$ ; 且  $R^{8k}$  选自: 氢、烷基, 和任选经取代的芳基。

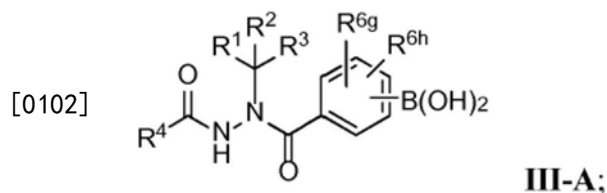
[0097] 在另一实施方式中, 本公开内容的化合物是具有式 I-XIX 中任一式的化合物及其药学上可接受的化合物、溶剂化物 (例如, 水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式, 其中  $A$  是氢。

[0098] 在另一实施方式中, 本公开内容的化合物是具有式 I-XIX 中任一式的化合物及其药学上可接受的盐类、溶剂化物 (例如, 水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式, 其中  $A$  是  $-C(R^1)(R^2)(R^3)$ , 例如, 具有下式的化合物:

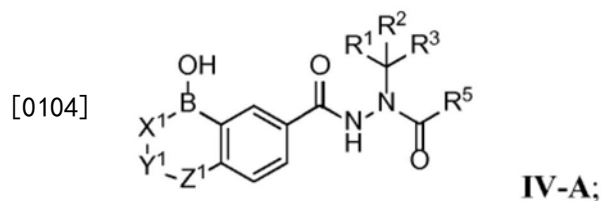
[0099] 式 II-A



[0101] 式 III-A

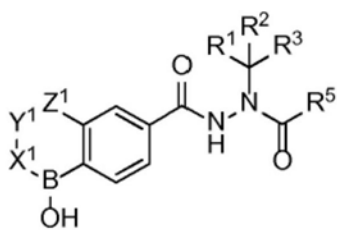


[0103] 式 IV-A



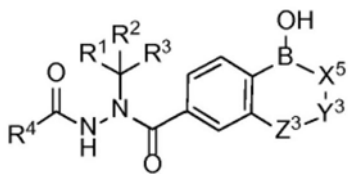
[0105] 式 V-A

[0106]

**V-A;**

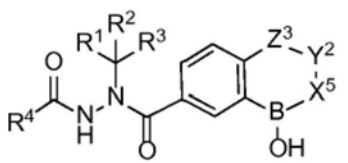
[0107] 式VI-A

[0108]

**VI-A;**

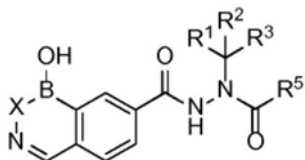
[0109] 式VII-A

[0110]

**VII-A;**

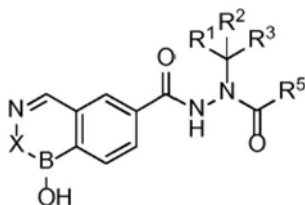
[0111] 式VIII-A

[0112]

**VIII-A;**

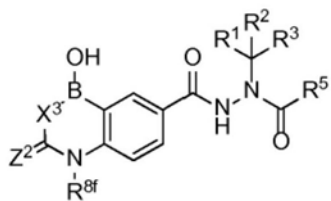
[0113] 式IX-A

[0114]

**IX-A;**

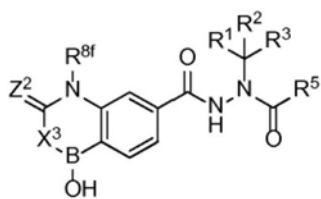
[0115] 式XIV-A

[0116]

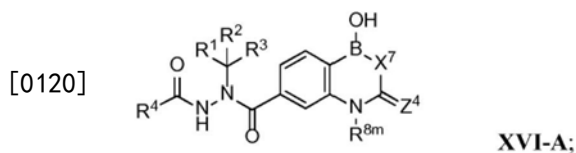
**XIV-A;**

[0117] 式XV-A

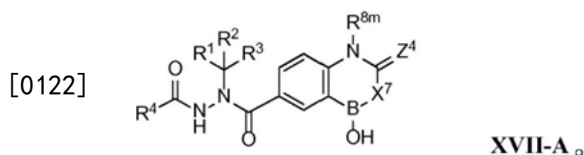
[0118]

**XV-A;**

[0119] 式XVI-A



[0121] 或式XVII-A



[0123] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式I-XIX中任一式的化合物及其药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式,其中A是 $-C(R^1)(R^2)(R^3)$ ,且 $R^1$ 、 $R^2$ ,和 $R^3$ 各为甲基,或其药学上可接受的盐类或溶剂化物。在另一实施方式中, $R^1$ 选自:甲基、乙基、正丙基、以及正丁基;且 $R^2$ 选自氢及甲基。在另一实施方式中, $R^3$ 选自甲基及叔丁基。在另一实施方式中, $R^2$ 是氢且 $R^3$ 是叔丁基。

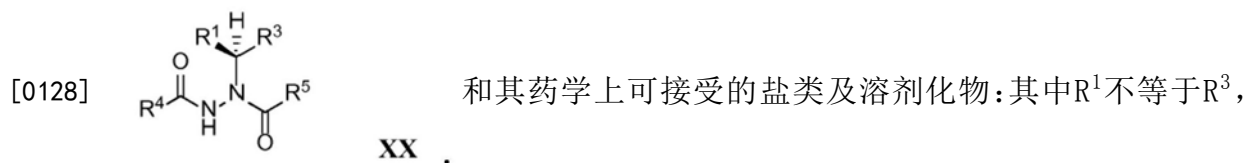
[0124] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式I-XIX中任一式的化合物及其药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式,其中该化合物未呈现出光学活性。

[0125] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式I-XIX中任一式的化合物及其药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式,其中带有 $R^1$ 、 $R^2$ ,和 $R^3$ 的碳原子是不对称的碳原子且该不对称碳原子的绝对构型是R,也即该化合物是镜像异构地富含R异构体,以及其药学上可接受的盐类及溶剂化物。在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式I-XIX中任一式的化合物及其药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式,其中该R异构体的镜像异构体超越量(excess)是至少约60%,例如,至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%。在另一实施方式中,该R异构体的镜像异构体超越量是至少约90%。在另一实施方式中,该R异构体的镜像异构体超越量是至少约95%。在另一实施方式中,该R异构体的镜像异构体超越量是至少约98%。在另一实施方式中,该R异构体的镜像异构体超越量是至少约99%。

[0126] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式I-XIX中任一式的化合物及其药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式,其中带有 $R^1$ 、 $R^2$ ,和 $R^3$ 的碳原子是不对称的碳原子且该不对称碳原子的绝对构型是S,也即该化合物是镜像异构地富含S异构体,以及其药学上可接受的盐类及溶剂化物。在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式I-XIX中任一式的化合物及其药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式,其中该S异构体的镜像异构体超越量是至少约60%,例如,至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%。在另一实施方式中,该S异构体的镜像异构体超越量是至少约90%。在另一实施方式中,该S异构体的镜像异构体超越量是至少约95%。在另一实施方式中,该S异构体的镜像异构体超越量是至少约98%。在另一实施方式中,该S

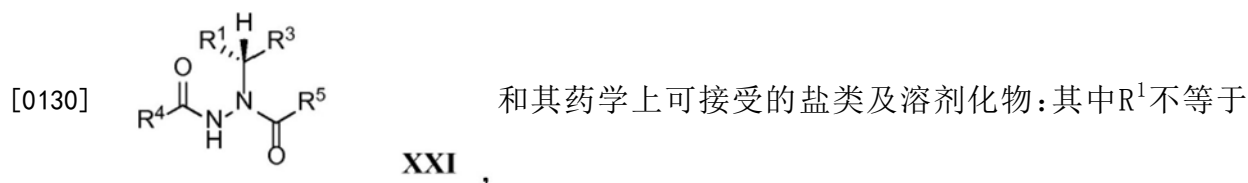
异构体的镜像异构体超越量是至少约99%。

[0127] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式XX的化合物



且R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>,和R<sup>5</sup>是如前述有关式I部分所定义的。在另一实施方式中,具有式X的化合物(于具有式XX及XXI的化合物的混合物内)的镜像异构体超越量是至少约60%,例如,至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%。在另一实施方式中,具有式XX的化合物的镜像异构体超越量是至少约90%。在另一实施方式中,具有式XX的化合物的镜像异构体超越量是至少约95%。在另一实施方式中,具有式XX的化合物的镜像异构体超越量是至少约98%。在另一实施方式中,具有式XX的化合物的镜像异构体超越量是至少约99%。

[0129] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式XXI的化合物,

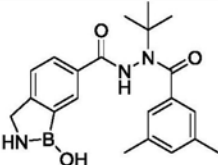
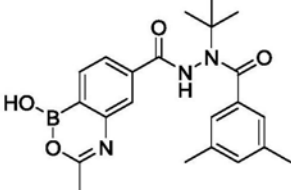


R<sup>3</sup>,且R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>,和R<sup>5</sup>是如前述有关式I部分所定义的。在另一实施方式中,具有式XXI的化合物(于具有式XX及XXI的化合物的混合物内)的镜像异构体超越量是至少约60%,例如,至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%。在另一实施方式中,具有式XXI的化合物的镜像异构体超越量是至少约90%。在另一实施方式中,具有式XXI的化合物的镜像异构体超越量是至少约95%。在另一实施方式中,具有式XXI的化合物的镜像异构体超越量是至少约98%。在另一实施方式中,具有式XXI的化合物的镜像异构体超越量是至少约99%。

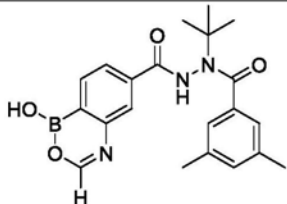
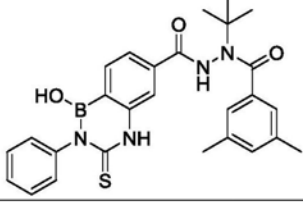
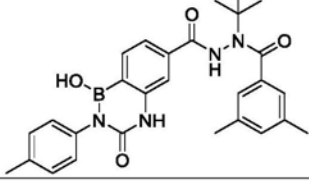
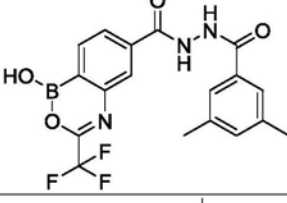
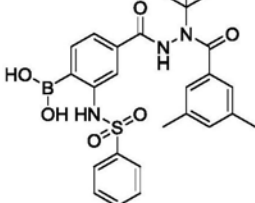
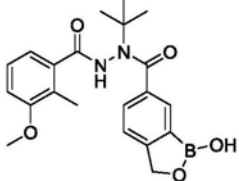
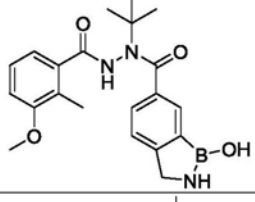
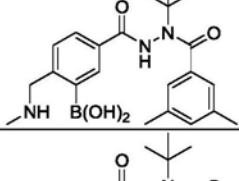
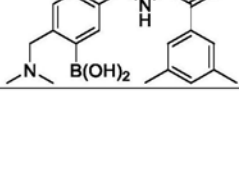
[0131] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物是表1的化合物以及其药学上可接受的盐类、溶剂化物(例如,水合物)、多聚体形式、和/或开环和闭环形式。应理解,在某些实施方式中,本公开内容的化合物是以二-或三聚形式,和/或开环和闭环形式存在,且不局限于表1所列出的特定形式。

[0132] 表1

[0133]

化合物编号	结构	化学名称
1		N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2,3-二氢-1H-苯并[c][1,2]氮杂硼杂环戊二烯(azaborole)-6-碳酰肼
2		N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-3-甲基-1H-苯并[c][1,5,2]氧杂氮杂硼杂环己三烯(oxazaborinine)-6-碳酰肼

[0134]

3		N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1H-苯并[c][1,5,2]氧杂氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼
4		N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-苯基-3-硫代-1,2,3,4-四氢苯并[c][1,5,2]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼
5		N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-3-氧代-2-(对甲苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[c][1,5,2]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼
6		N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-3-(三氟甲基)-1H-苯并[c][1,5,2]氧杂氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼
7		(4-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-(苯基磺酰胺基)苯基)硼酸
8		N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼
9		N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2,3-二氢-1H-苯并[c][1,2]氮杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼
10		(5-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-((甲基氨基)甲基)苯基)硼酸
11		(5-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-((二甲基氨基)甲基)苯基)硼酸



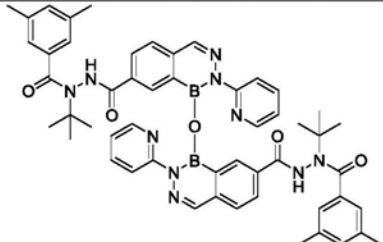
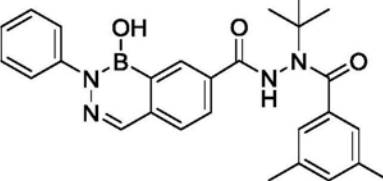
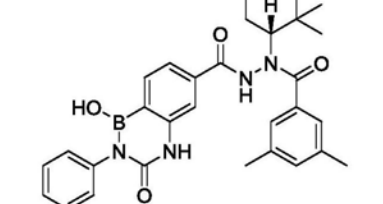
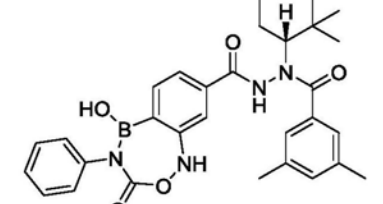
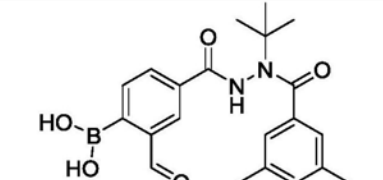
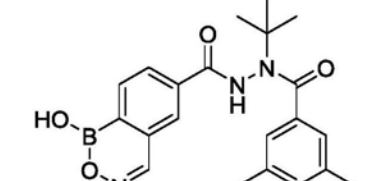
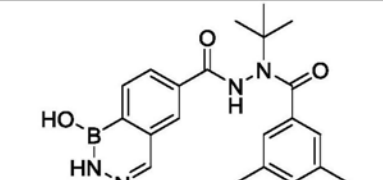
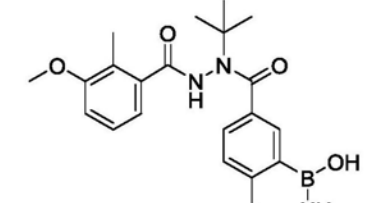
[0135]

12		N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-3-甲基-1H-苯并[c][1,5,2]氧杂氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼
13		N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1H-苯并[c][1,5,2]氧杂氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼
14		N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2-苯基-3-硫代-1,2,3,4-四氢苯并[c][1,5,2]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼
15		N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-3-氧代-2-苯基-1,2,3,4-四氢苯并[c][1,5,2]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼
16		(4-(1-(叔丁基)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-(苯基磺酰胺基)苯基)硼酸
17		(4-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-((氰甲基)氨基)苯基)硼酸
18		N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[c][1,2]氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼
19		(5-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-(氰甲基)苯基)硼酸

[0136]

20		N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1H-苯并[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼
21		N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼
22		(5-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸
23		N-(叔丁基)-1-羟基-2-异丙基-3-(异丙基氨基)-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1,2-二氢苯并[c][1,5,2]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼
24		N'-(3-氨基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-N'-(叔丁基)-3-甲氧基-2-甲基苯并苯甲酰肼 (methylbenzohydrazide)
25		N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-异丙基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼
26		N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-甲基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼

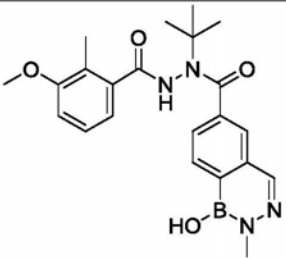
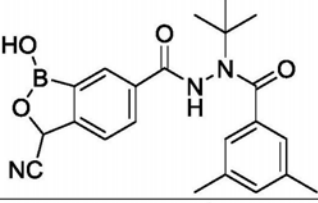
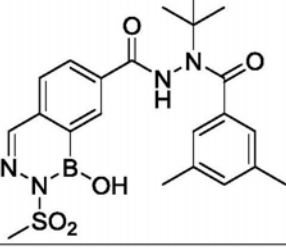
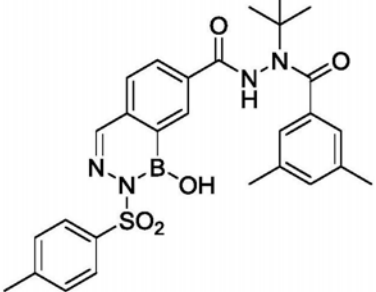
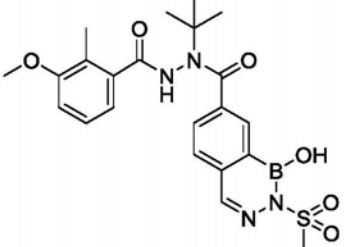
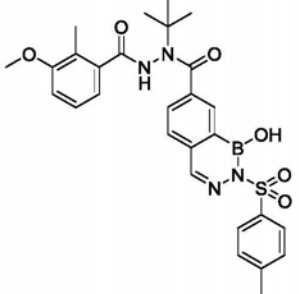
[0137]

27		1,1'-氧基双(N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(吡啶-2-基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼)
28		N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-苯基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼
29		(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-3-氧代-2-苯基-1,2,3,4-四氢苯并[c][1,5,2]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼
30		(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-5-羟基-3-氧代-4-苯基-1,3,4,5-四氢苯并[c][1,2,6,5]氧杂二氮杂硼杂环庚三烯(oxadiazaborepine)-8-碳酰肼
31		(4-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸
32		N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1H-苯并[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼
33		N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼
34		N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼

[0138]

35		N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2-甲基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼
36		N-(叔丁基)-1-羟基-2-异丙基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼
37		(5-(1-(叔丁基)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸
38		N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-甲基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼
39		(4-(1-(叔丁基)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸
40		N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1H-苯并[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼
41		N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼

[0139]

42		N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2-甲基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼
43		N'-(叔丁基)-3-氰-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼
44		N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-(甲基磺酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼
45		N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-甲磺酰基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼
46		N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2-(甲基磺酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼
47		N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2-甲磺酰基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼

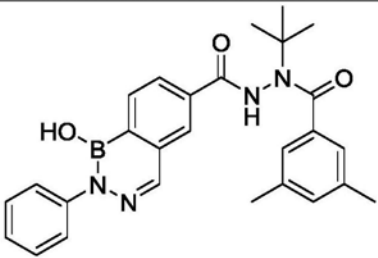
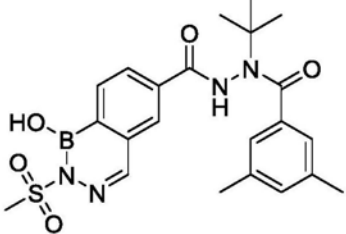
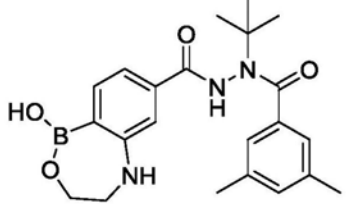
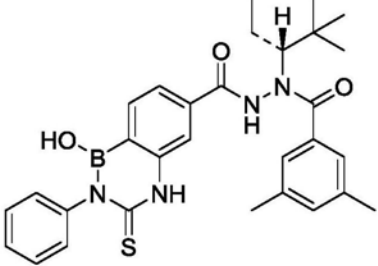
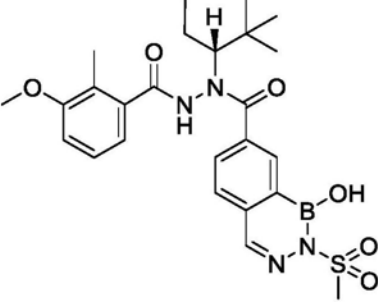
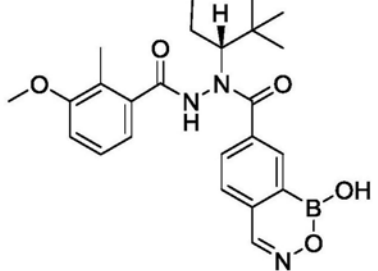
[0140]

48		N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2-苯基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼
49		N-(叔丁基)-3-氰-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼
50		(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼
51		(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-2-甲基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼
52		(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-2-(甲基磺酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼
53		(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-2-甲苯磺酰基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼

[0141]

54		(R)-(5-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基戊烷-3-基)肼-1-羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸
55		(R)-N-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1H-苯并[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼
56		(R)-N-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼
57		(R)-N-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2-甲基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼
58		(R)-(5-(1-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸
59		2-乙酰基-N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼

[0142]

60		N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-苯基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼
61		N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-(甲基磺酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼
62		(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-1,3,4,5-四氢苯并[c][1,5,2]氧杂氮杂硼杂环庚三烯(oxazaborepine)-7-碳酰肼
63		(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-2-苯基-3-硫代-1,2,3,4-四氢苯并[c][1,5,2]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼
64		(R)-N-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2-(甲基磺酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼
65		(R)-N-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1H-苯并[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼



[0143]

66		(4-(1-(叔丁基)-2-(5-甲氧基-4-甲基烟酰基)肼-1-羰基)-3-氟苯基)硼酸
67		(R)-(4-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基戊烷-3-基)肼-1-羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸
68		(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-1H-苯并[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼
69		(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼
70		(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-1H-苯并[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼
71		N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1H-苯并[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼
72		R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-羟基-N'-(2,2,3-三甲基戊烷-3-基)-1,3-二氢苯并[c][1,2,5]氧杂氮杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼

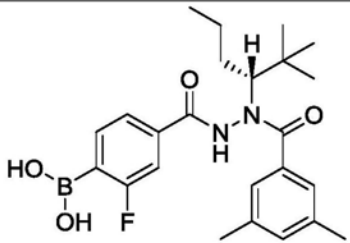
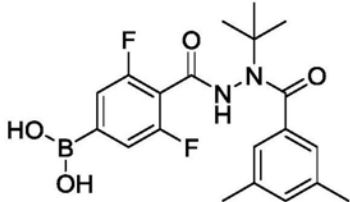
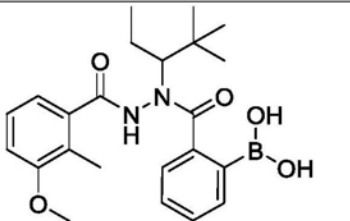
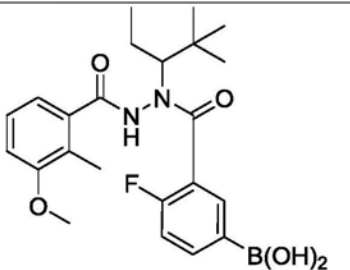
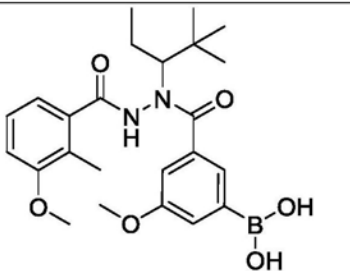
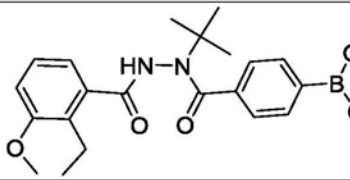
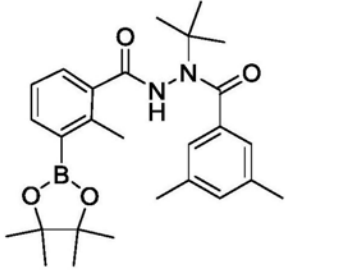
[0144] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物是具有式I-XXI的化合物,先决条件为:该化合物并非表2的化合物或其药学上可接受的盐类或溶剂化物。

[0145] 表2

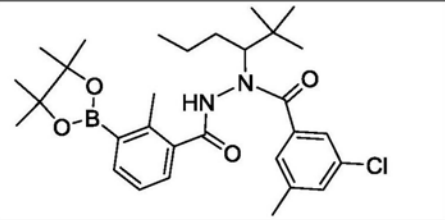
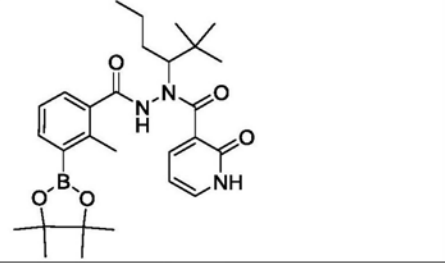
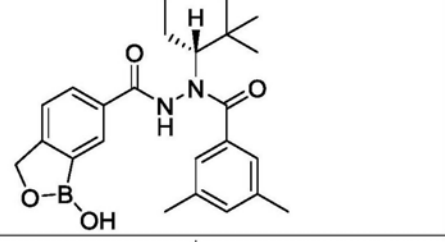
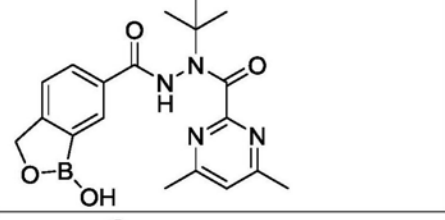
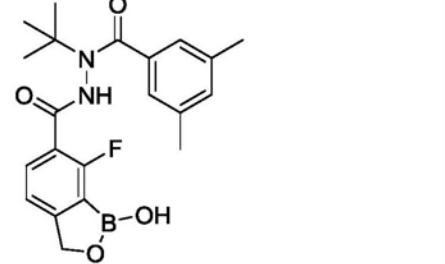
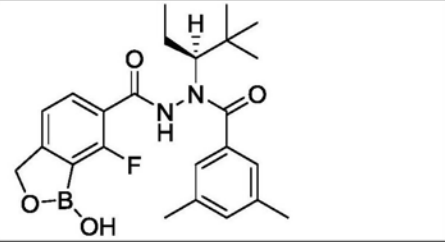
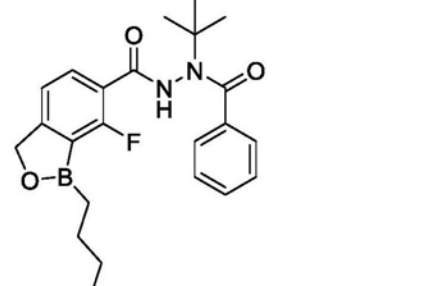
[0146]

结构	名称
	(3-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-甲基苯基)硼酸
	(R)-(2-氯-3-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基己烷-3-基)肼-1-羰基)苯基)硼酸
	(4-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)苯基)硼酸
	(R)-(4-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基己烷-3-基)肼-1-羰基)-3-异丙基苯基)硼酸
	(R)-(4-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基己烷-3-基)肼-1-羰基)-3-氟苯基)硼酸
	(R)-(4-(2-(2,6-二甲基异烟酰基)-2-(2,2-二甲基戊烷-3-基)肼-1-羰基)-3-氟苯基)硼酸
	(4-(2-(3,5-双(甲基-d3)苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基-1-苯基丙基)肼-1-羰基)-3-氟苯基)硼酸

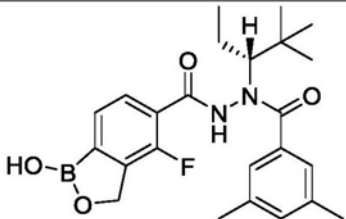
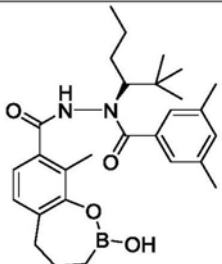
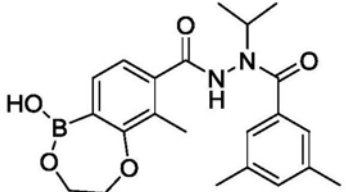
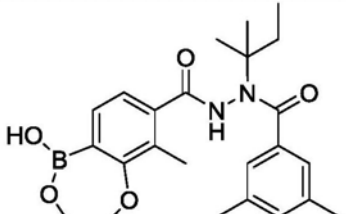
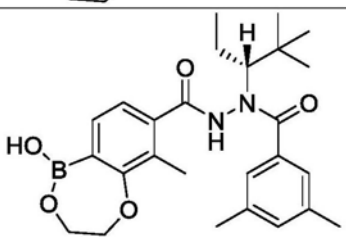
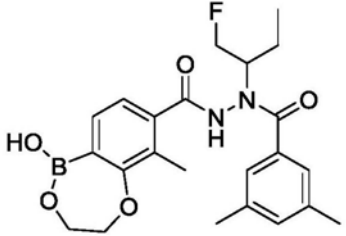
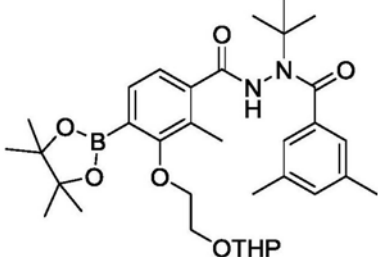
[0147]

	(R)-(4-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基己烷-3-基)肼-1-羰基)-2-氟苯基)硼酸
	(4-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-3,5-二氟苯基)硼酸
	(2-(1-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)苯基)硼酸
	(3-(1-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-4-氟苯基)硼酸
	(3-(1-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-5-甲氧基苯基)硼酸
	(4-(1-(叔丁基)-2-(2-乙基-3-甲氧基苯甲酰基)肼-1-羰基)苯基)硼酸
	N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并苯甲酰肼

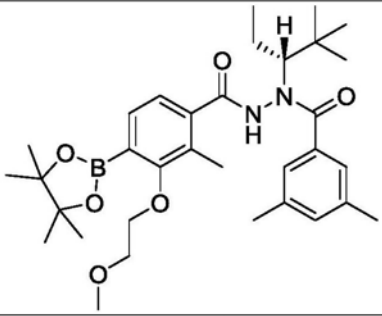
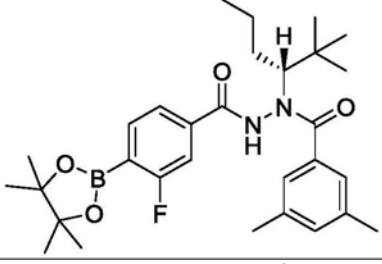
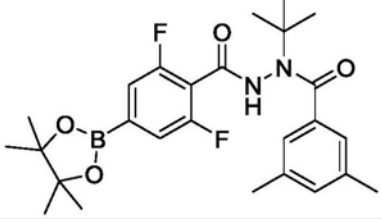
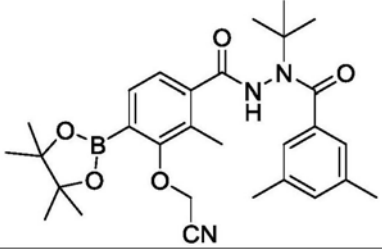
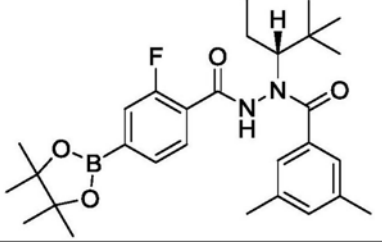
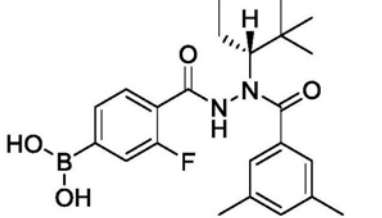
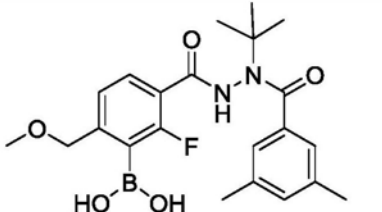
[0148]

	N'-(3-氯-5-甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基己烷-3-基)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并苯甲酰肼
	N-(2,2-二甲基己烷-3-基)-N'-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-碳酰肼
	(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼
	N-(叔丁基)-N'-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-羰基)-4,6-二甲基咪啶-2-碳酰肼
	N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼
	(S)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼
	N'-苯甲酰基-N'-(叔丁基)-1-丁基-7-氟-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼

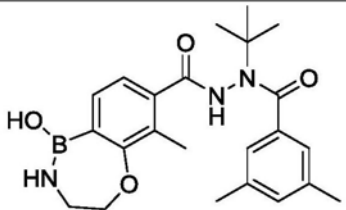
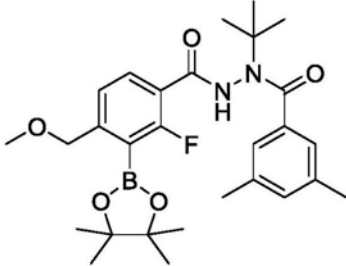
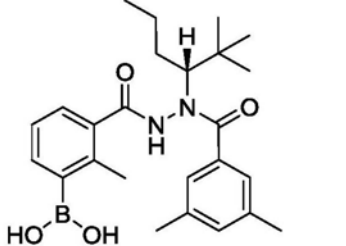
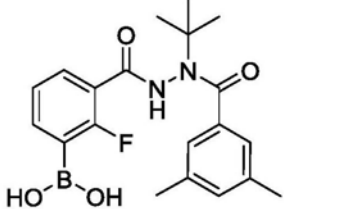
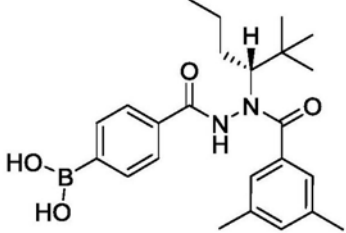
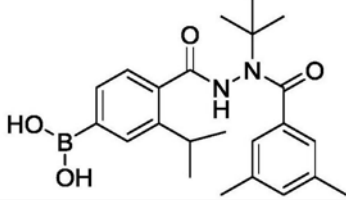
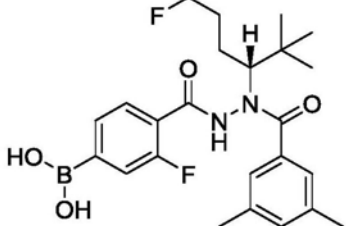
[0149]

	(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-碳酰肼
	(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基己烷-3-基)-2-羟基-9-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-8-碳酰肼
	N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-N'-异丙基-6-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,5,2]二氧杂硼杂环戊二烯-7-碳酰肼
	N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-6-甲基-N'-(叔戊基)-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,5,2]二氧杂硼杂环戊二烯-7-碳酰肼
	(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-6-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,5,2]二氧杂硼杂环戊二烯-7-碳酰肼
	N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(1-氟丁烷-2-基)-1-羟基-6-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,5,2]二氧杂硼杂环戊二烯-7-碳酰肼
	N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-甲基-3-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并苯甲酰肼

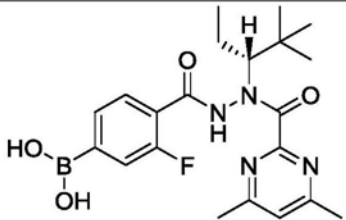
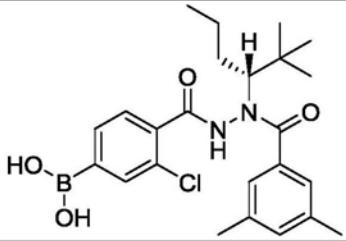
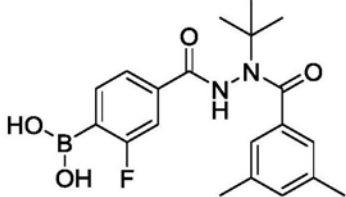
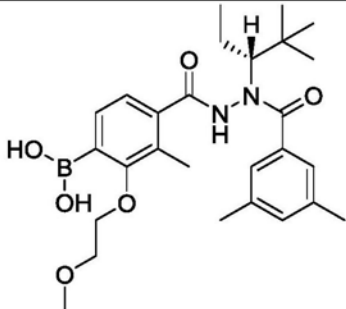
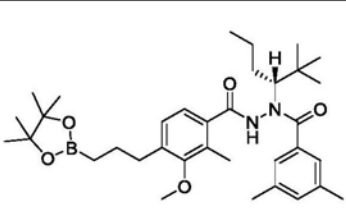
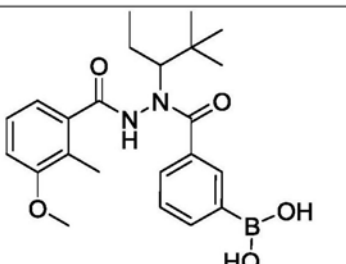
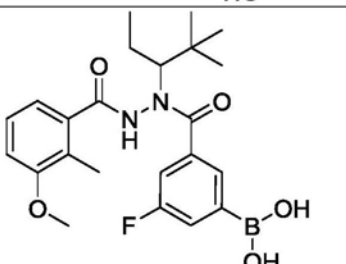
[0150]

	(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并苯甲酰肼
	(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基己烷-3-基)-3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并苯甲酰肼
	N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并苯甲酰肼
	N'-(叔丁基)-3-(氰甲氧基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并苯甲酰肼
	(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并苯甲酰肼
	(R)-(4-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基戊烷-3-基)肼-1-羰基)-3-氟苯基)硼酸
	(3-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-氟-6-(甲氧基甲基)苯基)硼酸

[0151]

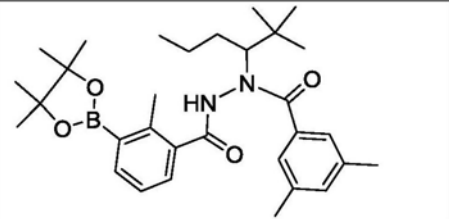
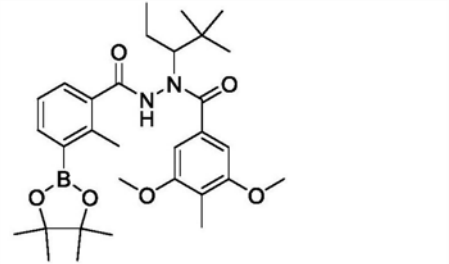
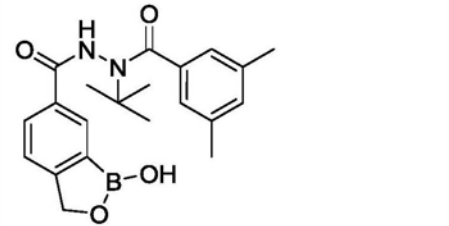
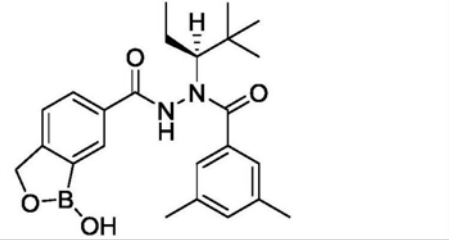
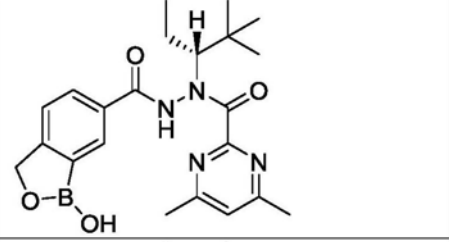
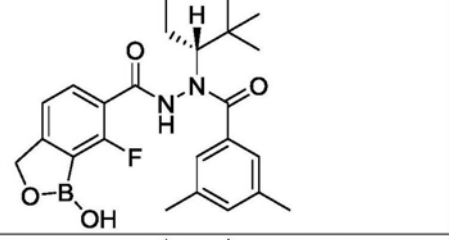
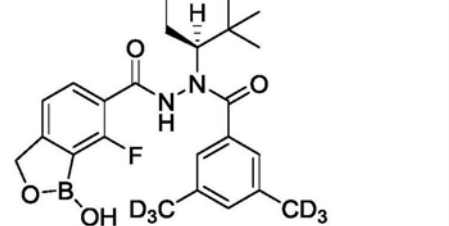
	N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-6-甲基-1,2,3,4-四氢苯并[f][1,4,5]氧杂氮杂硼杂环庚三烯-7-碳酰肼
	N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-氟-4-(甲氧基甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并苯甲酰肼
	(R)-(3-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基己烷-3-基)肼-1-羰基)-2-甲基苯基)硼酸
	(3-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-氟苯基)硼酸
	(R)-(4-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基己烷-3-基)肼-1-羰基)苯基)硼酸
	(4-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-3-异丙基苯基)硼酸
	(R)-(4-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(6-氟-2,2-二甲基己烷-3-基)肼-1-羰基)-3-氟苯基)硼酸

[0152]

	(R)-(4-(2-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-2-(4,6-二甲基嘧啶-2-羰基)肼-1-羰基)-3-氟苯基)硼酸
	(R)-(3-氯-4-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基己烷-3-基)肼-1-羰基)苯基)硼酸
	(4-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-氟苯基)硼酸
	(R)-(4-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基戊烷-3-基)肼-1-羰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)-3-甲基苯基)硼酸
	(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基己烷-3-基)-3-甲氧基-2-甲基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)苯并苯甲酰肼
	(3-(1-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)苯基)硼酸
	(3-(1-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-5-氟苯基)硼酸



[0153]

	N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基己烷-3-基)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并苯甲酰肼
	N-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-3,5-二甲氧基-4-甲基-N'-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)苯并苯甲酰肼
	N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼
	(S)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼
	(R)-N-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-N'-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-羰基)-4,6-二甲基嘧啶-2-碳酰肼
	(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼
	(S)-N'-(3,5-双(甲基-d3)苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼

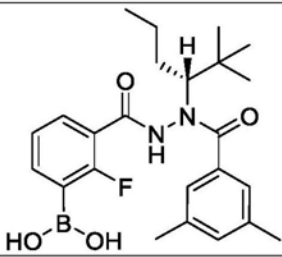
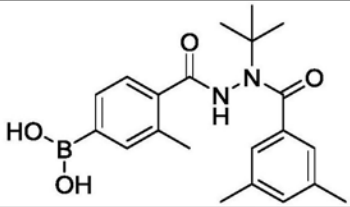
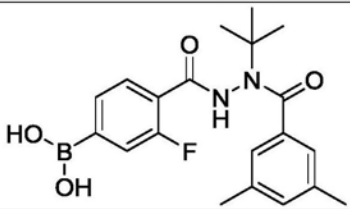
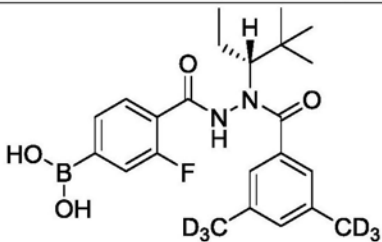
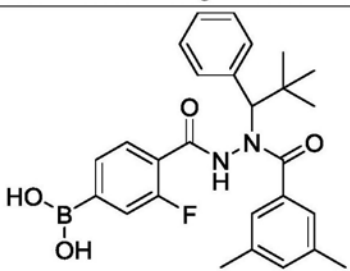
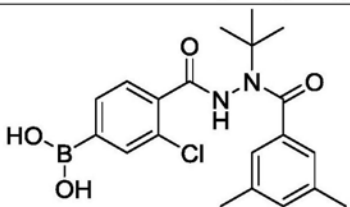
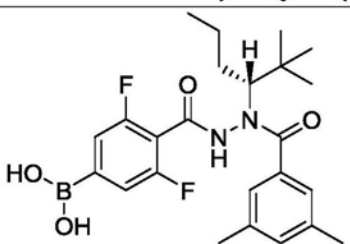
[0154]

	N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-碳酰肼
	N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-6-甲基-N'-(新戊基)-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,5,2]二氧杂硼杂环戊二烯-7-碳酰肼
	N'-(环戊基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-6-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,5,2]二氧杂硼杂环戊二烯-7-碳酰肼
	N'-(3,5-双(甲基-d3)苯甲酰基)-1-羟基-6-甲基-N'-(叔戊基)-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,5,2]二氧杂硼杂环戊二烯-7-碳酰肼
	(S)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-6-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,5,2]二氧杂硼杂环戊二烯-7-碳酰肼
	N'-(2,2-二甲基-1-苯基丙基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-6-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,5,2]二氧杂硼杂环戊二烯-7-碳酰肼
	N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-((R)-2,2-二甲基戊烷-3-基)-2-甲基-3-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并苯甲酰肼

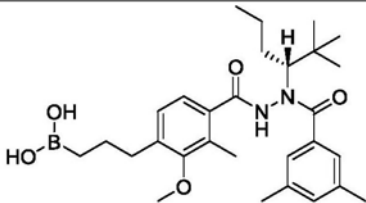
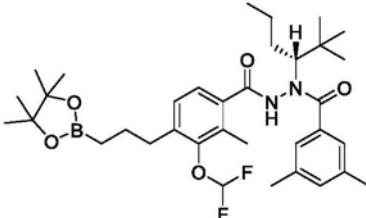
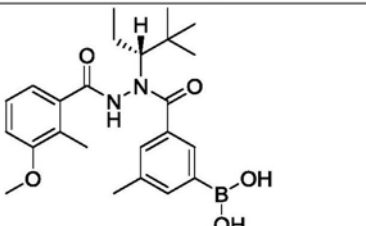
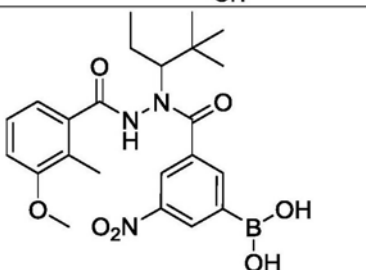
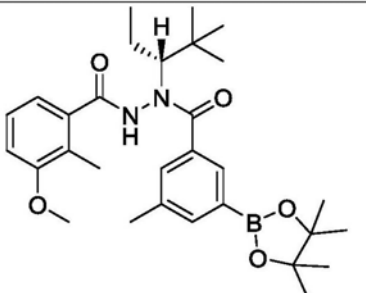
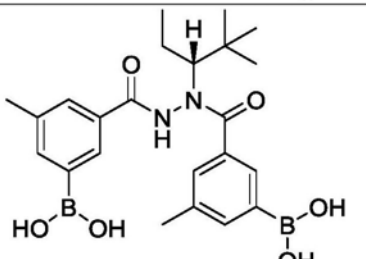
[0155]

	N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并苯甲酰肼
	(R)-3-(氰甲氧基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并苯甲酰肼
	(R)-(3-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基戊烷-3-基)肼-1-羰基)-2-氟-6-(甲氧基甲基)苯基)硼酸
	N'-(2,2-二甲基-1-苯基丙基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-碳酰肼
	(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-6-甲基-1,2,3,4-四氢苯并[f][1,4,5]氧杂氮杂硼杂环庚三烯-7-碳酰肼
	N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-((R)-2,2-二甲基戊烷-3-基)-7-氟-5'-氧代-3H-114-螺[苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-1,2'-[1,3,2]氧杂氮杂环戊烯(oxazaborolidine)]-6-碳酰肼
	(3-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-氯苯基)硼酸

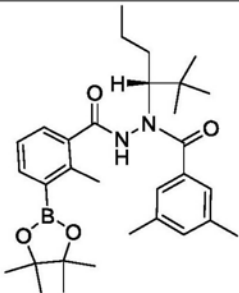
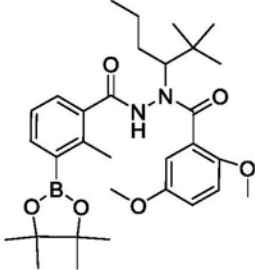
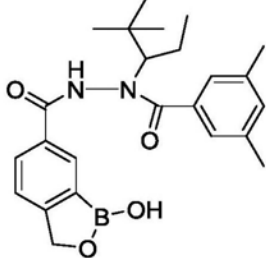
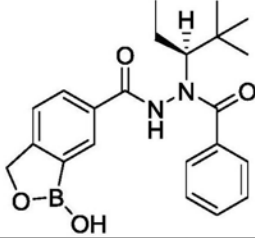
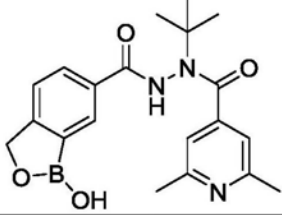
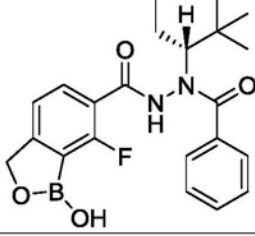
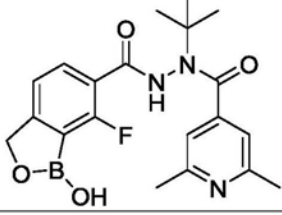
[0156]

	(R)-(3-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基己烷-3-基)肼-1-羰基)-2-氟苯基)硼酸
	(4-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-3-甲基苯基)硼酸
	(4-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-3-氟苯基)硼酸
	(R)-(4-(2-(3,5-双(甲基-d3)苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基戊烷-3-基)肼-1-羰基)-3-氟苯基)硼酸
	(4-(2-(2,2-二甲基-1-苯基丙基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-3-氟苯基)硼酸
	(4-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-3-氯苯基)硼酸
	(R)-(4-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基己烷-3-基)肼-1-羰基)-3,5-二氟苯基)硼酸

[0157]

	(R)-3-(4-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基己烷-3-基)肼-1-羰基)-2-甲氧基-3-甲基苯基)丙基)硼酸
	(R)-3-(二氟甲氧基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基己烷-3-基)-2-甲基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)苯并苯甲酰肼
	(R)-3-(1-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-5-甲基苯基)硼酸
	(3-(1-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-5-硝基苯基)硼酸
	(R)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-3-甲氧基-2-甲基-N'-(3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)苯并苯甲酰肼
	(R)-3-(2-(3-二羟硼基-5-甲基苯甲酰基)-1-(2,2-二甲基戊烷-3-基)肼-1-羰基)-5-甲基苯基)硼酸

[0158]

	(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基己烷-3-基)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并苯甲酰肼
	N'-(2,5-二甲氧基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基己烷-3-基)-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并苯甲酰肼
	N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼
	(S)-N'-苯甲酰基-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼
	N-(叔丁基)-N'-(1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-羰基)-2,6-二甲基异烟碱酰肼
	(R)-N'-苯甲酰基-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼
	N-(叔丁基)-N'-(7-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-羰基)-2,6-二甲基异烟碱酰肼

[0159]

	N'-(3,5-双(甲基-d3)苯甲酰基)-N'-(叔丁基)-4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-碳酰肼
	N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-羟基-9-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-8-碳酰肼
	N'-(3-氯-5-甲基苯甲酰基)-1-羟基-6-甲基-N'-新戊基-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,5,2]二氧杂硼杂环戊二烯-7-碳酰肼
	N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-6-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,5,2]二氧杂硼杂环戊二烯-7-碳酰肼
	N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,3-二甲基丁烷-2-基)-1-羟基-6-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,5,2]二氧杂硼杂环戊二烯-7-碳酰肼
	(S)-N'-(3,5-双(甲基-d3)苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-6-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,5,2]二氧杂硼杂环戊二烯-7-碳酰肼
	(R)-N'-(3,5-双(甲基-d3)苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-4-氟-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-碳酰肼

[0160]

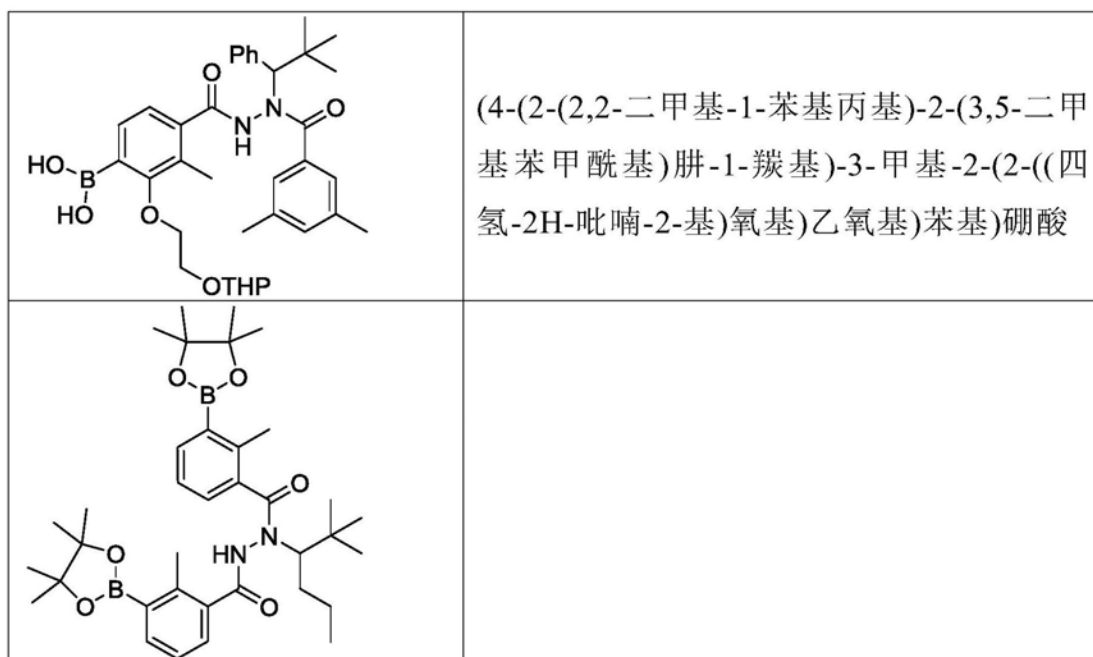
	N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(1-氟丁烷-2-基)-2-甲基-3-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并苯甲酰肼
	(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基己烷-3-基)-2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并苯甲酰肼
	(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基己烷-3-基)-2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并苯甲酰肼
	(R)-(4-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基戊烷-3-基)肼-1-羰基)-2-羟基-3-甲基苯基)硼酸
	(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-2-氟-4-(甲氧基甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并苯甲酰肼
	(R)-(3-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基戊烷-3-基)肼-1-羰基)-6-(乙氧基甲基)-2-氟苯基)硼酸



[0161]

	(R)-(4-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基己烷-3-基)肼-1-羰基)-3-氟苯基)三氟硼酸钾
	(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基己烷-3-基)-3-羟基-2-甲基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)苯并苯甲酰肼
	N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-羟基-2-甲基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)苯并苯甲酰肼
	(R)-(3-(4-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基己烷-3-基)肼-1-羰基)-2-羟基-3-甲基苯基)丙基)硼酸
	(3-(4-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-羟基-3-甲基苯基)丙基)硼酸
	(2-(3-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯
	N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-羟基-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并苯甲酰肼

[0162]



[0163] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“烷基”是指直链-或直链的脂族烃,含有1至12个碳原子(也即, $C_{1-12}$ 烷基)或是指定的碳原子数(也即, $C_1$ 烷基,例如,甲基; $C_2$ 烷基,例如,乙基; $C_3$ 烷基,例如,丙基或异丙基等)。在一个实施方式中,该烷基基团选自直链的 $C_{1-10}$ 烷基基团。在另一实施方式中,该烷基基团选自支链的 $C_{3-10}$ 烷基基团。在另一实施方式中,该烷基基团选自直链的 $C_{1-6}$ 烷基基团。在另一实施方式中,该烷基基团选自支链的 $C_{3-6}$ 烷基基团。在另一实施方式中,该烷基基团选自直链的 $C_{1-4}$ 烷基基团。在另一实施方式中,该烷基基团选自支链的 $C_{3-4}$ 烷基基团。在另一实施方式中,该烷基基团选自直链或支链的 $C_{3-4}$ 烷基基团。在另一实施方式中,该烷基基团是部分或完全氘化的,也即,该烷基基团的一个或多个氢原子被氘原子所取代。非限制性示例的 $C_{1-10}$ 烷基基团包括:甲基(包括- $CD_3$ )、乙基、丙基、异丙基、丁基、第二丁基、叔丁基、异丁基、3-戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等等。非限制性示例的 $C_{1-4}$ 烷基基团包括:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、第二丁基、叔丁基及异丁基。

[0164] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“任选经取代的烷基”意指前文所定义的该烷基是未经取代的或是经一、二、或三个独立选自下列的取代基所取代:硝基、卤烷氧基、芳氧基、芳烷基氧基、烷硫基、磺酰氨基、烷羰基、芳羰基、烷磺酰基、芳磺酰基、脲基、胍基、羧基、羧烷基、环烷基等等。在一个实施方式中,该任选经取代的烷基是经两个取代基所取代。在另一实施方式中,该任选经取代的烷基是经一个取代基所取代。非限制性示例的任选经取代的烷基基团包括: $-CH_2CH_2NO_2$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2COPh$ 、 $-CH_2C_6H_{11}$ 等等。

[0165] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“环烷基”是指饱和及部分不饱和(含有一或两个双键)环状、脂族烃类,含有一至三个环,具有3-12个碳原子(也即, $C_{3-12}$ 环烷基)或所指定的碳数。在一个实施方式中,该环烷基基团具有两个环。在一个实施方式中,该环烷基基团具有一个环。在另一实施方式中,该环烷基基团选自 $C_{3-8}$ 环烷基基团。在另一实施方式中,该环烷基基团选自 $C_{3-6}$ 环烷基基团。非限制性示例的环烷基基团包括:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降蒎基、十氢萘基、金刚烷基

(adamantyl)、环己烯基等等。

[0166] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“任选经取代的环烷基”意指前文所定义的该环烷基是未经取代的或是经一、二、或三个独立选自下列的取代基所取代:卤基、硝基、氰基、羟基、氨基、烷氨基、二烷氨基、卤烷基、羟烷基、烷氧基、卤烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷硫基、羧酰氨基、磺酰氨基、烷羰基、芳羰基、烷磺酰基、芳磺酰基、脲基、胍基、羧基、羧烷基、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环基、烷氧基烷基、(氨基)烷基、羟烷基氨基、(烷氨基)烷基、(二烷氨基)烷基、(氰基)烷基、(羧酰氨基)烷基、巯基烷基、(杂环基)烷基、以及(杂芳基)烷基。在一个实施方式中,该任选经取代的环烷基是经两个取代基所取代。在另一实施方式中,该任选经取代的环烷基是经一个取代基所取代。

[0167] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“环烯基”是指部分不饱和的如前文所定义的环境基基团。在一个实施方式中,该环烯基具有一个碳-碳双键。在另一实施方式中,该环烯基基团选自C<sub>4-8</sub>环烯基基团。范例的环烯基基团包括:环戊烯基、环己烯基等等。

[0168] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“任选经取代的环烯基”意指前文所定义的该环烯基是未经取代的或是经一、二、或三个独立选自下列的取代基所取代:卤基、硝基、氰基、羟基、氨基、烷氨基、二烷氨基、卤烷基、单羟基烷基、二羟基烷基、烷氧基、卤烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷硫基、羧酰氨基、磺酰氨基、烷羰基、芳羰基、烷磺酰基、芳磺酰基、脲基、胍基、羧基、羧烷基、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环基、烷氧基烷基、(氨基)烷基、羟烷基氨基、(烷氨基)烷基、(二烷氨基)烷基、(氰基)烷基、(羧酰氨基)烷基、巯基烷基、(杂环基)烷基、以及(杂芳基)烷基。在一个实施方式中,该任选经取代的环烯基是经两个取代基所取代。在另一实施方式中,该任选经取代的环烯基是经一个取代基所取代。在另一实施方式中,该环烯基是经未经取代的。

[0169] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“烯基”是指如前文所定义的烷基基团,其含有一、二或三个碳-碳双键。在一个实施方式中,该烯基基团选自C<sub>2-6</sub>烯基基团。在另一实施方式中,该烯基基团选自C<sub>2-4</sub>烯基基团。非限制性示例的烯基基团包括:乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、第二丁烯基、戊烯基、以及己烯基。

[0170] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“任选经取代的烯基”意指前文所定义的该烯基是未经取代的或是经一、二、或三个独立选自下列的取代基所取代:卤基、硝基、氰基、羟基、氨基、烷氨基、二烷氨基、卤烷基、羟烷基、烷氧基、卤烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷硫基、羧酰氨基、磺酰氨基、烷羰基、芳羰基、烷磺酰基、芳磺酰基、脲基、胍基、羧基、羧烷基、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基或杂环基。

[0171] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“炔基”是指如前文所定义的烷基基团,其含有一至三个碳-碳三键。在一个实施方式中,该炔基具有碳-碳三键。在一个实施方式中,该炔基基团选自C<sub>2-6</sub>炔基基团。在另一实施方式中,该炔基基团选自C<sub>2-4</sub>炔基基团。非限制性示例的炔基基团包括:乙炔基、丙炔基、丁炔基、2-丁炔基、戊炔基、以及己炔基基团。

[0172] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“任选经取代的炔基”意指前文所定义的该炔基是未经取代的或是经一、二、或三个独立选自下列的取代基

所取代：卤基、硝基、氰基、羟基、氨基、烷氨基、二烷氨基、卤烷基、羟烷基、烷氧基、卤烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷硫基、羧酰氨基、磺酰氨基、烷羰基、芳羰基、烷磺酰基、芳磺酰基、脲基、胍基、羧基、羧烷基、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基或杂环基。

[0173] 就本公开内容的目的而言，单独使用或作为其它基团的一部分的“卤烷基”是指经一个或多个氟、氯、溴和/或碘原子所取代的烷基基团。在一个实施方式中，该烷基基团是经一、二、或三个氟和/或氯原子所取代。在另一实施方式中，该卤烷基基团选自C<sub>1-4</sub>卤烷基基团。非限制性示例的卤烷基基团包括：氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基，和三氯甲基基团。

[0174] 就本公开内容的目的而言，单独使用或作为其它基团的一部分的“羟烷基”是指经一个或多个（例如，一、二、或三个）羟基基团所取代的烷基基团。在一个实施方式中，该羟烷基基团是单羟烷基基团，也即，经一个羟基基团所取代。在另一实施方式中，该羟烷基基团是二羟烷基基团，也即，经两个羟基基团所取代。在另一实施方式中，该羟烷基基团选自C<sub>1-4</sub>羟烷基基团。非限制性示例的羟烷基基团包括：羟甲基、羟乙基、羟丙基及羟丁基基团，例如，1-羟乙基、2-羟乙基、1,2-二羟乙基、2-羟丙基、3-羟丙基、3-羟丁基、4-羟丁基、2-羟基-1-甲基丙基、以及1,3-二羟基丙-2-基。

[0175] 就本公开内容的目的而言，单独使用或作为其它基团的一部分的“烷氧基”是指附接至末端氧原子的任选经取代的烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的烯基或任选经取代的炔基。在一个实施方式中，该烷氧基基团选自C<sub>1-4</sub>烷氧基基团。在另一实施方式中，该烷氧基基团选自：附接至末端氧原子的C<sub>1-4</sub>烷基，例如，甲氧基、乙氧基，和叔丁氧基。

[0176] 就本公开内容的目的而言，单独使用或作为其它基团的一部分的“烷硫基”是指被任选经取代的烷基基团所取代的硫原子。在一个实施方式中，该烷硫基团选自C<sub>1-4</sub>烷硫基基团。非限制性示例的烷硫基基团包括：-SCH<sub>3</sub>，和-SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

[0177] 就本公开内容的目的而言，单独使用或作为其它基团的一部分的“烷氧基烷基”是指经烷氧基基团所取代的烷基基团。非限制性示例的烷氧基烷基基团包括：甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、乙氧基丁基、丙氧基甲基、异丙氧基甲基、丙氧基乙基、丙氧基丙基、丁氧基甲基、叔丁氧基甲基、异丁氧基甲基、第二丁氧基甲基、以及戊氧基甲基。

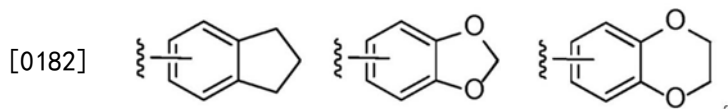
[0178] 就本公开内容的目的而言，单独使用或作为其它基团的一部分的“卤烷氧基”是指附接至末端氧原子的卤烷基。非限制性示例的卤烷氧基基团包括：氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、以及2,2,2-三氟乙氧基。

[0179] 就本公开内容的目的而言，单独使用或作为其它基团的一部分的“杂烷基”是指稳定直链或支链烃原子团，含有1至10个碳原子以及至少两个相同或互异的选自O、N、或S的杂原子，其中：(1) 氮原子及硫原子可任意为氧化的；和/ 或2) 氮原子可任意四级化的。该杂原子可位于该杂烷基基团的任何内部位置或位于该杂烷基基团附接至分子的剩余部分的位置。在一个实施方式中，该杂烷基基团含有两个氧原子。非限制性示例的杂烷基基团包括：-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(H)CH<sub>3</sub>，和-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>。

[0180] 就本公开内容的目的而言，单独使用或作为其它基团的一部分的“芳基”是指单环

或双环的芳族环系统,具有6-14个碳原子(也即,C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基)。非限制性示例的芳基基团包括:苯基(简称为“Ph”)、萘基、菲基、蒽基、茚基、萹基、联苯基、申联苯基,和茈基。在一个实施方式中,该芳基基团选自苯基或萘基。在一个实施方式中,该芳基基团是苯基。

[0181] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“任选经取代的芳基”是指如前文所定义的芳基,其是未经取代或经1至5个独立选自下列的取代基所取代:卤基、硝基、氰基、羟基、氨基、烷氨基、二烷氨基、卤烷基、羟烷基、烷氧基、卤烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷氧基、烷硫基、羧酰氨基、磺酰氨基、烷羰基、芳羰基、烷磺酰基、芳磺酰基、脲基、胍基、羧基、羧烷基、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环基、烷氧基烷基、(氨基)烷基、羟烷基氨基、(烷氨基)烷基、(二烷氨基)烷基、(氰基)烷基、(羧酰氨基)烷基、硫基烷基、(杂环基)烷基、(环烷基氨基)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤烷氧基)、或(杂芳基)烷基。在一个实施方式中,该任选经取代的芳基是任选经取代的苯基。在一个实施方式中,该任选经取代的苯基具有四个取代基。在另一实施方式中,该任选经取代的苯基具有三个取代基。在另一实施方式中,该任选经取代的苯基具有两个取代基。在另一实施方式中,该任选经取代的苯基具有一个取代基。非限制性示例的经取代的芳基基团包括:2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、2,6-二氟苯基、2,6-二氯苯基、2-甲基-3-甲氧基苯基、2-乙基-3-甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3,5-二甲氧基、4-甲基苯基、2-氟基-3-氯苯基、以及3-氯基-4-氟苯基。任选经取代芳基拟包括具有稠合的任选经取代环烷基及稠合的任选经取代杂环的基团。例子包括:



[0183] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“芳氧基”是指附接至末端氧原子的任选经取代的芳基。非限制性示例的芳氧基基团是 PhO-。

[0184] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“杂芳氧基”是指附接至末端氧原子的任选经取代的杂芳基。

[0185] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“芳烷基氧基”或“芳基烷氧基”是指附接至末端氧原子的任选经取代的芳烷基。非限制性示例的芳烷基氧基基团是PhCH<sub>2</sub>O-。

[0186] 就本公开内容的目的而言,“杂芳基”或“杂芳族”是指单环及双环的芳族环系统,具有5至14个环原子(也即,C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>杂芳基)以及1、2、3、或4个独立选自氧、氮,和硫的杂原子。在一个实施方式中,该杂芳基具有3个杂原子。在另一实施方式中,该杂芳基具有2个杂原子。在另一实施方式中,该杂芳基具有1个杂原子。在一个实施方式中,该杂芳基是C<sub>5</sub>杂芳基。在一个实施方式中,该杂芳基是C<sub>6</sub>杂芳基。非限制性示例的杂芳基基团包括:噻吩基、苯并[b]噻吩基、萘并[2,3-b]噻吩基、噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吡喃基、异苯并呋喃基、苯并唑基、苯并吡喃基、基、2H-吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡基、嘧啶基、噻基、异吡啶基、3H-吡啶基、吡啶基、吡唑基、嘌呤基、异喹啉基、喹啉基、呋基、啉基、呤基、喹啉基、喋啶基、<sup>4a</sup>H-呋唑基、呋唑基、β-呋啉基、啡啶基、吡啶基、嘧啶基、啡啉基、啡基、噻唑基、异噻唑基、啡噻唑基(phenothiazolyl)、异唑基、呋咕基,和啡基。在一个实施方式中,该杂

芳基选自：噻吩基（例如，噻吩-2-基及噻吩-3-基）、呋喃基（例如，2-呋喃基及 3-呋喃基）、吡咯基（例如，1H-吡咯-2-基及1H-吡咯-3-基）、咪唑基（例如，2H-咪唑-2-基及2H-咪唑-4-基）、吡唑基（例如，1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基，和1H-吡唑-5-基）、吡啶基（例如，吡啶-2-基、吡啶-3-基，和吡啶-4-基）、嘧啶基（例如，嘧啶-2-基、嘧啶-4-基，和嘧啶-5-基）、噻唑基（例如，噻唑-2-基、噻唑-4-基，和噻唑-5-基）、异噻唑基（例如，异噻唑-3-基、异噻唑-4-基，和异噻唑-5-基）、唑基（例如，唑-2-基、唑-4-基，和唑-5-基）以及异唑基（例如，异唑-3-基、异唑-4-基，和异唑-5-基）。“杂芳基”也拟包括可能的N-氧化物。范例的N-氧化物包括吡啶基N-氧化物以及类似物。

[0187] 就本公开内容的目的而言，单独使用或作为其它基团的一部分的“任选经取代的杂芳基”是指如前文所定义的杂芳基，其是未经取代或经1至4个独立选自下列的取代基所取代：卤基、硝基、氰基、羟基、氨基、烷氨基、二烷氨基、卤烷基、羟烷基、烷氧基、卤烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷硫基、羧酰氨基、磺酰氨基、烷羰基、芳羰基、烷磺酰基、芳磺酰基、脲基、胍基、羧基、羧烷基、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环基、烷氧基烷基、(氨基)烷基、羟烷基氨基、(烷氨基)烷基、(二烷氨基)烷基、(氰基)烷基、(羧酰氨基)烷基、硫基烷基、(杂环基)烷基、以及(杂芳基)烷基。在一个实施方式中，该任选经取代的杂芳基具有一个取代基。在一个实施方式中，该任选经取代的杂芳基是任选经取代的吡啶基，也即，2-、3-、或4-吡啶基。任何有效的碳或氮原子皆可被取代。在另一实施方式中，该任选经取代的杂芳基是任选经取代的吡啶基。

[0188] 就本公开内容的目的而言，单独使用或作为其它基团的一部分的“杂环”或“杂环基”是指饱和及部分饱和的（例如，含有一或两个双键）环状基团，含有一、二、或三个具有3至14个环成员（也即，3-至14-员杂环）及至少一个杂原子的环。各杂原子是独立选自：氧、硫（包括亚砷及砷）、和/或氮原子（可四级化）。“杂环基”拟包括环状的脲基基团（例如，2-咪唑啉酮）以及环状的酰氨基基团（例如， $\beta$ -内酰胺、 $\gamma$ -内酰胺、 $\delta$ -内酰胺及 $\epsilon$ -内酰胺）。“杂环基”也拟包括具有稠合的任选经取代芳基基团的基团，例如，吡啶基。在一个实施方式中，该杂环基基团选自 5-或6-员环状基团，其含有一个环及一或两个氧和/或氮原子。该杂环基可任意地通过羰或氮原子连接至分子的剩余部分。非限制性示例的杂环基基团包括：2-氧代吡咯啉-3-基、2-咪唑啉酮、哌啶基、吗福啉基、哌基、吡咯啉基、以及吡啶基。

[0189] 就本公开内容的目的而言，单独使用或作为其它基团的一部分的“任选经取代的杂环基”是指如前文所定义的杂环基，其是未经取代或经一至四个独立选自下列的取代基所取代：卤基、硝基、氰基、羟基、氨基、烷氨基、二烷氨基、卤烷基、羟烷基、烷氧基、卤烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷硫基、羧酰氨基、磺酰氨基、烷羰基、芳羰基、烷磺酰基、芳磺酰基、脲基、胍基、羧基、羧烷基、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环基、烷氧基烷基、(氨基)烷基、羟烷基氨基、(烷氨基)烷基、(二烷氨基)烷基、(氰基)烷基、(羧酰氨基)烷基、硫基烷基、(杂环基)烷基、(杂芳基)烷基、以及类似基团。取代可发生于任何有效的碳或氮原子上，且可形成螺环。

[0190] 就本公开内容的目的而言，单独使用或作为其它基团的一部分的“氨基”是指-NH<sub>2</sub>。

[0191] 就本公开内容的目的而言，单独使用或作为其它基团的一部分的“烷氨基”是指-NHR<sup>22</sup>，其中R<sup>22</sup>是烷基。

[0192] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“二烷氨基”是指 $-\text{NR}^{23a}\text{R}^{23b}$ ,其中 $\text{R}^{23a}$ 及 $\text{R}^{23b}$ 各自独立是烷基或是 $\text{R}^{23a}$ 及 $\text{R}^{23b}$ 一起形成3-至8-员任选经取代的杂环基。

[0193] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“羟烷基氨基”是指 $-\text{NHR}^{24}$ ,其中 $\text{R}^{24}$ 是羟烷基。

[0194] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“环烷基氨基”是指 $-\text{NR}^{25a}\text{R}^{25b}$ ,其中 $\text{R}^{25a}$ 是任选经取代的环烷基且 $\text{R}^{25b}$ 是氢或烷基。

[0195] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“(氨基) 烷基”是指经氨基基团取代的烷基基团。非限制性示例的氨基烷基基团包括: $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 以及类似基团。

[0196] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“(烷氨基) 烷基”是指经烷氨基基团取代的烷基基团。非限制性示例的(烷氨基) 烷基基团是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ 。

[0197] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“(二烷氨基) 烷基”是指经二烷氨基基团取代的烷基基团。非限制性示例的(二烷氨基) 烷基基团是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0198] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“(环烷氨基) 烷基”是指环烷氨基基团取代的烷基基团。非限制性示例的(环烷氨基) 烷基基团包括: $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})$  环丙基、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})$  环丁基,和 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})$  环己基。

[0199] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“(氰基) 烷基”是指经一个或多个氰基(例如, $-\text{CN}$ )基团取代的烷基基团。非限制性示例的(氰基) 烷基基团包括: $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ,和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 。

[0200] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“羧酰氨基”是指式 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{26a}\text{R}^{26b}$ 的原子团,其中 $\text{R}^{26a}$ 及 $\text{R}^{26b}$ 各自独立是氢、任选经取代的烷基、任选经取代的芳基、或任选经取代的杂芳基,或是 $\text{R}^{26a}$ 及 $\text{R}^{26b}$ 与它们所附接的氮一起形成3-至8-员杂环基基团。在一个实施方式中, $\text{R}^{26a}$ 及 $\text{R}^{26b}$ 各自独立是氢或任选经取代的烷基。非限制性示例的羧酰氨基基团包括: $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{H})\text{CH}_3$ 、 $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,和 $\text{CON}(\text{H})\text{Ph}$ 。

[0201] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“(羧酰氨基) 烷基”是指经羧酰氨基取代的烷基基团。非限制性示例的(羧酰氨基) 烷基基团包括: $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{H})\text{CH}_3-\text{CONH}_2$ ,和 $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{H})\text{CH}_3$ 。

[0202] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“磺酰氨基”是指 $-\text{SO}_2\text{NR}^{27a}\text{R}^{27b}$ ,其中 $\text{R}^{27a}$ 及 $\text{R}^{27b}$ 各自独立是氢、任选经取代的烷基、或任选经取代的芳基,或是 $\text{R}^{27a}$ 及 $\text{R}^{27b}$ 连同它们所附接的氮原子一起形成3-至8-员杂环基基团。非限制性示例的磺酰氨基基团包括: $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ ,和 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{Ph}$ 。

[0203] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“烷羰基”是指经烷基基团取代的羰基基团,也即, $-\text{C}(=\text{O})-$ 。非限制性示例的烷羰基基团是 $-\text{COCH}_3$ 。

[0204] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“芳羰基”是指羰基基团(也即, $-\text{C}(=\text{O})-$ ),其经任选经取代的芳基基团所取代。非限制性示例的芳羰基基团是 $-\text{COPh}$ 。

[0205] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“烷磺酰基”是指磺酰基基团(也即, $-\text{SO}_2-$ ),其经前述的任何任选经取代的烷基基团所取代。非限制性示例的烷磺酰基基团是 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 。

[0206] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“芳磺酰基”是指磺酰基基团(也即, $-\text{SO}_2-$ ),其经前述的任何任选经取代的芳基基团所取代。非限制性示例的芳磺酰基基团是 $-\text{SO}_2\text{Ph}$ 。

[0207] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“巯烷基”是指经 $-\text{SH}$ 基团所取代之前述烷基基团。

[0208] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“羧基”是指式 $-\text{COOH}$ 的原子团。

[0209] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“羧烷基”是指经 $-\text{COOH}$ 所取代之前述烷基基团。非限制性示例的羧烷基基团是 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 。

[0210] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“烷氧羰基”是指羰基(也即, $-\text{C}(=\text{O})-$ ),其经烷氧基基团所取代。非限制性示例的烷氧羰基基团有 $-\text{CO}_2\text{Me}$ 及 $-\text{CO}_2\text{Et}$ 。

[0211] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“芳烷基”是指经一、二、或三个任选经取代的芳基基团所取代的烷基基团。在一个实施方式中,该芳烷基基团是经任选经取代的芳基基团所取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基。非限制性示例的芳烷基基团包括:苯甲基、苯乙基、 $-\text{CHPh}_2$ ,和 $-\text{CH}(4\text{-F-Ph})_2$ 。

[0212] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“脲基”是指式 $-\text{NR}^{30a}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{30b}\text{R}^{30c}$ 的原子团,其中 $\text{R}^{22a}$ 是氢、烷基、或任选经取代的芳基,且 $\text{R}^{30b}$ 及 $\text{R}^{30c}$ 各自独立是氢、烷基、或任选经取代的芳基,或是 $\text{R}^{30b}$ 及 $\text{R}^{30c}$ 连同它们所附接的氮一起形成4-至8-员杂环基基团。非限制性示例的脲基基团包括: $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 及 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NHCH}_3$ 。

[0213] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“胍基”是指式 $-\text{NR}^{28a}-\text{C}(=\text{NR}^{29})-\text{NR}^{28b}\text{R}^{28c}$ 的原子团,其中 $\text{R}^{28a}$ 、 $\text{R}^{28b}$ ,和 $\text{R}^{28c}$ 各自独立是氢、烷基、或任选经取代的芳基,且 $\text{R}^{29}$ 是氢、烷基、氰基、烷磺酰基、烷羰基、羧酰氨基、或磺酰氨基。非限制性示例的胍基基团包括: $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NCN})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NHCH}_3$ 以及类似基团。

[0214] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“(杂环基)烷基”是指经一、二、或三个任选经取代的杂环基基团取代的烷基基团。在一个实施方式中,该(杂环基)烷基是经一个任选经取代的杂环基基团所取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基。

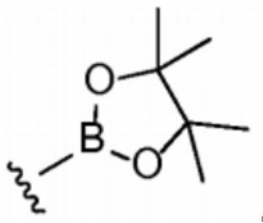
[0215] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“(杂芳基)烷基”是指经一、二、或三个任选经取代的杂芳基基团取代的烷基基团。在一个实施方式中,该(杂芳基)烷基基团是经一个任选经取代的杂芳基基团所取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基。

[0216] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“烷羰基氨基”是指附接至氨基的烷羰基基团。非限制性示例的烷羰基氨基基团是 $-\text{NHCOCH}_3$ 。

[0217] 就本公开内容的目的而言,单独使用或作为其它基团的一部分的“频那醇硼烷”是指下式的原子团:

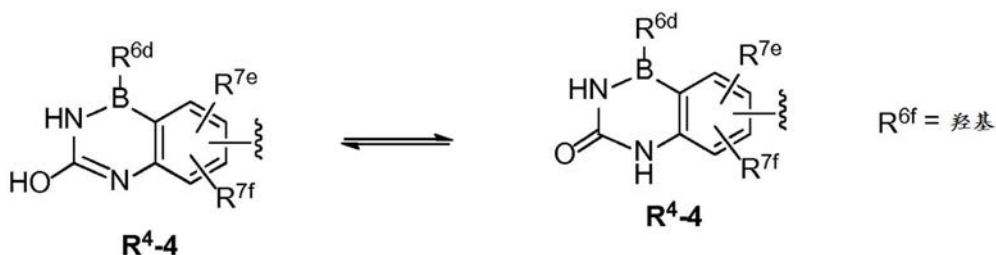


[0218]

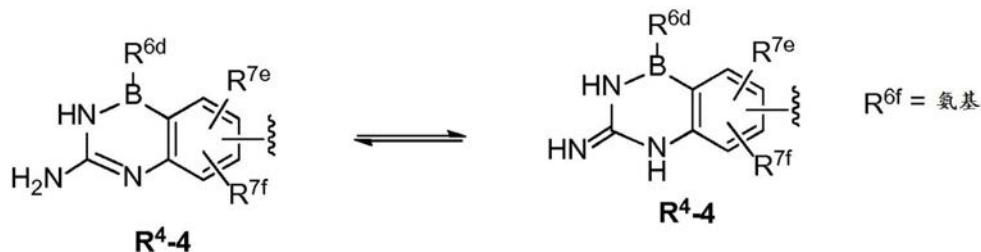


[0219] 本公开内容涵盖了有一个或多个原子被具有不同原子量或质量数的原子取代的经同位素标记的(也即,放射性标记的)本公开内容化合物。可并入本公开内容的化合物的同位素例子有氢、碳、氮、氧、磷、氟及氯的同位素,分别例如:2H(或氘(D))、3H、11C、13C、14C、15N、18O、17O、31P、32P、35S、18F,和36Cl,例如3H、11C,和14C。在一个实施方式中,所提供的是组合物,其中本公开内容的化合物内的位置上的实质上所有原子皆被具有不同原子量或质量数的原子所取代。在另一实施方式中,所提供的是组合物,其中本公开内容的化合物内的位置上的部分原子被取代,也即,该本公开内容的化合物是富集于带有不同原子量或质量数的原子的位置上。经同位素标记的本公开内容的化合物可通过本领域已知的方法制备得。

[0220] 本公开内容的化合物可含有一个或多个不对称中心且因而,可产生镜像异构体、非镜像异构体、以及其它立体异构形式。本公开内容拟涵盖所有此类可能形式,连同它们的消旋及拆分形式及它们的混合物的用途。基于本公开内容,根据本领域已知的方法可分离出个别的镜像异构体。当本文所叙述的化合物含有烯烃双键或其它几何不对称中心时,且除非另有指定,它们意图同时包括E及Z几何异构体。还有,所有的互变异构体也拟涵盖于本公开内容。例如,下列式I的R<sup>4</sup>-5的互变异构体涵盖于本公开内容:



[0221]



[0222] 本文所用的“立体异构体”是仅于原子空间位向有异的个别分子的所有异构体的通称。其包括了镜像异构体以及带有一个以上手性中心、互相不为镜像的化合物的异构体(非镜像异构体)。

[0223] “手性中心”或“不对称碳原子”是指附接了四个不同基团的碳原子。

[0224] “镜像异构体”及“镜像异构的”术语是指无法重叠于其镜像上且因而具光学活性的分子,其中镜像异构体将偏光平面旋转一个方向,而其镜像化合物则将偏光平面向反向旋转。

[0225] “消旋”是指镜像异构体的等份的混合物且该混合物是不具光学活性的。

[0226] “绝对构型”是指手性分子实体(或基团)的原子的空间排列及其立体化学的描述,例如,R或S。

[0227] 用于本说明书的立体化学术语及惯例意旨与Pure&Appl.Chem 68: 2193 (1996)所叙述一致,除非另有指定。

[0228] “镜像异构体超越量”或“ee”是指一种镜像异构体与另一种相较之下有多少存在的量度。就R及S镜像异构体的混合物而言,镜像异构体超越量百分比是定义为 $|R-S|*100$ ,其中R及S分别为混合物内镜像异构体的摩尔或重量分率,以致 $R+S=1$ 。凭藉着手性物质的旋亮度知识,镜像异构体超越量百分比是定义为 $([\alpha]_{\text{obs}}/[\alpha]_{\text{max}})*100$ ,其中 $[\alpha]_{\text{obs}}$ 是镜像异构体的混合物的旋亮度且 $[\alpha]_{\text{max}}$ 是纯镜像异构体的旋亮度。使用各种分析技术,包括NMR光谱术、手性管柱层析法或光学旋光测定法,可测定镜像异构体超越量。

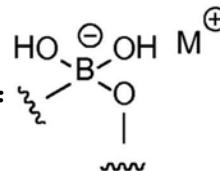
[0229] “镜像异构形式纯的”或“镜像纯的”术语是指其所有分子(于测定的极限范围内)皆具有相同手性旋向的手性物质的试样。

[0230] “镜像异构形式富集(enantiomerically enriched)”或“镜像富集(enantioenriched)”术语是指其镜像异构形式比大于50:50的手性物质的试样。

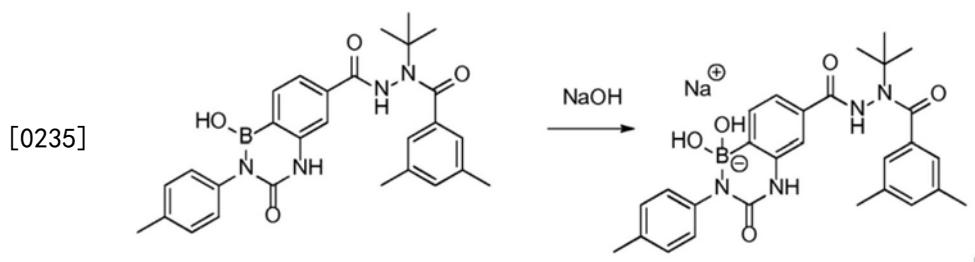
[0231] 本公开内容涵盖本公开内容的化合物的盐类(包括无毒性的药学上可接受盐类)的制备及用途。药学上可接受加成盐类的例子包括有无机及有机酸加成盐类及碱式盐类。该药学上可接受盐类包括(但不局限于):金属盐类,例如,钠盐、钾盐、铯盐等等;碱土金属盐类,例如,钙盐类、镁盐等等;有机胺盐类,例如,三乙胺盐类、吡啶盐、甲吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇胺盐、二环己胺盐、N',N'-二苯甲基乙二胺盐等等;无机酸盐类,例如,氢氯酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐等等;有机酸盐类,例如,柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、顺丁烯二酸盐、反丁烯二酸盐、苯乙醇酸盐、乙酸盐、二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、草酸盐、甲酸盐等等;磺酸盐类,例如,甲烷磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等等;以及氨基酸盐类,例如,精胺酸盐、天冬酰胺酸盐、谷氨酸盐等等。

[0232] 酸加成盐类可通过将特定的本公开内容的化合物的溶液与例如下列的药学上可接受无毒性酸的溶液混合,而形成:氢氯酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、琥珀酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸、磷酸、草酸、二氯乙酸等等。碱式盐类可通过将特定的本公开内容的化合物的溶液与例如下列的药学上可接受无毒性碱的溶液混合,而形成:氢氧化钠、氢氧化钾、胆碱氢氧化物、碳酸钠等等。

[0233] “药学上可接受盐类”意图包括具有下列通式的硼酸盐类:

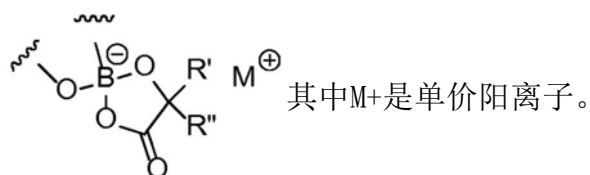


[0234] 其中M<sup>+</sup>是H<sup>+</sup>或单价阳离子。举例而言,化合物1(见下文)是通过根据下面的流程与NaOH反应,而转化为药学上可接受的盐类:



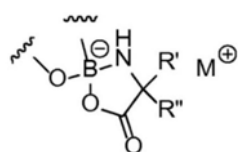
[0236] 本公开内容涵盖了本公开内容的化合物的溶剂化物的制备及用途。溶剂化物通常不会显著地改变化合物的生理活性或毒性,且因而可充作为药理等效物。本文所用的“溶剂化物”是指本公开内容的化合物与溶剂分子的组合、物理结合和/或溶剂化合,例如,例如,二溶剂化物、单溶剂化物或半溶剂化物,其中溶剂分子相对于本公开内容的化合物的比例分别为约2:1、约1:1或1:2。此物理结合涉及各种程度的离子及共价键结,包括氢键结。在某些情况下,该溶剂化物可被分离出来,例如,当有一个或多个溶剂分子并入晶状固体的晶格内时。因此,“溶剂化物”同时涵盖了溶液相及可分离的溶剂化物。本公开内容的化合物可与药学上可接受溶剂(例如,水、甲醇、乙醇等等)一起呈现为溶剂化的形式,且本公开内容意图同时包括本公开内容的化合物的溶剂化及未溶剂化形式。溶剂化物的种类之一是水合物。“水合物”为溶剂化物的特定子集,其中溶剂分子是水。溶剂化物通常可充作为药理等效物。溶剂化物的制备是本领域已知的。参见,例如,M.Caira等,J.Pharmaceut.Sci.,93(3):601-611(2004),其叙述了氟康唑(fluconazole)与乙酸乙酯及与水的溶剂化物的制备。溶剂化物、半溶剂化物、水合物等等的类似制备法记载于E.C.van Tonder等,AAPS Pharm.Sci.Tech.,5(1):Article 12(2004),及A.L.Bingham等,Chem.Comm.603-604(2001)。典型、非设限的制备溶剂化物的过程包含:于20℃以上至约25℃的温度下,将本公开内容的化合物溶于所企求的溶剂(有机的、水、或它们的混合物),然后,在足以形成晶体的速率下,将该溶液冷却,并且通过已知的方法(例如,过滤法),分离出晶体。可使用分析技术(例如,红外线光谱法)来确认溶剂化物晶体内容剂的存在。

[0237] 本公开内容涵盖了本公开内容的化合物的羟酸加成物的制备及用途。本文所用的“羟酸加成物”是指具有通式(R)(RO)B-OH的硼酸与具有式HOOC-C(R')(R'')-OH的羟酸的缩合产物。R'及R''各自独立选自:氢、羧基、任选经取代的烷基、芳烷基、胺烷基、卤烷基、氰基、(氰基)烷基、(羧酰氨基)烷基、(羧基)烷基或羟烷基等等。R'及R''连同它们所附接的碳原子一起形成环烷基或杂环基基团。非限制性示例的R'/R''基团包括:氢、-CH<sub>3</sub>、-OH、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)(Et)、-CH<sub>2</sub>Ph、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH(CH<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>Ph-OH、-CH<sub>2</sub>-咪唑、-CH<sub>2</sub>SH、-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。在一个实施方式中,R'选自:-CH<sub>2</sub>Ph、-CO<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H,和-CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>。羟酸加成物的通用结构式是:



[0238] 本公开内容涵盖了本公开内容的化合物的氨基酸加成物的制备及用途。本文所用的“氨基酸加成物”是指具有式(R)(RO)B-OH的硼酸与天然或非天然、D-或L-氨基酸(包括

$\beta$ -氨基酸类,例如,具有式 $\text{HOOCC}(\text{R}'')(\text{R}''')\text{-NH}_2$ 的氨基酸)的缩合产物。适当的非天然氨基酸类包括(不局限于)下列氨基酸的镜像异构及消旋形式:2-甲基缬氨酸、2-甲基丙氨酸、(2-异丙基)- $\beta$ -丙氨酸、苯基甘氨酸、4-甲基苯基甘氨酸、4-异丙基苯基甘氨酸、3-溴苯基甘氨酸、4-溴苯基甘氨酸、4-氯苯基甘氨酸、4-甲氧基苯基甘氨酸、4-乙氧基苯基甘氨酸、4-羟苯基甘氨酸、3-羟苯基甘氨酸、3,4-二羟苯基甘氨酸、3,5-二羟苯基甘氨酸、2,5-二羟苯基甘氨酸、2-氟苯基甘氨酸、3-氟苯基甘氨酸、4-氟苯基甘氨酸、2,3-二氟苯基甘氨酸、2,4-二氟苯基甘氨酸、2,5-二氟苯基甘氨酸、2,6-二氟苯基甘氨酸、3,4-二氟苯基甘氨酸、3,5-二氟苯基甘氨酸、2-(三氟甲基)苯基甘氨酸、3-(三氟甲基)苯基甘氨酸、4-(三氟甲基)苯基甘氨酸、2-(2-噻吩基)甘氨酸、2-(3-噻吩基)甘氨酸、2-(2-呋喃基)甘氨酸、3-吡啶基甘氨酸、4-氟苯基丙氨酸、4-氯苯基丙氨酸、2-溴苯基丙氨酸、3-溴苯基丙氨酸、4-溴苯基丙氨酸、2-萘基丙氨酸、3-(2-喹啉基)丙氨酸、3-(9-蒽基)丙氨酸、2-氨基-3-苯基丁酸、3-氯苯基丙氨酸、3-(2-噻吩基)丙氨酸、3-(3-噻吩基)丙氨酸、3-苯基丝氨酸、3-(2-吡啶基)丝氨酸、3-(3-吡啶基)丝氨酸、3-(4-吡啶基)丝氨酸、3-(2-噻吩基)丝氨酸、3-(2-呋喃基)丝氨酸、3-(2-噻唑基)丙氨酸、3-(4-噻唑基)丙氨酸、3-(1,2,4-三唑-1-基)丙氨酸、3-(1,2,4-三唑-3-基)丙氨酸、六氟缬氨酸、4,4,4-三氟缬氨酸、3-氟基缬氨酸、5,5,5-三氟白氨酸、2-氨基-4,4,4-三氟丁酸、3-氯丙氨酸、3-氟丙氨酸、2-氨基-3-氟丁酸、3-氟正白氨酸、4,4,4-三氟苏氨酸、L-丙氨酸甘氨酸、叔-白氨酸、炔丙基甘氨酸、乙烯基甘氨酸、S-甲基半胱氨酸、环戊基甘氨酸、环己基甘氨酸、3-羟基正缬氨酸、4-氮杂白氨酸、3-羟基白氨酸、2-氨基-3-羟基-3-甲基丁酸、4-硫杂异白氨酸、阿西维辛(acivicin)、鹅膏蕈氨酸、使君子氨酸(quisqualic acid)、2-二氢茛基甘氨酸、2-氨基异丁酸、2-环丁基-2-苯基甘氨酸、2-异丙基-2-苯基甘氨酸、2-甲基缬氨酸、2,2-二苯基甘氨酸、1-氨基-1-环丙烷羧酸、1-氨基-1-环戊烷羧酸、1-氨基-1-环己烷羧酸、3-氨基-4,4,4-三氟丁酸、3-苯基异丝氨酸、3-氨基-2-羟基-5-甲基己酸、3-氨基-2-羟基-4-苯基丁酸、3-氨基-3-(4-溴苯基)丙酸、3-氨基-3-(4-氯苯基)丙酸、3-氨基-3-(4-甲氧苯基)丙酸、3-氨基-3-(4-氟苯基)丙酸、3-氨基-3-(2-氟苯基)丙酸、3-氨基-3-(4-硝苯基)丙酸,和3-氨基-3-(1-萘基)丙酸。这些非天然的氨基酸可购自下列商业供货商,包括:Aldrich、Sigma、Fluka、Lancaster、ICN、TCI、Advanced ChemTech、Oakwood Products、Indofine Chemical Company、NSC Technology、PCR Research Chemicals、Bachem、ACROS Organics、Celgene、Bionet Research、Tyger Scientific、ToCris、Research Plus、Ash Stevens、Kanto、Chiroscience,和Peninsula Lab。下面的氨基酸可根据文献上的程序合成得:3,3,3-三氟丙氨酸(Sakai, T.等. Tetrahedron 1996, 52, 233)及3,3-二氟丙氨酸(D'Orchymont, H. Synthesis 1993, 10, 961)。用于取取代基Z的其它保护基团包括:乙酰基(Ac)、叔丁氧羰基(Boc)、甲氧羰基、或乙氧羰基。非限制性示例的 $\text{R}''/\text{R}'''$ 基团包括:氢、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{Et})$ 、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Ph-OH}$ 、 $-\text{CH}_2$ -咪唑、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ , 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。羧酸加成物的通用结构式如下:



其中 $\text{M}^+$ 是  $\text{H}^+$ 或单价阳离子。

[0239] 由于硼酸的酸性特性,含有硼酸的本公开内容的化合物(也即,具有式I的化合物,其中 $R^4$ 是 $R^4-1$ 且 $R^{6a}$ 是 $-B(OH)_2$ )于水中很有可能展现出游离平衡。举例说明,某些本公开内容的化合物可以阴离子性三价物质(方案1,化学方程式1)或是阴离子性四面体物质(方案1,化学方程式2)存在。

[0240] 方案1

[0241] 化学方程式1:



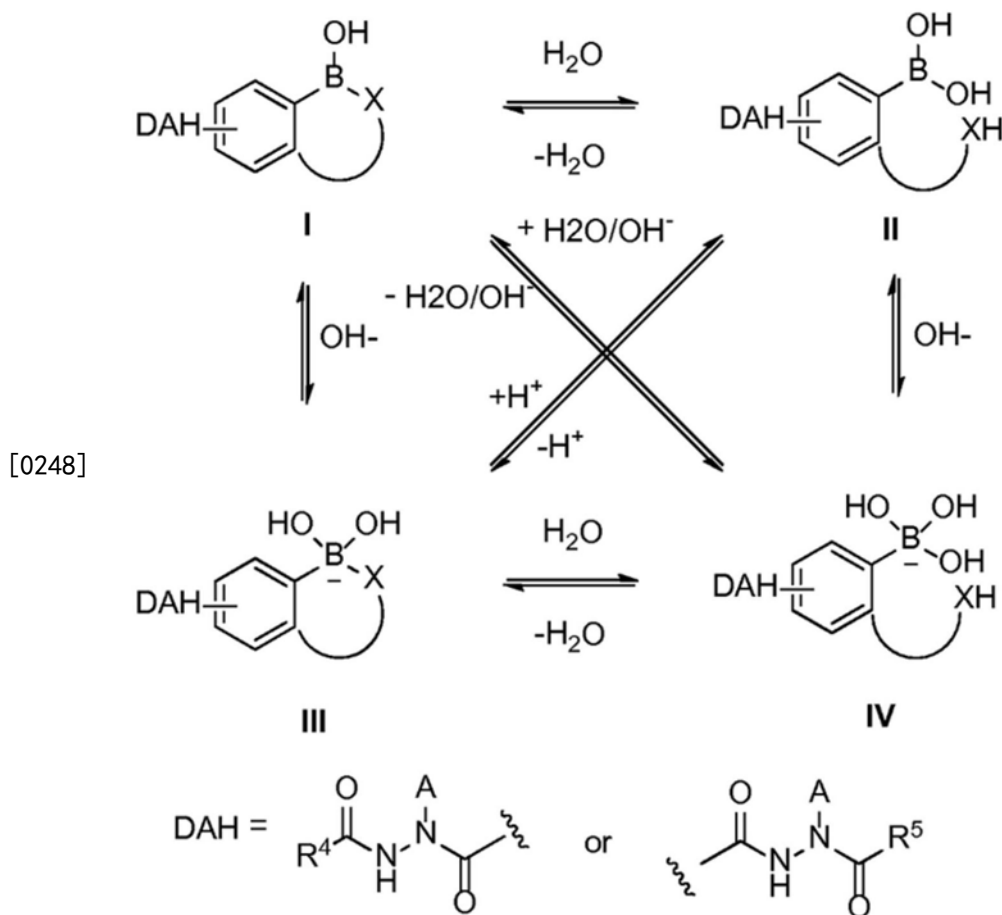
[0243] 化学方程式2:



[0245] 本公开内容同时涵盖了如方案1所例示的硼酸的阴离子性三价物质以及阴离子性四面体物质。在一个实施方式中,具有硼酸取代基的本公开内容的化合物于水中以阴离子性四面体物质存在。就本公开内容的目的而言,在水中的硼酸的阴离子性四面体物质是指硼酸的“羟酸盐阴离子形式”。因此,在包含本公开内容的化合物及水(以及任意的一种或多种另外的赋形剂)的药学组合物中,本公开内容的化合物可呈现为中性(硼酸)形式、羟酸盐阴离子形式、或二者。

[0246] 本公开内容涵盖各种形式的含硼环,包括开环和闭环形式,取决于各种条件,例如,溶剂、pH、温度,它们可以互相呈平衡的形式存在,如方案2所例示。本公开内容的化合物意图同时包括可在各种条件下存在的开环和闭环形式。

[0247] 方案2



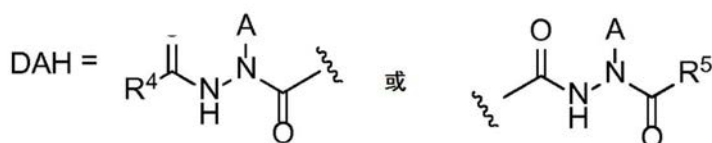
[0249]  $\bigcirc = 2-5$  个原子连接, 如  $\text{R}^4-3$ 、 $\text{R}^4-4$ 、 $\text{R}^4-5$ 、 $\text{R}^4-6$ 、 $\text{R}^4-7$ 、 $\text{R}^5-3$ 、 $\text{R}^5-4$ 、 $\text{R}^5-5$ 、 $\text{R}^5-6$  或  $\text{R}^5-7$  中的那样;

[0250]  $\text{X} = \text{O}$  或  $\text{NR}$  (其中  $\text{R}$  是氢、烷基、芳基等)。

[0251] 本公开内容的化合物意图同时包括含硼的环的开环和闭环形式, 如方案2 所例示。

[0252] 本公开内容也涵盖硼酸及含硼环的各种二-及三聚形式, 包括硼酸酐 (于方案3中例示为式Ia)、二氧杂二硼杂环丁烷 (dioxadiboretane) (于方案3中例示为 IIa)、以及三氧杂三硼杂环己烷 (boroxine) (于方案3中例示为式IIb)。

[0253] 方案3



[0255] =2-5个原子连接, 如R<sup>4</sup>-3、R<sup>4</sup>-4、R<sup>4</sup>-5、R<sup>4</sup>-6、R<sup>4</sup>-7、R<sup>5</sup>-3、R<sup>5</sup>-4、R<sup>5</sup>-5、R<sup>5</sup>-6或R<sup>5</sup>-7中的那样;

[0256] X=O或NR (其中R是氢、烷基、芳基等)。

[0257] 公开内容的化合物意图包括方案3所例示的本公开内容化合物的二-及三聚形式(总称为“多聚形式”)。在一个实施方式中,本公开内容的化合物是硼酸酐。在一个实施方式中,本公开内容的化合物是二氧杂二硼杂环丁烷。在一个实施方式中,本公开内容的化合物是三氧杂三硼杂环己烷。就本公开内容的目的而言,“三氧杂三硼杂环己烷”意指具有式I的化合物的硼酸的环三聚硼酸酐。

[0258] 本文所用的“单价阳离子是指无机阳离子,例如(但不限于):碱金属离子,例如,Na<sup>+</sup>及K<sup>+</sup>,还有有机阳离子,例如(但不限于):铵及经取代的铵离子,例如,NH<sub>4</sub><sup>+</sup>、NHMe<sub>3</sub><sup>+</sup>、NH<sub>2</sub>Me<sub>2</sub><sup>+</sup>、NHMe<sub>3</sub><sup>+</sup>及NMe<sub>4</sub><sup>+</sup>。

[0259] 本文所用的“微粒化”是指用以将粒子群体的大小减小的程序或方法,通常是减小至微米的尺度。

[0260] 本文所用的“微米”或“ $\mu\text{m}$ ”是指微尺,其是 $1 \times 10^{-6}$ 米。

[0261] 另一方面,本公开内容提供了组合物,其包含本公开内容的化合物及一种或多种赋形剂。在一个实施方式中,该赋形剂包含二甲亚砜或丙酮。在一个实施方式中,该组合物包含药学上可接受的载体,而提供了“药学上可接受的组合物”。在另一实施方式中,该组合物包含微粒化的本公开内容的化合物。在另一实施方式中,该药学上可接受的赋形剂包含:Miglyol 812、Phospholipon 90G、或琥珀酸生育酚聚乙二醇1000、或它们的混合物。在另一实施方式中,该药学上可接受的赋形剂实质上是由Miglyol 812、phospholipon 90G,和琥珀酸生育酚聚乙二醇1000所组成。在另一实施方式中,该药学上可接受的赋形剂包含Labrasol<sup>®</sup>。在另一实施方式中,该药学上可接受的赋形剂包含:单月桂酸山梨醇酐酯、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、牛胆酸钠、ethocel<sup>™</sup>或软脂酰基-油酰基-磷脂酰基胆碱、

或它们的混合物。在另一实施方式中,该药学上可接受的赋形剂包含氢化的大豆卵磷脂。可使用本领域普通技术人员所熟知的方法,将本公开内容的化合物与一种或多种赋形剂掺合。

[0262] 在另一实施方式中,赋形剂包含:乙醇、异丙醇、丙二醇、苯甲醇、甘油、山梨糖醇、蔗糖、卡波姆(Carbopol)、麦芽糊精、lycasin(麦芽糖醇)、苯甲酸钠、糖精钠(sodium saccharide)、Lutrol F、Lutrol F、对羟苯甲酸甲酯、对羟苯甲酸丙酯、柠檬酸、Capryol 90、吐温80(聚山梨糖醇酯80)、Kollidon<sup>®</sup>CL-M、硬脂酸聚乙二醇、羟丙基甲基纤维素、Cremophor<sup>®</sup>RH 40、Cremophor<sup>®</sup>EL、羧甲基纤维素钠(CMC)、瓜尔胶、黄原胶、聚乙二醇、或聚乙烯基吡咯啉酮、或它们的混合物。

[0263] 在另一实施方式中,赋形剂包含:Labrafil<sup>®</sup>、Labrasol<sup>®</sup>、Gelucire<sup>®</sup>、Labrafac<sup>®</sup>、Lauroglycol<sup>™</sup>90、Peceol<sup>™</sup>、Transcutol<sup>®</sup>、Compritol<sup>®</sup>、Geloil<sup>®</sup>、Geleol<sup>™</sup>、或PreCirol<sup>®</sup>、或是它们的混合物。

[0264] 在另一实施方式中,赋形剂包含:Capmul、Captex<sup>®</sup>、或Acconon<sup>®</sup>、或是它们的混合物。

[0265] 在另一实施方式中,赋形剂包含:DYNACERIN<sup>®</sup>、DYNACET<sup>®</sup>、DYNASAN、GALENOL<sup>®</sup>、IMWITOR(甘油单油酸酯、硬脂酸酯、辛酸酯)、ISOFOL<sup>®</sup>(长链醇类)、LIPOXOL<sup>®</sup>(Macrogol)、MASSA ESTARINUM(氢化椰油酸甘油酯)、MIGLYOL(辛酸/癸酸三甘油酯)、NACOL<sup>®</sup>、Nafol(醇类)、SOFTIGEN<sup>®</sup>、SOFTISAN<sup>®</sup>、WITEPSOL(氢化椰油酸甘油酯)、或WITOCAN<sup>®</sup>(氢化椰油酸甘油酯)、或它们的混合物。

[0266] 在另一实施方式中,赋形剂是包含乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0267] 在另一实施方式中,赋形剂是包含Soluplus<sup>®</sup>(聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物)。

[0268] 组合物可含有0.01%至99%(重量)的本公开内容的化合物,例如,约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、或约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、或约95%。任何特定组合物内的量是取决于有效剂量,也即,引发所要的基因表达水平所需要的量。

[0269] 另一方面,本公开内容提供微粒化的本公开内容的化合物,及其组合物。在一个实施方式中,本公开内容的化合物的微粒形式的粒径分布是约20 $\mu$ m或更小,例如,19 $\mu$ m、约18 $\mu$ m、约17 $\mu$ m、约16 $\mu$ m、约15 $\mu$ m、约14 $\mu$ m、约13 $\mu$ m、约12 $\mu$ m、约11 $\mu$ m、或更小。在另一实施方式中,平均粒径分布是约10 $\mu$ m或更小,例如,约9 $\mu$ m、约8 $\mu$ m、约7 $\mu$ m、约6 $\mu$ m、约5 $\mu$ m、或更小。在另一实施方式中,平均粒径分布是约5 $\mu$ m或更小,例如,约4 $\mu$ m、约3 $\mu$ m、约2 $\mu$ m、约1 $\mu$ m、或更小。在另一实施方式中,平均粒径分布是约1 $\mu$ m或更小,例如,约0.9 $\mu$ m、约0.8 $\mu$ m、约0.7 $\mu$ m、约0.6 $\mu$ m、约0.5 $\mu$ m、约0.4 $\mu$ m、约0.3 $\mu$ m、约0.2 $\mu$ m、约0.1 $\mu$ m、约0.09 $\mu$ m、约0.08 $\mu$ m、约0.07 $\mu$ m、约0.06 $\mu$ m、约0.05 $\mu$ m、约0.04 $\mu$ m、约0.03 $\mu$ m、约0.02 $\mu$ m、或是约0.01 $\mu$ m或更小。



[0270] 另一方面,本公开内容提供了制造组合物的方法,其包含将本公开内容的化合物、或微粒化的本公开内容的化合物与一种或多种赋形剂掺合。在一个实施方式中,该赋形剂是药学上可接受的赋形剂。

[0271] 另一方面,本公开内容提供了于宿主细胞内调控目标基因的基因表达的方法,其包含:使宿主细胞与本公开内容的化合物、或其组合物接触。在一个实施方式中,宿主细胞包含了编码基因开关的多核苷酸,该基因开关包含与本公开内容化合物结合的配体结合域,其中目标基因的表达水平增加了(与无本公开内容的化合物存在下的目标基因表达水平相较之下)。在另一实施方式中,宿主细胞为分离的宿主细胞。在某些其它实施方式中,分离的宿主细胞是经多核苷酸构体离体基因改造的(例如,转殖、转染或感染),该多核苷酸构体编码了包含与本公开内容化合物结合的配体结合域的基因开关。在另一实施方式中,离体基因改造的宿主细胞是授予对象。在某些实施方式中,目标基因的表达是在包含与本公开内容化合物结合的配体结合域的基因开关的控制下。在另一实施方式中,宿主细胞是于对象体内,例如动物体,例如,人类。例如,可通过将病毒载体(viral vector)投入对象(或其选择的宿主细胞群体),在体内,将对象体内的一个或多个细胞(宿主细胞)基因改造,其中该病毒载体包含了多核苷酸,其编码了包含与本公开内容化合物结合的配体结合域的基因开关。在其他实施方式中,宿主细胞是得自哺乳动物对象的自体衍生宿主细胞,其中该自体衍生宿主细胞是经编码基因开关的多核苷酸构体基因改造的,该基因开关包含与本公开内容化合物结合的配体结合域。在另一实施方式中,宿主细胞是同种异体的干细胞或免疫细胞,其中该同种异体宿主细胞是经编码基因开关的多核苷酸构体基因改造的,该基因开关包含与本公开内容化合物结合的配体结合域。在另一实施方式中,本公开内容的化合物是以药学上可接受的组合物的形式给予对象。在另一实施方式中,基因开关包含与本公开内容的化合物结合的蜕皮素受体(EcR)配体结合域。在另一实施方式中,基因开关还包含了第二个配体结合域,其与结合本公开内容的化合物的第一个配体结合域(例如,EcR配体结合域)二聚化。在一个实施方式中,EcR配体结合域包含一个或多个氨基酸取代,与对应的野生型EcR多肽序列相较之下。在另一实施方式中,第二个配体结合域是视网酸X受体(retinoic X receptor)配体结合域。在另一实施方式中,第二个配体结合域是野生型昆虫USP(超气门蛋白)。在另一实施方式中,视网酸X受体(RxR)配体结合域是嵌合视网酸X受体配体结合域。在另一实施方式中,嵌合配体结合域是哺乳动物RxR/无脊椎动物USP嵌合体。在另一实施方式中,宿主细胞还包含了编码肽、蛋白质或多肽(它们的表达是由基因开关所调控)的多核苷酸。

[0272] 另一方面,本公开内容提供了治疗对象的疾病、疾患、损伤或病症的方法,包含:将本公开内容的化合物、或其组合物给予对象。在一个实施方式中,载体(或是两个或多个载体)包含了编码基因开关的一个或多个多核苷酸,该基因开关包含与本公开内容的化合物结合的配体结合域。在一个实施方式中,该一个或多个载体可为DNA或RNA载体。在一个实施方式中,该一个或多个载体可为质体或病毒载体(例如,腺病毒载体或腺相关的病毒载体)。在一个实施方式中,是将包含了编码基因开关的一个或多个多核苷酸的一个或多个载体,给予对象,治疗该对象的疾病、疾患、损伤或病症,该基因开关包含了与本公开内容的化合物结合的配体结合域。在一个实施方式中,在施用了本公开内容的化合物后,由包含了编码目标基因(GOI)的一个或多个多核苷酸及包含基因开关(其包含了与本公开内容化合物结

合的配体结合域)的一个或多个载体,在对象体内表达GOI。在一个实施方式中,对象或非人类有机体内的宿主细胞包含了编码基因开关(其包含与本公开内容的化合物结合的结合域)的多核苷酸。在另一实施方式中,该对象是人类。在另一实施方式中,该疾病、疾患、损伤或病症选自:癌症、与代谢有关的疾患、肾脏疾病、贫血、自体免疫疾患、眼部疾患、血液疾患、神经性疾患、肺(肺部)疾患、风湿性疾患、心脏疾患、肝(肝部)疾患以及感染症。在另一实施方式中,该疾病、疾患、损伤或病症是癌症。在另一实施方式中,该癌症是黑色素瘤。在另一实施方式中,基因开关包含蜕皮素受体(EcR)配体结合域。在另一实施方式中,基因开关还包含了第二个配体结合域,其与第一个配体结合域(例如,EcR配体结合域,其与本公开内容的化合物结合)二聚化。在一个实施方式中,EcR配体结合域包含一个或多个氨基酸取代,与对应的野生型EcR多肽序列相较之下。在另一实施方式中,第二个配体结合域是野生型昆虫USP(超气门蛋白)。在另一实施方式中,第二个配体结合域是视网酸X受体配体结合域。在另一实施方式中,视网酸X受体(RxR)配体结合域是嵌合视网酸X受体配体结合域。在另一实施方式中,嵌合配体结合域是哺乳动物RxR/无脊椎动物USP嵌合体。在另一实施方式中,宿主细胞还包含了编码肽、蛋白质或多肽(它们的表达是由基因开关所调控)的多核苷酸。在另一实施方式中,基因开关调控编码IL-12或其亚基的多核苷酸的表达(参见,例如,US 2011/0268766)。

[0273] 在另一实施方式中,本公开内容提供了用于治疗对象的疾病、疾患、损伤或病症的用途的本公开内容的化合物或其组合物。

[0274] 在另一实施方式中,本公开内容提供了用于制造供治疗对象的疾病、疾患、损伤或病症的药剂的本公开内容的化合物或其组合物。

[0275] 另一方面,本公开内容提供了包含本公开内容的化合物的试剂盒,或是包含本公开内容的化合物与一种或多种赋形剂的组合物的试剂盒。在一个实施方式中,试剂盒还包含了将本公开内容的化合物给予分离的宿主细胞或对象的指示说明。在另一实施方式中,试剂盒还包含了RHEOSWITCH THERAPEUTIC SYSTEM<sup>®</sup>(参见,例如,用于“RHEOSWITCH<sup>®</sup>哺乳动物诱导型表达系统”的说明手册,New England BioLabs<sup>®</sup>公司,第1.3版,2007年11月;Karzenowski, D. 等,BioTechniques 39:191-196(2005);Dai, X.等,Protein Expr.Purif.42:236-245(2005);Palli, S.R.等,Eur.J.BioChem.270:1308-1515(2003); Dhadialla, T.S.等,Annual Rev.Entomol.43:545-569(1998);Kumar, M.B.等,J.Biol.Chem.279:27211-27218(2004);Verhaegent, M.和Christopoulos, T.K., Annal.Chem.74:4378-4385(2002);Katalam, A.K.,等,Molecular Therapy 13:S103(2006);及Karzenowski, D.等,Molecular Therapy 13:S194(2006))。

[0276] 本公开内容的化合物可连同其它的药学活性化合物给予对象。本领域普通技术人员可理解到,用于与本公开内容的化合物并用的药学活性化合物是加以选择,以避免对于接受者造成不良反应或化合物间不希望的相互作用。可与本公开内容的化合物并用的其它药学活性化合物例子有,例如,AIDS化学治疗剂、氨基酸衍生物、镇痛剂、麻醉剂、肝门直肠产品、抗酸剂及抗胀气药、抗生素、抗凝血剂、解毒剂、抗血纤蛋白分解剂、抗组织胺、抗发炎剂、抗恶性肿瘤药、抗寄生虫药、抗原虫药、解热剂、防腐剂、镇痉剂及抗胆碱剂、抗病毒剂、食欲抑制剂、关节炎用药、生物反应调节剂、骨代谢调控剂、泻药、心血管用药、中枢神经系

统兴奋剂、脑代谢促进剂、耳垢软化剂 (Cerumenolytic)、胆碱酯酶抑制剂、感冒及咳嗽用药、群落刺激因子、避孕剂、细胞保护剂、牙科用药、除臭剂、皮肤科用药、解毒剂、糖尿病用药、诊断用药、腹泻用药、多巴胺受体促效剂、电解质、酶及消化剂、麦角制剂、致孕剂、膳食纤维补充剂、抗真菌剂、乳漏抑制剂、胃酸分泌抑制剂、胃肠蠕动促进剂、促性腺素激素抑制剂、毛发生长刺激剂、补血剂、影响血液力学药物、止血剂、组织胺H<sub>2</sub>受体拮抗剂、激素、高血糖药剂、降血脂药、免疫抑制剂、轻泻剂、抗癫痫药、白血球分离辅佐物 (leukapheresis adjunct)、肺表面活性剂、偏头痛用药、黏多糖分解剂、肌肉松弛拮抗剂、肌肉松弛剂、麻醉性拮抗剂、鼻用喷雾剂、恶心用药、核苷类似物、营养补充剂、骨质疏松症用制剂、催产剂、副交感神经抑制剂、拟副交感神经药物、巴金森氏症药物、青霉素佐剂 (Penicillin adjuvants)、磷酸类、血小板抑制剂、紫质沉着病用药、前列腺素类似物、前列腺素、质子泵抑制剂、瘙痒症用药、精神科药物、喹啉酮、呼吸刺激剂、唾液刺激剂、盐替代品、硬化药剂、皮肤伤口用药、戒烟助剂 (smoking cessation aid)、磺酰胺类、抑交感神经剂、血栓溶解剂、妥瑞氏症药剂、震颤用制剂、结核病用制剂、排尿酸药剂、尿道药剂、子宫收缩剂、子宫松弛剂、阴道用制剂、眩晕用药剂、维生素D类似物、维生素、以及医学影像显影剂。在某些情况下,本公开内容的化合物可用作药物疗法的辅助剂,例如,供“关闭”一可制造出代谢特定药物的酶的基因。

[0277] 就农业用途而言,本公开内容的化合物或其组合物可用于控制杀虫蛋白质 (例如,苏力菌 (Bt) 毒素) 的表达。此类的表达可为组织或植物特异性的。此外,尤其当也需要控制植物害虫时,一个或多个杀虫剂可与本公开内容的化合物或其组合物合并,而较分开施用杀虫剂,可提供额外的优点及效果,包括较少的总施用量。当使用与杀虫剂的混合物时,组合物内的各组分的相对比例是取决于相对的效能以及相对于受处理的作物、害虫和/或杂草的各个杀虫剂的所企求施用率。本领域普通技术人员可认知到,杀虫剂的混合物可提供多种优点,例如,相较于一单独使用的杀虫剂,有较广的活性范围 (spectrum)。可与本公开内容的化合物合并于组合物内的杀虫剂的例子包括:杀真菌剂、除草剂、杀虫剂、杀螨剂,和杀微生物剂。

[0278] 在其它农业实施方式中,本公开内容的化合物可用于控制一个或多个目标基因 (GOI) 的表达。范例的GOI包括:任何所企求的表征 (不论该表征为农艺表征、投入表征,例如,除草剂-或杀虫剂抗性)、最终使用者 (动物或人类) 的营养上所企求的GOI,还有有效率地加工植物产物所企求的GOI。因此,在某些实施方式中,植物细胞、植物组织、整株植物等等是经编码基因开关的多核苷酸基因改造,其中该一个或多个GOI的表达是在基因开关的控制下。同样地,在某些实施方式中,真菌细胞、细菌细胞、酵母细胞等等是经编码基因开关的多核苷酸基因改造,其中该一个或多个GOI的表达是在基因开关的控制下。

[0279] 昆虫体内的蜕皮激素受体自然地响应蜕皮激素类固醇激素 (蜕皮激素) 以及其它类固醇化合物,例如,尖叶土杉甾酮A (ponasterone A) 及米乐甾酮 A (muristerone A)。(Graham等, *Insect Biochemistry and Molecular Biology* 37: 611-626 (2007); Dinan和Hormann, “蜕化类固醇激动剂和拮抗剂 (Ecdysteroid Agonists and Antagonists)”, *Comprehensive Molecular Insect Science*, 第1版:197-242, (2005))。具有蜕皮激素受体促效剂活性的二酰基胍类已被公开为杀虫剂。(参见美国专利第5,530,028号)。

[0280] 另一方面,本公开内容提供了控制昆虫的方法,例如,减少或预防昆虫的扩散、或

杀死昆虫,其包含使昆虫或其栖息地与杀昆虫有效量的本公开内容化合物或其组合物接触。在另一实施方式中,本公开内容的化合物或其组合物是对于下述具有杀昆虫活性:

[0281] (1) 属于鳞翅目的昆虫(鳞翅目),例如,小地老虎(*Agrotis ypsilon*)、黄地老虎(*Agrotis segetum*)、棉树叶虫(*Alabama argillacea*)、大豆夜蛾(*Anficarsia gemmatalis*)、苹果银蛾(*Argyresthia conjugella*)、Y纹夜蛾(*Autographa gamma*)、松尺蠖(*Bupalus piniarius*)、卷叶虫(*Cacoecia murinana*)、烟卷蛾(*Capua reticulana*)、冬尺蛾(*Cheimatobia brumata*)、云杉色卷蛾(*Choristoneura fumiferana*)、西方云杉卷叶蛾(*Choristoneura occidentalis*)、栗夜盗虫(*Cirphis unipuncta*)、苹果蠹蛾(*Cydia pomonella*)、欧洲松毛虫(*Dendrolimus pini*)、甜瓜螟虫(*Diaphania nitidalls*)、西南玉米螟(*Dlatraea grandiosella*)、棉斑实蛾(*Earias insulana*)、南美玉米苗斑螟(*Elasmopalpus lignosellus*)、葡萄与苹果卷叶蛾(*Eupoecilia ambiguella*)、欧洲松梢小卷蛾(*Evetria bouliana*)、粒肤地虎(*Feltia subterranea*)、大蜡蛾(*Galleria mellonella*)、梨小食心虫(*Grapholitha funebrana*)、折心虫(*Grapholitha molesta*)、棉铃实夜蛾(*Hellothis armigera*)、烟芽夜蛾(*Hellothis virescens*)、玉米穗虫(*Heliothis zea*)、菜心野螟蛾(*Hellula undalis*)、枝尺蠖(*Hibernia defoliaria*)、美国白蛾(*Hyphantria cunea*)、苹果巢蛾(*Hyponomeuta malinellus*)、蕃茄蠹蛾(*Keiferia lycopersicella*)、铁杉尺蠖蛾(*Lambdina fiscellaria*)、甜菜夜蛾(*Laphygma exigua*)、咖啡潜叶蛾(*Leucoptera coffeella*)、旋纹潜叶蛾(*Leucoptera scitella*)、潜叶细蛾(*Lithocolletis blancardella*)、葡萄花翅小卷蛾(*Lobesia botrana*)、草地螟(*Loxostege sticticalis*)、舞毒蛾(*Lymantria dispar*)、细纹络毒蛾(*Lymantria monacha*)、桃潜叶蛾(*Lyonetia clerkella*)、天幕枯叶蛾(*Malacosoma neustria*)、甘蓝夜蛾(*Mamestra brassicae*)、黄杉毒蛾(*Orgyia pseudotsugata*)、欧洲玉米螟(*Ostrinia nubilalls*)、松夜蛾(*Panolls flammea*)、棉红铃虫(*Pectinophora gossypiella*)、疆夜蛾(*Peridroma saucia*)、圆掌舟蛾(*Phalera bucephala*)、马铃薯块茎蛾(*Phthorimaea operculella*)、柑桔潜叶蛾(*Phyllocnistis citrella*)、大纹白蝶(*Pieris brassicae*)、苜蓿绿夜蛾(*Plathypena scabra*)、小菜蛾(*Plutella xylostella*)、大豆夜蛾(*Pseudoplusia includens*)、松红端小卷叶蛾(*Rhyacionia frustrana*)、*Scrobipalpula absoluta*、麦蛾(*Sitotroga cerealella*)、螟蛾(*Sparganothis pilleriana*)、秋行军虫(*Spodoptera frugiperda*)、海灰翅夜蛾(*Spodoptera littoralls*)、斜纹夜蛾(*Spodoptera litura*)、松舟蛾(*Thaumatopoea pityocampa*)、绿卷叶蛾(*Tortrix viridana*)、粉纹夜蛾(*Trichoplusia ni*)、以及云杉线小卷蛾(*Zeiraphera canadensis*)。

[0282] (2) 甲虫(鞘翅目),例如,梨窄吉丁虫(*Agrilus sinuatus*)、直条叩头虫(*Agriotes lineatus*)、暗色叩头虫(*Agriotes obscurus*)、*Amphimallus solstitialis*、*Anisandrus dispar*、墨西哥棉铃象(*Anthonomus grandis*)、苹果花象鼻虫(*Anthonomus pomorum*)、*Aphthona euphoridae*、点击象虫(*Athous haemorrhoidals*)、甜菜隐食甲(*Atomaria linearis*)、纵坑切梢小蠹(*Blastophagus piniperda*)、*Blitophaga undata*、蚕豆象(*Bruchus rufimanus*)、豌豆象(*Bruchus pisorum*)、扁豆象(*Bruchus lentis*)、金绿卷象(*Byctiscus betulae*)、云纹金花虫(*Cassida nebulosa*)、豆叶甲(*Cerotoma trifurcata*)、金花金龟(*Cetonia aurata*)、甘蓝荚象甲(*Ceuthorrhynchus assimilis*)、白菜象甲

(*Ceuthorrhynchus napi*)、甘藷小金花虫(*Chaetocnema tibialis*)、烟草金针虫(*Conoderus vespertinus*)、褐斑金花虫(*Crioceris asparagi*)、*ctenicera* ssp、长角叶甲虫(*Diabrotica longicornis*)、半斑叶甲虫(*Diabrotica semipunctata*)、十二斑叶甲虫(*Diabrotica 12-punctata*)、南美叶甲虫(*Diabrotica speciosa*)、玉米根叶甲虫(*Diabrotica virgifera*)、墨西哥豆瓢虫(*Epilachna varivestis*)、烟草跳甲虫(*Epitrix hirtipennis*)、棉灰蒙象变种(*Eutinobothrus brasiliensis*)、松树皮象(*Hylobius abietis*)、埃及苜蓿叶象皮虫(*Hypera brunneipennis*)、苜蓿象皮虫(*Hypera postica*)、云杉八尺小蠹(*Ips typographus*)、烟草负泥虫(*Lema bilineata*)、黑角负泥虫(*Lema melanopus*)、科罗拉多金花虫(*Leptinotarsa decemlineata*)、加州叩头虫(*Limoniuss californicus*)、水稻水象鼻虫(*Lissorhoptrus oryzophilus*)、玉米叩头虫(*Melanotus communis*)、花粉甲虫(*Meligethes aeneus*)、大栗鳃金龟(*Melolontha hippocastani*)、西方五月鳃角金龟(*Melolontha melolontha*)、稻负泥虫(*Oulema oryzae*)、葡萄黑耳喙象(*Otiorrhynchus sulcatus*)、草莓耳喙象(*Otiorrhynchus ovatus*)、辣根猿叶甲(*Phaedon cochleariae*)、梨叶芽象鼻虫(*Phyllobius pyri*)、金头叶蚤(*Phyllotreta chrysocephala*)、食叶触金龟属(*Phyllophagasp.*)、花园叶甲虫(*Phyllopertha horticola*)、大豆淡足金花虫(*Phyllotreta nemorum*)、黄条金花虫(*Phyllotreta striolata*)、日本金龟子(*Popillia japonica*)、豌豆象鼻虫(*Sitona lineatus*)，和谷象(*Sitophilus granaria*)；

[0283] (3) 蝇类、蚊类(双翅目)，例如，埃及斑蚊(*Aedes aegypti*)、白线斑蚊(*Aedes albopictus*)、白肋斑蚊(*Aedes vexans*)、墨西哥果实蝇(*Anastrepha ludens*)、斑翅疟蚊(*Anopheles maculipennis*)、*Anopheles crucians*、白足疟蚊(*Anopheles albimanus*)、刚比亚疟蚊(*Anopheles gambiae*)、弗氏疟蚊(*Anopheles freeborni*)、白踝疟蚊(*Anopheles leucosphyrus*)、矮小疟蚊(*Anopheles minimus*)、四斑疟蚊(*Anopheles quadrimaculatus*)、红头丽蝇(*Calliphora vicina*)、地中海果实蝇(*Ceratitis capitata*)、螺旋蝇(*Chrysomya bezziana*)、螺旋金蝇(*Chrysomya hominivorax*)、腐败金蝇(*Chrysomya macellaria*)、*chrysops discalis*、静斑虻(*Chrysops silacea*)、大西洋斑虻(*Chrysops atlanticus*)、新世界螺旋虫(*Cochliomyia hominivorax*)、高粱瘿蝇(*Contariniasorghicola*)、人皮蝇(*Cordylobia anthropophaga*)、毛库蠅(*Culicoides furens*)、尖音家蚊(*Culex pipiens*)、黑须家蚊(*Culex nigripalpus*)、热带家蚊(*Culex quinquefasciatus*)、媒斑蚊(*Culex tarsalis*)、脉毛蚊(*Culiseta inornata*)、黑尾绒蚊(*Culiseta melanura*)、瓜实蝇(*Dacus cucurbitae*)、橄榄实蝇(*Dacus oleae*)、芸薹荚瘿蚊(*Dasineura brassicae*)、葱地种蝇(*Delia antique*)、麦地种蝇(*Delia coarctata*)、灰地种蝇(*Delia platura*)、菜蛆(*Delia radicum*)、人类马蝇(*Dermatobia hominis*)、黄腹厕蝇(*Fannia canicularis*)、*Geomyza Tripunctata*、马肠胃蝇(*Gasterophilus intestinalis*)、崔崔蝇(*Glossina morsifans*)、须舌蝇(*Glossina palpalis*)、引舌蝇(*Glossina fuscipes*)、胶舌蝇(*Glossina tachinoides*)、牛蝇(*Haematobia irritans*)、*Haplodiplosis equestris*、潜蝇属(*Hippelates*spp.)、花生田灰地种蝇(*Hylemyia platura*)、纹皮蝇(*Hypoderma lineata*)、急流细蠅(*Leptoconops torrens*)、蔬菜斑潜蝇(*Liriomyza sativae*)、非洲菊斑潜蝇(*Liriomyza trifolii*)、*Lucilia caprina*、铜绿蝇

(*Lucilia cuprina*)、丝光绿蝇(*Lucilia sericata*)、*Lycoria pectoralis*、*Mansonia titillanus*、黑森瘿蚊(*Mayetiola destructor*)、家蝇(*Musca domestica*)、厩腐蝇(*Muscina stabulans*)、嗜羊狂蝇(*Oestrus ovis*)、*Opomyza florum*、欧洲麦秆蝇(*Oscinella frit*)、天仙子泉蝇(*Pegomya hysocyami*)、*Phorbia antiqua*、*Phorbia brassicae*、*Phorbia coarctata*、银足白蛉(*Phlebotomus argentipes*)、*Psorophora columbiae*、胡萝卜蝇(*Psila rosae*)、变色鳞蚊(*Psorophora discolor*)、*Prosimullum mixtum*、樱桃实蝇(*Rhagoletis cerasi*)、苹果果实蝇(*Rhagoletis pomonella*)、红尾肉蝇(*Sarcophaga haemorrhoidalis*)、肉蝇科(*Sarcophaga* sp.)、那蚋(*Simulium vittatum*)、厩刺蝇(*Stom. 氧基s calcitrans*)、牛虻(*Tabanus bovinus*)、黑牛虻(*Tabanus atratus*)、具条牛虻(*Tabanus lineola*)及*Tabanus similis*、*Tipula oleracea*、以及欧洲大蚊(*Tipula paludosa*)；

[0284] (4) 蓟马属(缨翅目)，例如，兰花蓟马(*Dichromothrips corbetti*)、蓟马属的种(*Dichromothrips* ssp)、褐花蓟马(*Frankliniella fusca*)、西方花蓟马(*Frankliniella occidentalis*)、*Frankliniella tritici*、柑橘蓟马(*Scirtothrips citri*)、水稻蓟马(*Thrips olyaе*)、南黄蓟马(*Thrips palmi*)及葱蓟马(*Thrips tabaci*)；

[0285] (5) 白蚁(等翅目)，例如，澳洲目白蚁(*Calotermes flavicollis*)、*Leucotermes flavipes*、*Heterotermes aureus*、黄肢散白蚁(*Reticulitermes flavipes*)、美洲南方散白蚁(*Reticulitermes virginicus*)、欧洲散白蚁(*Reticulitermes lucifugus*)、*Termes natalensis*、以及台湾乳白蚁(*Coptotermes formosanus*)；

[0286] (6) 蟑螂(蜚蠊目)，例如，德国蟑螂(*Blattella germanica*)、亚洲蟑螂(*Blattella asahinae*)、美洲蟑螂(*Periplaneta americana*)、日本蜚蠊(*Periplaneta japonica*)、棕色家蠊(*Periplaneta brunnea*)、黄褐家蠊(*Periplaneta fuliginosa*)、澳洲蟑螂(*Periplaneta australasiae*)，和东方蜚蠊(*Blatta orientalis*)；

[0287] (7) 虫子(半翅目)，例如，绿色椿象(*Acrosternum hilare*)、长椿象(*Blissus leucopterus*)、黄尾盲椿象(*Cyrtopeltis notatus*)、离斑棉红椿象(*Dysdercus cingulatus*)、暗斑大棉红椿象(*Dysdercus intermedius*)、臭虫(*Eurygaster integriceps*)、*Euschistus impictiventris*、北美的绿足叶椿象(*Leptoglossus phyllopus*)、美洲牧草盲椿象(*Lygus lineolaris*)、牧草盲椿象(*Lygus pratensis*)、稻绿椿象(*Nezara viridula*)、方背皮椿象(*Piesma quadrata*)、*Solubea insularis*、*Thyanta perditor*、*Acyrtosiphon onobrychis*、落叶松球蚜(*Adelges laricis*)、*Aphidula nasturti*、西方黑豆蚜(*Aphis fabae*)、草莓根蚜(*Aphis forbesi*)、苹果蚜(*Aphis pomi*)、棉蚜(*Aphis gossypii*)、*Aphis grossulariae*、*Aphis schneideri*、芹菜蚜(*Aphis spiraeicola*)、接骨木蚜(*Aphis sambuci*)、豌豆蚜(*Acyrtosiphon pisum*)、马铃薯蚜(*Aulacorthum solani*)、银叶粉虱(*Bemisia argentifolii*)、*Brachycaudus cardui*、光管舌尾蚜(*Brachycaudus helichrysi*)、桃黑短尾蚜(*Brachycaudus persicae*)、*Brachycaudus prunicola*、菜蚜(*Brevicoryne brassicae*)、*capitophorus horni*、*cerosipha gossypii*、草莓毛管蚜(*Chaetosiphon fragaefolii*)、*cryptomyzus ribis*、高加索冷杉椎球蚜(*Dreyfusianordmannianae*)、云杉椎球蚜(*Dreyfusia piceae*)、*Dysaphis radicola*、*Dysaulacorthum pseudosolani*、车前草蚜(*Dysaphis plantaginea*)、*Dysaphis*

pyri、马铃薯叶蝉 (*Empoasca fabae*)、桃粉蚜 (*Hyalopterus pruni*)、*Hyperomyzus lactucae*、蜀葵姬长管蚜 (*Macrosiphum avenae*)、马铃薯网管蚜 (*Macrosiphum euphorbiae*)、蔷薇管蚜 (*Macrosiphon rosae*)、蚕豆长须蚜 (*Megoura viciae*)、*Melanaphis pyrae*、麦无网长管蚜 (*Metopolophium dirhodum*)、桃蚜 (*Myzus persicae*)、*Myzus ascalonicus*、黑樱桃蚜 (*Myzus cerasi*)、桃卷叶芽 (*Myzus varians*)、莠苣蚜虫 (*Nasonovia ribis-nigri*)、褐飞虱 (*Nilaparvata lugens*)、*Pemphigus bursarius*、甘蔗飞虱 (*Perkinsiella saccharicida*)、指头蚜 (*Phorodon humuli*)、木虱 (*Psylla mall*)、梨木虱 (*Psylla piri*)、*Rhopalomyzus ascalonicus*、玉米蚜 (*Rhopalosiphum maidis*)、稻麦蚜 (*Rhopalosiphum padi*)、*Rhopalosiphum insertum*、*Sappaphis mala*、*Sappaphis mali*、麦二叉蚜 (*Schizaphis graminum*)、*Schizoneura lanuginosa*、长角麦蚜 (*Sitobion avenae*)、温室粉虱 (*Trialeurodes vaporariorum*)、*Toxoptera aurantiacand*、葡萄根瘤蚜 (*Viteus vitifolli*)、温带臭虫 (*Cimex lectularius*)、热带臭虫 (*Cimex hemipterus*)、*Reduvius senilis*、锥鼻虫属 (*Triatomaspp.*)、以及齿轮虫 (*Arilus critatus*)；

[0288] (8) 蚂蚁、蜜蜂、黄蜂、锯蜂 (膜翅目)，例如，红脚菜叶蜂 (*Athalia rosae*)、切叶蚁 (*Atta cephalotes*)、*Atta capiguara*、切叶蚁 (*Atta cephalotes*)、*Atta laevigata*、*Atta robusta*、六孔切叶家蚁 (*Atta sexdens*)、德州切叶家蚁 (*Atta texana*)、举尾蟻 (*Crematogaster spp.*)、李实叶蜂 (*Hoplocampa minuta*)、苹叶蜂 (*Hoplocampa testudinea*)、小黄家蚁 (*Monomorium pharaonis*)、热带火蚁 (*Solenopsis geminata*)、红火蚁 (*Solenopsis invicta*)、黑火蚁 (*Solenopsis richteri*)、南方火蚁 (*Solenopsis xyloni*)、红收获蚁 (*Pogonomyrmex barbatus*)、加州收获蚁 (*Pogonomyrmex californicus*)、热带大头家蚁 (*Pheidole megacephala*)、天鹅绒蚂蚁 (*Dasymutilla occidentalis*)、雄蜂 (*Bombus spp.*)、大黄蜂 (*Vespula squamosa*)、*Paravespula vulgaris*、西方黄胡蜂 (*Paravespula pennsylvanica*)、德国黄胡蜂 (*Paravespula germanica*)、斑长黄胡蜂 (*Dolichovespula maculata*)、费边胡蜂 (*Vespa crabro*)、*Polistes rubiginosa*、佛罗里达木蚁 (*Camponotus floridanus*) 及阿根廷蚁 (*Linepithema humile*)；

[0289] (9) 蟋蟀、蚱蜢、蝗虫 (直翅目)，例如，家蟋蟀 (*Acheta domestica*)、欧洲蟋蟀 (*Gryllotalpa gryllotalpa*)、东亚飞蝗 (*Locusta migratoria*)、两条带化蚱蜢 (*Melanoplus bivittatus*)、赤腿蚱蜢 (*Melanoplus femurrubrum*)、墨西哥蚱蜢 (*Melanoplus mexicanus*)、迁徙蝗 (*Melanoplus sanguinipes*)、落基山蝗 (*Melanoplus spretus*)、红翅蝗 (*Nomadacris septemfasciata*)、美洲蝗虫 (*Schistocerca americana*)、沙漠蝗虫 (*Schistocerca gregaria*)、摩洛哥戟纹蝗 (*Dociostaurus maroccanus*)、温室蟋蟀 (*Tachycines asynamor*)、塞内加尔车蝗 (*Oedaleus senegalensis*)、*Zonozelus variegatus*、*Hieroglyphus daganensis*、*Kraussaria angulifera*、*calliptamus italicus*、澳洲蝗虫 (*Chortoicetes terminifera*)，和南非的褐飞蝗 (*Locustana pardalina*)；

[0290] (10) 蛛形纲，例如，蛛形类 (螨蛛目)，例如，软蛛科、硬蛛科及疥螨科，例如，美洲花蛛 (*Amblyomma americanum*)、彩饰花蛛 (*Amblyomma variegatum*)、斑点花蛛 (*Amblyomma*

maculatum)、波斯锐喙蜱 (*Argas persicus*)、环状牛蜱 (*Boophilus annulatus*)、*Boophilus decoloratus*、微小牛蜱 (*Boophilus microplus*)、森林革蜱 (*Dermacentor silvarum*)、落基山革蜱 (*Dermacentor andersoni*)、美洲大革蜱 (*Dermacentor variabilis*)、*Hyalomma truncatum*、蓖麻硬蜱 (*Ixodes ricinus*)、*Ixodes rubicundus*、肩板硬蜱 (*Ixodes scapularis*)、澳洲东南部的硬蜱 (*Ixodes holocyclus*)、太平洋硬蜱 (*Ixodes pacificus*)、白毛钝喙蜱 (*Ornithodoros moubata*)、*Ornithodoros hermsi*、回归热钝喙蜱 (*Ornithodoros turicata*)、热带属恙虫 (*Ornithonyssus bacoti*)、耳扁虱 (*Otobius megnini*)、鸡皮刺螨 (*Dermanyssus gallinae*)、羊痒恙虫 (*Psoroptes ovis*)、褐狗壁虱 (*Rhipicephalus sanguineus*)、扇头蜱 (*Rhipicephalus appendiculatus*)、埃氏扇头蜱 (*Rhipicephalus evertsi*)、疥疮 (*Sarcoptes scabiei*)；以及结螨科类 (*Eriophyidae* spp.)，例如，*Aculus schlechtendali*、柑桔锈螨 (*Phyllocoptrata oleivora*) 及 *Eriophyes sheldoni*；细螨科类 (*Tarsonemidae* spp.)，例如，*Phytonemus pallidus* 及茶细螨 (*Polyphagotarsonemus latus*)；伪叶螨科类 (*Tenuipalpidae* spp.)，例如，紫伪叶螨 (*Brevipalpus phoenicis*)；叶螨科类 (*Tetranychidae* spp.)，例如，赤叶螨 (*Tetranychus cinnabarinus*)、神泽氏叶螨 (*Tetranychus kanzawai*)、太平洋叶螨 (*Tetranychus pacificus*)、棉花红蜘蛛 (*Tetranychus telarius*) 及二点叶螨 (*Tetranychus urticae*)、欧洲叶螨 (*Panonychus ulmi*)、印度枣柑桔叶螨 (*Panonychus citri*)、以及 *Oligonychus pratensis*；真蜘蛛目 (*Araneida*)，例如，黑寡妇蜘蛛 (*Lafroedectus mactans*)、以及褐丝蛛 (*Loxosceles reclusa*)；

[0291] (11) 蚤类 (隐翅目)，例如，猫蚤 (*Ctenocephalides felis*)、狗蚤 (*Ctenocephalides canis*)、印度鼠蚤 (*Xenopsylla cheopis*)、人蚤 (*Pulex irritans*)、穿皮潜蚤 (*Tunga penetrans*) 以及欧洲鼠蚤 (*Nosopsyllus fasciatus*)；

[0292] (12) 蠹鱼，毛衣鱼 (缨尾目)，例如，衣鱼 (*Lepisma saccharinum*) 及斑衣鱼 (*Thermobia domestica*)；

[0293] (13) 蜈蚣类 (唇足纲)，例如，蚰蜒 (*Scutigera coleoptrata*)；

[0294] (14) 马陆类 (倍足纲)，例如，千足虫 (*Narceus* spp.)；

[0295] (15) 蠼螋类 (革翅目)，例如，欧洲蠼螋 (*Forficula auricularia*)；和/或

[0296] (16) 虱 (毛虱目)，例如，头虱 (*Pediculus humanus capitis*)、体虱 (*Pediculus humanus corporis*)、阴虱 (*Phthirus pubis*)、短鼻牛虱 (*Haematopinus eurysternus*)、猪血虱 (*Haematopinus suis*)、长鼻牛虱 (*Linognathus vituli*)、小红虱 (*Bovicola bovis*)、鸡虱 (*Menopon gallinae*)、鸡体虱 (*Menacanthus stramineus*) 及小蓝牛虱 (*Solenopotes capillatus*)。

[0297] 在另一实施方式中，本公开内容的化合物或其组合物对于双翅目、半翅目、和/或鳞翅目昆虫具有杀虫活性。在另一实施方式中，本公开内容的化合物或其组合物对于鳞翅目的昆虫具有杀虫活性。在另一实施方式中，本公开内容的化合物或其组合物对于半翅目的昆虫具有杀虫活性。

[0298] 本公开内容的化合物或其组合物可通过普遍使用的方法，例如，常规的高升 (high-liter) 液压喷雾、低升液压喷雾、气吹及空中喷雾，以水性喷雾剂的形式，施用于植物叶片。稀释度及施用率是取决于所使用的装备的类型、所企求的施用方法及频率、以及配



体的施用率。喷雾槽内宜包括有其它的佐剂。此类佐剂包括：界面活性剂、分散剂、涂布剂、粘合剂、消泡剂、乳化剂、以及其它叙述于《麦克卡森乳化剂和去污剂》(Mccutcheon's Emulsifiers and Detergents)、《麦克卡森乳化剂和去污剂/功能物质》(Mccutcheon's Emulsifiers and Detergents/Functional Materials), 和《麦克卡森功能物质》(Mccutcheon's Functional Materials) (皆每年由新泽西的MC出版公司的麦克卡森分部所出版) 的类似物质。本公开内容的化合物或其组合物也可在它们的施用之前与肥料或施肥物质混合物。本公开内容的化合物或其组合物、以及固体的施肥物质也可掺合于混合或掺合装置内, 或是它们可与肥料一起合并于粒状调配物内。可使用任何相对比例的适用于受处理的作物及杂草的肥料。本公开内容的化合物或其组合物通常是占施肥组合物的5%至50%。这些组合物提供了会促进所要的植物的快速生长, 且同时控制基因表达的施肥物质。

[0299] 本文所用的“治疗有效量”是指足以治疗疾病、状况、损伤、或疾患的一个或多个症状, 或预防疾病、状况、损伤、或疾患之前进, 或是造成疾病、状况、损伤、或疾患的消退的量。例如, 就癌症的治疗而言, 一个实施方式中, 治疗有效量是指本公开内容的化合物减缓肿瘤生长的速率、减小肿瘤块、减少转移的数目、增长肿瘤进展的时间、或增加活存时间的量, 该增加活存的时间是至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、或至少约100%。

[0300] 本文所用的“杀虫有效量”是指足以控制(例如, 降低或预防昆虫的扩散, 或予以杀死)的本公开内容的化合物的量。例如, 杀虫有效量是指可诱导昆虫的过早蜕皮及死亡的本公开内容的化合物的量。

[0301] “一”是指一个/种或超过一个/种。

[0302] 本文所用的“约”包括所叙述的数目 $\pm 10\%$ 。因此, “约10”意指9至11。

[0303] 本文所用的“赋形剂”是指组合物内除了本公开内容的外的任何成份。一般而言, 赋形剂为添加至组合物内, 便于本公开内容的化合物的加工、处置、给予等等的惰性物质。可用的赋形剂包括(不局限于): 佐剂、抗黏剂、黏合剂、载体、崩散剂、填料、调味剂、颜料、稀释剂、润滑剂、滑动剂、防腐剂、吸附剂、溶剂、界面活性剂、以及甜味剂。

[0304] 常规的药用赋形剂是本领域普通技术人员所熟知的。详而言之, 本领域普通技术人员可认知到, 有种类广泛的药学上可接受的赋形剂可用于与本公开内容的化合物掺合, 包括它们列于《药物赋形剂手册》(Handbook of Pharmaceutical Excipients), 药物出版社, 第4版. (2003), 和《雷明顿: 制药科学与实践》(Remington: The Science and Practice of Pharmacy), LWW出版社, 第21版. (2005) 之内的那些。在一个实施方式中, 组合物包含一个或多个下列赋形剂: 水、Labrasol、Lauroglycol 90、Phosal 53MCT、Miglyol、**Cremophor**<sup>®</sup> EL、聚山梨醇酯80、Crillett 1HP、肉豆蔻酸异丙酯、油酸、和/或PEG400 NF。在另一实施方式中, 组合物包含一脂质。

[0305] 药学上可接受的载体包括: 填料, 例如, 糖类, 例如, 海藻糖、乳糖或蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇; 纤维素制剂和/或磷酸钙, 例如, 磷酸三钙或磷酸氢钙; 还有黏合剂, 例如, 淀粉糊, 使用, 例如, 玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙

基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、和/或聚乙烯基吡咯啉酮。视需要,可添加崩散剂,例如,前述的淀粉,还有羧甲基淀粉、交联的聚乙烯基吡咯啉酮、琼脂、或是海藻酸或其盐类(例如,海藻酸钠)。辅剂(auxiliaries)是流动调控剂及润滑剂,例如,二氧化硅、滑石、硬脂酸或其盐类(例如,硬脂酸镁或硬脂酸钙)、和/或聚乙二醇。在一个实施方式中,糖衣錠的核心具有适当的涂层,其视需要是可耐胃酸的。就此目的而言,可使用浓的糖类溶液,其可任意含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯基吡咯啉酮、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液及适当的有机溶剂或溶剂混合物。为了制造出耐胃酸的涂层,兹使用适当的纤维素制剂(例如,酞酸乙酰基纤维素或酞酸羟丙基甲基纤维素)的溶液。可将染料或颜料添加至片剂或糖衣錠涂层,例如,供识别或是俾便将活性化合物剂量的组合特征化。

[0306] 可经口使用的药制剂包括:明胶制成的压接式(push-fit)囊剂,还有明胶及可塑剂(例如,甘油或山梨糖醇)制成的软、密封囊剂。该压接式囊剂可含有呈颗粒或米颗粒形式的活性化合物,其可任意与填料(例如,乳糖)、黏合剂(例如,淀粉)、和/或润滑剂(例如,滑石或硬脂酸镁)以及非必要的安定剂混合。在一个实施方式中,该化合物是任意与安定剂一起溶于或悬浮于适当的液体,例如,脂肪油类、或液态石蜡。

[0307] 脂肪油类可包含单-、二-或三酸甘油酯类。单-、二-及三酸甘油酯类包括它们衍生自C<sub>6</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>12</sub>、C<sub>14</sub>、C<sub>16</sub>、C<sub>18</sub>、C<sub>20</sub>及C<sub>22</sub>酸类。范例的二酸甘油酯类尤其包括有:二油酸甘油酯、二棕榈酸甘油酯、以及混合的辛酸-癸酸二甘油酯类。较佳的三酸甘油酯类包括:植物油类、鱼油类、动物脂肪、氢化的植物油类、部分氢化的植物油类、合成的三酸甘油酯类、改性的三酸甘油酯类、分馏的三酸甘油酯类、中及长链三酸甘油酯类、结构三酸甘油酯(structured triglyceride)、以及它们的混合物。范例的三酸甘油酯类包括:杏仁油;巴巴苏油;琉璃苣油;黑醋栗种子油;芥菜油;蓖麻油;椰子油;玉米油;棉籽油;月见草油;葡萄籽油;落花生油;芥子油;橄榄油;棕榈油;棕榈仁油;花生油;菜籽油;红花子油;麻油;鲨鱼油肝油;大豆油;葵花子油;氢化的蓖麻油;氢化的椰子油;氢化的棕榈油;氢化的大豆油;氢化的植物油;氢化的棉籽油及蓖麻油;部分氢化的大豆油;部分氢化的大豆及棉籽油;三己酸甘油酯;三辛酸甘油酯;三癸酸甘油酯;三(十一酸)甘油酯;三月桂酸甘油酯;三油酸甘油酯;三亚麻酸甘油酯;次亚麻油酸甘油酯;三辛酸/癸酸甘油酯;三辛酸/癸酸/月桂酸甘油酯;三辛酸/癸酸/亚麻酸甘油酯;以及三辛酸/癸酸/硬脂酸甘油酯。

[0308] 在一个实施方式中,三酸甘油酯是中链三酸甘油酯,可得自商品名 LABRAFAC CC。其它三酸甘油酯包括天然油类,例如,天然植物油类,尤指分馏的椰子油类,例如,以商品名 MIGLYOL 闻名且市售,包括产物:MIGLYOL 810;MIGLYOL 812;MIGLYOL 818;及CAPTEX<sup>®</sup> 355。其它三酸甘油酯类是辛酸-癸酸三酸甘油酯类,例如以商品名MYRITOL 闻名且市售,包括MYRITOL 813产品。此外,属于此类的其它三酸甘油酯类有:CAPMUL MCT、CAPTEX<sup>®</sup> 200、CAPTEX<sup>®</sup> 300、CAPTEX<sup>®</sup> 800、NEOBEE M5及MAZOL 1400。

[0309] 包含三酸甘油酯类的药学组合物可另外包含亲脂性和/或亲水性的界面活性剂,其可在溶解时与水性溶剂形成澄清的溶液。此类界面活性剂之一是琥珀酸生育酚聚乙二醇 1000(维生素E TPGS)。此类组成的例子记载于美国专利第 6,267,985号。

[0310] 在另一实施方式中,药学上可接受的载体包含LABRASOL (Gattefosse SA),其是PEG-8辛酸/癸酸甘油酯类。在另一实施方式中,药学上可接受的载体包含 PL90G、维生素E

TPGS,和Miglyol 812N。

[0311] 本文所用的“处理/治疗(动词或名词)”意图涵盖将本公开内容的化合物或其组合物给予对象,供缓解或治疗疾病、疾患、损伤或病症的目的,包括先行性治疗(preemptive treatment)。

[0312] 本文所用的“对象”是指昆虫、植物、藻类、或动物,例如,人类或兽医动物,例如,牛、羊、猪、马、狗或猫。在一个实施方式中,对象的宿主细胞包含编码基因开关的多核苷酸,该基因开关包含了与本公开内容的化合物结合的配体结合域。

[0313] 本文所用的“目标基因”是指人们希望其表达的编码肽、蛋白质、或多肽的任何基因。

[0314] 本文所用的“基因表达”是指将DNA转录为传讯RNA(mRNA),和/或将 mRNA转译为氨基酸序列。

[0315] 本文所用的“调控基因表达”是指相对于没有与结合本公开内容的化合物的配体结合域接触下的基因表达水平,使响应将本公开内容的化合物与结合本公开内容的化合物的配体结合域相接触的基因表达水平增加。

[0316] 本文所用的“基因开关”是指肽、蛋白质、或多肽复合体,其功能在于(a)与本公开内容的化合物结合,也即,配体,以及(b)以配体依赖性的方式,调控目标基因的转录。基因开关可用于各种应用,例如,基因疗法、细胞内的蛋白质制造、基于细胞的高通量筛选检定、功能基因组学、以及转基因植物及动物体内的表征调控。

[0317] 在一个实施方式中,编码基因开关的多核苷酸是重组的多核苷酸,也即,已经通过分子生物操作进行基因改造而编码基因开关的多核苷酸。参见,例如,美国专利发明公开案号2012/0322148、2012/0185954,和2011/0059530。

[0318] 本文所用的“基因”是指一多核苷酸,其包含了编码功能分子[包括仅通过转录所产生的(例如,生物活性RNA物质)或通过转录及转译所产生的(例如,多肽)]的核苷酸。“基因”涵盖cDNA及基因组DNA核酸类。“基因”也指表达特定RNA、蛋白质或多肽的核酸片段,包括在编码序列之前以及之后的调控序列(分别为5'-非编码序列及3'-非编码序列)。“原生基因(native gene)”是指于自然界发现到的与其本身的调控序列在一起的基因。“嵌合基因”是指任何非原生基因的基因,其包含未于自然界一起发现到的调控和/或编码基因。因此,嵌合基因可包含衍生自不同来源的调控序列及编码序列、或衍生自相同来源但是以与自然界所发现的不同方式排列的调控序列及编码序列。嵌合基因可包含衍生自不同来源的编码序列和/或衍生自不同来源的调控序列。“内源基因”是指于有机体基因组内的其自然位置上的原生基因。“外来”基因或“异种”或“外源”基因是指一基因,其按理不会在宿主有机体内发现到,而是通过基因转移导入宿主有机体内。外来基因可包含插接于非原生有机体内的原生基因、或嵌合基因。“转基因”是指通过转殖程序导入基因组的基因。

[0319] 在一个实施方式中,本公开内容的化合物是以组合物的形式给予分离的宿主细胞或对象。在另一实施方式中,本公开内容的化合物是以药学上可接受的组合物形式给予分离宿主细胞或对象。

[0320] 本文所用的“与结合本公开内容的化合物的配体结合域二聚化”是指选择性的蛋白质-蛋白质相互作用。

[0321] 在一个实施方式中,在细胞基因开关测定中,基因开关效能或本公开内容的化合

物的“EC<sub>50</sub>”是：约20μM或更小、约10μM或更小、约5μM或更小、约3μM 或更小、约2μM或更小、约1μM或更小、约500nM或更小、约300nM或更小、约 200nM或更小、约100nM或更小，例如，约75nM、约50nM、约25nM、约15nM、约10nM、约9nM、约8nM、约7nM、约6nM、约5nM、约4nM、约3nM、约2nM、约1nM、约0.5nM、或更小。供测量经基因开关调控的基因表达的体外测定法的例子是本领域普通技术人员所熟知的。参见，例如，Karzenowski等，BioTechniques 39:191-200 (2005)。

[0322] 本文所用的“EC<sub>50</sub>”或“半致效浓度”为本公开内容的化合物于编码目标基因的多核苷酸表达所诱导出的经基因开关调控的变化是于特定暴露时间后表达基线水平与表达最大水平的间的半量时的浓度。

[0323] 本文所用的“与本公开化合物结合的配体结合域”是指会选择性地结合本公开内容的化合物的氨基酸序列。在本文所公开的方法中，本公开内容的化合物是结合至配体结合域，例如，蜕皮素受体配体结合域，其为配体依赖性转录活性复合体的部分，该错合物是调控编码目标基因的多核苷酸序列的表达。因此，目标基因的表达是以配体（本公开内容的化合物）依赖性的方式加以调控。

[0324] 在一个实施方式中，结合本公开内容的化合物的配体结合域，（例如，蜕皮素受体配体结合域）与另一个配体结合域（例如，视网酸X受体配体结合域）二聚化，而形成一蛋白质-蛋白质复合体。

[0325] 在一个实施方式中，目标基因的表达是以与本公开内容的化合物的浓度或剂量无关的开/关方式，受到本公开内容的化合物的调控。在另一实施方式中，目标基因的表达是以依赖浓度（或剂量）的方式，受到本公开内容的化合物的调控，也即，本公开内容的化合物的浓度（或剂量）与目标基因的基因表达水平的间有剂量-反应关系。参见，例如，US 2009/0123441。

[0326] 本文所用的“可操作地连锁”是指多核苷酸序列结合于单一多核苷酸上，而使得一者的功能受到另一者的影响。例如，当启动子能够影响一编码序列时，其与该编码序列可操作地连锁（也即，该编码序列是在该启动子的转录控制下）。编码序列可在同义（sense）或反义（antisense）位向可操作地连锁至调控序列。

[0327] 在一个实施方式中，宿主细胞是分离的宿主细胞。在一个实施方式中，“分离的”宿主细胞是指不存在于对象体内的细胞。在一个实施方式中，“分离的”宿主细胞是指于细胞培养装置或细胞培养制剂内的一个或多个宿主细胞。

[0328] 在一个实施方式中，宿主细胞是于对象体内，且该宿主细胞是通过将本公开内容的化合物或其组合物给予该对象，而与本公开内容的化合物接触。在另一实施方式中，宿主细胞是在体外与本公开内容的化合物或其组合物接触。在另一实施方式中，宿主细胞是离体地与本公开内容的化合物或其组合物接触。在另一实施方式中，宿主细胞是于人类对象体内。在另一实施方式中，宿主细胞是于动物对象体内。在另一实施方式中，宿主细胞是于植物主体内。在另一实施方式中，宿主细胞是于海藻主体内。

[0329] 在一个实施方式中，本公开内容的化合物或其组合物是给予对象。在一个实施方式中，本公开内容的化合物或其组合物是经口给予对象。在另一实施方式中，本公开内容的化合物或其组合物是非经肠给予对象。在另一实施方式中，本公开内容的化合物或其组合物是经皮下、经肌内、经静脉、经腹膜内或经肿瘤内给予。

[0330] 除了或连同前述模式的给予方法,本公开内容的化合物可添加至对象所消费的食物。在一个实施方式中,本公开内容的化合物或其组合物可与食材合并、掺合、或混合而提供一“食品”。“食材”是以其尽可能广泛的意义来使用,且包括任何形式(例如,固体、乳液、液体)的可被动物(例如,人类)所消耗的可食用物质。食品可经调配,而使得对象可与饮食一起摄取适当量的本公开内容的化合物或其组合物。在另一实施方式中,本公开内容的化合物或其组合物调配为预混料的形式,供添加于食材内。在一个实施方式中,食品或预混料包含本公开内容的化合物或其组合物、以及一种或多种脂质。

[0331] 在一个实施方式中,结合本公开内容的化合物的基因开关内的配体结合域为与本公开内容的化合物结合的H群核受体配体结合域或其突变型。在另一实施方式中,与本公开内容的化合物结合的H群核受体配体结合域选自:蜕皮素受体配体结合域、普遍存在的受体配体结合域、孤儿受体-配体结合域、NER<sup>1</sup>-配体结合域、受体交互作用蛋白质-15配体结合域、肝X受体-3配体结合域、似类固醇激素受体的蛋白质配体结合域、肝X受体配体结合域、肝X受体配体结合域、法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor)配体结合域、受体交互作用蛋白质-14配体结合域,和法尼酯衍生物受体配体结合域、或它们的突变型。

[0332] 在另一实施方式中,H群核受体配体结合域是与本公开内容的化合物结合的蜕皮素受体配体结合域或其突变型。在另一实施方式中,蜕皮素受体配体结合域选自下列与本公开内容的化合物结合的那些:节肢动物蜕皮素受体配体结合域、鳞翅目昆虫蜕皮素受体配体结合域、双翅目昆虫蜕皮素受体配体结合域、直翅目昆虫蜕皮素受体配体结合域、同翅目昆虫蜕皮素受体配体结合域及半翅目昆虫蜕皮素受体配体结合域、云杉色卷蛾(*Choristoneura fumiferana*)蜕皮素受体配体结合域、大黄粉虫(*Tenebrio molitor*)蜕皮素受体配体结合域、烟草天蛾(*Manduca sexta*)蜕皮素受体配体结合域、烟草青虫(*Heliothis virescens*)蜕皮素受体配体结合域、摇蚊(*Chironomus tentans*)蜕皮素受体配体结合域、蚕蛾(*Bombyx mori*)蜕皮素受体配体结合域、黄褐斑蝶(*Bicyclus anynana*)蜕皮素受体配体结合域、蛇眼蛱蝶(*Junonia Coenia*)蜕皮素受体配体结合域、黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)蜕皮素受体配体结合域、埃及斑蚊(*Aedes aegypti*)蜕皮素受体配体结合域、绿头苍蝇(*Lucilia Capitata*)蜕皮素受体配体结合域、铜绿蝇(*Lucilia Cuprina*)蜕皮素受体配体结合域、红头丽蝇(*Calliphora vicina*)蜕皮素受体配体结合域、地中海果实蝇(*Ceratitis Capitata*)蜕皮素受体配体结合域、东亚飞蝗(*Locusta migratoria*)蜕皮素受体配体结合域、桃蚜(*Myzus persicae*)蜕皮素受体配体结合域、招潮蟹(*Celca pugilator*)蜕皮素受体配体结合域、美洲花蜉(*Amblyomma americanum*)蜕皮素受体配体结合域、银叶粉虱(*Bemisia argentifolii*)蜕皮素受体配体结合域、黑尾叶蝉(*Nephotettix Cincticeps*)蜕皮素受体配体结合域、或它们的突变型。在另一实施方式中,该蜕皮素受体配体结合域是云杉色卷蛾(*Choristoneura fumiferana*)蜕皮素受体配体结合域,其氨基酸序列记载于美国专利公开案号2006/0100416A1。

[0333] 在另一实施方式中,蜕皮素受体配体结合域为与本公开内容的化合物结合的云杉色卷蛾(*Choristoneura fumiferana*)蜕皮素受体配体结合域的突变型。

[0334] 适当的蜕皮素受体配体结合域包括公开于,例如,下列的那些:美国专利案号7,935,510;7,919,269;7,563,879;及美国专利公开案号2006/0100416A1。

[0335] 在一个实施方式中,基因开关包含一配体结合域,其与结合本公开内容的化合物

的配体结合域二聚化。在一个实施方式中,与结合本公开内容的化合物的配体结合域二聚化的配体结合域是B群核受体配体结合域。在另一实施方式中,B群核受体配体结合域选自:视网酸X受体配体结合域、H-2区II结合蛋白质配体结合域、核受体共同调控子-1配体结合域、超气门蛋白配体结合域、2Ci核受体配体结合域、以及绒毛膜因子1配体结合域。在另一实施方式中,与结合本公开内容的化合物的配体结合域二聚化的配体结合域不是蜕皮素受体配体结合域。

[0336] 在一个实施方式中,与结合本公开内容的化合物的配体结合域二聚化的配体结合域是视网酸X受体配体结合域。在另一实施方式中,该视网酸X受体配体结合域是无脊椎动物视网酸X受体配体结合域。在另一实施方式中,该视网酸X受体配体结合域是现代视网酸X受体配体结合域。在另一实施方式中,该视网酸X受体配体结合域是视网酸X受体 $\alpha$ 异型体。在另一实施方式中,该视网酸X受体配体结合域是视网酸X受体 $\beta$ 异型体。在另一实施方式中,该视网酸X受体配体结合域是视网酸X受体 $\gamma$ 异型体。

[0337] 在另一实施方式中,该视网酸X受体配体结合域是无脊椎动物视网酸X受体配体结合域。在另一实施方式中,该视网酸X受体配体结合域是东亚飞蝗 (*Locusta migratoria*) 视网酸X受体配体结合域。

[0338] 在另一实施方式中,该无脊椎动物视网酸X受体配体结合域是非鳞翅目昆虫、非双翅目昆虫视网酸X受体配体结合域。

[0339] 在一个实施方式中,该视网酸受体配体结合域是脊椎动物视网酸X受体配体结合域、无脊椎动物视网酸X受体配体结合域、超气门蛋白配体结合域、或嵌合视网酸X受体配体结合域。

[0340] 在一个实施方式中,嵌合视网酸X受体配体结合域包含两个多肽片段,其中第一个多肽片段是来自脊椎动物视网酸X受体配体结合域、无脊椎动物视网酸X受体配体结合域、或超气门蛋白配体结合域,而第二个多肽片段是来自不同的脊椎动物视网酸X受体配体结合域、不同的无脊椎动物视网酸X受体配体结合域、或不同的超气门蛋白配体结合域。

[0341] 在另一实施方式中,嵌合视网酸X受体配体结合域公开于美国专利案号 7,531,326。

[0342] 在另一实施方式中,嵌合视网酸X受体配体结合域的第一个多肽片段包含第一个物种的视网酸X受体的螺旋1-6、螺旋1-7、螺旋1-8、螺旋1-9、螺旋1-10、螺旋1-11、或螺旋1-12,且嵌合视网酸X受体配体结合域的第二多肽片段分别包含第二个物种的视网酸X受体的螺旋7-12、螺旋8-12、螺旋9-12、螺旋10-12、螺旋11-12、螺旋12、或F区域。

[0343] 在另一实施方式中,嵌合视网酸X受体配体结合域的第一个多肽片段包含根据本公开内容的第一个物种的RXR的螺旋1-6,且嵌合视网酸X受体配体结合域的第二多肽片段包含第二个物种的视网酸X受体的螺旋7-12。

[0344] 在另一实施方式中,嵌合视网酸X受体配体结合域的第一个多肽片段包含根据本公开内容的第一个物种的视网酸X受体的螺旋1-7,且嵌合视网酸X受体配体结合域的第二多肽片段包含第二个物种的视网酸X受体的螺旋8-12。

[0345] 在另一实施方式中,嵌合视网酸X受体配体结合域的第一个多肽片段包含第一个物种的视网酸X受体的螺旋1-8,且嵌合视网酸X受体配体结合域的第二多肽片段包含第二个物种的视网酸X受体的螺旋9-12。

[0346] 在另一实施方式中,嵌合视网酸X受体配体结合域的第一个多肽片段包含第一个物种的视网酸X受体的螺旋1-9,且嵌合视网酸X受体配体结合域的第二个多肽片段包含第二个物种的视网酸X受体的螺旋10-12。

[0347] 在另一实施方式中,嵌合视网酸X受体配体结合域的第一个多肽片段包含第一个物种的视网酸X受体的螺旋1-10,且嵌合视网酸X受体配体结合域的第二个多肽片段包含第二个物种的视网酸X受体的螺旋11-12。

[0348] 在另一实施方式中,嵌合视网酸X受体配体结合域的第一个多肽片段包含第一个物种的视网酸X受体的螺旋1-11,且嵌合视网酸X受体配体结合域的第二个多肽片段包含第二个物种的视网酸X受体的螺旋12。

[0349] 在另一实施方式中,嵌合视网酸X受体配体结合域的第一个多肽片段包含第一个物种的视网酸X受体的螺旋1-12,且嵌合视网酸X受体配体结合域的第二个多肽片段包含第二个物种的视网酸X受体的F区域。

[0350] 在一个实施方式中,嵌合视网酸X受体配体结合域的第一个多肽片段是人类视网酸X受体序列,嵌合视网酸X受体配体结合域的第二个多肽片段是无脊椎动物视网酸X受体序列。在另一实施方式中,无脊椎动物视网酸X受体序列是东亚飞蝗 (*Locusta migratoria*) 视网酸X受体序列。

[0351] 在另一实施方式中,嵌合视网酸X受体配体结合域的第一个多肽片段包含人类视网酸X受体的螺旋1-8,且嵌合视网酸X受体配体结合域的第二个多肽片段包含东亚飞蝗 (*Locusta migratoria*) 视网酸X受体的螺旋9-12。

[0352] 在一个实施方式中,基因开关还包含了DNA结合域("DBD")。在另一实施方式中,DBD选自:GAL4 DBD、LexA DBD、转录因子DBD、类固醇/甲状腺激素核受体超级家族成员DBD、细菌LacZ DBD、以及酵母DBD。

[0353] 在一个实施方式中,基因开关还包含了转录活化结构域("TD")。在另一实施方式中,该转录活化结构域选自:VP16 TD、GAL4 TD、NF- $\kappa$ B TD、BP64 TD,和B42酸性TD。

[0354] 在一个实施方式中,DNA结合域、结合本公开内容的化合物的配体结合域、与结合本公开内容的化合物的配体结合域二聚化的配体结合域、以及转录活化结构域是被包含在相同多核苷酸内的多核苷酸序列所编码。

[0355] 在另一实施方式中,DNA结合域、结合本公开内容的化合物的配体结合域、与结合本公开内容的化合物的配体结合域二聚化的配体结合域、以及转录活化结构域是被包含在一个或多个分开的多核苷酸序列内的多核苷酸序列所编码。

[0356] 在另一实施方式中,DNA结合域、结合本公开内容的化合物的配体结合域、与结合本公开内容的化合物的配体结合域二聚化的配体结合域、以及转录活化结构域是被包含在两个分开的多核苷酸序列内的多核苷酸序列所编码。

[0357] 在另一实施方式中,DNA结合域及结合本公开内容化合物的配体结合域是被包含在第一个多核苷酸序列内的多核苷酸序列所编码;而且与结合本公开内容的化合物的配体结合域二聚化的配体结合域及转录活化结构域是被包含在第二个多核苷酸序列内的多核苷酸序列所编码。

[0358] 在另一实施方式中,DNA结合域及与结合本公开内容化合物的配体结合域二聚化的配体结合域是被包含在第一个多核苷酸序列内的多核苷酸序列所编码;而且与结合本公

开内容的化合物的配体结合域二聚化的配体结合域及转录活化结构域是被包含在第二个多核苷酸序列内的多核苷酸序列所编码。

[0359] 在DNA结合域、结合本公开内容的化合物的配体结合域、与结合本公开内容的化合物的配体结合域二聚化的配体结合域、以及转录活化结构域的一种或多种被包含在一个或多个分开的多核苷酸序列内的多核苷酸序列所编码的实施方式中,该一个或多个分开的多核苷酸序列是操作地连锁至一个或多个分开的启动子。在另一实施方式中,该一个或多个分开的多核苷酸序列是操作地连锁至一个或多个分开的促进组件(enhancer elements)。在另一实施方式中,该启动子(单及复数)和/或促进子(单或复数)是持续活化的(constitutively active)。在另一实施方式中,该启动子(单及复数)和/或促进子(单或复数)是组织特异性的激活子和/或促进子。

[0360] 在一个实施方式中,基因开关包含:DNA结合域、蜕皮素受体配体结合域、与结合本公开内容的化合物的配体结合域二聚化的配体结合域,和转录活化结构域。

[0361] 在另一实施方式中,基因开关包含:DNA结合域、蜕皮素受体配体结合域、视网酸X受体配体结合域,和转录活化结构域。

[0362] 在另一实施方式中,基因开关包含:DNA结合域、蜕皮素受体配体结合域、嵌合的脊椎动物/无脊椎动物视网酸X受体配体结合域,和转录活化结构域。

[0363] 在另一实施方式中,基因开关包含:含有DNA结合域(DBD)的第一个多肽以及第一个配体结合域(LBD),而且包含:含有转录活化结构域(TAD)的第二个多肽及第二个LBD。在一个实施方式中,第一个LBD是EcR配体结合域。在一个实施方式中,第一个LBD是RxR、USP、嵌合LBD、或嵌合RxR/USP LBD。在一个实施方式中,第二个LBD是EcR配体结合域。在一个实施方式中,第二个LBD是RxR、USP、嵌合LBD、或嵌合RxR/USP LBD。在一个实施方式中,DBD是Gal4 DNA结合域。在一个实施方式中,TAD是VP16转录活化结构域。在一个实施方式中,基因开关包含:含有Gal4 DNA结合域的第一个多肽以及 EcR配体结合域(LBD),而且包含:含有VP16转录活化结构域的第二个多肽及嵌合RxR/USP配体结合域。在一个实施方式中,与对应的野生型EcR多肽序列相较之下,EcR配体结合域包含一个或多个氨基酸取代。

[0364] 在另一实施方式中,基因开关包含:GAL4 DNA结合域、云杉色卷蛾蜕皮素受体配体结合域(经基因改造而含有美国专利公开案号2006/0100416A1所列出的云杉色卷蛾蜕皮素受体序列的突变型V107I及Y<sup>1</sup>27E)、嵌合的现代入/东亚飞蝗视网酸X受体配体结合域、以及VP16转录活化结构域。

[0365] “V107I”意指美国专利公开案号2006/0100416A1所列出的云杉色卷蛾蜕皮素受体序列的位置107上的缬胺酸氨基酸残基变更为异白胺酸。“Y127E”意指美国专利公开案号2006/0100416A1所列出的云杉色卷蛾蜕皮素受体序列的位置127上的酪胺酸氨基酸残基变更为谷氨酸。

[0366] 在另一实施方式中,宿主细胞还包含编码肽、蛋白质或多肽(它们的表达被基因开关所调控)的多核苷酸。与基因开关复合体结合的启动子是操作地连锁至编码肽、蛋白质或多肽(它们的表达被基因开关所调控)的多核苷酸。

[0367] 在另一实施方式中,编码肽、蛋白质或多肽(它们的表达被基因开关所调控)的多核苷酸是包含在与编码一个或多个DNA结合域、结合本公开内容的化合物的配体结合域、与结合本公开内容的化合物的配体结合域二聚化的配体结合域、以及转录活化结构域的多核



苷酸相同的多核苷酸内。此类构筑体公开于,例如,美国专利公开案号2009/0123441。

[0368] 在另一实施方式中,编码肽、蛋白质或多肽(它们的表达被基因开关所调控)的多核苷酸是包含在与编码一个或多个DNA结合域、结合本公开内容的化合物的配体结合域、与结合本公开内容的化合物的配体结合域二聚化的配体结合域、以及转录活化结构域的多核苷酸不同的多核苷酸内。

[0369] 在一个实施方式中,相较于类固醇激素,基因开关对于本公开内容的化合物更加敏感。在另一实施方式中,相较于其它的二酰基胍化合物,基因开关对于本公开内容的化合物更加敏感。

[0370] 相对于其它的配体,基因开关对于本公开内容的化合物的敏感性可轻易地于体外测定法内测定得,例如,使用报导基因(例如,萤火虫荧光素酶)的体外测定法。此类体外测定法的例子是本领域普通技术人员所熟知的。参见,例如, Karzenowski等, *BioTechniques* 39:191-200 (2005)。

[0371] 在一个实施方式中,编码基因开关的多核苷酸是包含于一载体中。在一个实施方式中,该载体选自:质体、表达载体、复制子、嗜菌体载体、黏质体 (Cosmid)、病毒载体、微脂体、带电的脂质(例如,细胞转染素 (Cytofectin))、DNA-蛋白质复合体、以及生物聚合物。

[0372] 在另一实施方式中,载体是反转录病毒载体。在另一实施方式中,载体选自:腺相关的病毒载体、痘病毒载体、杆状病毒载体、牛痘病毒载体、单纯疱疹病毒载体、EB病毒载体、腺病毒载体、双生病毒载体、以及花椰菜花叶病毒载体 (Caulimo viral vector)。

[0373] 在一个实施方式中,宿主细胞是原核宿主细胞。在另一实施方式中,宿主细胞是真核宿主细胞。在另一实施方式中,宿主细胞是免疫细胞(例如,T-细胞、B-细胞、天然杀手细胞等等)或是干细胞(例如,间叶干细胞 (MSC)、子宫内膜的衍生干细胞、子宫内膜的再生细胞等等)。

[0374] 在另一实施方式中,宿主细胞是脊椎动物宿主细胞。在另一实施方式中,宿主细胞是无脊椎动物宿主细胞。

[0375] 在另一实施方式中,宿主细胞选自:细菌细胞、霉菌细胞、酵母细胞、线虫细胞、昆虫细胞、鱼细胞、植物细胞、禽细胞、海藻细胞、动物细胞,和哺乳动物细胞。

[0376] 在另一实施方式中,宿主细胞选自:斑马鱼细胞、鸡细胞、仓鼠细胞、小鼠细胞、大鼠细胞、兔细胞、猫细胞、狗细胞、牛细胞、山羊细胞、乳牛细胞、猪细胞、马细胞、绵羊细胞、类人猿细胞、猴子细胞、黑猩猩细胞、以及人类细胞。

[0377] 在另一实施方式中,宿主细胞选自:曲菌属细胞、木霉菌属细胞、酿酒菌属细胞、毕赤酵母菌属细胞、念珠菌属细胞、汉逊氏酵母菌属细胞。

[0378] 在另一实施方式中,宿主细胞选自:集胞藻属细胞、聚球藻属 (*Synechococcus*) 细胞、沙氏杆菌属细胞、芽胞杆菌属细胞、不动杆菌属细胞、赤球菌属细胞、链霉菌属细胞、艾氏菌属细胞、假单胞菌属细胞、甲基单胞菌属细胞、甲基杆菌属细胞、产碱杆菌属细胞、集胞藻属细胞、念珠藻属细胞、硫杆菌属细胞、甲烷杆菌属细胞、以及克雷白氏杆菌属 (*Klebsiella*) 细胞。

[0379] 在另一实施方式中,宿主细胞选自:苹果细胞、阿拉伯芥细胞、珍珠粟 (bajra) 细胞、香蕉细胞、大麦细胞、豆类细胞、甜菜细胞、黑豆细胞、鸡豆细胞、辣椒细胞、小黄瓜细胞、茄子细胞、蚕豆细胞、玉米细胞、甜瓜细胞、小米细胞、绿豆细胞、燕麦细胞、秋葵细胞、黍细

胞、木瓜细胞、花生细胞、豌豆细胞、胡椒细胞、柳豆细胞、菠萝细胞、菜豆细胞、马铃薯细胞、南瓜细胞、米细胞、高粱细胞、大豆细胞、葫芦细胞、甘蔗细胞、甜菜细胞、向日葵细胞、甘藷细胞、茶叶细胞、蕃茄细胞、烟草细胞、西瓜细胞、蘑菇细胞、以及小麦细胞。

[0380] 在另一实施方式中，宿主细胞选自：仓鼠细胞、小鼠细胞、大鼠细胞、兔细胞、猫细胞、狗细胞、牛细胞、山羊细胞、乳牛细胞、猪细胞、马细胞、绵羊细胞、猴细胞、黑猩猩细胞、以及人类细胞。

[0381] 宿主细胞转殖是本领域已熟知的且可通过各种方法达成，包括（但不限于）：电穿孔法、病毒感染、质体（或载体）转染、非病毒载体媒介的转染、农杆菌媒介的转殖、粒子轰击法的类。所企求的基因的表达涉及：于适当的条件下培养转殖的宿主细胞、以及诱导转殖基因的表达。在原核细胞及真核细胞内的培养条件及基因表达规程是本领域已熟知的。采收细胞并且根据基因产物专用的规程分离出基因产物。

[0382] 此外，可选择会调节插接多核苷酸的表达，或是以所企求的特定方式改性且加工处理多肽产物的宿主细胞。不同的宿主细胞具有针对于蛋白质的转译及转译后处理及改性（例如，糖苷化、（例如，讯息序列的）切割）的特性及特定机制。可选择适当的细胞是或宿主系统以确保所表达出外来蛋白质的所企求的改性及处理。例如，细菌系统内的表达可用于产生未糖苷化的核心蛋白质产物。然而，表达于细菌内多肽可能未正确地折迭。酵母内的表达可产生糖苷化的产物。在真核细胞内的表达可增加异种蛋白质的“天然”糖苷化及折迭的可能性。此外，哺乳动物内的表达可提供一重建或构建多肽的活性的工具。再者，不同的载体 / 宿主表达系统可影响处理反应（例如，蛋白酶切割）至不同的程度。

[0383] 在一个实施方式中，宿主细胞包含二或多个正交（orthogonal）基因开关。二或多个可各别操作的基因调控系统可称为“正交”，当（a）各个特性基因开关通过其各自的配体的调节作用造成了该基因开关所调控的基因表达在量值上有可测得的变化，以及（b）该变化较宿主细胞内的所有其它基因开关表达的变化有统计上显著的不同。在一个实施方式中，各个可各别操作的基因开关系统的调控所招致的基因表达的变化是较宿主细胞内所有其它可操作基因开关大至少2 倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、50倍、70倍、100倍、200倍、300倍、400 倍或500倍。正交基因开关系统的非设限例子记述于美国发明专利号US 2002/0110861A1。

[0384] 在另一实施方式中，本公开内容的化合物或其组合物是给予对象供治疗该对象的癌症，例如，选自下列的癌症：脊椎发育不良、乳癌、前列腺癌、淋巴瘤、皮肤癌、胰脏癌、结肠癌、黑色素瘤、恶性黑色素瘤、卵巢癌、脑癌、原发性脑恶性肿瘤、头颈癌、神经胶质瘤、神经胶质母细胞瘤、肝癌、膀胱癌、非小细胞肺癌、头或颈部的恶性肿瘤、胸部恶性肿瘤、卵巢恶性肿瘤、肺部恶性肿瘤、小细胞肺部恶性肿瘤、威尔姆氏肿瘤（Wilms' tumors）、子宫颈癌、睾丸恶性肿瘤、膀胱恶性肿瘤、胰脏恶性肿瘤、胃恶性肿瘤、结肠恶性肿瘤、前列腺恶性肿瘤、生殖泌尿道恶性肿瘤、甲状腺恶性肿瘤、食道恶性肿瘤、骨髓瘤、多发性骨髓瘤、肾上腺恶性肿瘤、肾细胞恶性肿瘤、子宫内膜恶性肿瘤、肾上腺皮质部恶性肿瘤、恶性胰脏胰岛瘤、恶性类癌恶性肿瘤、绒毛膜癌、蕈状肉芽肿、恶性高血钙症、子宫颈增殖、白血病、急性淋巴球性白血病、慢性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性颗粒球性白血病、慢性颗粒球性白血病、发样细胞白血病、神经胚细胞瘤、横纹肌肉瘤、卡波西氏肉瘤（Kaposi's sarcoma）、真性红血球增多症、自发性血小板增多症、霍奇金氏症、非霍奇金氏

淋巴瘤、软组织肉瘤、间皮瘤、骨原发性肉瘤、巨球蛋白血症、以及视网膜母细胞瘤的类等等。

[0385] 在其它的实施方式中,本公开内容的化合物或其药学上可接受的盐类是给予对象,供治疗对象的与代谢有关的疾患,例如,选自下列的代谢疾患:异常血脂症、动脉粥样硬化、胰岛素抗性、糖尿病(例如,第I型糖尿病、第II型糖尿病、MODY、以及妊娠型糖尿病)、肥胖症、葡萄糖耐受不良症、肿瘤疾病、高血压、心脏疾病(其包括(但不限于):冠状动脉心脏病、中风、心脏机能不全、冠状动脉机能不全、以及高血压)、高脂血症、葡萄糖失耐、胰岛素抗性、高血糖症、高胰岛素血症、新陈代谢综合征X(或是综合征X,或是胰岛素抗性综合征,或是雷文氏综合征,或是新陈代谢心血管风险综合征)、高血压、慢性疲劳、加速的老化、退化性疾病、老化之内分泌缺乏、Gm1神经节糖苷病、莫奎欧氏症(Morquio-B disease)、克拉培氏病(Krabbe's disease)、法布瑞氏症(Fabry's disease)、高歇氏病(Gaucher's disease)、戴氏-萨克斯氏病(Tay-Sachs disease)、山多夫氏病(Sandhoff disease)、岩藻糖血症、碳水化合物代谢的疾患(例如,肝糖储积症)、氨基酸代谢的疾患(例如,苯酮尿症、枫糖浆尿病、戊二酸血症第一型)、有机酸代谢的疾患(例如,黑尿症)、脂肪酸氧化及粒腺体代谢的疾患(例如,中链酰基脱氢酶缺乏症)、卟啉代谢的疾患(例如,急性间歇性紫质沉着病)、嘌呤或嘧啶代谢的疾患(例如,勒-二氏症(Lesch-Nyhan syndrome))、类固醇代谢的疾患(例如,先天性肾上腺增生)、粒线体功能的疾患(例如,凯恩-塞瑞氏综合征(Kearns-Sayre syndrome))、以及过氧化体功能的疾患(例如,齐威格综合征(Zellweger syndrome))。

[0386] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物或其组合物是给予对象,治疗该对象的肾脏疾病。在一个实施方式中,该肾脏疾病是肾衰竭。在另一实施方式中,该肾脏疾病是慢性肾衰竭。

[0387] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物或其组合物是给予对象,治疗该对象的贫血。在一个实施方式中,该贫血是与肾脏疾病(例如,肾衰竭或慢性肾衰竭)有关的贫血。在另一实施方式中,该贫血与使用,例如,一种或多种化学治疗剂治疗的癌症疗法有关。在另一实施方式中,该贫血与高龄有关。在另一实施方式中,该贫血与肺功能受损有关。在另一实施方式中,该贫血与骨髓发育不良有关。在另一实施方式中,该贫血与放射治疗有关。在另一实施方式中,该贫血与重大疾病有关。在另一实施方式中,该贫血与心脏病有关。在另一实施方式中,该贫血并非心脏病。“心脏病”的非设限的种类有:郁血性心脏衰竭、缺氧症、绝血性心脏病、高血压性心脏病、冠状动脉疾病、末梢血管疾病以及绝血性心脏事件,例如,心肌梗塞、心脏病发作、心脏衰竭、心律不整、心肌破裂、心包炎、心因性休克、血栓、栓塞、动脉粥样硬化、以及动脉狭窄症。

[0388] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物或其组合物是给予对象,治疗该对象的自体免疫疾患,例如,选自下列的自体免疫疾患:胃酸缺乏症(Achlorhydria)、自体免疫活动性慢性肝炎、急性弥漫性脑脊髓炎、急性出血性脑白质脑炎、爱迪生氏病、 $\gamma$ 球蛋白血症(gammaglobulinemia)、无 $\gamma$ 球蛋白血症、斑秃、肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症、关节黏连性脊椎炎、抗-GBM/TBM肾炎、抗磷脂质综合征、抗合成酶综合征、关节炎、异位性过敏症、异位性皮肤炎、再生不良性贫血、自体免疫心肌病、自体免疫溶血性贫血、自体免疫肝炎、自体免疫内耳疾病、自体免疫淋巴球增生综合征、自体免疫周边神经病变、自体免疫胰脏炎、自体免疫内分泌综合征I、II和III型、自体免疫黄体激素皮肤炎、自体免疫血小板减少性紫癜症、

自体免疫眼色素层炎、巴洛病 (Balo disease) / 巴洛同心圆硬化 (Balo concentric sclerosis)、贝赛特综合征 (Behets Syndrome)、伯格氏病 (Berger's disease)、毕氏脑炎 (Bickerstaff's encephalitis)、布劳氏综合征 (Blau syndrome)、大疱性类天疱疮、卡索曼氏病 (castleman's disease)、慢性疲劳免疫不全综合征、慢性发炎去髓鞘型多发性神经病变、慢性复发性多处骨髓炎 (chronic recurrent multifocal osteomyelitis)、过敏性肉芽肿 (churg-Strauss syndrome)、疤痕性类天疱疮、乳糜泻、科氏综合征 (cogan syndrome)、冷凝集素症、补体成份2缺乏症、颅动脉炎 (cranial arteritis)、cREST综合征、克隆氏症、库欣氏综合征、皮肤白血球破裂性血管炎 (cutaneous leukocytoclastic angiitis)、恶性萎缩性丘疹病 (Dego's disease)、疱疹性皮炎、皮炎、1型糖尿病、弥漫型全身性硬皮症 (Diffuse cutaneous systemic sclerosis)、卓斯勒综合征 (Dressler's syndrome)、盘状红斑狼疮、湿疹、与着骨点发炎有关的关节炎 (Enthesitis-related arthritis)、嗜伊红球性筋膜炎、获得性水疱性表皮松解症、结节性红斑、原发性混合冷凝球蛋白血症、伊凡氏综合征 (Evan's syndrome)、进化性骨化性肌炎 (Fibrodysplasia ossificans progressiva)、纤维肌炎、纤维性肺泡炎 (Fibrosing alveolitis)、胃炎、胃肠道类天疱疮 (Gastrointestinal pemphigoid)、巨大细胞动脉炎、古巴士德氏综合征 (Goodpasture's syndrome)、格雷弗氏病 (Graves' disease)、Guillain-Barré二氏综合征 (GBS)、桥本氏脑病变、桥本氏甲状腺炎、溶血性贫血、过敏性紫斑病 (Henoch-Schonlein purpura)、妊娠疱疹、休斯氏综合征 (或抗磷脂质综合征)、低伽马球蛋白血症、自发性发炎性髓鞘脱失病、自发性肺纤维变性、自发性血小板减少性紫癜症、IgA肾病 [或伯格氏病 (Berger's disease)]、包涵体肌炎、慢性发炎性髓鞘脱失型多发性神经病变 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)、幼年型特异性关节炎、幼年型风湿性关节炎、伊顿肌无力综合征、白血球破裂性血管炎、扁平苔藓、硬化性苔藓、线状IgA病 (LAD)、路格里克氏病 (Lou Gehrig's Disease)、类狼疮性肝炎、红斑性狼疮、马基德氏综合征 (Majeed syndrome)、梅尼尔氏症、显微多血管炎、米勒费雪综合征、混合结缔组织疾病、莫加-哈伯曼二氏疾病 (Mucha-Habermann disease)、莫科-韦尔斯二氏综合征 (Muckle-Wells syndrome)、多发性骨髓瘤、重症肌无力、肌炎、嗜睡病、视神经脊髓炎 (也称为戴维克氏症)、眼瘢痕性类天疱疮、奥德氏甲状腺炎 (Ord thyroiditis)、复发性风湿症、PANDAS (与链球菌有关儿童自体免疫神经精神异常)、附肿瘤性小脑变性、附肿瘤性小脑变性、帕里罗伯格二氏综合征 (Parry Romberg syndrome)、帕索那-泰勒二氏综合征 (Parsonnage-Turner syndrome)、睫状体扁平布炎、天疱疮、寻常性天疱疮、恶性贫血、静脉旁脑脊髓炎 (Perivenous encephalomyelitis)、POEMS综合征、结节性多动脉炎、风湿性多肌痛 (Polymyalgia rheumatica)、多发性肌炎、原发性胆道肝硬化、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、坏疽性脓皮症、纯红血球发育不良、罗氏脑炎 (Rasmussen's encephalitis)、雷诺氏现象、复发性多软骨炎、雷德氏综合征 (Reiter's syndrome)、腹膜后纤维变性、风湿性关节炎、风湿热、施密特氏综合征 (Schmidt syndrome)、薛尼兹勒氏综合征 (Schnitzler syndrome)、巩膜炎、休格伦氏综合征 (Sjögren's syndrome)、脊柱关节病变、黏滞血液综合征 (sticky blood syndrome)、史帝氏症 (Still's Disease)、亚急性细菌性心内膜炎 (SBE)、苏萨克氏综合征 (Susac's syndrome)、史威特氏综合征 (Sweet syndrome)、辛登南氏舞蹈症 (Sydenham chorea)、交感性眼炎、高安氏动脉炎 (Takayasu's arteritis)、颞动脉炎、妥洛

沙-韩特二氏综合征 (Tolosa-Hunt syndrome)、横贯性脊髓炎、溃疡性结肠炎、未分化结缔组织疾病、未分化脊柱关节病变、血管炎、华格纳氏肉芽病、威尔森氏综合征 (Wilson's syndrome)、以及韦-尔二氏综合征 (Wiskott-Aldrich syndrome)。

[0389] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物或其组合物是给予对象,治疗该对象的眼部疾患,例如,选自下列的眼部疾患:青光眼,包括:隅角开放性青光眼(例如,原发性隅角开放性青光眼、色素性青光眼、以及脱落性青光眼 (Exfoliative Glaucoma)、低眼压性青光眼)、隅角闭锁性青光眼(在临床上也称之为闭锁性青光眼、狭角性青光眼、瞳孔阻滞性青光眼、以及睫状体阻滞性青光眼)(例如,急性隅角闭锁性青光眼以及慢性隅角闭锁性青光眼)、无虹膜青光眼、先天性青光眼、幼年型青光眼、水晶体诱导的青光眼 (Lens-Induced Glaucoma)、新生血管性青光眼(例如,使用由血管内皮生长因子 (VEGF) 诱饵、色素衍生的生长因子 (PDGF)、恩度史塔汀 (Endostatin)、血管抑素 (Angiostatin)、或血管抑素-1所组成的载体)、创伤后青光眼、类固醇诱导的青光眼、史特基-韦伯氏综合征青光眼、以及眼色素层炎诱导的青光眼;糖尿病性视网膜病(例如,使用由 VEGF诱饵、PDGF、恩度史塔汀、血管抑素、或血管抑素-1所组成的载体);黄斑部退化(例如,由VEGF诱饵、PDGF、恩度史塔汀、血管抑素、血管抑素-1、ATP结合匣子族A成员4所组成的载体);黄斑部退化(例如,由VEGF诱饵、PDGF、恩度史塔汀、血管抑素、血管抑素-1、ATP结合匣子族A成员4所组成的载体);脉络膜新生血管形成(例如,使用由VEGF诱饵、PDGF、恩度史塔汀、血管抑素、或血管抑素-1所组成的载体);血管渗漏;和/或视网膜水肿;细菌性结膜炎;真菌性结膜炎;病毒性结膜炎;眼色素层炎;角膜内皮堆积 (keratic precipitates);黄斑部水肿(例如,使用由VEGF诱饵、PDGF、恩度史塔汀、血管抑素、或血管抑素-1所组成的载体);人工水晶体植入后的发炎反应;眼色素层炎综合征(例如,慢性虹膜睫状体炎或慢性眼内炎);视网膜血管炎(例如,风湿性关节炎、幼年型风湿性关节炎、全身性红斑性狼疮、进行性全身性硬皮症、结节性多动脉炎、华格纳氏肉芽病、颞动脉炎、阿达曼提德-贝赛特病 (Adamantiades Bechet disease)、修格兰氏复发性多软骨炎及与HLA-B27有关的脊椎炎中所见及的);类肉瘤病;伊尔斯病 (Eales disease);急性网膜坏死;小柳-原田氏综合征 (Vogt Koyanagi Harada syndrome);眼部弓虫病;放射线视网膜病变;增生性玻璃体视网膜病变;眼内炎;青光眼(例如,炎性青光眼);视神经炎;缺血性视神经病变(例如,由同素异位NADH去氢酶单元4所组成的载体);与甲状腺有关的眼病变;眼窝假瘤;色素分散沉积综合征(色素性青光眼);巩膜炎;上巩膜炎;脉络膜病变(例如,白点综合征,包括(但不限于):急性多发性后极盾状的);视网膜病(例如,囊状黄斑部水肿、中心浆液性脉络膜视网膜病变以及疑似眼部组织浆菌病综合征(例如,神经胶细胞衍生的趋神经因子,周边素-2[Peripherin-2] 所组成的载体));视网膜血管性疾病(例如,糖尿病性视网膜病变、柯氏症 (coat's disease) 以及视网膜大动脉瘤 (retinal arterial macroaneurysm));视网膜动脉阻塞;视网膜静脉阻塞;早产儿视网膜病变;色素性视网膜炎(例如,视网膜色素专一性的65kDa蛋白质所组成的载体);家族性渗出性玻璃体视网膜病变 (FEVR);自发性息肉状脉络膜血管病变 (idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy);黄斑前膜形成 (epiretinal macular membranes) 以及白内障。

[0390] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物或其组合物是给予对象,治疗该对象的眼部疾患,其中该眼部疾患选自:青光眼、与年龄有关的湿性及干性黄斑部病变、糖尿病性视网膜病,和黄斑部水肿。

[0391] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物或其组合物是给予对象,供治疗该对象的血液疾患,例如,选自下列的血液疾患:贫血;出血及凝血疾患(例如,广泛性血管内凝固(DIC)、血友病、过敏性紫斑病、遗传性出血性血扩张症、血小板减小症(ITP,TTP)、血栓形成体质、冯威里氏病);白血病(例如,急性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病);淋巴瘤(例如,霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤);骨髓增生疾患(例如,骨髓纤维变性、真性红血球增多症、血小板过多症);血浆细胞疾患(例如,巨球蛋白血症,未明意义单株免疫球蛋白增生症(monoclonal gammopathies of undetermined significance),多发性骨髓瘤);脾脏疾患;白血球疾患(例如,嗜碱性疾患、嗜伊红性疾患、淋巴球减少症、单核球疾患、嗜中性白血球减少症、嗜中性白血球增多症);血栓症;深层静脉栓塞(DVT);血色素沉着病;经血过多症;镰形血球贫血症;以及地中海型贫血症。

[0392] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物或其组合物是给予对象,供治疗该对象的神经性疾患,例如,选自下列的神经性疾患:高歇氏病(Gaucher disease);帕金森氏症;阿耳兹海默氏症;肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS);多发性硬化(MS);杭丁顿氏症;富来德瑞克氏共济失调症;轻度智能障碍;淀粉样脑血管病变;帕金森氏综合征;路易体病;额颞叶失智症(FTD);多重神经系统萎缩症(MSA);进行性核上眼神经麻痹症;及动作障碍(包括动作失调、脑性麻痹、舞蹈指痉症、肌肉紧张不足、妥瑞氏症、核黄疸)与震颤疾患;以及脑白质营养性障碍(包括:肾上腺脑白质病、异染性白质失养性、康纳丸氏病(Canavan disease)、亚历山大氏病、家族性脑中叶硬化症);神经元蜡样脂褐质储积症;毛细血管扩张性失调;雷特氏综合征; $\alpha$ -突触核蛋白病(例如,路易体病、多重神经系统萎缩症、髓素异常表象(Hallervorden-Spatz disease)、或额颞叶失智症);尼曼匹克症C型(NPCD);第一型、第二型,和第三型脊髓小脑失调症;以及齿状红核苍白球肌萎缩症(DRLPA)。

[0393] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物或其组合物是给予对象,供治疗该对象的肺疾患,例如,选自下列的肺疾患:气喘、肺扩张不全、支气管炎、COPD(慢性阻塞性肺疾病)、肺气肿、肺癌、间皮瘤、肺炎、石棉肺病、曲菌瘤、曲菌病、急性侵入型曲菌病、支气管扩张症、阻塞性支气管炎性有机化肺炎(bronchiolitis obliterans organizing pneumonia;BOOP)、嗜伊红肺炎、坏死性肺炎、胸膜积水(pleural effusion)、尘肺症、气胸、肺放线菌病、肺泡蛋白质沉着症、肺炭疽、肺动脉畸形、肺纤维变性、肺栓塞、肺组织细胞增生症X(嗜伊红性肉芽肿)、肺循环血压过高、肺水肿、肺出血、肺奴卡菌病、肺结核病、肺静脉闭塞病、类风湿性肺疾、类肉瘤病、放射性纤维化、过敏性肺炎、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、婴儿呼吸窘迫综合征、自发性肺纤维变性、自发性间质性肺炎、淋巴血管平滑肌肉增生症、肺部兰格罕氏细胞组织球增生症、肺泡蛋白质沉着症、鼻窦炎、扁桃腺炎、中耳炎、咽炎、喉头炎、肺部错构瘤、游离肺、先天囊肿性腺瘤样畸形(CCAM)、以及囊肿纤维化症。

[0394] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物或其药学组合物是给予对象,供治疗该对象的风湿性疾患,例如,选自下列的风湿性疾患:全身性黄斑性狼疮、皮炎、硬皮症、全身坏死性动脉炎、皮肤坏死性小静脉炎、风湿性关节炎、休格伦氏综合征、雷诺氏现象、雷德氏综合征、关节炎、牛皮癣性关节炎、血清阴性脊椎关节病变、休格伦氏综合征、全身性硬化症、皮炎/多发性肌炎、混合结缔组织疾病、以及关节黏连性脊椎炎。

[0395] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物或其组合物是给予对象,供治疗该对象

的感染症,例如,选自下列的感染症:霉菌病,例如,皮癣菌病(例如,发癣菌病、钱癣或圆癣感染)、香港脚、甲沟炎、变色糠疹、红癣、擦疹、霉菌性尿布疹、念珠菌性阴唇炎、念珠菌性龟头炎、外耳炎、念珠菌症(皮肤及黏膜皮肤)、慢性黏膜念珠菌症(例如,鹅口疮及阴道念珠菌症)、隐球菌病、地丝菌症、毛芽胞菌病、曲菌病、青霉菌病、新月霉菌病、接合霉菌感染症(zygomycosis)、孢子丝菌病、产色霉菌病、球霉菌病、组织浆菌病、芽生菌病、巴西副球霉菌病、假霉样真菌病(pseudallescheriosis)、足菌肿、霉菌病角膜炎、耳霉菌病、肺囊虫病,和霉菌菌血症;不动杆菌感染症(*Acinetobacter* infections);放线菌症;非洲昏睡病;AIDS(获得性免疫不全综合征);阿米巴症;边虫病;炭疽;溶血隐血杆菌感染症;阿根廷出血热(Argentine hemorrhagic fever);蛔虫病;曲菌病;星状病毒感染;焦虫病;仙人掌杆菌感染症;细菌性肺炎;细菌性阴道炎(BV);类杆菌感染症;纤毛虫症;贝利斯蛔虫感染症(*Baylisascaris* infection);BK病毒感染;黑色毛干结节病(*Black piedra*);人芽囊原虫感染症;螺旋体感染症;肉毒杆菌中毒(以及婴儿肉毒杆菌中毒);巴西出血热;布氏杆菌病(*Brucellosis*);伯克霍德氏菌感染症(*Burkholderia* infection);布如里氏溃疡;杯状病毒感染(诺罗病毒及沙波病毒);念珠菌病;猫抓病;蜂巢组织炎;查加斯氏病(美洲锥虫病);下疳;水痘;披衣菌病;霍乱;产生霉菌病;中华肝吸虫病;困难梭状芽孢杆菌;球霉菌症;科罗拉多壁虱热(CTF);普通感冒(急性病毒鼻咽炎;急性鼻炎);贾库氏病(CJD);隐球菌病;隐孢子虫病;皮肤幼虫移行症(CLM);登革热;双核阿米巴病(*Dientamoebiasis*);白喉;裂头绦虫病;裂头绦虫病;龙线虫病;伊波拉病毒出血热;包虫病;艾利希氏体症;蛲虫病(蛲虫感染症);肠球菌感染症;肠病毒感染症;流行性斑疹伤寒;感染性红斑;猝发疹(*Exanthema subitum*);姜片吸虫病;肝蛭症;致死性家族性失眠症(FFI);丝虫病;细梭菌感染症;气疽症(梭菌性肌坏死);地丝菌症;格斯特曼-史卓斯勒-史茵克综合征(GSS);梨形鞭毛虫鼻疽;颌口虫病;淋病;腹股沟肉芽肿(朵诺帆氏菌病);A群链球菌感染症;B群链球菌感染症;流行性感嗜血杆菌;手足口病(HFMD);汉他病毒肺综合征(HPS);幽门螺旋杆菌感染症;溶血性尿毒综合征(HUS);肾症候性出血热(HFRS);A型、B型、C型、D型、E型肝炎;单纯疱疹;组织浆菌病;十二指肠虫感染症;人类博卡病毒感染(*human bocavirus* infection);人类尤温艾利希氏体症;人颗粒球性边虫病(*Human granulocytic anaplasmosis*) (HGA);人颗粒球性边虫病(*Human granulocytic anaplasmosis*) (HGA);人单核球艾利希氏体症;人类乳突病毒(HPV)感染症;人类副流行感冒病毒感染症;膜样条虫病;EB病毒感染性单核血球病(Mono);流行性感(流);等孢子虫病;川崎病;角膜炎;金革氏杆菌感染症;库鲁病;赖萨热;退伍军人病(*Legionnaires' disease*);退伍军人病(庞蒂亚克热);莱什曼病;痲疯;钩端螺旋体病;李氏菌病;莱姆病(莱姆回归热);淋巴丝虫病(象皮病);淋巴球性脉络丛脑膜炎;疟疾;马堡出血热(MHF);麻疹;类鼻疽(惠特穆尔氏病);脑膜炎;流行性脑脊髓膜炎;偏殖器吸虫病;微孢子虫病;传染性软疣(MC);流行性腮腺炎;鼠斑疹伤寒(地方性斑疹伤寒);霉浆菌肺炎;足菌病;蝇蛆病;新生儿结膜炎(新生儿眼炎);(新)变种贾库氏症((*nvCJD*),*nvCJD*);奴卡菌病;蟠尾丝虫病(河盲症);巴西副球霉菌病(南美芽生菌病);肺吸虫病;巴氏杆菌症;头虱病(头虱);体虱病(体虱);阴虱病(阴虱,蟹虱);骨盆发炎性疾病(PID);百日咳(兽音咳);鼠疫;肺炎链球菌感染症;肺囊虫肺炎(PCP);肺炎;脊髓灰质炎;脊髓灰质炎;普氏菌感染症(*Prevotellainfection*);原发性阿米巴脑膜脑炎(PAM);进行性多灶性白质脑病;鸚鵡病;Q热;狂犬病;鼠咬热;呼吸道融合病毒感染;鼻芽孢虫病;鼻病毒感染;立克次体感染;立克次



体痘;裂谷热(RVF);落矶山斑点热(RMSF);轮状病毒感染;德国麻疹;沙门氏杆菌病;SARS(严重急性呼吸道综合征);疥癣;血吸虫病;败血症;志贺杆菌病(杆菌性痢疾);带状疱疹(Herpes zoster);天花(Variola);孢子丝菌病;葡萄球菌性食物中毒;葡萄球菌感染;类圆虫病;梅毒;绦虫病;破伤风(Lockjaw);须癣(须部发癣菌病);发癣(头皮癣);钱癣(身体的癣);股癣(股部发癣菌病);手癣(手部的癣);黑癣;甲癣(假霉菌病);花斑癣(变色糠疹);蛔虫病(内脏性幼虫移行病(VLM));弓虫病;旋毛虫症;滴虫病;鞭虫症(鞭虫感染);结核病;兔热病;解尿支原体感染(Ureaplasma urealyticum infection);委内瑞拉马脑炎;委内瑞拉出血热;病毒性肺炎;西尼罗河热;白色毛干结节病(白癣);假性结核病耶氏杆菌感染;耶氏菌症;黄热病;以及接合霉菌感染症。

[0396] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物或其组合物是给予对象,供治疗对象的血管性水肿。在另一实施方式中,该血管性水肿是遗传性血管性水肿。

[0397] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物或其组合物是给予对象,治疗对象的选自下列的疾病、状况或疾患:败血症、高凝血状态、肺功能不良、低血氧、出血性胰腺炎、心肌梗塞、肺移植、创伤、热伤害以及血管渗漏。

[0398] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物或其组合物是给予对象,供治疗对象的疾病、状况或疾患,其中微血管增渗素的抑制可提供治疗上有利的效果。此类疾病、状况或疾患的例子包括(但不局限于)接触系统的疾病、状况或疾患。参见,例如,Shariat-Madar等,Innate Immunity,第10卷,第1期,3-13(2004)和FriCk,等,EMBO J.,(2006) 25,5569-5578(2006)。在另一实施方式中,本公开内容的化合物或其组合物是给予对象,供治疗对象的选自下列的疾病、状况或疾患:粥样动脉栓塞症、冠状动脉疾病、阿耳兹海默氏症、炎症性肠道疾病(例如,克隆氏症)、血管渗漏、急性呼吸窘迫综合征及舒缓肽所媒介的发炎。

[0399] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物或其组合物是给予对象,供治疗疾病、状况或疾患,其中舒缓肽B2受体的抑制可提供治疗上有利的效果。在另一实施方式中,本公开内容的化合物或其组合物是给予对象,治疗该对象的选自下列的疾病、状况或疾患:肾小球硬化、阿耳兹海默氏症、脑水肿、血管渗漏、急性呼吸窘迫综合征、疼痛、发炎、创伤、烫伤、中风、过敏症、以及心血管疾病。

[0400] 在另一实施方式中,本公开内容的化合物或其组合物是给予对象,治疗对象的传染病,例如,选自下列的传染病:牛呼吸道疾病、猪呼吸道疾病、禽流感、家禽传染性支气管炎、牛海绵状脑病变、犬莱什曼病、慢性消耗性病、人类免疫不全病毒(HIV)、肝炎、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、猪瘟、包囊虫病、地方性肺炎、FIP、口蹄疫、肺腺瘤病、梅迪-威司病、动物的乳腺炎、狗小孢霉、羊痘(动物疾病)、小反刍兽疫、痘病、鹦鹉喙羽病、狂犬病、地中海热(布氏杆菌病)或波型热或波动性热、马耳他热、传染性流产、地方性流产、沙门杆菌食物中毒、肠副伤寒样症状(enteric paratyphosis)、杆菌性痢疾、假性结核病、瘟疫、疫热(pestilential fever)、结核病、弧菌、回旋病、魏氏病(钩端螺旋体病)或犬钩端螺旋体病、出血性黄疸(出血性黄疸螺旋体)、酪农热(dairy worker fever)(牛钩端螺旋体)、回归热、壁虱引起的回归热、螺旋体热、樊冈柏热(vagabond fever)、饥谨热(famine fever)、莱姆关节炎、班沃斯氏综合征(Bannworth's syndrome)[利姆病(lime disease)]、壁虱所引起的脑膜多发性神经炎、移行性慢性红斑、弧菌症、大肠菌感染症(Colibacteriosis)、大肠菌素血症、白痢、猪的肠水肿病、肠副伤寒样症状、葡萄球菌食物中毒、葡萄球菌肠胃炎、



犬冠状病毒 (CCV) 或犬小病毒肠炎、猫传染性腹膜炎病毒、猪传染性胃肠炎 (TGE) 病毒、豪氏红口病 (ERMD)、传染性造血器官坏死病 (IHN)、猪放线杆菌 (嗜血杆菌) 胸膜肺炎、汉生氏病、链丝菌病、绵羊霉菌性皮肤病、伪鼻疽、威特摩尔病 (Whitmore's disease)、弗朗西斯病 (Francis' disease)、鹿蝇热、兔热病、大原病 (O'Hara disease)、链杆菌热、黑弗丘热 (Haverhill fever)、流行性关节炎性红斑、鼠咬热、输送热、出血性败血症、鹦鹉病、鹦鹉热、披衣菌症、北美芽生菌病、美洲芽生菌病 (Chicago disease)、芽生菌病、猫抓热、良性淋巴网织细胞增多症、良性非细菌性淋巴腺炎、细菌性血管瘤病、杆菌性肝紫斑症、Q热 (Query fever)、巴尔干流感 (Balkan influenza)、巴尔干流行性感冒 (Balkan gripe)、屠宰场热、壁虱热、立克次体肺炎 (pneumorickettsiosis)、美洲壁虱斑疹伤寒、壁虱所引起的斑疹伤寒热、水疱性立克次体症、立克次体痘疹热 (Kew Gardens Spotted Fever)、蚤媒斑疹伤寒热、地方性斑疹伤寒热、鼠斑疹伤寒、钱癣、皮癣菌病、圆癣、发癣菌病、小芽胞菌病、股癣、香港脚、申克氏丝孢子菌、双样真菌、隐球菌病及组织浆菌病、良性表皮猴痘、BEMP、猿猴疱疹病毒、猿猴B疾病 (SimianB Disease)、委内瑞拉马脑炎、C型嗜眠性脑炎、黄热病、呕吐含血症状、汉他病毒肺综合征、韩国出血热、流行性肾病、流行性出血性热、出血性肾变性肾炎、淋巴球性脉络丛脑膜炎、加州脑炎/克罗斯脑炎 (La Crosse encephalitis)、非洲出血热、绿色猴病、恐水病、狂犬病 (Lyssa)、传染性肝炎、流行性肝炎、流行性黄疸、红疹、麻疹、猪及马流行性感冒、鸡瘟、新城病、焦虫病、弓虫病、非洲睡眠病、刚比亚锥虫病、罗德西亚锥虫病、查加斯氏病 (Chagas' s Disease)、查加斯-马萨病 (Chagas-Mazza Disease)、南美锥虫病、溶组织阿米巴、肠纤囊虫病、隐孢子虫病、梨形鞭毛虫病、皮肤莱什曼病：胶工溃疡 (Chiclero ulcer)、黏膜莱什曼病、匹安伯尔斯病 (pianbols)、右他病 (uta)，和横痃 (buba) (在美洲)；东方疮、东方疔 (Aleppo boil) (在旧世界)；巴格达疔、德里疔、包鲁溃疡、内脏莱什曼病：黑热病、微孢子虫病、胃线虫症、旋毛虫症、广东住血线虫症 (Angiostrongylosis)、嗜伊红性脑膜炎或脑膜脑炎 (广东住血线虫)、腹部广东血线虫症 (广东住血线虫)、钩虫病、美洲钩虫病、十二指肠虫病、毛细线虫病、马来丝虫病、蛔虫症、结节线虫病、粪小杆线虫病、毛样线虫症、蛔虫症、裂头绦虫病、幼裂头绦虫病 (Sparganosis)、胞虫症 (Hydatidosis)、胞虫囊病 (Hydatid Disease)、颗粒性包生条虫病、囊性胞虫囊病 (Cystic hydatid disease)、绦虫感染 (Tapeworm Infection)、以及血吸虫病。

[0401] 在其它的实施方式中，本公开内容的化合物或其组合物是给予对象，治疗对象之下列疾病：慢性肾脏疾病、骨关节炎、肿瘤、病毒性上呼吸道感染、猫血浆细胞口炎、猫嗜伊红性肉芽肿、猫白血病病毒感染、犬瘟热感染、全身性霉菌感染、心肌病、以及黏多糖病VII。

[0402] 在本公开内容的方法中，基因开关调控编码肽、蛋白质、或多肽的多核苷酸的表达。在一个实施方式中，基因开关调控多核苷酸的表达，该多核苷酸编码对于对象 (例如，人类) 的疾病、状况或疾患的治疗具治疗价值的肽、蛋白质、或多肽。在另一实施方式中，该目标肽、蛋白质、或多肽选自：Her-2/neu (ERBB2/C-erbB-2)、骨钙化素、基质溶素-1、前列腺特异抗原、人类钠-碘同向运输蛋白、H<sub>19</sub>、IF-1、IGF-2、胸腺素β15、T细胞因子、软骨衍生的视网酸敏感蛋白质、摄护腺蛋白酶 (Prostasin)、端粒酶催化亚基、周期蛋白-A、中期因子 (midkine)、C-erbB-2、前列腺特异性的膜抗原、p51、端粒酶RNA、前列腺酸性磷酸酶 (prostatic acid phosphatase)、PCA3dd3、DF3/MUC<sub>1</sub>、hex II、环氧合酶-2、超PSA、skp2、PRL-3、CA125/M17S2、IAI.3B、CRG-L2、TRPM4、RTVP、TARP、端粒反转录酶、A4淀粉样蛋白、淀

粉样 $\beta$ -蛋白前驱物、阿耳兹海默氏症A4淀粉样蛋白之前驱物、神经肽FF、内质网压力组件 (endoplasmic reticulum stress elements)、尿皮质素II (urocortin II)、酪胺酸羟化酶、补体因子 3 (Complement factor 3)、血清类淀粉A3 (serum amyloid A3)、基质金属蛋白酶的抑制剂-3 (TIMP-3)、p75肿瘤坏死因子受体、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、TRPM4、RTVP、TARP、端粒反转录酶、A4淀粉样蛋白、淀粉样 $\beta$ -蛋白前驱物、阿耳兹海默氏症A4淀粉样蛋白之前驱物、神经肽FF、内质网压力组件 (endoplasmic reticulum stress elements)、尿皮质素II (urocortin II)、酪胺酸羟化酶、补体因子3 (Complement factor 3)、血清类淀粉A3 (serum amyloid A3)、基质金属蛋白酶的抑制剂-3 (TIMP-3)、p75肿瘤坏死因子受体、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、过氧化体增殖因子活化受体 (peroxisome proliferator activated receptor)/IIA-1非胰脏分泌的磷脂酶A2、SOCS-3、SR-BI、Ob、位置-1蛋白酶、TIGR、VL30、兴奋性氨基酸转运蛋白-2、MDTS9、LIM、二氢吡咯5-羧酸环原酶、SIM2、Bax、Fas、bbC3、PINK-1、肌钙蛋白T、myoD、肌动蛋白、平滑肌22 $\alpha$ 、Utrophin、肌肉生长抑制素 (Myostatin)、平滑肌肌凝蛋白重链、心脏锚蛋白重复蛋白质 (Cardiac ankyrin repeat protein)、MLP、平滑肌特异性蛋白 (Smoothelin)、MYBPC<sub>3</sub>、Ta1 $\alpha$ -微管蛋白、细胞间黏着分子-4 (ICAM-4)、 $\gamma$ -氨基丁酸类型A受体 $\beta$ 1亚基、神经性烟碱乙酰胆碱受体 $\beta$ 2-亚基、早老素-1 (presenilin-1)、钙-携钙蛋白依赖性激酶II $\alpha$ 、CRF2 $\alpha$ 受体、神经生长因子、GLP-2受体、I型转氨酶、K14、硬脂酰基-CoA去饱和酶、Megsin、泌乳素、GDF-9、PSP94、NRL、NGAL、长乳清酸性蛋白 (long whey acidic protein)、与乳有关的类淀粉蛋白A (mammary associated amyloid A)、内皮素-1、Serglycin、血小板-内皮细胞黏着分子 (PEcAM-1)、Tie受体酪胺酸激酶 (Tie receptor tyrosine kinase)、KDR/flk-1、Endoglin、CCR<sup>5</sup>、CD11d、血小板糖蛋白IIb、前内皮素原-1 (preproendothelin-1)、介白素-18结合蛋白、CD34、Tec酪胺酸激酶 (Tec tyrosine kinase)、MLH<sub>1</sub>、MSH<sub>2</sub>、MSH<sub>6</sub>、PMS1、APC、LEF-1、F2受体、TGF- $\beta$ II型受体、EYA4、PCA3、K2、PROST 03、PCAM-1、PCADM-1、PCA3dd3、PCAV、PACP、ATB0、CSA-1、SYG972、Urb-Ctf、BCU399、TBX<sup>2</sup>、Cyr61、DIAPH<sub>3</sub>、BEHAB、IL-8、BLSA、BP1、DAP-激酶、HOXA9、ARP、Nbk、CD43、 $\beta$ 7-hCG、 $\beta$ 6-hCG、 $\beta$ 6e-hCG、 $\beta$ 5-hCG、 $\beta$ 8-hCG、 $\beta$ 3-hCG、MTA1s、O1d-35、O1d-64、LAGE-1、CIF150/hTAFII150、P65肿瘤胚蛋白质、端粒酶、CYP1B1、14-3-3 $\sigma$ 、NES1、CAR-1、HMG1、MAG、ELL2、Ephrin B2、WAF1、CIF130、C35、BMP2、BUB3、聚合酶 $\kappa$ 、EAG1、EAG2、HMG I、HLTF、Barx2、Pp 32r1、BMP4、TS10q23.3、核纺锤体有关的蛋白质、PFTAIRES、SEMA3B、MOGp、Fortilin、IGFBP-3、PolyhomeotiC 2、PNQALRE、SCN5A、miR<sup>15</sup>、miR<sup>16</sup>、Headpin、PA0h1/SMO、Hippo、Mst2、PSMA-like、JAB1、NF-AT、P28ING5、MTG16、ErbB-2、HDAC<sub>9</sub>、GPBP、MG20、KLF6、ARTS1、DoCk 3、Annexin 8、MH<sub>15</sub>、DELTA-N p73、RapR6、StarD10、Ciz1、HLJ1、RapR7、A34、Sef、Killin、SGA-1M、TGF $\beta$ II型受体、与GCA有关的基因、PRV-1、Vezf1、MLP、VEGI、PRO<sub>256</sub>、AOP2、Remodelin、磷酸二酯酶4D、前列腺素受体亚型EP3、CARP、HOP、PLTP、UCP-2、FLJ11011、Codanin-1、抗胰岛素蛋白 (Resistin)、Archipelin、Neuronatin、Ncb5or、7B2、PTHrP、PEX、KChIP1、SLIT-3、CX<sup>3</sup>CR<sup>1</sup>、SMAP-2、IC-RFX、E2IG4、UCP2、Ob受体、Ob、Dp1、NRG-1、突触蛋白III (Synapsin III)、NRG1AG1、AL-2、脯胺酸去氢酶、MNR<sup>2</sup>、ATM、Ho-1、CON202、Ataxin-1、NR<sup>3B</sup>、NIPA-1、DEPP、肾上腺髓素、CsdA、Inf-20、EOPA、SERT、FRP-1、血清类淀粉A、BMP2、BMPr<sup>1A</sup>、ACLP、似抗胰岛素蛋白的分子 $\beta$ 、Dlg5、TRANCE、Matrilin-3、Synoviolin、HIV LTR、SHIVA、EBI 1、EBI 2、EBI 3、NM23、Eps8、 $\beta$ -10、发囊生长因子、角膜锁链蛋白、GCR9、Bg、FGF23、BBSR、MIC-1、MIA-

2、IL-17B、产生甲酰基甘氨酸的酶、LPLA2、CXCL10、HFE2A、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10R DN或其亚基、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、IL-24、IL-27、GM-CSF、IFN- $\gamma$ 、IFN- $\gamma$ 、IFN- $\alpha$ 1、IFN $\alpha$ 2、IL-15-R- $\alpha$ 、CCL3 (MIP-<sup>1a</sup>)、CCL5 (RANTES)、CCL7 (MCP3)、XCL1[淋巴细胞趋化蛋白 (lymphotactin)]、CXCL1 (MGSA- $\alpha$ )、CCR7、CCL19 (MIP-<sup>3b</sup>)、CXCL9 (MIG)、CXCL10 (IP-10)、CXCL12 (SDF-1)、CCL21 (6Ckine)、OX<sup>4</sup>0L、4-1BBL、CD40、CD70、GITRL、LIGHT、b-防御素 (b-Defensin)、HMGB1、Flt3L、IFN- $\beta$ 、TNF- $\gamma$ 、dnFADD、BCG、TGF- $\gamma$ 、PD-L1 RNAi、PD-L1反义寡核苷酸、TGF $\beta$ RII DN、ICOS-L、S100、CD40L、p53、存活素 (survivin)、p53-存活素融合体 (p53-survivin fusion)、MAGE3、人脑髓鞘碱性蛋白 (myelin basic protein)、PSA及PSMA。

[0403] 在另一实施方式中,该目标肽、蛋白质、或多肽是毛状神经营养因子 (Ciliary neurotrophic factor)、血管新生抑制蛋白 (vasohibin)、IL-10、红血球生成素、VEGF trap、或PDGF。

[0404] 在另一实施方式中,该目标肽、蛋白质、或多肽是JUN-激酶抑制剂、凡索因槲 (vasoinhibin)、EPO、或CTNF。

[0405] 在另一实施方式中,基因开关对编码IL-12或其亚基的多核苷酸的表达进行调控。在另一实施方式中,该IL-12或其亚基是人类IL-12或其亚基。

[0406] 在另一实施方式中,基因开关对编码C<sub>1</sub>酯酶抑制剂 (例如,人类C<sub>1</sub>酯酶抑制剂)、血管舒缓素抑制剂 (kallikrein inhibitor)、或舒缓肽B2受体拮抗剂的多核苷酸的表达进行调控。

[0407] 血管舒缓素抑制剂的例子包括 (但不限于):艾卡伦肽 (ecallantide) 以及它们列于美国专利公开案号2010/0034805、2009/0264350、2009/0234009、2008/0221031、2007/0213275、2006/0264603及2005/0089515中的血管舒缓素抑制剂。

[0408] 舒缓肽B2受体拮抗剂的例子包括 (但不局限于):黑洛矾司丁 (helokinstatin) 及抗-舒缓肽B2受体抗体。黑洛矾司丁的氨基酸序列是记载于Kwok,H.F.等, Peptides 29I 65-72 (2008)。抗-舒缓肽B2受体抗体的非设限例子叙述于Alla,S.A. 等, J.Biol.Chem.271:1748-1755 (1996)。

[0409] 在另一实施方式中,基因开关对于编码IL-12或其亚基的多核苷酸的表达进行调控,供治疗对象 (例如,人类) 的癌症,例如,黑色素瘤。

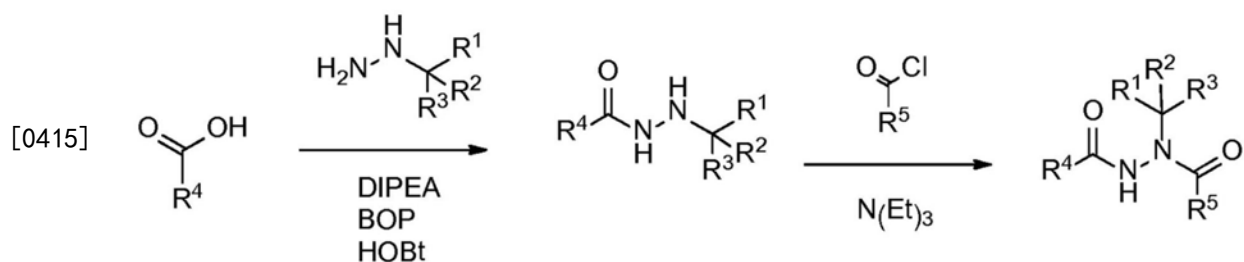
[0410] 在另一实施方式中,多核苷酸编码 (a) 基因开关,其包含:GAL4 DNA结合域、具有突变型V107I及Y<sup>1</sup>27E的云杉色卷蛾蜕皮素受体配体结合域 (相对于美国专利公开案号2006/0100416A1所列出的云杉色卷蛾蜕皮素受体序列)、由现代人RXR的螺旋1-8及东亚飞蝗RXR的螺旋9-12所组成的嵌合RXR配体结合域、VP16转录活化结构域,以及 (b) 人类IL-12;且当基因开关内的蜕皮素受体配体结合域是结合本公开内容的化合物时,被多核苷酸所编码的基因开关调控人类 IL-12的表达。在其它的实施方式中,多核苷酸是给予患有癌症 (例如,黑色素瘤) 的对象。多核苷酸可以于药学上可接受的载体内、或包含在免疫细胞 (例如树突细胞) 内的方式,进行瘤内给予。在一个实施方式中,多核苷酸是在本公开内容的化合物或其组合物给予之后,给予对象。在另一实施方式中,本公开内容的化合物或其组合物是在多核苷酸的给予之后,给予对象。例如,本公开内容的化合物或其组合物可在相对于多核苷酸给予对象当天的第-1、0、+1、+2、+3、+4、+5、+6、+7天,给予对象。

[0411] 在另一实施方式中,基因开关对于编码下述的多核苷酸的表达进行调控:转录因子,例如,GATA-1、GATA的同伴(FOG-1)、EKLF(一种Krupple样转录因子)、p45/核因子-类红血球2(nuclear factor-erythroid 2)(NF-E2)、干细胞白血病(SCL)或T细胞急性淋巴性白血病-1(T-cell acute lymphocytic leukemia-1)、OCT4、或Sry有关的高迁移率蛋白转录因子(Sry-related high-mobility group box transcription factor)(Sox6);或是生长因子,例如,IGFII、bFGF、Flt3、干细胞因子(SCF)、血小板生成素(thrombopoietin)(TPO)、骨形成性蛋白质4(BMP4)、重组人类血管内皮生长因子(VEGF-A165)、介白素-3(IL-3)、介白素-6(IL-6)、或介白素-11(IL-11)、或是红血球生成素;用于对象,供再生医学的用,例如,造血干细胞、造血前趋细胞(progenitor cells)、或血液制药过程中所诱导的多能干细胞的分化、转分化、重新编程、自我更新、或是增殖,也即红血球细胞或其它血液产物的制造。

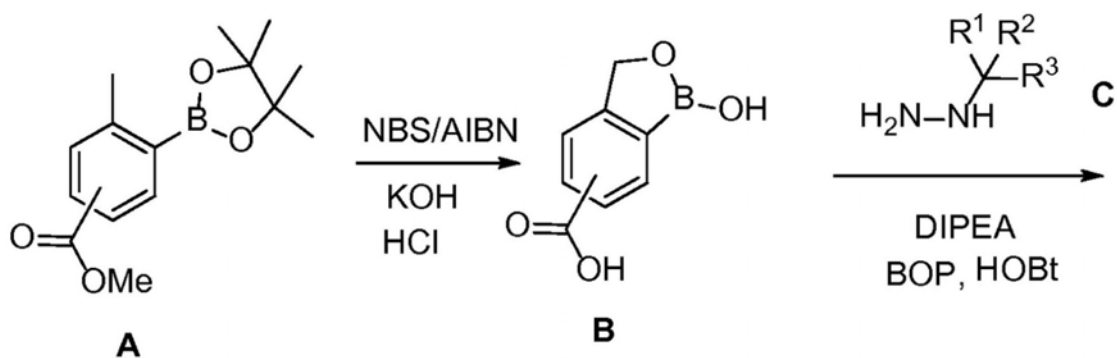
[0412] 通用合成方法

[0413] 本公开内容的化合物是基于本公开内容,使用本领域普通技术人员已知的方法(参见,例如,美国专利案号8,076,517、7,456,315、7,304,161,和6,258,603),和/或通过下文的通用流程中所例示的方法,制备得的。

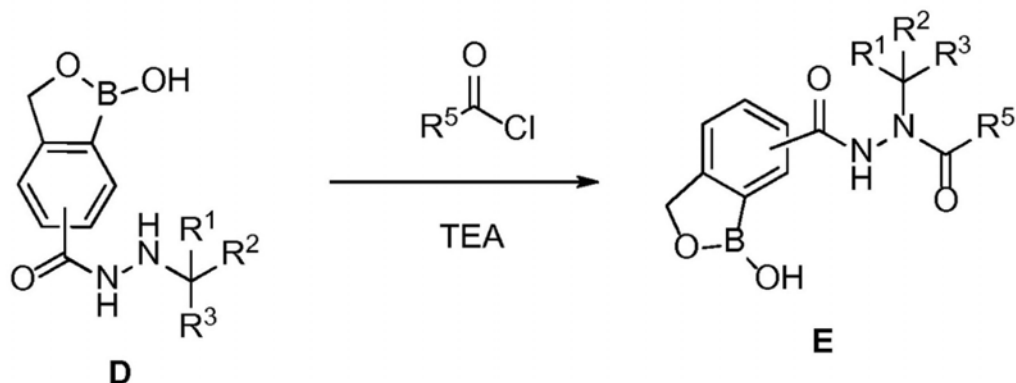
[0414] 通用流程1



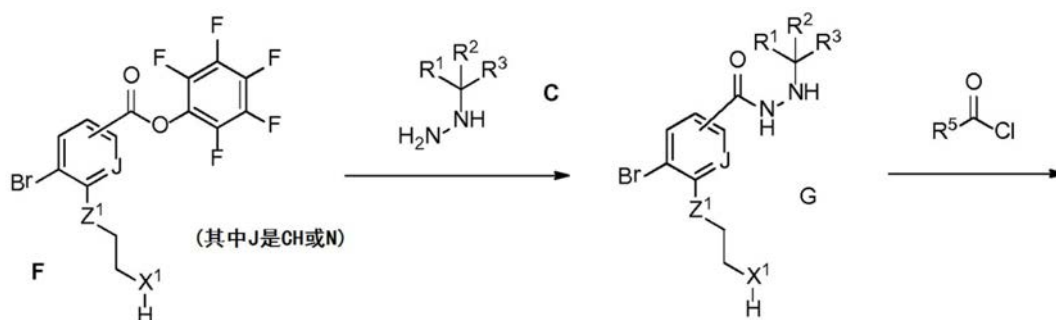
[0416] 通用流程2



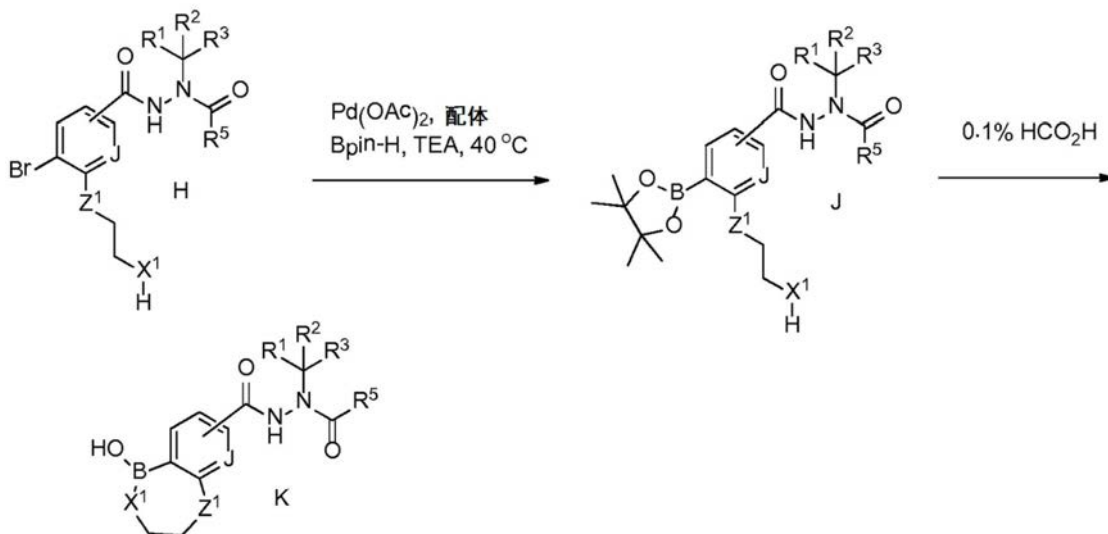
[0417]



[0418] 通用流程3



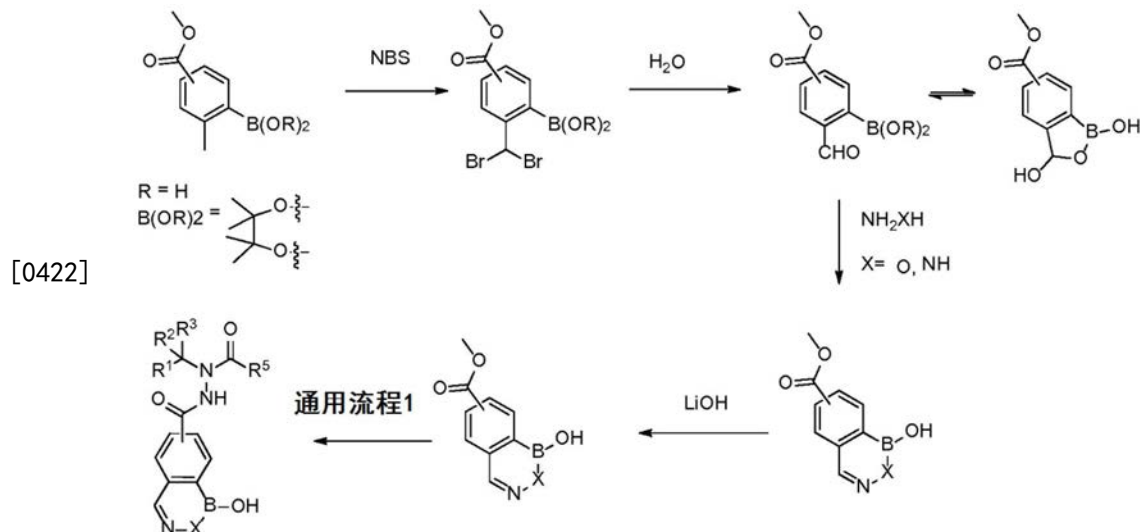
[0419]



[0420] 其中 $\text{R}^4$ 为 $\text{R}^4$ -4的具有式I的本公开内容化物可如通用流程2及3所叙述地制备得。简而言之,在通用程序2中,式A的频那醇硼烷化合物是转化为式B的氧杂硼杂环戊烯醇

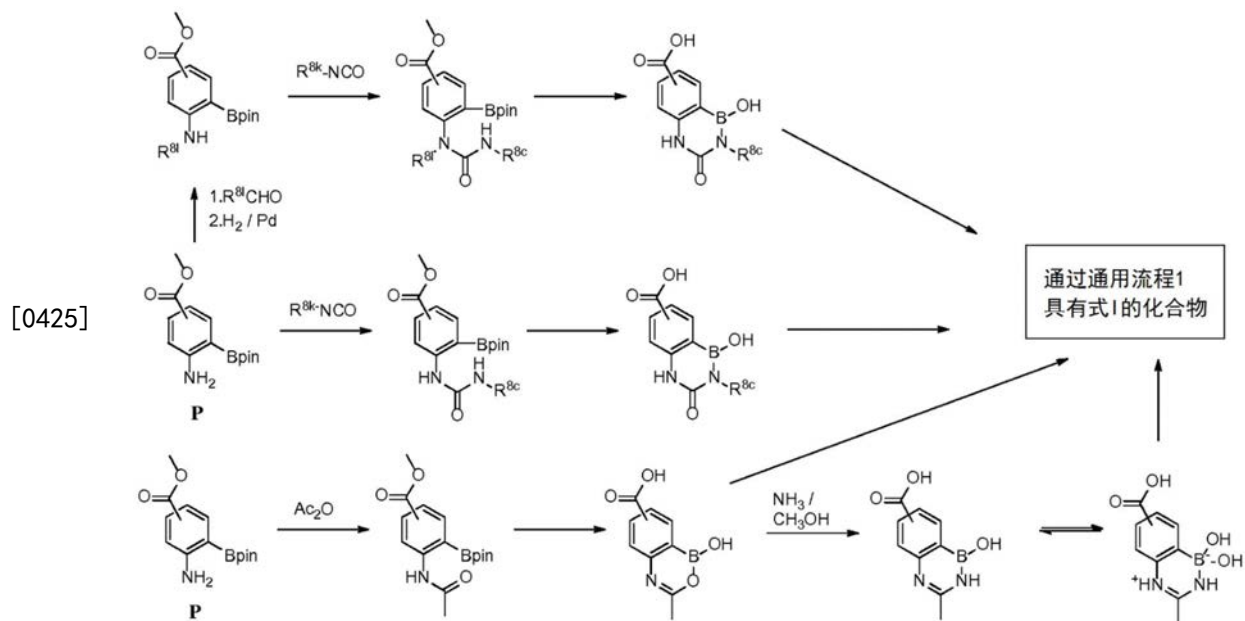
(boroxole), 且该氧杂硼杂环戊烯醇是制造来与具有式C的肼反应产生具有式D的酰基肼。该酰基肼为制造来与酰基氯反应产生具有式E的二酰基肼。

[0421] 在通用流程3中, 具有式F的化合物是制造来与具有式C的肼反应产生具有式G的酰基肼。该酰基肼是制造来与酰基氯反应产生具有式H的二酰基肼。具有式H的化合物的溴基基团转化为具有式J的频那醇硼烷, 然后转化为硼酸, 而该酸环化产生具有式K的二酰基肼类化合物。

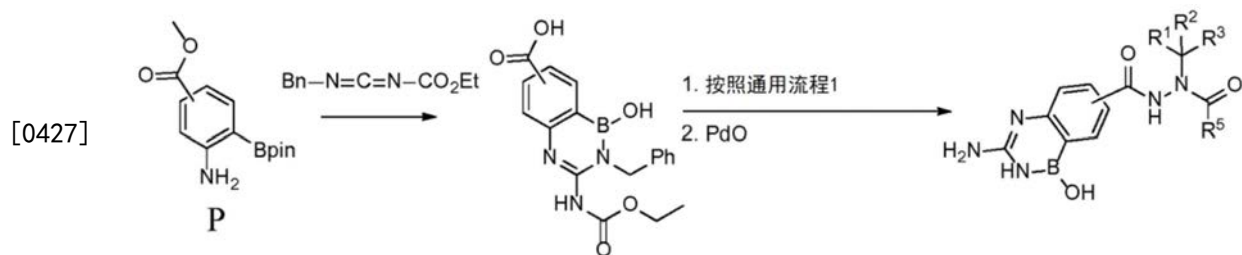


[0423] 其中 $R^4$ 为 $R^4-3$ 且 $R^{7a}$ 及 $R^{7b}$ 是氢的具有式I的本公开内容的化合物是如通用流程4所叙述地制备得。

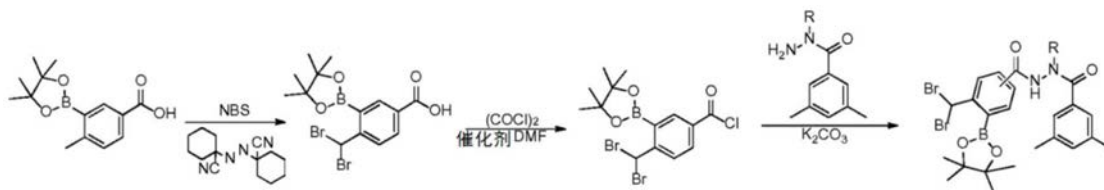
[0424] 通用流程5



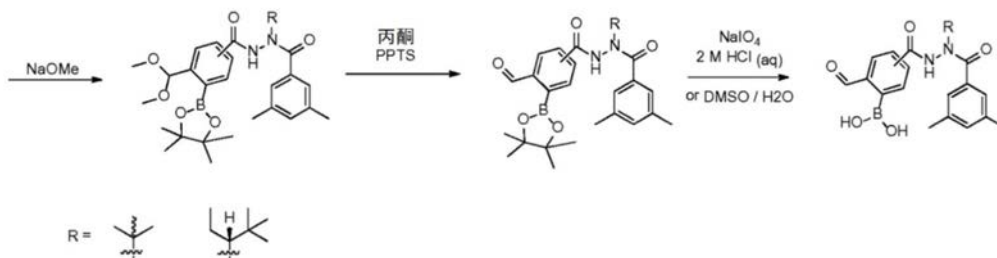
[0426] 通用流程6



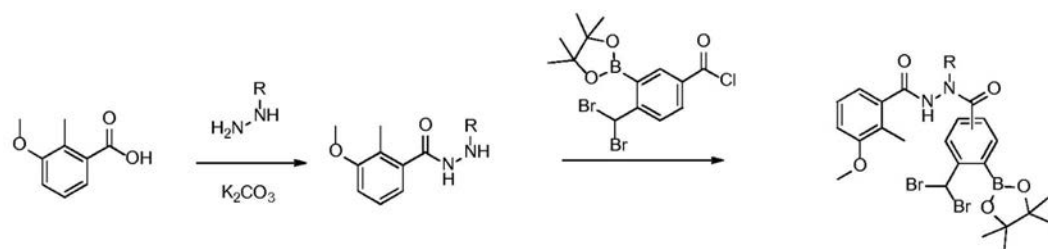
[0428] 通用流程7



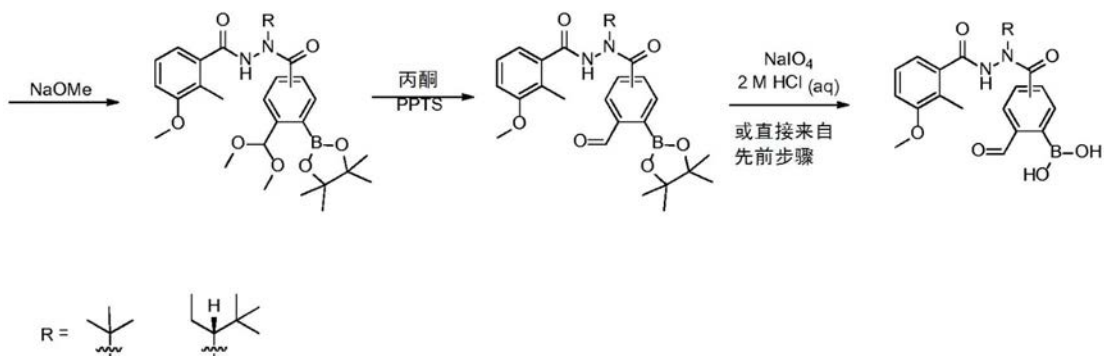
[0429]



[0430] 通用流程8



[0431]



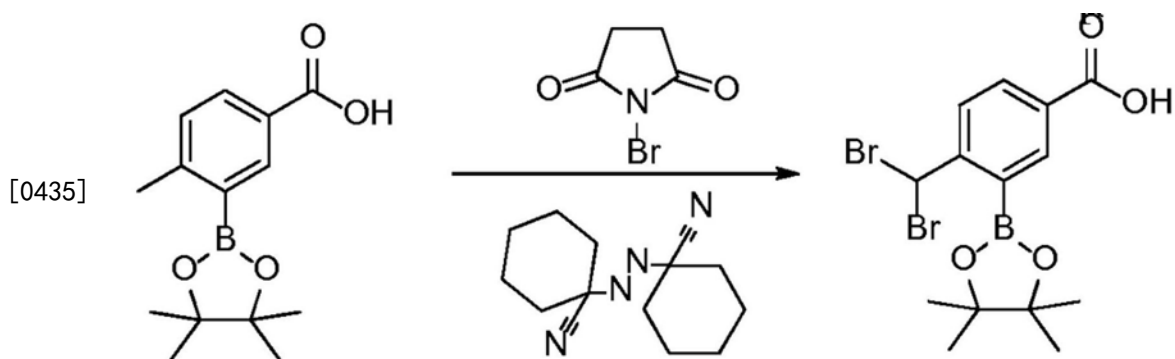
[0432] 具有式I的本公开内容的化合物可如通用流程5-8所叙述地制备得。

## 实施例

[0433] 实施例1

[0434] 4-(二溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸的合

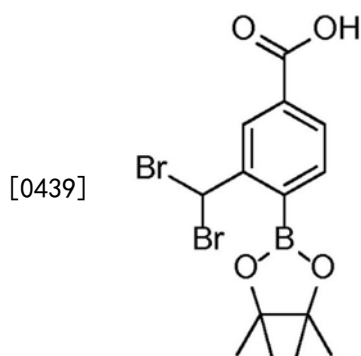
成



[0436] 将NBS (13.58g, 76mmol) 添加至4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯甲酸 (10.00g, 38.2mmol) 于四氯甲烷 (110mL) 所形成的溶液中, 并且将所形成的溶液回流加热, 同时在10分钟期间, 将 (E)-1,1'-(二亚胺-1,2-二基) 二环己烷甲腈 (0.932g, 3.82mmol) 分成数份添加。在82℃下, 将所得到的溶液搅拌30小时并且予以冷却至23℃, 添加水 (40mL) 并且搅拌1小时。收集有机层并且用水、盐水清洗, 进行干燥 (硫酸镁)、过滤并且于减压下, 在旋转式蒸发器上浓缩。用己烷磨碎所得到的灰白色固体并且进行过滤, 而得到呈灰白色粉末的4-(二溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯甲酸 (18.56g, 44.2mmol, 产率116%), 其含有剩余的琥珀二酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.06 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19-8.16 (app dd, 1H), 8.09-8.07 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 1.36 (s, 12H) ppm; 化学式的LCMS: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>B<sup>79</sup>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 的LCMS=419。

[0437] 实施例2

[0438] 3-(二溴甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯甲酸的合成

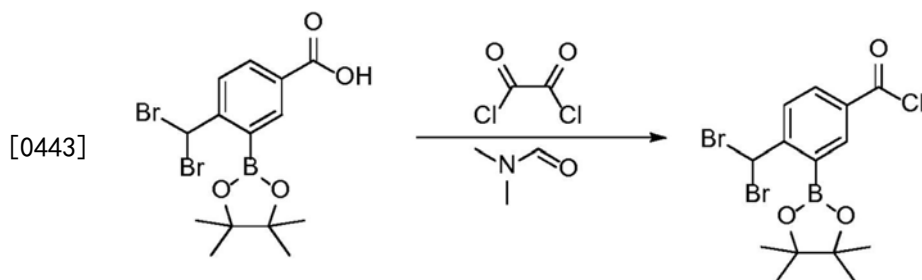


[0440] 依与4-(CHBr<sub>2</sub>)-3-Bpin-苯甲酸类似的方式, 由反应混合物过滤出沉淀的产物, 用水清洗并且进行干燥, 而制备得3-(二溴甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯甲酸: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.48 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.91 (dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 3.31 (br s, 1H), 1.35 (s, 12H) ppm。

[0441] 实施例3

[0442] 4-(二溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯甲酰氯的合成

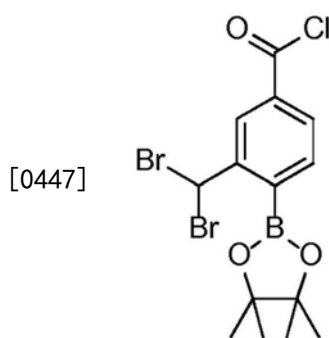




[0444] 先后将草酰氯 (6.68ml, 76mmol) 及 DMF (0.148ml, 1.908mmol) 添加至 4-(二溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯甲酸 (16.02g, 38.2mmol) 于二氯甲烷 (120mL) 所形成的冰却的溶液中。在 0℃ 下, 将该反应混合物搅拌 5 分钟, 并且于 23℃ 下搅拌 16 小时。在 40℃ 下, 将该反应混合物搅拌另外 1.5 小时, 以完成反应。将该反应混合物浓缩而得到浅黄色的固体, 使其自  $\text{CHCl}_3$  (3×30ml) 共沸并且于高真空下干燥 2 小时, 而得到 4-(二溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯甲酰氯 (16.83g, 38.4mmol, 产率 101%)。 $^1\text{H}$  NMR 与指定 (assignment) 的化学结构一致。甲醇类残留物的 LCMS 得到甲酯的质量。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.24 (s, 1H), 8.17–8.16 (d, 1H), 8.09–8.07 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.36 (s, 12H) ppm; 甲酯的 LCMS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  = 433。

[0445] 实施例 4

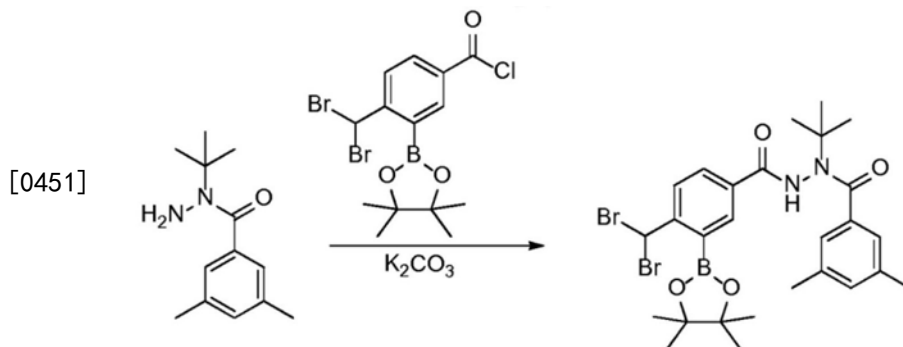
[0446] 3-(二溴甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯甲酰氯的合成



[0448] 依类似的方式, 制备得 3,4-位向异构体:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.74 (dd,  $J$  = 1.8, 0.5Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 1.7Hz, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 0.6Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 1.40 (s, 12H) ppm。

[0449] 实施例 5

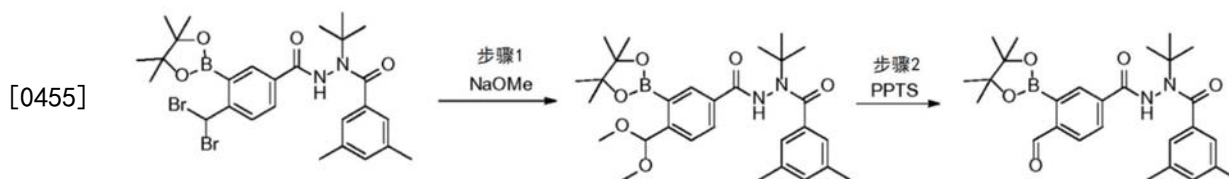
[0450]  $\text{N}'$ -(叔丁基)-4-(二溴甲基)- $\text{N}'$ -(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯甲酰肼的合成



[0452] 将N-(叔丁基)-3,5-二甲基苯甲酰肼(4.57g, 20.74mmol)的溶液溶于二氯甲烷(30mL)并且于冰浴中,予以冷却。用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.60g, 62.2mmol)于水(30mL)所形成的溶液处理如此所得到的溶液并且于0-5℃下,予以搅拌5分钟。在激烈搅拌的同时,缓慢添加4-(二溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰氯(10g, 22.81mmol)于二氯甲烷(30mL)所形成的溶液。在23℃下,将该反应混合物搅拌16小时,并且抽气过滤出所形成的白色体积庞大的沉淀物,用水及冰(0℃)二氯甲烷(3×10mL)予以清洗并且进行风干,而得到呈白色固体的所要的产物(8.02g)。收集有机层而且用二氯甲烷(2×50mL)萃取水层,并且将合并的有机层干燥(硫酸镁)、过滤及浓缩。利用快速管柱层析法(ISCO上, 40g的 RediSep硅胶管柱),以0-100%乙酸乙酯洗提,对所得到的黄色残留物进行纯化,而得到所要的产物(4.63g)。两个试样的<sup>1</sup>H NMR及LCMS相同,因此予以合并,而得到呈白色松软固体的N'-(叔丁基)-4-(二溴甲基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(12.65g, 20.33mmol, 产率98%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.75(s, 1H-NH), 7.95(br s, 1H), 7.75-7.66(br s, 1H), 7.65(appd, 1H), 7.09(s, 2H), 6.95(s, 1H), 2.24(s, 6H), 1.48(s, 9H), 1.45-1.24(br s, 12H) ppm; LCMS: C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>BBBr<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>=621。

[0453] 实施例6

[0454] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼的合成



[0456] 步骤1(缩醛形成):

[0457] 将甲醇钠(6.11g, 28.3mmol)添加至N'-(叔丁基)-4-(二溴甲基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(8g, 12.86mmol)于甲醇(100mL)所形成的于23℃下、已搅拌过的溶液中。在65℃下,将该反应混合物搅拌2小时,予以冷却至23℃并且于旋转式蒸发器上,将甲醇去除。将残留物溶于二氯甲烷(100mL)并且用盐水予以清洗,进行干燥(硫酸镁)、过滤及浓缩,而得到N'-(叔丁基)-4-(二甲氧基甲基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(6.20g, 11.82mmol, 产率92%)。在未进一步纯化的情况下,将该粗制残留物以白色固体的形式用于下一个步骤。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.67, 10.61, 7.89,

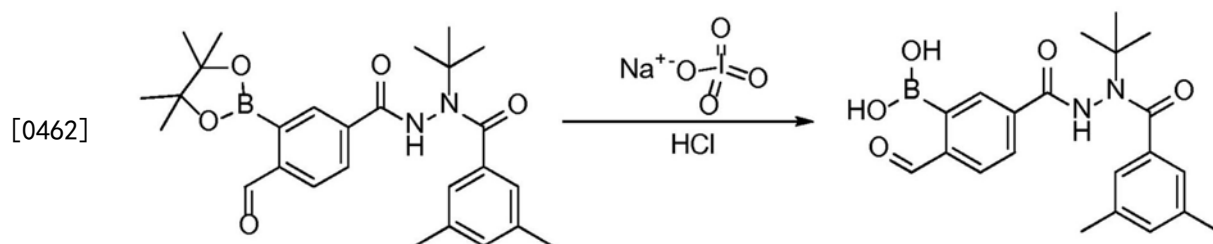
7.61, 7.60, 7.59, 7.58, 7.57, 7.56, 7.55, 7.51, 7.49, 7.46, 7.41, 7.11, 7.10, 6.95, 6.93, 5.78, 5.67, 5.59, 3.95, 3.35, 3.26, 3.25, 3.24, 2.53, 2.53, 2.52, 2.52, 2.51, 2.24, 2.23, 1.53, 1.52, 1.50, 1.47, 1.39, 1.36, 1.33, 1.29, 1.26, 1.12, 1.09 ppm; LCMS:  $C_{29}H_{41}BN_2O_6$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 525.

[0458] 步骤2(于丙酮内的转缩醛反应):

[0459] 将PPTS (0.364g, 1.446mmol) 添加至N'-(叔丁基)-4-(二甲氧基甲基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼 (6.20g, 11.82mmol, 产率92%) 于丙酮 (100mL) 所形成的在23℃下、已搅拌过的溶液中。在23℃下, 将该反应混合物搅拌16-18小时。该反应仅有约10%完成。然后, 在40℃下加热2小时, 最后在60℃下加热16小时。由LCMS得知反应已完成并且将其冷却至23℃, 在旋转式蒸发器上进行浓缩且将所得到的残留物溶于二氯甲烷 (100mL)。用水、盐水清洗有机层, 进行干燥(硫酸镁)、过滤及浓缩, 而得到呈灰白色泡沫状物的(5-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼羰基)-2-(二甲氧基甲基)苯基)硼酸 ((5.47g, 12.37mmol, 产率96%), 其在未进一步纯化的情况下用于下一个步骤。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  10.84, 10.64, 10.34, 8.88, 8.87, 8.86, 8.86, 7.96, 7.94, 7.94, 7.93, 7.92, 7.91, 7.70, 7.70, 7.68, 7.68, 7.65, 7.64, 7.57, 7.56, 7.56, 7.55, 7.49, 7.47, 7.12, 7.11, 7.08, 6.95, 6.93, 6.27, 2.52, 2.51, 2.51, 2.50, 2.50, 2.29, 2.23, 1.52, 1.50, 1.48, 1.47, 1.36, 1.31, 1.24, 1.15, 1.10, 1.08 ppm。LCMS:  $C_{27}H_{35}BN_2O_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 477。

[0460] 实施例7

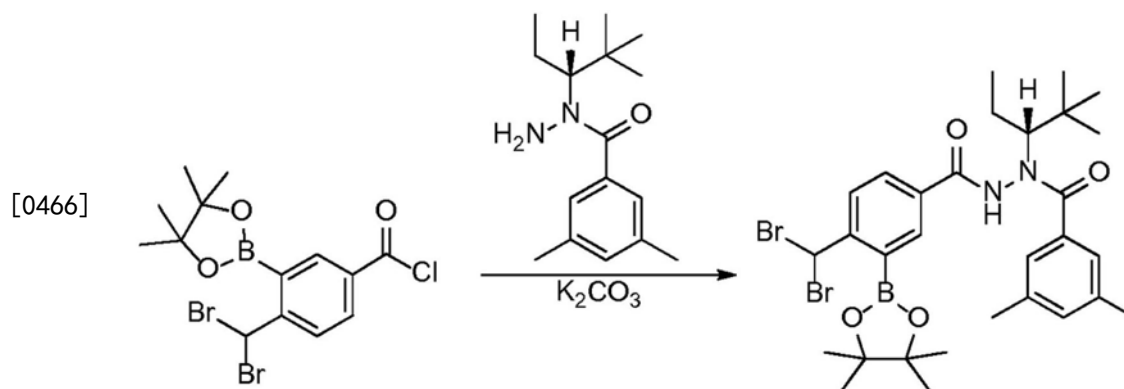
[0461] (5-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸的合成



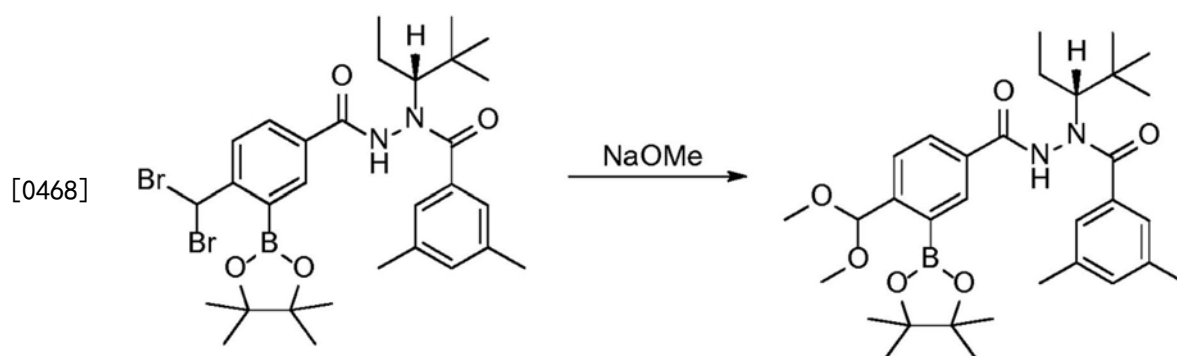
[0463] 用过碘酸钠 (67.1mg, 0.314mmol) 处理N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼 (150mg, 0.314mmol) 于4mL THF及1mL水所形成的溶液。在0℃下冷却的同时搅拌该反应混合物, 然后添加氯化氢 (0.157mL, 0.314mmol) 并且将该反应混合物搅拌1小时。在真空中、旋转式蒸发器上, 将THF去除并且将残留物溶于 DMSO (大约3mL), 并且通过在ISCO上进行的逆相层析法 (使用15.5g C18 RediSep ISCO管柱, 用0-100%CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O洗提), 进行纯化。将所要的级份汇集并且在18小时期间冷冻干燥, 而得到呈浅黄色粉末的(5-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸 ((79mg, 0.199mmol, 产率63.6%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  10.52及10.37 (两个旋转异构体 s, 1H), 7.93-7.90 (重叠 d, 1H), 7.77-7.67 (m, 3H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.46-6.30 (2旋转异构体 d, 1H), 4.44-4.23 (两个旋转异构体 d, 1H), 3.73-3.72 (d, 3H), 1.77-1.42 (m, 5H), 1.36 (s, 12H), 1.12-1.05 (m, 12H) ppm; LCMS:  $C_{21}H_{25}BN_2O_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 397。

[0464] 实施例8

[0465] (R)-N'-(叔丁基)-4-(二溴甲基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼的合成



[0467] 将(R)-N-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-3,5-二甲基苯酰肼(3.99g,15.21mmol)溶于二氯甲烷(30mL)并且于冰浴中进行冷却。用碳酸钾(6.31g,45.6mmol)于水(30mL)所形成的溶液处理所得到的溶液并且于0-5℃下予以搅拌5分钟。在激烈搅拌下,缓慢地添加4-(二溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰氯(8g,18.25mmol)于二氯甲烷(30mL)所形成的溶液。在23℃下,将该反应混合物搅拌16小时,然后用二氯甲烷(20mL)予以稀释。收集有机层并且用二氯甲烷(2×50mL)萃取水层,将合并的有机层干燥(硫酸镁)、过滤及浓缩。通过在ISCO上所进行的逆相管柱层析法(150g RediSep C18管柱,以0-100%CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O洗提),将所得到的黄色残留物纯化。将所要的级份冷冻干燥,以去除水,而得到呈深褐色固体的(R)-4-(二溴甲基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(8.006g,12.05mmol,产率79%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ10.44及10.25(旋转异构体 d,1H,酰胺NH),8.13-8.09及7.99-7.97(旋转异构体二d,1H),7.73-7.46(旋转异构体 m,3H),7.12-6.96(旋转异构体m,3H),4.45-4.25(dd,1H-手性CH),2.32-2.23(旋转异构体-m of s,6H),1.72-1.50(br m,2H),1.36-1.34(m,12H),1.10-0.90(m,12H);LCMS:C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>BBBr<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(M+H)<sup>+</sup>=663。

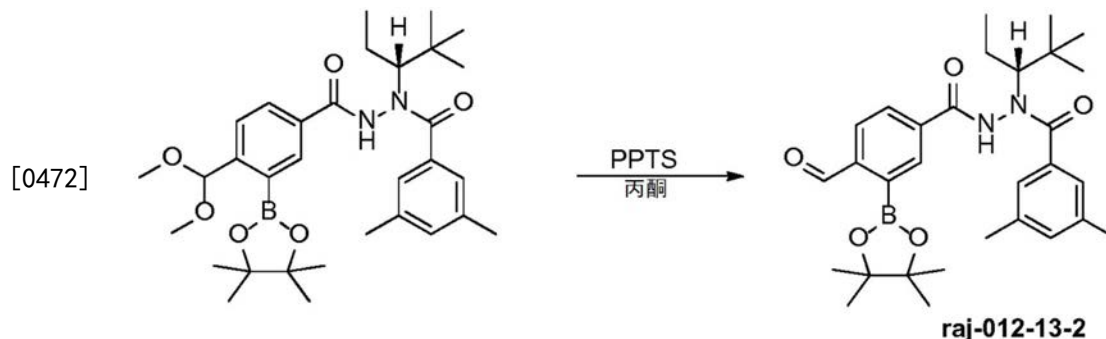


[0469] 将甲醇钠(2.132ml,9.87mmol)添加至(R)-4-(二溴甲基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(2.979g,4.48mmol)于甲醇(36mL)所形成的在23℃下、已搅拌过的溶液中。在65℃下,将该反应混合物加热2小时,冷却至23℃并且于旋转式蒸发器上去除甲醇。将残留物溶于二氯甲烷(100mL)并且用盐水清洗,进行干燥(硫酸镁)、过滤及浓缩,而得到(R)-4-(二甲氧基甲基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-

1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯甲酰肼。该粗制残留物在未进一步纯化的情况下,以白色固体的形式用于下一个步骤。LCMS:  $C_{32}H_{47}BN_2O_6$  (M+H)<sup>+</sup> = 567。

[0470] 实施例9

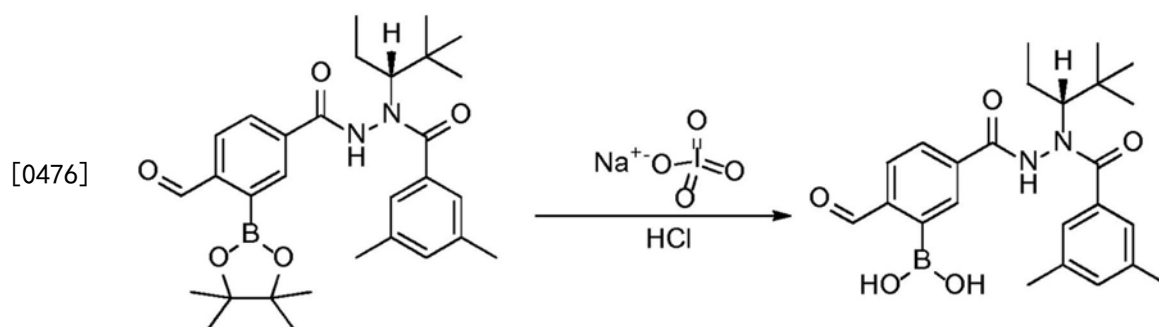
[0471] (R)-N'- (3,5-二甲基甲酰基)-N'- (2,2-二甲基戊烷-3-基)-4-甲酰基-3- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯甲酰肼的合成



[0473] 将PPTS (0.364g, 1.446mmol) 添加至 (R)-4- (二甲氧基甲基)-N'- (3,5-二甲基苯甲酰基)-N'- (2,2-二甲基戊烷-3-基)-3- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯甲酰肼于丙酮 (100mL) 所形成的在23℃下、已搅拌过的溶液中。在23℃下,将该反应混合物搅拌16-18小时。反应仅有约10%完成。然后于40℃下加热 2小时,最后于60℃下加热 16小时。由LCMS得知反应已完成,予以冷却至23℃,在旋转式蒸发上进行浓缩并且将所得到的残留物溶于二氯甲烷 (100mL)。用水、盐水清洗有机层,进行干燥 (硫酸镁) 及浓缩,而得到呈灰白色泡沫状物的粗制 (R)-N'- (3,5-二甲基苯甲酰基)-N'- (2,2-二甲基戊烷-3-基)-4-甲酰基-3- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯甲酰肼 (5.47g, 12.37mmol, 产率96%), 其在未进一步纯化的情况下用于下一个步骤。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  10.56-10.12 (4个重叠的s, 2H; 醛的NH及CH), 7.94-7.42 (重叠的m, 3H), 7.17-6.95 (s 的重叠的m, 3H), 4.47-4.26 (dd, 1H-CH手性), 2.55-2.33 (s的m), 6H), 1.75-1.52 (m, 2H), 1.38-1.31 (s的m, 9H), 1.22-0.92 (m, 12H) ppm; LCMS:  $C_{30}H_{41}BN_2O_5$  (M+H)<sup>+</sup> = 521。

[0474] 实施例10

[0475] (R)-N'- (3,5-二甲基苯甲酰基)-N'- (2,2-二甲基戊烷-3-基)-4-甲酰基-3- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯甲酰肼的合成

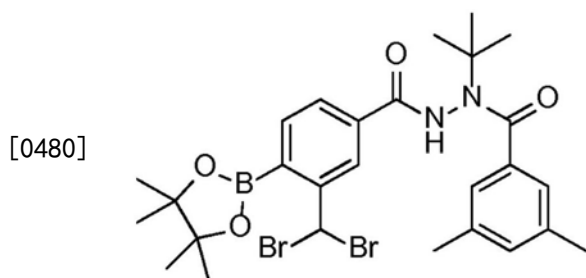


[0477] 用过碘酸钠 (0.643g, 3.01mmol) 处理 (R)-N'- (3,5-二甲基苯甲酰基)-N'- (2,2-二甲基戊烷-3-基)-4-甲酰基-3- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯甲酰肼 (1.565g, 3.01mmol) 于4mL THF及1mL水所形成的溶液。在0℃下冷却的同时搅拌该反应混合物,然后添加氯化氢 (1.503mL, 3.01mmol) 并且在0℃下,将该反应混合物搅拌1小时。在

真空中、旋转式蒸发器上,将THF去除并且将残留物溶于DMSO(大约3mL),并且通过在ISCO上进行的逆相层析法(使用15.5g C-18RediSep ISCO管柱,用0-100%CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O洗提),进行纯化。将所要的级份汇集并且在18小时期间进行冷冻干燥,而得到呈白色粉末的(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  10.48-10.12 (重叠的 s, 2H, 酰胺NH及醛CH), 8.45-7.63 (br m, 3H), 7.57-7.06 (重叠的 br m, 4H), 6.95 (s, 1H), 4.48-4.26 (明显的 dd, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.81-1.15 (m, 2H), 1.11-0.98 (m, 12H) ppm; LCMS: C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>=439。

#### [0478] 实施例11

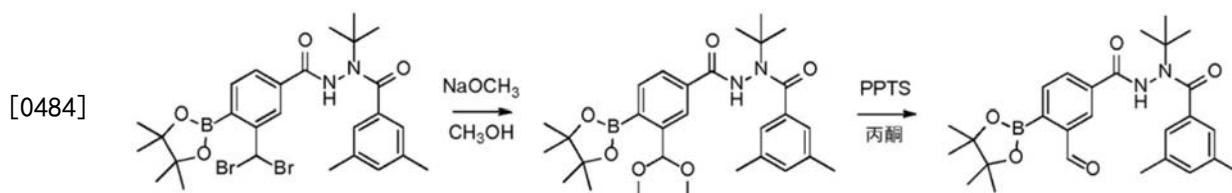
[0479] N'-(叔丁基)-3-(二溴甲基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼的合成



[0481] 依照与N'-(叔丁基)-4-(二溴甲基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼类似的方式,过滤出由反应混合物沉淀析出的产物,用水及己烷清洗,然后进行干燥,制备得3,4-位向异构体:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.82 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.66 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.50 (s, 9H), 1.33 (s, 12H) ppm。

#### [0482] 实施例12

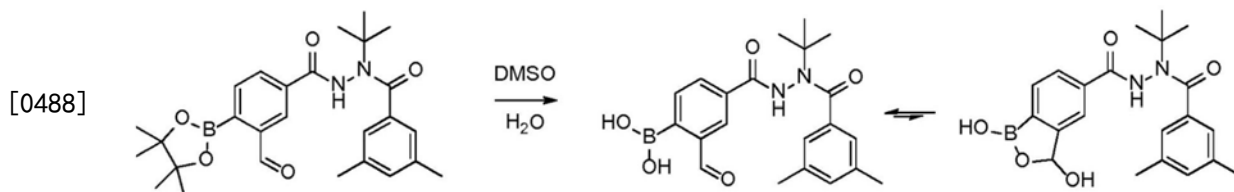
[0483] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-甲酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼的合成



[0485] 依照与(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼类似的方式,制备得4,3-位向异构体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.85 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 7.96 (t, J=1.1Hz, 1H), 7.75 (dd, J=2.0, 1.1Hz, 2H), 7.08 (d, J=1.6 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.33 (s, 12H) ppm。

#### [0486] 实施例13

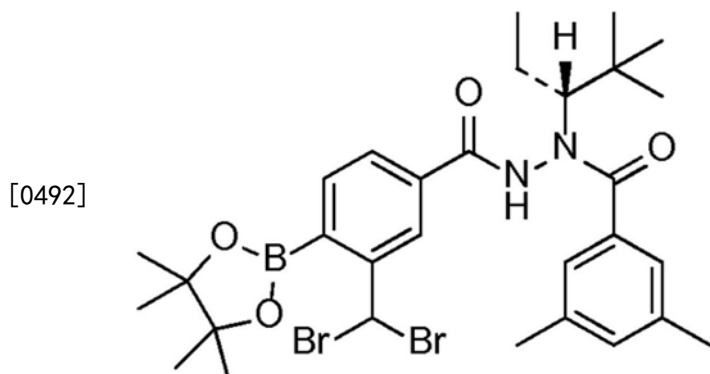
[0487] (4-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸的合成



[0489] 将840mg (1.76mmol) 的N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-甲酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼溶于在20mL玻璃瓶内的2.25mL DMSO中。添加水(0.6mL),随之发生轻微的放热。通过使用另外 2.2ml DMSO的稀释,帮助溶解并且于38℃下,进行音波振动处理15分钟。在 40℃下加热的同时,搅拌该混合物1小时,然后于室温下搅拌20小时。通过逆相层析法,使用水-CAN(0.1%甲酸)梯度洗提,将所生成的浅黄色溶液纯化。将该产物冷冻干燥,而产生567mg(产率81%)的呈白色固体的(4-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.78 (s, 1H, 可与D<sub>2</sub>O交换), 10.10 (s, 1H), 8.34 (s, 2H, 可与D<sub>2</sub>O交换), 7.95 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.70 (dd, J=7.6, 1.7Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.49 (s, 9H) ppm。由在δ6.17的缩醛次甲基多重峰,还有在δ9.39的可交换B-OH以及在δ7.56-7.46及7.21-7.11ppm的芳族多重峰,可观察到大约 5%呈平衡状态的对应1,3-二羟基氧杂硼杂环戊二烯。

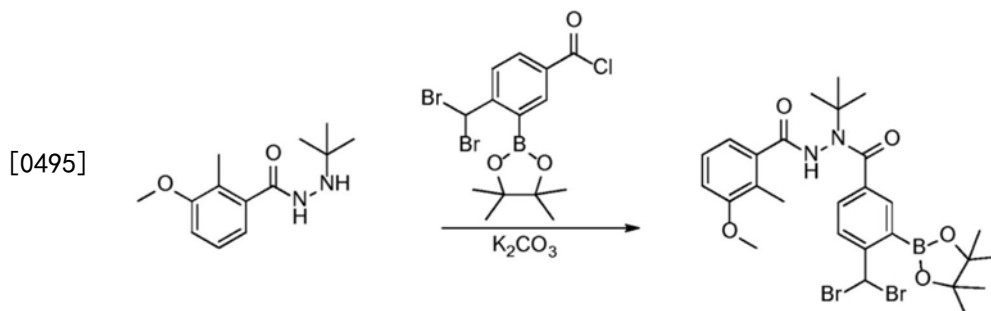
[0490] 实施例14

[0491] (R)-3-(二溴苯基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼的合成



[0493] 实施例15

[0494] N'-(叔丁基)-N'-(4-(二溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼的合成

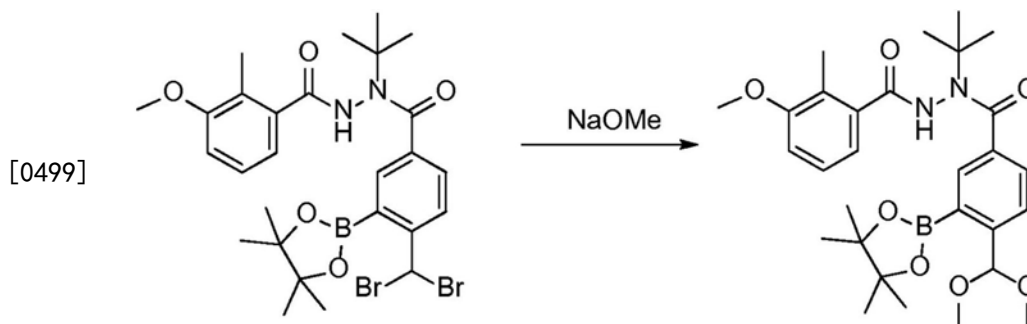


[0496] 将不纯的N'-(叔丁基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(3.56g, 15.06mmol)的溶液溶

于二氯甲烷(30mL)并且于冰浴中冷却。用 $K_2CO_3$ (6.24g, 45.2mmol)于水(20mL)所形成的溶液处理如此所得到的溶液,接着在激烈搅拌的同时,缓慢添加4-(二溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰氯(7.92g, 18.07mmol)于二氯甲烷(10mL)所形成的溶液。在23℃下,将该反应混合物搅拌18小时,而得到体积庞大的沉淀物,在激烈搅拌下,用20mL己烷稀释有机层,同时激烈搅拌5分钟。使所产生的混合物混合物通过抛弃式塑料漏斗,进行抽气过滤。用己烷(2×10mL)、水(2×40mL)及己烷(2×40mL)清洗所得到的固体,予以抽气风干2小时,并于真空中干燥至呈衡重,而得到呈白色松软固体的N'-(叔丁基)-N'-(4-(二溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(9.61g, 15.06mmol, 产率100%)。1H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  10.60 (s, 1H, NH), 7.94-7.92 (d, J=4Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67-7.65 (d, J=4Hz, 1H), 7.09-7.05 (t, J=4Hz, 1H), 6.97-6.95 (d, J=4Hz, 1H), 6.21-6.19 (d, J=4Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.34 (s, 12H) ppm; LCMS:  $C_{27}H_{35}Br_2N_2O_5$  (M+H)<sup>+</sup>=637。

#### [0497] 实施例16

[0498] N'-(叔丁基)-N'-(4-(二甲氧基甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼的合成

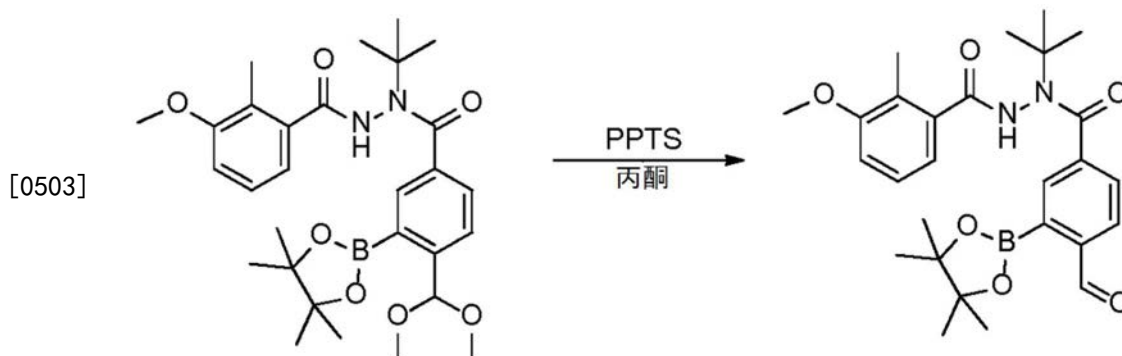


[0500] 将甲醇钠(3.94ml, 17.24mmol)添加至N'-(叔丁基)-N'-(4-(二溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(5g, 7.83mmol)于甲醇(60mL)所形成的在23℃下、已搅拌过的溶液中。在65℃下,将该反应混合物加热2小时,予以冷却至0℃,用乙酸(0.090ml, 1.567mmol)淬熄终止反应并且于旋转式蒸发器上,将甲醇移除。将残留物溶于二氯甲烷(100mL)并且用盐水清洗,进行干燥(硫酸镁)、过滤及浓缩,得到N'-(叔丁基)-N'-(4-(二甲氧基甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(3.59g, 6.64mmol, 产率85%)。该粗制产物是于未进一步纯化的情况下用于下一个步骤。1H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  10.54-10.52 (d, 1H, NH旋转异构体), 7.52-7.36 (br m, 3H), 7.06-7.03 (明显 t, J=4Hz, 1H), 6.98-6.96 (d, J=4Hz, 1H), 6.24-6.15 (明显 dd, 1H, 旋转异构体), 5.71及 5.41 (2s, 1H, 旋转异构体), 3.75-3.74 (明显 d, 3H 旋转异构体), 3.26-3.24 (明显 q, 6H, 旋转异构体), 1.69-1.66 (明显 d, 3H, CH<sub>3</sub> 旋转异构体), 1.51 (s, 9H), 1.31 (s, 12H) ppm; LCMS:  $C_{29}H_{41}BN_2O_7$  (M+H)<sup>+</sup>=541。

#### [0501] 实施例17

[0502] N'-(叔丁基)-N'-(4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼的合成

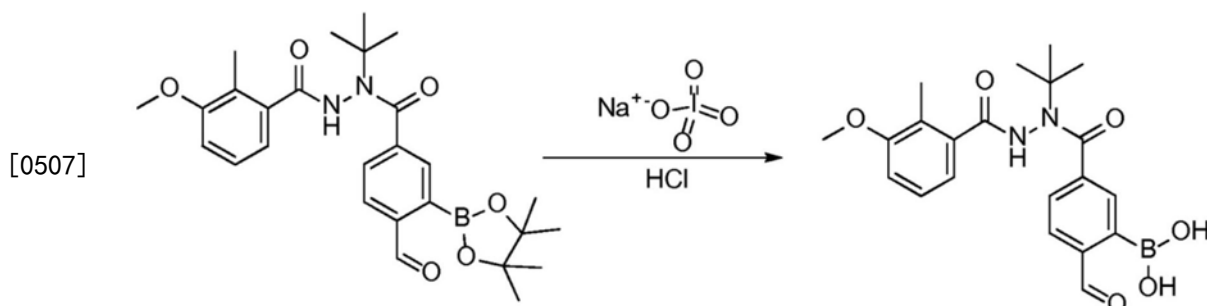




[0504] 将PPTS (0.364g, 1.446mmol) 添加至N'-(叔丁基)-N'-(4-(二甲氧基甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼 (3.59g, 6.64mmol, 产率85%) 于丙酮 (100mL) 所形成的在23℃下、已搅拌的溶液。在40℃下, 将该反应混合物加热2小时, 予以冷却至23℃, 在旋转式蒸发器上进行浓缩并且将所得到的残留物溶于二氯甲烷 (100mL)。用水、盐水清洗有机层, 进行干燥 (硫酸镁)、过滤及浓缩, 而得到呈灰白色泡沫状物的粗制N'-(叔丁基)-N'-(4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼 (3.21g, 6.49mmol, 产率83%), 其在未进一步纯化的情况下用于下一个步骤。LCMS: C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 495。

[0505] 实施例18

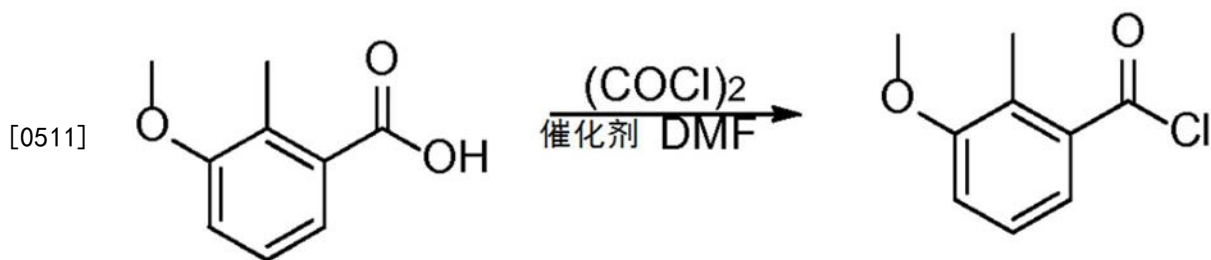
[0506] (5-(1-(叔丁基)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)肼羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸的合成



[0508] 用过碘酸钠 (0.588g, 2.75mmol) 处理N'-(叔丁基)-N'-(4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼 (1.36g, 2.75mmol) 于20mL THF及5mL水所形成的溶液。在0℃下冷却的同时, 搅拌该反应混合物, 然后添加氯化氢 (1.375mL, 2.75mmol) 并且于0℃下, 将该反应混合物搅拌1小时。在真空下、旋转式蒸发器上, 将THF移除并且将残留物溶于DMSO (大约3mL), 并且通过在ISCO上进行的逆相层析法 (使用15.5g C-18 RediSep ISCO管柱并且用0-100%CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O洗提), 进行纯化。将所要的级份汇集并且于18小时期间进行冷冻干燥, 而得到呈浅黄色粉末的(5-(1-(叔丁基)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)肼羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.79, 10.58及10.55 (3s, 1H, NH旋转异构体), 10.22及 10.19 (2s, 1H, 醛旋转异构体), 8.34 (br s, 1H), 7.85-7.83 (d, J=4Hz, 1H), 7.70-7.69 (d, J=2Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, J=4Hz, 1H), 7.11- 7.07 (t, J=4Hz, 1H), 6.98-6.96 (重叠 d, J=4Hz, 1H), 6.31-6.29 (d, J=4Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.52 (s, 9H) ppm; LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 413。

[0509] 实施例19

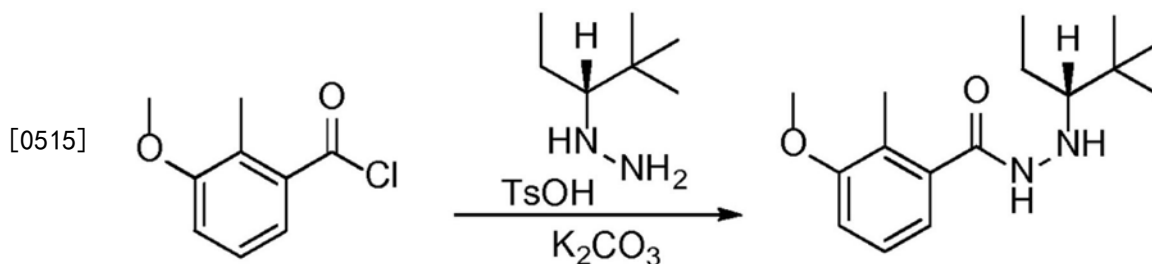
## [0510] 3-甲氧基-2-甲基苯甲酰氯的合成



[0512] 先后用DMF (0.126ml, 1.625mmol) 及草酰氯 (3.16ml, 361mmol) 处理3-甲氧基-2-甲基苯甲酸 (30g, 181mmol) 于无水甲苯 (200mL) 所形成的悬浮液, 并且于室温下予以搅拌1小时, 然后在82℃下搅拌16小时。在真空中, 将所得到的浅黄色溶液蒸发。使残留物自50ml无水氯仿共沸3次并且于未进一步纯化的情况下用于后续的反应, 得到呈淡棕色固体的3-甲氧基-2-甲基苯甲酰氯 (33.3g, 180mmol, 产率100%)。LCMS:  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$  (M+H)<sup>+</sup> = 181, 在甲醇中, 有利于甲酯。

## [0513] 实施例20

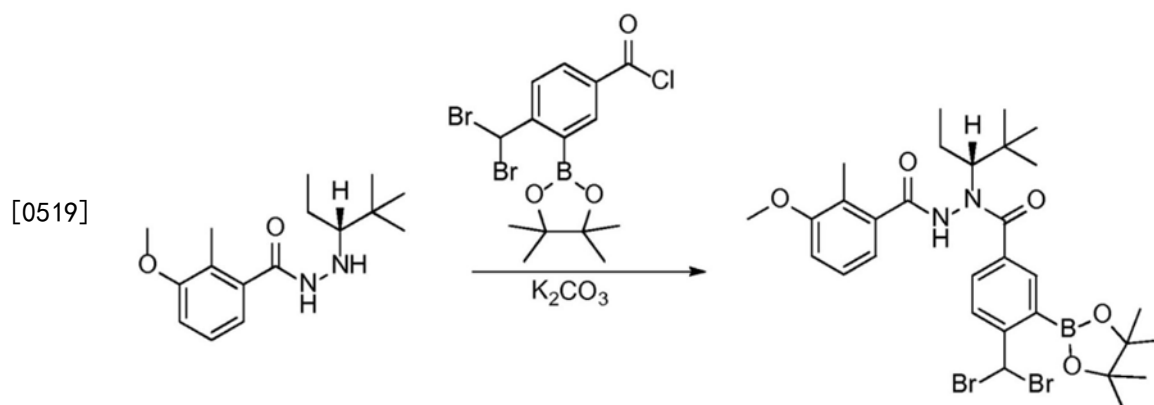
## [0514] (R)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼的合成



[0516] 在冰-盐水浴内, 将(R)-(2,2-二甲基戊烷-3-基)肼4-甲基苯磺酸酯 (65.5g, 217mmol) 的溶液于二氯甲烷 (150mL) 所形成的悬浮液冷却。用碳酸钾 (62.4g, 451mmol) 于水 (150mL) 所形成的溶液处理所得到的悬浮液并且于0-5℃下搅拌5分钟。添加额外的50mL水, 以溶解沉淀物。在搅拌的同时, 使3-甲氧基-2-甲基苯甲酰氯 (33.3g, 180mmol, 产率100%) 于二氯甲烷 (250mL) 所形成的溶液于干冰内冷却5分钟, 并且在激烈搅拌下, 经由塑料漏斗, 缓慢地添加该肼溶液。在0-5℃下, 将该反应混合物搅拌1小时, 然后于23℃下搅拌16小时。反应混合物的等分试样的LCMS显示无起始物剩下来。收集有机层并且用二氯甲烷 (2×50mL) 萃取水层, 并且将合并的有机层干燥 (硫酸镁)、过滤及浓缩。通过在 ISCO上进行的快速管柱层析法 (360g RediSep C-18逆相管柱, 用0-100%  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$  洗提), 将一小部分的所得到的油状黄色残留物纯化, 在冷冻干燥后, 得到呈浅黄色胶状物的 (R)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼 (1.68g), 将其连同二氯甲烷一起转置于20ml 闪烁小瓶内并且于高真空中干燥, 而得到淡黄色的晶状物质。剩余的粗制物是播种纯化的化合物且使其自戊烷再结晶析出, 得到呈深褐色固体的另外的产物 (35.58g, 72.8%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.57 (s, 1H, 酰胺 NH), 7.23-7.19 (t, J=4Hz, 1H), 7.03-7.01 (d, J=4Hz, 1H), 6.85-6.83 (d, J=4Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.37-2.35 (t, J=2Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.34-1.23 (m, 1H), 1.06-1.02 (t, J=4Hz, 3H), 0.94 (s, 9H) ppm; LCMS:  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$  (M+H)<sup>+</sup> = 279。

## [0517] 实施例21

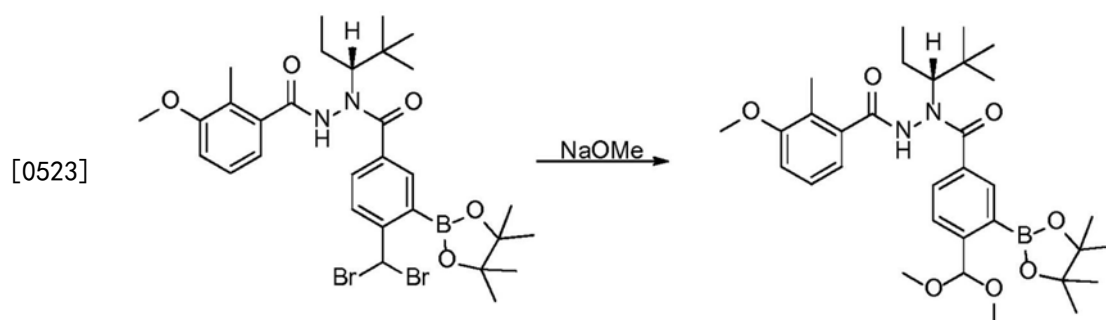
[0518] (R)-N'-(4-(二溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼的合成



[0520] 将(R)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(0.854g, 3.07mmol)的溶液溶于二氯甲烷(30mL)并且于冰浴中予以冷却。用碳酸钾(1.273g, 9.21mmol)于水(30mL)所形成的溶液处理所得到的溶液并且于0-5℃下,予以搅拌5分钟。在激烈搅拌的同时,缓慢地添加4-(二溴苯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰氯(1.48g, 3.38mmol)于二氯甲烷(30mL)所形成的溶液。在23℃下,将该反应混合物搅拌16小时,并且用水及二氯甲烷予以稀释。收集二氯甲烷层并且用饱和的碳酸钠溶液、水、盐水清洗,进行干燥(硫酸镁)、过滤及浓缩。通过于激烈搅拌下使用己烷进行磨碎,将所得到的黄色残留物纯化。通过抽气过滤法,分离出干净的产物,而到呈白色松软固体的N'-(叔丁基)-4-(二溴苯基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(12.65g, 20.33mmol, 产率98%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ10.44-10.25(2s, 1H, NH旋转异构体), 8.13-7.97(d, 1H, 旋转异构体), 7.74-7.46(重叠m, 3H), 7.12-6.96(重叠s, 3H), 4.45-4.25(dd, 1H, 手性CH), 2.32-2.23(重叠s, 6H), 1.76-1.62(m, 1H), 1.57-1.50(m, 1H), 1.36-1.34(3重叠s, 12H), 1.10-0.90(重叠s, 12H) ppm; LCMS: C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>BBr<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>=679。

[0521] 实施例22

[0522] (R)-N'-(4-(二甲氧基甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼的合成

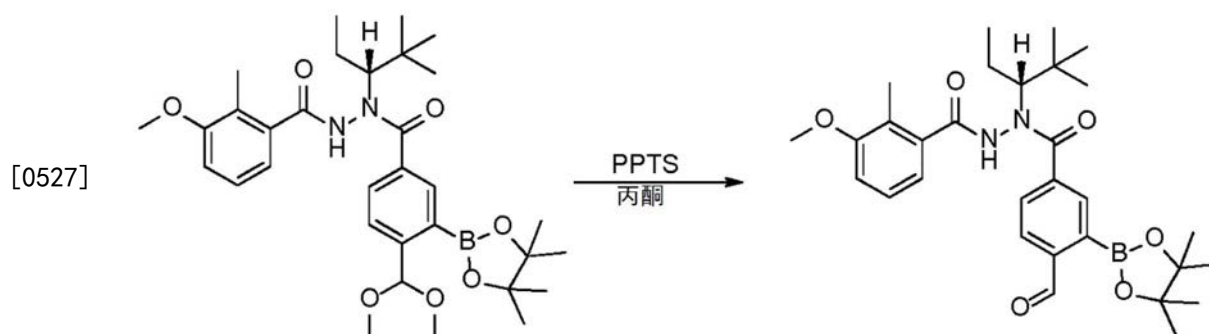


[0524] 将甲醇钠(1.286g, 5.95mmol)添加至(R)-N'-(4-(二溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(1.84g, 2.70mmol)于甲醇(36mL)所形成的在23℃下、已搅拌的溶液中。在65℃下,将该反应混合物搅拌2小时,予以冷却至23℃并且于旋转式蒸发器上移除甲醇。将残

留物溶于二氯甲烷(100mL)并且用盐水清洗,进行干燥(硫酸镁)、过滤及浓缩,而得到呈黄色粉末的(R)-N'-(4-(二甲氧基甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼。该粗制残留物于未进一步纯化的情况下,以黄色胶状物的形式用于下一个步骤。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)  $\delta$  10.46-10.24(m,1H),7.88-7.39(br m,3H),7.11-7.07(m,1H),7.01-6.95(m,1H),6.48-6.29(m,1H),5.76-5.69(m,1H),4.46-4.23(dd,1H,手性 CH),3.74-3.71(m,1H),3.32-3.23(m,6H),1.90-1.40(m,5H),1.32(s,9H),1.12-0.96(m,15 H) ppm;LCMS: $C_{32}H_{47}BN_2O_7$  (M+H)<sup>+</sup>=583。

#### [0525] 实施例23

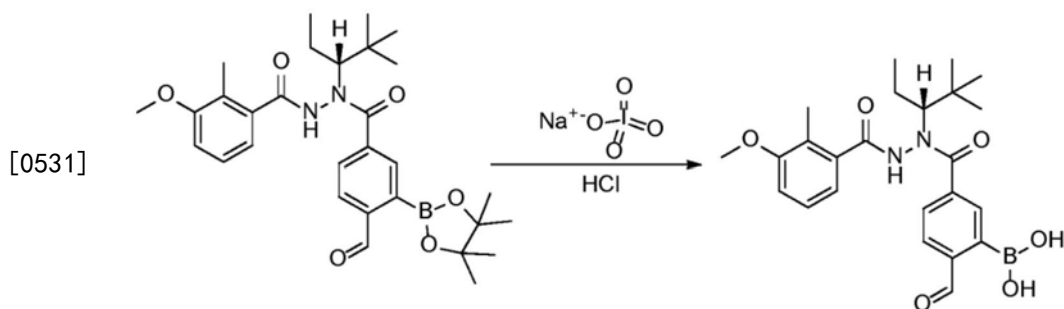
[0526] (R)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-N'-(4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼的合成



[0528] 将4-甲基苯磺酸吡啶添加至(R)-N'-(4-(二甲氧基甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(1.488g,2.55mmol,产率94%)于丙酮(20mL)所形成的在23℃下、已搅拌的溶液中。在56℃下,将该反应混合物搅拌16-18小时。由LCMS得知反应已完成并且予以冷却至23℃,在旋转式蒸发器上进行浓缩并且将所得到的残留物溶于二氯甲烷(40mL)。用饱和的氯化铵、水、盐水清洗有机层,进行干燥(硫酸镁)、过滤及浓缩,而得到呈黄色胶状物的粗制(R)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-N'-(4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(1.311g,2.444mmol,产率90%),且其在未进一步纯化的情况下用于下一个步骤。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)  $\delta$  10.57-10.22(m,2H,酰胺NH+醛旋转异构体),7.89-7.59(m,3H),7.16-7.10(m,1H),7.00-6.98(m,1H),6.55-6.36(m,1H),4.46-4.24(dd,1H,手性次甲基),3.73-3.72(2s,3H),1.83-1.40(br m,5H),1.38-1.36(m,9H),1.13-0.98(m,15H) ppm;LCMS: $C_{30}H_{41}BN_2O_6$  (M+H)<sup>+</sup>=538。

#### [0529] 实施例24

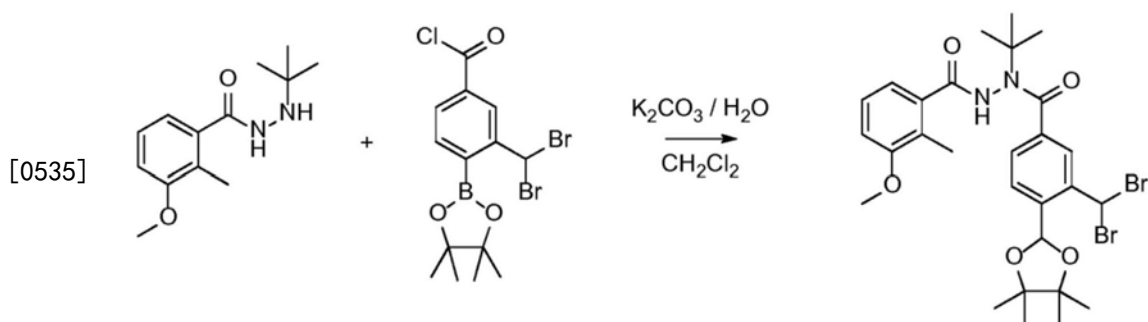
[0530] (R)-(5-(1-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸的合成



[0532] 用过碘酸钠(0.498g, 2.330mmol)处理过碘酸钠(0.498g, 2.330mmol)于12mL 的THF及3ml的水所形成的溶液。在0℃下冷却的同时,搅拌该反应混合物,然后添加HCl(1.165ml, 2.330mmol)并且于0℃下,将该反应混合物搅拌1小时。在真空中、旋转式蒸发器上,将THF移除并且将残留物溶于DMSO(大约3mL)并且通过在ISCO上进行的逆相层析法(使用15.5g C-18RediSep ISCO管柱并且用 0-100%CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O洗提),进行纯化。将所要的级份汇集并且于18小时期间,进行冷冻干燥,而得到呈浅黄色粉末的产物。LCMS:C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>=455。

#### [0533] 实施例25

[0534] N'-(叔丁基)-N'-(3-(二溴甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼的合成

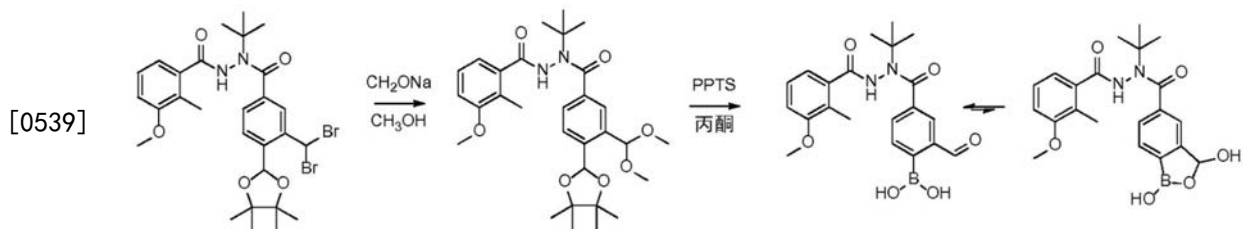


[0536] 将N'-(叔丁基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(1.55g, 6.57mmol)溶于在圆底烧瓶内的5mL二氯甲烷中。添加碳酸钾(1.73g, 12.5mmol)于10mL水所形成的溶液。在用冰冷却的同时,磁石搅拌该双相混合物。在5分钟期间,将3-(二溴甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰氯于8mL所形成的溶液逐滴地添加至该混合物中。使该混合物温热至室温并且予以搅拌22小时。用水及二氯甲烷稀释该混合物至各相达约50mL。移出水相,并且使有机相经水清洗一次、经盐水清洗一次,并且使其经硫酸钠/硫酸镁干燥。对该溶液进行过滤并且于真空中去除溶剂,而得到黄色-米色固体。用总共大约80mL的10%乙醚(于己烷中)研磨该固体。进行风干整夜,而得到3.86g(产率96%)的浅米色粉状固体, N'-(叔丁基)-N'-(3-(二溴甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.63 (s, 1H), 8.00 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.40 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.4, 1.1Hz, 1H), 6.36 (dd, J=7.6, 1.1Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.50 (s, 6H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.35 (s, 12H) ppm。

#### [0537] 实施例26

[0538] 4-(1-(叔丁基)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸

的合成

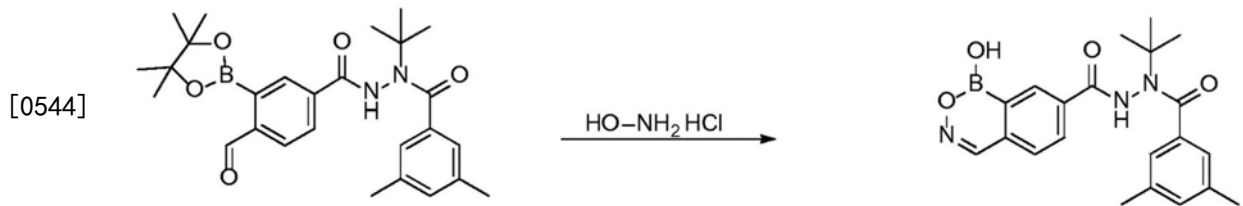


[0540] 在室温下,将N'-(叔丁基)-N'-(3-(二溴甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(3.65g,5.7mmol)溶于40mL甲醇中。添加于甲醇内的甲醇钠(2.75g的25%溶液,约2.2当量)并且对该溶液进行磁石搅拌,且于65℃下加热2小时。在真空中去除溶剂并且将残留物溶于30mL二氯甲烷,用盐水清洗,使其经硫酸镁干燥,进行过滤并且于旋转式蒸发器上浓缩至干,而产生3.09g(100%质量回收)、多泡状、奶油色的固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.52(s,1H),7.55(d,J=1.5Hz,1H),7.49(d,J=7.6Hz,1H),7.36(dd,J=7.6,1.7Hz,1H),7.05(t,1H),6.97(d,J=1.2Hz,1H),6.26(dd,J=7.5,1.1Hz,1H),3.23(s,1H),3.20(s,1H),1.50(s,9H),1.31(s,12H)ppm。在1.07(频那醇)及7.87(B(OH)<sub>2</sub>)的单峰显示频那醇水解的存在。此物质是于未纯化的情况下用于下一个步骤。

[0541] 将该缩醛(3.09g,5.7mmole)溶于24mL丙酮中。添加对甲苯磺酸吡啶(144mg,0.57mmole)。将该混合物加热回流4.5小时,然后于旋转式蒸发器上进行浓缩。将残留物溶于30mL二氯甲烷并且用水及盐水清洗所得到的溶液,最后使其经硫酸镁干燥。进行过滤并且于旋转式蒸发器上浓缩至干,而得到奶油色的黏性固体。<sup>1</sup>H NMR显示有实质量的游离硼酸以及酸频那醇酯(boron pinacol)。通过逆相快速层析法,使用水-CAN梯度(含0.1%甲酸),将该产物混合物纯化。冷冻干燥后,得到1.24g(产率52%)、呈白色固体的纯4-(1-(叔丁基)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.63(s,1H,可交换的),10.17(s,1H),8.34(br s,2H,可交换的),7.94(s,1H),7.65(d,J=1.7Hz,1H),7.60(d,1H),7.10(t,1H),6.95(d,1H),6.30(dd,J=7.6,1.1Hz,1H),3.73(s,3H),1.60(s,3H),1.52(s,9H)ppm。通过<sup>1</sup>H NMR,由δ6.25的缩醛次甲基多重峰,还有在δ9.34的可交换B-OH单峰、在δ7.8及6.85ppm的芳族多重峰,以及甲氧基及叔丁基讯号的加倍,可观察到大约5%呈平衡状态的对应1,3-二羟基氧杂硼杂环戊二烯。这些讯号是合并于DMSO-d<sub>6</sub>D<sub>2</sub>O混合物内。

[0542] 实施例27

[0543] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1H-苯并[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成



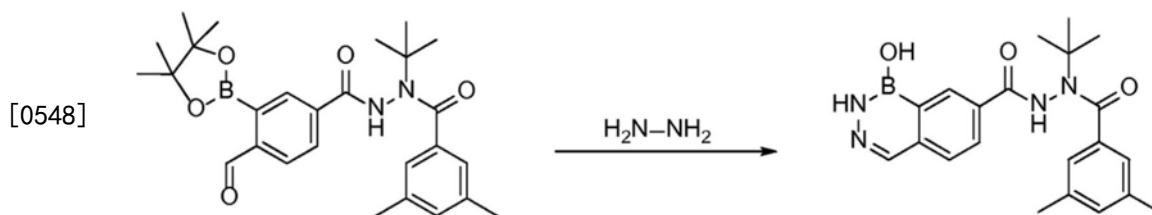
[0545] 用羟基胺氢氯化物(65.4mg,0.941mmol)处理N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(150mg,



0.314mmol) 于4mL水所形成的溶液。用1N NaOH溶液将该反应混合物的pH调至4,而导致产生体积庞大的白色沉淀物。将4滴95%乙醇添加至该反应混合物中,将大多数的固体溶解。在70℃下加热的同时,将该反应混合物搅拌 16小时,得到白色的沉淀物,而且在冷却至室温时,通过抽气过滤法,收集该白色沉淀物,先后用冷水及二氯甲烷予以清洗,得到呈白色固体的N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1H-苯并[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼(92mg,0.234mmol,产率74.6%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  10.95-10.78 (s, 1H), 9.61-9.44 ((s, 1H), 8.80-8.56 (s, 1H), 8.22-8.03 (s, 1H), 7.91-7.69 (m, 2H), 7.22-7.00 (s, 2H), 7.02-6.83 (s, 1H), 2.28-2.17 (s, 6H), 1.56-1.46\*s, 9H) ppm; LCMS: C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 394。

#### [0546] 实施例28

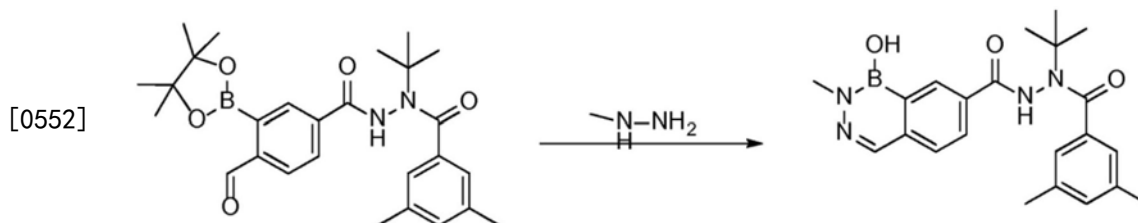
[0547] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成



[0549] 用肼(30.1mg,0.941mmol)处理N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(150mg, 0.314mmol)于4mL的95%乙醇所形成的溶液。在70℃下加热的同时,将该反应混合物搅拌16小时,并且在冷却至室温时,将该反应混合物浓缩,并且将残留物转置于30gRediSep C18逆相管柱并且在ISCO HPLC系统,用0-100% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O洗提,而得到呈白色固体的N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼(87mg,0.222mmol,产率70.7%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  10.76 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.37-8.31 (明显 d, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.11 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.49 (s, 9H) ppm; LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 393。

#### [0550] 实施例29

[0551] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-甲基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成

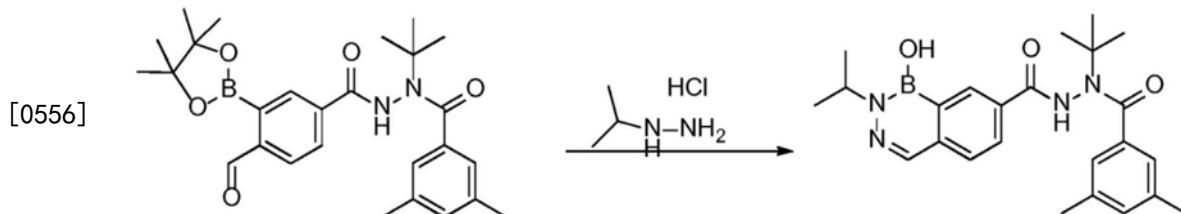


[0553] 用甲基肼(0.050ml,0.941mmol)处理N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(150mg, 0.314mmol)于95%乙醇所形成的溶液。在70℃下加热的同时,将该反应混合物搅拌16小时,并且在冷却至室温时,通过抽气过滤法,收集沉淀物并且先后用冷水及二氯甲烷清洗,而得到呈白色固体的N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-甲基-1,2-二氢苯并

[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼(47mg,0.116mmol,产率36.9%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO)  $\delta$  10.74 (s,1H),8.66 (s,1H),8.50 (s,1H),8.02 (s,1H),7.75-7.73 (d,J=4Hz,1H),7.63-7.62 (d,J=4Hz,1H),7.61-7.60 (d,J=4Hz,1H),7.11 (s,2H),6.93 (s,1H),3.52 (s,3H),2.22 (s,6H),1.52-1.47 (s,9H) ppm;LCMS:C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>=393。

#### [0554] 实施例30

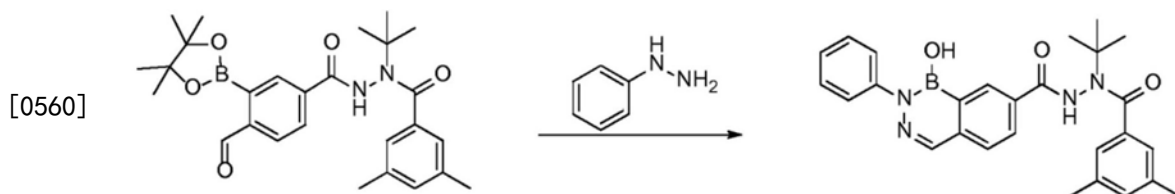
[0555] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-异丙基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成



[0557] 用异丙基肼氢氯化物(34.7mg,0.314mmol)处理N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(150mg,0.314mmol)于95%乙醇所形成的溶液,并且通过添加1N氢氧化钠,将所得到的溶液调至pH 4。在70℃下加热的同时,将该反应混合物搅拌16小时,并且先后用冷水及二氯甲烷清洗,而得到呈白色固体的N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-异丙基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼(69mg,0.159mmol,产率50.7%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO)  $\delta$  10.72 (s,1H),8.62 (s,1H),8.52 (s,1H),8.10 (s,1H),7.73-7.71 (d,J=4Hz,1H),7.63-7.60 (d,J=4Hz,1H),7.11 (s,2H),6.92 (s,1H),4.68-4.62 (q,1H),2.21 (s,6H),1.52-1.49 (s,9H),1.27-1.26 (d,J=4Hz,6H) ppm;LCMS:C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>=435。

#### [0558] 实施例31

[0559] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-苯基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成



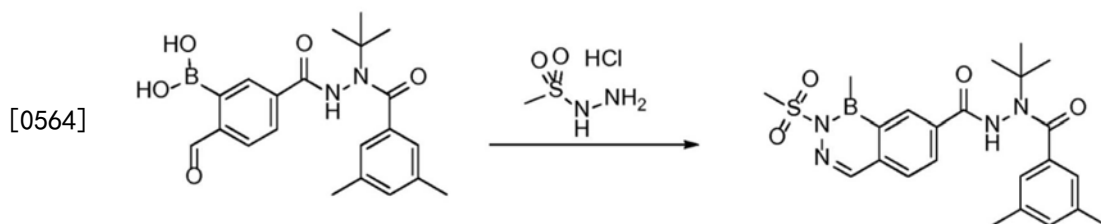
[0561] 用苯基肼(67.8mg,0.627mmol)处理N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(150mg,0.314mmol)于95%乙醇所形成的溶液。在70℃下加热的同时,将该反应混合物搅拌16小时,并且在冷却至室温时,通过抽气过滤收集沉淀物并且先后用冷水及二氯甲烷清洗,而得到呈白色固体的N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-苯基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼(83mg,0.177mmol,产率56.5%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO)  $\delta$  10.82,8.47,8.29,8.12,7.89,7.87,7.73,7.72,7.43,7.41,7.09,6.92,3.32,2.52,2.51,2.51,2.50,2.50,2.38,2.22,2.08,1.50,1.48 ppm;LCMS:C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>=469。

#### [0562] 实施例32

[0563] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-甲基-2-(甲基磺酰基)-1,2-二氢苯



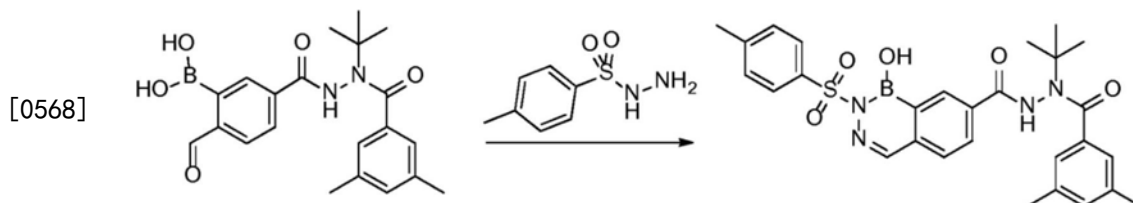
并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成



[0565] 用甲烷磺酰肼氢氯化物(148mg,1.009mmol)处理(5-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸(200mg,0.505mmol)于4mL的95%乙醇所形成的溶液。在70℃下加热的同时,将该反应混合物搅拌16小时,并且在冷却至室温时,通过抽气过滤收集沉淀物并且先后用冷水及二氯甲烷清洗,而得到呈白色固体的N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-甲基-2-(甲基磺酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ10.86(s,1H),8.36-8.28(br s,2H),8.26(s,1H),7.84-7.78(m,2H),7.10(s,2H),6.93(s,1H),3.38(s,3H),2.22(s,6H),1.51(s,9H)ppm; LCMS:C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S(M+H)<sup>+</sup>=471。

[0566] 实施例33

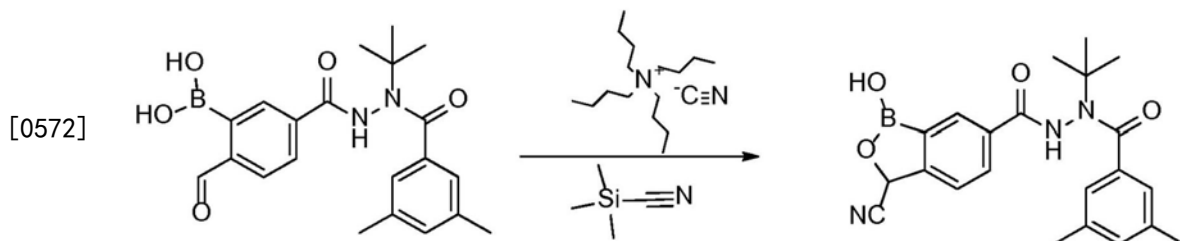
[0567] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-甲苯磺酰基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成



[0569] 用4-甲基苯磺酰肼(117mg,0.627mmol)处理N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(150mg,0.314mmol)于4mL的95%乙醇所形成的溶液。在70℃下加热的同时,将该反应混合物搅拌16小时,并且在冷却至室温时,通过抽气过滤收集沉淀物并且先后用冷水及二氯甲烷清洗,而得到呈白色固体的N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-甲苯磺酰基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼。LCMS:C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S(M+H)<sup>+</sup>=547。

[0570] 实施例34

[0571] N'-(叔丁基)-3-氰基-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[C][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼的合成

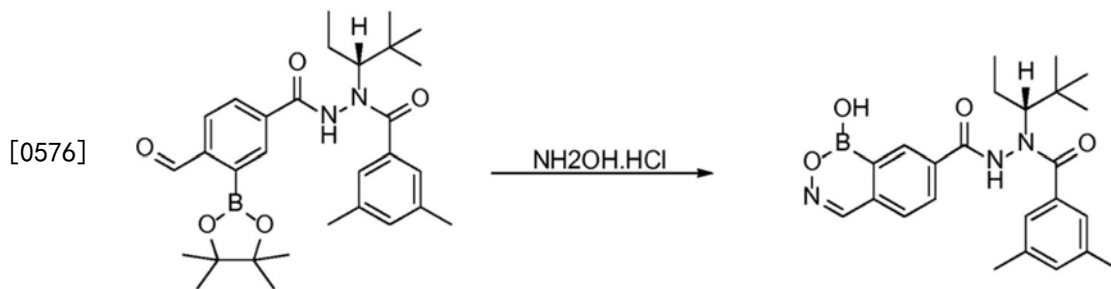


[0573] 在氩气氛、0℃下,将三甲基硅烷甲腈(0.186ml,1.388mmol)添加至(5-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸(500mg,1.262mmol)于无水DCM(2mL)所形成的溶液中,接着添加氰化四丁基铵(50.8mg,0.189mmol,在无水DCM(4mL)

中)。在0℃下,将该反应混合物搅拌1小时,用饱和的碳酸氢钠溶液(10.3mL)予以淬熄,并且用DCM萃取。使合并的有机层经硫酸镁干燥,进行过滤并且于旋转式蒸发器上进行浓缩。得到呈白色固体的 N'-(叔丁基)-3-氰基-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[C][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.74及10.73 (重叠 s, 1H), 9.99 (s, 1H), 7.94-7.91 (d, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.50 (s, 9H) ppm; LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 406。

#### [0574] 实施例35

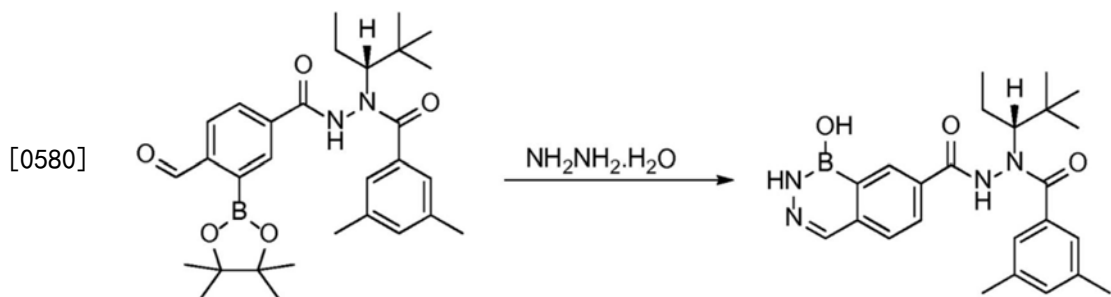
[0575] (R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-1H-苯并[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成



[0577] 用羟基胺氢氯化物(40.1mg, 0.576mmol)处理(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(200mg, 0.384mmol)于4mL的95%乙醇所形成的溶液。在70℃下加热的同时,将该反应混合物搅拌16小时,并且在冷却至室温时,通过抽气过滤收集沉淀物并且先后用冷水及二氯甲烷清洗,而得到(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-1H-苯并[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼(121mg, 0.278mmol, 产率72.3%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.56及10.37 (合并的2s, 1H, NH旋转异构体), 9.55-9.51 (明显d, 1H, 旋转异构体), 8.77-8.55 (合并的 3s, 1H), 8.22-8.06 (m, 1H), 7.91-7.67 (m, 2H), 7.18-7.07 (m, 2H), 6.96-6.95 (重叠 s, 1H), 4.49-4.28 (2部份d, J=8Hz, 1H, CH手性), 2.34及2.23 (合并的2s, 1H, 苯甲基的), 1.90-1.25 (m, 2H), 1.23-0.87 (m, 12H) ppm; LCMS: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 436。

#### [0578] 实施例36

[0579] (R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成

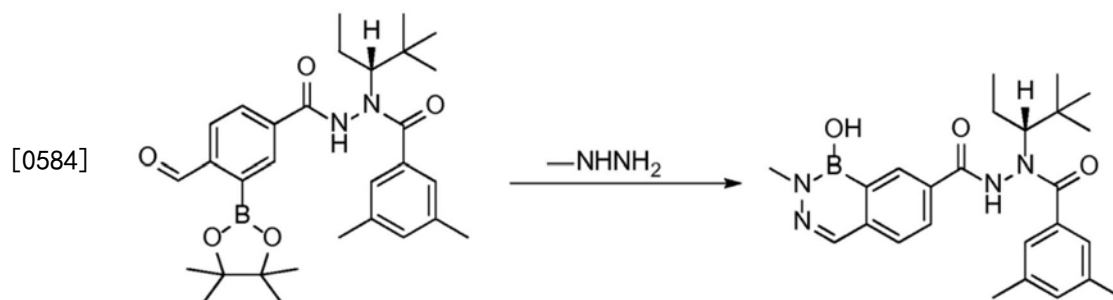


[0581] 用肼水合物(28.9mg, 0.576mmol)处理(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(200mg, 0.384mmol)于4mL的95%乙醇所形成的溶液。在70℃下加热的同时,将该反应

混合物搅拌16小时,并且在冷却至室温时,通过抽气过滤收集沉淀物并且先后用冷水及二氯甲烷清洗,而得到呈白色固体的(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼(111mg, 0.256mmol,产率66.5%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 10.45及10.27(合并的2s, 1H, NH旋转异构体), 10.03-10.02(重叠 s, 1H), 8.33-8.29(m, 2H), 8.02(s, 1H), 7.17-7.71(m, 1H), 7.67-7.56(br m, 1H), 7.19-7.07(m, 2H), 7.01-6.88(2重叠s, 1H), 4.50-4.28(2合并的d, J=12Hz, 1H, CH 手性), 2.23(s, 6H), 1.97-1.29(4部份br m, 2H), 1.21-0.88(m, 12H) ppm; LCMS: C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>=435。

[0582] 实施例37

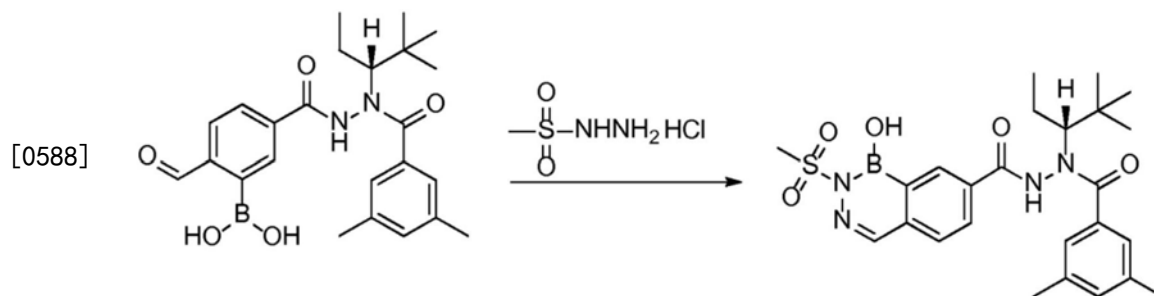
[0583] (R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-2-甲基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成



[0585] 用甲基肼(26.6mg, 0.576mmol)处理(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(200mg, 0.384mmol)于4mL的95%乙醇所形成的溶液。在70℃下加热的同时,将该反应混合物搅拌16小时,并且在冷却至室温时,通过抽气过滤收集沉淀物并且先后用冷水及二氯甲烷清洗,而得到呈白色固体的(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-2-甲基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼(120mg, 0.268mmol,产率69.6%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 10.43-10.04(重叠s, 1H, NH旋转异构体), 8.79-8.67(重叠 s, 1H), 8.44-8.39(2合并的s, 1H), 8.11-8.02(2合并的 s, 1H), 7.76-7.72(app. t, J=8Hz, 1H), 7.67-7.57(m, 1H), 7.19-7.07(m, 2H), 9.64(br s, 1H), 4.50-4.28(2合并的d, J=8Hz, 1H), 3.56-3.52(重叠s, 3H, N-甲基), 2.22(s, 6H), 1.98-1.22(4合并的m, 2H), 1.20-0.84(m, 12H) ppm; LCMS: C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>=449。

[0586] 实施例38

[0587] (R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-2-(甲基磺酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成

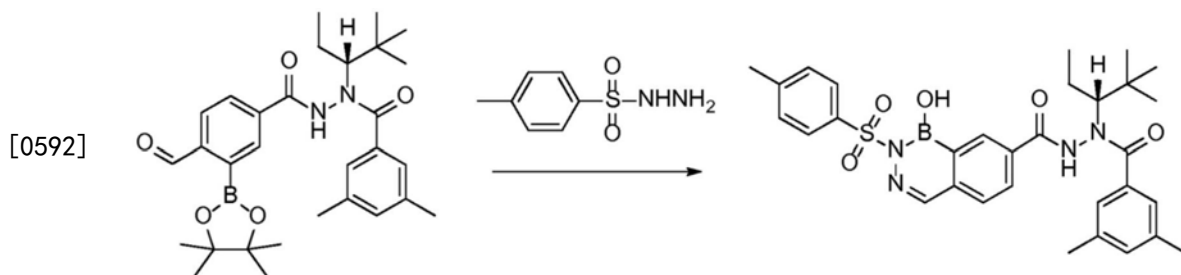


[0589] 用甲烷磺酰肼氢氯化物(84mg, 0.576mmol)处理(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-

N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-4-甲酰基-3-硼酸苯甲酰肼(200mg,0.384mmol)于4mL的95%乙醇所形成的溶液。在70℃下加热的同时,将该反应混合物搅拌16小时,并且在冷却至室温时,通过逆相ISCO层析法(使用0-100%CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O作为洗提剂),进行纯化,而得到呈淡黄色固体的(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-2-(甲基磺酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 10.56及 10.37(2s,1H,NH旋转异构体),8.68-8.34(m,1H),8.28-8.18(m,2H),7.96-7.68(m,2H),7.18-7.07(m,2H),6.96(br s,1H),4.50-4.28(2合并的d,J=12Hz,1H),3.41及3.38(重叠s,3H),2.34-2.23(重叠 s,6H),1.94-1.20(4br多重峰,2H),1.21-0.81(m,12H) ppm;LCMS: C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>=513。

#### [0590] 实施例39

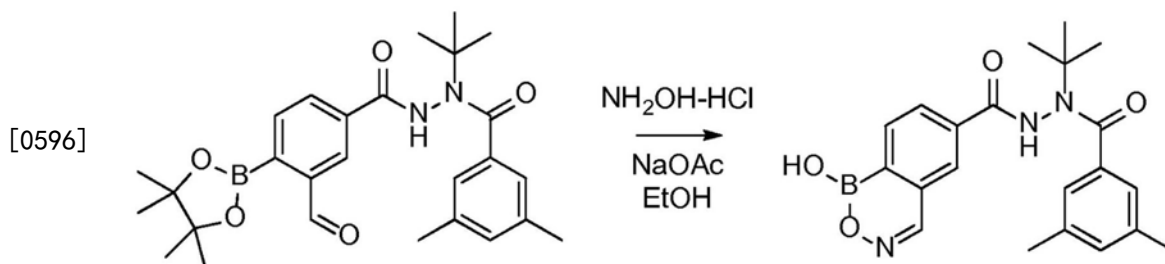
[0591] (R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-2-(甲基磺酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成



[0593] 用4-甲基苯磺酰肼处理(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(200mg,0.384mmol)于4mL的95%乙醇所形成的溶液。在70℃下加热的同时,将该反应混合物搅拌16小时,并且在冷却至室温时,通过抽气过滤收集沉淀物并且先后用冷水及二氯甲烷清洗,而得到呈白色固体的(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-2-(甲基磺酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 10.52及10.34(2合并的s,1H,NH旋转异构体),8.72-8.51(m,1H),8.25-8.20(2合并的 s,1H),8.13(s,1H),7.92-7.87(m,2H),7.74-7.61(m,2H),7.43-7.41(m,2H),7.16-7.01(m,2H),6.94(s,1H),4.49-4.27(2合并的清晰 d,J=12Hz,1H),2.38-2.33(m,3H),2.22(s,6H),1.90-1.20(m,2H),1.12-0.92(m,12H) ppm;LCMS: C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>=513。

#### [0594] 实施例40

[0595] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1H-苯并[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼的合成

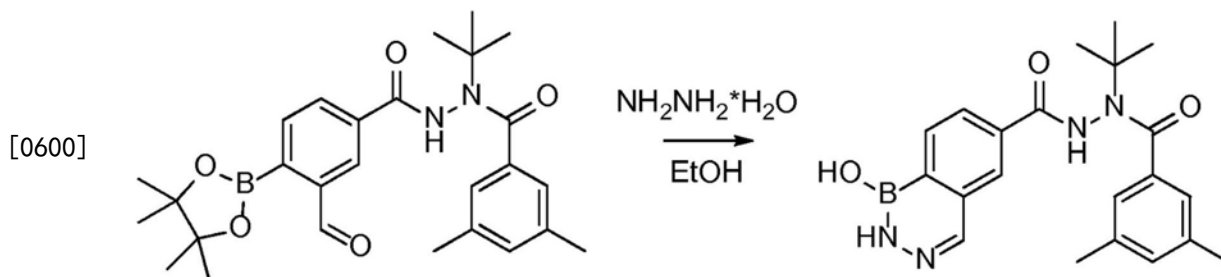


[0597] 与(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-1H-苯并

[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼类似地,并且于室温下,将羟基胺氢氯化物、乙酸钠及该Bpin醛于无水乙醇中混合45小时,在进行逆相层析(使用水-甲腈梯度(含0.1%甲酸))之后,得到N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1H-苯并[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.83 (s, 1H, 可与D2O交换), 9.48 (s, 1H, 可与D2O交换), 8.62 (s, 1H), 8.06 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (dd,  $J=7.7, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.50 (s, 9H) ppm。

#### [0598] 实施例41

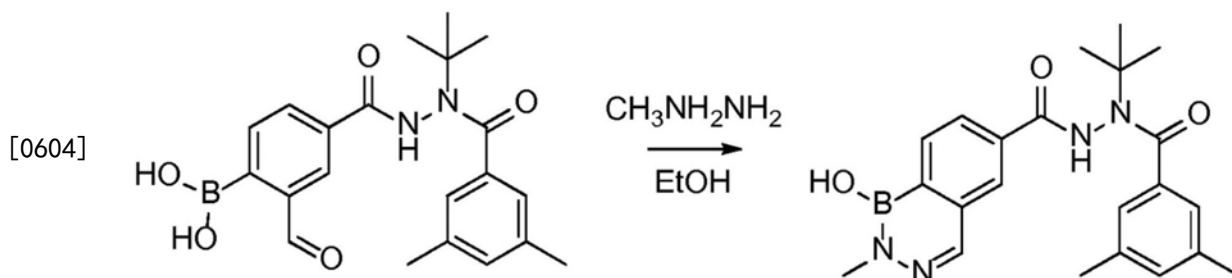
[0599] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼的合成



[0601] 与(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-1H-苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼类似地,并且于室温下,将肼水合物及该Bpin醛于无水乙醇中混合24小时,在进行逆相层析(使用水-甲腈梯度(含0.1%甲酸))之后,得到N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.76 (s, 1H, 可与D2O交换), 10.11 (s, 1H, 可与D2O交换), 8.32 (s, 1H, 可与D2O交换), 8.19 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (d,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (dd,  $J=7.9, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.11 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.51 (s, 9H) ppm。

#### [0602] 实施例42

[0603] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-甲基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼的合成

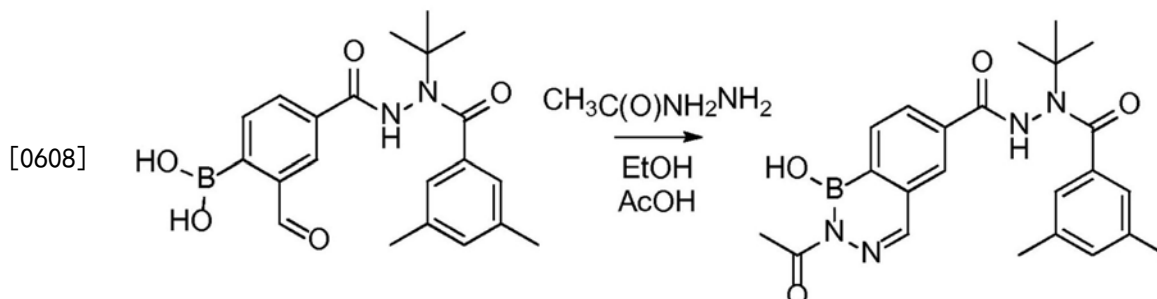


[0605] 与(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-2-甲基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼类似地,并且于室温下,将甲基肼及该含硼的醛化合物(boronic aldehyde)于无水乙醇中混合18小时,在进行逆相层析(使用水-甲腈梯度(含0.1%甲酸))之后,得到N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-甲基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.75 (s, 1H, 可交换的), 8.65 (s, 1H, 可交换的), 8.25 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ ,

1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.49 (d, J=14.4Hz, 10H) ppm。

[0606] 实施例43

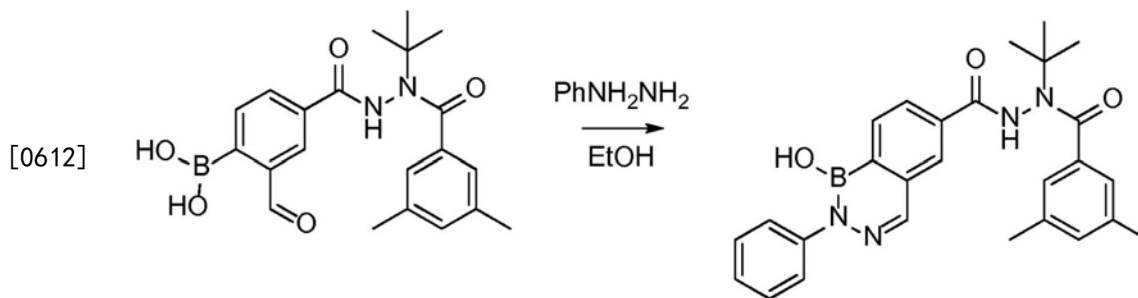
[0607] 2-乙酰基-N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼的合成



[0609] 与N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-甲基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼类似地,并且于室温下,将乙酰基肼、该含硼的醛化合物、以及2重量%的乙酸/醛于无水乙醇中混合50小时,在进行逆相层析(使用水-甲腈梯度(含0.1%甲酸))之后,得到2-乙酰基-N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼:1H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ,2个构型异构体、互变异构体、或水合物/去水合物,呈约3:1的比例,δ10.69+10.69 (2s, 1H, 可交换的), 8.13+8.11 (2s, 1H), 7.77+7.71 (2s, 1H), 7.61+7.53 (2dt, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.50 (s, 9H) ppm。

[0610] 实施例44

[0611] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-苯基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼的合成

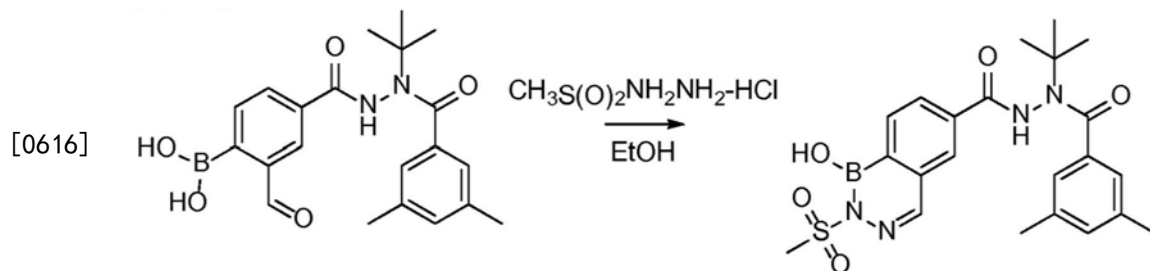


[0613] 与N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-苯基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼类似地,并且于室温下,将苯基肼、该含硼的醛化合物、以及2.5重量%的乙酸/醛于无水乙醇中混合50小时,在进行逆相层析(使用水-甲腈梯度(含0.1%甲酸))之后,得到N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-苯基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼:1H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.81 (s, 1H, 可交换的), 9.08 (s, 1H, 可交换的), 8.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.52 (s, 6H) ppm。

[0614] 实施例45

[0615] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-(甲基磺酰基)-1,2-二氢苯

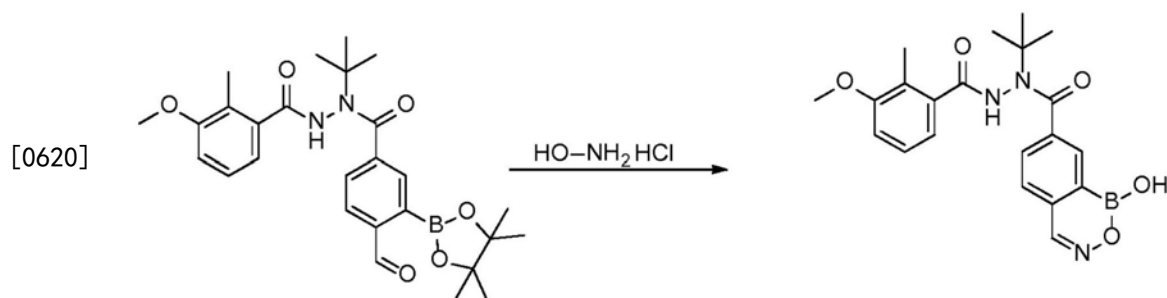
并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼的合成



[0617] 与(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-2-(甲基磺酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼类似地,并且于室温下,将甲烷磺酰基肼氢氯化物及含硼的醛化合物于无水乙醇中混合9天,在进行逆相层析(使用水-甲腈梯度(含0.1%甲酸))之后,得到N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-(甲基磺酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMF-d<sub>7</sub>) δ 10.82 (s, 1H, 可交换的), 8.45 (s, 1H, 可交换的), 8.16 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.51 (s, 9H) ppm。

[0618] 实施例46

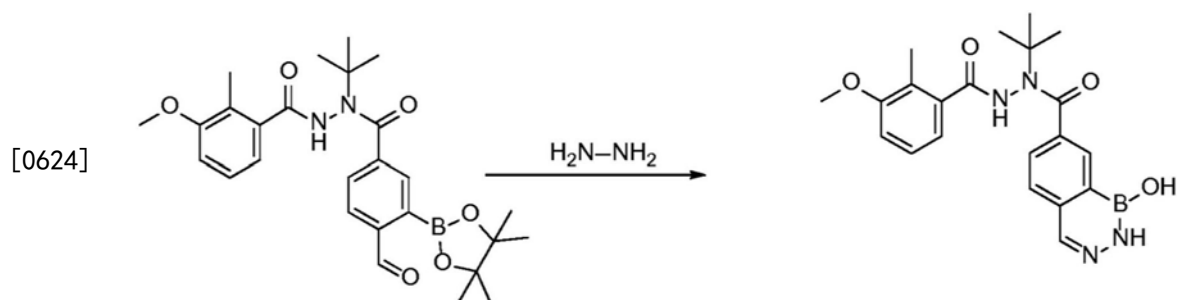
[0619] N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1H-苯并[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成



[0621] 用羟基胺氢氯化物(127mg, 1.820mmol)处理N'-(叔丁基)-N'-(4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(300mg, 0.607mmol)于4mL的水所形成的溶液。用1N氢氧化钠,将该反应合物的pH调至4,而产生体积庞大的白色沉淀物。然后添加4滴95%乙醇,将大多数的固体溶解。在23℃下,将该反应混合物搅拌16小时,然后于70℃下加热0.5小时,得到白色沉淀,并且在冷却至室温时,通过抽气过滤法,收集该白色沉淀物并且先后用冷水及40%含水乙醇清洗,而得到白色固体。先使用抽气,该产物风干2小时,然后于40℃、高真空中,干燥18小时,而得到呈白色粉末的N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1H-苯并[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.39, 11.34, 10.67, 10.55, 9.48, 8.69, 8.16, 8.15, 8.15, 8.15, 7.84, 7.83, 7.82, 7.81, 7.75, 7.73, 7.58, 7.56, 7.47, 7.45, 7.11, 7.10, 7.08, 7.06, 6.98, 6.96, 6.94, 6.33, 6.31, 6.25, 6.23, 3.74, 3.74, 3.71, 3.32, 2.52, 2.51, 2.51, 2.50, 2.50, 1.58, 1.54, 1.51, 1.50, 1.49, 1.47ppm; LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 410。

[0622] 实施例47

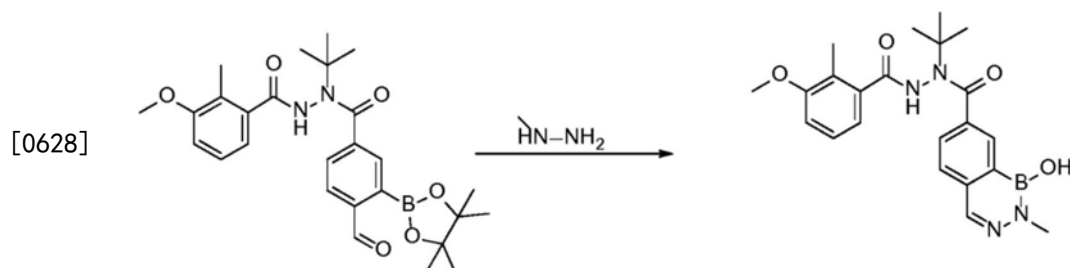
[0623] N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成



[0625] 用肼 (38.9mg, 1.214mmol) 处理 N'-(叔丁基)-N'-(4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼 (300mg, 0.607mmol) 于 4mL 的乙醇所形成的溶液。在 70℃ 下, 将该反应混合物搅拌 16 小时, 并且在冷却至室温时, 通过抽气过滤法, 收集沉淀物并且先后用冷水及二氯甲烷清洗, 而得到呈白色固体的 N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  10.59, 9.99, 8.31, 8.31, 8.31, 8.22, 8.02, 7.75, 7.74, 7.73, 7.72, 7.69, 7.67, 7.06, 7.04, 7.02, 6.94, 6.92, 6.22, 6.21, 3.70, 3.31, 2.52, 2.51, 2.51, 2.50, 2.50, 1.55, 1.53, 1.51, 1.45ppm; LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>=409。

[0626] 实施例 48

[0627] N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2-甲基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成



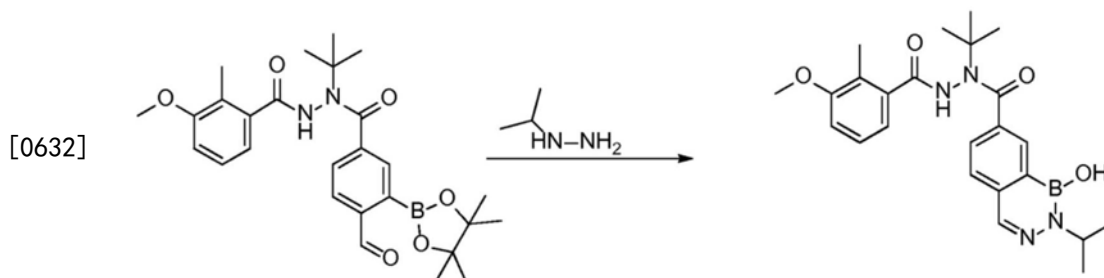
[0629] 用甲基肼 (55.9mg, 1.214mmol) 处理 N'-(叔丁基)-N'-(4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼 (300mg, 0.607mmol) 于 4mL 的乙醇所形成的溶液。在 70℃ 下, 将该反应混合物搅拌 16 小时, 并且在冷却至室温时, 通过抽气过滤法, 收集沉淀物并且先后用冷水及二氯甲烷清洗, 而得到呈白色固体的 N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2-甲基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  10.58, 10.52, 10.04, 8.59, 8.41, 8.02, 7.90, 7.74, 7.73, 7.72, 7.71, 7.70, 7.68, 7.64, 7.45, 7.42, 7.40, 7.06, 7.04, 7.02, 6.98, 6.96, 6.94, 6.92, 6.21, 6.19, 3.74, 3.73, 3.70, 3.52, 3.32, 3.18, 2.83, 2.52, 2.51, 2.51, 2.50, 1.59, 1.57, 1.55, 1.53, 1.50, 1.45ppm; LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>=423。

[0630] 实施例 49

[0631] N-(叔丁基)-1-羟基-2-异丙基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1,2-二氢苯并



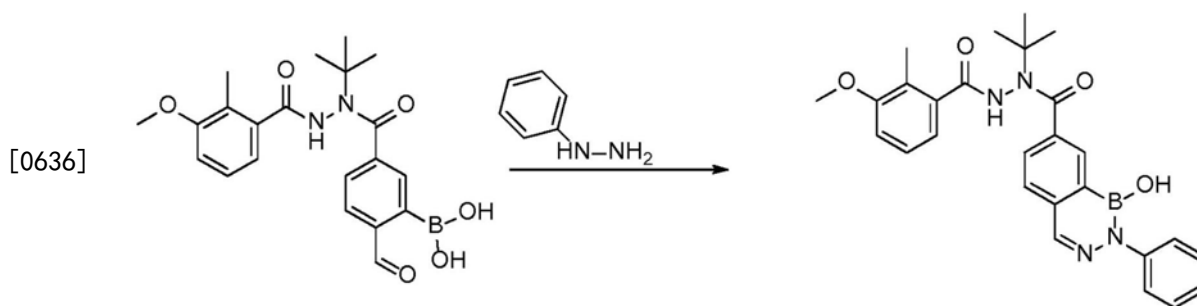
[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成



[0633] 用异丙基肼(90mg,1.214mmol)处理N'-(叔丁基)-N'-(4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(300mg,0.607mmol)于4mL的95%乙醇所形成的溶液。在70℃下,将该反应混合物搅拌16小时,并且在冷却至室温时,通过抽气过滤法,收集沉淀物,并且先后用冷水及二氯甲烷清洗,而得到呈白色固体的N-(叔丁基)-1-羟基-2-异丙基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)  $\delta$  10.62,10.56,10.48,10.04,8.53,8.42,8.42,8.42,8.09,7.92,7.90,7.74,7.74,7.72,7.72,7.68,7.66,7.64,7.62,7.08,7.08,7.06,7.04,7.02,6.98,6.96,6.94,6.92,6.91,6.20,6.19,4.68,4.67,4.65,4.63,4.62,3.74,3.73,3.73,3.70,3.68,3.32,2.55,2.52,2.51,2.51,2.50,2.50,1.73,1.70,1.70,1.66,1.65,1.60,1.57,1.55,1.53,1.52,1.51,1.50,1.48,1.43,1.43,1.39,1.33,1.29,1.27,1.14,1.12,1.11,1.10,1.10,1.09,1.09,1.08,1.05,1.04,1.03,1.02,0.98,0.98ppm; LCMS:C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>=451。

[0634] 实施例50

[0635] N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2-苯基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成

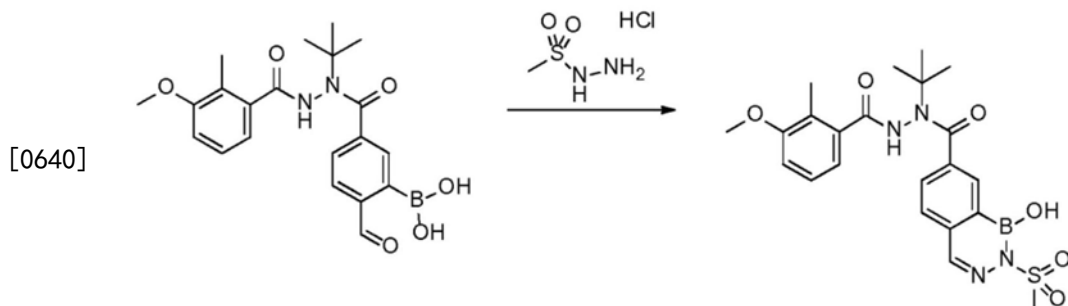


[0637] 用苯基肼(52.5mg,0.485mmol)处理(5-(1-(叔丁基)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)肼羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸(100mg,0.243mmol)于4mL的乙醇所形成的溶液。在70℃下,将该反应混合物搅拌16小时,并且在冷却至室温时,通过抽气过滤法,收集沉淀物,并且先后用冷水及二氯甲烷清洗,得到呈白色固体的N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2-苯基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)  $\delta$  10.62,9.05,8.56,8.23,7.82,7.82,7.80,7.80,7.79,7.77,7.58,7.58,7.56,7.43,7.42,7.40,7.25,7.23,7.22,7.09,7.07,7.05,6.96,6.94,6.25,6.23,3.71,3.32,2.52,2.51,2.51,2.50,1.56,1.52ppm; LCMS:C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>=485。

[0638] 实施例51

[0639] N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2-(甲基磺酰基)-1,2-二

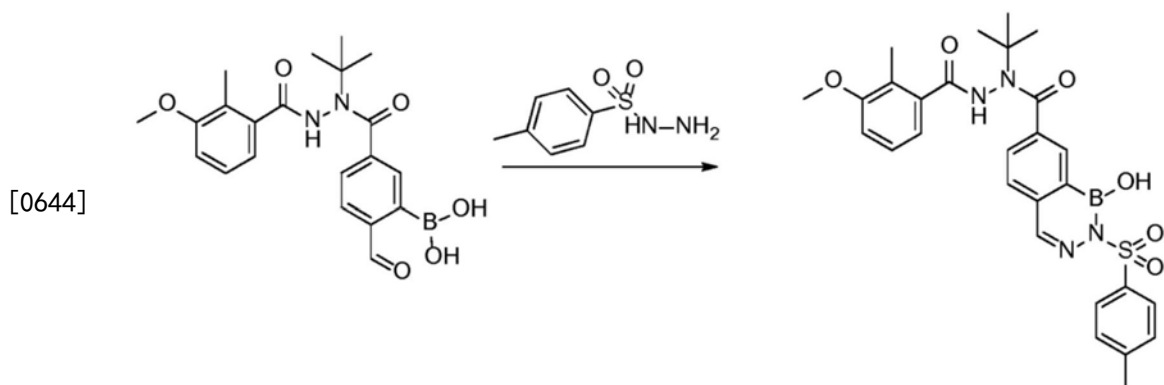
## 氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成



[0641] 用甲烷磺酰肼氢氯化物(71.1mg,0.485mmol)处理(5-(1-(叔丁基)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)肼羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸(100mg,0.243mmol)于4mL的95%乙醇所形成的溶液。在70℃下加热的同时,将该反应混合物搅拌16小时,并且在冷却至室温时,通过抽气过滤法,收集沉淀物,并且先后用冷水及二氯甲烷清洗,而得到呈白色固体的N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2-(甲磺酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)  $\delta$  10.65,10.59,8.79,8.32,8.29,8.02,7.85,7.82,7.80,7.69,7.09,7.07,7.05,6.96,6.94,6.24,6.22,3.71,3.70,3.46,3.44,3.40,2.52,2.51,2.51,2.50,2.50,1.55,1.52,1.50,1.08,1.06,1.04 ppm;LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup>=487。

## [0642] 实施例52

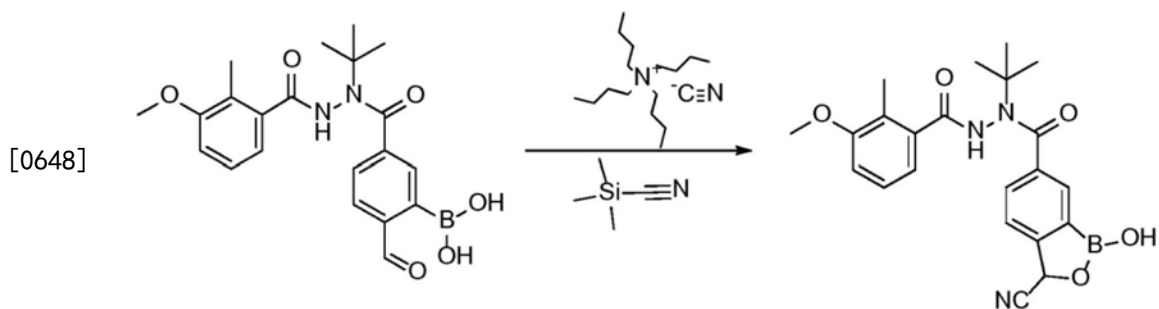
[0643] N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2-甲磺酰基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成



[0645] 用4-甲基苯磺酰肼(90mg,0.485mmol)及一滴冰醋酸处理(5-(1-(叔丁基)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)肼羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸(100mg,0.243mmol)于4mL的乙醇所形成的溶液。在70℃下,将该反应混合物搅拌16小时,并且在冷却至室温时,通过抽气过滤法,收集沉淀物,并且先后用冷水及二氯甲烷清洗,而得到呈白色固体的N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2-甲磺酰基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)  $\delta$  10.62,8.97,8.30,8.18,7.88,7.86,7.79,7.79,7.77,7.77,7.73,7.71,7.44,7.42,7.05,7.03,7.01,6.95,6.93,6.21,6.19,3.71,3.32,2.51,2.51,2.50,2.39,1.54,1.44ppm;LCMS: C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup>=563。

## [0646] 实施例53

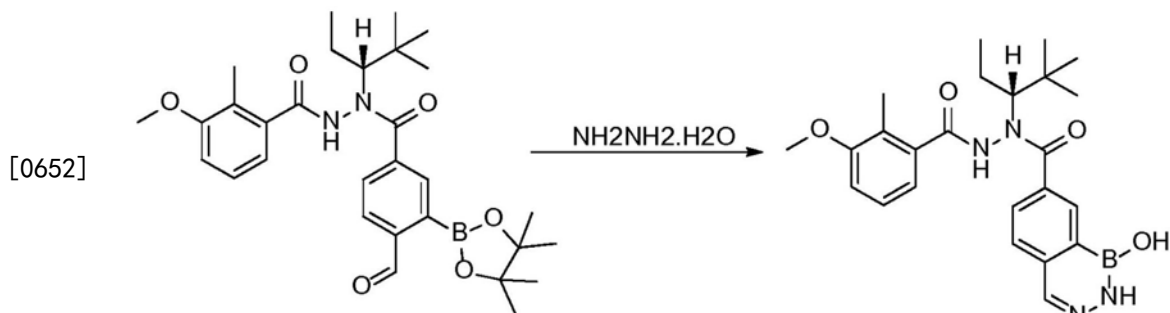
[0647] N'-(叔丁基)-3-氰基-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[C][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼的合成



[0649] 在氩气氛、0℃下,将氰化三甲基硅(0.036ml,0.267mmol)添加至(5-(1-(叔丁基)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)肼羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸(100mg, 0.243mmol)于无水DCM(1ml)所形成的溶液中,接着添加氰化四丁基铵(9.77mg, 0.036mmol)于无水DCM(2mL)所形成的溶液。在0℃下,将该反应混合物搅拌1 小时,用饱和的含水碳酸氢钠溶液(2mL)予以淬熄,并且用DCM萃取。使合并的有机层经硫酸镁干燥,进行过滤并且于旋转式蒸发器上进行浓缩。得到呈白色、体积庞大的固体的N'-(叔丁基)-3-氰基-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1,3-二氢苯并[C][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 10.84,10.82,10.61,10.58,10.03,10.01,7.88,7.86,7.68,7.67,7.67,7.66,7.66,7.65,7.65,7.64,7.63,7.61,7.10,7.08,7.06,7.05,6.98,6.96,6.35,6.35,6.19,6.17,6.12,6.10,3.72,3.72, 3.32,2.55,2.52,2.51,2.51,2.50,2.50,1.54,1.53,1.51ppm; LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>=422。

[0650] 实施例54

[0651] (R)-N-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成

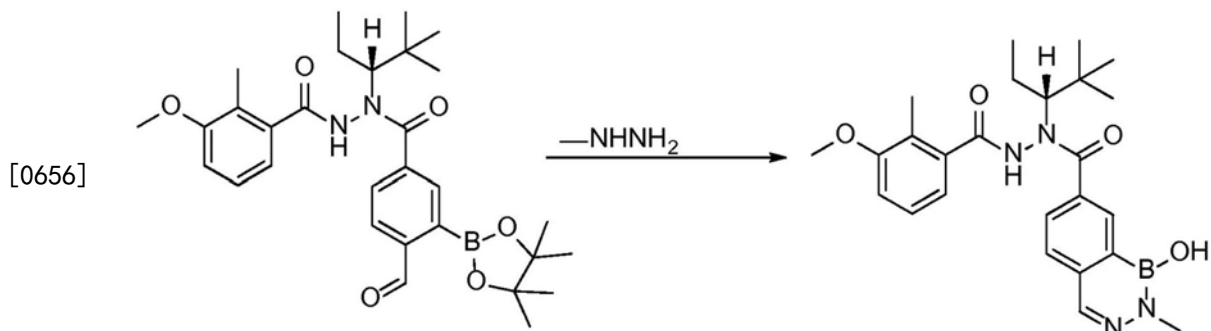


[0653] 用肼水合物(28.0mg,0.559mmol)处理(R)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-N'-(4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(150mg,0.280mmol)于4mL的95%乙醇所形成的溶液。在70℃下加热的同时,将该反应混合物搅拌16小时,并且在冷却至室温时,通过抽气过滤法,收集沉淀物并且先后用10%乙醇-冷水及己烷清洗,而得到呈白色固体的(R)-N-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 11.44-10.00(多重重叠的s,2H),8.45-7.98(m,2H),7.87-6.81(重叠的m,5H),6.61-6.28(m,1H),4.64-4.06(m,1H,手性CH旋转异构体),3.86-3.65(m,3H),1.89-1.22(m,5H),1.21-0.92(m,12H) ppm; LCMS: C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>=451。

[0654] 实施例55

[0655] (R)-N-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2-甲

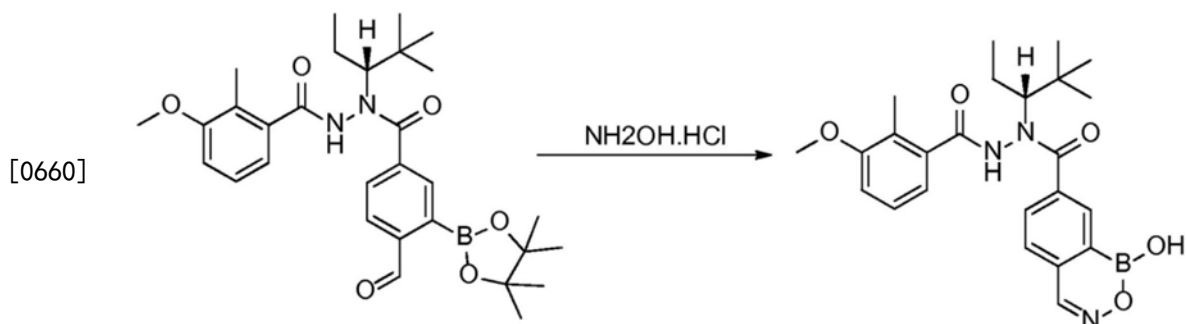
基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成



[0657] 用甲基肼 (25.8mg, 0.559mmol) 处理 (R)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-N'-(4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼 (150mg, 0.280mmol) 于 4mL 的 95% 乙醇所形成的溶液。在 70℃ 下加热的同时, 将该反应混合物搅拌 16 小时, 并且在冷却至室温时, 通过抽气过滤法, 收集沉淀物并且先后用冷水及二氯甲烷清洗, 而得到呈白色固体的 (R)-N-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2-甲基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼。LCMS:  $C_{25}H_{33}BN_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup> = 465。

[0658] 实施例 56

[0659] (R)-N-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1H-苯并[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼的合成

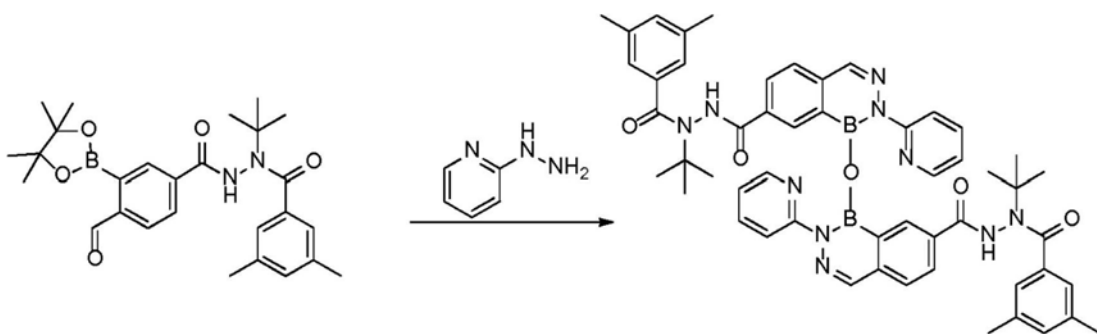


[0661] 用羟基胺氢氯化物 (38.9mg, 0.559mmol) 处理 (R)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-N'-(4-甲酰基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼 (150mg, 0.280mmol) 于 4mL 的 95% 乙醇所形成的溶液。在 70℃ 下加热的同时, 将该反应混合物搅拌 16 小时, 并且在冷却至室温时, 通过抽气过滤法, 收集沉淀物并且先后用冷水及二氯甲烷清洗, 而得到呈白色固体的 (R)-N-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1H-苯并[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼。LCMS:  $C_{24}H_{30}BN_3O_5$  (M+H)<sup>+</sup> = 452。

[0662] 实施例 57

[0663] 1,1'-氧基双(N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(吡啶-2-基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼)的合成

[0664]

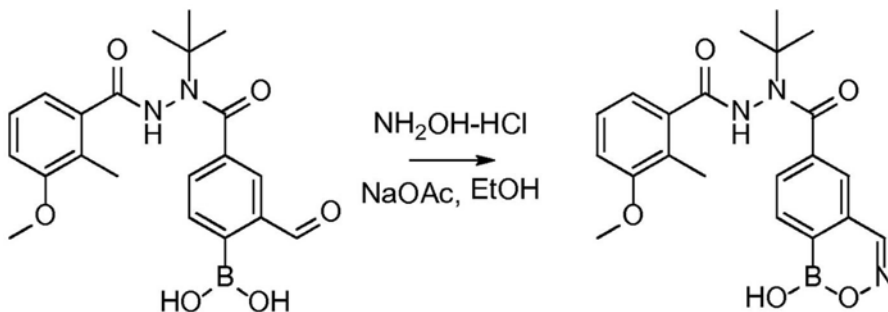


[0665] 用2-胍基吡啶(70.5mg, 0.646mmol)处理N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-甲酰基-N'-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(150mg, 0.323mmol)于95%乙醇所形成的溶液。在70℃下加热的同时,将该反应混合物搅拌16小时,并且在冷却至室温时,通过抽气过滤法,收集沉淀物并且先后用冷水及二氯甲烷清洗,而得到呈白色固体的N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-(吡啶-2-基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼(32mg, 0.068mmol, 产率21.11%)。LCMS:  $C_{52}H_{54}B_2N_{10}O_5$  (M+H)<sup>+</sup>=921。

[0666] 实施例58

[0667] N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1H-苯并[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼的合成

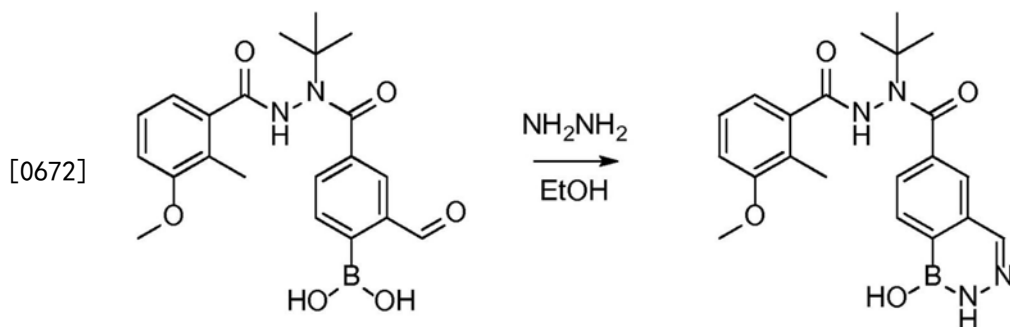
[0668]



[0669] 与(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-1H-苯并[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼类似地,并且于室温下,将羟基胺氢氯化物及含硼的醛化合物于无水乙醇中混合8小时,通过使用水及5:1己烷:乙醚清洗粗制的产物,而得到N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1H-苯并[d][1,2,6]氧杂氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼:1H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 10.64 (s, 1H, 可交换的), 9.48 (s, 1H, 可交换的), 8.67 (d, J=0.6Hz, 1H), 8.04 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (dd, J=7.7, 1.5Hz, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.96 (d, J=1.1Hz, 1H), 6.19 (dd, J=7.7, 1.1Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.47 (s, 3H) ppm。

[0670] 实施例59

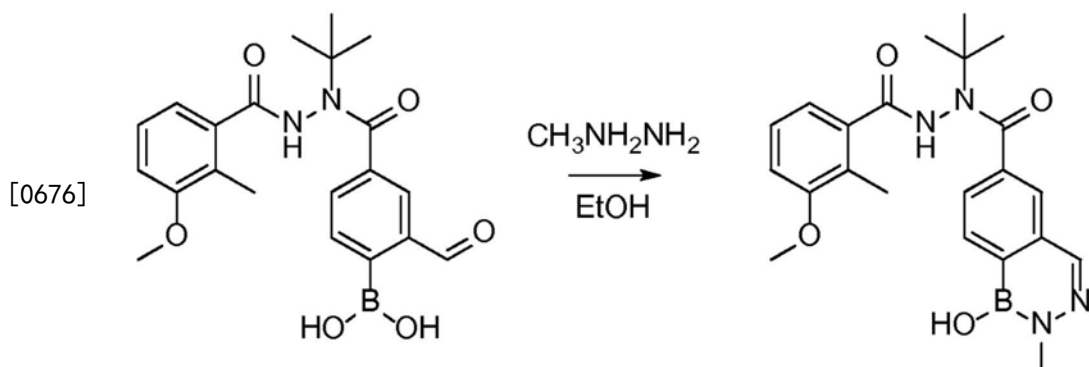
[0671] N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼的合成



[0673] 与(R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼类似地,并且于室温下,将肼水合物及含硼的醛化合物于无水乙醇中混合6小时,通过使用水、乙醚,和己烷清洗粗制的产物,而得到N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.58 (s, 1H, 可交换的), 10.00 (s, 1H, 可交换的), 8.22 (s, 1H, 可交换的), 8.14 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (dd,  $J=7.8, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (t, 1H), 6.93 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H), 6.18 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.43 (s, 3H) ppm。

[0674] 实施例60

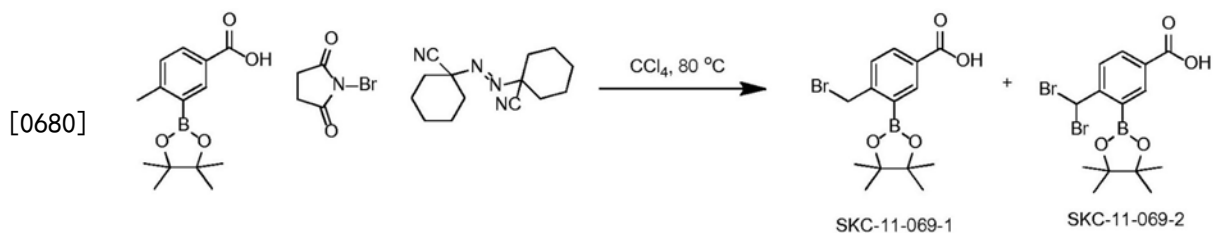
[0675] N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2-甲基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼的合成



[0677] 与N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-甲基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼类似地,并且于室温下,将甲基肼水合物及含硼的醛化合物于无水乙醇中混合4.5小时,在进行逆相层析(使用水/乙腈梯度(含0.1%甲酸))之后,得到N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2-甲基-1,2-二氢苯并[d][1,2,3]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.58 (s, 1H, 可交换的), 10.00 (s, 1H, 可交换的), 8.22 (s, 1H, 可交换的), 8.14 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (dd,  $J=7.8, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (t, 1H), 6.93 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H), 6.18 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.43 (s, 3H) ppm。

[0678] 实施例61

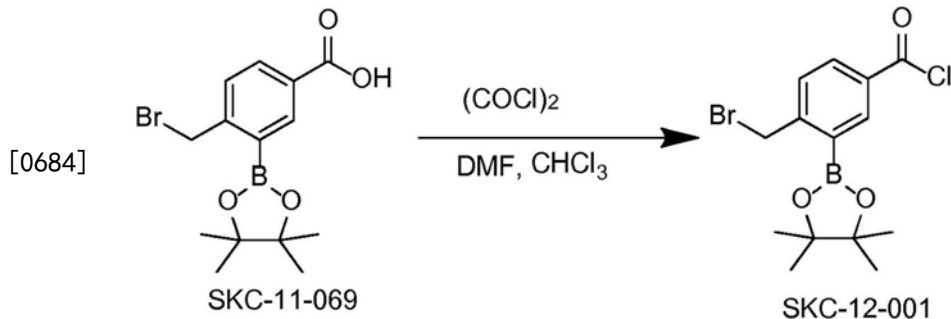
[0679] 4-(溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸的合成



[0681] 在1小时期间,将试剂分四份添加至酸于无水四氯化碳所形成的在80℃下、氩气内的已搅拌溶液。将4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸(市购的试样,3.00g,11.45mmol);1-溴基吡咯啉-2,5-二酮(2.06g, 11.56mmol)及[E]-1,1' [二亚胺-1,2-二基]二环己烷甲腈(0.280g,1.14mmol)用于该反应。添加完成后,在80℃下、氩气中将该反应混合物搅拌整夜。可见到无色的悬浮液。在真空中移除四氯化碳并且将DCM及水添加至该固体混合物中。分离出各层并且使有机的级份经任何的硫酸镁干燥,并且于旋转蒸发器上移除溶剂。LCMS显示主要的产物为苯甲基溴化物,也有少量的二溴化物存在。将粗制物溶于DMSO并且分四批次,在ISCO上,使用100g的C<sub>18</sub>管柱进行纯化。第一个主峰为纯的溴化物(使用~80%ACN/水溶剂混合物洗提),极性较小的二溴化物是洗提于乙腈/水中。经<sup>1</sup>H NMR判断,两个产物皆为纯的。4-(溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26(s,1H),8.00(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.58(m,1H),4.97(s,2H),1.32(s,12H) ppm。

[0682] 实施例62

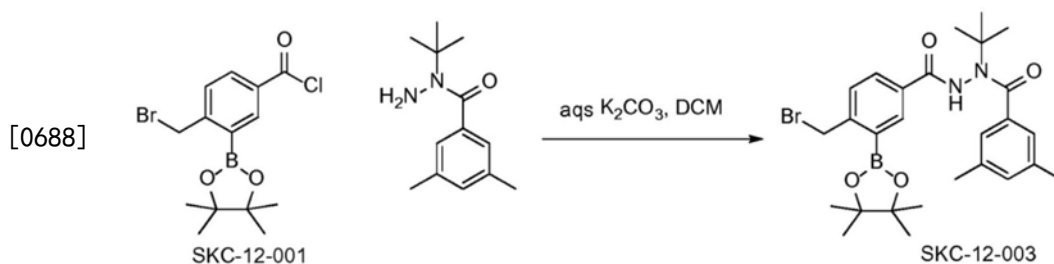
[0683] 4-(溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰氯的合成



[0685] 将草酰氯(0.667ml,7.62mmol)及一滴无水DMF添加至4-(溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸(1.3g,3.81mmol)于8ml无水CHCl<sub>3</sub>所形成的在100ml RB烧瓶(用干燥管闭合)内、室温下的已搅拌过的溶液。在室温下,将该混合物搅拌2小时。在甲醇内,对试样的LCMS进行检核,显示有定性的转化。在真空中、旋转式蒸发器上,将溶剂移除并且使用高真空抽气机,进行干燥。该固体直接用于下一个步骤。甲酯的LC-MS(M+H)<sup>+</sup>,81Br=357。

[0686] 实施例63

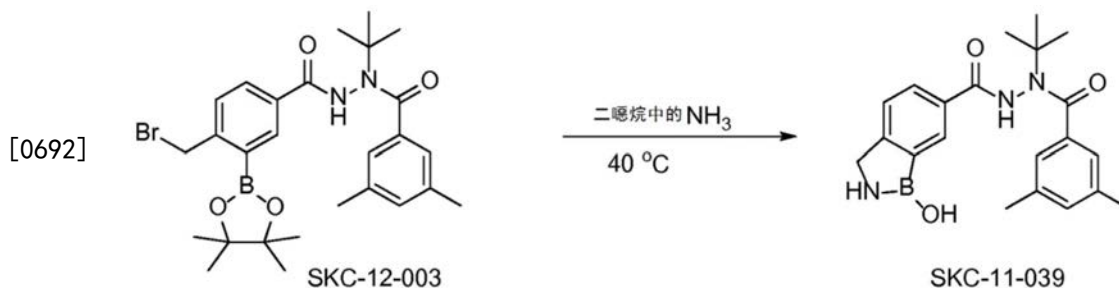
[0687] 4-(溴甲基)-N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼的合成



[0689] 将碳酸钾 (1.58g, 11.43mmol) 添加至N-(叔丁基)-3,5-二甲基苯甲酰肼 (0.840g, 3.81mmol) 于17ml DCM及4.5ml水 (比例3.75:1) 所形成的在100ml RB 烧瓶内的已搅拌溶液, 并且予以搅拌数分钟。将前面制备得的苯甲酰氯 (SKC-12-001, 1.37g, 3.81mmol) 添加至该混合物中, 并且于室温下, 持续搅拌整夜。在10分钟后, LCMS显示有产物形成, 具有所预期的产物质量的峰。搅拌整夜之后, 用水稀释, 萃取于DCM中, 并且在将溶剂蒸发后, 得到固体产物。添加乙醚及戊烷, 进行研磨, 且过滤收集得呈无色粉末的纯固体试样。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.67 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60-7.41 (dd, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.92 (d, J=2.7Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.33 (s, 12H)。此物质在未纯化的情况下用于下一个步骤。

[0690] 实施例64

[0691] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2,3-二氢-1H-苯并[C][1,2]氮杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼的合成



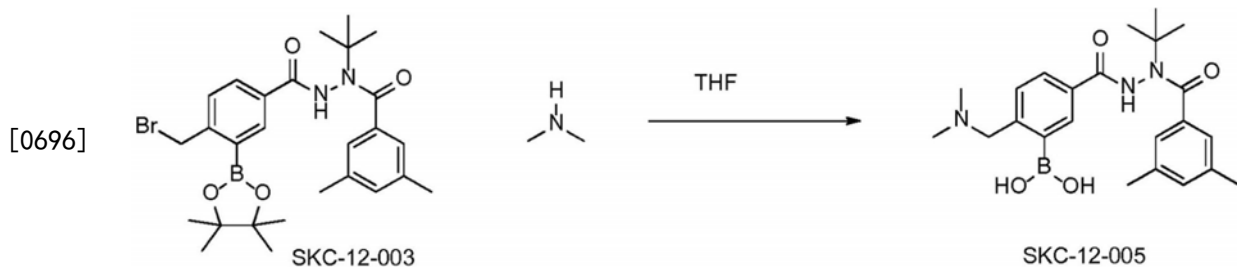
[0693] 将前面所合成得的苯甲酰溴化物 (SKC-12-003, 300mg, 0.552mmol) 纳入 100ml RB 烧瓶 (安装了冷凝器)。将20ml的NH<sub>3</sub>于二烷所形成的0.5M溶液添加于其中, 并且于40℃下, 将该混合物搅拌2小时。反应期间, 用LCMS检核, 追踪反应的进展, 观察到带有氮杂硼杂环戊二烯的预期质量及对应开链形式的质量的产物形成。该反应变成轻浆体、白色。2小时之后, 添加另外15ml的NH<sub>3</sub>溶液并且加热另外2小时, LCMS显示出单峰。将加热装置移除, 在冰浴中, 将该澄清溶液冷却并且予以酸化至pH<sub>3</sub>。在未加热的情况下, 在旋转式蒸发器上, 将溶剂移除并且最后, 在逆相管柱 (C<sub>18</sub>, ISCO, 0.1% 甲酸溶液于水/乙腈) 上, 将该无色的粗制固体产物纯化。首先的两个峰 (A&B) 在LCMS, (M+1) = 380上产生相同的质量, 如同预期的氮杂硼杂环戊二烯。用100%水洗提那些峰。由<sup>1</sup>H NMR, 发现到有些频那醇产物存在。在0℃下, 用NaIO<sub>4</sub> (25.4mg, 0.119mmol) 及2.0M HCl (0.059ml, 0.119mmol) 处理该固体产物 (SKC-11-039, 45mg, 0.119mmol) 30分钟, 并且再次在ISCO上, 用C<sub>18</sub>管柱进行纯化。收集单峰并且予以干燥, 而得到纯的N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2,3-二氢-1H-苯并[C][1,2]氮杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+数滴D<sub>2</sub>O) δ 7.61 (s, 1H), 7.29 (d, J=7.9, 1H), 7.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.45 (s, 9H)。LC-MS (M+1) = 380。在无D<sub>2</sub>O的DMSO-d<sub>6</sub>内的<sup>1</sup>H NMR显示有数种化学物



质；一旦添加了D<sub>2</sub>O，它们大多会合并为一种物质。在单独D<sub>2</sub>O 的中，观察到一种物质：<sup>1</sup>H NMR (400MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.34 (s, 1H), 7.2 (br, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 4.1 (br, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.51 (s, 9H) ppm。主要的物质称为氮杂硼杂环戊二烯，与四面体两性离子酸根及其开链互变异构体呈平衡状态。

[0694] 实施例65

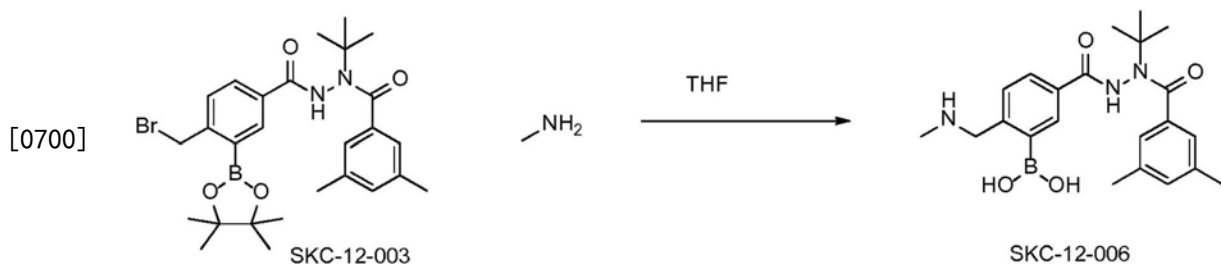
[0695] (5-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-((二甲氨基)-甲基)苯基)硼酸的合成



[0697] 将二甲胺于THF所形成的2.0M溶液(0.368ml, 0.736mmol)添加至4-(溴甲基)-N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(SK-12-003, 200mg, 0.368mmol)于THF(3ml)所形成的在闪烁小瓶内、室温下的已搅拌过的溶液。将该反应混合物搅拌1小时。通过LCMS来检核反应进展。反应完成后，添加水，搅拌10分钟，使该碱性溶液于冰浴中冷却，并且缓慢地添加2M HCl，将pH调至1-2。在冰温下，将该混合物搅拌~1小时。在不加热水浴的情况下，在旋转式蒸发器上，将溶剂移除。最后，将该无色的固体试样溶于DMSO并且使用逆相C18管柱进行纯化(118mg, 产率75%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+数滴D<sub>2</sub>O) δ 8.17 (s, 1H), 7.57 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.27 (dd, J=7.8, 1.9Hz, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.19 (s, 6H), 1.45 (s, 9H)。测得LC-MS (M+1) = 426。在单独DMSO内的<sup>1</sup>H NMR显示有数个物质，一旦添加了D<sub>2</sub>O，它们会合并为一。参考：JACS, 2006, 128, 1222-1232。

[0698] 实施例66

[0699] (5-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-((甲氨基)-甲基)苯基)硼酸的合成

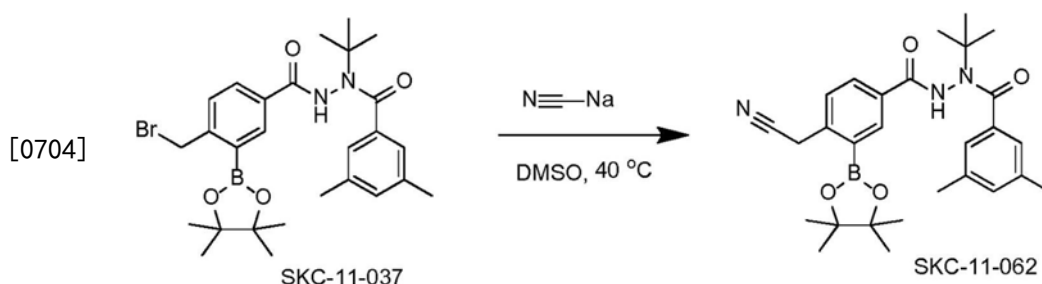


[0701] 如前所述地进行实验，使用4-(溴甲基)-N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼，SKC-12-003 (200mg, 0.368mmol) (于3ml THF中)以及甲基胺于水所形成的40%溶液(0.064ml, 0.736mmol)，在室温下，进行1小时。在ISCO上，使用C<sub>18</sub>管柱进行纯化后，可以71.3%的产率分离出标的化合物(108mg)。<sup>1</sup>H NMR主要显示出一种物质：<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.6 (m, 1H, 可交换的), 8.30 (br, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.18 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.75 (m, 1H),

3.96 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.48 (s, 9H) ppm。LC-MS (M+1) = 381, 412 (实测值)。

[0702] 实施例67

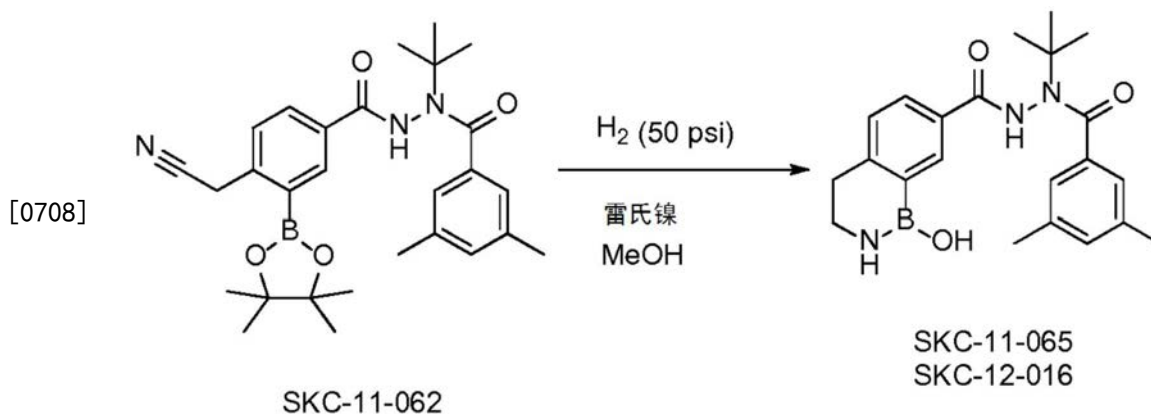
[0703] N'-(叔丁基)-4-(氰甲基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺的合成



[0705] 用4-(溴甲基)-N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺 (SKC-11-037, 347.0mg, 0.639mmol) 于 DMSO (3ml) 所形成的溶液逐滴地处理氰化钠 (56.3mg, 1.15mmol) 于 DMSO (2ml) 所形成的在 40 °C 下的溶液, 并且于 40 °C 下搅拌 90 分钟, 冷却至室温, 用饱和的含水氯化钠淬熄并且用乙酸乙酯萃取。参见 W0 2009/012252 及 US 2007/0219240。在 ISCO 上, 使用 C<sub>18</sub> 逆相管柱, 将粗制的产物纯化。在真空中, 将纯化的产物浓缩, 而得到 180.0mg 黏性的固体产物, 其是直接用于氢化步骤。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.7 (s, 1H), 7.76 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.33 (s, 12H) ppm。

[0706] 实施例68

[0707] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[C][1,2]氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰胺的合成

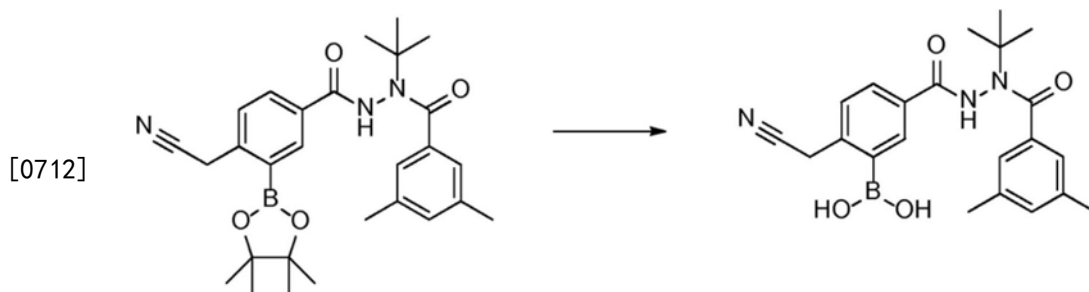


[0709] 使用帕尔摇动器 (Paar shaker) 氢化装置进行反应。将雷氏镍、前述所合成得的 N'-(叔丁基)-4-(氰甲基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺 (SKC-11-062, 105mg) 及 15ml 甲醇添加至帕尔瓶内。用氩冲洗该混合物。将该瓶紧紧地固定于氢化装置上, 在真空下抽真空并且用 H<sub>2</sub> 充填至达 50psi。在室温下, 将该反应混合物摇动整夜。LCMS 显示出预期的氮杂硼杂环己三烯质量, 先洗提出产物的 (M+1) = 394, 以及对应正氨基乙基频那醇酯之后洗提出产物的 (M+1) = 494 的质量。使该混合物过滤通过短的硅藻土填塞物并且于旋转式蒸发器、真空下, 去除该绿色的溶液, 而得到粗制的产物。添加氢氧化钾 (7% 含水的) 并且将该混合物搅拌 20 分钟。该硼频那醇酯被水

解,而使得试样富含目标氮杂硼杂环己三烯。将混合物冷却并且用2M HCl 予以酸化至pH 2-3;LCMS持续显示出(M+1)=394的主要峰。在真空下、旋转式蒸发器上,将溶剂移除。将产物溶于DMSO并且在ISCO上,使用C<sub>18</sub>管柱进行纯化。由于有些频那醇酯残留,因此在0℃下,在闪烁小瓶内,用过碘酸钠(21.7mg, 0.102mmol)及2.0M HCl(0.051ml,0.102mmol)处理该产物(40mg)1小时。在旋转式蒸发器上、真空下,将溶剂去除;溶解于DMSO并且在ISCO上,用C<sub>18</sub>管柱进行纯化。在带有少量D<sub>2</sub>O的DMSO内的<sup>1</sup>H NMR显示出主要为一种物质: N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1,2,3,4-四氢苯并[C][1,2]氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 7.63(s,1H),7.16(m,1H),7.08(s,2H),6.98(m,1H),6.88(s,1H),2.96(t,J=6.3Hz,2H),2.81(br m,2H),2.18(s,6H),1.44(s,9H)ppm。在单独DMSO内的<sup>1</sup>H NMR光谱显示出多个平衡的构型异构体或化学物质。

#### [0710] 实施例69

[0711] (5-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-(氰甲基)-苯基)硼酸的合成

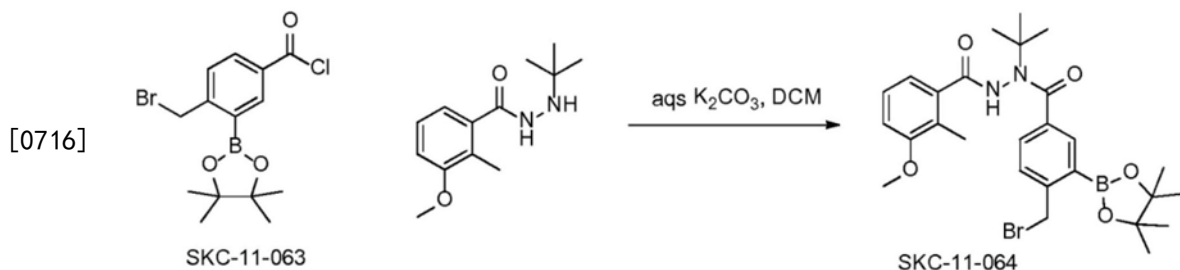


SKC-12-018

[0713] 将N'-(叔丁基)-4-(氰甲基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼与其硼酸(45mg)的混合物溶于2.5mL的4:1THF:水中,并且急冷至0℃。添加过碘酸钠(23.6g,1当量)及2N HCl(55μL)。在0℃下,将该混合物搅拌1小时。在旋转式蒸发器上,将溶剂移除,并且将粗制的产物溶于DMSO且通过逆相层析法进行纯化。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.58(s,1H,可交换的),8.36(s,2H,可交换的),7.82(d,J=2.0Hz,1H),7.45(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.37(d,J=8.1Hz,1H),7.15(s,2H),6.92(s,1H),4.12+4.07(s+br,2H),2.21(s,6H),1.48(s,9H)ppm。

#### [0714] 实施例70

[0715] N-(4-(溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-N'-(叔丁基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼的合成

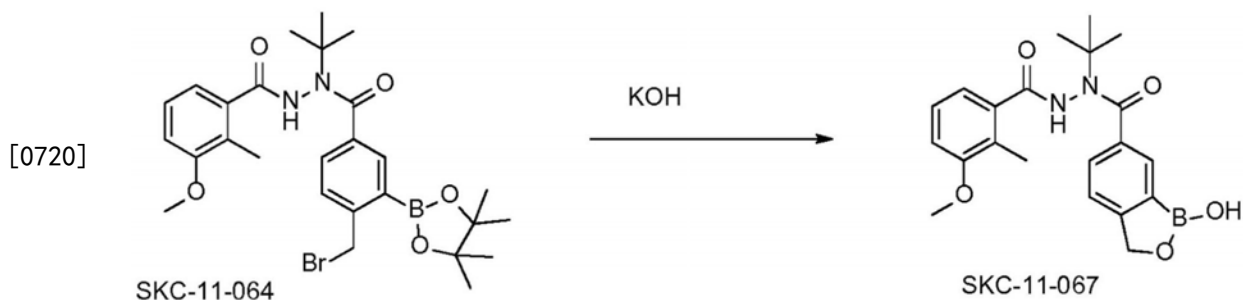


[0717] 将N'-(叔丁基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(191mg,0.807mmol)纳入100ml RB烧瓶内并且添加无水碳酸钾(335mg,2.420mmol)、4ml二氯甲烷及1ml水,且于室温下,将该混合物搅拌数分钟。将前述合成得的酰基氯(SK-11-063, 290mg)(于2ml二氯甲烷中)添加于

该混合物内,并且于室温下搅拌15分钟。LCMS显示产物形成,加上有某些单酰基肼残留。将该反应混合物搅拌另外数天。在水性一般处理及二氯甲烷萃取之后,该粗制混合物是约85%纯的。在逆相C<sub>18</sub>管柱上,将该粗制产物纯化。在分离及干燥之后,<sup>1</sup>H NMR显示N-(4-(溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-N'-(叔丁基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(SKC-11-064,380mg,产率84%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.54(s,1H),7.75(s,1H),7.48(dd,J=7.8,2.0Hz,1H),7.43(d,J=7.9Hz,1H),7.07(t,J=8.0Hz,1H),6.96(d,J=8.1Hz,1H),6.21(d,J=7.5Hz,1H),4.96(s,1H),3.73s,3H),1.65(s,3H),1.50(s,9H),1.33(s,12H) ppm。

[0718] 实施例71

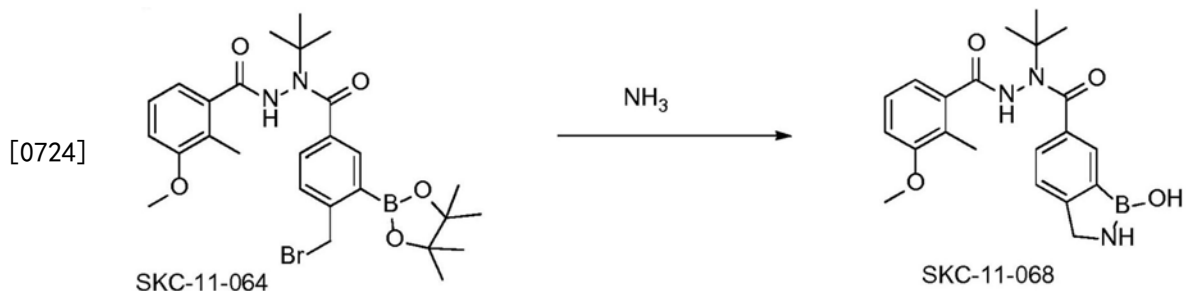
[0719] N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1,3-二氢苯并[C][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼的合成



[0721] 将KOH(10ml的7%水溶液)添加至在100ml RB烧瓶内的N-(4-(溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-N'-(叔丁基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(SKC-11-064,140mg,0.250mmol,在6ml水中)。在室温下,将该混合物搅拌30分钟至2小时。30分钟后,LCMS显示产物氧杂硼杂环戊烯醇的形成。2小时后,在冰浴中,将该混合物冷却。缓慢地添加2M HCl,将pH调整至~2。立即将该粗制混合物过滤并且收集固体,用水淋洗并且用戊烷清洗。用DCM萃取滤液,水性及有机级份的LCMS皆显示有预期产物质量的峰。将有机及水性部份合并,去除溶剂,并且于逆相C<sub>18</sub>管柱上,将残留物纯化。可分离出呈无色固体的纯N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1,3-二氢苯并[C][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼(SKC-11-067,61.0mg,产率 61.5%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.54(s,1H),9.21(s,1H),7.83(s,1H),7.53(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),7.38(d,J=7.9Hz,1H),7.08(t,J=7.9Hz,1H),6.95(d,J=8.1Hz,1H),6.23(dd,J=7.6,1.1Hz,1H),5.01(s,2H),3.72(s,3H),1.65(s,3H),1.52(s,9H) ppm。

[0722] 实施例72

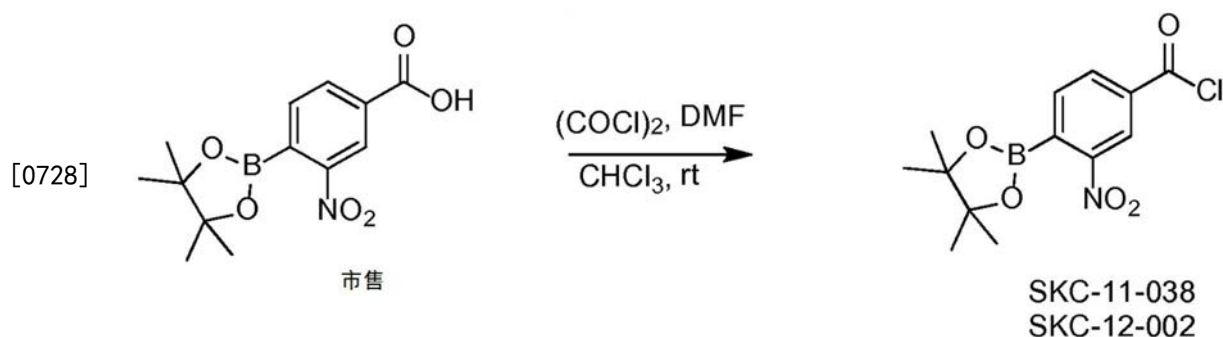
[0723] N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2,3-二氢-1H-苯并[C][1,2]氮杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼的合成



[0725] 将NH<sub>3</sub>(于二烷内, 30ml, 0.5M)添加至N-(4-(溴甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-N'-(叔丁基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼 (SKC-11-064, 140mg, 0.250mmol)。在40℃下, 将该混合物搅拌1小时。1小时后, LCMS显示(M+1)=396的产物的形成。在冰浴中, 将该反应混合物冷却。缓慢地添加2M HCl, 将pH调整至3-4。有白色沉淀形成, 但还不足以过滤。在未加热的条件下, 在旋转式蒸发器上, 将溶剂移除并且通过快速层析法(使用逆相 C<sub>18</sub>管柱), 将粗制产物纯化。在去除溶剂且冷冻干燥后, 得到62mg (产率62.7%) 的无色产物。LC-MS (M+1)=396。1H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+数滴D<sub>2</sub>O) δ 8.29 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.28 (dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.06 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.5, 1.1Hz, 1H), 6.23 (dd, J=7.7, 1.1Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.46 (s, 9H) ppm。在单独DMSO内的1H NMR更加复杂, 暗示有更加复杂的平衡构型异构体或酸/碱、或是互变异构化学物质的混合物。

[0726] 实施例73

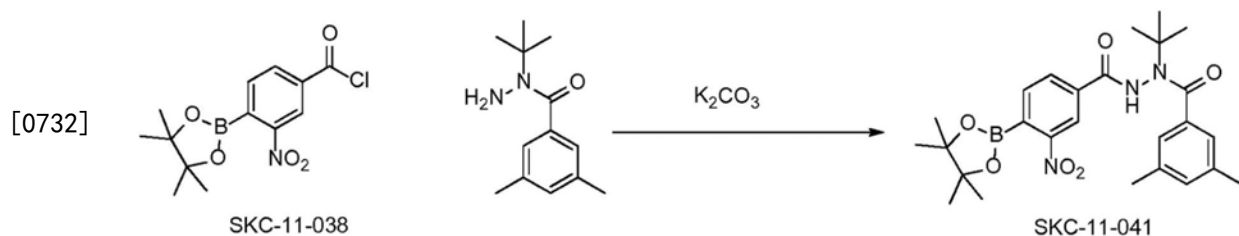
[0727] 3-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰氯的合成



[0729] 将草酰氯 (2.99ml, 34.1mmol) 及一滴无水DMF添加至200ml RB烧瓶内(经干燥管闭合)的3-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸 (5.0g, 17.06mmol) 于50ml无水CHCl<sub>3</sub>所形成的在室温下、已搅拌的溶液。在室温下, 将该混合物搅拌2.5小时。通过使用甲醇转化为甲酯的转化作用(定性转化), 来检核试样的LCMS。在真空中、旋转式蒸发器上, 将溶剂移除并且使用高真空抽气机, 进行干燥。该固体直接用于下一个步骤。1H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.86 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.36 (dt, J=7.8, 1.3Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.7Hz, 1H), 1.44 (d, J=0.9Hz, 1 2H) ppm。

[0730] 实施例74

[0731] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼的合成

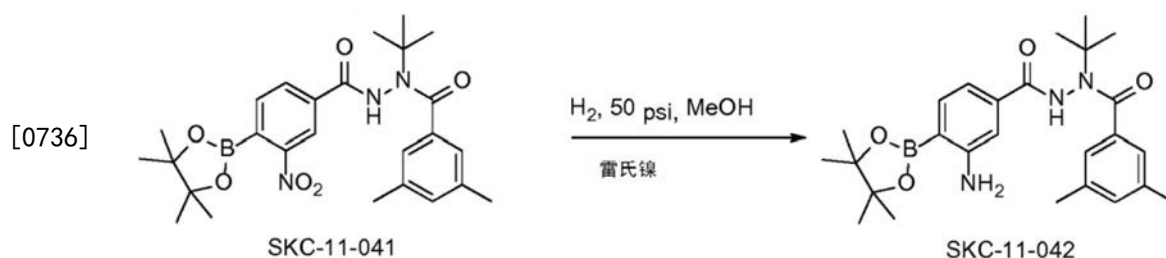


[0733] 将N-(叔丁基)-3,5-二甲基苯甲酰肼 (3.41g, 15.47mmol) 纳入500ml RB烧瓶内并且添加无水碳酸钾 (6.41g, 46.4mmol)、70ml二氯甲烷, 和23ml水, 并且于室温下搅拌数分钟。将3-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰氯 (SKC-11-

038, 5.3g, 17.01mmol) 添加至该混合物, 并且于室温下, 将该混合物搅拌15分钟。LCMS显示产物生成。在水性一般处理及二氯甲烷萃取之后, 用乙醚/戊烷混合物研磨该粗制混合物, 收集固体沉淀物且于真空中进行干燥, 用于下一个步骤 (SKC-11-041, 7.0g, 产率91%)。N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯甲酰肼:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.97 (s, 1H), 8.15 (d,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (dd,  $J=7.6, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.07 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.33 (s, 12H) ppm。

[0734] 实施例75

[0735] 3-氨基-N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯甲酰肼的合成



[0737] 使用帕尔摇动器氢化装置来进行反应。将一小刮勺尖端的量的雷氏镍 (中性 pH)、前述合成得的N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯甲酰肼 (SKC-11-041, 5.0g, 10.09mmol) 及 100ml 甲醇添加至该帕尔瓶内。用氩气冲洗该混合物。将该瓶紧紧地固定于氢化装置上, 在真空下抽真空并且用 $\text{H}_2$ 充填至达50Psi。在室温下, 将该反应混合物摇动一整夜。LCMS显示已完全转化为产物。使该粗制的混合物过滤通过短的硅藻土填塞物并且于旋转式蒸发器上去除溶剂, 而得到粗制的呈淡绿色固体的3-氨基-N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯甲酰肼 (SKC-11-042, 4.6g, 产率98%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.44 (s, 1H), 7.32 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.75 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.51 (dd,  $J=7.8, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 5.62 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (s, 12H) ppm。将该试样储存于冷藏之下, 直到用于后续的缩合反应为止。

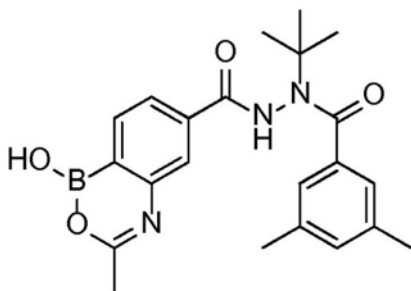
[0738] 加成或缩合反应的通用程序: 参见Groziak, MP.; 第1章, 硼杂环化合物作为平台用于建立新的生物活性剂 (boron heterocycles as platforms for building new bioactive agents) 以及JACS 116:7597-7605 (1994)。该反应是于闪烁小瓶内, 二烷中、60-70°C下、搅拌30分钟-120分钟的条件下进行。通过LCMS来追踪反应。反应之后, 去除溶剂, 将粗制产物溶于DMSO并且使用 $\text{C}_{18}$ 逆相快速层析法, 进行纯化。收集主峰的级份, 去除溶剂, 并且于真空中, 将产物干燥。

[0739] 在许多情况下, DMSO内的 $^1\text{H}$  NMR是复杂的, 暗示有平衡构型异构体、共轭酸/碱、或是互变异构 (环/直链; N, O) 化学物质的混合物。将数滴D2O添加至DMSO- $d_6$ 溶液中, 常会致使平衡物质合并为一个形式。

[0740] 实施例76

[0741] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-3-甲基-1H-苯并[C][1,5,2]氧杂氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼的合成

[0742]

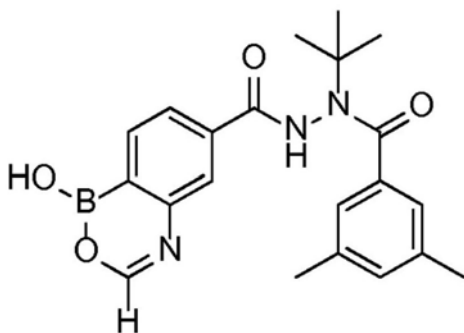


[0743] 按照该通用程序并且使用3-氨基-N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(SKC-11-042, 200mg, 0.430mmol)、乙硼酸酐(0.608ml, 6.45mmol)及2ml二烷,在60℃下进行45分钟,可分离出呈固体产物的标题化合物(批次SKC-11-053A)(88mg,产率 50%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.82(s, 1H, 可交换的), 10.54(s, 1H, 可交换的), 7.65(s, 1H), 7.50(d, J=7.5Hz, 1H), 7.15(d, J=7.8Hz, 1H), 7.06(s, 2H), 6.89(s, 1H), 2.19(s, 6H), 2.04(s, 3H), 1.48(s, 9H)。

[0744] 实施例77

[0745] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1H-苯并[C][1,5,2]氧杂氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼的合成

[0746]

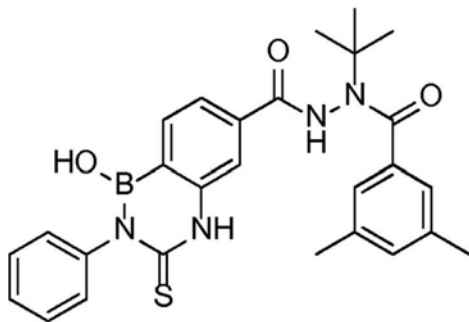


[0747] 按照该通用程序并且使用3-氨基-N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(SKC-11-042, 200mg, 0.430mmol)、甲酸(0.330ml, 8.59mmol)及2ml二烷,在60℃下进行45分钟,可分离出呈固体产物的标题化合物(批次SKC-11-053A)(58mg,产率 34.3%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 8.30(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.60(d, J=7.7Hz, 1H), 7.09(dd, J=7.7, 1.6Hz, 1H), 7.02(s, 2H), 6.92(s, 1H), 2.18(s, 6H), 1.45(s, 9H) ppm。

[0748] 实施例78

[0749] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-2-苯基-3-硫代-1,2,3,4-四氢苯并[C][1,5,2]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼的合成

[0750]

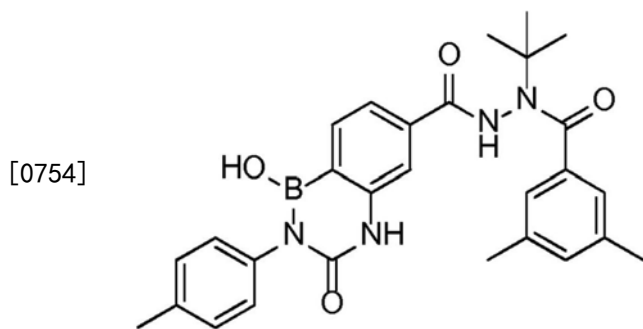




[0751] 按照该通用程序并且使用3-氨基-N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(SKC-11-042, 300mg, 0.645mmol)、异硫氰基苯(0.077ml, 0.645mmol)及2ml二烷,在60℃下进行整夜。分离出呈固体产物的标题化合物SKC-11-054A(226mg, 产率70.1%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.08(s, 1H, 可交换的), 10.70(s, 1H, 可交换的), 9.4(br, 1H, 可交换的), 8.04(d, J=7.8Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.38(t, J=7.6Hz, 2H), 7.35-7.24(m, 1H), 7.17-7.04(m, 5H), 6.95(s, 1H), 2.22(s, 6H), 1.51(s, 9H) ppm。

[0752] 实施例79

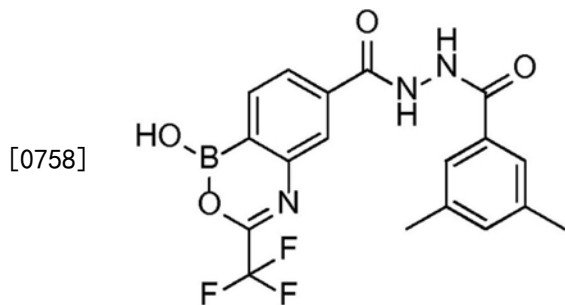
[0753] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-3-氧代-2-(对甲苯基)-1,2,3,4-四氢苯并[C][1,5,2]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼的合成



[0755] 按照该通用程序并且使用3-氨基-N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(SKC-11-042, 300mg, 0.645mmol)、1-异氰酸基-4-甲基苯(0.082ml, 0.645mmol)及2ml二烷,在70℃下进行2小时。分离出呈固体产物的标题化合物SKC-11-054B(105mg, 产率32.7%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.65(s, 1H, 可交换的), 10.50(s, 1H, 可交换的), 9.07(br, 1H, 可交换的), 7.97(d, J=7.8Hz, 1H), 7.26(d, J=1.4Hz, 1H), 7.17(d, J=8.0Hz, 2H), 7.08(br s, 2H), 7.00(dq, J=8.3, 2.6, 2.0Hz, 3H), 6.94(s, 1H), 2.33(s, 3H), 2.22(s, 6H), 1.50(s, 9H) ppm。

[0756] 实施例80

[0757] N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-3-(三氟甲基)-1H-苯并[C][1,5,2]氧杂氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼的合成



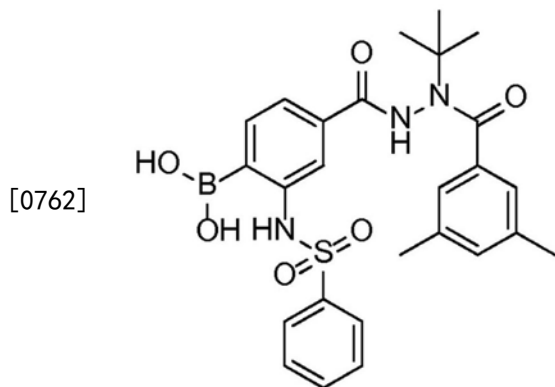
[0759] 在室温下、闪烁小瓶内,将试剂3-氨基-N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(SKC-11-042, 200mg, 0.430mmol)、三氟乙硼酸酐(0.303ml, 2.15mmol)混合于二烷(2ml)中,并且搅拌30分钟。澄清溶液变成浓稠的悬浮液,LCMS未显示出产物质量,因此加热至60℃并且搅拌2小时。LCMS显示在406的质量有峰,表示叔丁基基团的丧失。移除二烷并且使用逆相C<sub>18</sub>快速层析法,将



产物纯化,而分离出标题化合物SKC-11-056 (48.0mg,产率27.6%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.79 (s, 1H, 可交换的), 9.13 (s, 2H, 可交换的), 8.81 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 2.40 (6H) ppm。

[0760] 实施例81

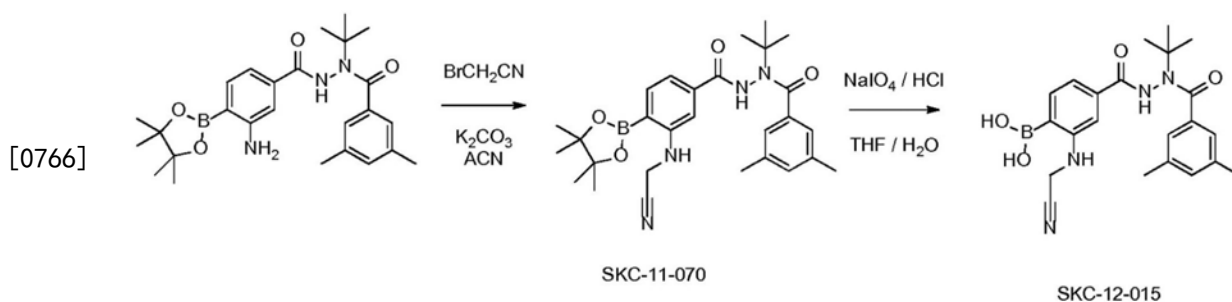
[0761] (4-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-(苯基磺酰氨基)苯基)硼酸的合成



[0763] 按照该通用程序并且使用3-氨基-N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼 (SKC-11-042, 250mg, 0.537mmol)、苯磺酰氯 (0.083ml, 0.645mmol) 及2ml二烷,在60℃下进行整夜。参见BMCL 8: 843-846 (1998)。LCMS显示质量为524.36的主峰,对应至开环的形式。将溶剂移除并且使用逆相C<sub>18</sub>快速层析法,依序将粗制的混合物纯化二次,而得到呈固体 (59.0mg,产率21%) 的标题化合物 (批次SKC-11-058)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 7.64-7.49 (m, 3H), 7.49-7.35 (m, 3H), 7.01 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.43 (s, 9H) ppm。LC-MS (M+1) = 524。

[0764] 实施例82

[0765] (4-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-((氰甲基)氨基)-苯基)硼酸的合成



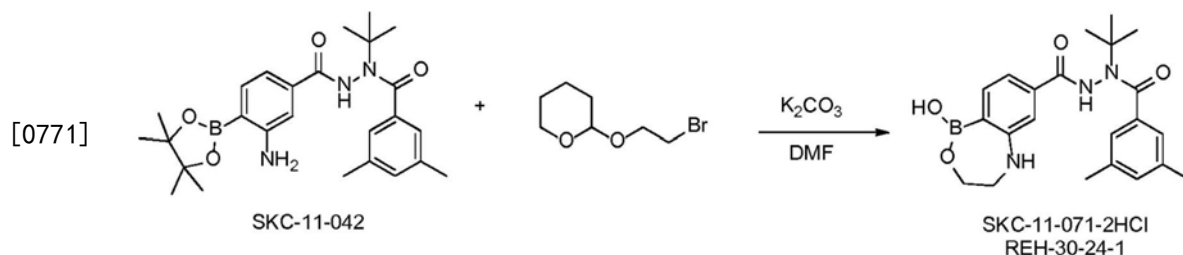
[0767] 步骤1.将溴基乙腈 (186mg, 1.55mmol) 添加至碳酸钾 (267mg, 1.93mmol) 及3-氨基-N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼 (600mg, 1.29mmol) 于6mL乙腈所形成的悬浮液中。在40℃下,将该反应液加热2小时,然后室温搅拌整夜。用水稀释该混合物并且用乙酸乙酯萃取,且使其经硫酸镁干燥。过滤后,在真空中,将溶剂移除,并且利用逆相快速层析法,将粗制的产物纯化。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 7.45 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.81-6.62 (m, 2H), 4.26 (2s, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (s, 8H) ppm。在1.05的单峰显示频那

醇的存在及因而有些频那醇酯水解。LC-MS (M+1) = 505。

[0768] 步骤2. 将N'-(叔丁基)-3-((氰甲基)氨基)-N'-(3,4-二甲基苯甲酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(48mg, 0.095mmol) 及NaIO<sub>4</sub>(20.4mg, 0.095mmol) 与HCl(48μL的2N溶液)混合于2.5mL的4:1THF:水中。在0℃下,将该反应混合物搅拌1小时,并且通过LC-MS进行追踪。在真空中,将溶剂移除并且通过逆相快速层析法,将粗制产物纯化。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.47(s, 1H, 可交换的), 8.51(s, 2H, 可交换的), 7.60(d, J=8.0Hz, 1H), 7.07(d, J=1.6Hz, 2H), 6.92(s, 1H), 6.87(t, J=6.8Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 6.73(s, 1H, 可交换的), 4.32(d, J=6.7Hz, 2H), 2.21(s, 6H), 1.48(s, 9H) ppm。

[0769] 实施例83

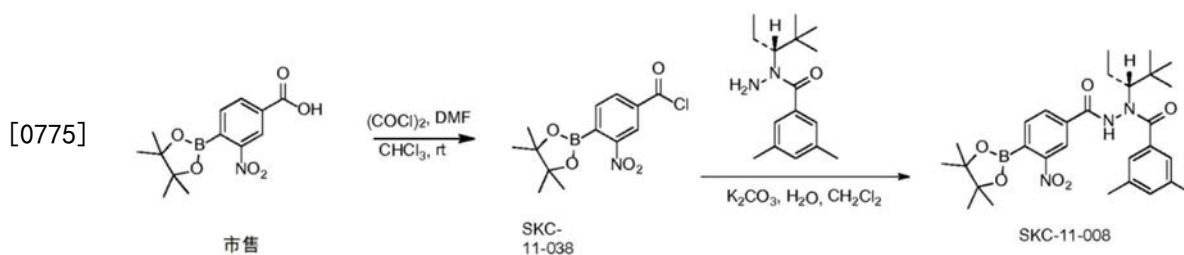
[0770] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1,3,4,5-四氢苯并[C][1,5,2]氧杂氮杂硼杂环庚三烯-7-碳酰肼的合成



[0772] 将2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃(270mg, 1.29mmol)添加至3-氨基-N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(400mg, 0.859mmol), 和碳酸钾(238mg, 1.7mmol)于5mL DMF所形成的已搅拌过的溶液中。在40℃下,将该反应液加热2小时,然后室温搅拌整夜。用水稀释该混合物,用乙酸乙酯萃取,并且经硫酸镁干燥。过滤后,在真空中,将溶剂移除,并且通过逆相快速层析法,将粗制的产物纯化。用乙腈/水溶液(含 0.15%甲酸)(RP HPLC移动相)处理代表经THP保护或经频那醇硼烷化的中间物组合的经选择级份,之后,通过于0℃下添加2M HCl,将其酸度强化。当该去保护反应被认为完全后,在真空中,将溶剂移除并且通过逆相快速层析法,将粗制的产物纯化,而得到78mg不纯的氧杂氮杂硼杂环庚三烯(批次 SKC-11-071-2HCl)。在类似的条件下,进行再层析,而得到N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-1,3,4,5-四氢苯并[C][1,5,2]氧杂氮杂硼杂环庚三烯-7-碳酰肼(批次 REH-30-24-1): <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.46+10.43(2s, 1H), 8.00+7.95(2s, 1H), 7.77+7.63(2d, J=7.9Hz, 1H), 7.05(s, 2H), 6.93(s, 1H), 6.68+6.52(2dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 4.03+3.51(2m, 1H), 3.95+3.43(2m, 1H), 2.21(s, 6H), 1.48+1.46(2s, 9H) ppm, 呈2构型异构体、互变异构体、或共轭酸-碱形式。

[0773] 实施例84

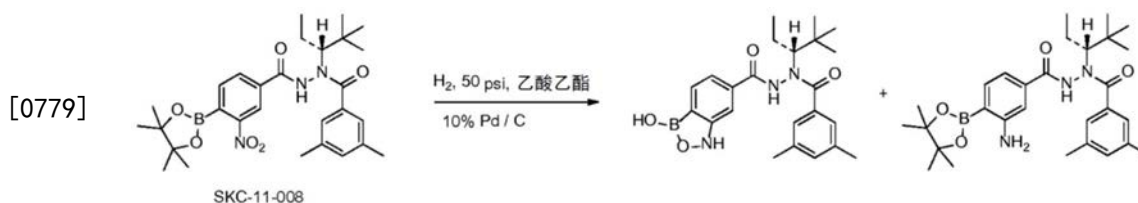
[0774] (R)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-3-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼的合成



[0776] 标题化合物与其叔丁基类似物,  $N'$ -(叔丁基)- $N'$ -(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺 (SKC-11-041) 类似地制备得。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.56+10.4 (2s, 1H), 8.12+8.03 (2s, 1H), 7.85=7.7 (2m, 1H), 7.69 (dd,  $J$ =7.6, 1.9Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 6.96 (br s, 1H), 4.46+4.27 (2d, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.81-0.9 (多重峰, 26H) ppm。测得LC-MS ( $M+1$ ) = 538。

[0777] 实施例85

[0778] (R)- $N'$ -(3,5-二甲基苯甲酰基)- $N'$ -(2,2-二甲基戊烷-3-基)-3-羟基-1,3-二氢苯并[C][1,2,5]氧杂氮杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼及(R)-3-氨基- $N'$ -(3,5-二甲基苯甲酰基)- $N'$ -(2,2-二甲基戊烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺的合成

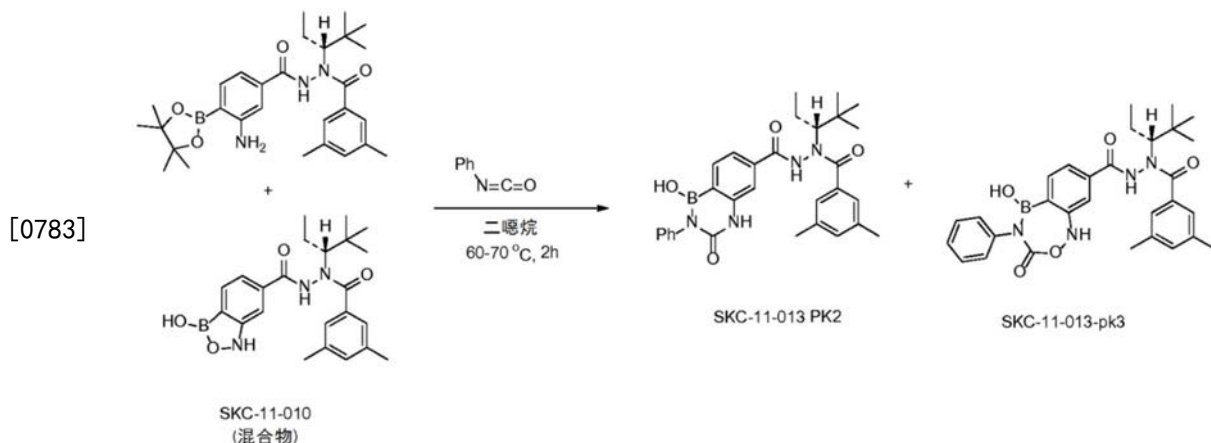


[0780] 使用与叔丁基类似物, 3-氨基- $N'$ -(叔丁基)- $N'$ -(3,5-二甲基苯甲酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺 (SK-11-042) 的制备类似的条件, 来制备标题化合物。使用帕尔摇动器氢化装置, 来进行反应。在帕尔瓶中, 添加20ml乙酸乙酯、前述合成得的(R)- $N'$ -(3,5-二甲基苯甲酰基)- $N'$ -(2,2-二甲基戊烷-3-基)-3-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺 (SKC-11-008, 3g) 及10%载于碳上的钯 (959mg)。在室温下、50psi  $H_2$ 中, 将该反应混合物摇动4小时。LC-MS显示在424及426的两个主要产物质量, 前者表示硝基基团的部份还原, 而后者表示在LC-MS条件下具有氨基结构的频那醇酯的丧失。<sup>1</sup>H NMR显示有频那醇硼烷基团的存在。使该混合物过滤通过短的硅藻土填充物, 并且于真空中, 将溶剂移除, 而得到呈浅绿色固体的粗制产物。此物质用于后续的和异氰酸苯酯及异硫氰酸苯酯的反应。LC-MS: 观察到两个产物,  $M+1$  = 424 (氧杂氮杂硼杂环戊二烯) 及 $M+1$  = 426 (正氨基硼酸)。将(R)- $N'$ -(3,5-二甲基苯甲酰基)- $N'$ -(2,2-二甲基戊烷-3-基)-3-羟基-1,3-二氢苯并[C][1,2,5]氧杂氮杂硼杂环戊二烯-6-碳酰肼进一步纯化:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.4-10.1 (多重峰, 2H, 可交换的), 9.41+8.17 (2s, 1H, 可交换的), 7.59 (d, 1H), 7.1-6.8 (m, 5H), 4.45+4.23 (2d, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.8-1.25 (m, 2H), 1.25-0.8 (m, 12H) ppm。

[0781] 实施例86

[0782] (R)- $N'$ -(3,5-二甲基苯甲酰基)- $N'$ -(2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-3-氧代-2-苯基-1,2,3,4-四氢苯并[C][1,5,2]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼及(R)- $N'$ -(3,5-二甲基苯甲酰基)- $N'$ -(2,2-二甲基戊烷-3-基)-5-羟基-3-氧代-4-苯基-1,3,4,5-四氢苯并[C]

## [1,2,6,5]氧杂二氮杂硼杂环庚三烯-8-碳酰肼的合成



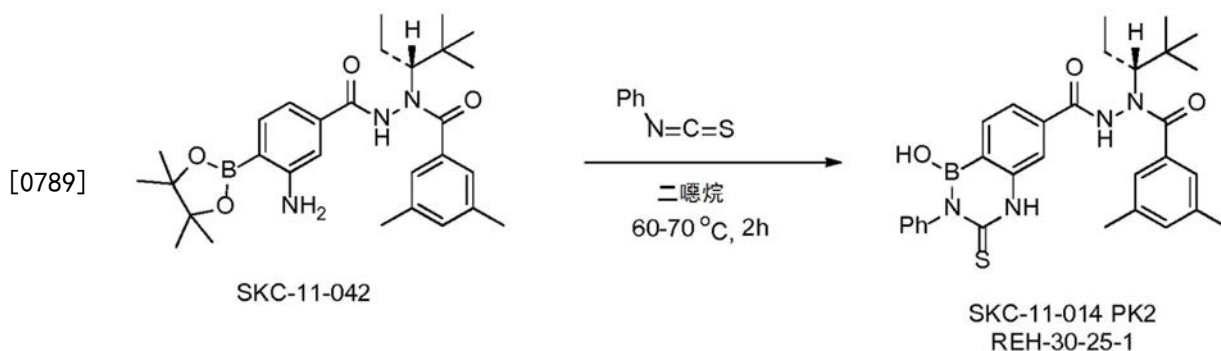
[0784] 在80℃下,在2mL二烷中,用异氰酸苯酯(70.4mg)处理该SKC-11-010混合物(氧杂氮杂硼杂环戊二烯+正-氨基B-频那醇酯,300mg,0.591mmol)45分钟。去除溶剂并且通过逆相快速层析法,将产物混合物纯化。LC-MS: (M+1) 527 (二氮杂硼杂环己三烯) 及543 (氧杂二氮杂硼杂环庚三烯)。

[0785] (R)-N'- (3,5-二甲基苯甲酰基)-N'- (2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-3-氧代-2-苯基-1,2,3,4-四氢苯并[C][1,5,2]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.6-10.0 (多个单峰, 2H), 9.6-8.5 (2s, 1H), 8.2-6.8 (多重峰, 11H), 4.5-4.2 (2d, 1H), 2.24 (s, 6H), 2-1.25 (m, 2H), 1.25-0.85 (m, 12H) ppm。

[0786] (R)-N'- (3,5-二甲基苯甲酰基)-N'- (2,2-二甲基戊烷-3-基)-5-羟基-3-氧代-4-苯基-1,3,4,5-四氢苯并[C][1,2,6,5]氧杂二氮杂硼杂环庚三烯-8-碳酰肼: 10.5-10.0 (m, 2H), 9.5 (s, 1H), 8.25-6.8 (m, 1H), 4.5-4.2 (2m, 1H), 2.4-2.1 (2s, 6H), 1.9-1.25 (m, 2H), 1.25-0.8 (m, 12H) ppm。

## [0787] 实施例87

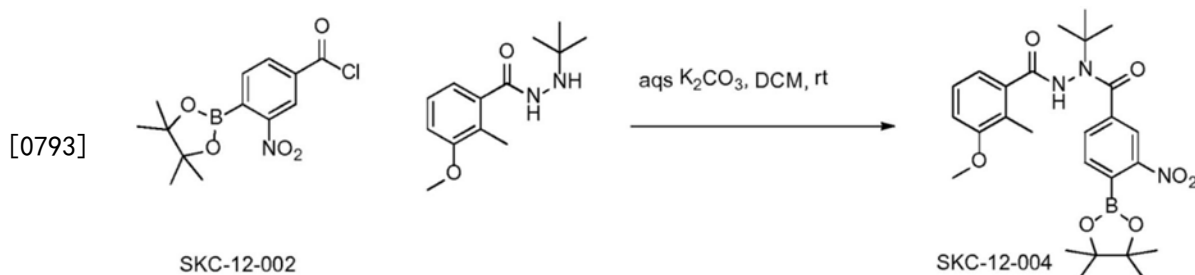
[0788] (R)-N'- (3,5-二甲基苯甲酰基)-N'- (2,2-二甲基戊烷-3-基)-1-羟基-2-苯基-3-硫代-1,2,3,4-四氢苯并[C][1,5,2]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼的合成



[0790] 在80℃下,在2mL二烷中,用异硫氰酸苯酯(80mg)处理该SKC-11-010混合物(氧杂氮杂硼杂环戊二烯+正-氨基B-频那醇酯,300mg,0.591mmol)30分钟。去除溶剂并且通过逆相快速层析法,将产物混合物纯化。LC-MS: (M+1) 543 (实测值)。

## [0791] 实施例88

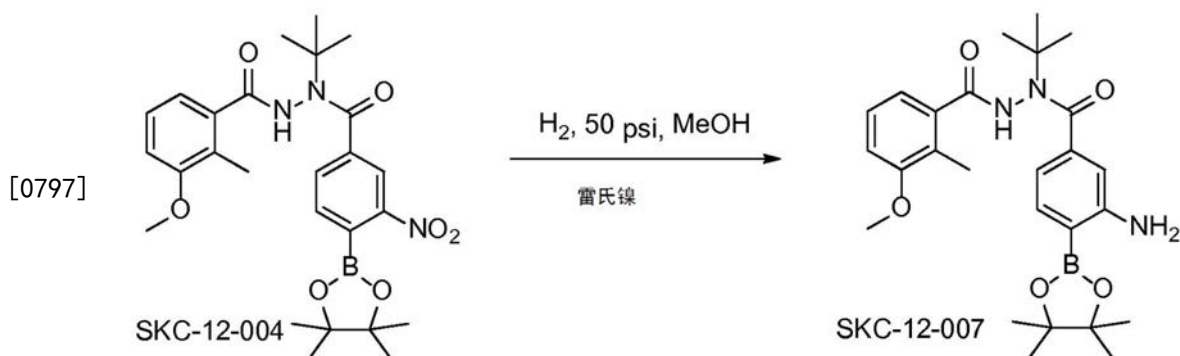
[0792] N'- (叔丁基)-3-甲氧基-2-甲基-N'- (3-硝基-4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯甲酰基) 苯甲酰肼的合成



[0794] 将N'-(叔丁基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(4.02g, 17.01mmol)纳入500ml RB 烧瓶并且添加无水碳酸钾(7.05g, 51.0mmol)、70ml DCM及18.67ml水,且于室温下搅拌数分钟。将刚合成得的酰基氯(SK-12-002, 5.3g, 17.01mmo)添加至该混合物中,并且于室温下搅拌10分钟。LCMS显示产物形成,持续于室温下搅拌整夜。在水性一般处理及用DCM萃取之后,用乙醚/戊烷混合物研磨该粗制的混合物,收集固体沉淀物,在真空中干燥并且将其用于下一个步骤。1H NMR显示其为纯产物(SK-12-004, 8.3g, 产率95%)。LC-MS: (M+1) = 512 (实测值)。

[0795] 实施例89

[0796] N-(3-氨基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰基)-N-(叔丁基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼的合成



[0798] 反应是使用帕尔摇动器氢化装置来进行的。将一小刮勺尖端的量的雷氏镍(中性pH)、前述合成得的DAH(SK-12-004, 5.0g, 9.78mmol)及100ml甲醇添加至帕尔瓶中。用氩气冲洗该混合物。将该瓶紧紧地固定于氢化装置上,在真空中抽真空并且用H<sub>2</sub>充填至达50Psi。在室温下,将该反应混合物摇动整夜。LCMS 显示已完全转化为产物。使该粗制的混合物过滤通过短的硅藻土填塞物并且于真空中、旋转式蒸发器上去除溶剂,而得到粗制的产物。该产物是浅绿色固体。1H NMR与指定的化学结构一致。将该试样(SK-12-004, 4.34g, 产率92%)保存于冰箱内且直接(未进行管柱层析法)用于进一步的缩合反应。LC-MS: (M+1) = 400 (在LC-MS条件下频那醇的丧失)。

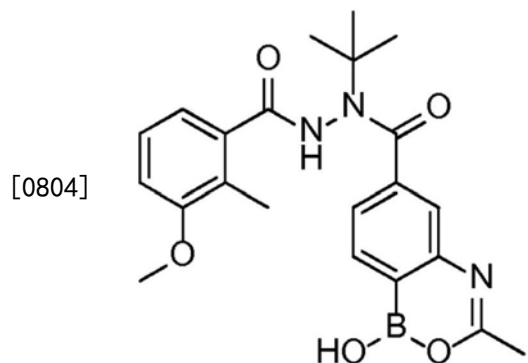
[0799] 加成或缩合反应的通用程序:参见Groziak, MP.; 第1章, 硼杂环化合物作为平台用于建立新的生物活性剂(boron heterocycles as platforms for building new bioactive agents)和JACS 116:7597-7605(1994)。

[0800] 反应是于二烷中, 60℃下, 在闪烁小瓶内进行, 搅拌30分钟至2小时。检核LCMS来追踪反应。反应后, 添加0.5ml水, 持续搅拌另外10分钟。在真空中, 旋转式蒸发器上, 将溶剂移除, 溶解于DMSO并且使用逆相C<sub>18</sub>管柱(在ISCO上), 进行纯化。收集带有预期产物质量的主要峰级份并且去除溶剂, 在真空中干燥。

[0801] 在许多情况下,DMSO中的<sup>1</sup>H NMR与平衡混合物类似,可具有开链及闭链形式。将数滴D<sub>2</sub>O添加至相同试管后的NMR产生较清晰的光谱,如同单一化合物。

[0802] 实施例90

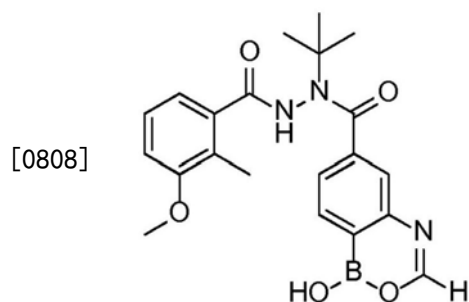
[0803] N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-3-甲基-1H-苯并[C][1,5,2]氧杂氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼的合成



[0805] 按照该通用程序并且使用N-(3-氨基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰)-N-(叔丁基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(SKC-12-007,250mg,0.519mmol)、乙硼酸酐(0.735ml,7.79mmol)及2ml二烷,在60℃下进行2小时。纯化后,以固体产物的形式(185mg,产率84%)分离出标题化合物SKC-12-009A。LC-MS (M+1):424。

[0806] 实施例91

[0807] N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1H-苯并[C][1,5,2]氧杂氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼的合成

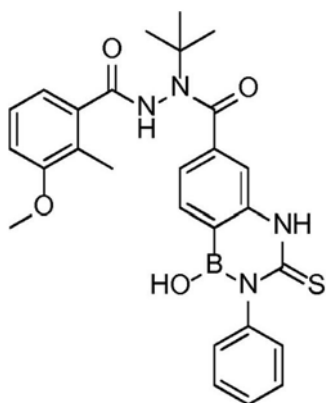


[0809] 按照该通用程序并且使用N-(3-氨基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰)-N-(叔丁基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(SKC-12-007,250mg,0.519mmol)、甲酸(0.398ml,10.39mmol)及2ml二烷,在60℃下进行2小时。纯化后,以固体产物的形式(125mg,产率58.8%)分离出标题化合物SKC-12-009B。LC-MS (M+1):410。

[0810] 实施例92

[0811] N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-2-苯基-3-硫代-1,2,3,4-四氢苯并[C][1,5,2]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼的合成

[0812]

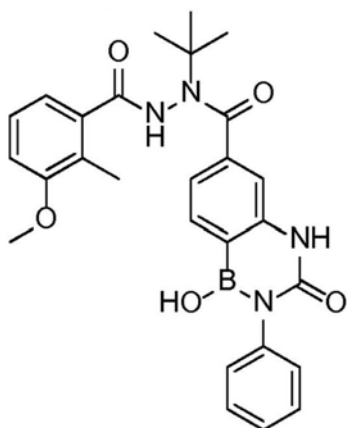


[0813] 按照该通用程序并且使用N-(3-氨基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰)-N-(叔丁基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(SKC-12-007, 250mg, 0.519mmol)、异硫氰基苯(0.062ml, 0.519mmol)及2ml二烷,在60℃下进行2小时。纯化后,以固体产物的形式(178mg,产率66.4%)分离出标题化合物 SKC-12-010A。LC-MS (M+1):517。

[0814] 实施例93

[0815] N-(叔丁基)-1-羟基-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-3-氧代-2-苯基-1,2,3,4-四氢苯并[C][1,5,2]氧杂氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼的合成

[0816]

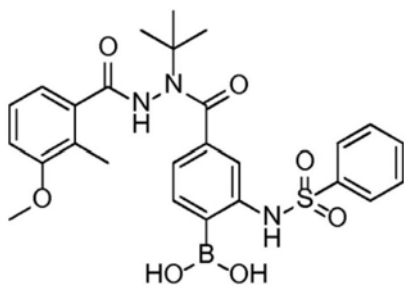


[0817] 按照该通用程序并且使用N-(3-氨基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰)-N-(叔丁基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(SKC-12-007, 250mg, 0.519mmol)、异氰基苯(0.056ml, 0.519mmol)及2ml二烷,在60℃下进行2小时。纯化后,以固体产物的形式(186mg,产率71.6%)分离出标题化合物 SKC-12-010B。LC-MS (M+1):501。

[0818] 实施例94

[0819] (4-(1-(叔丁基)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)-2-(苯基磺酰氨基)苯基)硼酸的合成

[0820]

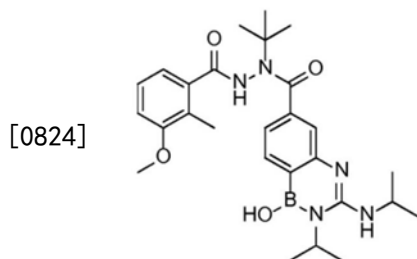




[0821] 按照该通用程序并且使用N-(3-氨基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰)-N-(叔丁基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(SKC-12-007, 250mg, 0.519mmol)、苯磺酰氯(0.067ml, 0.519mmol)及2ml二烷,在60℃下进行整夜。纯化后,以固体产物的形式(51mg,产率18.2%)分离出标题化合物SKC-12-012。LC-MS (M+1):540。

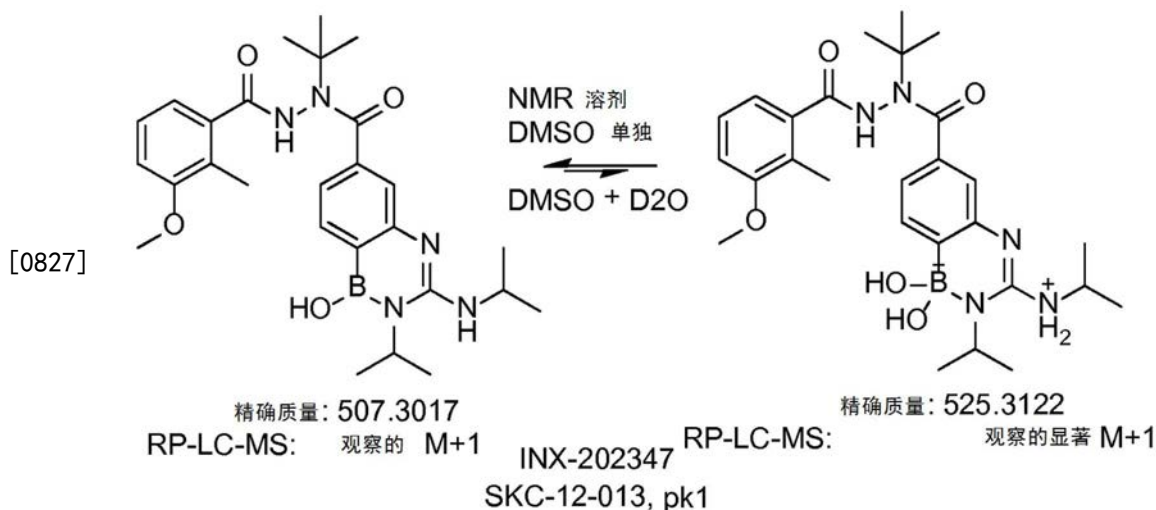
[0822] 实施例95

[0823] N-(叔丁基)-1-羟基-2-异丙基-3-(异丙氨基)-N'-(3-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)-1,2-二氢苯并[C][1,5,2]二氮杂硼杂环己三烯-6-碳酰肼的合成



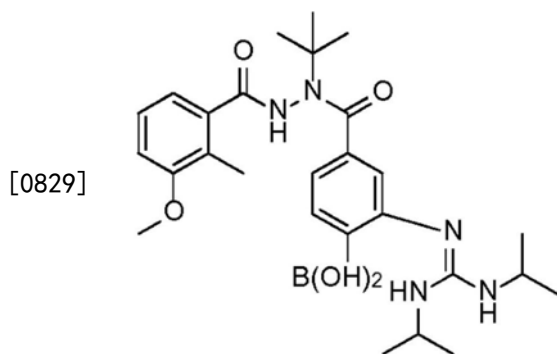
[0825] 按照该通用程序并且使用N-(3-氨基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰)-N-(叔丁基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(SKC-12-007, 250mg, 0.519mmol)、N,N'-甲烷二亚基双(丙烷-2-胺)(0.081ml, 0.519mmol)及2ml二烷,在60℃下进行整夜。纯化后,以固体产物的形式(14mg,产率5.13%)分离出标题化合物SKC-12-013。LC-MS (M+1):508,526。

[0826] LC-MS及<sup>1</sup>H NMR与下列判读一致。在DMSO-d<sub>6</sub>(3:1)及掺有D<sub>2</sub>O(1:1)的DMSO-d<sub>6</sub>内观察到两种物质。第一种(左手结构)显示在较高磁场的方向的芳族讯号,且是较显著的物质。当D<sub>2</sub>O存在时,第二种物质(右手结构,两性离子)变得较充沛。在逆相LC-MS的水性及离子化条件下,该两性离子物质也为最充沛的。



[0828] 第二种物质的质量也与链互变异构体一致:





[0830] 环互变异构体的指定与先前的文献一致。参见《杂环化学进展》(Progress in Heterocyclic Chemistry), Michael P. Groziak, 第12卷, 2000, 第1-21页, 但也有可能是链互变异构体。

[0831] 实施例96

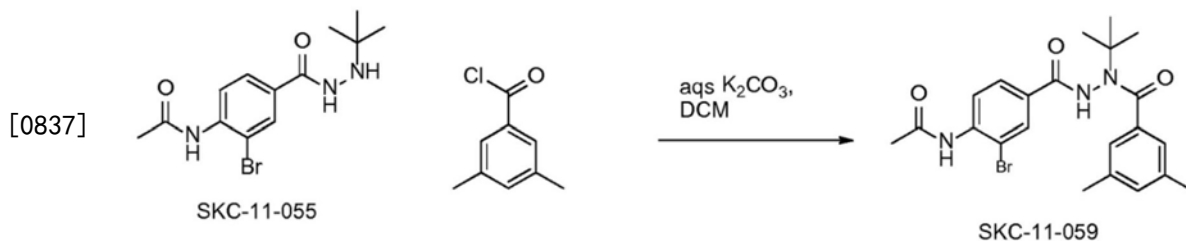
[0832] N-(2-溴基-4-(2-(叔丁基)肼-1-羰基)苯基)乙酰胺的合成



[0834] 在氩气下,在100ml RB烧瓶内,将4-乙酰氨基-3-溴基苯甲酸(600mg, 2.33mmol)、PyBOP(1.21g, 2.33mmol)及二异丙基乙胺(0.812ml, 4.65mmol)及DMF(4ml)混合在一起,并且于40℃下搅拌3分钟。将叔丁基肼氢氯化物(290mg)添加至该已搅拌的混合物中,并且于40℃下持续搅拌1.5小时。LCMS显示有预期产物质量的单峰。在genevaC中,将溶剂移除,用乙酸乙酯稀释并且用水萃取,收集有机的级份并且于真空中,将溶剂移除。最后,用C<sub>18</sub>管柱(在ISCO上),将粗制的混合物纯化并且收集主要的级份(级份-29-34),去除溶剂并且进行干燥,而得到标的化合物(SK-11-055, 587mg, 产率77%)。LC-MS: (81Br的 M+1) = 330 (实测值)。

[0835] 实施例97

[0836] N-(2-溴基-4-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)苯基)乙酰胺的合成

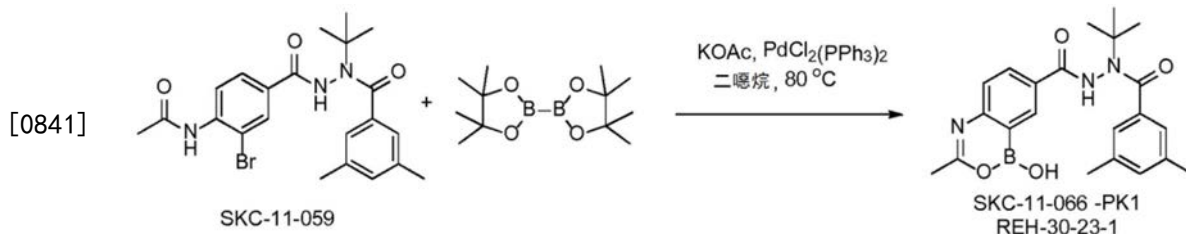


[0838] 将前文的monoA(SK-11-055, 577mg, 1.75mmol)纳入100ml RB烧瓶并且添加无水碳酸钾(729mg, 5.27mmol)、8ml DCM及2.7ml水;于0℃下,将该混合物搅拌数分钟。将3,5-二甲基苯甲酰氯(296mg, 1.76mmol)(于2ml DCM中)添加至该混合物中,并且于室温下搅拌2小

时,使其温热至室温;10分钟后检核的 LCMS显示产物形成。用水稀释并且用DCM萃取。水性级份的LCMS显示有些杂质跑到水相内。收集有机的级份,进行干燥并且使用C<sub>18</sub>管柱(ISCO)进行纯化。收集ISCO级份14-18并且去除溶剂,而得到固体产物(SKC-11-059)。LC-MS: (81Br的M+1) = 462 (实测值)。

[0839] 实施例98

[0840] N'-(叔丁基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-1-羟基-3-甲基-1H-苯并[C][1,5,2]氧杂氮杂硼杂环己三烯-7-碳酰肼

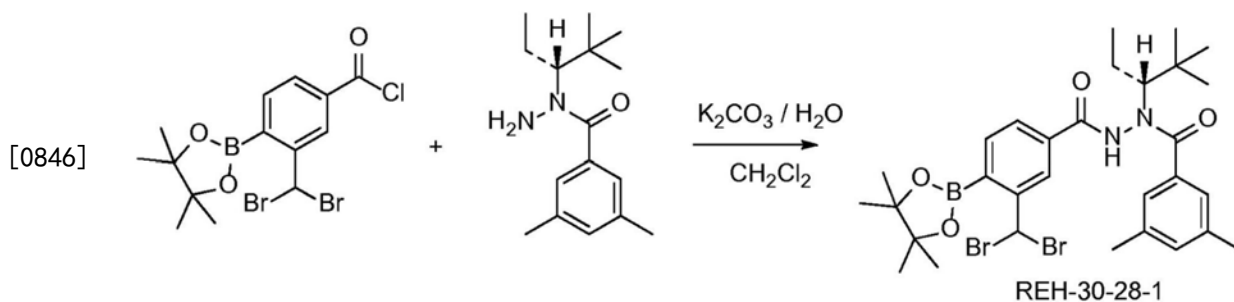


[0842] 将N-(2-溴基-4-(2-(叔丁基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼-1-羰基)苯基)乙酰胺(150mg)、4,4,4',4'',5,5,5',5''-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂氮杂环戊烷)(99mg)、KOAc(96mg),和PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(11.4mg)混合在一起并且于无水二烷中,在氩气、80℃下搅拌整夜。使该混合物冷却并且通过短的硅藻土填充物,进行过滤。用甲醇清洗该固体。在真空中,将溶剂移除,并且通过逆相快速层析法,将粗制产物纯化,重复二次。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 7.74(d,J=2.2Hz,1H),7.49(dd,J=8.5,2.6Hz,1H),7.36(dd,1H),7.04(s,2H),6.89(s,1H),2.17(s,6H),2.09(s,3H),1.44(s,9H) ppm。在11.9及10.5的可交换单峰出现于无水 DMSO-d<sub>6</sub>内。

[0843] 实施例99

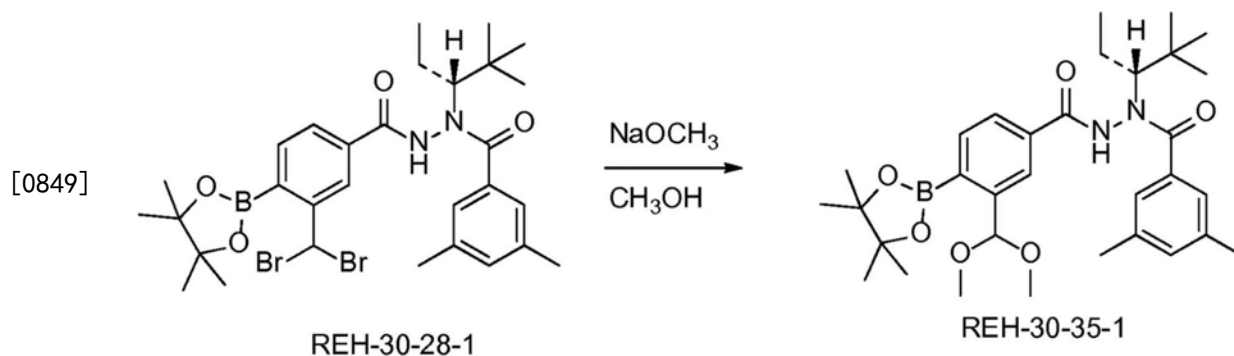
[0844] (R)-(4-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基戊烷-3-基)肼-1-羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸的合成

[0845] 步骤1:



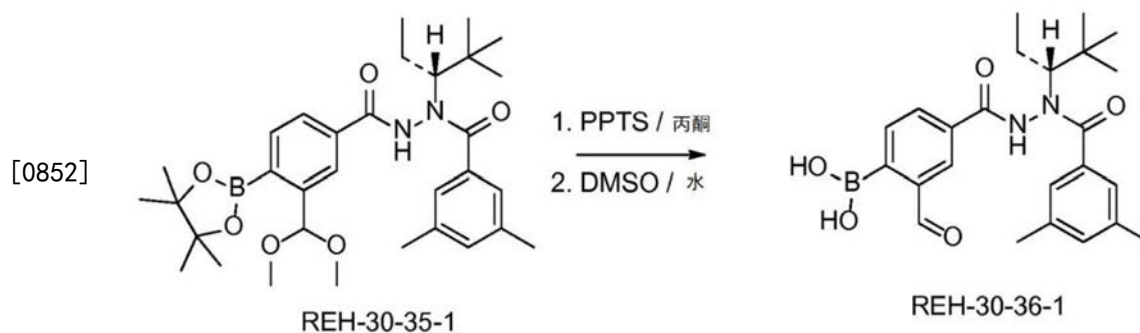
[0847] 与制备(R)-N'-(叔丁基)-4-(二溴甲基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼的合成程序(实施例8)类似地,将3-(二溴甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼偶合至(R)-N-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-3,5-二甲基苯酰肼,而得到(R)-3-(二溴甲基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼。

[0848] 步骤2:



[0850] 与制备(R)-4-(二甲氧基甲基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼的合成程序(实施例8)类似地,将(R)-3-(二溴甲基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼转化为(R)-3-(二甲氧基甲基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼。

[0851] 步骤3:



[0853] 将(R)-3-(二甲氧基甲基)-N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-(2,2-二甲基戊烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰肼(约890mg, 1.57mmol)及54mg甲苯磺酸吡啶盐溶于15ml丙酮中。在60℃下,将该混合物搅拌6.25小时,然后过滤移除少量的沉淀固体。在真空中,将溶剂移除。将DMSO(4.8g)添加至残留的固体。将所得到的溶液加热至45℃,快速搅拌,同时在15分钟期间,逐滴地添加0.94g水。将另外0.5mL的DMSO添加至该灰白色溶液中。使该混合物冷却至室温并且予以搅拌18.5小时。在未进一步处理的情况下,将该溶液施用于逆相快速层析管柱并且用水-乙腈梯度(含有0.1%甲酸)洗提,而得到380mg呈白色静电固体的(R)-(4-(2-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(2,2-二甲基戊烷-3-基)肼-1-羰基)-2-甲酰基苯基)硼酸:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  10.47+10.26 (2s, 1H, 可交换的), 10.1 (s, 1H), 8.34 (br s, 2H, 可交换的), 7.95+7.89 (2s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.16+7.2 (2s, 2H), 6.949s, 1H), 4.45+4.25 (2d, 1H), 2.2 (s, 6H), 1.8-1.4 (m, 2H), 1.1-0.93 (12H) ppm。

[0854] 实施例100

[0855] 体外活性

[0856] 在体外基因开关测定法中,试验具代表性的本公开内容的化合物的生物活性(表3)。基因开关测定法公开于,例如,美国专利案号8,076,517;7,456,315;7,304,161;及6,258,603。

[0857] 稳定细胞系制造

[0858] 在RheoSwitCh<sup>®</sup>的控制下,用编码萤火虫荧光素酶(fLUC)的质体(RS-1,图 1)安定地转染CHO-K1细胞。创建出种源的细胞库(master Cell bank),其含有大约100个小瓶,每一小瓶有 $5 \times 10^6$ 个细胞。在各个体外效力筛选之前,将一小瓶的CHO-K1\_RS-1解冻且培养两周。显示组成份的位置的RS-1的核酸序列呈现于图2A-图 2E。

[0859] 效力筛选

[0860] 在用对照物及受试化合物处理的24小时之前,将CHO-K1\_RS-1细胞播种于白色-不透明的384孔细胞培养盘,每孔在30 $\mu$ l培养基内有3,600个细胞。细胞系于加湿的CO<sub>2</sub>培养器内、37℃下培养直到进行化合物处理为止。

[0861] 化合物制备于100%无水DMSO中(25mM),且在后续的稀释及测定之前,储存于室温下的密封1ml试管内。在细胞处理当天,将含有对照物及受试化合物的试管分类并且将配体转移至96孔聚丙烯平盘内,供后续的稀释用。采用 Biomek FX自动化液剂处理系统,在8个点处,以10倍稀释序列(由25mM至 2.5nM),将化合物稀释于100%无水DMSO中。

[0862] 然后,以一式四份的形式,将稀释过的化合物转移至384孔聚丙烯平盘的各个孔,形成在单一384孔平盘内,于平盘的不同四分格内有四份重复的各化合物稀释液。384孔平盘的各孔收容20 $\mu$ l的稀释化合物。将含有稀释化合物的384 孔平盘及含有在培养中的细胞的平盘装载于Biomek FX,并且使用384-pin V&P Scientific Pin Tool,将30nl的化合物递送至含有细胞的各孔。得到的1000倍稀释(30nl至30 $\mu$ l)产生25 $\mu$ M至2.5pM(于0.1%DMSO中)的最终剂量范围。制造出二份重复的平盘,而供应了供荧光素酶表达测定及APH细胞存活检测所用的专用平盘。

[0863] 在加湿的CO<sub>2</sub>培养器内、37℃下,用化合物将细胞培养24小时。培养后,使用Promega的Steady Glo检测法,测定细胞的荧光素酶表达(fLUC测定)。在添加试剂之前,使细胞平衡至室温15分钟。使用Biomek FX,将30 $\mu$ l的测定试剂添加至384孔平盘的各孔内。在Molecular DeviCes SpeCtramax L光亮度计进行读数之前,用细胞将该试剂培养10-20分钟。测定试剂是根据制造者的指示制备得的。

[0864] 数据分析

[0865] 将荧光素酶表达数据标准化至经单独DMSO处理的细胞的基线讯号。将经处理的细胞与经媒介物处理的细胞的讯号比作图并且使用Graph Pad Prism软件,进行非线性回归,而产生EC<sub>50</sub>、(对数)EC<sub>50</sub>及Hill斜率数据。报导基因表达,例如,荧光素酶表达,是充作目标基因的表达的代理(pr氧基)。参见,例如,US 2009/0123441及WO 2011/119773。

[0866] 表3

[0867]

化合物编号	EC <sub>50</sub> (μM)
1	> 500
2	> 500
3	> 500
4	> 500
5	~ 62.20
6	> 500
7	> 500
8	~ 2.779
9	> 500
10	> 500
11	> 500
12	> 500
13	> 500
14	> 500
15	> 500
16	> 500
17	> 500
18	> 500
19	~ 27.07
20	255.5
21	3.314
22	~ 4.786
23	~ 108.4

[0868]

<b>24</b>	~ 18.64
<b>25</b>	~ 13.72
<b>26</b>	~ 5.066
<b>27</b>	5.942
<b>28</b>	735.4
<b>71</b>	~ 175.3
<b>29</b>	~ 62.58
<b>30</b>	~ 8.032
<b>31</b>	> 500
<b>32</b>	> 500
<b>33</b>	2.643
<b>34</b>	~ 120.2
<b>35</b>	> 500
<b>36</b>	~ 225.1
<b>37</b>	> 500
<b>38</b>	4.827
<b>39</b>	~ 21.40
<b>40</b>	> 500
<b>41</b>	~ 5.572
<b>42</b>	~ 320.2
<b>43</b>	~ 251.4
<b>44</b>	> 500
<b>45</b>	~ 9.569
<b>46</b>	> 500
<b>47</b>	> 500
<b>48</b>	> 500
<b>49</b>	~ 28.16

[0869] 实施例101

[0870] 溶解度

[0871] 如下文所述,对具代表性的本公开内容的化合物进行溶解度试验(表4)。

- [0872] 材料：
- [0873] 0.1M磷酸盐缓冲剂离子强度~0.15M
- [0874] 模拟的肠液pH 7.5 (USP)
- [0875] 1微量小瓶
- [0876] 微量离心试管
- [0877] 程序
- [0878] 称重~2mg的化合物，放入干净的玻璃1微量小瓶内。
- [0879] 添加~4μl的适当介质至该小瓶，而产生5mg/ml的目标浓度。
- [0880] 将小瓶放于旋转式摇动器并且于室温下平衡24小时。
- [0881] 将上清液取出放于微量离心试管内并且于1300rpm下离心30分钟。
- [0882] 取出等份的上清液，从而用乙腈稀释。
- [0883] 数据处理
- [0884] 通过HPLC-UV，相对于标准物，测定试样。
- [0885] 表4

[0886]

化合物编号	溶解度 pH 7.4 ug/ml	溶解度 SIF ug/ml
1	>5000	4874.3
2	4313.9	4048.2
3	39.4	90.2
4	3562.1	2640.2
5	1.7	1.3
6	1.7	0.4
7	4.1	10.7
8	42.3	120.7
9	4921.0	4507.1
10	4871.5	4799.1
11	4702.3	4647.6
12	3757.1	3798.2

[0887]

<b>13</b>	221.0	333.6
<b>14</b>	2271.1	1784.5
<b>15</b>	540.0	416.7
<b>16</b>	6.9	24.1
<b>17</b>	0.13	59.3
<b>18</b>	505.0	491.8
<b>19</b>	16.8	31.4
<b>20</b>	2680.1	3330.9

[0888] 应理解,前文所叙述的实施方式及范例在任何方面,皆无意图限制本公开内容的范围,且本文所提出的权利要求的范围旨在涵盖所有的实施方式及范例,不论它们是否有明确地呈现于本文内。

[0889] 本文所引证的所有专利及出版物都以其全文并入本文作为参考。



- [0001] 序列表
- [0002] <110> 英特瑞克斯顿股份有限公司 (INTREXON CORPORATION)
- [0003] S · K · 彻拉潘 (CHELLAPPAN, SHEELA K.)
- [0004] R · E · 霍曼 (HORMANN, ROBERT E.)
- [0005] R · A · 詹姆士 (JAMES, RAY A.)
- [0006] <120> 含硼的二酰基胍化合物
- [0007] <130> 2584.135PC01/RWE/MFG
- [0008] <140> 待分配
- [0009] <141> 随附
- [0010] <150> US 62/051,649
- [0011] <151> 2014-09-17
- [0012] <160> 1
- [0013] <170> PatentIn version 3.5
- [0014] <210> 1
- [0015] <211> 10975
- [0016] <212> DNA
- [0017] <213> 人工序列
- [0018] <220>
- [0019] <223> RheoSwitch (R) 载体
- [0020] <400> 1
- [0021] gctgagctat gcctaataca gtcacggtaa ctatgactct cttaaggtag ccaaatggcg 60
- [0022] ccacgaaagg aggtcgtgaa atggataaaa aaatacagcg tttttcatgt acaactatac 120
- [0023] tagttgtagt gcctaataaa tgcttttaaa acttaaaaat atcagataac agcttggtgg 180
- [0024] caccatttgt gttcacagga gatacagctt tatctgtact gatattaatg acatgctgca 240
- [0025] ctcggtgtga aagggcatct agtaggctat ggcagggcct gccgccccga cgttggtgc 300
- [0026] gagccctggg cttcacccg aacttggggg gtgggggtgg gaaaaggaag aaacgcgggc 360
- [0027] gtattggccc caatggggtc tcggtggggg atcgacagag tgccagccct gggaccgaac 420
- [0028] cccgcgttta tgaacaaacg acccaacacc gtgcgtttta ttctgtcttt ttattgccgt 480
- [0029] catagcgagg gttccttccg gtattgtctc cttccgtgtt tcatcagaaa aactcgtcca 540
- [0030] gcaggcggta gaaagcgatg cgctgagaat ctggtgcagc gatgccgtac agaaccagga 600
- [0031] agcggtcagc ccattgcgcg ccagttctt cagcgatgtc gcgggtagcc agagcgatgt 660
- [0032] cctggtagcg gtcagcaacg ccagacgac cacagtcgat gaagccagag aagcggccgt 720
- [0033] tttcaaccat gatgttcggc aggcaagcgt cgccgtgggt aacaaccagg tcttcgccgt 780
- [0034] ctggcatacg agctttcagg cgagcgaaca gttcagccgg agccaggccc tgggtgttctt 840
- [0035] cgtccaggtc gtcttggtca accaggccag cttccatgcg ggtgcgagcg cgttcgatgc 900
- [0036] ggtgttttagc ctggtggtcg aacggacaag tagccgggtc cagggtgtgc aggcggcgca 960
- [0037] tagcgtcagc catgatagaa actttttcag ccggagccag gtgagaagac agcagatcct 1020
- [0038] ggcccggaaac ttcgccagc agcagccagt cgcggccagc ttcggtaaca acgtccagaa 1080
- [0039] cagcagcgca cggaacccg gtggtagcca gccaaagacag gcgagcagct tcgtcttgca 1140
- [0040] gttcgttcag agcgcagac aggtcggttt taacgaacag aaccgggcgg ccctgagcag 1200
- [0041] acaggcggaa aacagcagcg tcagagcagc cgatggtttg ttgtgcccag tcgtaacaa 1260

[0042]	acagacgttc aaccaagca gccggagagc cagcgtgcag gccgtcctgt tcgatcatgg	1320
[0043]	tggccccccc ccccccgga atagctctga ggccgaggca gcttcggcct ctgcataaat	1380
[0044]	aaaaaaaaatt agtcagccat ggggcggaga atgggcggaa ctgggcggag ttaggggcgg	1440
[0045]	gatgggcgga gttagggcg ggactatggt tgctgactaa ttgagatgct tgctttgcat	1500
[0046]	acttctgcct gctggggagc ctggggactt tccacacctg gttgctgact aattgagatg	1560
[0047]	cttgctttgc atacttctgc ctgctgggga gcctggggac tttccacacc ctaaccatgc	1620
[0048]	attcaactat cccaacgagg gattcgaagg acgataccta cgttagactt aactataacg	1680
[0049]	gtcctaaggt agcgaccact tagacgtgtt gaaaccctag ggccgcacag gcccgccgac	1740
[0050]	gatccgagcg tggccatcgt ggcccaccta agtgggccag gaacggcgtg ggctcgttta	1800
[0051]	aaccgtacca ttagggaaag taccactta tgtgggcgat cgcttaatta aggccggccg	1860
[0052]	ccgcaataaa atatctttat ttctattaca tctgtgtgtt ggttttttgt gtgaatccat	1920
[0053]	agtactaaca tacgtctcc atcaaaaca aacgaaaca aacaaactag caaaataggc	1980
[0054]	tgtccccagt gcaagtccag gtgccagaac atttctctat ccataatgca ggggtaccgg	2040
[0055]	gtgatgacgg tgaaacctc caattgcgga gtactgtcct ccgagcggag tactgtcctc	2100
[0056]	cgagcggagt actgtcctcc gagcggagta ctgtcctccg agcggagtac tgtcctccga	2160
[0057]	gcggagtact gtctccgag cggagagtcc cggggacct agagggtata taatgggtgc	2220
[0058]	cttagctggt gtgtgacctc atcttctgt acgcccctgc aggggcgcgc cacgcgtccg	2280
[0059]	cgggctagcg ccaccatgga agatgccaaa aacattaaga agggcccagc gccattctac	2340
[0060]	ccactcgaag acgggaccgc tggcgagcag ctgcacaaag ccatgaagcg ctacgccctg	2400
[0061]	gtgcccgcga ccatgcctt taccagcga catatcgagg tggacattac ctacgccgag	2460
[0062]	tacttcgaga tgagcgttcg gctggcagaa gctatgaagc gctatgggct gaatacaaac	2520
[0063]	catcggatcg tgggtgtcag cgagaatagc ttgcagttct tcatgcccgt gttgggtgcc	2580
[0064]	ctgttcatcg gtgtggctgt ggccccagct aacgacatct acaacgagcg cgagctgctg	2640
[0065]	aacagcatgg gcatcagcca gccaccgtc gtattcgtga gcaagaaagg gctgcaaaag	2700
[0066]	atcctcaacg tgcaaaagaa gctaccgatc atacaaaaga tcatcatcat ggatagcaag	2760
[0067]	accgactacc agggcttcca aagcatgtac accttcgtga cttccattt gccaccggc	2820
[0068]	ttcaacgagt acgacttcgt gcccgagagc ttcgaccggg acaaaacat cgccctgatc	2880
[0069]	atgaacagta gtggcagtag cggattgccc aaggcgtag ccctaccgca ccgcaccgct	2940
[0070]	tgtgtccgat tcagtcatgc ccgcgacccc atcttcggca accagatcat ccccgacacc	3000
[0071]	gctattctca gcgtggtgcc atttcaccac ggcttcggca tgttcaccac gctgggtac	3060
[0072]	ttgatctcg gctttcgggt cgtgctcatg taccgcttcg aggaggagct attcttgcgc	3120
[0073]	agcttgcaag actataagat tcaatctgcc ctgctggtgc ccacactatt tagcttcttc	3180
[0074]	gctaagagca ctctcatcga caagtacgac ctaagcaact tgcacgagat cgccagcggc	3240
[0075]	ggagcgctc tcagcaagga ggtaggtgag gccgtggcca aacgcttcca cctaccaggc	3300
[0076]	atccgccagg gctacggcct gacagaaaca accagcgcca ttctgatcac cccgaagg	3360
[0077]	gacgacaagc ctggcgcagt aggcaagggt gtgcccttct tcgaggctaa ggtggtggac	3420
[0078]	ttggacacag gtaagacct gggtgtgaac cagcgcggcg agctgtgcgt ccgtggcccc	3480
[0079]	atgatcatga gcggctacgt gaacaacccc gaggtacaa acgctctcat cgacaaggac	3540
[0080]	ggctggtgc acagcggcga catgcctac tgggacgagg acgagcactt cttcatcgtg	3600
[0081]	gaccggctca agagcctgat caaatacaag ggctaccagg tagccccagc cgaactggag	3660
[0082]	agcatcctgc tgcaacaccc caacatcttc gacgccggg tcgctggcct gcccgacgac	3720
[0083]	gatgtggcg agctgcccgc cgcagtcgtc gtgctggaac acggtaaaac catgaccgag	3780

[0084]	aaggagatcg	tgactatgt	ggccagccag	gttacaaccg	ccaagaagct	gcgcggtggt	3840
[0085]	gttgtgttcg	tgacagaggt	gcctaaagga	ctgaccggca	agttggacgc	ccgcaagatc	3900
[0086]	cgcgagattc	tcattaaggc	caagaagggc	ggcaagatcg	ccgtgtaa	cgattgcgca	3960
[0087]	aagctttcgc	gataggcgag	accaatgggt	gtgtacgtag	cggccgcgtc	gactgatggg	4020
[0088]	tgccatccct	gtgacccctc	cccagtcct	ctcctggccc	tggaagttgc	cactccagt	4080
[0089]	cccaccagcc	ttgtccta	aaaattaagt	tgcattcatt	tgtctgacta	ggtgtccttc	4140
[0090]	tataatatta	tggtgtggag	gggggtggta	tgagcaagg	ggcaagttgg	gaagacaacc	4200
[0091]	tgtagggcct	gcggggtcta	ttgggaacca	agctggagtg	cagtggcaca	atcttggctc	4260
[0092]	actgcaatct	ccgcctcctg	ggttcaagcg	attctcctgc	ctcagcctcc	cgagttgttg	4320
[0093]	ggattccagg	catgcatgac	caggctcagc	taatttttgt	ttttttggta	gagacgggg	4380
[0094]	ttcaccatat	tgccaggt	ggtctccaac	tcctaattct	aggtgatcta	cccaccttgg	4440
[0095]	cctcccaaat	tgctgggatt	acaggcgtga	accactgctc	ccttcctgt	ccttctgatt	4500
[0096]	ttaaaataac	tataccagca	ggaggacgtc	cagacacagc	ataggctacc	tgcccatgcc	4560
[0097]	caaccggtgg	gacatttgag	ttgcttgctt	ggcactgtcc	tctcatgcgt	tggtccact	4620
[0098]	cagtagatgc	ctgttgaatt	atttaa	gtccgcgtac	ggctcttctc	cccctcgagg	4680
[0099]	gcctccgcgc	cgggttttgg	cgctccgc	gggcgcccc	ctctcacgg	cgagcgtgc	4740
[0100]	cacgtcagac	gaaggcgca	gcgagcgtcc	tgatccttcc	gcccggacgc	tcaggacagc	4800
[0101]	ggcccgtgc	tcataagact	cgcccttaga	acccagtat	cagcagaagg	acattttagg	4860
[0102]	acgggacttg	ggtgactcta	gggcactggt	tttctttcca	gagagcggaa	caggcgagga	4920
[0103]	aaagtagtcc	cttctcggcg	attctcgcca	gggatctccg	tgggcggtg	aacgccgatg	4980
[0104]	attatataag	gacgcgccgg	gtgtggcaca	gctagtccg	tcgcagccgg	gatttgggtc	5040
[0105]	gcggttcttg	tttgtggatc	gctgtgatcg	tcacttgggt	agtagcgggc	tgctgggctg	5100
[0106]	ggtacgtgcg	ctcggggttg	gcgagtgtgt	tttgtgaagt	tttttaggca	ccttttgaaa	5160
[0107]	tgtaatcatt	tggtcaata	tgtaattttc	agtgttagac	tagtaaattg	tcgcctaaat	5220
[0108]	tctggccgtt	tttggctttt	ttgttagacg	ccgcgggggg	gggggggggg	ctagcgcac	5280
[0109]	catgggcccc	aagaagaaaa	ggaaggtggc	ccccccacc	gacgtgagcc	tgggcgacga	5340
[0110]	gctgcacctg	gacggcgagg	acgtggccat	ggccacgcc	gacgccctgg	acgacttcga	5400
[0111]	cctggacatg	ctgggcgacg	gcgacagccc	cggccccggc	ttaccccc	acgacagcgc	5460
[0112]	ccctacggc	gccttgaca	tgccgactt	cgagttcgag	cagatgttca	ccgacgcct	5520
[0113]	gggcatcgac	gagtacggcg	gcgaattcga	gatgcccggtg	gacaggattc	tgaggccga	5580
[0114]	actgcgcgtg	gagcagaaaa	gcgaccaggg	cgtggagggc	cccggcgga	ccggcgcgag	5640
[0115]	cggcagcagc	ccaacgacc	ccgtgaccaa	catctgccag	gccgccgaca	agcagctgtt	5700
[0116]	cacctggtg	gagtgggcca	agaggattcc	ccacttcagc	agcctgcccc	tgacgacca	5760
[0117]	ggtgatcctg	ctgaggccg	gatggaacga	gctgctgac	gccagcttca	gccacaggag	5820
[0118]	catcgacgtg	agggacggca	tcctgctggc	caccggcctg	cacgtccata	ggaacagcgc	5880
[0119]	ccacagcgcc	ggagtggcg	ccatcttcca	cagggtgctg	accgagctgg	tgagcaagat	5940
[0120]	gagggacatg	aggatggaca	agaccgagct	gggctgcctg	agggccatca	tcctgttcaa	6000
[0121]	ccccgaggtg	aggggcctga	aaagcgcca	ggaggtggag	ctgctgagg	agaaggtgta	6060
[0122]	cggcgcctg	gaggagtaca	ccaggaccac	ccaccccgac	gagcccgca	gattcgccaa	6120
[0123]	gctgctgctg	aggctgcca	gcctgaggag	catcgccctg	aagtgcctgg	agcacctgtt	6180
[0124]	cttcttcagg	ctgatcgcg	acgtgccc	cgacaccttc	ctgatggaga	tgctggagag	6240
[0125]	ccccagcgac	agctgagcat	gccccctct	ccctcccc	cccctaactg	tactggccga	6300

[0126] agccgcttgg aataaggccg gtgtgcgttt gtctatatgt tattttccac catattgccg 6360  
 [0127] tcttttggca atgtgagggc ccggaacct ggccctgtct tcttgacgag cattcctagg 6420  
 [0128] ggtctttccc ctctcgccaa aggaatgcaa ggtctgttga atgtcgtgaa ggaagcagtt 6480  
 [0129] cctctggaag cttcttgaag acaacaacg tctgtagcga ccctttgcag gcagcggaac 6540  
 [0130] cccccacctg gcgacagggt cctctgcggc caaaagccac gtgtataaga tacacctgca 6600  
 [0131] aaggcggcac aacccagtg ccacgttgtg agttggatag ttgtggaaag agtcaaagtg 6660  
 [0132] ctctcctcaa gcgtattcaa caaggggtg aaggatgccc agaaggtagg ccattgtatg 6720  
 [0133] ggatctgata tggggcctcg gtgcacatgc tttacatgtg tttagtcgag gttaaaaaac 6780  
 [0134] gtctaggccc ccgaaccac ggggacgtgg ttttccttg aaaaacacga tccatatggc 6840  
 [0135] caccatgaag ctgctgagca gcatcgagca ggcttgcgac atctgcaggc tgaagaagct 6900  
 [0136] gaagtgcagc aaggagaagc ccaagtgcgc caagtgcctg aagaacaact gggagtgcag 6960  
 [0137] atacagcccc aagaccaaga ggagccccct gaccagggcc cacctgaccg aggtggagag 7020  
 [0138] caggctggag aggtggagc agctgttctt gctgatcttc ccaggaggag acctggacat 7080  
 [0139] gatcctgaag atggacagcc tgcaagacat caaggccctg ctgaccggcc tgttcgtgca 7140  
 [0140] ggacaacgtg aacaaggacg ccgtgaccga caggctggcc agcgtggaga ccgacatgcc 7200  
 [0141] cctgacctg aggcagcaca ggatcagcgc caccagcagc agcgaggaga gcagcaacaa 7260  
 [0142] gggccagagg cagctgaccg tgagccccga gtttcccggtg atcaggcccc agtgcgtggt 7320  
 [0143] gcccagagcc cagtgcgcca tgaaaaggaa ggagaagaag gcccagaagg agaaggacaa 7380  
 [0144] gctgcccgtg agcaccacca ccgtcgatga ccacatgccc cccatcatgc agtgcgagcc 7440  
 [0145] ccccccccc gaggcgcca ggattcacga ggtcgtgccc aggttcttga gcgacaagct 7500  
 [0146] gctggtgacc aacaggcaga agaacatccc ccagctgacc gccaccagc agtttctgat 7560  
 [0147] cgccaggctg atctggtatc aggacggcta cgagcagccc agcgacgagg acctgaaaag 7620  
 [0148] gatcaccag acctggcagc aggcgacga cgagaacgag gagagcgaca ccccttcag 7680  
 [0149] gcagatcacc gagatgacca tctgaccgt gcagctgata gtggagtctg ccaagggcct 7740  
 [0150] gcccggattc gccaatgaca gccagcccga ccagatcacc ctgctgaagg cttgcagcag 7800  
 [0151] cgaggtgatg atgctgaggg tggccaggag gtacgacgcc gccagcgaca gcatcctgtt 7860  
 [0152] cgccaacaac caggcttaca ccagggacaa ctacaggaag gctggcatgg ccgaggtgat 7920  
 [0153] cgaggacctc ctgcacttct gcagatgtat gtacagcatg gccctggaca acatccacta 7980  
 [0154] cgccctgtg accgccgtgg tgatcttcag cgacaggccc ggccctggagc agccccagct 8040  
 [0155] ggtggaggag atccagaggt actacctgaa caccctgagg atctacatcc tgaaccagct 8100  
 [0156] gagcggcagc gccaggagca gcgtgatcta cggcaagatc ctgagcatcc tgagcgagct 8160  
 [0157] gaggacctg ggaatgcaga acagcaatat gtgtatcagc ctgaagctga agaacaggaa 8220  
 [0158] gctgcccccc ttctggagg agatttgga cgtggccgac atgagccaca ccagcccc 8280  
 [0159] ccccatcctg gagagcccca ccaacctgtg aatcgattag acatgataag atacattgat 8340  
 [0160] gagtttgac aaaccacaac tagaatgcag tgaaaaaat gcttaatttg tgaaatttgt 8400  
 [0161] gatgctattg cttaatttgt aaccattata agctgcaata aacaagttaa taaaacattt 8460  
 [0162] gcattcattt tatgtttcag gttcagggg agatgtggga ggttttttaa agcaagtaaa 8520  
 [0163] acctctacaa atgtggtatc tagagctctt ccaaaattaa tacgcattcg cgtgcgaaat 8580  
 [0164] cattacctg ttatccctac gcctagcctt agggttcaca tctatgtcgg gtgcggagaa 8640  
 [0165] agaggtaatg aaatggcaat aacaggctag aaccagctaa cgtaggagc atagattggg 8700  
 [0166] gcattccgga actataaatt gcgttcgct cactgcccgc tttccagtcg ggaaacctgt 8760  
 [0167] cgtgccagct gcataaatga atcgccaac gcgcggggag aggcggtttg cgtattgggc 8820

[0168]	gcgcttcgcg	ttcctcgtc	actgactcgc	tgcgctcgg	cggttcggctg	cggcgagcgg	8880
[0169]	tatcagctca	ctcaaaggcg	gtaatacgg	tatccacaga	atcaggggat	aacgcaggaa	8940
[0170]	agaacatgtg	agcaaaaggc	cagcaaaagg	ccaggaaccg	taaaaaggcc	gcgttgctgg	9000
[0171]	cgtttttcca	taggctccgc	ccccctgacg	agcatcacia	aaatcgacgc	tcaagtcaga	9060
[0172]	ggtggcgaaa	cccgacagga	ctataaagat	accaggcggt	tccccctgga	agctccctcg	9120
[0173]	tgcgctctcc	tgttccgacc	ctgccgctta	ccggatacct	gtccgccttt	ctcccttcgg	9180
[0174]	gaagcgtggc	gctttctcat	agctcacgct	gtaggtatct	cagttcgggtg	taggtcgttc	9240
[0175]	gctccaagct	gggctgtgtg	cacgaacccc	ccgttcagcc	cgaccgctgc	gccttatccg	9300
[0176]	gtaactatcg	tcttgagtcc	aacccggtaa	gacacgactt	atcgccactg	gcagcagcca	9360
[0177]	ctggtaacag	gattagcaga	gcgagggtatg	taggcgggtgc	tacagagttc	ttgaagtgg	9420
[0178]	ggcctaacta	cggtacact	agaagaacag	tatttggtat	ctgcgctctg	ctgaagccag	9480
[0179]	ttaccttcgg	aaaaagagtt	ggtagctctt	gatccggcaa	acaaaccacc	gctggtagcg	9540
[0180]	gtggtttttt	tgtttgcaag	cagcagatta	cgcgcagaaa	aaaaggatct	caagaagatc	9600
[0181]	ctttgatctt	ttctacgggg	tctgacgtc	agtggaacga	aaactcacgt	taagggtatt	9660
[0182]	tggtcatgag	attatcaaaa	aggatcttca	cctagatcct	tttaaattaa	aatgaagtt	9720
[0183]	ttaaatcaat	ctaaagtata	tatgagtaaa	cttggtctga	catgcgcagt	taccaatgct	9780
[0184]	taatcagtga	ggcacctatc	tcagcgatct	gtctatttcg	ttcatccata	gttgccctgac	9840
[0185]	tccccgtcgt	gtagataact	acgatacggg	agggcttacc	atctggcccc	agtgtgcaa	9900
[0186]	tgataccgcg	agaccacgc	tcaccggctc	cagatttata	agcaataaac	cagccagccg	9960
[0187]	gaagcgccga	gcgcagaagt	ggtcctgcaa	ctttatccgc	ctccatccag	tctattaact	10020
[0188]	gttgccggga	agctagagta	agtagttcgc	cagttaatag	tttgccggagc	gttggttgcca	10080
[0189]	ttgctacagg	catcgtgggtg	tcacgctcgt	cgtttggtat	ggcttcattc	agctccgggt	10140
[0190]	cccaacgatc	aaggcgagtt	acatgatccc	ccatgttggtg	caaaaaagcg	gttagctcct	10200
[0191]	tcggtcctcc	gatggttgtc	agaagtaagt	tgcccgagct	gttatcactc	atggttatgg	10260
[0192]	cagcaactga	taattctctt	actgtcatgc	catccgtaag	atgcttttct	gtgactgggt	10320
[0193]	agtattcaac	caagtcattc	tgagaatagt	gtatgcggcg	accgagttgc	tcttgccccg	10380
[0194]	cgtcaatacg	ggataatacc	gcgccacata	gcagaacttt	aaaagtgtc	atcattggga	10440
[0195]	agcgttcttc	ggggcgaaaa	ctctcaagga	tcttaccgct	gttgagatcc	agttcgatgt	10500
[0196]	aaccacacag	agcaccacac	tgatcttcag	catcttttac	tttcaccagc	gtttctgggt	10560
[0197]	gagcaaaaac	aggaaggcaa	aatgccgcaa	aaaagggaat	aaggcgacac	cggaaatgtt	10620
[0198]	gaatactcat	actcttctct	tttcaatatt	attgaagcat	ttatcagggt	tattgtctca	10680
[0199]	tgagcggata	catatttgaa	tgtatttaga	aaaataaaca	aataggggtt	ccgcgcacat	10740
[0200]	ttccccgaaa	agtgccacct	gaggtctaag	aaaccattat	tatcatgaca	ttaacctata	10800
[0201]	aaaataggcg	tatcacgagg	ccctttcttc	tcgcgcgttt	cggtagtgac	ggtgaaaacc	10860
[0202]	tctgacacat	gcagctcccc	gatacgggtc	cagcttgtct	gtaagcggat	gccgggagca	10920
[0203]	gacaagcccc	tcagggcgcg	tcagcgggtg	ttggcgggtg	tcggggctgg	cttaa	10975

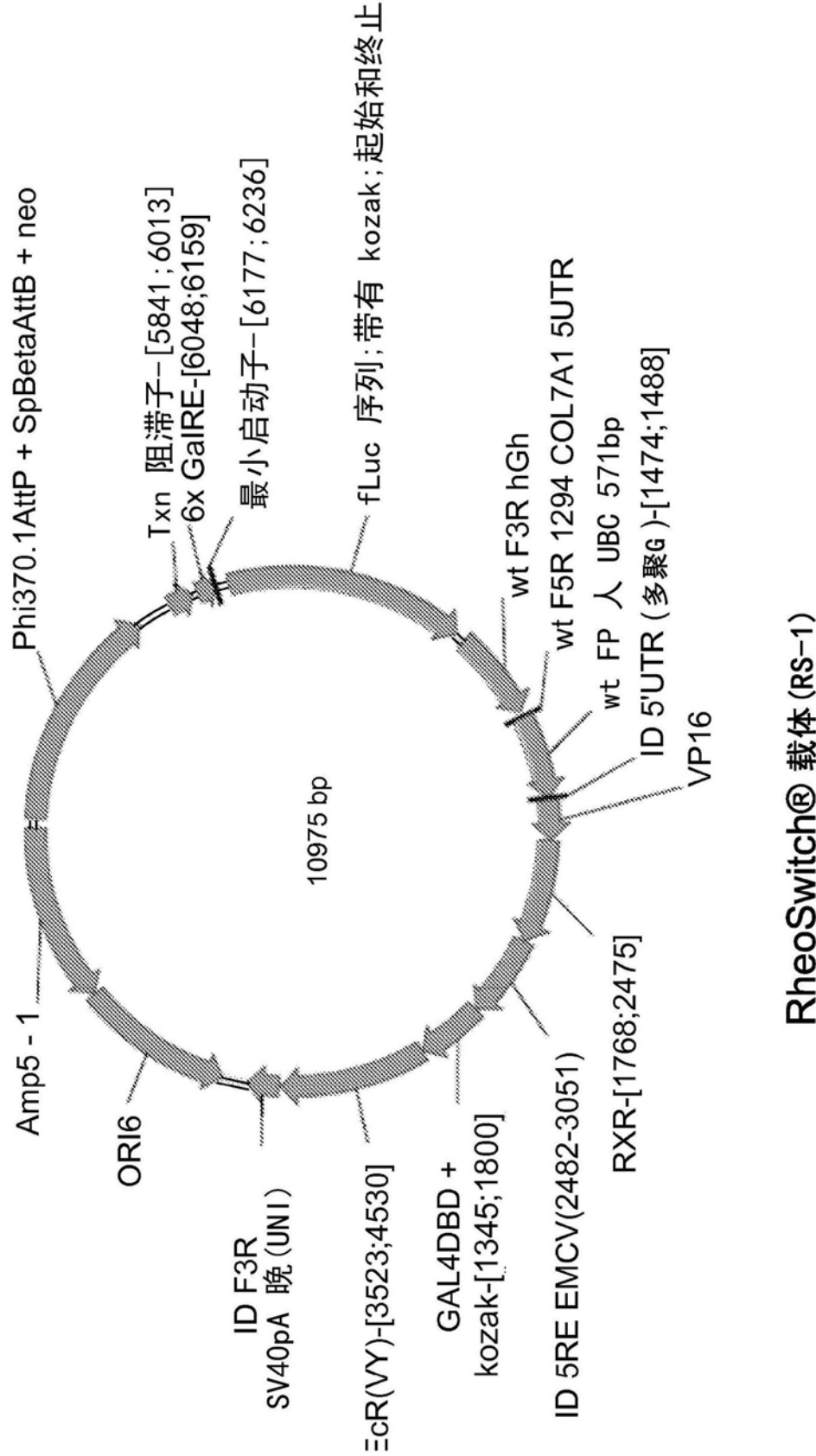


图1

GCTGAGCTATGCCTAATCAAGTCACGGTAACTATGACTCTCTTAAGGTAGCCAAATGGCG  
CCACGAAAGGAGGTCGTGAAATGGATAAAAAAATACAGCGTTTTTCATGTACAACATATAC  
TAGTTGTAGTGCCTAAATAATGCTTTTAAACTTAAAAATATCAGATAACAGCTTGGTGG  
CACCCATTGTGTTACAGGAGATACAGCTTTATCTGTACTGATATTAATGACATGCTGCA  
CTCGGTGTGAAAGGGCATCTAGTAGGCTATGGCAGGGCCTGCCGCCCCGACGTTGGCTGC  
GAGCCCTGGGCCTTCACCCGAACCTGGGGGGTGGGGTGGGGAAAAGGAAGAAACGCGGGC  
GTATTGGCCCCAATGGGGTCTCGGTGGGGTATCGACAGAGTGCCAGCCCTGGGACCGAAC  
CCCGCGTTTTATGAACAAACGACCCAACACCGTGCCTTTTTATTCTGTCTTTTTATTGCCGT  
CATAGCGCGGGTTCCTTCCGGTATTGTCTCCTTCCGTGTTTCATCAGAAAACTCGTCCA  
GCAGGCGGTAGAAAGCGATGCGCTGAGAATCTGGTGCAGCGATGCCGTACAGAACCAGGA  
AGCGGTCAGCCCATTCGCCGCCAGTTCTTCAGCGATGTGCGGGTAGCCAGAGCGATGT  
CCTGGTAGCGGTCAGCAACGCCCAGACGACCACAGTCGATGAAGCCAGAGAAGCGGCCGT  
TTTCAACCATGATGTTTCGGCAGGCAAGCGTCGCCGTGGGTAAACAACCAGGTCTTCGCCGT  
CTGGCATAACGAGCTTTCAGGCGAGCGAACAGTTCAGCCGGAGCCAGGCCCTGGTGTCTT  
CGTCCAGGTCGTCTGGTCAACCAGGCCAGCTTCCATGCGGGTGCGAGCGGTTTCGATGC  
GGTGTTTAGCCTGGTGGTTCGAACGGACAAGTAGCCGGGTCCAGGGTGTGCAGGCGGCGCA  
TAGCGTCAGCCATGATAGAACTTTTTACGCCGGAGCCAGGTGAGAAGACAGCAGATCCT  
GGCCCGGAACTTCGCCCAGCAGCAGCCAGTCGCGGCCAGCTTCGGTAACAACGTCCAGAA  
CAGCAGCGCACGGAACGCCGGTGGTAGCCAGCCAAGACAGGCGAGCAGCTTCGTCTTGCA  
GTTTCGTTTCAGAGCGCCAGACAGGTTCGGTTTTAACGAACAGAACCGGGCGGCCCTGAGCAG  
ACAGGCGGAAAACAGCAGCGTCAGAGCAGCCGATGGTTTGTGTGCCAGTCGTAACCAA  
ACAGACGTTCAACCCAAGCAGCCGGAGAGCCAGCGTGCAGGCCGTCTGTTCGATCATGG  
TGGCCCCCCCCCCCCCGGAATAGCTCTGAGGCCGAGGCAGCTTCGGCCTCTGCATAAAT  
AAAAAAAATTAGTCAGCCATGGGGCGGAGAATGGGCGGAACTGGGCGGAGTTAGGGGCGG  
GATGGGCGGAGTTAGGGGCGGGACTATGGTTGCTGACTAATTGAGATGCTTGCTTTGCAT  
ACTTCTGCCTGCTGGGGAGCCTGGGGACTTTCCACACCTGGTTGCTGACTAATTGAGATG  
CTTGCTTTGCATACTTCTGCCTGCTGGGGAGCCTGGGGACTTTCCACACCCTAACCATGC  
ATTCAACTATCCCAACGAGGGATTCTGAAGGACGATACCTACGTTAGACTTAACATATAACG  
GTCCTAAGGTAGCGACCACTTAGACGTGTTGAAACCCTAGGGCCGCACAGGCCCGCCGAC  
GATCCGAGCGTGGCCATCGTGGCCCACCTAAGTGGTCCAGGAACGGCGTGGGCTCGTTTA  
AACCGTACCATTAGGGAAAGTACCCACTTATGTGGGCGATCGCTTAATTAAGGCCGGCCG  
CCGCAATAAAATATCTTTATTTTATTACATCTGTGTGTTGGTTTTTTGTGTGAATCCAT  
AGTACTAACATACGCTCTCCATCAAAACAAAACGAAACAAAACAACTAGCAAAATAGGC  
TGTCCCCAGTGCAAGTCCAGGTGCCAGAACATTTCTCTATCCATAATGCAGGGGTACCGG  
GTGATGACGGTGAAAACCTCCAATTG [CGGAGTACTGTCCTCCGAGCGGAGTACTGTCCT  
CCGAGCGGAGTACTGTCCTCCGAGCGGAGTACTGTCCTCCGAGCGGAGTACTGTCCTCCG  
AGCGGAGTACTGTCCTCCGAGCGGAGAGTC]<sup>1</sup>CCCGGGGACCTAGAGGGTATATAATGGG  
TGCCCTTAGCTGGTGTGTGACCTCATCTTCTGTACGCCCTGCAGGGGCGCGCCACGCGT  
CCGCGGGGCTAGCGCCACC [ATGGAAGATGCCAAAACATTAAGAAGGGCCAGCGCCATT  
CTACCCACTCGAAGACGGGACCGCTGGCGAGCAGCTGCACAAAGCCATGAAGCGCTACGC  
CCTGGTGGCCGGCACCATCGCCTTTACCGACGCACATATCGAGGTGGACATTACCTACGC  
CGAGTACTTCGAGATGAGCGTTCGGCTGGCAGAAGCTATGAAGCGCTATGGGCTGAATAC

---

[6x GalRE]<sup>1</sup>

图2A

AAACCATCGGATCGTGGTGTGCAGCGAGAATAGCTTGCAGTTCTTCATGCCCCGTGTTGGG  
TGCCCTGTTTCATCGGTGTGGCTGTGGCCCCAGCTAACGACATCTACAACGAGCGCGAGCT  
GCTGAACAGCATGGGCATCAGCCAGCCCACCGTCGTATTTCGTGAGCAAGAAAGGGCTGCA  
AAAGATCCTCAACGTGCAAAAGAAGCTACCGATCATACAAAAGATCATCATCATGGATAG  
CAAGACCGACTACCAGGGCTTCCAAAGCATGTACACCTTCGTGACTTCCCATTTGCCACC  
CGGCTTCAACGAGTACGACTTCGTGCCCAGAGCTTCGACCGGGACAAAACCATCGCCCT  
GATCATGAACAGTAGTGGCAGTACCGGATTGCCCAAGGGCGTAGCCCTACCGCACCGCAC  
CGCTTGTGTCCGATTTCAGTCATGCCCAGCACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCCGA  
CACCGCTATTCTCAGCGTGGTGCCATTTACCACGGCTTCGGCATGTTACACGCTGGG  
CTACTTGATCTGCGGCTTTTCGGGTCGTGCTCATGTACCGCTTCGAGGAGGAGCTATTCTT  
GCGCAGCTTGCAAGACTATAAGATTCAATCTGCCCTGCTGGTGCCACACTATTTAGCTT  
CTTCGCTAAGAGCACTCTCATCGACAAGTACGACCTAAGCAACTTGCACGAGATCGCCAG  
CGGCGGAGCGCCTCTCAGCAAGGAGGTAGGTGAGGCCGTGGCCAAACGCTTCCACCTACC  
AGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCTGACAGAAACAACCAGCGCCATTCTGATCACCCCCGA  
AGGGGACGACAAGCCTGGCGCAGTAGGCAAGGTGGTGCCCTTCTTCGAGGCTAAGGTGGT  
GGACTTGGACACAGGTAAGACCCTGGGTGTGAACCAGCGCGGCGAGCTGTGCGTCCGTGG  
CCCCATGATCATGAGCGGCTACGTGAACAACCCCGAGGCTACAAACGCTCTCATCGACAA  
GGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCAT  
CGTGGACCGGCTCAAGAGCCTGATCAAATACAAGGGCTACCAGGTAGCCCCAGCCGA  
GGAGAGCATCCTGCTGCAACACCCCAACATCTTCGACGCCGGGGTCGCTGGCCTGCCCGA  
CGACGATGCTGGCGAGCTGCCCCGCCGAGTCGTGCTGGAACACGGTAAAACCATGAC  
CGAGAAGGAGATCGTGGACTATGTGGCCAGCCAGGTTACAACCGCCAAGAAGCTGCGCGG  
TGGTGTGTTGTGTTTCGTGGACGAGGTGCCTAAAGGACTGACCGGCAAGTTGGACGCCCGCAA  
GATCCGCGAGATTCTCATTAAGGCCAAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAA]<sup>2</sup>ATCGAT  
TGCGCAAAGCTTTTCGCGATAGGCGAGACCAATGGGTGTGTACGTAGCGGCCGCGTCGACT  
GATGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACT  
CCAGTGCCCCACCAGCCTTGTCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTG  
TCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAG  
ACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCT  
TGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTTCAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAG  
TTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTGTTTTTTGGTAGAGA  
CGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACCTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCA  
CCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTT  
CTGATTTTAAATAACTATAACCAGCAGGAGGACGTCCAGACACAGCATAGGCTACCTGGC  
CATGCCCAACCGGTGGGACATTTGAGTTGCTTGCTTGGCACTGTCTCTCATGCGTTGGG  
TCCACTCAGTAGATGCCTGTTGAATTATTTAAATCGGTCCGCGTACGGCTCTTCTCCCCC  
TCGAGGGCCTCCGCGCCGGGTTTTGGCGCCTCCGCGGGCGCCCCCTCCTCACGGCGAG  
CGCTGCCACGTCAGACGAAGGGCGCAGCGAGCGTCTGATCCTTCCGCCCGGACGCTCAG  
GACAGCGGCCCCGCTGCTCATAAGACTCGGCCTTAGAACCCAGTATCAGCAGAAGGACAT  
TTTAGGACGGGACTTGGGTGACTCTAGGGCACTGGTTTTCTTTCCAGAGAGCGGAACAGG  
CGAGGAAAAGTAGTCCCTTCTCGGCGATTCTGCGGAGGGATCTCCGTGGGGCGGTGAACG  
CCGATGATTATATAAGGACGCGCCGGGTGTGGCACAGCTAGTTCGCTCGCAGCCGGGATT

---

[fLuc]<sup>2</sup>

图2B



TGGGTCGCGGTTCTTGTGTTGTGGATCGCTGTGATCGTCACTTGGTGAGTAGCGGGCTGCT  
GGGCTGGGTACGTGCGCTCGGGGTTGGCGAGTGTGTTTTGTGAAGTTTTTTAGGCACCTT  
TTGAAATGTAATCATTTGGGTCAATATGTAATTTTCAGTGTTAGACTAGTAAATTGTCCG  
CTAAATTCTGGCCGTTTTTGGCTTTTTTGTAGACGCCGCGGGGGGGGGGGGGGGGGCTAG  
CGCCACC [ATGGGCCCCAAGAAGAAAAGGAAGGTGGCCCCCCCCACCGACGTGAGCCTGG  
GCGACGAGCTGCACCTGGACGGCGAGGACGTGGCCATGGCCCACGCCGACGCCCTGGACG  
ACTTCGACCTGGACATGCTGGGCGACGGCGACAGCCCCGGCCCCGGCTTCACCCCCCAGC  
ACAGCGCCCCCTACGGCGCCCTGGACATGGCCGACTTCGAGTTCGAGCAGATGTTACCCG  
ACGCCCTGGGCATCGACGAGTACGGCGGC]<sup>3</sup>GAATTC [GAGATGCCCCGTGGACAGGATTC  
TGGAGGCCGAACCTCGCCGTGGAGCAGAAAAGCGACCAGGGCGTGGAGGGCCCCGGCGGAA  
CCGGCGGCAGCGGCAGCAGCCCCAACGACCCCGTGACCAACATCTGCCAGGCCGCCGACA  
AGCAGCTGTTACCCCTGGTGGAGTGGGCCAAGAGGATTCCTTCCACTTCAGCAGCCTGCCCC  
TGGACGACCAGGTGATCCTGCTGAGGGCCGGATGGAACGAGCTGCTGATCGCCAGCTTCA  
GCCACAGGAGCATCGACGTGAGGGACGGCATCCTGCTGGCCACCGGCCTGCACGTCCATA  
GGAACAGCGCCACAGCGCCGGAGTGGGCGCCATCTTCGACAGGGTGCTGACCGAGCTGG  
TGAGCAAGATGAGGGACATGAGGATGGACAAGACCGAGCTGGGCTGCCTGAGGGCCATCA  
TCCTGTTCAACCCCGAGGTGAGGGCCCTGAAAAGCGCCAGGAGGTGGAGCTGCTGAGGG  
AGAAGGTGTACGCCGCCCTGGAGGAGTACACCAGGACCACCCACCCCGACGAGCCCGGCA  
GATTCGCCAAGCTGCTGCTGAGGCTGCCCAGCCTGAGGAGCATCGGCCTGAAGTGCCCTGG  
AGCACCTGTTCTTCTTCAGGCTGATCGGCGACGTGCCCATCGACACCTTCCTGATGGAGA  
TGCTGGAGAGCCCCAGCGACAGCTGA]<sup>4</sup>GCATGCCCCCTCTCCCTCCCCCCCCCTAAC  
GTTACTGGCCGAAGCCGCTTGAATAAGGCCGGTGTGCGTTTTGTCTATATGTTATTTTCC  
ACCATATTGCCGTCTTTTGGCAATGTGAGGGCCCGAAACCTGGCCCTGTCTTCTTGACG  
AGCATTCCTAGGGGTCTTTCCCTCTCGCCAAAGGAATGCAAGGTCTGTTGAATGTCGTG  
AAGGAAGCAGTTCCTCTGGAAGCTTCTTGAAGACAAACAACGTCTGTAGCGACCCTTTGC  
AGGCAGCGGAACCCCCACCTGGCGACAGGTGCCTCTGCGGCCAAAAGCCACGTGTATAA  
GATACACCTGCAAAGGCGGCACAACCCAGTGCCACGTTGTGAGTTGGATAGTTGTGGAA  
AGAGTCAAATGGCTCTCCTCAAGCGTATTCAACAAGGGGCTGAAGGATGCCCAGAAGGTA  
CCCCATTGTATGGGATCTGATCTGGGGCCTCGGTGCACATGCTTTACATGTGTTTAGTCG  
AGGTTAAAAAACGTCTAGGCCCCCGAACCACGGGGACGTGGTTTTCTTTGAAAAACAC  
GATCCATATGGCCACC [ATGAAGCTGCTGAGCAGCATCGAGCAGGCTTGCACATCTGCA  
GGCTGAAGAAGCTGAAGTGCAGCAAGGAGAAGCCCAAGTGCGCCAAGTGCCTGAAGAACA  
ACTGGGAGTGCAGATACAGCCCCAAGACCAAGAGGAGCCCCCTGACCAGGGCCCACCTGA  
CCGAGGTGGAGAGCAGGCTGGAGAGGCTGGAGCAGCTGTTCTCTGCTGATCTTCCCCAGGG  
AGGACCTGGACATGATCCTGAAGATGGACAGCCTGCAAGACATCAAGGCCCTGCTGACCG  
GCCTGTTCTGTGACGACAACGTGAACAAGGACGCCGTGACCGACAGGCTGGCCAGCGTGG  
AGACCGACATGCCCCTGACCCTGAGGCAGCACAGGATCAGCGCCACCAGCAGCAGCGAGG  
AGAGCAGCAACAAGGGCCAGAGGCAGCTGACCGTGAGCCCCGAGTTT]<sup>5</sup>CCCGGG [ATCA  
GGCCCAGGTGCGTGGTGCCCGAGACCCAGTGCGCCATGAAAAGGAAGGAGAAGAAGGCC  
AGAAGGAGAAGGACAAGCTGCCCCGTGAGCACCACCACCGTCGATGACCACATGCCCCCA

---

[VP16]<sup>3</sup>

[RXR]<sup>4</sup>

[Gal4DBD]<sup>5</sup>

图2C

TCATGCAGTGCGAGCCCCCCCCCCCCGAGGCCGCCAGGATTCACGAGGTCGTGCCCAGGT  
TCCTGAGCGACAAGCTGCTGGTGACCAACAGGCAGAAGAACATCCCCAGCTGACCGCCA  
ACCAGCAGTTCCTGATCGCCAGGCTGATCTGGTATCAGGACGGCTACGAGCAGCCCAGCG  
ACGAGGACCTGAAAAGGATCACCCAGACCTGGCAGCAGGCCGACGACGAGAACGAGGAGA  
GCGACACCCCCTTCAGGCAGATCACCGAGATGACCATCCTGACCGTGACGCTGATCGTGG  
AGTTCGCCAAGGGCCTGCCCGGATTCGCCAAGATCAGCCAGCCCGACCAGATCACCTGTC  
TGAAGGCTTGACGAGCGAGGTGATGATGCTGAGGGTGGCCAGGAGGTACGACGCCGCCA  
GCGACAGCATCCTGTTGCCAACAACCAGGCTTACACCAGGGACAACCTACAGGAAGGCTG  
GCATGGCCGAGGTGATCGAGGACCTCCTGCACTTCTGCAGATGTATGTACAGCATGGCCC  
TGGACAACATCCACTACGCCCTGCTGACCGCCGTGGTGATCTTCAGCGACAGGCCCGGCC  
TGGAGCAGCCCCAGCTGGTGGAGGAGATCCAGAGGTACTACCTGAACACCCTGAGGATCT  
ACATCCTGAACCAGCTGAGCGGCAGCGCCAGGAGCAGCGTGATCTACGGCAAGATCCTGA  
GCATCCTGAGCGAGCTGAGGACCTGGGAATGCAGAACAGCAATATGTGTATCAGCCTGA  
AGCTGAAGAACAGGAAGCTGCCCCCTTCCTGGAGGAGATTTGGGACGTGGCCGACATGA  
GCCACACCCAGCCCCCCCCCATCCTGGAGAGCCCCACCAACCTGTGA]<sup>6</sup> ATCGATTAGAC  
ATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACCTAGAATGCAGTGAAAAAATGC  
TTAATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTAATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAA  
CAAGTTAATAAAACATTTGCATTCAATTTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGGAGATGTGGGAGG  
TTTTTTAAAGCAAGTAAACCTCTACAAATGTGGTATCTAGAGCTCTTCCAAAATTAATA  
CGCATTCGCGTGCGAAATCATTACCCTGTTATCCCTACGCCTAGCCTTAGGGTTCACATC  
TATGTCGGGTGCGGAGAAAGAGGTAATGAAATGGCAATAACAGGCTAGAACCAGCTAACG  
TTAGGAGCATAGATTGGGGCATTCCGGAACATAAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTT  
TCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATAAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAG  
GCGGTTTTCGTATTGGGCGCGCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTGCG  
TTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAAT  
CAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTA  
AAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAA  
ATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTC  
CCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGT  
CCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCA  
GTTTCGGTGTAGGTGCTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTACGCCC  
ACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACCTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTAT  
CGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTA  
CAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCT  
GCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAAC  
AAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAA  
AAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAA  
ACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTT  
TAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACA  
TGCGCAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTT  
CATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCAT  
CTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAG

---

[EcR VY]<sup>6</sup>

图2D

CAATAAACCCAGCCAGCCGGAAGCGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCT  
CCATCCAGTCTATTAAGTGTGCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTT  
TGCGGAGCGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGG  
CTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCA  
AAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATGGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGT  
TATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGAT  
GCTTTTCTGTGACTGGTGAGTATTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGAC  
CGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAA  
AAGTGCTCATCATTTGGGAAGCGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGCTGT  
TGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACACGAGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTT  
TCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAA  
GGGCGACACGGAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTT  
ATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAA  
TAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGAGGTCTAAGAAACCATTATTA  
TCATGACATTAACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCTTCTCGCGCGTTTCG  
GTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGCAGCTCCCGGATACGGTCACAGCTTGTCTGT  
AAGCGGATGCCGGGAGCAGACAAGCCCGTCAGGGCGCGTCAGCGGGTGTGCGGGGTGTC  
GGGGCTGGCTTAA (SEQ ID NO: 1)

图2E