



(21) 申請案號：111146801

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 06 日

(51) Int. Cl.:

*A61K31/69 (2006.01)**C07F5/02 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2021/12/06

美國

63/286,441

2021/12/17

美國

63/290,841

2022/03/14

美國

63/319,596

2022/07/06

美國

63/358,741

(71) 申請人：美商普萊萃歐治療公司 (美國) PRETZEL THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：格林 傑瑞米 GREEN, JEREMY (US)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：59 項 圖式數：0 共 247 頁

(54) 名稱

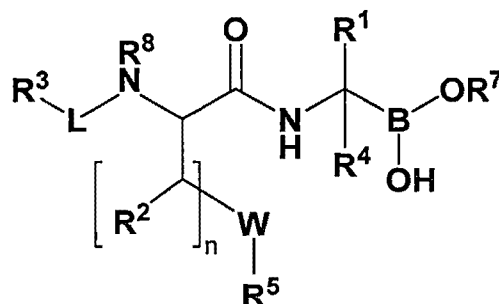
LONP1 抑制劑化合物、用途及方法

(57) 摘要

所揭露者為一種抑制 LONP1 的根據式(I)之化合物，以及包含本揭露化合物之醫藥組成物。本揭露之化合物及醫藥組成物可用於治療與 LONP1 相關的疾病和病症，包括腫瘤疾病和病症，諸如癌症，以及與粒線體功能失調相關的疾病和病症，諸如神經退化性疾病、代謝疾病和與老化過程有關的疾病。本揭露亦關於使用此類化合物及組成物治療此類疾病和病症的方法。

Disclosed are compounds according to Formula (I) which inhibit LONP1, and pharmaceutical compositions comprising compounds of the disclosure. Compounds and pharmaceutical compositions of the disclosure may be useful for the treatment of diseases and disorders associated with LONP1, including oncologic diseases and disorders, such as cancer, and diseases and disorders related to mitochondrial dysfunction, such as neurodegenerative disorders, metabolic disorders, and diseases associated with the aging process. The disclosure also relates to methods of using such compounds and compositions for the treatment of such diseases and disorders.

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】 LONP1 抑制劑化合物、用途及方法

【英文發明名稱】 LONP1 INHIBITOR COMPOUNDS, USES AND
METHODS

【中文】

所揭露者為一種抑制 LONP1 的根據式(I)之化合物，以及包含本揭露化合物之醫藥組成物。本揭露之化合物及醫藥組成物可用於治療與 LONP1 相關的疾病和病症，包括腫瘤疾病和病症，諸如癌症，以及與粒線體功能失調相關的疾病和病症，諸如神經退化性疾病、代謝疾病和與老化過程有關的疾病。本揭露亦關於使用此類化合物及組成物治療此類疾病和病症的方法。

【英文】

Disclosed are compounds according to Formula (I) which inhibit LONP1, and pharmaceutical compositions comprising compounds of the disclosure. Compounds and pharmaceutical compositions of the disclosure may be useful for the treatment of diseases and disorders associated with LONP1, including oncologic diseases and disorders, such as cancer, and diseases and disorders related to mitochondrial dysfunction, such as neurodegenerative disorders, metabolic disorders, and diseases associated with the aging process. The

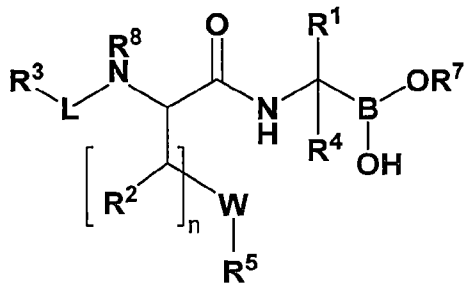
disclosure also relates to methods of using such compounds and compositions for the treatment of such diseases and disorders.

【指定代表圖】 無。

【代表圖之符號簡單說明】

本案無圖式。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 LONP1 抑制劑化合物、用途及方法

【英文發明名稱】 LONP1 INHIBITOR COMPOUNDS, USES AND METHODS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於新穎 LONP1 抑制劑、其藥學上可接受的鹽及其醫藥組成物。本發明亦關於使用此類化合物和組成物的方法，包括抑制 LONP1 和治療腫瘤疾病和病症，諸如癌症，以及與粒線體功能失調相關的各種疾病和病症，諸如神經退化性疾病、代謝疾病和與老化過程有關的疾病。

【先前技術】

【0002】 粒線體 Lon 絲胺酸蛋白酶 LONP1 是一種蛋白酶 AAA+超家族成員(即，與多種細胞活動相關的 ATP 依賴性蛋白酶(ATPases))的酶。人類 LONP1 是一種在真核物種中廣泛保存的 959 個胺基酸蛋白質，其由三個結構域所組成：參與受質結合的 N-端結構域、參與蛋白質水解活性的 AAA+(ATP 酶)結構域和 C-端結構域(稱為 P 結構域)。ATP 酶和蛋白酶結構域在物種間保存最完好，而 N-端結構域變化最大。

【0003】 LONP1 執行至少四種不同的功能：粒線體基質的受損和氧化蛋白質的蛋白質水解；伴護蛋白(chaperone)活性，即導入粒線體的蛋白質的正確折疊；調節粒線體蛋白質量級，包括粒線體轉錄因子 A(TFAM)；以

及與粒線體 DNA(「mtDNA」)和 RNA 結合。至於 LONP1 的蛋白質水解活性，與 AAA+家族中的所有其他蛋白酶一樣，其結合其受質，使用 ATPase 結構域將其展開，接著將其從 N-端或 C-端消化。由 ATP 結合結構域和 N-端結構域所介導的伴護蛋白活性對粒線體穩態至關重要，因為其參與粒線體膜複合物的組裝。

【0004】 LONP1 具有多種天然受質，其中之一是 mtDNA 結合和包裝蛋白質 TFAM，其在轉錄起始和 mtDNA 複製中具有至關重要的作用。據信，抑制 LONP1 會導致 TFAM 蛋白質量級升高，進而導致更高量級的 mtDNA。

【0005】 TFAM 和 mtDNA 具有相互依賴的穩定性，TFAM 結合 mtDNA 並保護其免於降解，然而，當未與 mtDNA 結合時，TFAM 會迅速降解。經證實，LONP1 可藉由切割 TFAM 來調節果蠅中的 mtDNA 拷貝數。在具有嚴重 mtDNA 缺陷的人類細胞中，LONP1 的缺乏可增加 TFAM 量級並上調 mtDNA 含量。

【0006】 LONP1 的另一個天然受質是 POL γ A，其為 DNA 聚合酶 γ (POL γ)的催化亞基。POL γ 是負責粒線體 DNA(mtDNA)複製的主要蛋白質。輔助 POL γ B 亞基的作用是穩定 POL γ A 並防止 LONP1 依賴性降解。諸如 A467T 等引起疾病的突變，削弱了 POL γ A 和 POL γ B 之間的相互作用，這反過來又使 POL γ A 容易受到 LONP1 降解。

【0007】 胚胎發生期間也需要 LONP1。小鼠中 LONP1 基因的合子型缺失(homozygous deletion)導致胚胎致死。根據這一觀察結果，在胚胎發生過程中改變 LONP1 活性的突變可導致稱為 CODAS 的先天性症候群，其特

徵在於腦、眼、牙、耳和骨骼的異常。有缺陷的粒線體蛋白酶 LONP1 與經典的先天性粒線體疾病有關，此進一步支持 LONP1 在胚胎發生期間的作用。突變(Tyr565His)蛋白質顯示出更高的 ATP 酶活性，但蛋白酶活性降低。參見 Peter, B. 等人, “Defective Mitochondrial Protease LonP1 Can Cause Classical Mitochondrial Disease,” *Hum. Mol. Genet.*, 27, 10, 1743-1750 (2018)。

【0008】此外，LONP1 在調節粒線體功能方面具有核心作用，影響各種細胞的生物能量學並經常引起疾病(參見 Gibellini L. 等人, “LonP1 Differently Modulates Mitochondrial Function and Bioenergetics of Primary Versus Metastatic Colon Cancer Cells,” *Front. Oncol.* 8, 254 (2018))。LONP1 上調是各種類型的癌細胞所共有的特徵。LONP1 的較高表達與腫瘤進展和侵襲性有關。舉例而言，LONP1 過量生產藉由誘導上皮間充質轉化在功能上與結直腸癌細胞有關，這是轉移(metastasis)形成中的早期步驟(參見同上)。此外，LONP1 是粒線體蛋白質平衡的調節劑，其係維持呼吸鏈和降解錯誤折疊的、氧化損傷的或未組裝的蛋白質所需。因此，LONP1 的抑制被認為是一種治療各種諸如癌症的致癌疾病之機制。

【0009】同樣地，多發性骨髓瘤在老年人中是一種極為普遍且無法治癒的癌症(參見 Maneix, L. 等人, “The Mitochondrial Protease LonP1 Promotes Proteasome Inhibitor Resistance in Multiple Myeloma,” *Cancers* 13, 843, 14-19 (2021))。蛋白酶體抑制劑是骨髓瘤的常見治療方法，然而，隨著時間的推移，會由於未知原因產生對治療的耐藥性。抑制 LONP1 的化

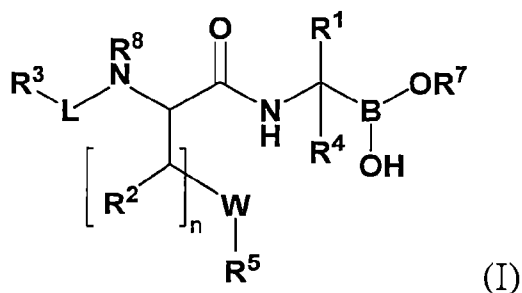
合物可提供一種以更徹底了解在多發性骨髓瘤治療中導致這種耐藥性的分子機制的手段(參見同上)。

【0010】 儘管已知 LONP1 生物化學的各方面，但仍不清楚其在粒線體基因表達和體內平衡中的全部生理作用、及其在各種疾病狀態的病因學中的潛在影響。舉例而言，LONP1 抑制劑將提供 LONP1、mtDNA 拷貝數和人類疾病之間關係的深入瞭解。LONP1 的藥理學抑制是進一步瞭解這種蛋白酶在細胞生理學和疾病發展中的作用的手段。例如，Kingsley, L. J. 等人, *J. Med. Chem.* 64, 8, 4857-4869 (2021)已報導了 LONP1 抑制劑。鑒於 LONP1 的眾多不同作用，需要額外的、有效的和特異性的 LONP1 抑制劑。

【發明內容】

【0011】 所提供者為化合物、該化合物之藥學上可接受的鹽、包含該化合物或其鹽之醫藥組成物，使用該化合物、該化合物之鹽、或該化合物或其鹽之醫藥組成物的方法，以及該化合物、或該化合物之醫藥組成物或其鹽的治療用途，以用於治療與腫瘤疾病和病症相關的疾病，例如癌症，及/或與粒線體功能失調相關的各種疾病和病症，例如神經退化性疾病、代謝疾病和與老化過程相關的疾病。這些化合物及其藥學上可接受的鹽作為 LONP1 抑制劑特別有用。

【0012】 在一方面中，提供一種結構式 I 之化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構物或立體異構物之混合物、互變異構物、同位素形式、藥學活性代謝物或其組合



其中：

R^1 為選自由以下所組成之群組：氬、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 氧代烷基、C1-C5 烷基-烷氧基，其中，烷基、氧代烷基或烷氧基各自視需要地被 C3-C6 環烷基、苯基、苯氧基或 5-或 6-員雜芳基取代，其中，該苯基、苯氧基或雜芳基各自視需要地被選自由氬、鹵素、羥基、CN、CO₂H、CO₂R¹¹、CONR¹¹R¹²、NR¹¹R¹²、SR¹¹、SO₂NR¹¹R¹²、C1-C4 烷基、C1-C4 鹵烷基、C1-C4 烷氧基、苯基或 5-或 6-員雜芳基之一個或多個取代基所取代；

n 為 1 或 2；

各 R^2 出現時獨立地選自 H 或 C₁-C₄ 烷基；

L 為 C(O)、C(O)O、C(O)NR⁶、S(O)₂ 或鍵；

R^3 為 C₁-C₄ 烷基，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被各自獨立地選自由氬、鹵素、氰基、羥基、C₁-C₄ 烷氧基、5 或 6 員芳基(例如苯基)或 5 或 6 員雜芳基所組成之群組之一個或多個取代基所取代；或

R^3 為具有選自 N、O 和 S 之一個或多個雜原子之飽和或不飽和環烷基或飽和或不飽和雜環烷基，其中，該環烷基或雜環烷基視需要地被選自由氬、鹵素、氰基、羥基、氧代、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基之一個或多個取代基所取代，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被選自由氬、鹵素、氰基、羥基或 C₁-C₄ 烷氧基之一個至三個取代基所取代；或

R^3 為具有選自 N、O 和 S 之一個或多個雜原子之芳基或雜芳基，其中，芳基或雜芳基視需要地被選自氬、鹵素、氰基、羥基、OR、CO₂H、CO₂R¹¹、CONR¹¹R¹²、NR¹¹R¹²、SR¹¹、SO₂NR¹¹R¹²、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基之一個或多個取代基所取代，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被選自氬、鹵素、氰基、羥基或 C₁-C₄ 烷氧基之一個至三個取代基所取代；

W 為選自由 O、S、S(O)、SO₂ 和 S(O)(NH) 所組成之群組；

R^4 為選自氬、氬或 C₁-C₂ 烷基；

R^5 為氬、氬、C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₄ 烷氧基，其中，各烷基或烷氧基視需要地被各自獨立地選自氬、鹵素、氰基、羥基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₅ 烷基-烷氧基或苯基之一個或多個取代基所取代；或

R^5 為具有選自 N、O 和 S 之一個或多個雜原子之飽和或不飽和環烷基或飽和或不飽和雜環烷基，其中，該環烷基或雜環烷基視需要地被選自氬、鹵素、氰基、羥基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基之一個或多個取代基所取代，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被選自氬、鹵素、氰基、羥基或 C₁-C₄ 烷氧基及 C₁-C₅ 烷基-烷氧基之一個至三個取代基所取代；或

R^5 為具有選自 N、O 和 S 之一個或多個雜原子之芳基或雜芳基，其中，芳基或雜芳基視需要地被選自氬、鹵素、氰基、羥基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基之一個或多個取代基所取代，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被選自氬、鹵素、氰基、羥基或 C₁-C₄ 烷氧基及 C₁-C₅ 烷基-烷氧基之一個至三個取代基所取代；或

R^5 為 NR⁹R¹⁰；

R^6 為氫、氖或視需要地被氖、鹵素、羥基和苯基中之一者或多者所取代之 C_1 - C_2 烷基，其中，苯基視需要地被選自鹵素、羥基和 C_1 - C_2 烷基之一個或多個取代基所取代；

R^7 為氫，或 R^7 和 R^1 共同與 OR^7 所連接之硼原子形成 5-員雜烷基環；

R^8 為選自氫、氖或視需要地被各自獨立地選自由鹵素、羥基、氰基、甲氧基和苯基所組成之群組之一個或多個取代基所取代之 C_1 - C_2 烷基；或

R^8 、 L 和 R^3 共同與 R^8 和 L 所連接之 N 形成飽和或不飽和之雜環烷基，該雜環烷基視需要地具有選自 N 、 O 和 S 之一個或多個額外雜原子，其中，該雜環烷基視需要地被選自鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基、氧代或 C_1 - C_4 烷基之一個或多個取代基所取代，其中， C_1 - C_4 烷基視需要地被選自鹵素、氰基和 C_1 - C_4 烷氧基之一個至三個取代基所取代，且視需要地稠合至視需要地被選自鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷基之一個或多個取代基所取代之芳基或雜芳基，其中， C_1 - C_4 烷基視需要地被選自鹵素、氰基和 C_1 - C_4 烷氧基之一個至三個取代基所取代，或視需要地稠合至視需要地被選自鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基、氧代或 C_1 - C_4 烷基之一個或多個取代基所取代之環烷基或雜環烷基，其中， C_1 - C_4 烷基視需要地被選自鹵素、氰基和 C_1 - C_4 烷氧基之一個至三個取代基所取代；

R^9 和 R^{10} 各自獨立地選自氫或視需要地被選自鹵素、氰基或 C_1 - C_4 烷氧基之一個至三個取代基所取代之 C_1 - C_6 烷基；以及

R^{11} 和 R^{12} 各自獨立地選自氫、氖、 C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_5 烷基-烷氧基、 C_3 - C_7 環烷基，或 R^{11} 和 R^{12} 共同與其所連接之 N 形成視需要地具有選自 N 、 O 和 S 之一個或多個額外雜原子之 3 至 7 員雜環，其中，

C3-C7 環烷基或 3 至 7 員雜環視需要地被選自氬、鹵素、羥基、氧代、CN、C1-C4 烷基、C1-C4 鹵烷基或 C1-C4 烷氧基之一個或多個取代基所取代。

【0013】本揭露的實施態樣包括本揭露之化合物(即，式 I 之化合物)或其藥學上可接受的鹽，其中，一個或多個氫原子被氬原子取代。

【0014】本揭露的另一方面係關於包含本揭露之化合物(即，式 I 之化合物)或其藥學上可接受的鹽和藥學上可接受的賦形劑之醫藥組成物。

【0015】本揭露的其他方面係關於治療疾病或病症的方法，例如以粒線體功能失調為特徵的疾病或病症，此類方法包括向有需要的個體給藥治療有效量的本揭露之化合物、其藥學上可接受的鹽，或包含諸如化合物之組成物。

【0016】在本文所揭露之方法和治療使用的各個方面和實施態樣中，疾病選自阿爾珀氏症候群(Alper' s syndrome)(阿爾珀氏-胡騰洛歇爾症候群(Alpers-Huttenlocher syndrome))、共濟失調性神經病變症候群(ANS)、粒線體 DNA 耗竭症候群(MDDS)、萊氏症候群(萊氏疾病)，雷伯氏遺傳性視神經病變(LHON)、慢性進行性外眼肌麻痺(CPEO)、肌陣攣性癲癇肌病感覺性共濟失調(MEMSA)、MELAS(粒線體腦病變、乳酸血症及類中風症狀)症候群、MERRF(肌陣攣性癲癇發作伴不規則紅纖維病變)症候群、粒線體神經胃腸型腦肌病(MNGIE)、神經病變、共濟失調和視網膜色素病變(NARP)、卡恩-賽爾症候群(Kearn' s-Sayre Syndrome)(KSS)和皮爾遜症候群(Pearson' s Syndrome)。在一些方面和實施態樣中，疾病或病症係選自阿茲海默症、帕金森氏症、肥胖症、糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和相關的代謝症候群，諸如非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)。

【0017】本揭露的其他方面係關於化合物或包含本揭露化合物的(藥物)組成物，用於治療疾病或病症的方法，諸如以粒線體功能失調為特徵的疾病或病症。這些治療用途可包括向有需要的個體給藥治療有效量的本揭露化合物、其藥學上可接受的鹽或包含此類化合物之組成物。合適的疾病或病症係為如上文和下文所述。

【0018】在一些實施態樣中，待用本揭露之化合物或組成物治療之疾病係與 mtDNA 突變或缺失有關，例如：m.3243A>G、m.11778G>A、m.14484T>C、m.3460G>A、m.8344A>G、m.3271T>C、m.3251A>G、m.8356T>C、m.4274T>C、m.14709T>C、m.12320A>G、m.4269A>G、m.12258C>A、m.1606G>A、m.10010T>C、m.7445A>G 和 m.1555A>G(參見 <https://mitomap.org/MITOMAP>)。

【0019】本揭露的其他方面和實施態樣，係關於治療癌症的方法和用於此類方法的化合物或組成物：例如，在 Wong, K. S. 等人 “Recent Advances in Targeting Human Mitochondrial AAA+ Proteases to Develop Novel Cancer Therapeutics,” *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1158, 119-142 (2019) 中所鑒定的那些，其中，用途或方法包括使用本揭露之化合物或組成物或其藥學上可接受的鹽。

【0020】本揭露的進一步方面和實施態樣係關於治療癌症、神經退化性疾病、代謝疾病和與老化過程相關疾病的方法；以及用於此類方法的所揭露的化合物和組成物。

【0021】在本揭露之範圍內，於前文段落、於申請專利範圍及/或於以下描述中所列各方面、實施態樣、實施例和替代方案，特別係其各別特徵，

明確地旨在可以獨立或以任何組合方式施行。換言之，任何方面或實施態樣的所有實施態樣及/或特徵皆可以任何方式及/或組合來結合，除非此類特徵不相容。更具體而言，特別旨在使任何方面的任何實施態樣可構成任何其他方面的實施態樣，且所有此類組合皆包含於本揭露之範圍內。申請人保留更改任何原始提交的申請專利範圍或相應地提交任何新申請專利範圍的權利，包括以依附及/或併入任何其他請求項的任何特徵修正任何原始提交的申請專利範圍的權利，儘管最初不是以該等方式提出申請專利範圍。

【實施方式】

【0022】 本文所描述的是化合物和組成物(例如有機分子、研究工具、藥物製劑和治療劑)；本揭露之化合物和組成物的用途(體外和體內)；以及無論是診斷、治療還是研究應用的相應方法。亦描述本揭露化合物的化學合成和生物學測試。有益的是，化合物、組成物、用途和方法可用於研究及/或治療諸如人類的動物的疾病或病症。可能受益於 LONP1 調節的疾病或病症包括粒線體疾病、癌症及/或腫瘤疾病。

【0023】 然而，本揭露之化合物亦可或替代地作為前導分子，以根據需要來選擇、篩選和開發可具有一種或多種改進的有益藥物性質的其他衍生物。

【0024】 本揭露亦包括本文所描述的化合物之鹽、溶劑化物和功能性衍生物。這些化合物可用於治療以粒線體功能失調為特徵的疾病或病症；特別是那些可受益於 LONP1 抑制的藥物。

【0025】 LONP1 之抑制劑可用在適合於治療諸如以粒線體功能失調為特徵的病症包括癌症的許多病症之組成物和方法。在一些實施態樣中，該疾病係選自由該癌症或增殖性疾病或病症係選自：腎上腺癌、肛門癌、腺癌、血管肉瘤、膽管癌、膀胱癌、母細胞性漿細胞樣樹突細胞腫瘤、骨癌、腦癌、乳腺癌、支氣管癌、中樞神經系統(CNS)癌、子宮頸癌、膽道癌、軟骨肉瘤、大腸癌、絨毛膜癌、大腸直腸癌、結締組織癌、食道癌、胚胎癌、纖維肉瘤、膽囊癌、胃癌、膠質母細胞瘤、頭頸癌、血液學癌、腎癌、白血病(例如，急性白血病、急性淋巴球白血病、急性非淋巴球白血病、急性骨髓性白血病、急性前髓細胞白血病、急性骨髓單核球白血病、急性單核球白血病、急性紅血球性白血病、慢性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴球白血病)、脂肪肉瘤、肝癌、肺癌、淋巴瘤(例如，霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤)、黑色素瘤、默克麥克氏細胞癌(Merkel Cell Carcinoma)、間皮瘤、多發性骨髓瘤、肌肉癌、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、非小細胞肺癌、眼癌、口腔/消化道癌、骨原肉瘤、卵巢癌、乳頭狀癌、胰腺癌、真性紅血球增多症、前列腺癌、橫紋肌肉瘤、腎癌、視網膜癌、皮膚癌、小細胞肺癌、胃癌、睪丸癌、咽喉癌、甲狀腺癌、子宮癌、陰道癌及外陰癌所組成之群組。在一些實施態樣中，該疾病選自由阿茲海默症和帕金森症所組成之群組。在一些實施態樣中，該疾病選自由肥胖症、糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和相關代謝症候群諸如非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD) 所組成之群組。在一些實施態樣中，該疾病與老化或粒線體病症有關。

【0026】 本文提供式 I 之化合物、其藥學上可接受的鹽和包含此類化合物或其鹽的醫藥組成物，其可用於治療以粒線體功能失調為特徵的病症或疾病。

定義：

【0027】 除非另有定義，本文中所使用的所有技術和科學術語與所屬技術領域中(例如有機、物理或理論化學；生物化學和分子生物學)具有通常知識者一般理解的含義相同。

【0028】 除非另有說明，本發明的實務採用化學和化學方法、生物化學、分子生物學、藥物製劑以及患者的遞送和治療方面的一般技術，這些技術在所屬技術領域中具有通常知識者的能力範圍內。本文所引用的文獻中亦描述有此類技術。本揭露中所引用的所有文件皆藉由引用整體併入本文。

【0029】 在闡述本發明的詳細描述之前，提供一些有助於理解本揭露之諸多定義。

【0030】 根據本揭露，術語「分子」可與術語「化合物」互換使用，有時可與術語「化學結構」互換使用。術語「藥物」通常用於具有已知或預測的生理或體外活性之藥物、醫藥組成物、藥劑等的上下文中；但這些特徵和品質不排除在本揭露的分子或化合物中。因此，術語「藥物」可與替代術語和片語「治療(劑)」、「藥物(劑)」和「活性(劑)」互換使用。根據本揭露的治療劑，亦涵蓋包含本揭露化合物之組成物和藥物製劑。

【0031】 本揭露化合物的前驅藥和溶劑化物亦包含在本揭露之範圍內。術語「前驅藥」是指在體內轉化以產生本揭露化合物或該化合物之藥

學上可接受的鹽、溶劑化物或酯的化合物(例如藥物前驅物)。轉化可藉由各種機制(例如藉由代謝或化學過程)發生，諸如藉由可水解鍵的水解，例如在血液中(參見 Higuchi & Stella (1987), "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; (1987), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press)。因此，本揭露之組成物和藥物可包含本揭露化合物之前驅藥。在一些方面和實施態樣中，本揭露之化合物本身可為前驅藥，其可在體內代謝以得到治療有效之化合物。

【0032】 本揭露之範圍亦分別包括各種氘化形式的任何式 I 之化合物(包括本文所定義的相應子屬式(subgeneric formula))或其藥學上可接受的鹽及/或相應的互變異構物形式(包括如上所定義之子屬式)。每個附著於碳原子的可用氫原子可獨立地被氘原子置換。所屬技術領域中具有通常知識者將知道如何合成本文所揭露之式 I 化合物之氘化形式(包括如上所定義之子屬式)或其藥學上可接受的鹽及/或相應的互變異構物形式(包括如上所定義之子屬式)的本揭露。例如，可藉由一般技術製備諸如烷基之氘化材料(參見例如：可從 Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, Cat. No.489,689-2 獲得之甲基-d₃-胺)。

【0033】 本揭露內容亦包括同位素標誌化合物，其分別與本文所揭露之式 I 中列舉的化合物(包括本文所定義之相應子屬式)或其藥學上可接受的鹽及/或相應的互變異構物形式(包括如上文所定義之子屬式)相同，但事實上，一個或多個原子被原子質量或質量數不同於自然界中最常見的原子質量或質量數的原子所置換。可摻入本揭露化合物之同位素的實施例包括

氫、碳、氮、氧、氟、碘和氯的同位素，諸如 2H 、 3H 、 11C 、 14C 、 18F 、 123I 或 125I 。本揭露之化合物及含有上述同位素及/或其他原子的其他同位素之化合物的藥學上可接受的鹽，皆在本揭露之範圍內。本揭露的同位素標誌化合物，例如其中摻入放射性同位素如 3H 或 14C 之化合物，可用於藥物及/或受質組織分佈檢測。經氘化的同位素，即 3H 和碳-14，即 14C ，因其易於製備和可檢測性而特別較佳。 11C 和 18F 同位素在 PET (正電子發射斷層攝影術) 中特別有用。

【0034】在本揭露的上下文中，術語「個體」、「受試者」或「患者」可互換使用，以表示可能患有醫學(病理)病況且可能對本揭露之藥物、醫療或治療方案化合物/分子有所反應的動物。該動物合適地為哺乳動物，諸如人類、牛、羊、豬、狗、貓、蝙蝠、小鼠或大鼠。特別地，個體可為人類。

【0035】術語「烷基」是指單價的、視需要為經取代的、飽和的脂肪族烴自由基(radical)。可存在任何數量的碳原子，但烷基中碳原子的數量一般可為 1 至約 20、1 至約 12、1 至約 6 或 1 至約 4。有用地，碳原子的數目表示為，例如， $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基(或 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基)，其是指鏈中含有 1 至 12 個碳原子的任何烷基。烷基可為直鏈(即線性)、支鏈或環狀的。「低級烷基」是指鏈中具有 1 至 6 個碳原子的烷基，且可具有 1 至 4 個碳原子或 1 至 2 個碳原子。因此，低級烷基自由基的代表性實例包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、異丙基、異丁基、異戊基、戊基(C_5H_{11})、第二丁基、第三丁基、第二戊基、第三戊基、2-乙基丁基、2,3-二甲基丁基等。「高級烷基」是指 7 個碳及以上的烷基，包括正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十二烷基、正十四烷基、正十六烷基、正十八烷基、正二十烷基等，

連同其分支變體。例如 4 至 6 個碳的線性碳鏈係指不包括支鏈上任何碳之鏈長，而在分支鏈中，其係指總數。烷基和其他基團之視需要取代基如下所述。

【0036】本文所用之術語「烷氧基」是指式 RO- 的單價自由基，其中，R 是本文所定義的任何烷基、烯基或炔基。烷氧基可視需要地被本文所述之任何視需要地取代基所取代。「低級烷氧基」具有式 RO-，其中，R 基團是低級烷基、烯基或炔基。代表性的烷氧基自由基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、正戊氧基、正己氧基、異丙氧基、異丁氧基、異戊氧基、戊氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、第三戊氧基等。較佳的烷氧基是甲氧基和乙氧基。

【0037】本文所用之術語「環烷基」是指在指定範圍內具有指定碳原子數的環化烷基環。因此，舉例而言，「C₃-C₆環烷基」包括環丙基、環丁基、環戊基和環己基中之各者。

【0038】本文所用之術語「芳基」是指含有 5 至約 15 個碳原子的經取代或未經取代的芳族碳環自由基(「C₆-C₁₅芳基」)；且較佳為 6 至 12 個碳原子(「C₆-C₁₂芳基」)。芳基可僅具有一個單獨的碳環，或可包含一個或多個稠環，其中，至少一個環本質上是芳族的。「苯基」是藉由從苯環上除去氫原子而形成的自由基，且可為經取代的或未經取代的。因此，「苯氧基」是式 RO- 的自由基，其中，R 是苯基自由基。「苄基」是式 R-CH₂- 的自由基，其中，R 是苯基，且「苄氧基」是式 RO- 的自由基，其中，R 是苄基。在此類稠合芳基環系統上與基本分子的連接點，可為環系統的芳族部分的 C 原子或非芳族部分的 C 或 N 原子。芳基自由基的非限制性實例包括

苯基、萘基、蒽基、苝基、聯苯基、呋喃基、吡啶基、二氫茛基、蒽喹啉基 (anthraquinolyl)、四氫萘基、苯甲酸自由基、呋喃-2-羧酸自由基等。

【0039】本文中之術語「環芳基」是指多環基團，其中，芳基與 5-或 6-員脂肪族環稠合。例如，C₆-C₁₂ 環芳基是指與 5-或 6-員脂肪族環稠合的 C₆-C₁₂ 芳基。

【0040】本文所用之術語「雜芳基」是指(i)具有芳香性特徵的 5-或 6-員環，其包含至少一個選自 N、O 和 S 的雜原子，其中，N 各自視需要地為氧化物形式，以及(ii)9-或 10-員雙環稠環系統，其中，(ii)的稠環系統包含至少一個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子，其中，稠環系統中的每個環包含零個、一個或多於一個雜原子，至少一個環是芳族的，N 各自視需要地為氧化物的形式，且非芳族的環中的 S 各自視需要地為 S(O)或 S(O)₂。一般而言，雜芳基含有 5 至 14 個環原子(「5-14 員雜芳基」)，且較佳為 5 至 12 個環原子(「5-12 員雜芳基」)。雜芳基環藉由雜芳環的環原子連接到基本分子上，從而保持芳族性。合適的 5-和 6-員雜芳環包括，例如，吡啶基、3-氟吡啶基、4-氟吡啶基、3-甲氧基吡啶基、4-甲氧基吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、三嗪基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、三唑基(即，1,2,3-三唑基或 1,2,4-三唑基)、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基(即 1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-(呋喃基)或 1,3,4-異構物)、氧雜三唑基、噻唑基、異噻唑基以及噻二唑基。合適的 9-和 10-員雜雙環、稠環系統包括，例如，苯并呋喃基、吲哚基、吲唑基、萘啶基、異苯并呋喃基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、苯并哌啶基、苯并呋喃基、咪唑[1,2-a]吡啶基、苯并三唑基、吲唑基、吲哚啉基和異吲哚啉基。

【0041】 本文所用之術語「雜芳氧基」是指-O-雜芳基基團。

【0042】 本文所用之術語「雜環」或「雜環的」基團或「雜環基」是指具有約 4-至約 15-環原子，較佳為 3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-或 10-環員的單價自由基。一般而言，雜環基團包含一個、兩個或三個獨立地選自氮、氧和硫的雜原子。較佳的雜原子是 N。雜環基團可僅具有一個單獨的環或可包含一個或多個稠環，其中，至少一個環包含雜原子。其可為完全飽和的或部分飽和的，且可為經取代的或未經取代的，如芳基和雜芳基基團的情況。僅具有一個雜原子的不飽和 5-員雜環的代表性實施例包括 2-或 3-吡咯基、2-或 3-呋喃基和 2-或 3-噻吩基。相應的部分飽和或完全飽和的自由基包括 3-吡咯啉-2-基、2-或 3-吡咯啉基、2-或 3-四氫呋喃基和 2-或 3-四氫噻吩基。具有兩個雜原子的代表性不飽和 5-員雜環基團包括咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基等。相應的完全飽和和部分飽和的自由基亦包括在內。僅具有一個雜原子的不飽和 6-員雜環的代表性實例包括 2-、3-或 4-吡啶基、2H-吡喃基和 4H-吡喃基。相應的部分飽和或完全飽和的自由基包括 2-、3-或 4-哌啶基、2-、3-或 4-四氫吡喃基等。具有兩個雜原子的代表性不飽和 6-員雜環自由基包括 3-或 4-噁嗪基、2-、4-或 5-嘧啶基、2-吡嗪基、N-嗎啉基(morpholino)等。相應的完全飽和和部分飽和的自由基亦包括在內，例如 2-哌嗪。雜環自由基藉由雜環中可用的碳原子或雜原子直接鍵合到實體上，或藉由諸如亞烷基如亞甲基或亞乙基的連接基團進行鍵合。

【0043】 術語「取代的」是指一個或多個氫原子(與碳或雜原子相連)被選自指定的取代基的組所置換，前提係不超過指定原子在現有情況下的正常化合價。該基團可以視需要地在不顯著干擾本揭露範圍內的化合物的製

備的位置上被特定取代基所取代，且理解該取代不會顯著地對化合物的生物活性或結構穩定性產生不利影響。只有當此類組合產生穩定的化合物時，才允許取代基的組合。「穩定化合物」或「穩定結構」是指足以經受住從反應混合物及/或製劑中分離到有用的純度而成為有效治療劑之化合物。本文所用之術語「視需要經取代的」或「視需要的取代基」是指所討論的基團未被取代或被一個或多個指定的取代基所取代。當所討論的基團被一個以上的取代基所取代時，這些取代基可為相同或不同。此外，術語「獨立地」、「獨立地為」和「獨立地選自」是指所討論的取代基可為相同或不同。

【0044】 如本文所用，術語「氘」是指氫的同位素，其原子核中具有一個質子和一個中子，且其質量是普通氫的兩倍。本文中的氘是由符號「D」表示。如本文所用，術語「氘化」本身，或用於修飾本文中所使用之化合物或基團，是指存在至少一個連接至碳的氘原子。舉例而言，術語「氘化合物」是指含有一種或多種碳結合氘之化合物。在本揭露的氘化合物中，當特定位置被指定為具有氘時，應理解，在該位置處的氘豐度實質上大於氘的天然豐度，其為約 0.015%。本文中使用的術語「未氘化」或「非氘化」是指氘原子的比例不超過天然同位素氘含量，其約為 0.015%；換言之，所有氫皆以其天然同位素百分比存在。除非另有說明，當一個位置被具體指定為「H」或「氫」時，該位置被理解為在其天然豐度同位素組成中具有氫。

【0045】 本文使用之術語「同位素富集因數」是指特定同位素的同位素豐度與天然豐度之間的比率。

【0046】如本文所用，術語「類同位素分子」是指其中，化學結構僅在其同位素組成方面不同於本揭露之特定化合物的物質。

【0047】本文所用之術語「實質上不含其他立體異構物」是指存在少於 10% 的其他立體異構物，較佳為少於 5% 的其他立體異構物，更佳為少於 2% 的其他立體異構物，最佳為少於 1% 的其他立體異構物。

【0048】本文所用之術語「藥學上可接受的鹽」是指在生物學上或其他方面不是不希望的(例如，無毒(not toxic)或無害(otherwise harmful))的鹽。本揭露之化合物的鹽是在化合物的酸和鹼性基團之間或在化合物的鹼和酸性基團之間所形成的。例如，當本揭露之化合物包含至少一個鹼性基團(即，可被質子化的基團)時，本揭露包括其酸加成鹽形式與有機酸或無機酸之化合物，諸如，例如但不限於鹽與氯化氫、溴化氫、磷酸、硫酸、硝酸、苯磺酸、乙酸、檸檬酸、谷胺酸、乳酸及甲磺酸。當本揭露之化合物含有一個或多個酸性基團(例如，羧酸)時，本揭露由包括但不限於鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽或銨鹽所形成化合物之藥學上可接受的鹽。此類鹽的實施例包括但不限於鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽或諸如乙胺、乙醇胺、三乙醇胺或胺基酸的胺鹽或有機胺鹽。此類鹽的其他實施例可在 Stahl, P. H. 等人, *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, 2nd Revised Edition, Wiley, 2011 中找到。

【0049】本文使用之術語「治療」包括其普遍接受的含義，即，為了預防、降低發生或發展特定疾病或病症的風險，禁止、限制、減輕、改善、減緩、停止、延遲或逆轉進展或嚴重程度，並控制疾病、障礙或病理狀況

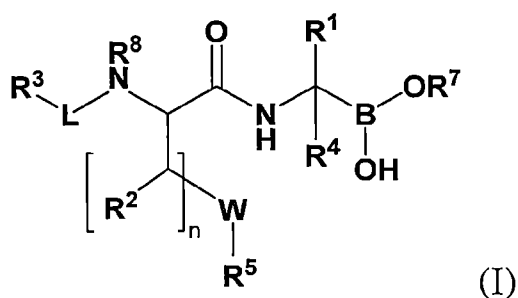
的現有特徵，而對患者進行管理和護理，包括症狀或併發症的減輕或緩解，或疾病、障礙或病症的治癒或消除。

【0050】如本文所用，術語「治療有效量」是指本揭露化合物的量將引起研究人類員、獸醫、醫生或其他人正在尋找的組織、系統、動物或人類的生物學或醫學反應。正如所屬技術領域中具有通常知識者將認識到的，本揭露化合物的治療有效量將變化且取決於所治療的疾病、疾病的嚴重程度、給藥途徑以及被施用化合物之個體的性別、年齡及一般健康狀況。投予治療有效量可作為單次劑量每天給藥一次，或作為分次劑量每天給藥多次(例如，兩次、三次或四次)。亦可藉由諸如藉由輸注或用植入物的連續給藥來投予治療有效量。

【0051】除非另有定義，「室溫」是指約 18 至 28°C 的溫度，一般介於約 18 至 25°C 之間，且更典型地介於約 18 至 22°C 之間。如本文所用，片語「室溫」可縮寫為「rt」或「RT」。

化合物：

【0052】本文所揭露的是具有結構式 I 之化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構物或立體異構物之混合物、互變異構物、同位素形式、藥學活性代謝物或其組合，



其中：

R^1 為選自由以下所組成之群組：氬、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 氧代烷基、C1-C5 烷基-烷氧基，其中，烷基、氧代烷基或烷氧基各自視需要地被 C3-C6 環烷基、苯基、苯氧基或 5-或 6-員雜芳基取代，其中，該苯基、苯氧基或雜芳基各自視需要地被選自由氬、鹵素、羥基、CN、CO₂H、CO₂R¹¹、CONR¹¹R¹²、NR¹¹R¹²、SR¹¹、SO₂NR¹¹R¹²、C1-C4 烷基、C1-C4 鹵烷基、C1-C4 烷氧基、苯基或 5-或 6-員雜芳基之一個或多個取代基所取代；

n 為 1 或 2；

各 R^2 出現時獨立地選自 H 或 C₁-C₄ 烷基；

L 為 C(O)、C(O)O、C(O)NR⁶、S(O)₂ 或鍵；

R^3 為 C₁-C₄ 烷基，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被各自獨立地選自由氬、鹵素、氰基、羥基、C₁-C₄ 烷氧基、5 或 6 員芳基(例如苯基)或 5 或 6 員雜芳基所組成之群組之一個或多個取代基所取代；或

R^3 為具有選自 N、O 和 S 之一個或多個雜原子之飽和或不飽和環烷基或飽和或不飽和雜環烷基，其中，該環烷基或雜環烷基視需要地被選自由氬、鹵素、氰基、羥基、氧代、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基之一個或多個取代基所取代，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被選自由氬、鹵素、氰基、羥基或 C₁-C₄ 烷氧基之一個至三個取代基所取代；或

R^3 為具有選自 N、O 和 S 之一個或多個雜原子之芳基或雜芳基，其中，該芳基或雜芳基視需要地被選自由氬、鹵素、氰基、羥基、OR、CO₂H、CO₂R¹¹、CONR¹¹R¹²、NR¹¹R¹²、SR¹¹、SO₂NR¹¹R¹²、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基之一個或多個取代基所取代，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被選自由氬、鹵素、氰基、羥基或 C₁-C₄ 烷氧基之一個至三個取代基所取代；

W 為選自由 O、S、S(O)、SO₂ 和 S(O)(NH)所組成之群組；

R⁴ 為選自氫、氖或 C₁-C₂ 烷基；

R⁵ 為氫、氖、C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₄ 烷氧基，其中，各烷基或烷氧基視需要地被各自獨立地選自氖、鹵素、氰基、羥基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₅ 烷基-烷氧基或苯基之一個或多個取代基所取代；或

R⁵ 為具有選自 N、O 和 S 之一個或多個雜原子之飽和或不飽和環烷基或飽和或不飽和雜環烷基，其中，該環烷基或雜環烷基視需要地被選自氖、鹵素、氰基、羥基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基之一個或多個取代基所取代，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被選自氖、鹵素、氰基、羥基或 C₁-C₄ 烷氧基及 C₁-C₅ 烷基-烷氧基之一個至三個取代基所取代；或

R⁵ 為具有選自 N、O 和 S 之一個或多個雜原子之芳基或雜芳基，其中，芳基或雜芳基視需要地被選自氖、鹵素、氰基、羥基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基之一個或多個取代基所取代，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被選自氖、鹵素、鹵素、氰基、羥基或 C₁-C₄ 烷氧基及 C₁-C₅ 烷基-烷氧基之一個至三個取代基所取代；或

R⁵ 為 NR⁹R¹⁰；

R⁶ 為氫、氖或視需要地被氖、鹵素、羥基和苯基中之一者或多者所取代之 C₁-C₂ 烷基，其中，苯基視需要地被選自鹵素、羥基和 C₁-C₂ 烷基之一個或多個取代基所取代；

R⁷ 為氫，或 R⁷ 和 R¹ 共同與 OR⁷ 所連接之硼原子形成 5-員雜烷基環；

R⁸ 為選自氫、氖或視需要地被各自獨立地選自由鹵素、羥基、氰基、甲氧基和苯基所組成之群組之一個或多個取代基所取代之 C₁-C₂ 烷基；或

R^8 、L 和 R^3 共同與 R^8 和 L 所連接之 N 形成飽和或不飽和之雜環烷基，該雜環烷基視需要地具有選自 N、O 和 S 之一個或多個額外雜原子，其中，該雜環烷基視需要地被選自鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基、氧代或 C_1 - C_4 烷基之一個或多個取代基所取代，其中， C_1 - C_4 烷基視需要地被選自鹵素、氰基和 C_1 - C_4 烷氧基之一個至三個取代基所取代，且視需要地稠合至視需要地被選自鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷基之一個或多個取代基所取代之芳基或雜芳基，其中， C_1 - C_4 烷基視需要地被選自鹵素、氰基和 C_1 - C_4 烷氧基之一個至三個取代基所取代，或視需要地稠合至視需要地被選自鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基、氧代或 C_1 - C_4 烷基之一個或多個取代基所取代之環烷基或雜環烷基，其中， C_1 - C_4 烷基視需要地被選自鹵素、氰基和 C_1 - C_4 烷氧基之一個至三個取代基所取代；

R^9 和 R^{10} 各自獨立地選自氫或視需要地被選自鹵素、氰基或 C_1 - C_4 烷氧基之一個至三個取代基所取代之 C_1 - C_6 烷基；以及

R^{11} 和 R^{12} 各自獨立地選自氫、氬、 C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_5 烷基-烷氧基、 C_3 - C_7 環烷基，或 R^{11} 和 R^{12} 共同與其所連接之 N 形成視需要地具有選自 N、O 和 S 之一個或多個額外雜原子之 3 至 7 員雜環，其中， C_3 - C_7 環烷基或 3 至 7 員雜環視需要地被選自氬、鹵素、羥基、氧代、CN、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基或 C_1 - C_4 烷氧基之一個或多個取代基所取代。

【0053】 在某些實施態樣中， R^1 是甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基或第三丁基，或甲氧基甲基，各自視需要地被苯環所取代。在某些實施態樣中， R^1 是甲基。在某些實施態樣中， R^1 是被苯環取代的甲基。在某些實施態樣中， R^1 是乙基。在某些實施態樣中， R^1 是被苯環取代的乙基。

在某些實施例中， R^1 是正丙基。在某些實施態樣中， R^1 是被苯環取代的正丙基。在某些實施態樣中， R^1 是第三丁基。在某些實施態樣中， R^1 是被苯環取代的第三丁基。在某些實施態樣中， R^1 是正丁基。在某些實施態樣中， R^1 是被苯環取代的正丁基。在某些實施態樣中， R^1 是甲氧基甲基。在某些實施態樣中， R^1 是視需要地被苯環取代的甲氧基甲基。在某些實施態樣中， R^1 是苯氧基甲基。在某些實施態樣中， R^1 是苯氧基乙基。在某些實施態樣中， R^1 是 2-苯基-2-氧代-乙基。在實施態樣中， R^1 是 CO_2H 。在實施態樣中， R^1 是 CO_2R^{11} 。在實施態樣中， R^1 是 $CONR^{11}R^{12}$ 。在實施例態樣中， R^1 是 $NR^{11}R^{12}$ 。在實施態樣中， R^1 是 SR^{11} 。在實施態樣中， R^1 是 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 。

【0054】 在某些實施態樣中， n 是 1 或 2。在某些實施態樣中， n 是 1。在某些實施態樣中， n 是 2。

【0055】 在某些實施態樣中， W 是 O 。在某些實施態樣中， W 是 S 。在某些實施態樣中， W 是 SO_2 。在某些實施態樣中， W 是 $S(O)$ 。在某些實施態樣中， W 是 $S(O)(NH)$ 。

【0056】 在某些實施態樣中， R^3 是視需要地被一個或多個各自獨立地選自鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基或苯基的取代基所取代的 C_1 - C_4 烷基。

【0057】 在某些實施態樣中， R^3 是具有一個或多個選自 N 、 O 和 S 的雜原子的環烷基或雜環烷基，其中，該環烷基或雜環烷基視需要地被一個或多個選自鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷基的取代基所取代，該 C_1 - C_4 烷基視需要地被一個至三個選自鹵素、氰基、羥基或 C_1 - C_4 烷氧基的取代基所取代。

【0058】 在某些實施態樣中， R^3 是具有一個或多個選自 N、O 和 S 的雜原子的芳基或雜芳基，其中，芳基或雜芳基視需要地被一個或多個選自鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷基的取代基所取代，該 C_1 - C_4 烷基視需要地被一個至三個選自鹵素、氰基、羥基或 C_1 - C_4 烷氧基的取代基所取代。

【0059】 在某些實施態樣中， R^3 是視需要地被一個或多個取代基所取代的 C_1 - C_4 烷基，該取代基各自獨立地選自鹵素、氰基或 C_1 - C_4 烷氧基。在某些實施態樣中， R^3 是視需要地被一個或多個鹵素、氰基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷基所取代的環烷基，該 C_1 - C_4 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C_1 - C_4 烷氧基取代。在某些實施態樣中， R^3 是視需要地被一個或多個鹵素、氰基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷基所取代的雜環基，該 C_1 - C_4 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C_1 - C_4 烷氧基取代。在某些實施態樣中， R^3 是視需要地被一個或多個鹵素、氰基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷基所取代的芳基，該 C_1 - C_4 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C_1 - C_4 烷氧基取代。在某些實施態樣中， R^3 是視需要地被一個或多個鹵素、氰基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷基所取代的環芳基，該 C_1 - C_4 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C_1 - C_4 烷氧基取代。在某些實施態樣中， R^3 是視需要地被一個或多個鹵素、氰基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷基所取代的雜芳基，該 C_1 - C_4 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C_1 - C_4 烷氧基取代。在某些實施態樣中， R^3 是甲基、第三丁基、三氟甲基或苯基。在某些實施態樣中， R^3 是甲基、第三丁基、視需要地被一個或多個鹵素、氰基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷基所取代的苯基，該 C_1 - C_4 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C_1 - C_4 烷氧

基所取代；視需要地被一個或多個鹵素、氰基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基所取代的吡啶基，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C₁-C₄ 烷氧基取代；視需要地被一個或多個鹵素、氰基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基所取代的哌啶基，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C₁-C₄ 烷氧基取代；視需要地被一個或多個鹵素、氰基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基所取代的吡咯啶基，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C₁-C₄ 烷氧基取代；視需要地被一個或多個鹵素、氰基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基所取代的咪唑基，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C₁-C₄ 烷氧基取代；視需要地被一個或多個鹵素、氰基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基所取代的吡唑基，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C₁-C₄ 烷氧基取代；視需要地被一個或多個鹵素、氰基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基所取代的噻唑基，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C₁-C₄ 烷氧基取代；視需要地被一個或多個鹵素、氰基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基所取代的吡嗪基，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C₁-C₄ 烷氧基取代；視需要地被一個或多個鹵素、氰基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基所取代的噁唑基，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C₁-C₄ 烷氧基取代；視需要地被一個或多個鹵素、氰基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基所取代的嗎啉基，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C₁-C₄ 烷氧基取代；視需要地被一個或多個鹵素、氰基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基所取代的吡喃基，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C₁-C₄ 烷氧基取代。

【0060】 在某些實施態樣中， R^3 是甲基。在某些實施態樣中， R^3 是第三丁基。在某些實施態樣中， R^3 是三氟甲基。在某些實施態樣中， R^3 是視需要地被一個或多個鹵素、氰基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 烷基所取代的苯基，該 C_1-C_4 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C_1-C_4 烷氧基取代。在某些實施態樣中， R^3 是視需要地被一個或多個鹵素、氰基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 烷基所取代的吡啶基，該 C_1-C_4 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C_1-C_4 烷氧基取代。在某些實施態樣中， R^3 是視需要地被一個或多個鹵素、氰基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 烷基所取代的哌啶基，該 C_1-C_4 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C_1-C_4 烷氧基取代。在某些實施態樣中， R^3 是視需要地被一個或多個鹵素、氰基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 烷基所取代的吡咯啶基，該 C_1-C_4 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C_1-C_4 烷氧基取代。在某些實施態樣中， R^3 是視需要地被一個或多個鹵素、氰基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 烷基所取代的咪唑基，該 C_1-C_4 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C_1-C_4 烷氧基取代。在某些實施態樣中， R^3 是視需要地被一個或多個鹵素、氰基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 烷基所取代的吡唑基，該 C_1-C_4 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C_1-C_4 烷氧基取代。在某些實施態樣中， R^3 是視需要地被一個或多個鹵素、氰基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 烷基所取代的噻唑基，該 C_1-C_4 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C_1-C_4 烷氧基取代。在某些實施態樣中， R^3 是視需要地被一個或多個鹵素、氰基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 烷基所取代的吡嗪基，該 C_1-C_4 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C_1-C_4 烷氧基取代。在某些實施態樣中， R^3 是視需要地被一個或多個鹵素、氰基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 烷基所取代的噁唑基，該 C_1-C_4 烷基

視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C₁-C₄ 烷氧基取代。在某些實施態樣中，R³ 是視需要地被一個或多個鹵素、氰基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基所取代的嗎啉基，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C₁-C₄ 烷氧基取代。在某些實施態樣中，R³ 是視需要地被一個或多個鹵素、氰基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基所取代的四氫吡喃基，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被一個至三個鹵素、氰基或 C₁-C₄ 烷氧基取代。

【0061】 在某些實施態樣中，R³ 是苯基，視需要地被 C₁-C₂ 烷基和 C₁-C₂ 烷氧基中之一者至三者所取代。在某些實施態樣中，R³ 是吡啶基，視需要地被 C₁-C₂ 烷基和 C₁-C₂ 烷氧基中之一者至三者所取代。在某些實施態樣中，R³ 是吡嗪基，視需要地被 C₁-C₂ 烷基和 C₁-C₂ 烷氧基中之一者至三者所取代。在某些實施態樣中，R³ 是嗎啉基，視需要地被 C₁-C₂ 烷基和 C₁-C₂ 烷氧基中之一者至三者所取代。在某些實施態樣中，R³ 是苯基，視需要地被鹵素之一者至三者所取代，特別地，被 F 或 Cl 之一者或兩者所取代，更特別地，被一個或兩個 Cl 所取代。

【0062】 在實施態樣中，R³ 是 CO₂H。在實施態樣中，R³ 是 CO₂R¹¹。在實施態樣中，R³ 是 CONR¹¹R¹²。在實施態樣中，R³ 是 NR¹¹R¹²。在實施態樣中，R³ 是 SR¹¹。在實施態樣中，R³ 是 SO₂NR¹¹R¹²。

【0063】 在實施態樣中，R¹¹ 和 R¹² 各自獨立地選自氫、氘、C₁-C₄ 烷基；C₁-C₄ 鹵烷基或 C₁-C₅ 烷基-烷氧基。在實施態樣中，R¹¹ 和 R¹² 各自獨立地選自氫、氘、C₁-C₄ 烷基；C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₅ 烷基-烷氧基或 C₃-C₇ 環烷基。在實施態樣中，R¹¹ 和 R¹² 各自獨立地選自氫、氘、C₁-C₂ 烷基；C₁-C₂ 鹵烷基、C₁-C₂ 烷基-烷氧基或 C₃-C₅ 環烷基。在實施態樣中，R¹¹ 和

R^{12} 共同與其所連接的 N 形成視需要地具有一個或多個選自 N、O 和 S 的額外雜原子之 3 至 7 員雜環。在任何此類實施態樣中，該 C3-C7 環烷基、C3-C5 環烷基或 3 至 7 員雜環視需要地被一個或多個選自氫、鹵素、羥基、氧代、CN、C1-C4 烷基、C1-C4 鹵烷基或 C1-C4 烷氧基的取代基所取代。在實施態樣中，該取代基可選自氫、F、Cl、羥基、氧代、CN、C1-C2 烷基、C1-C2 鹵烷基或 C1-C2 烷氧基中的一者、兩者或三者。

【0064】 在某些實施態樣中， R^4 選自氫或 C₁-C₂ 烷基。在某些實施態樣中， R^4 是氫。在某些實施態樣中， R^4 是甲基。

【0065】 在某些實施態樣中，各 R^2 出現時獨立地選自氫或 C₁-C₄ 烷基。在某些實施態樣中， R^2 是氫。在某些實施態樣中， R^2 是甲基。在某些實施態樣中，第一個出現的 R^2 是氫，且第二個出現的 R^2 是甲基。

【0066】 在某些實施態樣中， R^5 是 C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₄ 烷氧基，其視需要地被一個或多個各自獨立地選自鹵素、氰基、羥基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₅ 烷基-烷氧基或苯基之取代基所取代。

【0067】 在某些實施態樣中， R^5 是具有一個或多個選自 N、O 和 S 的雜原子的環烷基或雜環烷基，其中，該環烷基或雜環烷基視需要地被一個或多個選自鹵素、氰基、羥基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基的取代基所取代，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被一個至三個選自鹵素、氰基、羥基或 C₁-C₄ 烷氧基和 C₁-C₅ 烷基-烷氧基的取代基取代。

【0068】 在某些實施態樣中， R^5 是具有一個或多個選自 N、O 和 S 的雜原子的芳基或雜芳基，其中，芳基或雜芳基視需要地被一個或多個選自鹵素、氰基、羥基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基的取代基所取代，該 C₁-C₄ 烷

基視需要地被一至三個選自鹵素、氰基、羥基或 C₁-C₄ 烷氧基和 C₁-C₅ 烷基-烷氧基的取代基取代。

【0069】 在某些實施態樣中，R⁵ 是 NR⁹R¹⁰。

【0070】 在某些實施態樣中，R⁵ 選自由甲基、苯基、甲氧基、環丙基、吡啶基、苄基或 NMe₂ 所組成之群組。在某些實施態樣中，R⁵ 是甲基。在某些實施態樣中，R⁵ 是苯基。在某些實施態樣中，R⁵ 是甲氧基。在某些實施態樣中，R⁵ 是環丙基。在某些實施態樣中，R⁵ 是吡啶基。在某些實施態樣中，R⁵ 是苄基。在某些實施態樣中，R⁵ 是被一個、兩個或三個氬原子取代的甲基。

【0071】 在某些實施態樣中，R⁵ 是 NMe₂。

【0072】 在某些實施態樣中，R⁹ 和 R¹⁰ 各自獨立地選自氫或視需要地被一至三個選自鹵素、氰基或 C₁-C₄ 烷氧基的取代基所取代的 C₁-C₆ 烷基。在某些實施態樣中，R⁹ 和 R¹⁰ 各自為甲基。

【0073】 在某些實施態樣中，L 是鍵、C(O)、C(O)O、C(O)NR⁶ 或 SO₂。在某些實施態樣中，L 是鍵。在某些實施態樣中，L 是 C(O)。在某些實施態樣中，L 是 C(O)O。在某些實施態樣中，L 是 C(O)NR⁶。在某些實施態樣中，L 是 SO₂。

【0074】 在某些實施態樣中，R⁶ 選自氫、氬、甲基或乙基，其中，甲基或乙基視需要地被一個或多個各自獨立地選自由鹵素、羥基、氰基、甲氧基或苯基所組成之群組的取代基所取代。

【0075】 在某些實施態樣中，R⁷ 是氫，或 R⁷ 和 R¹ 共同與 R⁷ 所連接的硼原子形成 5-員雜烷基環。在某些實施態樣中，R⁷ 是氫。

【0076】在某些實施態樣中， R^8 選自氫、氖、甲基或乙基，其中，甲基或乙基視需要地被一個或多個各自獨立地選自由鹵素、羥基、氰基、甲氧基或苯基所組成之群組的取代基所取代。

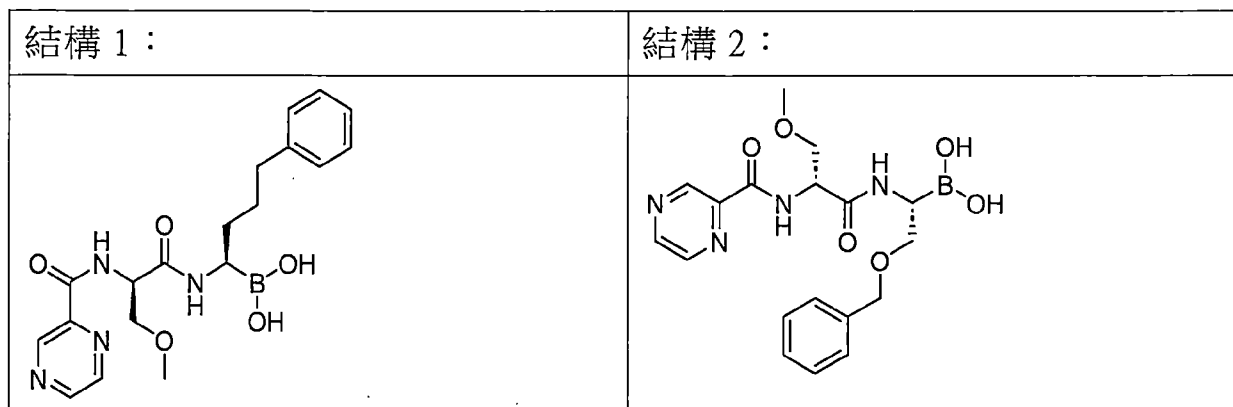
【0077】在某些實施態樣中， R^8 選自氫或視需要地被一個或多個各自獨立地選自由鹵素、羥基、氰基、甲氧基或苯基所組成之群組的取代基所取代的 C_1 - C_2 烷基。在某些實施態樣中， R^8 是視需要地被一個或多個各自獨立地選自由鹵素、羥基、氰基、甲氧基或苯基所組成之群組的取代基所取代的 C_1 - C_2 烷基。在某些實施態樣中， R^8 是氫。

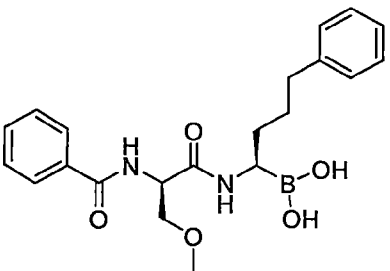
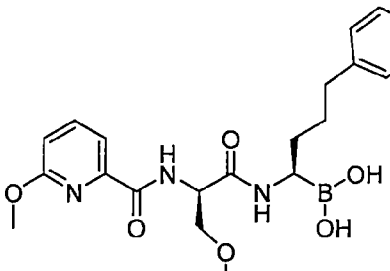
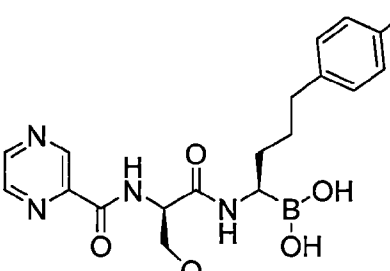
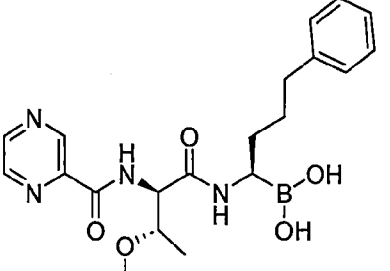
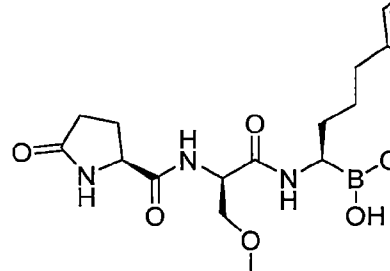
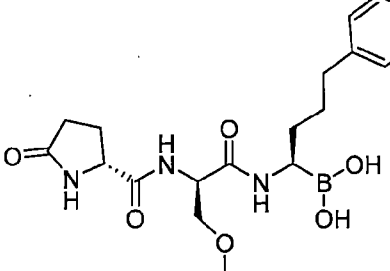
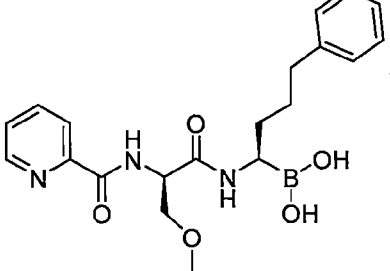
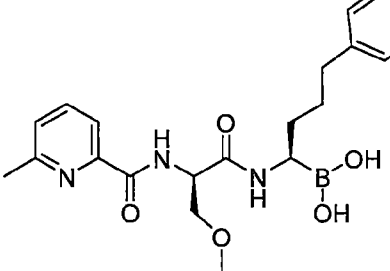
【0078】在某些實施態樣中， R^8 、L 和 R^3 共同與 R^8 和 L 所連接的 N 形成視需要地具有一個或多個選自 N、O 和 S 的額外雜原子的雜環烷基基團，其中，該雜環烷基視需要地被一個或多個選自由鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基、氧代或視需要地被一個至三個選自由鹵素、氰基和 C_1 - C_4 烷氧基取代的 C_1 - C_4 烷基的取代基所取代，以及視需要地稠合至芳基或雜芳基基團，芳基或雜芳基視需要地被一個或多個選自由鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基或視需要地被一個至三個選自由鹵素、氰基和 C_1 - C_4 烷氧基取代的 C_1 - C_4 烷基的取代基所取代，或視需要地稠合至環烷基或雜環烷基基團，該環烷基或雜環烷基視需要地被一個或多個選自由鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基或視需要地被一個至三個選自由鹵素、氰基和 C_1 - C_4 烷氧基取代的 C_1 - C_4 烷基的取代基所取代。

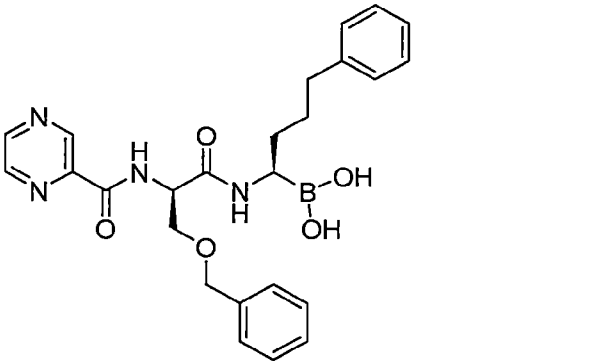
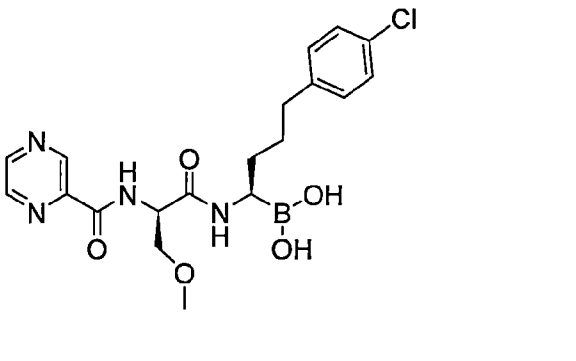
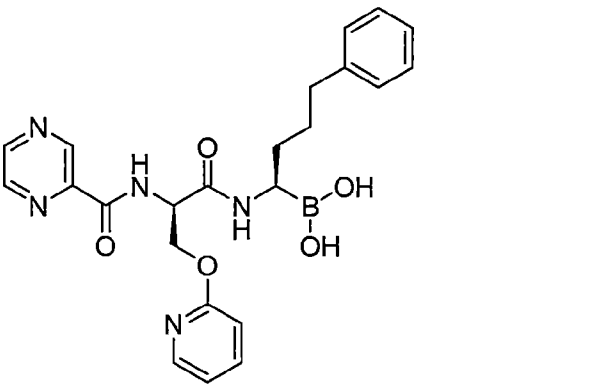
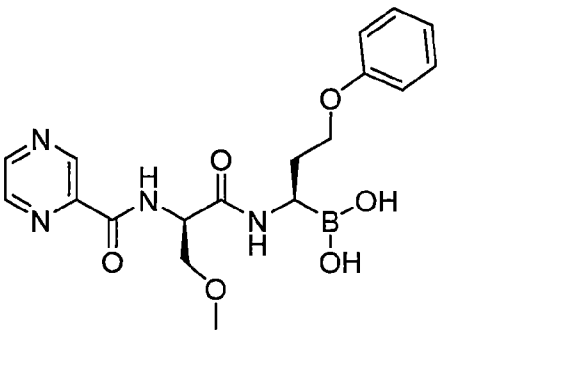
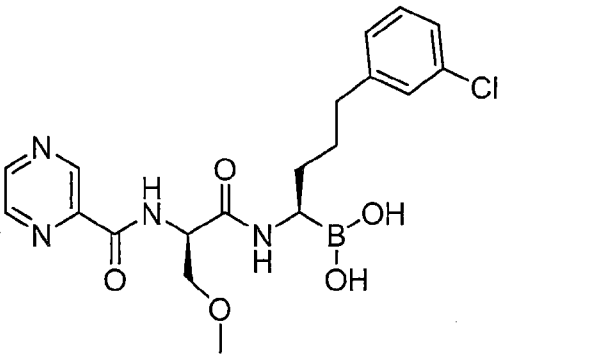
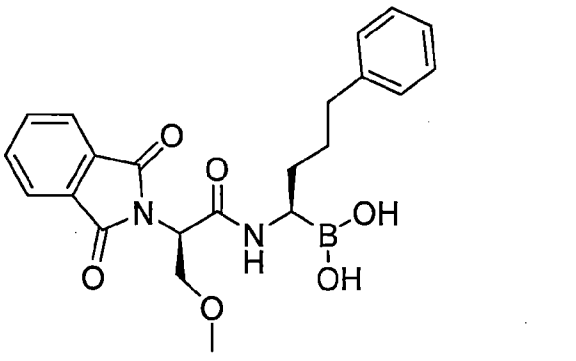
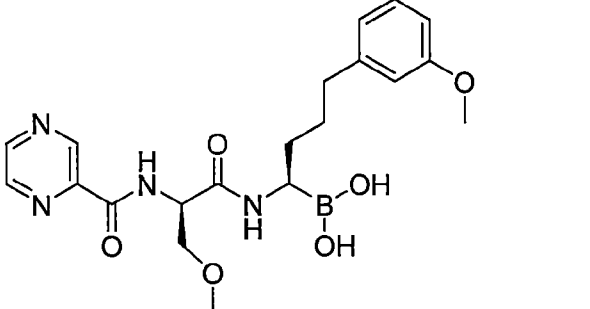
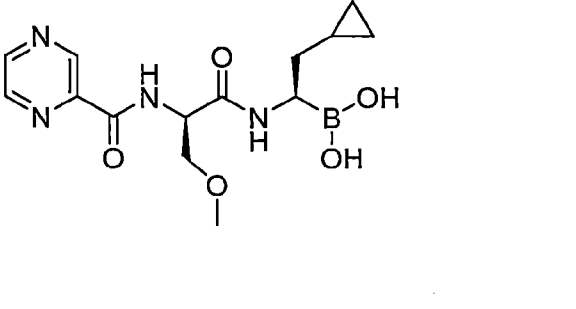
【0079】在某些實施態樣中， R^8 、L 和 R^3 共同與 R^8 和 L 所連接的 N 形成雜環烷基基團，其中，雜環烷基被氧代所取代且視需要地稠合至芳基。

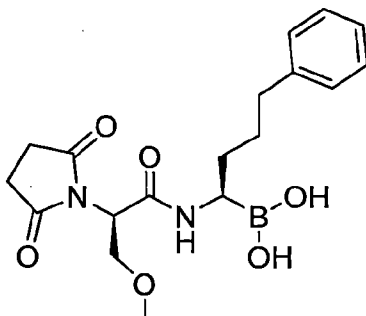
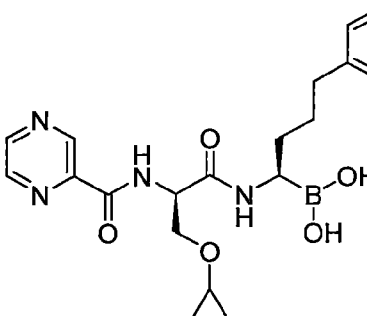
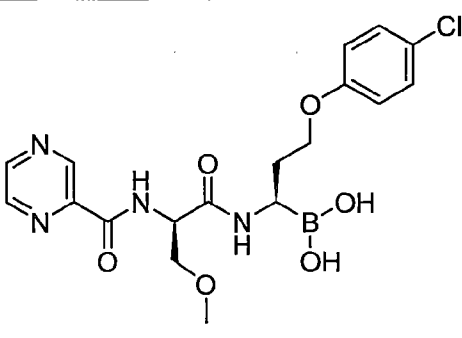
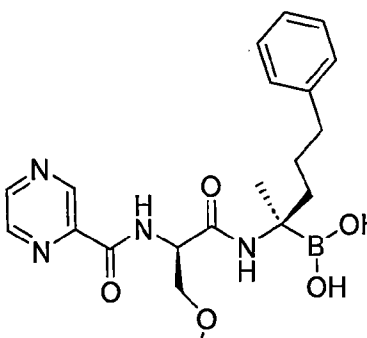
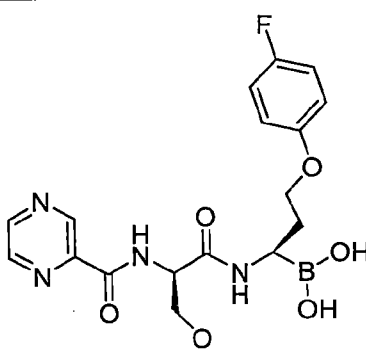
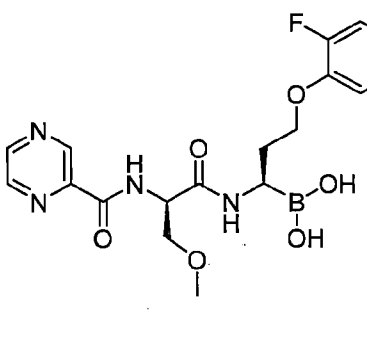
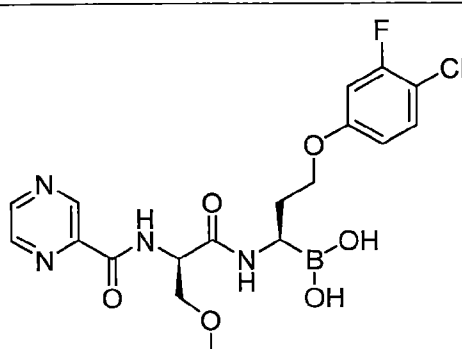
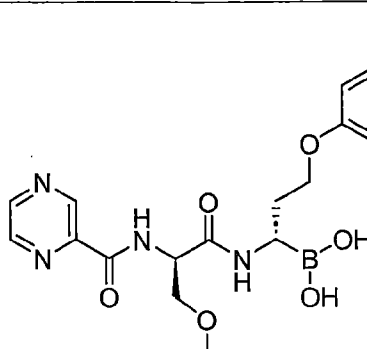
【0080】 在某些實施態樣中，鹵素選自氟和氯。在某些實施態樣中，鹵素是氟。在某些實施態樣中，鹵素是氯。

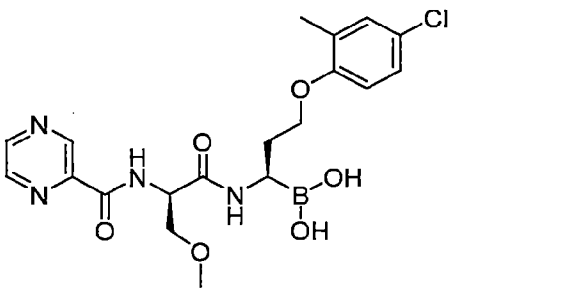
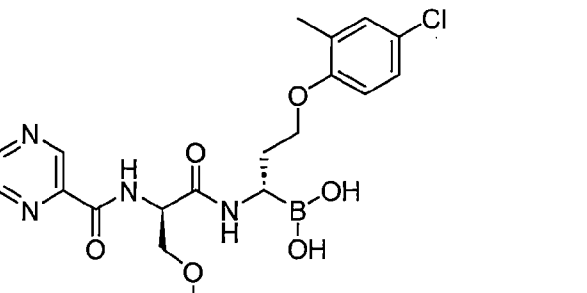
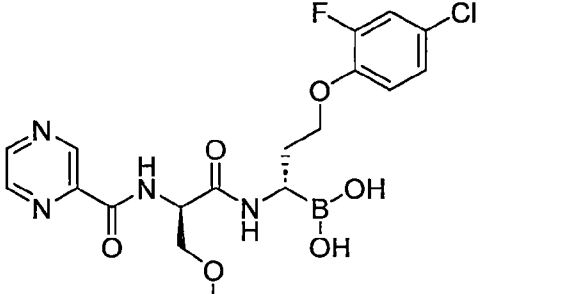
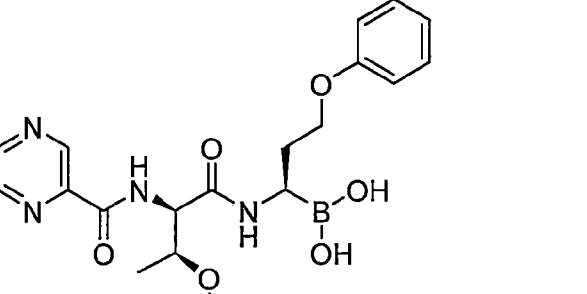
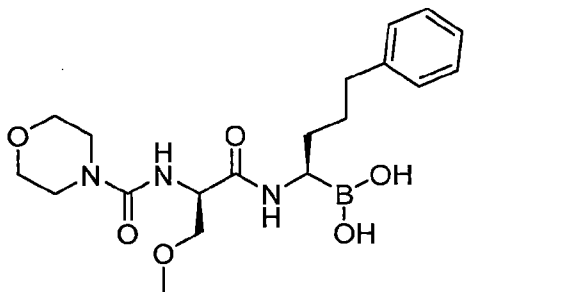
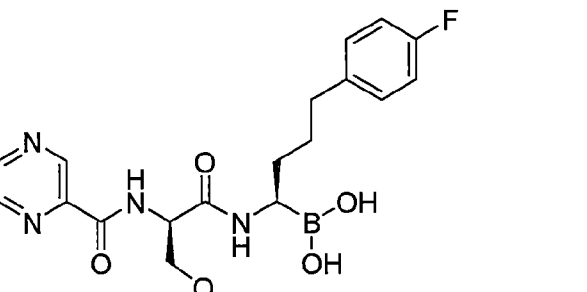
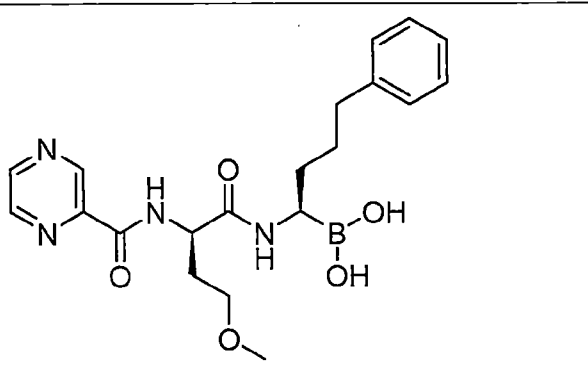
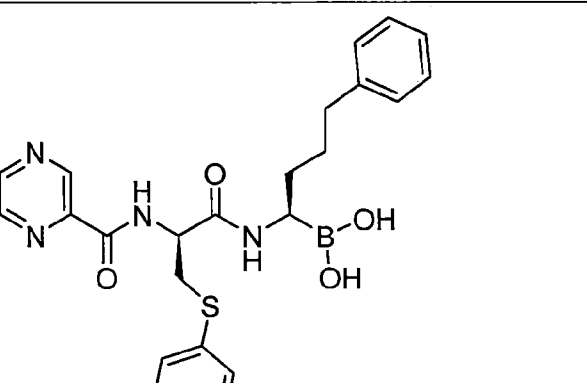
【0081】 在另一個實施態樣中，本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，其由以下結構中的任一者所表示：

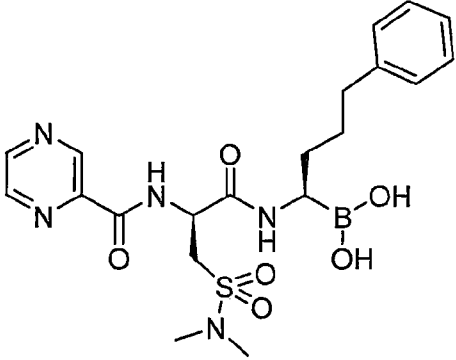
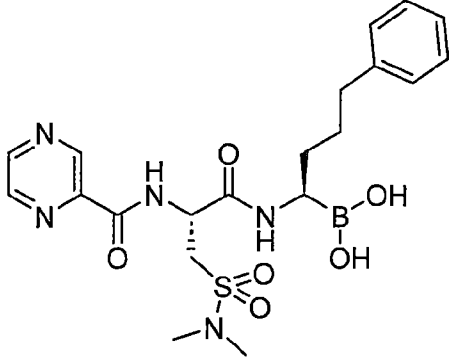
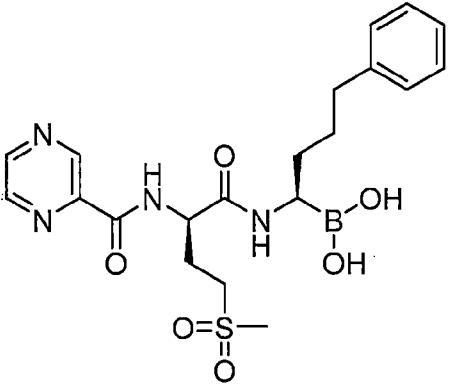
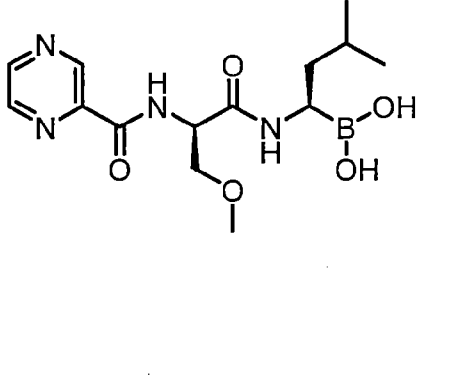
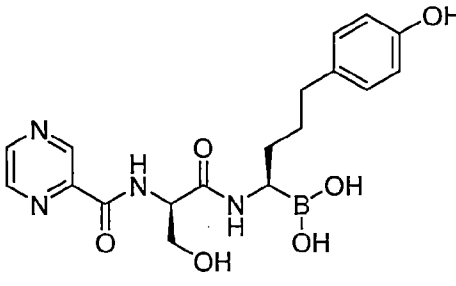
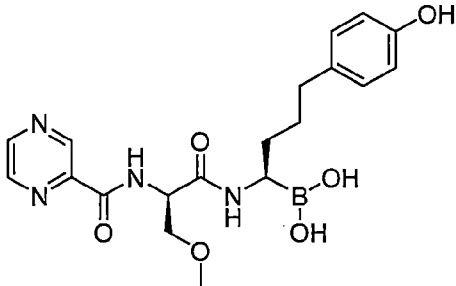
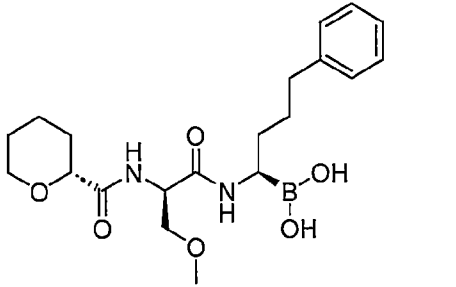
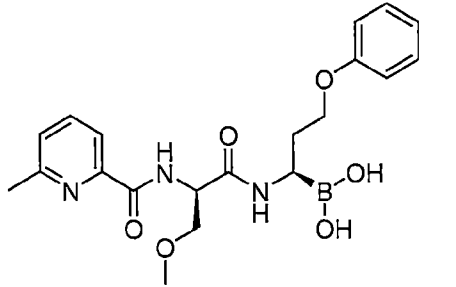


結構 3： 	結構 4： 
結構 5： 	結構 6： 
結構 7： 	結構 8： 
結構 9： 	結構 10： 

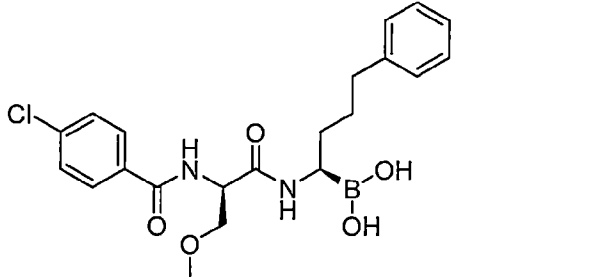
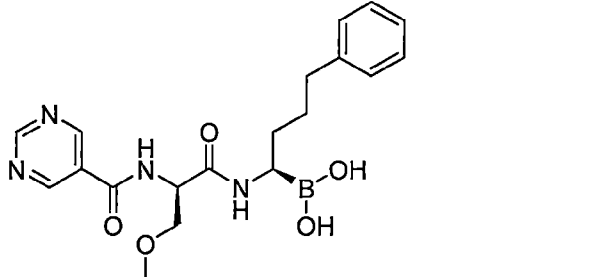
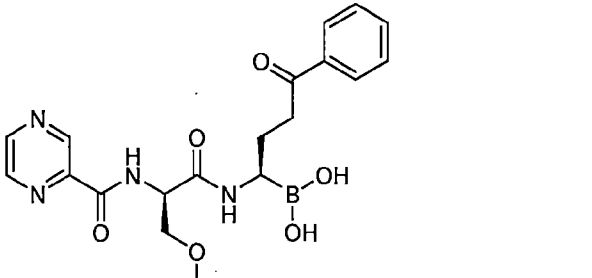
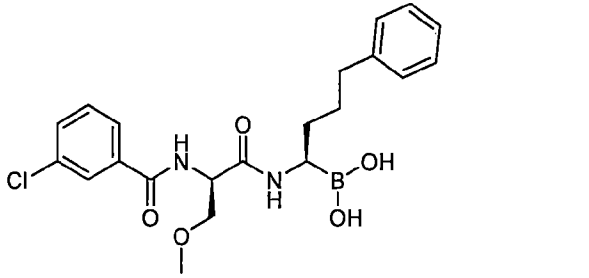
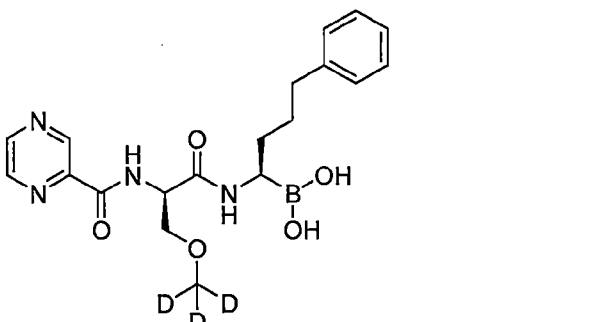
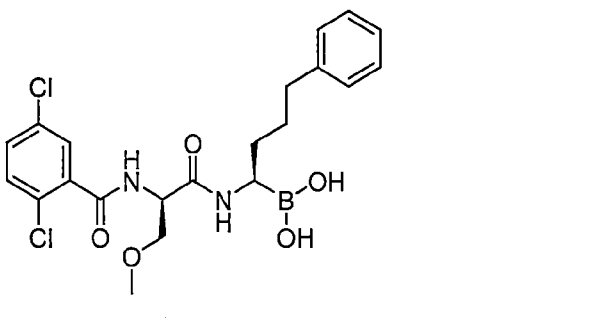
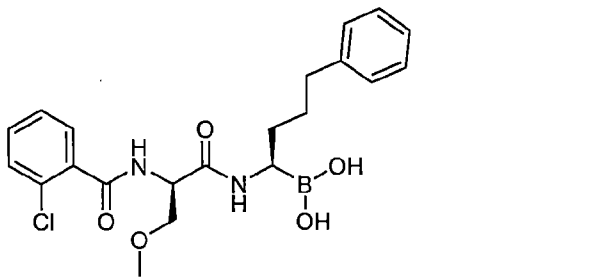
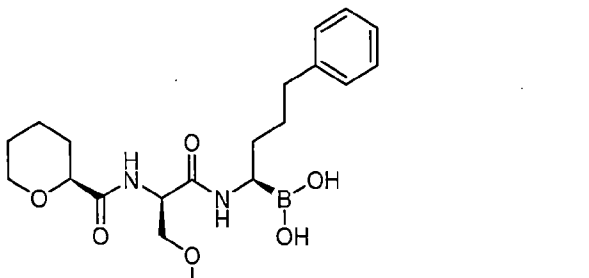
結構 11：	結構 12：
	
結構 13：	結構 14：
	
結構 15：	結構 16：
	
結構 17：	結構 18：
	

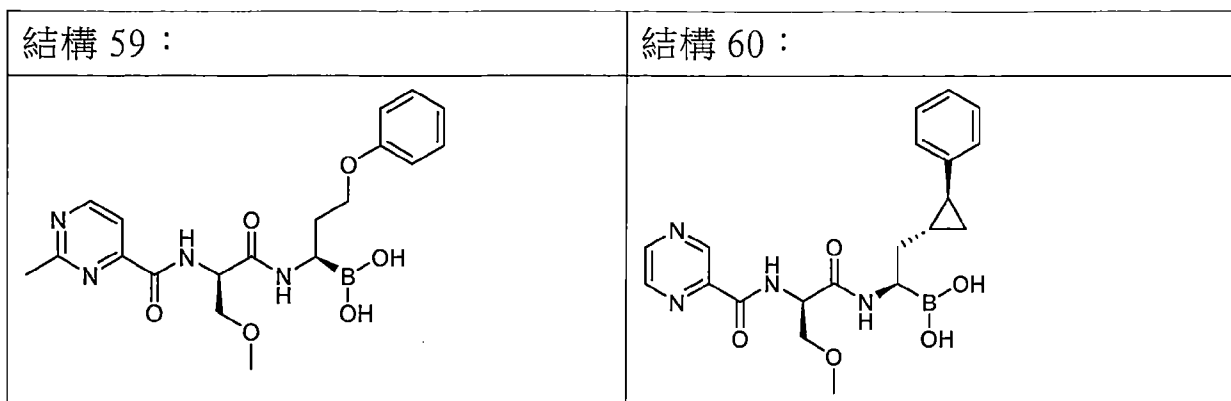
結構 19 :	結構 20 :
	
結構 21 :	結構 22 :
	
結構 23 :	結構 24 :
	
結構 25 :	結構 26 :
	

結構 27 : 	結構 28 : 
結構 29 : 	結構 30 : 
結構 31 : 	結構 32 : 
結構 33 : 	結構 34 : 

結構 35 :	結構 36 :
	
結構 37 :	結構 38 :
	
結構 39 :	結構 40 :
	
結構 41 :	結構 42 :
	

結構 43 :	結構 44 :
結構 45 :	結構 46 :
結構 47 :	結構 48 :
結構 49 :	結構 50 :

結構 51 :	結構 52 :
 <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)N[C@@H](CO)C(=O)N[C@@H](C)C(B(O)O)CCc2ccccc2</chem>	 <chem>C1=CN=C(C=C1)C(=O)N[C@@H](CO)C(=O)N[C@@H](C)C(B(O)O)CCc2ccccc2</chem>
結構 53 :	結構 54 :
 <chem>C1=CN=C(C=C1)C(=O)N[C@@H](CO)C(=O)N[C@@H](C)C(B(O)O)CC(=O)c1ccccc1</chem>	 <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)N[C@@H](CO)C(=O)N[C@@H](C)C(B(O)O)CCc2ccccc2</chem>
結構 55 :	結構 56 :
 <chem>C1=CN=C(C=C1)C(=O)N[C@@H](CO)C(=O)N[C@@H](C)C(B(O)O)CCc2ccccc2C(C)(C)D</chem>	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1C(=O)N[C@@H](CO)C(=O)N[C@@H](C)C(B(O)O)CCc2ccccc2</chem>
結構 57 :	結構 58 :
 <chem>Clc1cccc(c1)C(=O)N[C@@H](CO)C(=O)N[C@@H](C)C(B(O)O)CCc2ccccc2</chem>	 <chem>C1CCNCC1C(=O)N[C@@H](CO)C(=O)N[C@@H](C)C(B(O)O)CCc2ccccc2</chem>



【0082】表 1：根據本揭露之化合物的化學結構。這些化合物之任一者亦可以異構形式存在，特別是氧硼雜戊環異構物衍生物，且此類異構物明確地旨在包含於本揭露之範圍內。

【0083】本揭露之化合物可包含不對稱碳原子(有時是作為氬原子的結果)且因此可作為單獨的立體異構物或鏡像異構物的混合物或非鏡像異構物的混合物存在。因此，本揭露之化合物可作為外消旋混合物、非鏡像異構物的混合物或作為實質上不含其他立體異構物的單獨立體異構物存在。用於獲得給定化合物的鏡像異構物的合成、分離或純化方法，是本領域已知的且適用於獲得本文鑒定的化合物。

【0084】除非另有說明，否則當所公開的化合物藉由結構命名或描繪而未指定立體化學且具有一個或多個手性中心時，應理解為表示該化合物的所有可能的立體異構物。換言之，缺少實心楔形或虛楔形鍵的手性中心表示立體異構物的混合物。

【0085】本揭露的某些化合物可能能夠作為互變異構物存在。這些化合物的所有互變異構形式，無論是單獨分離或以混合物形式分離，皆在本揭露之範圍內。例如，在雜芳環上允許有-OH 取代基且酮-烯醇互變異構現

像是可能的情況下，應理解，該取代基實際上可能全部或部分以氧代(=O)形式存在。

【0086】 本揭露之化合物可以非晶形式及/或一種或多種結晶形式存在。因此，本揭露之化合物的所有非晶和結晶形式及其混合物旨在包括於本揭露之範圍內。此外，本揭露的一些化合物可與水(即，水合物)或普通有機溶劑形成溶劑化物。本揭露化合物的此類溶劑化物和 water 水合物，特別是藥學上可接受的溶劑化物和 water 水合物，同樣包括在本揭露化合物及其藥學上可接受的鹽以及此類化合物的非溶劑化和無水形式的範圍內。

【0087】 在一個實施態樣中，在氙取代位置的氙同位素含量大於天然同位素氙含量(0.015%)、較佳為大於 50%、較佳為大於 60%、較佳為大於 75%、較佳為大於 90%、較佳為大於 95%、較佳為大於 97%、較佳為大於 99%。應理解，天然同位素豐度的一些變化可能取決於合成中使用的試劑的來源而發生在任何化合物中。因此，未氙化化合物之製劑可能固有地含有少量氙同位素體，與本揭露的氙化化合物的穩定同位素取代程度相比，這種量是微不足道的(參見，例如，Gannes, L. Z.等人, *Comp. Biochem. Physiol. Mol. Integr. Physiol.*, 119, 725 (1998))。用氙置換氫可能會影響某些藥物的活性、毒性和藥物代謝動力學(例如，吸收、分佈、代謝和排泄(「ADME」))。舉例而言，此類置換可能會藉由動力學同位素效應改變化合物的化學穩定性和生化反應性。由於氙相對於氫的質量增加，當氫被氙置換時，立體異構碳的表異構化作用(epimerization)可能會減慢(參見 Pirali, T. 等人, *J. Med. Chem.* 62, 5276-97 (2019))。此外，氙的存在可能會影響分子與酶的相互作用，從而影響酶動力學。雖然在某些情況下，相較於氫所

增加的氘質量可穩定化合物，從而提高活性、毒性或半衰期，但這種影響是無法預期的。在其他情況下，氘化可能對這些性質幾乎沒有影響，或可能以不希望的方式對其產生影響。這種置換是否及/或如何影響藥物性質只能在藥物被合成、評估並與其非氘化對應物進行比較時才能確定(參見 Fukuto, J. M., 等人, J. Med. Chem. 34, 2871-76 (1991))。由於某些藥物具有多個代謝位點或多個與靶點結合的活性位點，因此無法預測哪些位點可能因氘置換而受益，或同位素富集至何種程度才能產生有益效果。

【0088】 本揭露的其他方面和實施態樣，係關於式 I 之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中一個或多個氫被氘原子取代。

【0089】 本揭露的另一方面提供醫藥組成物，其包含本揭露的第一方面的一種或多種化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、立體異構物或立體異構物的混合物、互變異構物、同位素形式或藥學活性代謝物或組合，以及一種或多種藥學上可接受的賦形劑或載體。

【0090】 本揭露的其他實施態樣是治療以粒線體功能失調為特徵的疾病的方法，此類方法包括向有需要的個體給藥治療有效量的本揭露之化合物或其藥學上可接受的鹽。在一些實施態樣中，該疾病選自阿茲海默症、帕金森氏症、肥胖、糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和相關代謝症候群，諸如非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、在本文所揭露之方法和治療使用的各個方面和實施態樣中，疾病選自阿爾珀氏症候群(阿爾珀氏-胡騰洛歇爾症候群)、共濟失調性神經病變症候群(ANS)、粒線體 DNA 耗竭症候群(MDDS)、萊氏症候群(萊氏疾病)，雷伯氏遺傳性視神經病變(LHON)、慢性進行性外眼肌麻痺(CPEO)、肌陣攣性癲癇肌病感覺性共濟失調(MEMSA)、

MELAS(粒線體腦病變、乳酸血症及類中風症狀)症候群、MERRF(肌陣攣性癲癇發作伴不規則紅纖維病變)症候群、粒線體神經胃腸型腦肌病(MNGIE)、神經病變、共濟失調和視網膜色素病變(NARP)、卡恩-賽爾症候群(KSS)和皮爾遜症候群。

【0091】 在一些實施態樣中，待用本揭露之化合物或其藥學上可接受的鹽治療之疾病與 mtDNA 突變或缺失相關，例如 m.3243A>G、m.11778G>A、m.14484T>C、m.3460G>A、m.8344A>G、m.3271T>C、m.3251A>G、m.8356T>C、m.4274T>C、m.14709T>C、m.12320A>G、m.4269A>G、m.12258C>A、m.1606G>A、m.10010T>C、m.7445A>G 以及 m.1555A>G(參見 <https://mitomap.org/MITOMAP>)。

【0092】 另外的實施態樣係關於治療癌症的方法，例如使用本揭露之化合物或其藥學上可接受的鹽，在 Wong、K. S.等人 “Recent Advances in Targeting Human Mitochondrial AAA+ Proteases to Develop Novel Cancer Therapeutics,” *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1158,119-142 (2019)中所鑒定的那些。

【0093】 其他方面和實施態樣係關於本揭露的任何方面的一種或多種化合物或醫藥組成物在醫藥中之用途。特別地，該化合物和醫藥組成物可用於治療以本文別處所定義的粒線體功能失調為特徵的病症或疾病。在實施態樣中，用途包括根據任何方面向有需要的個體投予治療有效量的本揭露之化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0094】為了癌症的治療，本文所述之化合物可與化學治療劑聯合給藥。治療有效量的附加化學治療劑為所屬技術領域中具有通常知識者皆知者。然而，主治醫師完全能決定要遞送的其他化學治療劑的量。

【0095】這些化學治療劑的實施例包括但不限於 Abitrexate(胺甲喋呤 [methotrexate]注射液)、Abraxane(紫杉醇 [Paclitaxel]注射液)、Actemra(托西珠單抗 [Tocilizumab])、Adcetris(布侖圖希單抗-威多亭 [Brentuximab Vedotin]注射液)、Adriamycin(多柔比星 [Doxorubicin])、Acrucil 注射液(5-FU(氟尿嘧啶))、Afinitor(埃佛洛穆斯 [Everolimus])、Afinitor Disperz (埃佛洛穆斯 [Everolimus])、Aldara(咪喹莫特 [imiquimod])、Alimta(愛寧達注射劑 [PEMET EXED])、Alkeran 注射液(Melphalan 注射液)、Alkeran Tablets(威克瘤 [melphalan])、Aredia(裴米卓耐特 [Pamidronate])、Arimidex(安美達錠 [Anastrozole])、Aromasin(諾曼癌素 [Exemestane])、Arranon(奈拉濱 [Nelarabine])、Arzerra(歐伐圖木單抗 [ofatumumab]注射液)、Avastin(癌思停 [Bevacizumab])、Avelumab、Bexxar(脫司圖摩單抗 [Tositumomab])、BiCNU(卡莫司丁 [Carmustine])、Blenoxane(博萊黴素 [Bleomycin])、Blinicyto(卜立納圖單抗 [Blinatumomab])、Bosulif(博舒替尼 [Bosutinib])、Busulfex 注射液(補束剋 [Busulfan] 注射液)、Campath(阿侖單抗 [Alemtuzumab])、Camptosar(抗癌妥 [Irinotecan])、Caprelsa(凡德他尼 [Vandetanib])、Casodex(畢卡魯醯胺 [bicalutamide])、CeeNU(洛莫斯汀 [Lomustine])、CeeNU Dose Pack(洛莫斯汀 [Lomustine])、Cerubidine(唐黴素 [Daunorubicin])、Clolar(克洛法賓 [Clofarabine]注射液)、Cometriq(卡博替尼 [Cabozantinib])、Cosmegen(更生黴素 [Dactinomycin])、CytosarU(賽德薩

[Cytarabine])、Cytoxan(Cytoxan)、Cytoxan 注射液(環磷醯胺 [Cyclophosphamide]注射液)、Cyramza(拉木希魯單抗[Ramucirumab])、Dacogen(迭西他賓[Decitabine])、Darzalex(達拉土姆單抗[daratumumab])、Daunoxome(唐黴素[Daunorubicin]脂質複合體注射液)、Decadron(地塞米松 [Dexamethasone])、DepoCyt(賽德薩 [cytarabine]脂質複合體注射液)、Dexamethasone Intensol(地塞米松[Dexamethasone])、Dexpak Taperpak(地塞米松 [Dexamethasone])、Docefrez(多西他賽[Docetaxel])、Doxil(阿黴素 [Doxorubicin]脂質複合體注射液)、Droxia(羥基脲[Hydroxyurea])、DTIC(達卡巴嗪 [Decarbazine])、Durvalumab、Eligard(亮丙瑞林 [Leuprolide])、Ellence(Ellence(表柔比星 [epirubicin]))、Eloxatin(Eloxatin(益樂鉑 [oxaliplatin]注射液))、Elspar(天冬醯胺酶[Asparaginase])、Emcyt(雌氦芥 [Estramustine])、Empliciti(埃羅妥珠單抗[Elotuzumab])、Enhertu(德西曲妥珠單抗 [fam-trastuzumab deruxtecan-nxki])、Erbitux(西妥昔單抗 [Cetuximab])、Erivedge(維莫德吉[Vismodegib])、Erwinaze(天冬醯胺酶菊歐文氏菌 [Asparaginase Erwinia chrysanthemi])、Ethyol(阿米福汀 [Amifostine])、Etopophos(依託泊苷[Etoposide]注射液)、Eulexin(氟他胺 [Flutamide])、Fareston(托瑞米芬 [Toremifene])、Faslodex(氟維司群 [Fulvestrant])、Femara(來曲唑[Letrozole])、Firmagon(地加瑞克[Degarelix]注射液)、Fludara(氟達拉濱[Fludarabine])、Folex(胺甲喋呤[Methotrexate]注射液)、Folotyn(普拉曲沙[Pralatrexate]注射液)、FUDR(FUDR(氟尿苷 [floxuridine]))、Gazyva(奧濱尤妥珠單抗[Obinutuzumab])、Gemzar(吉西他濱[Gemcitabine])、Gilotrif(阿法替尼[Afatinib])、Gleevec(伊馬替尼甲磺酸

鹽[Imatinib Mesylate])、Gliadel Wafer(卡莫司汀藥片[Carmustine wafer])、Halaven(賀樂維[Eribulin]注射液)、Herceptin(賀癌平單抗[Trastuzumab])、Hexalen(六甲蜜胺[Altretamine])、Hycamtin(拓朴替康[Topotecan])、Hycamtin(拓朴替康[Topotecan])、Hydrea(羥基脲[Hydroxyurea])、Iclusig(波納替尼[Ponatinib])、Idamycin PFS(艾達黴素[Idarubicin])、Ifex(好克癌[Ifosfamide])、Inlyta(阿齊提尼[Axitinib])、Intron A alfab(干擾素 α -2a[Interferon alfa-2a])、Iressa(吉非替尼[Gefitinib])、Istodax(羅米地辛[Romidepsin]注射液)、Ixempra(伊沙匹隆[Ixabepilone]注射液)、Jakafi(魯索替尼[Ruxolitinib])、Jevtana(卡巴他賽[Cabazitaxel]注射液)、Kadcyla(曲妥珠單抗-美坦新偶聯物[Ado-trastuzumab Emtansine])、Kyprolis(卡非佐米[Carfilzomib])、Leflunomide(SU101)、Lartruvo(奧拉妥單抗[Olaratumab])、Leukeran(苯丁酸氮芥[Chlorambucil])、Leukine(沙格司亭[Sargramostim])、Leustatin(克拉屈濱[Cladribine])、Libtayo(西米普利單抗[Cemiplimab])、Lupron(亮丙瑞林[Leuprolide])、Lupron Depot(亮丙瑞林[Leuprolide])、Lupron DepotPED(亮丙瑞林[Leuprolide])、Lysodren(米托坦[Mitotane])、Marqibo 套組(長春新鹼[Vincristine]脂質複合體注射液)、Matulane(丙卡巴嗪[Procarbazine])、Megace(甲孕酮[Megestrol])、Mekinist(Trametinib)、Mesnex(美司納[Mesna])、Mesnex(美司納[Mesna]注射液)、Metastron(氯化銨-89[Strontium-89 Chloride])、Mexate(胺甲喋呤[Methotrexate]注射液)、Mustargen(二氯甲基二乙胺[Mechlorethamine])、Mutamycin(絲裂黴素[Mitomycin])、Myleran(白消安[Busulfan])、Mylotarg(奧吉妥珠單抗[Gemtuzumab Ozogamicin])、Navelbine(長春瑞濱[Vinorelbine])、Neosar 注

射液(環磷醯胺 [Cyclophosphamide] 注射液)、Neulasta(非格司亭 [filgrastim])、Neulasta(派非格司亭 [pegfilgrastim])、Neupogen(非格司亭 [filgrastim])、Nexavar(索拉菲尼 [Sorafenib])、Nilandron(Nilandron(尼魯米特 [nilutamide]))、Ninlaro(伊莎佐尼 [Ixazomib])、Nipent(噴司達汀 [Pentostatin])、Nolvadex(塔莫西芬 [Tamoxifen])、Novantrone(雙脛蔥醌 [Mitoxantrone])、Oncaspar(培門冬酶 [Pegaspargase])、Oncovin(長春新鹼 [Vincristine])、Ontak(地尼白介素 [Denileukin Diftitox])、Onxol(紫杉醇 [Paclitaxel] 注射液)、Panretin(阿利維 A 酸 [Alitretinoin])、Paraplatin(佳鉑帝 [Carboplatin])、Perjeta(培爾珠單抗 [Pertuzumab] 注射液)、Platinol(順鉑 [Cisplatin])、Platinol(順鉑 [Cisplatin] 注射液)、PlatinolAQ(順鉑 [Cisplatin])、PlatinolAQ(順鉑 [Cisplatin] 注射液)、Pomalyst(波馬利竇邁 [Pomalidomide])、Portrazza(耐昔妥珠單抗 [Necitumumab])、Prednisone Intensol(強體松 [Prednisone])、Proleukin(普留淨 [Aldesleukin])、Purinethol(巯嘌呤 [Mercaptopurine])、Reclast(唑來膦酸 [Zoledronic acid])、Revlimid(雷利竇邁 [Lenalidomide])、Removab(卡托莫西單抗 [Catumaxomab])、Rheumatrex(胺甲喋呤 [Methotrexate])、Rituxan(利妥昔單抗 [Rituximab])、RoferonA alfaa(干擾素 α -2a [Interferon alfa-2a])、Rubex(阿黴素 [Doxorubicin])、Sandostatin(奧曲肽 [Octreotide])、Sandostatin LAR Depot(奧曲肽 [Octreotide])、Sarclisa(伊沙妥昔單抗-irfc [Isatuximab-irfc])、Soltamox(他莫昔芬 [Tamoxifen])、Sprycel(達沙替尼 [Dasatinib])、Sterapred(普賴松 [Prednisone])、Sterapred DS(普賴松 [Prednisone])、Stivarga(瑞戈非尼 [Regorafenib])、Supprelin LA(組胺瑞林植入物 [Histrelin Implant])、

Sutent(舒尼替尼[Sunitinib])、Sylatron(聚乙二醇化干擾素 α -2b[Peginterferon Alfa-2b]注射液(Sylatron))、Synribo(奧馬他辛[Omacetaxine]注射液)、Tabloid(硫鳥嘌呤[Thioguanine])、Taflinar(達拉非尼[Dabrafenib])、Tarceva(得舒緩[Erlotinib])、Targretin Capsules(倍克洛丁[Bexarotene])、Tasigna(達卡巴嗪[Decarbazine])、Taxol(紫杉醇[Paclitaxel]注射液)、Taxotere(多西他賽[Docetaxel])、Tecentriq(阿提佐珠單抗[Atezolizumab])、Temodar(帝盟多[Temozolomide])、Temodar(帝盟多[Temozolomide]注射液)、Tepadina(沙奧特帕[Thiotepa])、Thalomid(沙利竇邁[Thalidomide])、TheraCys BCG (BCG)、Thioplex(沙奧特帕[Thiotepa])、TICE BCG(BCG)、Toposar (Etoposide 注射液)、Torisel(特癌適[Temsirolimus])、Treanda(苯達莫司汀鹽酸鹽[Bendamustine hydrochloride])、曲美目單抗[Tremelimumab]、Trelstar(曲托瑞林[Triptorelin]注射液)、Trexall(胺甲喋呤[Methotrexate])、Trisenox(三氧化二砷[Arsenic trioxide])、Tykerb(拉帕替尼[lapatinib])、Unituxin(迪奴圖單抗[Dinutuximab])、Valstar(Valrubicin Intravesical)、Vantas(Histrelin Implant)、Vectibix(帕尼單抗[Panitumumab])、Velban(長春花鹼[Vinblastine])、Velcade(硼替佐米[Bortezomib])、Vepesid(依託泊昔[Etoposide])、Vepesid(依託泊昔[Etoposide]注射液)、Vesanoid(維甲酸[Tretinoin])、Vidaza(阿紮胞昔[Azacitidine])、Vincasar PFS(長春新鹼[Vincristine])、Vincrex(長春新鹼[Vincristine])、Votrient(帕左帕尼[Pazopanib])、Vumon(太尼泊昔[Teniposide])、Wellcoverin IV(甲醯四氫葉酸[Leucovorin]注射液)、Xalkori(克立佐替尼[Crizotinib])、Xeloda(截瘤達[Capecitabine])、Xtandi(安

札魯醯胺 [Enzalutamide]、Yervoy(益伏單抗 [Ipilimumab] 注射液)、Zaltrap(茲博賽普 [Ziv-aflibercept] 注射液)、Zanosar(鏈脲菌素 [Streptozocin])、Zelboraf(威羅菲尼 [Vemurafenib])、Zevalin(Ibritumomab Tiuxetan)、Zoladex(戈舍瑞林 [Goserelin])、Zolinza(伏立諾他 [Vorinostat])、Zometa(唑來膦酸 [Zoledronic acid])、Zortress(埃佛洛穆斯 [Everolimus])、Zytiga(阿比特龍 [Abiraterone])、尼妥珠單抗 [Nimotuzumab] 及免疫檢查點抑制劑，如納武單抗 [nivolumab]、派姆單抗/MK-3475 [pembrolizumab/MK-3475]、皮立珠單抗 [pidilizumab] 和靶向 PD-1 的 AMP-224；以及 BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A 和 MSB0010718C 標靶。

【0096】 本揭露的進一步實施態樣是治療神經退化性疾病、代謝疾病和與老化過程相關的疾病的方法。

劑型、藥物和藥品：

【0097】 本揭露之化合物、分子或劑可用於治療(例如治癒、減輕或預防)一種或多種疾病、感染或病症。因此，根據本揭露內容，化合物和分子可製成藥物或可摻入或配製到醫藥組成物中。

【0098】 本揭露的分子、化合物和組成物可藉由任何方便的途徑給藥，例如，給藥方法包括皮內、肌內、腹膜內、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外、口服、舌下、鼻內、陰道內、經皮、直腸、藉由吸入或局部皮膚。亦已知遞送系統包括例如脂質體、微凝膠、微粒、微膠囊、膠囊等。亦設想使用本領域已知的任何其他合適的遞送系統。給藥可為全身性的或局部的。給藥方式可由執業醫師自行決定。

【0099】當然，給藥劑量將根據已知因素而變化，例如特定活性劑的藥物效應動力學性質；選擇的給藥方式和途徑；接受者的年齡、健康狀況和體重；待治療疾病或病症的性質；症狀的程度；任何同時或併行的治療；治療頻率；以及所欲的效果。

【0100】取決於如上所述的已知因素，所需劑量的活性劑可以單次日劑量給藥，或總日劑量可分為例如每天兩次、三次或四次的劑量給藥。適當地，根據本揭露的治療方案被設計為單次日劑量或兩次劑量的分次日劑量。

【0101】「有效量」或「治療有效量」意在描述有效治癒、抑制、減輕、減少或預防待治療的疾病或病症的副作用的本揭露之化合物或組成物的量，或達到生理或生化可檢測效果所需的量。因此，在有效量下，化合物或藥劑能夠產生與疾病或病症相關的所需治療、改善、抑制或預防效果。有益地，有效量的本揭露之化合物或組成物可具有抑制 CDK2 的作用。可受益於 CDK2 抑制的疾病或病症，包括例如增殖性疾病或病症和癌症。

【0102】「有效量」或「治療有效量」意在描述有效治癒、抑制、減輕、減少或預防待治療的疾病或病症的副作用的本揭露之化合物或組成物的量，或達到生理或生化可檢測效果所需的量。因此，在有效量下，化合物或藥劑能夠產生與疾病或病症相關的所需治療、改善、抑制或預防效果。有益地，有效量的本揭露之化合物或組成物可具有抑制 LONP1 的作用。可受益於 LONP1 抑制的疾病或病症，包括例如增殖性疾病或病症和癌症。

【0103】當給藥於個體時，本揭露之化合物作為包含藥學上可接受的載體或賦形劑之組成物的組分適當地給藥。一種或多種額外的藥學上可接

受的載體(如稀釋劑、佐劑、賦形劑或載體)可與本揭露之化合物組合在醫藥組成物中。合適的藥物載體在 E. W. Martin 的 “Remington's Pharmaceutical Sciences” 中有所描述。以符合監管標準以及根據選擇的給藥途徑，來配製本揭露的藥物製劑和組成物。

【0104】 可接受的藥物載體可為液體，例如水和油，包括石油、動物、植物或合成來源的液體，諸如花生油、豆油、礦物油、芝麻油等。藥物載體可為生理鹽水、阿拉伯樹膠、明膠、澱粉糊、滑石粉、角蛋白質、膠態二氧化矽、尿素等。此外，可使用輔助劑、穩定劑、增稠劑、潤滑劑和著色劑。當給藥於個體時，藥學上可接受的載體通常是無菌的。當靜脈內給藥化合物時，水是合適的載體。鹽水溶液和水性葡萄糖和甘油溶液亦可用作液體載體，特別是用於可注射溶液。合適的藥物載體亦包括賦形劑，例如澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、大米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、滑石粉、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。若需要，本組成物亦可包含少量潤濕劑或乳化劑或緩衝劑。

【0105】 本揭露的藥物和醫藥組成物可採用液劑、懸液劑、乳劑、錠劑、丸劑、微粒劑、粉劑、凝膠劑、膠囊劑(例如，含有液體或粉末的膠囊)、控釋劑(例如緩釋劑或持續釋放製劑)、栓劑、乳劑、氣霧劑、噴霧劑、懸液劑或任何其他適合使用的形式。其他合適的藥物載體的實施例在 Remington's Pharmaceutical Sciences, Alfonso R. Gennaro ed., Mack Publishing Co. Easton, Pa., 19th ed., 1995 中有所描述，參見例如第 1447 至 1676 頁。

【0106】適當地，本揭露的治療組成物或藥物根據一般程序配製為適於口服給藥的醫藥組成物(更適合於人類)。用於口服遞送的組成物可為例如錠劑、口含錠劑(lozenge)、水性或油性懸液劑、顆粒劑、粉劑、乳劑、膠囊劑、糖漿劑或酏劑等形式。因此，在一個實施態樣中，藥學上可接受的載體是膠囊劑、錠劑或丸劑。

【0107】口服給藥的組成物可包含一種或多種劑，例如甜味劑如果糖、阿斯巴甜或糖精；薄荷、冬青油或櫻桃等調味劑；著色劑；和防腐劑，以提供可藥用的製劑。當組成物為錠劑或丸劑形式時，可將組成物包衣以延遲在胃腸道中的崩解和吸收，從而在延長的時間內提供活性劑的持續釋放。圍繞滲透活性驅動化合物的選擇性滲透膜，亦適用於口服給藥的組成物。在這些劑型中，來自膠囊周圍環境的流體被驅動化合物吸收，驅動化合物膨脹以藉由孔移動藥劑或藥劑組成物。這些劑型可提供實質上零級的遞送曲線，其與直接釋放製劑的尖狀曲線相反。亦可使用時間延遲材料，例如單硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯。口服組成物可包括標準載體，例如甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂等。此類載體較佳為藥物級。對於口服製劑，釋放位置可為胃、小腸(十二指腸、空腸或迴腸)或大腸。所屬技術領域中具有通常知識者可製備出不溶於胃但在十二指腸或腸道其他部位釋放物質之製劑。適當地，藉由保護化合物(或組成物)或藉由將化合物(或組成物)釋放到胃環境之外，例如在腸中，釋放將避免胃環境的有害作用。為確保完全的胃液耐受性，pH 值至少為 5.0 的不滲透的塗層是不可或缺的。用作腸溶包衣的更常見的惰性成分的實施例是醋酸偏苯三酸纖維素(CAT)、經丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯(HPMCP)、HPMCP 50、

HPMCP 55、聚醋酸乙烯鄰苯二甲酸酯(PVAP)、Eudragit L30D、Aquateric、肽酸乙酸聚乙烯(CAP)、Eudragit L、Eudragit S 和 Shellac，其可以用作混合膜。

【0108】儘管以適合口服給藥的形式提供本揭露的治療組成物及/或化合物可為有益的，例如，以提高患者依從性和便於給藥，但在一些實施態樣中，本揭露之化合物或組成物可能引起不期望的副作用，例如可能導致治療性治療方案過早終止的腸道炎症。因此，在一些實施態樣中，治療性治療方案適合於容納「治療假期 (treatment holidays)」，例如一天或多天不給藥。例如，本揭露的治療方案和治療方法可包括重複過程，該重複過程包括給藥治療組成物或化合物連續數天，隨後是連續一天或多天的治療假期。例如，本揭露的治療方案可包括連續 1 至 49 天、2 至 42 天、3 至 35 天、4 至 28 天、5 至 21 天、6 至 14 天或 7 至 10 天的重複給藥週期；隨後是連續 1 至 14 天、1 至 12 天、1 至 10 天或 1 至 7 天(例如 1、2、3、4、5、6 或 7 天)的治療假期。

【0109】為了幫助治療劑溶解到水性環境中，可添加表面活性劑作為潤濕劑。表面活性劑可包括陰離子洗滌劑，例如硫酸月桂酯鈉、磺琥珀酸鈉二辛酯和磺酸鈉二辛酯。可使用陽離子洗滌劑，包括苯扎氯銨或苄索氯銨。可作為表面活性劑包含在製劑中的潛在非離子洗滌劑包括：月桂醇 400、聚氧乙烯 40 硬脂酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油 10、50 和 60、甘油單硬脂酸酯、聚山梨醇酯 20、40、60、65 和 80、蔗糖脂肪酸酯、甲基纖維素和羧甲基纖維素。這些表面活性劑在使用時，可單獨或作為不同比例的混合物存在於化合物或衍生物的製劑中。

【0110】一般而言，用於靜脈內給藥的組成物包含無菌等滲水性緩衝液。必要時，組成物亦可包含增溶劑。

【0111】本揭露的治療組成物的另一種合適的施用途徑是藉由肺部或鼻腔遞送。

【0112】可包含添加劑以增強本揭露的治療劑的細胞攝取，例如脂肪酸油酸、亞油酸和亞麻酸。

【0113】本揭露的治療劑亦可配製成組成物以局部給藥於個體的皮膚。

【0114】當揭露內容提供一種以上的活性化合物/藥劑以組合使用，一般而言，藥劑可取決於針對每種相關藥劑規定的最合適的給藥方案而單獨配製或以單一劑型配製。當治療劑單獨配製時，本揭露之醫藥組成物可用於關於與另一種或多種治療劑同時、單獨或依順序給藥的治療方案。其他治療劑可包括本揭露之化合物或本領域已知的治療劑。

【0115】現在將藉由以下非限制性實施例描述本揭露的具體和一般實施態樣。

實施例

【0116】以下所提供之實施例及製備進一步闡述並舉例說明本揭露之化合物及製備此類化合物之方法。應當理解，本揭露之範圍不受以下實施例及製備的範圍的任何限制。

【0117】藉由元素分析或核磁共振(NMR)確認化合物的結構，其中，指定出標題化合物中特徵質子的峰在適當情況下顯示。以內部參考標準的百萬分之一(ppm)低場區(down field)為單位給出¹HNMR 偏移(δ)。

【0118】 製備型 SFC 方法：使用 Reflect(R,R)WHELK-01 管柱(21.1 mm x 250 mm)在 PIC-SOLUTION-175 儀器上進行分離，在 35°C 下操作 5 μ ，保持 60 ml/min 的流速，使用超臨界狀態的 65% CO₂ 和 35% 甲醇作為流動相，在 100 bar 下運行 12 分鐘(在 230 nm 檢測)。

【0119】 以下縮寫用於以上合成方案及以下實施例。若本文所使用的縮寫詞未經定義，則具有其普遍接受的含義：

Abu：胺基丁酸

ACN：乙腈

Bn：苄基

BnBr：溴化苄基

CD₃OD：氘化甲醇

CuCl₂：氯化銅

D₂O：氘化水

DCM：二氯甲烷

DIPEA：二異丙基乙胺

DMSO：二甲基亞砜

DMSO-d₆：氘化二甲基亞砜

Et：乙基

EtOAc：乙酸乙酯

Et₃N：三乙胺

EtOH：乙醇

Et₂O：乙醚

FA：甲酸

h：小時

H₂O：水

HBr：氫溴酸

HCl：氫氯酸

HPLC：高效液相層析

I₂：碘

IBCF：氯甲酸異丁酯

K₂CO₃：碳酸鉀

KOAc：醋酸鉀

KOtBu：第三丁醇鉀

LAF：層流箱

LiOH：氫氧化鋰

min：分鐘

Me：甲基

MeCN：乙腈

MeI：甲基碘

MeMgBr：甲基溴化鎂

MeO 或 OMe：甲氧基

MeOD：氘化甲醇

MeOH：甲醇

MgSO₄：硫酸鎂

MOD：改質的

MS：質譜

N₂：氮

NaH：氫化鈉

NMM：N-甲基嗎啉

NMR：核磁共振

NaOAc：乙酸鈉

NaOH：氫氧化鈉

Na₂CO₃：碳酸鈉

Na₂SO₄：硫酸鈉

NaH：氫化鈉

NaHCO₃：碳酸氫鈉

NH₄Cl：氯化銨

NH₄OAc：醋酸銨

Pd₂(dba)₃：三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)

POCl₃：磷醯氯

Prep-HPLC：製備型高效液相層析

Prep-TLC：製備型薄層層析

PTSA：對甲苯磺酸

Ph：苯基

rt：室溫(18 至 22°C)

SiO₂：矽膠

t-BuOH：第三丁醇

THF：四氫呋喃

化合物之製備：

【0120】製備中的各步驟中所使用之起始材料及試劑為已知且可容易地製備或從商業來源購買。

【0121】各步驟所得化合物亦可作為其反應混合物、或得到其粗產物後用於下一步反應。或者，各步驟中所得化合物可按照一般方法藉由濃縮、結晶、重結晶、蒸餾、溶劑萃取、分餾、層析等分離手段從反應混合物中分離及/或純化。

【0122】在各反應步驟中，反應時間根據所使用的試劑和溶劑而有所不同，除非另有說明，通常為 1 分鐘至 48 小時，較佳為 10 分鐘至 8 小時。

【0123】在各步驟的反應中，反應溫度根據所用試劑和溶劑的不同而有所不同，除非另有說明，通常為-78°C 至 300°C，較佳為-78°C 至 150°C。

【0124】在各步驟的反應中，除非另有說明，試劑的使用量相對於受質為 0.5 當量至 20 當量，較佳為 0.8 當量至 5 當量。當使用試劑作為催化劑時，相對於受質，試劑的用量為 0.001 當量至 1 當量，較佳為 0.01 當量至 0.2 當量。當試劑亦為反應溶劑時，試劑以溶劑量使用。

【0125】在各步驟的反應中，除非另有說明，皆在無溶劑條件下或溶解或懸浮於合適的溶劑中進行。溶劑的具體實例包括以下。醇類：甲醇、乙醇、第三丁醇、2-甲氧基乙醇等；醚類：二乙基醚、二苯醚、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷等；芳烴類：氯苯、甲苯、二甲苯等；飽和烴類：環己烷、己烷等；醯胺類：N,N-二甲基羧胺基、N-甲基吡咯啉酮等；鹵化烴類：二

氯甲烷、四氯化碳等；腈類：乙腈等；亞砷類：二甲基亞砷等；芳香族有機鹼：吡啶等；酸酐類：乙酸酐等；有機酸類：甲酸、乙酸、三氟乙酸等；無機酸類：鹽酸、硫酸等；酯類：乙酸乙酯等；酮類：丙酮、甲乙酮等；以及水。可藉由以適當的比例混合使用兩種或多種上述溶劑。

【0126】 除非另有說明，各步驟的反應按照已知方法進行，例如，“Reactions and Syntheses: In the Organic Chemistry Laboratory 2nd Edition” (Lutz F. Tietze, Theophil Eicher, Ulf Diederichsen, Andreas Speicher, Nina Schützenmeister) Wiley, 2015；“Organic Syntheses Collective Volumes 1 - 12” (John Wiley & Sons Inc); “Comprehensive Organic Transformations, Third Edition” (Richard C. Larock) Wiley, 2018 等中所描述的方法。

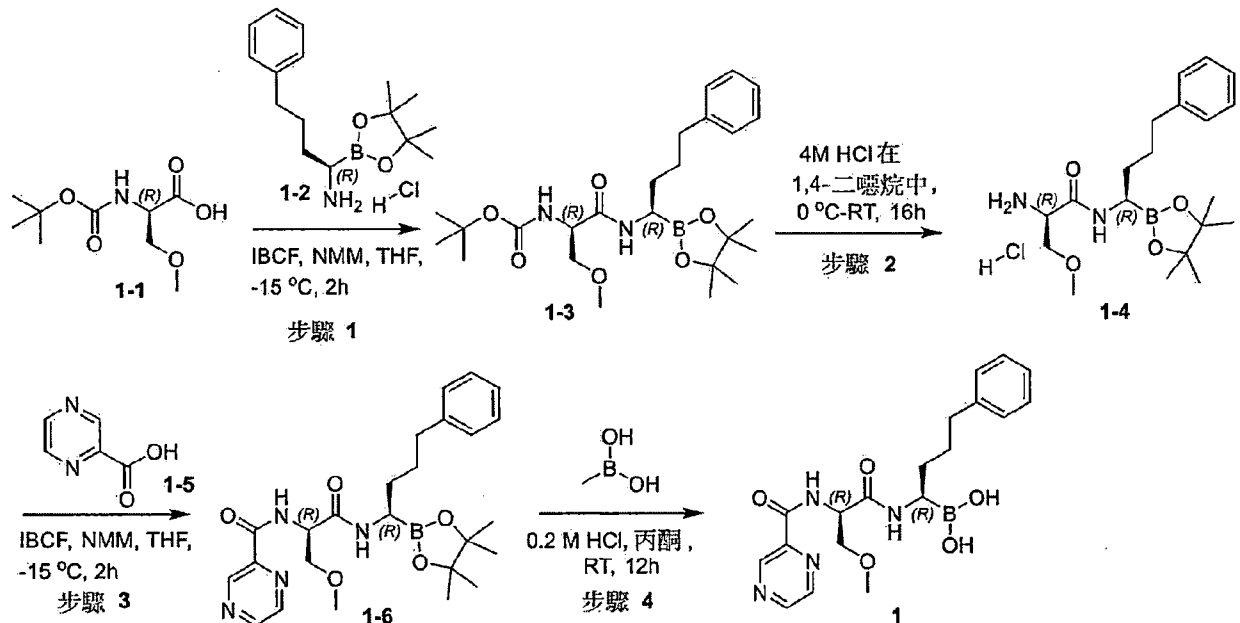
【0127】 在各步驟中，官能基的保護或去保護係藉由已知方法進行，例如，“Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.” (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts) Wiley-Interscience, 2007；“Protecting Groups 3rd Ed.” (P. J. Kocienski) Thieme, 2004 等中描述的方法。

【0128】 可使用所屬技術領域中具有通常知識者已知的化學反應，使用氘化起始材料或試劑製備本揭露的氘化 LONP1 抑制劑。含氘試劑是本領域眾所周知的並且可以使用已知程序製備或從商業來源購買。所獲得的氘化化合物可藉由所屬技術領域中具有通常知識者已知的分析技術來表徵。例如，核磁共振(NMR)可用於確定化合物的結構，而質譜(MS)可用於藉由與其非氘化形式進行比較來確定化合物中氘原子的量。

【0129】 以下所提供的實施例和製備例進一步闡述和舉例說明本揭露之化合物和製備此類化合物的方法。應當理解，本揭露之範圍不受以下實施例和製備例範圍之任何方式限制。

【0130】 化合物的結構藉由元素分析或 NMR 確認，其中，在適當情況下顯示指定出標題化合物中特徵質子的峰。¹HNMR 位移(δ H)以內部參考標準的百萬分之一(ppm)低場區為單位所給出。

實施例 1 :((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成



【0131】 第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 1]: 在-15°C向 N-(第三丁氧基羰基)-O-甲基-D-絲胺酸 (1-1、695 mg、3.2 mmol) 在 THF (8mL) 中的攪拌溶液中，添加 IBCF (0.4 mL、3.2 mmol) 和 NMM (0.35 mL、3.2 mmol)。將反應混合物在相同溫度下攪拌 30 min。在-15°C將(R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁烷-1-胺

(1-2、900 mg、2.9 mmol) 在 DMF (1mL) 中添加反應混合物中，隨後將 NMM (0.3 mL、2.9 mmol) 添加反應混合物中。將其逐漸升溫至 0°C 並攪拌 2 h。粗反應物的 LCMS 確認所欲產物的形成。將其用飽和的 0.1 M HCl 水溶液中中和，並用乙酸乙酯萃取。合併的有機層用 5% K₂CO₃ 溶液、水、鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓蒸發，以提供第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(1-3、1.3 g)。[M-H]⁻：475.4。

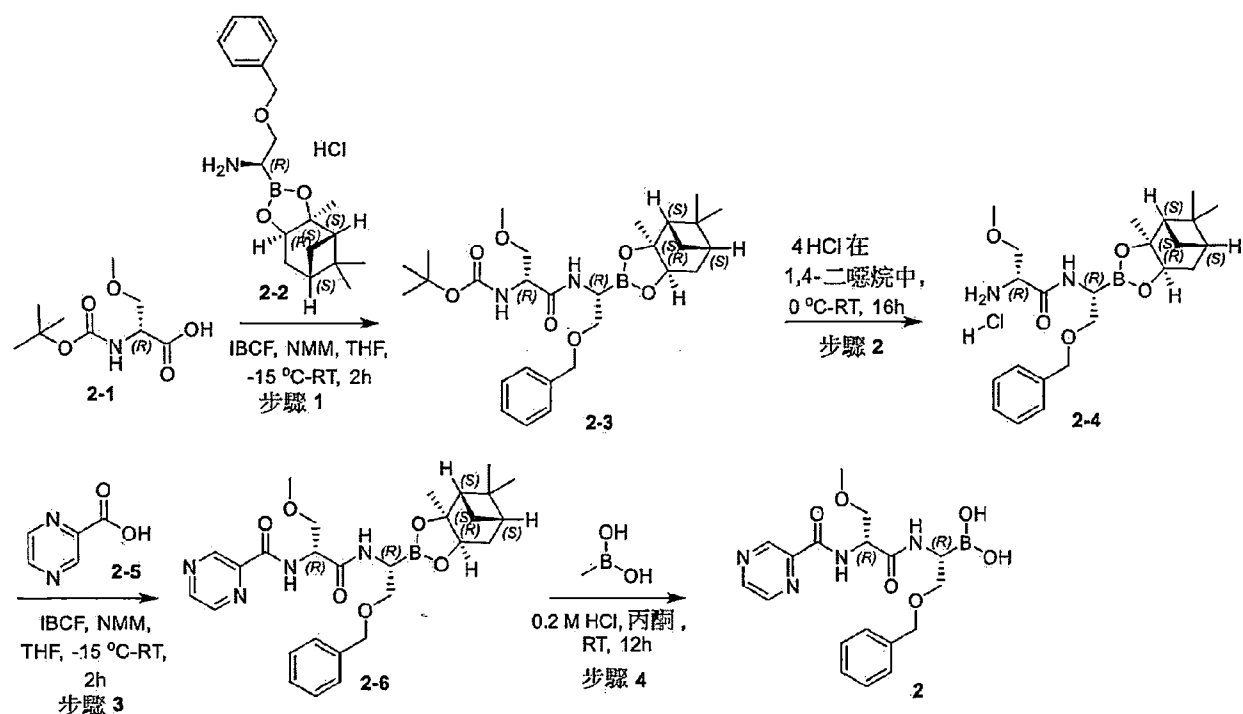
【0132】 (R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 2]：在 0°C 向第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(1-3、1.3 g、2.7 mmol)在 1,4-二噁烷 (10mL)的溶液中添加 4 M HCl 在二噁烷 (8.0 mL、27.3 mmol) 中。逐漸升溫至 25°C 並攪拌 16 h。TLC 顯示原料完全消耗形成新的極點。減壓除去揮發物得到粗產物(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽 (1-4、980 mg)。粗產物不經純化直接用於下一步驟。

【0133】 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 3]：在 -15°C 向吡嗪-2-羧酸(1-5、325 mg、2.6 mmol)在 THF(8mL)中的攪拌溶液中添加 IBCF (0.34 mL、2.6 mmol) 和 NMM (0.3 mL、2.6 mmol)。將反應混合物在相同溫度下攪拌 30 min。接著在相同條件下，將(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)

丙醯胺鹽酸鹽 (1-4、980 mg、2.4 mmol) 在 DMF(1mL)中添加到反應混合物中，隨後添加 NMM (0.3mL、2.4mmol)。逐漸升溫至 0°C 並攪拌 2 h。粗反應物的 LCMS 確認所欲產物的形成。將其用飽和的 0.1 M HCl 水溶液中中和，並用乙酸乙酯萃取。合併的有機層用 5% K₂CO₃ 溶液、水、鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓蒸發。將粗物質藉由 RP PREP-HPLC 純化並凍乾，以提供 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(1-6、110 mg)。[M-H]⁺ = 481.2 以及 RT (min) = 2.83, [M-84+H]⁺ = 399.2. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.23 (brs, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.70 (brs, 1H), 7.22-7.09 (m, 5H), 4.98 (t, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.65-2.57 (m, 3H), 1.67-1.35 (m, 4H), 1.19-1.16 (m, 3H)。

【0134】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[步驟 4]：向 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺 (1-6、110 mg、0.23 mmol) 和甲基硼酸 (135mg、2.3mmol) 在丙酮 (4 mL) 中的攪拌溶液添加 0.2 M HCl (4mL)，並將反應混合物在 RT 攪拌過夜。TLC 和 LCMS 顯示起始材料完全轉化並形成新的極點。揮發物蒸發，殘留物藉由 RP 製備級高效液相層析 (prep HPLC) 純化和凍乾得到((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 1, 49 mg)。[M-H]⁺: 399.3 ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.23 (brs, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.70-8.69 (m, 1H), 7.22-7.08 (m, 5H), 4.98 (t, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.65-2.56 (m, 3H), 1.68-1.46 (m, 4H)。

實施例 2：((R)-2-(苄氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙鹽胺基)乙基)硼酸



【0135】第三丁基((R)-1-(((R)-2-(苄氧基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)乙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 1]：在-15°C向 N-(第三丁氧羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(2-1、65 mg、0.3 mmol)在 THF(3mL)中的攪拌溶液中添加 IBCF(0.04 mL、0.3 mmol)，隨後添加 NMM (0.04 mL、0.3 mmol) 並將反應混合物在該溫度攪拌 1 h。將((R)-2-(苄氧基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)乙烷-1-胺鹽酸鹽(2-2、100 mg、0.3 mmol)和 NMM(0.04 mL、0.3 mmol)添加並將反應混合物在 RT 攪拌 2 h。TLC 和 LCMS 顯示起始材料完全消耗並形成新點。反應混合物用 EtOAc 稀釋，隨後用 0.1 M HCl(2 x 30 mL)、5% K₂CO₃(2 x 30 mL)、水(2 x 30 mL)和鹽水洗滌。有機相用 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並蒸發，得

到第三丁基((R)-1-(((R)-2-(苄氧基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲氧基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)乙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙-2-基)胺基甲酸酯(2-3、120 mg)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。
[M+H]⁺ = 531.0。

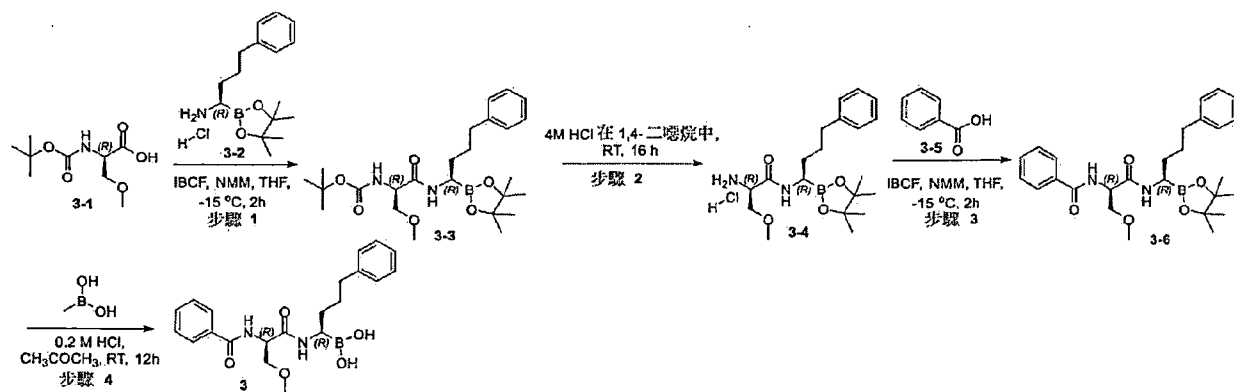
【0136】 (R)-2-胺基-N-((R)-2-(苄氧基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲氧基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)乙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 2]：第三丁基((R)-1-(((R)-2-(苄氧基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲氧基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)乙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙-2-基)胺基甲酸酯 (2-3、350 mg、0.7 mmol) 在 1,4-二噁烷(4 mL)中的溶液，在冰冷條件下添加 4 M HCl 在二噁烷中的溶液(3.3 mL、13.2 mmol)，並將反應混合物在 RT 攪拌 2 h。TLC 顯示起始材料完全轉化並形成新的極點。LCMS 顯示形成所欲產物。蒸發溶劑得到(R)-2-胺基-N-((R)-2-(苄氧基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲氧基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)乙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(2-4、300 mg)。
[M+H]⁺=430.9。

【0137】 N-((R)-1-(((R)-2-(苄氧基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲氧基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)乙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 3]：在-15°C 向吡嗪-2-羧酸(2-5、100 mg、0.8 mmol)在 THF (5 mL) 中的攪拌溶液添加 IBCF(0.11 mL、0.8 mmol)，隨後添加 NMM(0.11 mL、0.8 mmol)，並將反應混合物在該溫度下攪拌 1 h。將(R)-2-胺基-N-((R)-2-(苄氧基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲氧基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)乙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸

鹽(2-4、350 mg、0.8 mmol)和 NMM(0.11 mL、0.8 mmol)添加，並將反應混合物在 RT 攪拌 2h。TLC 和 LCMS 顯示起始材料完全消耗並形成新點。將反應混合物用 EtOAc 稀釋，隨後用 0.1 M HCl (2 × 30 mL)、5% K₂CO₃ (2 × 30 mL)、水 (2 × 30 mL)和鹽水洗滌。有機相經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並蒸發得到棕色膠狀物。粗產物藉由 prep HPLC 純化並凍乾，得到 N-((R)-1-(((R)-2-(苄氧基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲氧基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)乙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(2-6、80 mg)。[M+H]⁺ = 537.0。

【0138】 ((R)-2-(苄氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)乙基)硼酸的合成 [步驟 4]：向 N-((R)-1-(((R)-2-(苄氧基)-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲氧基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)乙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(80 mg、0.15 mmol) 及甲基硼酸 (2-6、135 mg、2.2 mmol) 在丙酮(2 mL)中的攪拌溶液添加 0.2 M HCl (1.0 mL、0.1 mmol) 並將反應混合物在 RT 攪拌過夜。TLC 和 LCMS 顯示起始材料完全轉化並形成新的極點。蒸發揮發物，藉由 prep HPLC 純化和凍乾純化殘餘物，得到((R)-2-(苄氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)乙基)硼酸(化合物 2、40 mg)。[M-H]⁺: 400.9。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.24 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.34-7.23 (m, 5H), 5.06 (t, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.39 (brs, 3H), 2.95 (d, 1H)。

實施例 3： ((R)-1-((R)-2-苄醯胺基-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸



【0139】第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 1]：在 -15°C 向 N-(第三丁氧基羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(3-1、770 mg、3.5 mmol)在 THF(15 mL)的溶液中添加 NMM(0.4 mL、3.5 mmol)、IBCF(0.4 mL、3.2 mmol)，並將反應混合物在該溫度下攪拌 1 h。向該溶液中添加(R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁烷-1-胺鹽酸鹽(3-2、1 g、3.2 mmol)和 NMM(0.4 mL、3.5 mmol)，並將反應混合物在環境溫度攪拌 2h。反應混合物用乙酸乙酯稀釋，隨後用 0.1 M HCl、5% K_2CO_3 、水和鹽水洗滌。有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並蒸發，得到第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(3-3、1.5 g)。產物不經進一步純化用於下一步驟。[M-H]：474.9。

【0140】(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽)的合成[步驟 2]：在冰冷條件下向第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(3-3、300 mg、0.6 mmol)在 1,4-二噁烷(2 mL) 中的攪拌溶液中添加 4 M HCl-二噁烷 (2 mL、8 mmol)

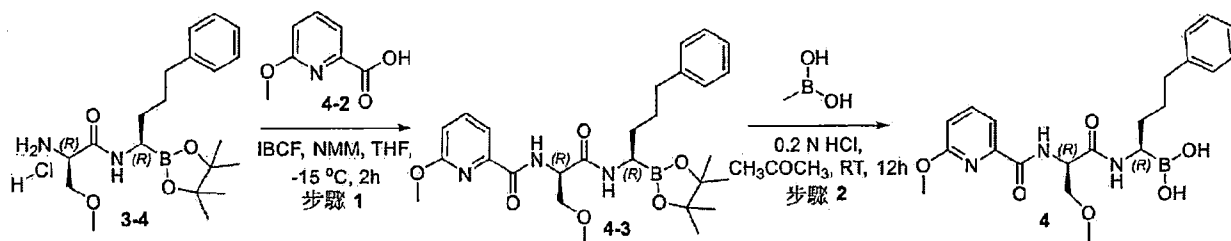
並將反應混合物在環境溫度攪拌 2 h。將產物與正戊烷共同研磨，得到(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(3-4、250 mg)。產物不經進一步純化用於下一步驟。
[M-H]⁻: 375.4。

【0141】 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)苯甲醯胺的合成[步驟 3]: 在-15°C 向苯甲酸(3-5、75 mg、0.6 mmol)在 THF(7 mL)的攪拌溶液中添加 NMM(0.07 mL、0.7 mmol)、IBCF (0.08 mL、0.6 mmol) 並將反應混合物在該溫度下攪拌 30 min。向該溶液中添加(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(3-4、250 mg、0.6 mmol)和 NMM (0.07 mL、0.7 mmol)，並將反應混合物在環境溫度攪拌 2 h。反應混合物用乙酸乙酯稀釋，隨後用 0.1 M HCl、5% K₂CO₃、水和鹽水洗滌。有機相經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓蒸發。產物藉由 RP prep HPLC 純化，沖提液凍乾得到 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)苯甲醯胺 (3-6、50 mg)。[M-H]⁻: 479.2。

【0142】 ((R)-1-((R)-2-苄醯胺基-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[步驟 4]: 將 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)苯甲醯胺 (3-6、50 mg、0.1 mmol) 在丙酮 (3 mL) 中的溶液添加甲基硼酸 (60 mg、1 mmol)，隨後滴加 0.2 M HCl (3 mL)。將反應混合物在環境溫度攪拌 16 h。在 RT 蒸發所有揮發物，將殘餘物溶解在乙腈和去離子水中並冷凍乾燥以獲得固體。藉由 RP

prep HPLC 純化粗製固體並凍乾，得到((R)-1-((R)-2-苄醯胺基-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 3、35mg)。[M-H]⁻ = 397.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7.85 (d, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.22-7.09 (m, 5H), 4.98 (t, 1H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.63-2.58 (m, 3H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.57-1.51 (2H)。

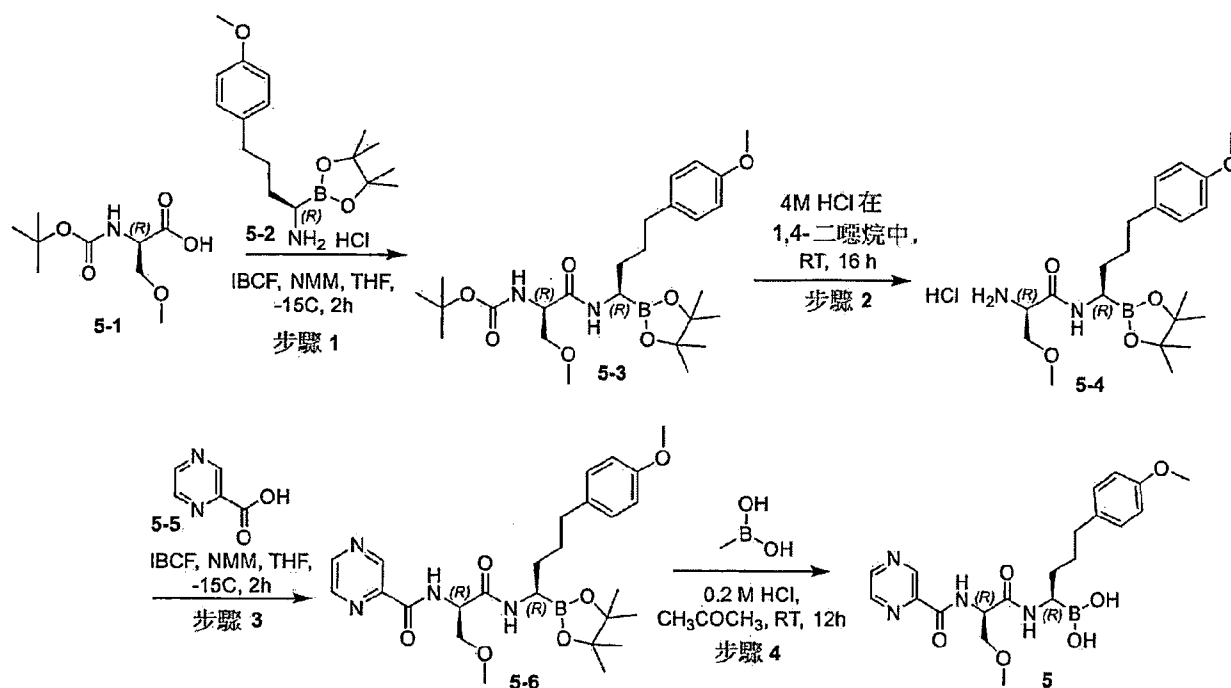
實施例 4：((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(6-甲氧基吡啶醯胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸



【0143】 6-甲氧基-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)吡啶羧醯胺的合成[步驟 1]: 在-15°C 向 6-甲氧基吡啶甲酸(4-2、140 mg、0.9 mmol)在 THF(10 mL) 中的攪拌溶液添加 NMM(0.1 mL、0.8 mmol)、IBCF(0.1 mL、0.7 mmol)，反應混合物在該溫度下攪拌 30 min。接著將(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(3-4、300 mg、0.7 mmol)和 NMM(0.1 mL、0.8 mmol)添加並將反應混合物在環境溫度攪拌 2h。反應混合物用乙酸乙酯稀釋，隨後用 0.1 M HCl、5% K₂CO₃、水和鹽水洗滌。有機萃取物經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓蒸發。藉由反相 prep HPLC 純化產物，得到 6-甲氧基-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)吡啶甲醯胺(4-3、50 mg)。[M-H]⁻: 510.3。

【0144】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(6-甲氧基吡啶醯胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[步驟 2]：向 6-甲氧基-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)吡啶甲醯胺(4-3、50 mg、0.1 mmol)在丙酮(3 mL)中的溶液添加甲基硼酸(60 mg、1 mmol)，接著滴加 0.2 M HCl(2 mL)。將反應混合物在環境溫度攪拌 16 h。減壓蒸發所有揮發物，將殘餘物溶解在乙腈和去離子水中，冷凍乾燥得到固體。藉由 RP prep HPLC 純化產物，得到((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(6-甲氧基吡啶醯胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 4、35 mg)。 $[M-H]^-$:428.4。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H 7.83 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.22-7.14 (m, 4H), 7.11 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.66 (d, 1H), 2.62-2.60 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.57-1.49 (m, 2H)。

實施例 5：((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-(4-甲氧基苯基)丁基)硼酸



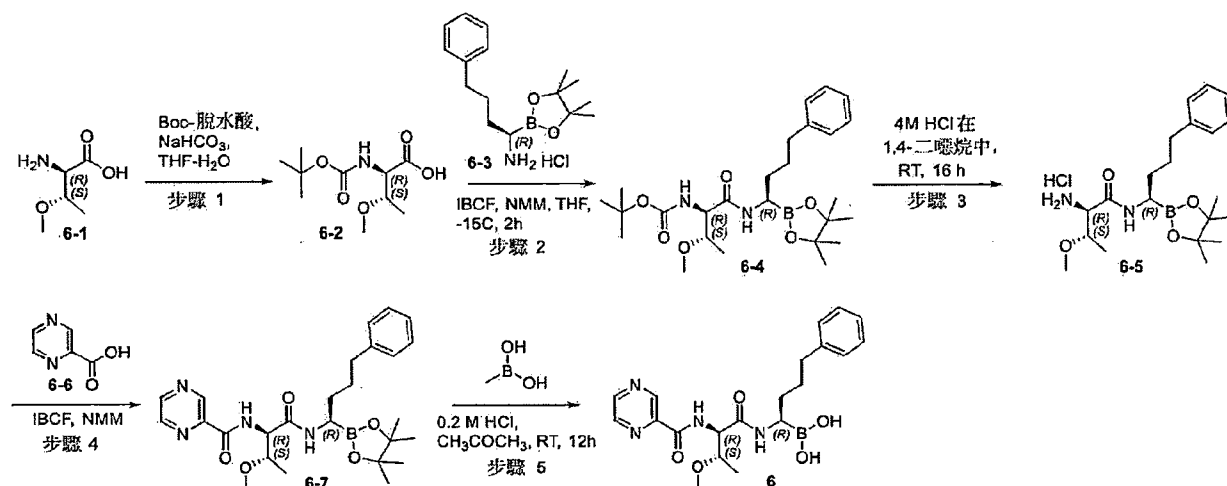
【0145】第三丁基((R)-3-甲氧基-1-(((R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙-2-基)基甲酸酯的合成[步驟 1]: 在-15°C 向 N-(第三丁氧基羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(5-1、142 mg、0.64 mmol)在 THF(6 mL)中的攪拌溶液中添加 IBCF(0.09 mL、0.64 mmol)和 NMM(0.09 mL、0.64 mmol)。將反應混合物在相同溫度下攪拌 30 min。然後在-15°C 將(R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁烷-1-胺鹽酸鹽(5-2、200 mg、0.58 mmol)在 DMF(0.5 mL)中添加到反應混合物中，隨後添加 NMM(0.8 mL、0.58 mmol)。將其逐漸升溫至 0°C 並攪拌 2 h。LCMS 確認所欲產物的形成。將其用飽和的 0.1 M HCl 水溶液中和並用乙酸乙酯萃取。合併的有機層用 5% K₂CO₃ 溶液、水、鹽水洗滌，用 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓蒸發得到第三丁基((R)-3-甲氧基-1-(((R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙-2-基)基甲酸酯(5-3、230 mg)。[M-H]: 505.5

【0146】 (R)-2-胺基-4-N-嗎啉基-4-氧代-N-((S)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丁醯胺鹽酸鹽的合成 [步驟 2]: 在 0°C 將第三丁基((R)-3-甲氧基-1-((R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙-2-基)基甲酸酯(5-3、200 mg、0.4 mmol)在 1,4 二噁烷(2 mL)中的溶液添加到含 4 M HCl 的二噁烷(2.0 mL、8.0 mmol)中。逐漸升溫至 25°C 並攪拌 16 h。TLC 顯示原料完全消耗形成新的極點。減壓除去揮發物得到(R)-2-胺基-4-N-嗎啉基-4-氧代-N-((S)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丁醯胺鹽酸鹽(5-4、170 mg)。粗產物不經純化直接用於下一步驟。[M-H]: 405.3。

【0147】 N-((R)-3-甲氧基-1-((R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 3]: 在-15°C 向吡嗪-2-羧酸(5-5、60 mg、0.4 mmol)在 THF(6 mL)中的攪拌溶液中添加 IBCF(0.06 mL、0.4 mmol)和 NMM(0.06 mL、0.4 mmol)。將反應混合物在相同溫度下攪拌 30 min。接著將(R)-2-胺基-4-N-嗎啉基-4-氧代-N-((S)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丁醯胺鹽酸鹽(5-4、170 mg、0.38 mmol)在 DMF(1 mL)中添加到反應混合物中，隨後添加 NMM (0.05 mL、0.38 mmol)。逐漸升溫至 0°C 並攪拌 2 h。粗反應物的 LCMS 確認所欲產物的形成。將其用飽和的 0.1 M HCl 水溶液中中和並用乙酸乙酯萃取。合併的有機層用 5% K₂CO₃ 溶液、水、鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在減壓下蒸發以提供 N-((R)-3-甲氧基-1-((R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(5-6、180 mg)。[M-H]: 511.4。

【0148】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-(4-甲氧基苯基)丁基)硼酸的合成[步驟 4]: 向 N-((R)-3-甲氧基-1-(((R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(5-6、170 mg、0.3 mmol) 和甲基硼酸(198mg、3.0 mmol) 在丙酮(5 mL)的攪拌溶液中添加 0.2 M HCl(5 mL)，並將反應混合物在 RT 攪拌過夜。TLC 和 LCMS 顯示起始材料完全轉化並形成新的極點。揮發物蒸發，粗物質藉由 RPprep HPLC 純化和凍乾得到((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-(4-甲氧基苯基)丁基)硼酸(化合物 5，20 mg)。[M-H]⁻: 429.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.23 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 4.98 (t, 1H), 3.89-3.72 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.64 (t, 1H), 2.55-2.50 (m, 2H), 1.63-1.43 (m, 4H)。

實施例 6: N-((R)-5-N-嗎啉基-1,5-二氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)戊-2-基)吡嗪-2-羧醯胺



【0149】 N-(第三丁氧基羰基)-O-甲基-D-蘇胺酸的合成[步驟 1]: 在 0°C 向 O-甲基-D-蘇胺酸(6-1、500 mg、3.8 mmol)在 THF(30 mL)和水(30 mL) 中的攪拌溶液中添加 NaHCO₃(950 mg、11 mmol)，隨後添加 Boc-脫水酸

(1.3 mL、5.6 mmol)，接著將反應混合物在 RT 攪拌 18 h。將反應藉由 KHSO_4 溶液淬滅至 $\text{pH}=4$ 並用 EtOAc 萃取。蒸發有機溶劑以提供 N-(第三丁氧羰基)-O-甲基-D-蘇胺酸(6-2、850 mg)為粗產物，其直接轉至下一步驟。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.26 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.20 (d, 3H)。

【0150】 第三丁基((2R,3S)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2)-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丁烷-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 2]：向 N-(第三丁氧羰基)-O-甲基-D-蘇胺酸(6-2、180 mg、0.8 mmol)在 THF(4 mL)中的攪拌溶液中添加 IBCF(0.1 mL、0.6 mmol)和 NMM(0.1 mL、0.7 mmol)在 -15°C 。將反應混合物在相同溫度下攪拌 30 min。在 -15°C 將(R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2)-二氧硼雜戊環-2-基)丁烷-1-胺鹽酸鹽(6-3、200 mg、0.6 mmol)在 DMF(2 mL)中添加到反應混合物中，隨後添加 NMM(0.1 mL、0.6 mmol)。將其逐漸升溫至 0°C 並攪拌 2 h。粗反應物的 LCMS 確認所欲產物的形成。將其用飽和的 0.1 M HCl 水溶液中中和並用乙酸乙酯萃取。合併的有機層用 5% K_2CO_3 溶液、水、鹽水洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥、過濾並減壓蒸發，得到第三丁基((2R,3S)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2)-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丁烷-2-基)胺基甲酸酯(6-4、300 mg)。粗產物不經進一步純化直接使用。[M-H]：489。

【0151】 (2R,3S)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2)-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丁醯胺的合成[步驟 3]：在 0°C 向第三丁基((2R,3S)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2)-二氧硼

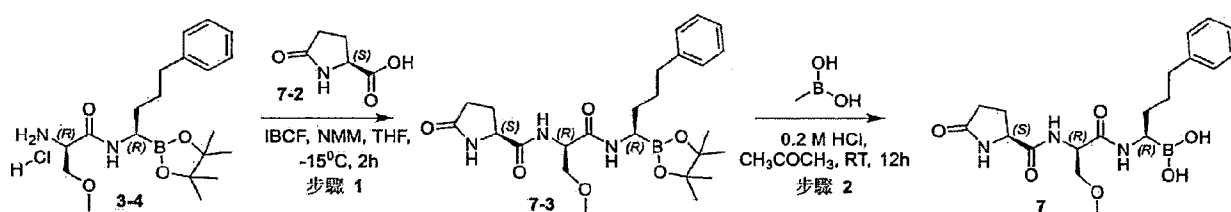
雜戊環-2-基)丁基)胺基)丁烷-2-基)胺基甲酸酯(6-4、300 mg、0.6 mmol)在1,4-二噁烷(6 mL)中的溶液中添加4 M HCl 在1,4-二噁烷(2.5 mL、9 mmol)中。逐漸升溫至25°C並攪拌16 h。TLC顯示原料完全消耗形成新的極點。減壓除去揮發物得到(2R,3S)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丁醯胺(6-5、200 mg)。粗產物不經純化直接用於下一步驟。[M-H]: 389。

【0152】 N-((2R,3S)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-)二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丁烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成
[步驟 4]: 在-15°C於氬氣氛下向吡嗪-2-甲酸(6-6、76 mg、0.6 mmol)在THF(5 mL)中的攪拌溶液中添加IBCF(0.1 mL、0.5 mmol),隨後添加NMM(0.1 mL、0.5 mmol),並攪拌45 min。將(2R,3S)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丁醯胺(6-5、200 mg、0.5 mmol)和隨後為NMM(0.1 mL、0.5 mmol)添加其中,並攪拌2 h。將反應用水淬滅並用EtOAc稀釋。收集有機層並依次用0.1 M HCl水溶液、5% K₂CO₃水溶液、水和鹽水洗滌,經無水Na₂SO₄乾燥並減壓濃縮得到粗物質,藉由prep HPLC純化並凍乾得到N-((2R,3S)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-)二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丁烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(6-7、100 mg)。[M-H]: 495.3。

【0153】 N-((R)-5-N-嗎啉基-1,5-二氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)戊-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成
[步驟 5]: 向N-((2R,3S)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-)二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丁烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(6-7, 80

mg、0.2 mmol) 和甲基硼酸(96 mg、1.6 mmol)在丙酮(4 mL)中的攪拌溶液添加 0.2 M HCl(4.0 mL)並將反應混合物在 RT 攪拌過夜。TLC 和 LCMS 顯示起始材料完全轉化並形成新的極點。蒸發揮發物，將殘餘物重新溶解在丙酮和去離子水中，冷凍乾燥得到粗產物。粗物質藉由 prep HPLC 純化並凍乾，得到((R)-1-((2R,3S)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丁醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 6、40 mg)。[M-H]⁻: 413。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.25 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 4H), 7.14-7.08 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.65-2.57 (m, 4H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.61-1.45 (m, 2H), 1.22 (d, 3H)。

實施例 7: ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-((S)-5-氧代吡咯啉-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸

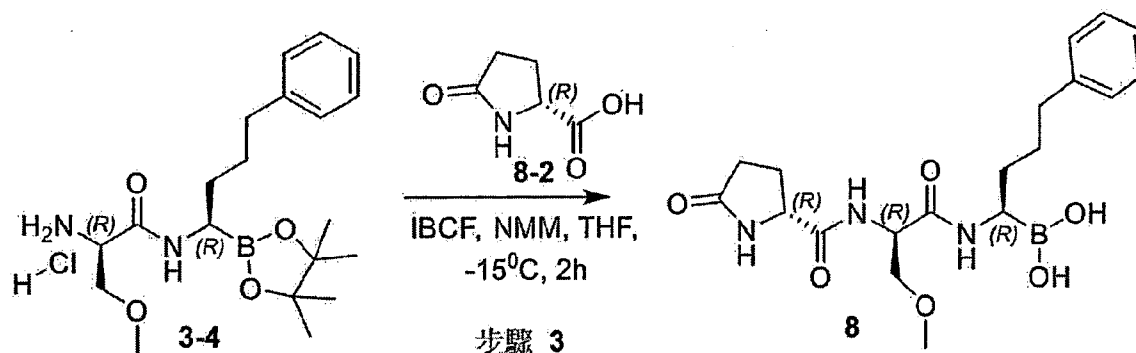


【0154】 (S)-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)-5-氧代吡咯啉-2-羧醯胺的合成[步驟 1]:在-15°C向(S)-5-氧代吡咯啉-2-甲酸(7-2、103 mg、0.8 mmol)在 THF(5 mL)中的攪拌溶液中添加 IBCF(0.08 mL、0.7 mmol)和 NMM(0.09 mL、0.8 mmol)。將反應混合物在相同溫度下攪拌 30 min。在相同條件下，將在 DMF(0.2 mL)和 NMM(0.08 mL、0.7 mmol)中的(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(3-4、300 mg、0.7 mmol)添加到反應混合物中。將反應混合物逐漸升

溫至 0°C 並攪拌 2 h。將反應混合物用飽和的 0.1 M HCl 水溶液中中和並用乙酸乙酯萃取。合併的有機層用 5% K₂CO₃ 溶液、水、鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓蒸發。有機相的 LCMS 未顯示出所需的質量峰，但水相顯示出相應硼酸的質量。粗物質藉由 prep HPLC 純化並凍乾，得到(S)-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-羧醯胺(7-3、110 mg)。[M-H]⁻: 486.3。

【0155】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-((S)-5-氧代吡咯啉-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[步驟 2]：向(S)-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-羧醯胺(7-3、47 mg、0.08 mmol)和甲基硼酸(47 mg、0.8 mmol)在丙酮(5 mL)中的攪拌溶液添加 0.2 M HCl(5.0 mL)並將反應混合物在 RT 攪拌過夜。蒸發揮發物並將殘餘物溶解於丙酮和去離子水中並冷凍乾燥以獲得粗產物。粗物質藉由 prep HPLC 純化並凍乾，得到((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-((S)-5-氧代吡咯啉-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 7、31 mg)。[M-H]⁻: 404.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.24-7.10 (m, 5H), 4.75 (t, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.64-2.59 (m, 3H), 2.42-2.28 (m, 4H), 2.05(brs, 1H), 1.68-1.45 (m, 4H)。

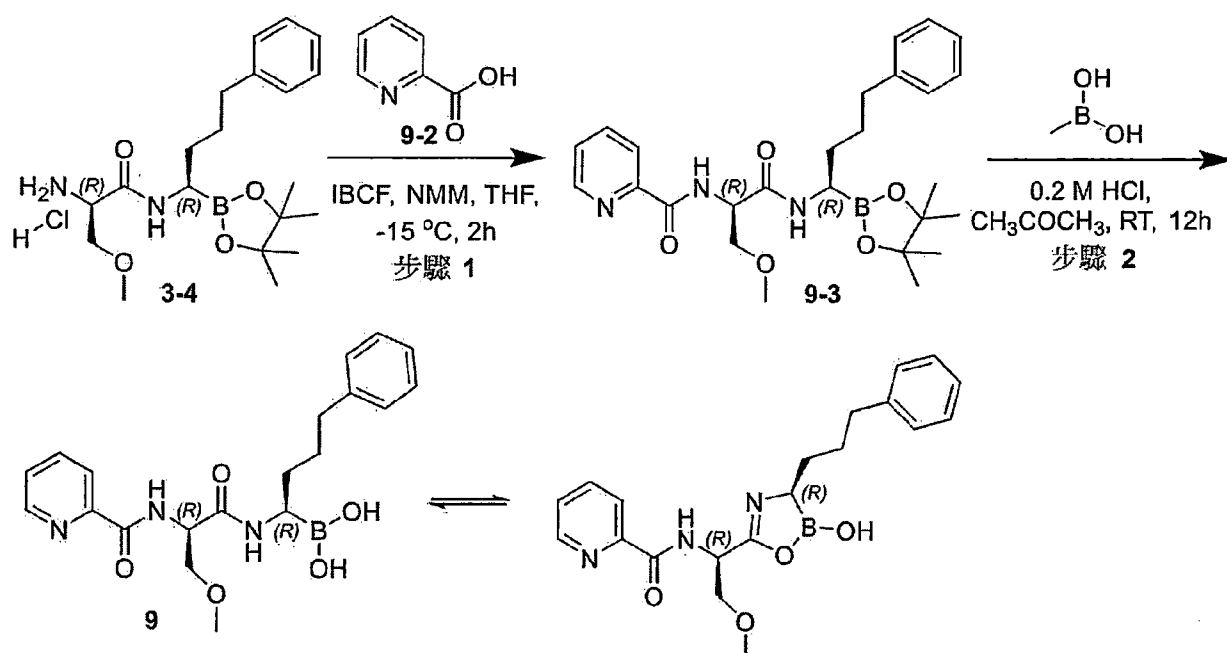
實施例 8：((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-((R)-5-氧代吡咯啉-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成



【0156】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-((R)-5-氧代吡咯啉-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[步驟 3]：在 -15°C 向(R)-5-氧代吡咯啉-2-甲酸(8-2、34 mg、0.3 mmol)在 THF(5 mL)中的攪拌溶液中添加 IBCF(0.03 mL、0.2 mmol)和 NMM(0.03 mL、0.3 mmol)。將反應混合物在相同溫度下攪拌 30 min。在相同條件下，將在 DMF(0.5 mL)中的(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(3-4、100 mg、0.24 mmol)添加到反應混合物中，隨後添加 NMM(0.03 mL、0.24 mmol)。逐漸升溫至 0°C 並攪拌 2 h。將其用飽和的 0.1 M HCl 水溶液中和並用乙酸乙酯萃取。合併的有機層用 5% K_2CO_3 溶液、水、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並減壓蒸發。水相的 LCMS 顯示相應的硼酸質量峰有機層不包含任何期望的質量峰。將含水部分凍乾並藉由 prep HPLC 純化和凍乾以直接提供((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-((R)-5-氧代吡咯啉-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 8、15 mg)。[M-H]⁻: 404.3。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.24-7.10 (m, 5H), 4.76 (t, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.66-2.58 (m, 3H), 2.42-2.27 (m, 4H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.68-1.47 (m, 4H)。

實施例 9 :((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡啶醯胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)

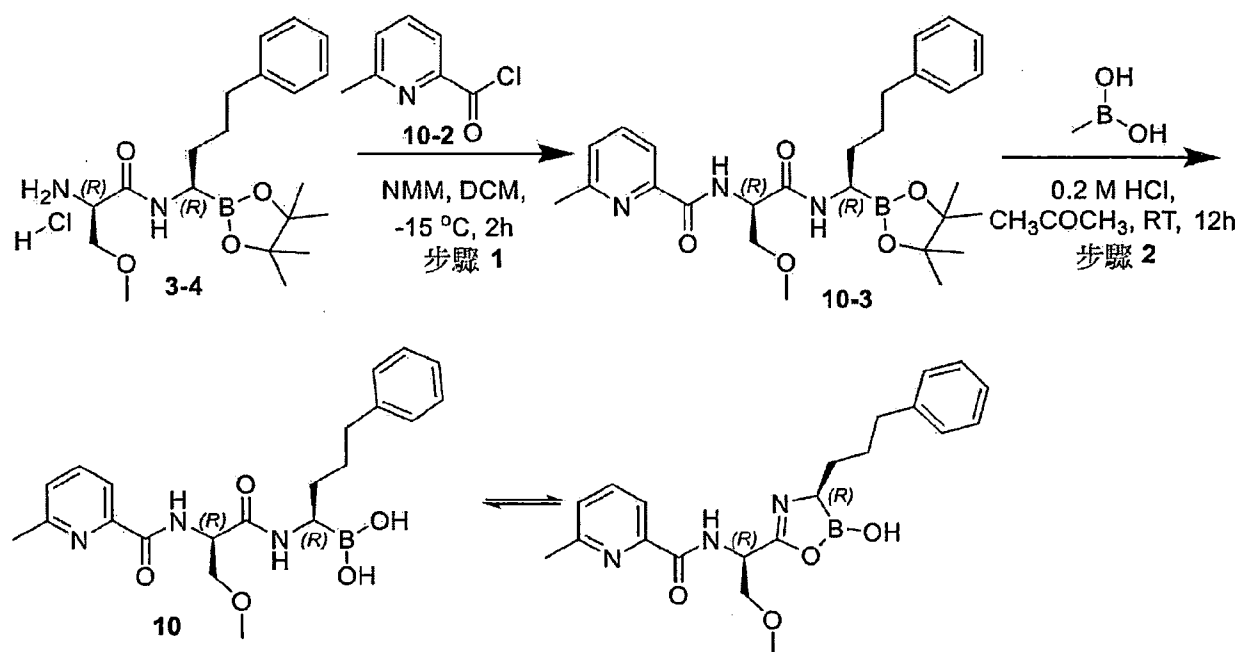
硼酸 PZL-1780



【0157】 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)吡啶羧醯胺的合成[步驟 1]：在-15°C向吡啶甲酸(9-2、120 mg、1 mmol)在 THF(10 mL)中的攪拌溶液添加 NMM(0.1 mL、0.8 mmol)、IBCF(0.1 mL、0.8 mmol)，並將反應混合物在該溫度下攪拌 30 min。接著將(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽 (3-4、300 mg、0.7 mmol)和 NMM(0.1 mL、0.8 mmol)添加，並將反應混合物在 RT 攪拌 2 h。反應完成後(藉由 TLC 和 LC-MS 監測)，將反應混合物用 EtOAc 稀釋，隨後用 0.1 M HCl、5% K₂CO₃、水和鹽水洗滌。有機相經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並蒸發得到棕色膠狀物。粗產物藉由 RP prep HPLC 純化，沖提液凍乾得到 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)吡啶甲醯胺(9-3、60 mg)。[M-H]⁻: 480.4。

【0158】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡啶醯胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[步驟 2]: 向 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)吡啶甲醯胺(9-3、60 mg、0.1 mmol)在丙酮(3 mL)中的溶液添加甲基硼酸(75 mg、1.2 mmol), 隨後滴加 0.2 M HCl(3 mL)。將反應混合物在 RT 攪拌過夜。在 RT 蒸發所有揮發物。將粗產物重新溶解在乙腈和去離子水中並冷凍乾燥以獲得固體。藉由 RP prep HPLC 純化粗製固體並凍乾, 得到((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡啶醯胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 9、24 mg)。[M-H]: 398.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + 2 滴 D₂O) δ 8.64 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.13 (t, 3H), 4.64 (t, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.20 (s, 1H), 2.55-2.53 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 4H)。分析資料表明最終化合物與氧硼雜戊環衍生物處於平衡狀態。

實施例 10 :((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(6-甲基吡啶醯胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸

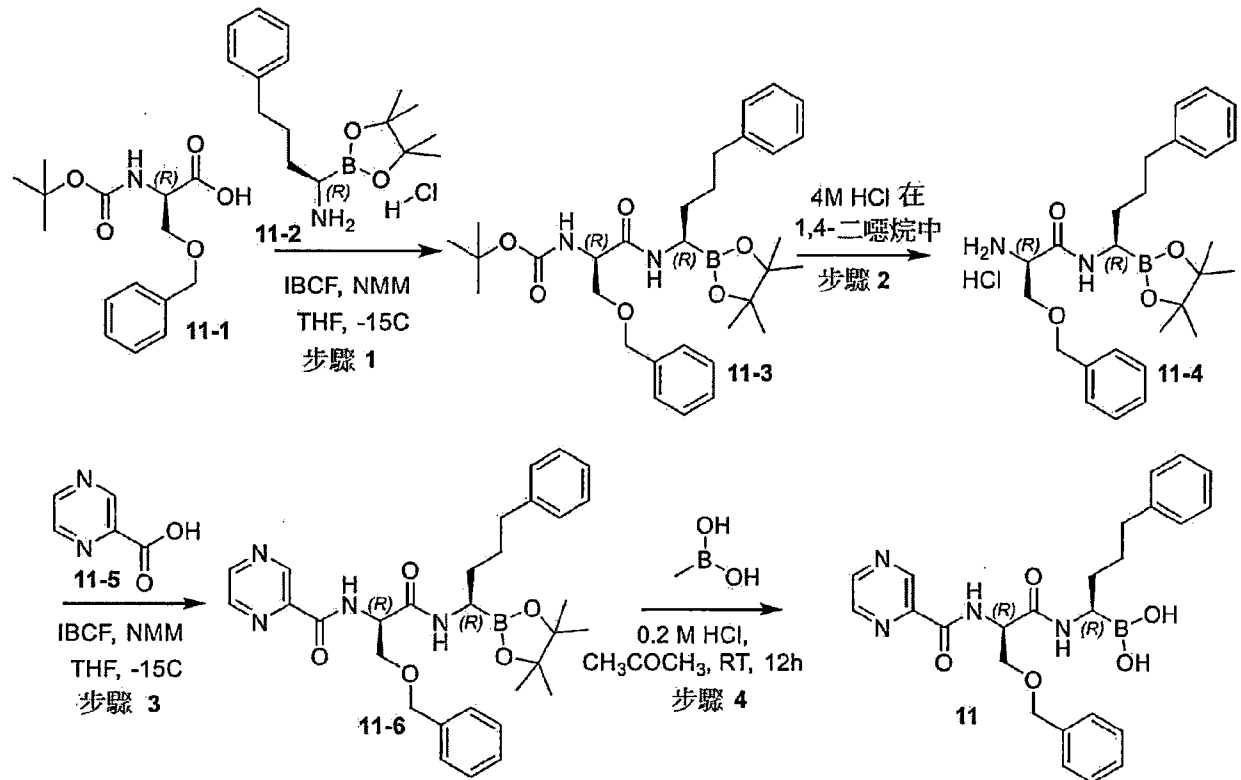


【0159】 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)-6-甲基吡啶羧醯胺的合成[步驟 1]：在-15°C 向(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(3-4、300 mg、0.7 mmol)在DCM(10 mL)的攪拌溶液中添加NMM(0.1 mL、0.7 mmol)並將反應混合物在該溫度攪拌 10 min。向上述溶液中添加 6-甲基吡啶甲醯氯(10-2、110 mg、0.7 mmol)並將反應混合物在 RT 攪拌 2 h。反應完成後(藉由 LCMS 監測)，將反應混合物用 DCM 稀釋並用水和鹽水洗滌。有機相經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並蒸發以獲得粗產物。粗產物藉由 RP PREP-HPLC 純化，得到 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)-6-甲基吡啶甲醯胺(10-3、35 mg)。[M-H]: 494.3。

【0160】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(6-甲基吡啶醯胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[步驟 2]：向 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)-6-甲基吡啶甲醯胺(10-3、45 mg、0.09 mmol)在丙酮(2 mL)中的溶液添加甲基硼酸(54 mg、0.9 mmol)，隨後滴加 0.2 M HCl(2 mL)。將反應混合物在 RT 攪拌過夜。在 RT 蒸發所有揮發物。將粗產物再溶解於乙腈和去離子水中並冷凍乾燥以獲得((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(6-甲基吡啶醯胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 10、20 mg)。[M-H]: 412.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.39-8.34 (m, 0.5 H), 8.08-8.00 (m, 0.5 H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.22-7.08 (m, 4H), 6.95-6.93 (m, 1H), 3.89-3.73 (m, 3H), 3.38 (s, 3H),

2.69-2.60 (m, 5H), 2.57 (s, 1H), 1.68-1.66 (m, 2H), 1.54-1.48 (m, 2H)。分析資料表明最終化合物與氧硼雜戊環衍生物處於平衡狀態。

實施例 11：((R)-1-((R)-3-(苄氧基)-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸



【0161】第三丁基((R)-3-(苄氧基)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2)-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯的合成
 [步驟 1]：在-15°C向 O-苄基-N-(第三丁氧羰基)-D-絲胺酸(11-1、520 mg、1.8 mmol)在 THF(8 mL)中的攪拌溶液中添加 IBCF(0.24 mL、1.8 mmol)和 NMM(0.24 mL、1.8 mmol)。將反應混合物在相同溫度下攪拌 30 min。接著在-15°C將(R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊烷-2-基)丁烷-1-胺鹽酸鹽 (11-2、500 mg、1.6 mmol)在 DMF(1 mL)和 NMM(0.21 mL、1.6 mmol)中添加到反應混合物中。將反應逐漸升溫至 0°C 並攪拌 2 h。粗反應

物的 LCMS 確認所欲產物的形成。將反應用飽和的 0.1 M HCl 水溶液中中和並用乙酸乙酯萃取。合併的有機層用 5% K₂CO₃ 溶液、水、鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓蒸發，得到第三丁基((R)-3-(苄氧基)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2)-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(11-3、600 mg)。[M-H]: 551.5。

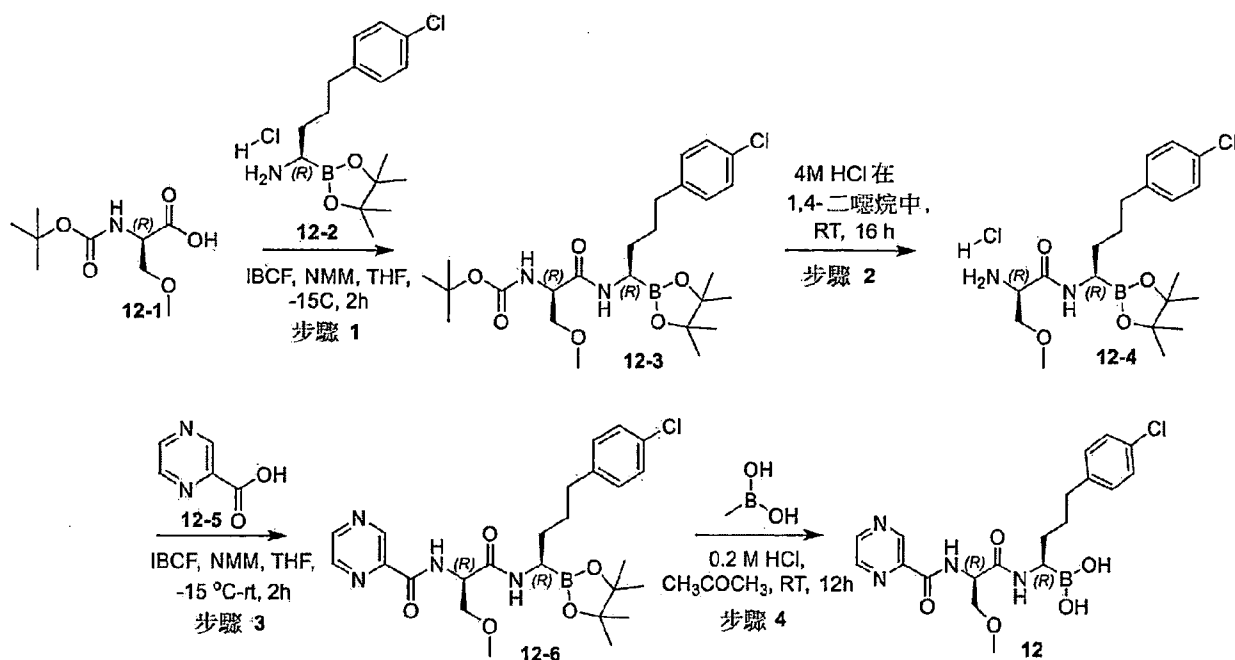
【0162】 (R)-2-胺基-3-(苄氧基)-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 2]: 在 0°C 將第三丁基((R)-3-(苄氧基)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2)-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(11-3、200 mg、0.36 mmol) 在 1,4 二噁烷(2 mL)中的溶液添加含 4 M HCl 的二噁烷(2.0 mL、8.0 mmol) 中。將反應逐漸升溫至 25°C 並攪拌 16 h。TLC 顯示起始材料完全消耗。減壓除去揮發物得到(R)-2-胺基-3-(苄氧基)-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(11-4、180 mg)。粗產物不經純化直接用於下一步驟。[M-H]: 451.4(硼酸酯)以及[M-H]: 369.3(硼酸)。

【0163】 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 3]: 在-15°C 向吡嗪-2-羧酸(11-5、56 mg、0.45 mmol)在 THF(6 mL)中的攪拌溶液中添加 IBCF(0.06 mL、0.45 mmol)和 NMM(0.06 mL、0.45 mmol)。將反應混合物在相同溫度下攪拌 30 min，接著向反應混合物中添加(R)-2-胺基-3-(苄氧基)-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(11-4、200 mg、0.4 mmol)在 DMF(1 mL)和 NMM(0.05 mL、0.4 mmol)中。將混合物逐漸升溫至 0°C 並攪拌 2 h。粗反應物的 LCMS

確認所欲產物的形成。將反應混合物用飽和的 0.1 M HCl 水溶液中中和並用乙酸乙酯萃取。合併的有機層用 5% K₂CO₃ 溶液、水、鹽水洗滌，用 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓蒸發得到 N-((R)-3-甲氧基-1-(((R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(11-6、180 mg)。[M-H]⁻: 557.2。

【0164】 ((R)-1-((R)-3-(苄氧基)-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[步驟 4]: 向 N-((R)-3-甲氧基-1-(((R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺 (11-6、200 mg、0.36 mmol) 和甲基硼酸(214 mg、3.6 mmol) 在丙酮(5 mL) 中的攪拌溶液添加 0.2 M HCl(5 mL) 並將反應混合物在 RT 攪拌過夜。TLC 和 LCMS 顯示起始材料完全轉化並形成新的極點。揮發物蒸發，粗物質藉由 RP prep HPLC 純化和凍乾純化，得到((R)-1-((R)-3-(苄氧基)-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 11、30 mg)。[M-H]⁻: 475.3。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.22 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 5H), 7.21-7.09 (m, 5H), 5.01 (t, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 2.66-2.54 (m, 3H), 1.67-1.47 (m, 4H)。

實施例 12: ((R)-4-(4-氯苯基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丁基)硼酸



【0165】第三丁基((R)-1-(((R)-4-(4-氯苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 1]：在-15°C向(N-(第三丁氧羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(12-1、349 mg、1.6 mmol)在 THF(8 mL)中的攪拌溶液中添加 IBCF(0.2 mL、1.6 mmol)，隨後添加 NMM(0.2 mL、1.6 mmol)並攪拌 30 min。在-15°C將(R)-4-(4-氯苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁烷-1-胺鹽酸鹽(12-2、500 mg、1.44 mmol)在 DMF(1 mL)中的溶液添加到其中，隨後添加 NMM(0.2 mL、1.44 mmol)。逐漸升溫至 0°C 並攪拌 2 h。粗反應物質的 LCMS 確認所欲產物的形成。用飽和的 0.1 M HCl 水溶液中中和並用乙酸乙酯萃取。合併的有機層用 5% K₂CO₃ 溶液、水和鹽水，經 Na₂SO₄ 乾燥並減壓蒸發得到粗產物第三丁基((R)-2-(((R)-4-(4-氯苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)吡咯啶-1-羧酸酯(12-3、500 mg)。[M-H]: 509.1。

【0166】(R)-2-胺基-N-((R)-4-(4-氯苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 2]：在 0°C 將第

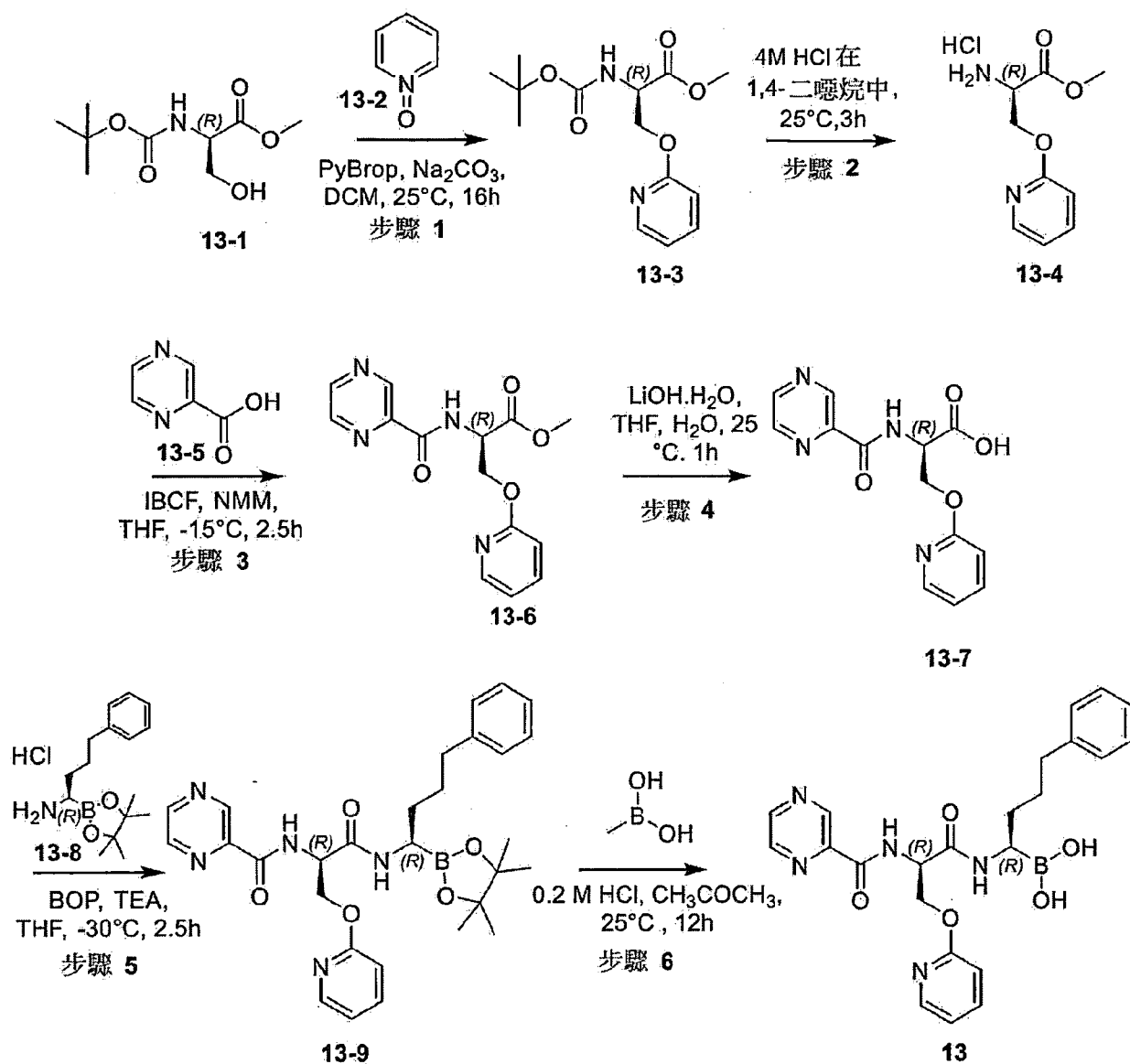
三丁基((R)-2-(((R)-4-(4-苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺甲醯基)吡咯啉-1-羧酸酯(12-3、500 mg、0.97 mmol)在 1,4-二噁烷(6 mL)中的溶液添加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷(5 mL)中。逐漸升溫至 25°C 並攪拌 16 h。TLC 顯示原料完全消耗形成新的極點。減壓除去揮發物得到粗產物(R)-2-胺基-N-((R)-4-(4-氯苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(12-4、400 mg)。[M-H]⁻: 409.4。

【0167】 N-((R)-1-(((R)-4-(4-氯苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 3]: 在-15°C 向吡嗪-2-甲酸(12-5、153 mg、1.12 mmol)在 THF(10 mL)中的攪拌溶液添加 IBCF(0.16 mL、1.12 mmol)和 NMM(0.16 mL、1.12 mmol)並攪拌 30 min。將(R)-2-胺基-N-((R)-4-(4-氯苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(12-4、500 mg、1 mmol)在的 DMF(1 mL)中的溶液添加到其中，隨後添加 NMM(0.15 mL、1 mmol)。逐漸升溫至 0°C 並攪拌 2 h。粗反應物的 LCMS 確認所欲產物的形成。將其用飽和的 0.1 M HCl 水溶液中和並用乙酸乙酯萃取(三次)。合併的有機層用 5% K₂CO₃ 溶液、水和鹽水洗滌，用 Na₂SO₄ 乾燥並減壓蒸發得到粗產物 N-((R)-1-(((R)-4-(4-氯苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(12-6、450 mg)。[M-H]⁻: 515.4。

【0168】 ((R)-4-(4-氯苯基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丁基)硼酸的合成[步驟 4]: 向 N-((R)-1-(((R)-4-(4-氯苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡

嗪-2-羧醯胺(12-6、430 mg、0.83 mmol)和甲基硼酸(500 mg、8.3 mmol)在丙酮溶液(5 mL)中的攪拌溶液添加 0.2 M HCl(5 mL) 並在 25°C 攪拌 16 h。TLC 和 LCMS 顯示起始材料完全轉化並形成新的極點。揮發物蒸發，粗物質藉由 prep HPLC 純化和凍乾得到((R)-4-(4-氯苯基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丁基)硼酸(化合物 12、60 mg)。[M-H]⁻: 433。4. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.23 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.70 (t, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 4.98 (t, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.65-2.55 (m, 3H), 1.67-1.44 (m, 4H)。

實施例 13 :((R)-4-苯基-1-((R)-2-(吡嗪-2-羧胺基)-3-(吡啶-2-基氧基)丙醯胺基)丁基)硼酸



【0169】 N-(第三丁氧基羰基)-O-(吡啶-2-基)-D-絲胺酸甲酯的合成[步驟 1]：向(2R)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3-羥基-丙酸甲酯(13-1、6.9g、31.5 mmol)在 DCM(15 mL)中的溶液添加 Na_2CO_3 (6.8 g、21.0 mmol)和 4Å 分子篩(250 mg)。將吡啶 1-氧化物(13-2、3 g、31.5 mmol)添加到其中，隨後添加 PyBrop(6.8 g、14.7 mmol)，並在 RT 攪拌 18 h。藉由 TLC 監測反應。在減壓下移除揮發物且藉由管柱層析純化粗產物以提供 N-(第三丁氧基羰基)-O-(吡啶-2-基)-D-絲胺酸甲酯(13-3、1 g)。 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 297.2。 $^1\text{H NMR}$ (400

MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.55-4.36 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。

【0170】 O-(吡啶-2-基)-D-絲胺酸甲酯的合成[步驟 2]：在惰性氣氛於冰冷條件下將 N-(第三丁氧羰基)-O-(吡啶-2-基)-D-絲胺酸甲酯(13-3、1g、3.3 mmol)在 1,4-二噁烷(5 mL)中的溶液滴加 4 M HCl 在二噁烷中的溶液(8 mL、33.7 mmol)並在 25°C 下攪拌 3 h。藉由 TLC 監測反應。在減壓下除去揮發物以獲得粗製的 O-(吡啶-2-基)-D-絲胺酸甲酯(13-4、700 mg)。 $[M+H]^+$ ：197.0。

【0171】 N-(吡嗪-2-羰基)-O-(吡啶-2-基)-D-絲胺酸甲酯的合成[步驟 3]：在-15°C 下將吡嗪-2-羧酸(13-5、696 mg、5.6 mmol)在 THF(5 mL)中的溶液添加 IBCF(0.7 mL、5.6 mmol)，隨後添加 NMM(0.6 mL、5.6 mmol)並攪拌 30 min。滴加 O-(吡啶-2-基)-D-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(13-4、1.2g、5.1 mmol)在 THF(4 mL)和 DMF(2 mL)中的溶液，隨後滴加 NMM(0.5 mL、5.1 mmol)。逐漸升溫至 0°C 並攪拌 2 h。藉由 LCMS 監測反應。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，並用 0.1(N)HCl(兩次)、5% K_2CO_3 水溶液(兩次)、水(兩次)和鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮壓力。粗產物藉由管柱層析純化，得到 N-(吡嗪-2-羰基)-O-(吡啶-2-基)-D-絲胺酸甲酯(13-6、400 mg)。 $[M+H]^+$ ：303.0。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.15-5.13 (m, 1H), 4.86-4.71 (m, 2H), 3.79 (s, 3H)。

【0172】 N-(吡嗪-2-羰基)-O-(吡啶-2-基)-D-絲胺酸的合成[步驟 4]：在 0°C 向 N-(吡嗪-2-羰基)-O-(吡啶-2-基)-D-絲胺酸甲酯(13-6、393 mg、1.3

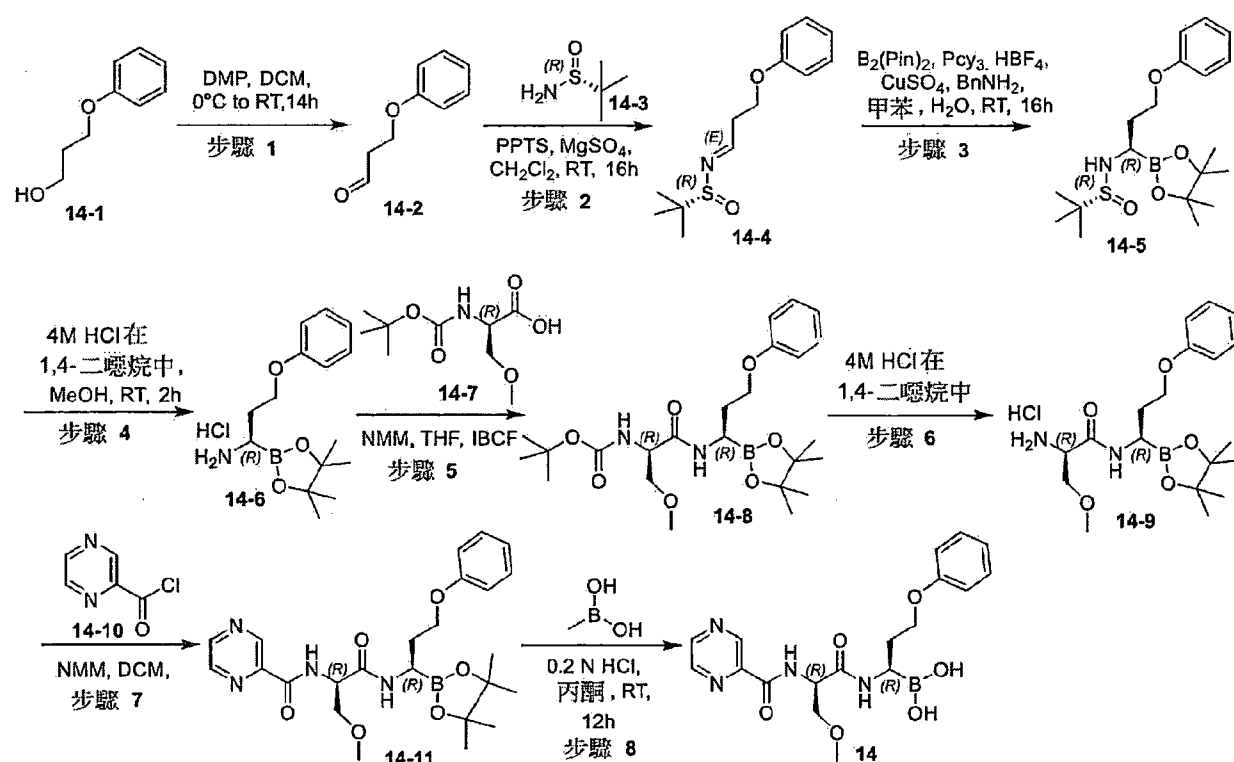
mmol)在 THF(5 mL)和水(1 mL)中的溶液添加 LiOH.H₂O(55 mg、1.3 mmol)並在 25°C 攪拌 1 h。藉由 LCMS 監測反應。將所得混合物真空濃縮，用水稀釋以及用 0.2 M HCl(pH : 3)酸化並凍乾。粗產物藉由 prep HPLC 純化得到 N-(吡嗪-2-羰基)-O-(吡啶-2-基)-D-絲胺酸(13-7、50 mg)。 $[M+H]^+$: 289.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.74-8.73 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09-8.08 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.40 (bs, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.24-4.23 (m, 1H)。

【0173】 N-((R)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊烷-2-基)丁基)胺基)-3-(吡啶-2-基氧基)丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 5]: 在 -30°C 向 N-(吡嗪-2-羰基)-O-(吡啶-2-基)-D-絲胺酸(13-7、41 mg、0.14 mmol)在 THF(2 mL)中的溶液添加 TEA(0.05 mL、0.38 mmol)並攪拌 30 min。添加(1R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊烷-2-基)1-丁胺鹽酸鹽(13-8、40 mg、0.12 mmol)在 THF(1 mL)中的溶液，接著添加 BOP(85 mg、0.2 mmol)並攪拌 2 h。藉由 LCMS 監測反應。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用 5% K₂CO₃ 溶液和水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮。將粗產物藉由 prep HPLC 純化並凍乾以提供 N-((R)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊烷-2-基)丁基)胺基)-3-(吡啶-2-基氧基)丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(13-9、30 mg)。 $[M-H]^-$: 544.4。

【0174】 ((R)-4-苯基-1-((R)-2-(吡嗪-2-羧胺基)-3-(吡啶-2-基氧基)丙醯胺基)丁基)硼酸的合成[步驟 6]: 將 N-((R)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊烷-2-基)丁基)胺基)-3-(吡啶-2-基氧基)丙

-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(13-9、25 mg、0.04 mmol)和甲基硼酸(27 mg、0.45 mmol)的混合物溶解在丙酮(1 mL)和 0.2 M HCl(1 mL) 中，並在 25°C 攪拌 16 h。藉由 LCMS 監測反應。揮發物蒸發，粗產物藉由 prep HPLC 純化，得到((R)-4-苯基-1-((R)-2-(吡嗪-2-羧胺基)-3-(吡啶-2-基氧基)丙醯胺基)丁基)硼酸(化合物 13、10 mg)。[M-H]⁻: 462.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.23 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.20-8.19 (m, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.22-7.00 (m, 5H), 6.99 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.18 (t, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.69-2.54 (m, 3H), 1.63-1.28 (m, 5H)。

實施例 14：((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸



【0175】3-苯氧基丙醛的合成[步驟 1]：在 0°C 向 3-苯氧基丙-1-醇(14-1、2 g、13.1 mmol)在 DCM(50 mL)中的攪拌溶液添加 DMP(8.36 g、19.7 mmol)並在 RT 攪拌 16 h。藉由 TLC 和 LCMS 監測反應。將反應混合物藉

由矽藻土墊過濾並用 DCM 洗滌(兩次)。合併的濾液用飽和 NaHCO_3 水溶液和鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並減壓濃縮。藉由快速管柱層析純化粗產物以提供 3-苯氧基丙醛(14-2、1.4g)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (s, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 6.97-6.94 (t, 1H), 6.90-6.81 (d, 2H), 4.32-4.29 (t, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H)。

【0176】 (R,E)-2-甲基-N-(3-苯氧基亞丙基)丙烷-2-亞磺醯胺的合成[步驟 2]：向(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(14-3、1.1 g、9.08 mmol)在 DCM(10 mL)中的溶液，在氬氣氣氛下添加 PPTS(114 mg、0.45 mmol)、 MgSO_4 (5.46 g、45.4 mmol)，隨後在冰冷條件下添加 3-苯氧基丙醛(14-2、1.5g、9.98 mmol)在 DCM(5 mL)中，並在環境溫度攪拌 16 h。藉由 TLC 和 LCMS 監測反應。反應混合物藉由矽藻土墊過濾，用 EtOAc 洗滌該矽藻土墊。減壓濃縮合併的濾液。粗產物藉由 combiflash 層析純化，得到(R,E)-2-甲基-N-(3-苯氧基亞丙基)丙烷-2-亞磺醯胺(14-4、1.4 g) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 254.2。

【0177】 (R)-2-甲基-N-((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊烷-2-基)丙基)丙烷-2-亞磺醯胺的合成[步驟 3]：向 $\text{PCy}_3\cdot\text{HBF}_4$ (35 mg、0.09 mmol)在甲苯(6 mL)中的溶液添加 $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (39 mg、0.16 mmol)在 1.6 mL 水中的溶液，隨後在 RT 和氬氣氛下添加苄胺(0.034 mL、0.32 mmol)，並在 RT 劇烈攪拌 30 min。在 0°C 將(R,E)-2-甲基-N-(3-苯氧基亞丙基)丙烷-2-亞磺醯胺(14-4、800 mg、3.16 mmol)在甲苯(10 mL)中的溶液添加到其中，隨後添加 $\text{B}_2(\text{Pin})_2$ (1.6g、6.32 mmol)並在 RT 攪拌 16 h。藉由 LCMS 監測反應。藉由去活化矽膠的小墊過濾反應物質。墊用 EtOAc 洗滌。將合併的濾液在 30°C 減壓濃縮，並使用去活化二氧化矽純化粗產物，以提供(R)-

2-甲基-N-((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊烷-2-基)丙基)丙烷-2-亞磺醯胺(14-5, 500 mg)。[M-H]⁻: 380.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.26-7.22 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 3H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.20 (s, 12H)。

【0178】(R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙-1-胺鹽酸鹽的合成[步驟 4]: 在冰冷條件下, 向(R)-2-甲基-N-((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊烷-2-基)丙基)丙烷-2-亞磺醯胺(14-5, 500 mg, 1.3 mmol)在 1,4-二噁烷(5 mL)中的溶液添加 MeOH(0.52 mL, 13.1 mmol)和 1,4-二噁烷(0.5 mL)中的 4 M HCl 並在 RT 攪拌 2h。藉由 LCMS 監測反應。減壓除去揮發物並凍乾得到(R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)丙-1-胺鹽酸鹽(14-6, 250 mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.29-7.25 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 2H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 1.32-1.18 (m, 6H)。

【0179】第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 5]: 在-15°C 向 N-(第三丁氧羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(14-7, 596 mg, 2.7 mmol)在 THF(5 mL)中的攪拌溶液添加 IBCF(0.4 mL, 2.9 mmol)和 NMM(0.4 mL, 2.97 mmol)並攪拌 30 min。將(R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)丙-1-胺鹽酸鹽(14-6, 775 mg, 2.47 mmol)在 THF(2 mL)中的溶液滴加到其中, 隨後滴加 NMM(0.4 mL, 2.9 mmol), 並在 0°C 攪拌 2h。藉由 LCMS 監測反應。在 30°C 將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用 0.1 M HCl 溶液(兩次)、10% K₂CO₃ 水溶液(兩次)、水(兩次)和鹽水洗滌, 經無

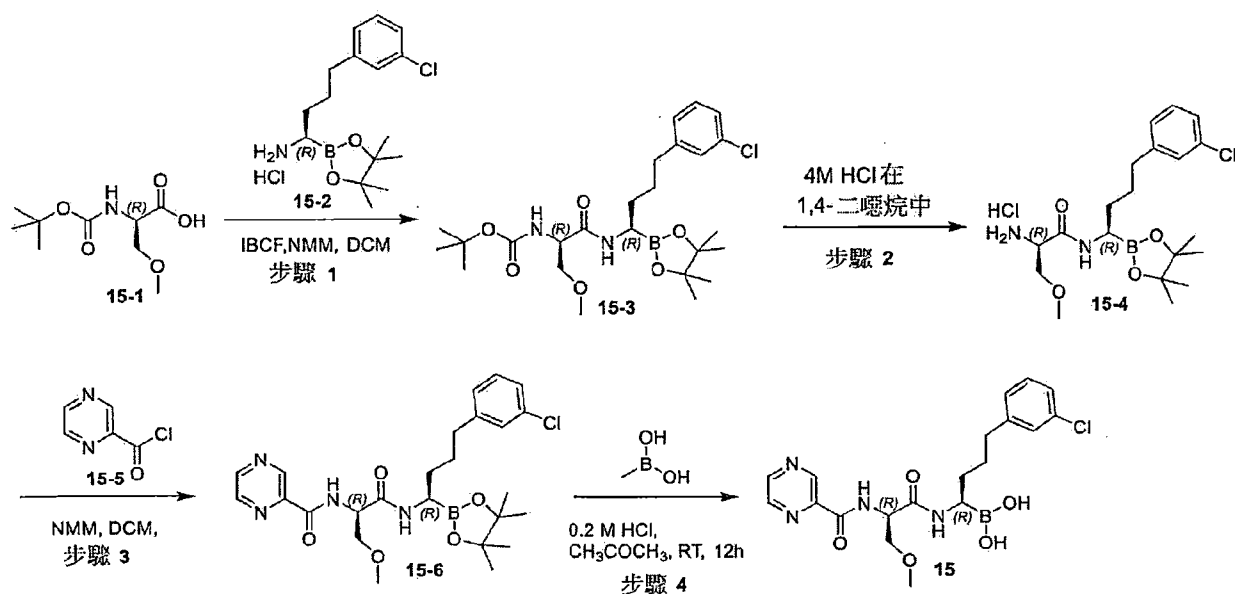
水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，得到第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(14-8、900 mg)。[M-H]⁻: 477.4。

【0180】 (R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 6]: 在冰冷條件下向第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(14-8、1.3 g、2.7 mmol)在 1,4-二噁烷(10 mL)中的攪拌溶液添加在 1,4-二噁烷中的 4 M HCl(5 mL)並在 RT 攪拌 16 h。藉由 LCMS 監測反應。減壓除去揮發物以及用戊烷洗滌並乾燥，得到(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)丙醯胺鹽酸鹽(14-9、1 g)。[M-H]⁻: 376.2。

【0181】 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊烷-2-基)丙基)胺基)丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成 [步驟 7]: 在-15°C 向吡嗪-2-氯化羰基(14-10、412 mg、2.89 mmol)在 DCM(2 mL)中的攪拌溶液添加 NMM(0.39 mL、2.89 mmol)，隨後添加(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)丙醯胺鹽酸鹽(14-9、1 g、2.4 mmol)，並在相同溫度下攪拌 2 h。藉由 LCMS 監測反應。將反應混合物用 DCM 稀釋並用水和鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，以提供 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊烷-2-基)丙基)胺基)丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(14-11、1 g)。[M-H]⁻: 483.4。

【0182】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸酸的合成[步驟 8]：在冰冷條件下向 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊烷-2-基)丙基)胺基)丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(14-4、600 mg、1.24 mmol)在丙酮(10 mL)中的攪拌溶液添加甲基硼酸(742 mg、12.4 mmol)和 0.2 M HCl(10 mL)，並在 RT 攪拌 12 h。在減壓下除去揮發物並藉由 prep HPLC 純化和凍乾純化以提供((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸(化合物 14、93 mg)。[M-H]⁻: 401。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + 2 滴 D₂O) δ: 9.19 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67-8.66 (d, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.90-6.84 (m, 3H), 4.69 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 2H)。

實施例 15：((R)-4-(3-氯苯基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丁基)硼酸的合成



【0183】 第三丁基((R)-1-(((R)-4-(3-氯苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 1]: 在-10°C將 N-(第三丁氧羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(15-1、380 mg、1.73 mmol)在 THF(5 mL)中的攪拌溶液滴加 IBCF(0.23 mL、1.73 mmol)和 NMM(0.24 mL、1.73 mmol)。將反應混合物在相同溫度下攪拌 30 min，並滴加(R)-4-(3-氯苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁烷-1-胺鹽酸鹽(15-2、500 mg、1.44 mmol)在 THF(10 mL)中的溶液，隨後添加 NMM(0.24 mL、1.73 mmol)。在相同溫度攪拌反應混合物 2.5h。將反應混合物用乙酸乙酯(25 mL)稀釋，並用冷水溶液 0.1 M HCl 溶液(10 mL, x2)、隨後是 10%水溶液 K₂CO₃ 溶液、以及最後用鹽水溶液洗滌。有機相經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在 30°C 減壓蒸發，得到第三丁基((R)-1-(((R)-4-(3-氯苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(15-3、800 mg)。此粗物質不經純化即用於下一步驟。
[M-H]: 509.2。

【0184】 (R)-2-胺基-N-((R)-4-(3-氯苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 2]: 在冰冷條件下，向第三丁基((R)-1-(((R)-4-(3-氯苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(15-3、800 mg、1.57 mmol)在 1,4-二噁烷(10 mL)中的攪拌溶液滴加 HCl(4M 在 1,4-二噁烷中，4 mL)並將反應混合物在 RT 攪拌 4 h。將反應混合物在 30°C 減壓濃縮並凍乾，得到(R)-2-胺基-N-((R)-4-(3-氯苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

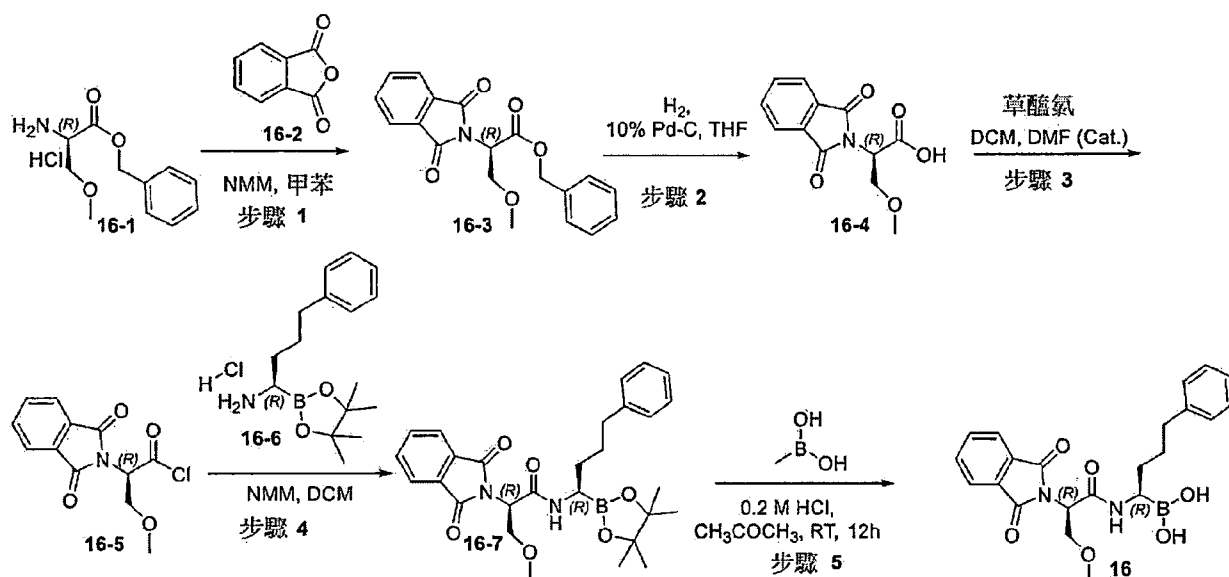
二氧硼雜戊烷-2-基)丁基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(15-4、600 mg)。[M-H]: 409.4。

【0185】 N-((R)-1-(((R)-4-(3-氯苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊烷-2-基)丁基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成 [步驟 3]: 在 0°C 向 (R)-2-胺基-N-((R)-4-(3-氯苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊烷-2-基)丁基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(15-4、600 mg、1.34 mmol) 在 DCM(10 mL)中的攪拌溶液添加 NMM (0.22 mL、1.61 mmol)，隨後添加 吡嗪-2-氯化羰基(15-5、229 mg、1.61 mmol)。使反應在 RT 攪拌 2h。將反應混合物用 DCM 稀釋並用水和鹽水洗滌。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在 30°C 減壓蒸發得到 N-((R)-1-(((R)-4-(3-氯苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊烷-2-基)丁基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺 (15-6、700 mg 產量)。該粗物質不經純化用於下一步驟。[M-H]: 515.4。

【0186】 ((R)-4-(3-氯苯基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丁基)硼酸的合成[步驟 4]: 在冰冷條件下向 N-((R)-1-(((R)-4-(3-氯苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊烷-2-基)丁基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(15-6、700 mg、1.35 mmol)和甲基硼酸(116 mg、1.94 mmol)在丙酮(5 mL)中的攪拌溶液添加 HCl(0.2M 在水中，1.5 mL)，並將反應混合物在 RT 攪拌 16 h。減壓蒸發反應混合物並凍乾以獲得粗物質，將其藉由反相 PREP-HPLC 純化。將純餾分凍乾，得到((R)-4-(3-氯苯基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丁基)硼酸(化合物 15、125 mg)。[M-H]: 433.4。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.23 (s, 1H), 8.81-8.80 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 1H), 4.99-4.97 (m, 1H),

3.89-3.86 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.66-2.57 (m, 3H), 1.66-1.48 (m, 4H)。

實施例 16：((R)-1-((R)-2-(1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸



【0187】 (R)-2-(1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)-3-甲氧基丙酸苄酯的合成
 [步驟 1]：在 0°C 向 O-甲基-D-絲胺酸苄酯鹽酸鹽(16-1、2 g、8 mmol)在甲苯(25 mL)中的溶液下添加 NMM(2.7 mL、24 mmol)並攪拌 10 min。向上述溶液中添加異苯并呋喃-1,3-二酮(16-2、1.2 g、8 mmol)並在 100°C 繼續攪拌 12 h。完成後減壓除去溶劑。用冷 H₂O 稀釋並用 EtOAc 萃取，有機層用 0.2 M HCl 和鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥並減壓濃縮得到(R)-2-(1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)-3-甲氧基丙酸苄酯(16-3、2 g)。產物不經純化而進一步使用。
 [M+H]⁺: 340.0。

【0188】 (R)-2-(1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)-3-甲氧基丙酸的合成[步驟 2]：在吹掃並保持在氫氣下的雙頸圓底燒瓶中，放置(R)-2-(1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)-3-甲氧基丙酸苄酯(16-3、1 g、3 mmol)在 THF(40 mL)中的溶液，

添加 10% Pd-C(370 mg、3.5 mmol)。在環境溫度將反應混合物在氬氣球壓力下攪拌 16 h。將反應混合物藉由矽藻土墊過濾，並將矽藻土墊進一步用 THF 洗滌。將合併的濾液在真空下濃縮。使用 70%EtOAc 的己烷溶液作為洗脫劑，藉由矽膠管柱層析純化產物，得到(R)-2-(1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)-3-甲氧基丙酸(16-4、700 mg)。 $[M+H]^+$: 249.8。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.44 (s, 1H), 7.95-7.89 (m, 4H), 5.09 (q, 1H), 4.00 (t, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.22 (s, 3H)。

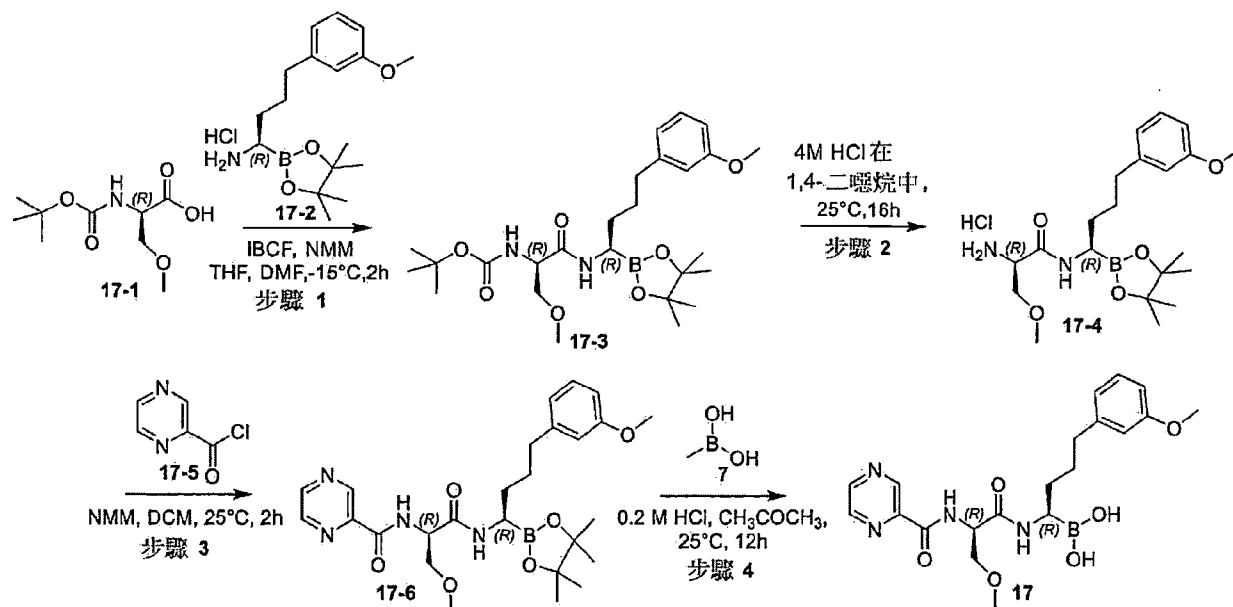
【0189】 (R)-2-(1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)-3-甲氧基丙醯氯的合成[步驟 3]：在烘箱乾燥的圓底燒瓶中，在 0°C 向(R)-2-(1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)-3-甲氧基丙酸(16-4、450 mg、1.8 mmol)在無水 DCM(15 mL)和 DMF(0.05 mL)中的溶液滴加草醯二氯(0.3 mL、3.6 mmol)。在環境溫度將反應混合物攪拌 12 h。完成後在 N_2 氣氛下除去溶劑，以獲得(R)-2-(1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)-3-甲氧基丙醯氯(16-5、400 mg)。產物不經純化而進一步使用。 $[M+H]^+$: 263.8。

【0190】 (R)-2-(1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙烯醯胺的合成[步驟 4]：在-15°C 向((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)1-丁胺鹽酸鹽 (16-6、560 mg、1.8 mmol) 在 DCM(15 mL)中的攪拌溶液添加 NMM(0.25 mL、2.2 mmol)和(R)-2-(1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)-3-甲氧基丙醯氯(16-5、480 mg、1.8 mmol)，並將反應混合物在該溫度下攪拌 30 min，然後緩慢使其升溫至環境溫度並攪拌 2h。完成後，將反應混合物用 DCM 稀釋，隨後用 0.1 M HCl、水和鹽水洗滌。有機相用 Na_2SO_4 乾燥、過濾並

減壓蒸發，得到棕色膠狀產物。藉由 RP prep HPLC 純化，並將沖提液凍乾，得到(R)-2-(1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙烯醯胺(16-7、40 mg)。 $[M-H]^-$: 505.5。

【0191】 ((R)-1-((R)-2-(1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[步驟 5]：向(R)-2-(1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙烯醯胺(16-7、40 mg、0.08 mmol)在丙酮(2 mL)中的溶液添加甲基硼酸(50 mg、0.8 mmol)，隨後滴加 0.2 M HCl(2 mL)。將反應混合物在 RT 攪拌過夜。在 RT 蒸發所有揮發物。粗產物在乙腈和去離子水中稀釋並冷凍乾燥以獲得固體。粗製固體藉由 RP PERP-HPLC 純化並凍乾以提供非鏡像混合物(25 mg、75%)。非鏡像混合物藉由 PREP-HPLC 手性(SFC)純化，得到((R)-1-((R)-2-(1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 16、10 mg)。 $[M-H]^-$: 423.5。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + 2 滴 D_2O) δ 7.91-7.86 (m, 4H), 7.25 (t, 2H), 7.14 (t, 3H), 4.97-4.93 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.99 (d, 1 H), 2.49 (s, 2H), 1.47-1.44 (m, 4H)。非鏡像異構物的立體化學是隨機分配的。

實施例 17： ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-(3-甲氧基苯基)丁基)硼酸



【0192】第三丁基((R)-3-甲氧基-1-(((R)-4-(3-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯[步驟 1]: 在 -15°C 向 N-(第三丁氧基羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(17-1、142 mg、0.64 mmol)在 THF(6 mL)中的攪拌溶液中添加 IBCF(0.09 mL、0.64 mmol)和 NMM(0.09 mL、0.64 mmol)並攪拌 30 min。在 -15°C 向(R)-4-(3-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)1-丁胺鹽酸鹽(17-2、200 mg、0.58 mmol)在 DMF(0.5 mL)中的溶液添加 NMM(0.8 mL、0.58 mmol)。將其逐漸升溫至 0°C 並攪拌 2h。粗反應物的 LCMS 確認所欲產物的形成。將其用飽和的 0.1 M HCl 水溶液中中和並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用 5% K_2CO_3 溶液、水和鹽水洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥並減壓蒸發，得到粗第三丁基((R)-3-甲氧基-1-(((R)-4-(3-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(17-3、260 mg)。 $[\text{M}-\text{H}]^-$: 505.4。

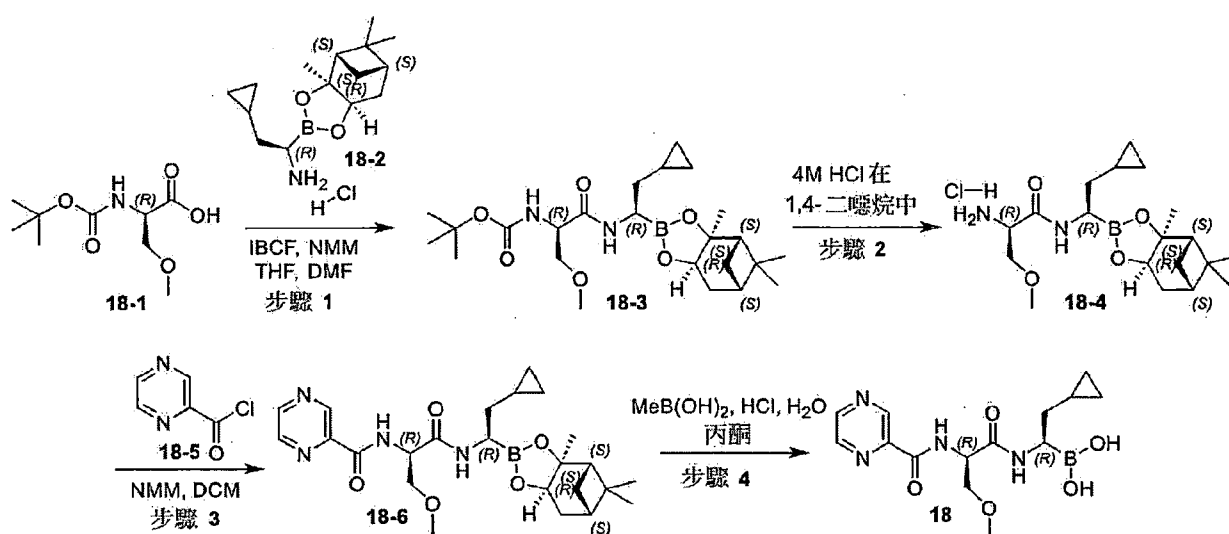
【0193】 (R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-(3-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 2]：在 0°C 向第三丁基((R)-3-甲氧基-1-(((R)-4-(3-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(17-3、400 mg、0.8 mmol)在 1,4-二噁烷(4 mL)中的溶液添加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷(2.0 mL)中。逐漸升溫至 25°C 並攪拌 16 h。TLC 顯示起始材料完全消耗。減壓除去揮發物得到粗產物(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-(3-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(17-4、300 mg)。[M-H]: 405.1。

【0194】 N-((R)-3-甲氧基-1-(((R)-4-(3-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 3]：向(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-(3-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(17-4、240 mg、0.6 mmol)在 DCM(10 mL)中的溶液添加 NMM(0.12 mL、1.2 mmol)，並在氬氣氛下攪拌 5 min。向該混合物中添加吡嗪-2-氯化羰基(17-5、110 mg、0.8 mmol)並在 20°C 持續攪拌 2h。藉由 TLC 監測反應。完成後，將反應混合物用 DCM 稀釋並用水和鹽水洗滌。合併的有機層經 Na₂SO₄ 乾燥並蒸發得到粗產物，將其藉由 prep HPLC 純化得到 N-((R)-3-甲氧基-1-(((R)-4-(3-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(17-6、40 mg)。[M-H]: 511.4。

【0195】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-(3-甲氧基苯基)丁基)硼酸的合成[步驟 4]：向 N-((R)-3-甲氧基-1-(((R)-4-(3-甲氧基

苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(17-6、30 mg、0.06 mmol)和甲基硼酸(35 mg、0.6 mmol)在丙酮(1 mL)中的攪拌溶液添加 0.2 M HCl(1 mL)，並將反應混合物在 RT 攪拌過夜。TLC 和 LCMS 顯示起始材料完全轉化並形成新的極點。揮發物蒸發，粗物質藉由 RP prep HPLC 純化並凍乾，得到((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-(3-甲氧基苯基)丁基)硼酸(化合物 17、10 mg)。[M-H]: 429.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.23 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.74-6.66 (m, 3H), 4.97 (t, 1H), 3.86-3.74 (m, 5H), 3.37(s, 3H), 2.64 (t, 1H), 2.59-2.54 (m, 2H), 1.63-1.43 (m, 5H)。

實施例 18：((R)-2-環丙基-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)乙基)硼酸的合成



【0196】第三丁基((R)-1-(((R)-2-環丙基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a, 5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)乙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 1]:在-15°C向 N-(第三丁氧羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(18-1、238 mg、1.1 mmol)在 THF(4 mL)中的攪拌溶液添加 NMM(0.15 mL、1.37 mmol)，隨後添加 IBCF(0.16 mL、1.24 mmol)。將

反應混合物在相同溫度下攪拌 30 min。在 -15 °C 將 (R)-2-環丙基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并 [d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)乙胺鹽酸鹽(18-2、325 mg、1.1 mmol)在 THF(2 mL)和 DMF(1 mL)中的溶液添加到反應混合物中。逐漸升溫至 0 °C 並攪拌 2 h。將反應物質用飽和的 0.1 M HCl 水溶液中中和並用乙酸乙酯萃取(三次)。合併的有機層用 5% K₂CO₃ 水溶液、水和鹽水洗滌，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，並減壓蒸發得到第三丁基((R)-1-(((R)-2-環丙基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)乙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(18-3、400 mg)。[M-H]⁻: 463.2。

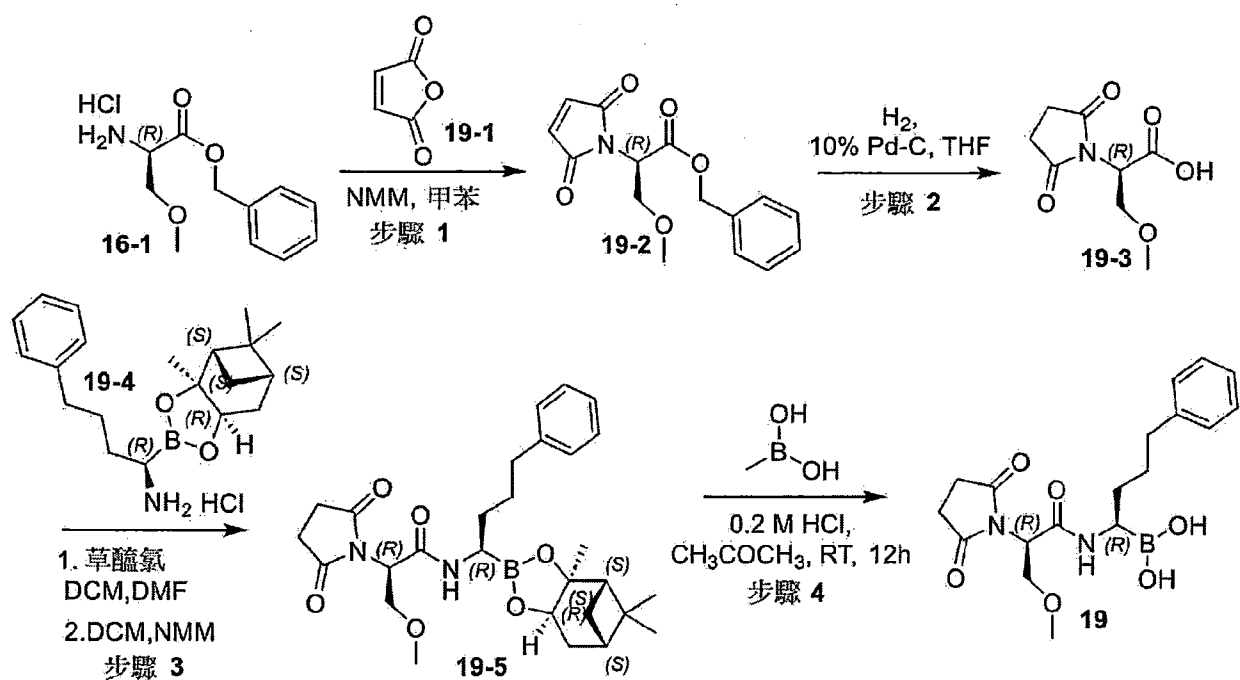
【0197】 (R)-2-胺基-N-((R)-2-環丙基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)乙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 2]: 在冰冷條件下向第三丁基((R)-1-(((R)-2-環丙基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)乙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(18-3、400 mg、0.86 mmol)在 1,4-二噁烷(5 mL)中的攪拌溶液添加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷(2.2 mL、8.61 mmol)中。將反應混合物在 0 °C 攪拌 5 h。減壓除去揮發物並用正戊烷研磨得到(R)-2-胺基-N-((R)-2-環丙基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)乙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(18-4、300 mg)。[M-H]⁻: 363.2。

【0198】 N-((R)-1-(((R)-2-環丙基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲胺基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)乙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 3]: 在 -150 °C 向吡嗪-2-氯化羰基

(18-5、128 mg、0.89 mmol)在 DCM(6 mL)中的攪拌溶液添加 NMM(0.12 mL、0.89 mmol)，隨後添加(R)-2-胺基-N-((R)-2-環丙基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)乙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(18-4、300 mg、0.75 mmol)並攪拌 2 h。將反應混合物用 DCM 稀釋並用水和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將產物藉由 prep HPLC 純化並凍乾以提供 N-((R)-1-(((R)-2-環丙基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲胺基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)乙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(18-6、40 mg)。[M-H]: 469.3。

【0199】 ((R)-2-環丙基-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)乙基)硼酸的合成，PZL-0002234[步驟 4]：在冰冷條件下向 N-((R)-1-(((R)-2-環丙基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲胺基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)乙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(18-6、40 mg、0.08 mmol)在丙酮(3 mL)中的攪拌溶液添加甲基硼酸(48 mg、0.80 mmol)和 0.2 M HCl(3.0 mL)。將反應混合物在環境溫度攪拌 3 h。在減壓下蒸發揮發物。將產物藉由 prep HPLC 純化並凍乾以提供((R)-2-環丙基-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)乙基)硼酸(化合物 18、6.0 mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.24 (s, 1H), 8.81-8.80 (m, 1H), 8.71-8.70 (m, 1H), 5.01-4.99 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.80-2.76 (m, 1H), 1.32-1.25 (m, 2H), 0.79-0.77 (m, 1H), 0.43-0.36 (m, 2H), 0.02-0.01 (m, 2H)。[M-H]: 335.0。

實施例 19: ((R)-1-((R)-2-(2,5-二氧代吡咯啉-1-基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸



【0200】(R)-2-(2,5-二氧代-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-甲氧基丙酸苄酯的合成[步驟 1]: 在環境溫度向 O-甲基-D-絲胺酸苄酯鹽酸鹽(16-1、1.2g、4.88 mmol)在甲苯(15 mL)中的攪拌溶液中添加 NMM(1.6 mL、14.7 mmol), 隨後添加呋喃-2,5-二酮(19-1、575 mg、5.86 mmol)。將反應混合物在 110°C 下攪拌 16 h。在減壓下除去揮發物。殘餘物用 EtOAc 稀釋並用水和鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。藉由快速層析純化產物, 得到(R)-2-(2,5-二氧代-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-甲氧基丙酸苄酯(19-2、450 mg)。[M+H]⁺: 290.0。

【0201】(R)-2-(2,5-二氧代吡咯啉-1-基)-3-甲氧基丙酸的合成[步驟 2]: 在惰性氣氛向(R)-2-(2,5-二氧代-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-3-甲氧基丙酸苄酯(19-2、200 mg、0.69 mmol)在 THF(5 mL)中的攪拌溶液添加 10%Pd-C(88 mg), 並將反應混合物在 H₂ 氣球壓力下在環境溫度攪拌 5 h。藉由矽藻土墊過濾反應混合物, 減壓蒸發濾液, 得到(R)-2-(2,5-二氧代吡咯啉-1-基)-3-甲氧基丙酸(19-3、190 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.87-

4.83 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.73 (s, 4H)。

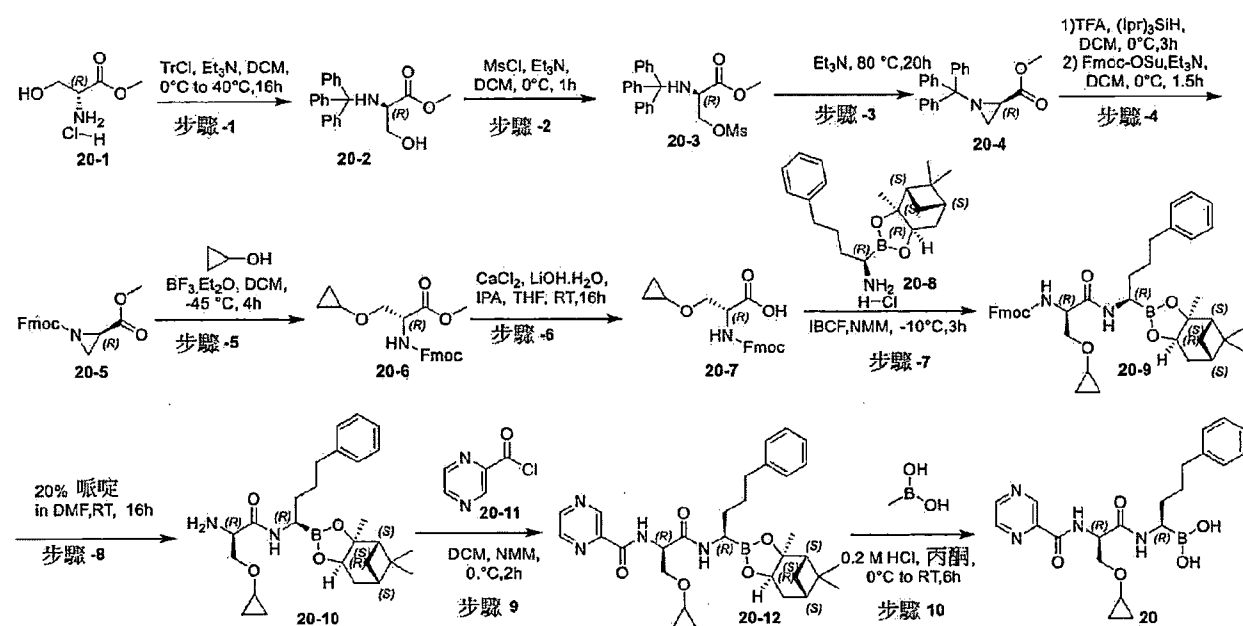
【0202】 (R)-2-(2,5-二氧代吡咯啉-1-基)-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺基的合成[步驟 3]：向冰冷的(R)-2-(2,5-二氧代吡咯啉-1-基)-3-甲氧基丙酸(19-3、190 mg、0.94 mmol)在 DCM(5 mL)中的混合物添加草醯二氯(0.16 mL、1.89 mmol)，然後添加催化量的 DMF。將反應混合物在環境溫度攪拌 2 h。在減壓下蒸發揮發物以提供(R)-2-(2,5-二氧代吡咯啉-1-基)-3-甲氧基丙醯氯。

【0203】 向(1R)-4-苯基-1-[(1S,2S,6R,8S)-2,9,9-三甲基-3,5-二噁-4-硼三環[6.1.1.0^{2,6}]癸-4-基]丁-1-胺鹽酸鹽(19-4、220 mg、0.61 mmol)在 DCM(3 mL)中的攪拌溶液添加 NMM(0.20 mL、1.81 mmol)，隨後在冰冷條件下添加(R)-2-(2,5-二氧代吡咯啉-1-基)-3-甲氧基丙醯氯在 DCM(3 mL)中。將反應混合物在環境溫度攪拌 2 h。將反應混合物用 DCM 稀釋，用水和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。將產物藉由 PREP-HPLC 純化並凍乾，得到(R)-2-(2,5-二氧代吡咯啉-1-基)-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺基(19-5、90 mg)。[M-H]⁻: 469.3。

【0204】 ((R)-1-((R)-2-(2,5-二氧代吡咯啉-1-基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[步驟 4]：在冰冷條件下向(R)-2-(2,5-二氧代吡咯啉-1-基)-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺基(19-5、95 mg、0.21

mmol)在丙酮(4 mL)中的攪拌溶液添加 0.2 M HCl(4.0 mL)和甲基硼酸(124 mg、2.07 mmol)，並將反應混合物在環境溫度攪拌 16 h。減壓蒸發揮發物，產物藉由 prep HPLC 純化和凍乾得到((R)-1-((R)-2-(2,5-二氧代吡咯啉-1-基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 19、35 mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.33-3.32 (m, 3H), 2.73 (s, 4H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 1H), 1.53-1.47 (m, 1H)。[M-H]⁻: 375.5。

實施例 20：((R)-1-((R)-3-環丙氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸



【0205】三苯甲基-D-絲胺酸甲酯的合成[步驟 1]：在 0°C 向 D-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(20-1、5.0g、32.1 mmol)和 Et₃N(11 mL、80.3 mmol)在二氯甲烷(25 mL)中的攪拌溶液中添加三苯甲基氯(8.96g、32.1 mmol)溶液在二氯甲烷(25 mL)中的一部分。最後將反應混合物在 40°C 攪拌 16 h。反應完成後，

將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用 NaHSO₄ 水溶液洗滌，最後用鹽水溶液洗滌。有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮。藉由 combi 快速管柱層析法(己烷中的 0 至 50%EtOAc)純化產物，得到三苯甲基-D-絲胺酸甲酯(20-2、8.2g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.46 (d, 6H), 7.28-7.16 (m, 9H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.97 (bs, 1H), 2.28 (bs, 1H)。

【0206】 O-(甲基磺醯基)-N-三苯甲基-D-絲胺酸甲酯，3，的合成[步驟 2]：向甲基三苯甲基-D-絲胺酸甲酯(20-2、4.0 g、11.1 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中的攪拌溶液中添加甲磺醯氯(0.94 mL、12.2 mmol)，然後在 0°C 滴加 Et₃N(2.3 mL、16.6 mmol)。將所得溶液在 0°C 攪拌 1 h。然後依次用 10%NaHSO₄ 水溶液和鹽水溶液洗滌反應混合物。有機層用無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並濃縮，得到 O-(甲基磺醯基)-N-三苯甲基-D-絲胺酸甲酯(20-3、4.8 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.46 (m, 6H), 7.28-7.18 (m, 9H), 4.43-4.39 (m, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.88-3.87 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.98 (s, 3H)。

【0207】 (R)-1-三苯甲基氮丙啶-2-甲酸甲酯的合成，4，[步驟 3]：在環境溫度向 O-(甲基磺醯基)-N-三苯甲基-D-絲胺酸甲酯(20-3、4.8g、10.9 mmol)在 DME(40 mL)中的攪拌溶液添加 Et₃N(3.0 mL、21.8 mmol)，並將反應混合物在 80°C 下攪拌 30 h。將反應混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋並用水和鹽水溶液洗滌。有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓蒸發。藉由 combi 快速管柱層析法(己烷中的 0 至 10%EtOAc)純化產物，得到(R)-1-三苯甲基氮丙啶-2-甲酸甲酯(20-4、3.2g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-

7.48 (m, 5H), 7.29-7.19 (m, 10H), 3.75 (s, 3H), 2.25 (s, 1H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.41-1.40 (m, 1H)。

【0208】 1-((9H-芴-9-基)甲基)2-甲基(R)-氮丙啶-1,2-二羧酸鹽的合成，5，[步驟 4]：在 0°C 向(R)-1-三苯甲基氮丙啶-2-甲酸甲酯(20-4、2.0g、5.82 mmol)和三異丙基矽烷(1.3 mL、6.41 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中的攪拌溶液滴加 TFA(0.70 mL、9.20 mmol)在二氯甲烷(2 mL)中。將反應混合物在相同溫度攪拌 1.5 h。在 0°C 向該反應混合物中添加額外的三異丙基矽烷(0.2 mL、0.98 mmol)和 TFA(0.25 mL、3.3 mmol)並攪拌 1.5h。反應完成後，減壓除去溶劑。在 0°C 將所得殘餘物溶於二氯甲烷(15 mL)並添加 Fmoc-OSu(3.9 g、11.6 mmol)，隨後滴加 Et₃N(2.4 mL、17.5 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中。在 0°C 將所得反應混合物再攪拌 1.5h。反應混合物用 NH₄Cl 水溶液洗滌，然後用 NaHSO₄ 水溶液洗滌，最後用鹽水溶液洗滌。有機相經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮。使用中性氧化鋁(己烷中的 0 至 25%EtOAc)立即藉由管柱層析法純化所得殘餘物，得到 1-((9H-芴-9-基)甲基)2-甲基(R)-氮丙啶-1、2-二羧酸酯(20-5、1.5g)。[M+H]⁺: 324.3。

【0209】 N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-O-環丙基-D-絲胺酸甲酯的合成[步驟 5]：在-45°C 向 1-((9H-芴-9-基)甲基)2-甲基(R)-氮丙啶-1,2-二羧酸酯(20-5、1.5g、4.64 mmol)和環丙醇(0.50 mL、7.93 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中的攪拌溶液添加 BF₃·Et₂O(0.99 mL、8.03 mmol)並在相同溫度下攪拌 4 h。反應混合物用二氯甲烷稀釋並用水和鹽水溶液洗滌。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮。藉由 combi 快速管柱層析法(己烷中的 0 至

20%EtOAc)純化產物，得到 N-(((9H-螢基-9-基)甲氧基)羰基)-O-環丙基-D-絲胺酸甲酯(20-6、650 mg)。[M+H]⁺: 382.1。

【0210】 N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-O-環丙基-D-絲胺酸的合成
[步驟 6]: 向甲基 N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-O-環丙基-D-絲胺酸鹽(20-6、300 mg、0.79 mmol)在 THF(2 mL)、IPA(8 mL)和水(2 mL)的攪拌溶液中添加 LiOH.H₂O(79 mg、1.89 mmol)和 CaCl₂(1.3 g、11.8 mmol)。將反應混合物在環境溫度攪拌 16 h。減壓濃縮反應混合物。將殘留物溶於水中並用己烷中的 20%Et₂O 洗滌(兩次)。含水部分用 NaHSO₄ 酸化並用乙酸乙酯萃取(兩次)。合併的有機層經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在減壓下濃縮得到固體，將其與己烷中的 5%Et₂O 共同研磨得到 N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-O-環丙基-D-絲胺酸(20-7、170 mg)。[M+H]⁺: 368.2。

【0211】 (9H-芴-9-基)甲基((R)-3-環丙氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 7]: 在-10°C向 N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-O-環丙基-D-絲胺酸(20-7、440 mg、1.20 mmol)在 THF(10 mL)中的攪拌溶液添加 IBCF(0.19 mL、1.44 mmol)，隨後添加 NMM(0.20 mL、1.44 mmol)。然後將反應混合物在相同溫度下攪拌 30 min。向該溶液滴加(R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁-1-胺鹽酸鹽(20-8、436 mg、1.20 mmol)溶解在 THF(10 mL)中，隨後添加 NMM(1.20 eq、0.20 mL、1.44 mmol)並在同溫度攪拌 2.5h。將反應混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋並用 0.1 M HCl 冰冷水溶液洗滌(兩次)，隨後用 10% K₂CO₃ 水溶液洗滌，最後用鹽水溶液洗滌。有機層經 Na₂SO₄

乾燥、過濾並在 30°C 減壓蒸發，得到(9H-芴-9-基)甲基((R)-3-環丙氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(20-9、1.0 g)，其無需純化即用於下一步驟。[M+H]⁺: 677.3。

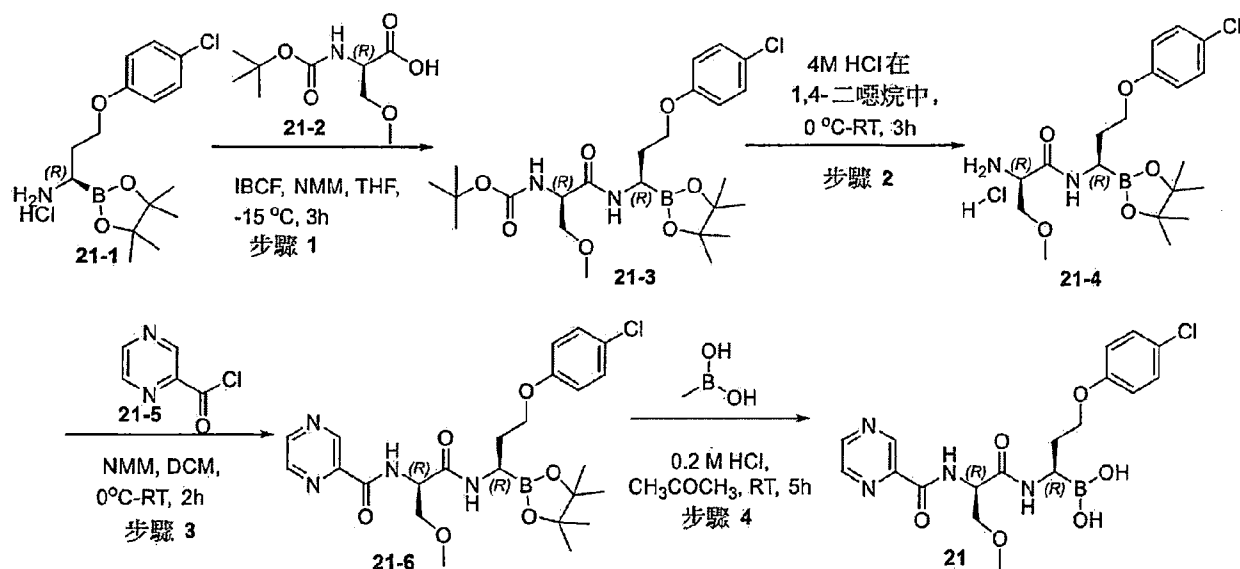
【0212】 (R)-2-胺基-3-環丙氧基-N-((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯並[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺的合成[步驟 8]：在環境溫度向(9H-芴-9-基)甲基((R)-3-環丙氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(20-9、1.0g、1.48 mmol)添加哌啶(20%w/v 溶液在 DMF 中，20 mL)並在環境溫度攪拌 16 h。將反應混合物用冷水稀釋並用乙酸乙酯萃取(兩次)。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在 30°C 下減壓濃縮，以提供(R)-2-胺基-3-環丙氧基-N-((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯並[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺(20-10、400 mg)，其無需純化即用於下一步驟。[M-H]: 455.3。

【0213】 N-((R)-3-環丙氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 9]：在 0°C 向(R)-2-胺基-3-環丙氧基-N-((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯並[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺(20-10、400 mg、0.880 mmol)在二氯甲烷(15 mL)中的攪拌溶液添加 NMM(0.15 mL、1.32 mmol)並攪拌 10 min。向該所得溶液中添加吡嗪-2-氯化羰基(20-11、152 mg、1.06 mmol)並在環境溫度

攪拌 2 h。將反應混合物用二氯甲烷稀釋並依次用 NaHCO_3 水溶液和鹽水溶液洗滌。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並減壓濃縮。藉由反相 PREP-HPLC 純化產物，得到 N-((R)-3-環丙氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(20-12、25 mg)。[M-H]: 559.4。

【0214】 ((R)-1-((R)-3-環丙氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[步驟 10]: 在 0°C 向 N-((R)-3-環丙氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(20-12、25 mg、0.045 mmol)在丙酮(2 mL)中的攪拌溶液添加甲基硼酸(27 mg、0.45 mmol)，隨後添加 HCl(0.2M 在水中，2.0 mL)，並將反應混合物在環境溫度攪拌 6 h。反應完成後，將反應混合物在 30°C 下減壓濃縮並凍乾。所得固體藉由反相 PREP-HPLC 純化，得到((R)-1-((R)-3-環丙氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 20、12 mg)。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ_{H} 9.24 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.22-7.08 (m, 5H), 4.96 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 3H), 1.64-1.45 (m, 4H), 0.53-0.47 (m, 4H)。[M-H]: 425.5。

實施例 21: ((R)-3-(4-氯苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸



【0215】第三丁基((R)-1-(((R)-3-(4-氯苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基))丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 1]: 在-15°C向 N-(第三丁氧基羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(21-2、227 mg、1.03 mmol)在 THF(4 mL)中的攪拌溶液中添加 IBCF(0.13 mL、0.95 mmol)，隨後添加 NMM(0.14 mL、1.03 mmol)，並攪拌 30 min。在-15°C將(R)-3-(4-氯苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙-1-胺鹽酸鹽(21-1、0.86 mmol)在 THF(4 mL)中的溶液滴加到反應混合物中，隨後添加 NMM(0.14 mL、1.03 mmol)，接著升溫至 0°C並攪拌 2 h。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，並將其用 0.1 M HCl(兩次)、5% K₂CO₃水溶液(兩次)、水(兩次)和鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄乾燥並在 30°C減壓下濃縮，得到第三丁基((R)-1-(((R)-3-(4-氯苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(21-3、460 mg)。此產物未經進一步純化即用於下一步驟。[M-H]: 511.3。

【0216】(R)-2-胺基-N-((R)-3-(4-氯苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 2]: 在 0°C向

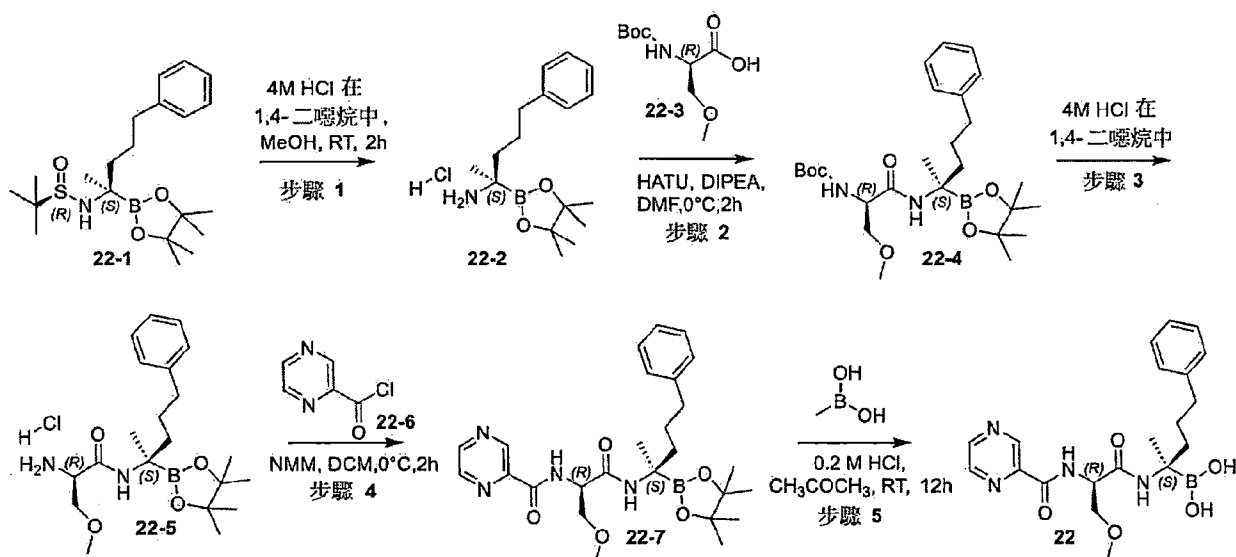
第三丁基((R)-1-(((R)-3-(4-氯苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(21-3、460 mg、0.89 mmol)在 1,4-二噁烷(5 mL)中的攪拌溶液滴加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷(2.5 mL、9.87 mmol)。使反應混合物升溫至環境溫度並攪拌 3 h。減壓蒸發揮發物並凍乾，得到(R)-2-胺基-N-((R)-3-(4-氯苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(21-4、300 mg)。 $[M-H]^-$: 411.4。

【0217】 N-((R)-1-(((R)-3-(4-氯苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 3]：在 0°C 向(R)-2-胺基-N-((R)-3-(4-氯苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(21-4、350 mg、0.78 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的攪拌溶液添加 NMM(0.43 mL、3.90 mmol)，接著添加吡嗪-2-氯化羰基(21-5、111 mg、0.78 mmol)，並在 0°C 攪拌 15 min。使反應混合物升溫至環境溫度並攪拌 2 h。將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用冰冷水、鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並減壓濃縮得到 N-((R)-1-(((R)-3-(4-氯苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(21-6、380 mg)。 $[M-H]^-$: 517.4。

【0218】 ((R)-3-(4-氯苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸的合成[步驟 4]：向 N-((R)-1-(((R)-3-(4-氯苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(21-6、380 mg、0.73 mmol)和甲基硼酸(438 mg、7.32

mmol)在丙酮(4 mL)中的攪拌溶液添加 0.2 M HCl(3.7 mL)，並在環境溫度攪拌 5 h。減壓蒸發所有揮發物，藉由 PREP-HPLC 純化並凍乾，得到((R)-3-(4-氯苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸(化合物 21、16 mg)。[M-H]⁻: 435.2, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H: 9.24 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.71-8.70(m, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 5.00 (t, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.89 (t, 1H), 1.98-1.89 (m, 2H)。

實施例 22：((S)-2-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-5-苯基戊-2-基)硼酸



【0219】(S)-5-苯基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)戊烷-2-胺鹽酸鹽的合成[步驟 1]：在冰冷條件下向(R)-2-甲基-N-((S)-5-苯基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)戊烷-2-基)丙烷-2-亞磺醯胺(22-1、100 mg、0.25 mmol)在 1,4-二噁烷(2 mL)中的攪拌溶液添加甲醇(0.1 mL、2.5 mmol)，隨後添加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷(0.06 mL、0.25 mmol)中，並在環境溫度攪拌 2 h。減壓除去揮發物，得到(S)-5-苯基-2-(4,4,5,5-四甲基-

1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)戊烷-2-胺鹽酸鹽(22-2、100 mg)。 $[M+H]^+$: 290.1 和 207.8(相應硼酸的質譜峰)。

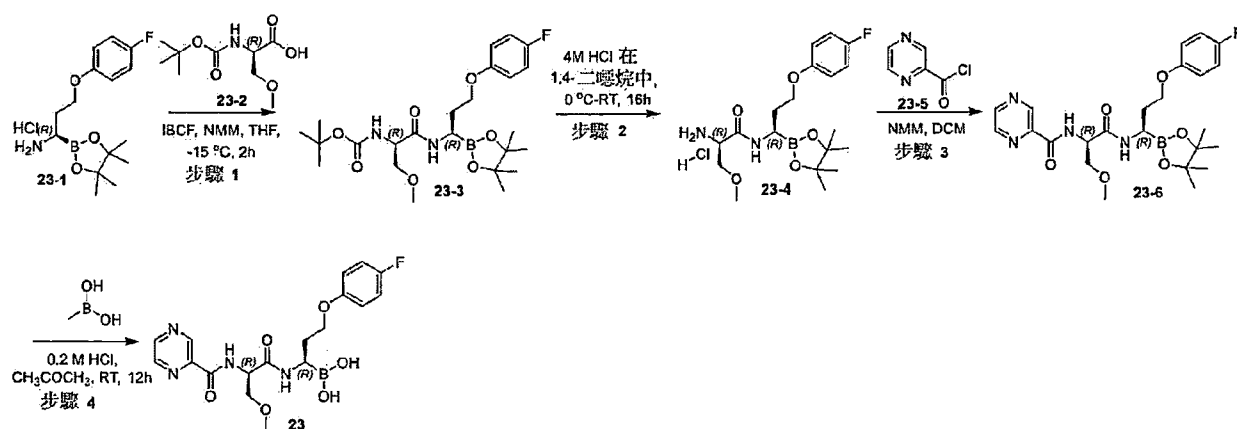
【0220】 第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((S)-5-苯基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)戊烷-2-基)胺基)丙烷-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 2]: 在 0°C 向 N-(第三丁氧基羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(22-3、73 mg、0.3 mmol)在 DMF(2 mL)中的攪拌溶液添加 HATU(158 mg、0.4 mmol), 隨後添加 DIPEA(0.1 mL、0.5 mmol)並攪拌 30 min。添加(S)-5-苯基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)戊烷-2-胺鹽酸鹽(22-2、90 mg、0.27 mmol)並在 0°C 攪拌 2 h。將反應混合物用 5% K_2CO_3 水溶液淬滅並用 EtOAc 萃取(三次)。用水(三次)和鹽水洗滌合併的有機層, 用無水 Na_2SO_4 乾燥並減壓蒸發, 得到第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((S)-5-苯基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)戊烷-2-基)胺基)丙烷-2-基)胺基甲酸酯(22-4、150 mg)。 $[M-H]^-$: 489.5。

【0221】 (R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((S)-5-苯基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)戊烷-2-基)丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 3]: 在 0°C 向第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((S)-5-苯基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)戊烷-2-基)胺基)丙烷-2-基)胺基甲酸酯(22-4、150 mg、0.3 mmol)在 1,4-二噁烷(3 mL)中的溶液添加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷(1 mL)中, 並在環境溫度攪拌 16 h。減壓除去揮發物得到(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((S)-5-苯基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)戊烷-2-基)丙醯胺鹽酸鹽(22-5、135 mg)。 $[M-H]^-$: 389.4。

【0222】 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((S)-5-苯基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)戊烷-2-基)胺基)丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成 [步驟 4]：在 0 至 5°C 向 (R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((S)-5-苯基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)戊烷-2-基)丙醯胺鹽酸鹽(22-5、200 mg、0.5 mmol)在 DCM(10 mL)中的攪拌溶液添加 NMM(0.06 mL、0.9 mmol)。將吡嗪-2-氯化羰基(22-6、100 mg、0.7 mmol)添加到反應混合物中，並在環境溫度攪拌 1.5 h。用水稀釋反應混合物並用 DCM 萃取。用水和鹽水洗滌合併的有機層，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並減壓蒸發。將產物藉由 prep HPLC 純化並凍乾，得到 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((S)-5-苯基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)戊烷-2-基)胺基)丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(22-7、200 mg)。[M-H]: 495.4。

【0223】 ((S)-2-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-5-苯基戊-2-基)硼酸的合成 [步驟 5]：向 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((S)-5-苯基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)戊烷-2-基)胺基)丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(22-7、150 mg、0.3 mmol)和甲基硼酸(180 mg、3.0 mmol)在丙酮(2.0 mL)中的攪拌溶液添加 0.2 M HCl(2.0 mL)，並在環境溫度攪拌 16 h。減壓蒸發揮發物，藉由 prep HPLC 純化和凍乾純化，得到((S)-2-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-5-苯基戊烷-2-基)硼酸(化合物 22、7 mg)。[M-H]: 413.0。¹H NMR (400 MHz, 於 80°C DMSO-*d*₆ + 2 滴的 D₂O) δ_H: 9.73 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.19-7.06 (m, 5H), 4.73 (t, 1H), 3.71- 3.60 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.41-2.32 (m, 2H), 1.53-1.40 (m, 4H), 1.08 (s, 3H)。

實施例 23：((R)-3-(4-氟苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙基)硼酸
 醯胺基)丙基)硼酸



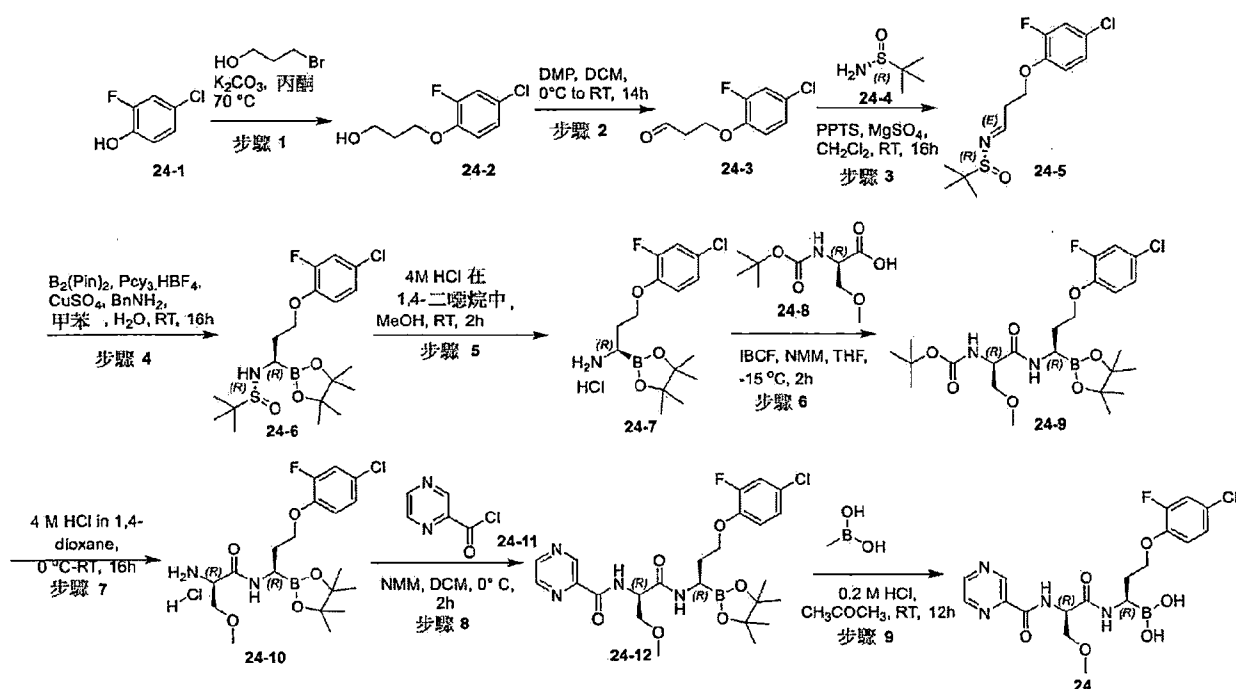
【0224】第三丁基((R)-1-(((R)-3-(4-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 1]：在-15°C向 N-(第三丁氧羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(23-2、793 mg、3.6 mmol)在四氫呋喃(8 mL)中的攪拌溶液中添加氯甲酸異丁酯(IBCf、0.35 mL、2.7 mmol)和 N-甲基嗎啉(NMM、0.36 mL、3.3 mmol)，並在相同溫度下攪拌 30 min。在-15°C將(R)-3-(4-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙-1-胺鹽酸鹽(23-1、1 g、3.3 mmol)在四氫呋喃(7 mL)中的溶液添加到反應混合物中，隨後添加 N-甲基嗎啉(0.33 mL、3 mmol)，並逐漸升溫至 0°C 攪拌 2h。將反應混合物用 0.1 M HCl 中和並用乙酸乙酯萃取(兩次)。合併的有機萃取物用 5% K₂CO₃ 水溶液、水和鹽水洗滌，以及用無水 Na₂SO₄ 乾燥並減壓濃縮，得到第三丁基((R)-1-(((R)-3-(4-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(23-3、1.5 g)。[M-H]⁻: 495.1。

【0225】 (R)-2-胺基-N-((R)-3-(4-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 2]：在冰冷條件下向第三丁基((R)-1-(((R)-3-(4-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯 (23-3、1.5 g、3 mmol)在 1,4-二噁烷(15 mL)中的攪拌溶液添加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷(7.6 mL、30 mmol)中，並在 0°C 下攪拌 2 h。減壓蒸發反應混合物並用正戊烷研磨並乾燥，得到(R)-2-胺基-N-((R)-3-(4-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(23-4、1.4g)。[M-H]: 395.4，[M-83]: 313.4。在 LCMS 中觀察到相應的硼酸質量峰。

【0226】 N-((R)-1-(((R)-3-(4-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 3]：在-15°C 向(R)-2-胺基-N-((R)-3-(4-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(23-4、600 mg、1.4 mmol)在二氯甲烷(6 mL)中的攪拌溶液添加 N-甲基嗎啉(0.3 mL、4.2 mmol)，隨後添加吡嗪-2-氯化羰基(22-5、296 mg、2.1 mmol)，並攪拌 2h。將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用水洗滌。水性萃取物進一步用二氯甲烷洗滌。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並減壓濃縮。粗產物藉由 prep HPLC 純化並凍乾，得到 N-((R)-1-(((R)-3-(4-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(23-6、40 mg)。[M-H]: 501.4，[M-83]: 419.2。觀察到相應的硼酸質量峰。

【0227】 ((R)-3-(4-氟苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸的合成[步驟 4]：在冰冷條件向 N-((R)-1-(((R)-3-(4-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(6、40 mg、0.08 mmol)在丙酮(8 mL)中的溶液添加 0.2 M HCl(8 mL)和甲基硼酸(48 mg、0.80 mmol)，並在環境溫度攪拌 16 h。減壓蒸發揮發物，粗產物藉由 prep HPLC 純化並凍乾，得到((R)-3-(4-氟苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2)-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸(化合物 23、28 mg)。[M-H]⁻: 419.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + 2 滴 D₂O) δ : 9.15 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 2H), 4.68-4.65 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H)。

實施例 24：((R)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸



【0228】 3-(4-氯-2-氟苯氧基)丙-1-醇的合成[步驟 1]：在 25°C 向 4-氯-2-氟-苯酚(24-1、4.0 g、27.3 mmol)在丙酮(40 mL)中的攪拌溶液添加 3-溴丙-1-醇(4.2 g、30.0 mmol)和 K_2CO_3 (4.5g、32.8 mmol)。將所得混合物在 60°C 加熱並攪拌 20 h。將反應混合物藉由矽藻土墊過濾並用丙酮洗滌三次。減壓濃縮濾液，粗產物藉由快速管柱層析法純化，得到 3-(4-氯-2-氟苯氧基)丙-1-醇(24-2、5.5 g)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H : 7.09-7.05 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.85 (t, 1H), 2.07-1.92 (m, 2H)。

【0229】 3-(4-氯-2-氟-苯氧基)丙醛的合成[步驟 2]：在 0°C 向 3-(4-氯-2-氟-苯氧基)丙-1-醇(24-2、4.0 g、19.5 mmol)在二氯甲烷(100 mL)中的攪拌溶液添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(12.4 g、29.3 mmol)。使反應混合物升溫至環境溫度並攪拌 16 h。藉由矽藻土墊過濾反應混合物並用二氯甲烷徹底洗滌。合併的濾液用 aq. $NaHCO_3$ 洗滌。收集有機層並用水和鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並減壓濃縮，粗產物藉由快速管柱層析純化得到 3-(4-氯-2-氟-苯氧基)丙醛(24-3、1.7 g)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H : 9.86 (s, 1H), 7.10-6.96 (m, 3H), 6.91 (t, 1H), 4.33 (t, 2H), 2.94 (t, 2H)。

【0230】 (R,E)-N-[3-(4-氯-2-氟-苯氧基)亞丙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺的合成[步驟 3]：在氮氣氣氛和冰冷條件下向(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(24-4、10.80g、8.9 mmol)在二氯甲烷(60 mL)中的攪拌溶液添加 PPTS(1.37 g、5.5 mmol)、無水硫酸鎂(5.4g、44.6 mmol)和 3-(4-氯-2-氟-苯氧基)丙醛(24-3、1.98 g、9.8 mmol)。使反應溫熱至環境溫度並攪拌 16 h。將反應混合物藉由矽藻土墊過濾，並用二氯甲烷洗滌數次。減壓蒸發合併的濾液，

所得殘餘物藉由快速管柱層析法純化，得到(S,E)-N-[3-(4-氯-2-氟-苯氧基)亞丙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(24-5、1.2g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ _H; 8.03 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 4.41-4.36 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 1.08 (s, 9H)。

【0231】(R)-N-[(R)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的合成[步驟 4]：向四氟硼酸三環己基磷(47 mg、0.13 mmol)在甲苯(2 mL)中的懸浮液中添加CuSO₄·5H₂O(32 mg、0.13 mmol)溶解在水(1.3 mL)和苄胺(0.05 mL、0.43 mmol)中，並劇烈攪拌 40 min。該溶液用甲苯(12.7 mL)稀釋，並向此溶液中添加(R,E)-N-[3-(4-氯-2-氟-苯氧基)亞丙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(24-5、1.3 g、4.25 mmol)和雙頻哪醇化乙硼烷(bispinacolatodiborane) (2.2 g、8.5 mmol)，並在環境溫度攪拌 16 h。用乙酸乙酯稀釋後，將沉澱物經由短的去活化矽膠墊(SiO₂/H₂O100:35, m/m)過濾，並用乙酸乙酯洗滌。濾液在減壓下濃縮，粗產物經使用去活化矽膠的快速管柱層析純化(SiO₂/H₂O100:35, m/m)，得到(R)-N-[(R)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(24-6、1.0g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ _H: 7.43-7.40 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 4.97 (d, 1H), 4.19-4.09 (m, 2H), 3.00 (d, 1H), 1.97 (d, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.06 (s, 12H)。

【0232】(R)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙-1-胺鹽酸鹽的合成[步驟 5]：在 0°C 向(R)-N-[(R)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基]-2-甲基丙烷-2-亞

磺醯胺(24-6、850 mg、1.96 mmol)在1,4-二噁烷(4 mL)中的攪拌溶液添加甲醇(0.8 mL、19.6 mmol)，隨後滴加4 M HCl 在二噁烷溶液(0.50 mL、1.96 mmol)中。將所得反應混合物在環境溫度攪拌2 h。減壓蒸發反應混合物並凍乾得到(R)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙烷-1-胺鹽酸鹽(24-7、300 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ H: 7.87 (s, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 4.15-4.11 (m, 2H), 2.92 (s, 1H) 2.06 (t, 2H), 1.06 (s, 12H)。粗產物無需進一步純化即用於下一步驟。

【0233】 第三丁基(-1-(((3-4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5,-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 6]：在-15°C向(R)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3-甲氧基-丙酸(24-8、150 mg、0.68 mmol)在THF(1 mL)中的攪拌溶液添加IBCF(0.098 mL、0.75 mmol)，隨後添加NMM(0.09 mL、0.82 mmol)，並攪拌30 min。將(R)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙烷-1-胺鹽酸鹽(24-7、250 mg、0.68 mmol)在THF(0.5 mL)中的溶液滴加到反應混合物中，隨後添加NMM(0.09 mL、0.82 mmol)，並使其升溫至0°C並攪拌2 h。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用0.1 M HCl、5% K₂CO₃水溶液、水和鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並減壓濃縮，得到第三丁基(-1-(((3-4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5,-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(24-9、350 mg)。 $[M-H]^-$: 529.4。粗產物無需進一步純化即用於下一步驟。

【0234】 (R)-2-胺基-N-((R)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 7]：在

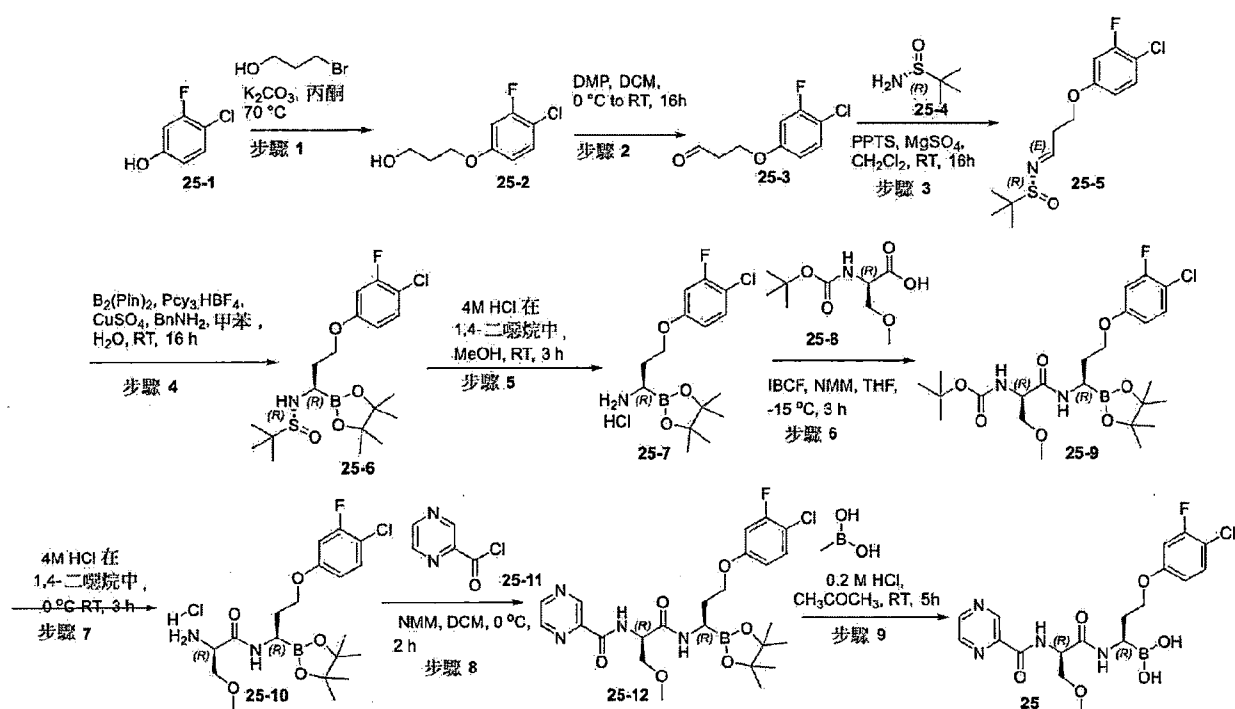
0°C 向第三丁基(-1-(((3-4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(24-9、300 mg、0.57 mmol)在 1,4-二噁烷(3 mL)中的溶液添加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷(1.4 mL、5.7 mmol)中，允許攪拌至環境溫度 3 h。將反應混合物減壓濃縮並凍乾，得到(R)-2-胺基-N-((R)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(24-10、180 mg)。粗產物不經進一步純化用於下一步驟。[M-H]: 429.3，[M-82]: 347 (相應硼酸的質量)。

【0235】 N-((R)-1-((R)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 8]: 向(R)-2-胺基-N-((R)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(24-10、180 mg、0.39 mmol)在二氯甲烷(3 mL)中的攪拌溶液添加 NMM(0.17 mL、1.5 mmol)，隨後添加吡嗪-2-氯化羰基(24-11、55 mg、0.39 mmol)，在 0°C 攪拌 15 min，並允許攪拌至環境溫度 2 h。將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用 NaHCO₃ 的 aq. 溶液洗滌，最後用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥並減壓濃縮，得到 N-((R)-1-((R)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(24-12、180 mg)。[M-H]: 535.5。粗產物無需進一步純化即用於下一步驟。

【0236】 ((R)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸的合成[步驟 9]: 在 0°C 向 N-((R)-1-((R)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基-1-氧

代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺 (24-12、180 mg、0.34 mmol)和甲基硼酸(201 mg、3.4 mmol)在丙酮溶液(3 mL) 中的溶液添加 0.2 M HCl(1.7 mL、0.34 mmol)。將反應混合物在環境溫度攪拌 5 h。減壓蒸發所有揮發物，粗產物藉由 prep HPLC 純化和凍乾，得到((R)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸(化合物 24、20 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + 2 滴 D₂O 在 80°C): δ_H9.16 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 7.13-7.08 (m, 3H), 4.67 (t, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.25 (t, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.01-1.91 (m, 2H)。 [M-H]⁻:453.0。

實施例 25：((R)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸



【0237】 3-(4-氯-3-氟苯氧基)丙-1-醇的合成[步驟 1]: 在環境溫度向 4-氯-3-氟苯酚(25-1、4 g、27.3 mmol)在丙酮(40 mL)中的攪拌溶液添加 3-溴丙-1-醇(4.17 g、30 mmol)和 K₂CO₃(4.53 g、32.8 mmol)。使反應混合物溫熱至 70°C 並攪拌 27 h。將反應混合物藉由矽藻土墊過濾並用丙酮洗滌。減

壓濃縮合併的溶劑，殘餘物藉由快速管柱層析法純化，得到 3-(4-氯-3-氟苯氧基)丙-1-醇(25-2、4 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ _H: 7.44 (t, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 4.56-4.54 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H)。

【0238】 3-(4-氯-3-氟苯氧基)丙醛的合成[步驟 2]: 在 0°C 向 3-(4-氯-3-氟苯氧基)丙-1-醇(25-2、4g、19.50 mmol)在二氯甲烷(80 mL)中的攪拌溶液添加戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane)(12.44g、29.30 mmol)。使反應混合物升溫至環境溫度並攪拌 16 h。將反應混合物藉由矽藻土墊過濾並用二氯甲烷徹底洗滌。合併的濾液用 NaHCO₃ 水溶液洗滌。收集有機萃取物並用水、鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮，殘餘物藉由快速管柱層析純化得到 3-(4-氯-3-氟苯氧基)丙醛(25-3、2 g)。¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ _H: 9.85 (s, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.72-6.68 (m, 1H), 6.65-6.62 (m, 1H), 4.26 (t, 2H), 2.91 (t, 2H)。

【0239】 (R,E)-N-(3-(4-氯-3-氟苯氧基)亞丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的合成[步驟 3]: 在 0°C 向(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(25-4、700 mg、5.78 mmol)在二氯甲烷(15 mL)中的攪拌溶液添加對甲苯磺酸吡啶鎊(290 mg、1.16 mmol)、無水硫酸鎂(3.48g、28.9 mmol)和 3-(4-氯-3-氟苯氧基)丙醛(25-3、1.29g、6.35 mmol)。將反應混合物在環境溫度攪拌 16 h。將反應混合物藉由矽藻土墊過濾，並用二氯甲烷洗滌數次。蒸發合併的濾液，並藉由快速管柱層析法純化殘餘物，以提供(R,E)-N-(3-(4-氯-3-氟苯氧基)亞丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(25-5、1.2 g)。¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ _H: 8.14 (t,

1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.69-6.56 (m, 2H), 4.29-4.21 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 2H), 1.18 (s, 9H)。

【0240】(R)-N-((R)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的合成[步驟 4]：向三環己基磷四氟硼酸鹽(43 mg、0.12 mmol)在甲苯(3 mL)中的懸浮液添加 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (29 mg、0.12 mmol)在 0.9 mL 水中)和苄胺(0.04 mL、0.39 mmol)並劇烈攪拌 40 min。將其用甲苯(8 mL)稀釋。向該催化劑混合物中添加(R,E)-N-(3-(4-氯-3-氟苯氧基)亞丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(25-5、1.2 g、3.92 mmol)和雙頻哪醇化乙硼烷(1.99 g、7.85 mmol)並在環境溫度攪拌 16h。用乙酸乙酯稀釋後，將沉澱物藉由短的去活化矽膠墊($\text{SiO}_2/\text{H}_2\text{O}$ 100/ H_2O m/m)過濾並用乙酸乙酯洗滌。減壓濃縮合併的濾液，殘餘物藉由使用去活化矽膠的快速管柱層析法純化($\text{SiO}_2/\text{H}_2\text{O}$ 100/ H_2O m/m)，得到(R)-N-((R)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(25-6、1.5 g)。[M-H]: 432.3。

【0241】(R)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙烷-1-胺鹽酸鹽的合成[步驟 5]：在 0°C 向(R)-N-((R)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(25-6、1.5g、3.46 mmol)在 1,4-二噁烷(15 mL)和甲醇(1.4 mL、34.6 mmol)中的攪拌溶液滴加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷(0.88 mL、3.46 mmol)中。使反應混合物升溫至環境溫度並攪拌 3 h。減壓蒸發揮發物並凍乾，得到(R)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙烷-1-胺鹽酸鹽(25-7、550 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} : 7.38-7.32(m,

1H), 6.91-6.76 (m, 2H), 4.16-4.07 (m, 2H), 3.03 (t, 1H), 2.26-2.14 (m, 2H), 1.24 (s, 12H)。

【0242】(R)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙烷-1-胺鹽酸鹽的合成[步驟 5]: 在 0°C 向(R)-N-((R)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (25-6、1.5g、3.46 mmol) 在 1,4-二噁烷(15 mL) 和 甲醇(1.4 mL、34.6 mmol) 中的攪拌溶液滴加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷(0.88 mL、3.46 mmol) 中。使反應混合物升溫至環境溫度並攪拌 3 h。減壓蒸發揮發物並凍乾，得到(R)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙烷-1-胺鹽酸鹽(25-7、550 mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ _H: 7.38-7.32 (m, 1H), 6.91-6.76 (m, 2H), 4.16-4.07 (m, 2H), 3.03 (t, 1H), 2.26-2.14 (m, 2H), 1.24 (s, 12H)。

【0243】第三丁基((R)-1-(((R)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 6]: 在 -15°C 向 N-(第三丁氧羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(25-8、359 mg、1.64 mmol) 在 THF(5 mL) 中的攪拌溶液添加 IBCF(0.20 mL、1.50 mmol)，隨後添加 NMM(0.22 mL、1.64 mmol)，並攪拌 30 min。在 -15°C 將(R)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙烷-1-胺鹽酸鹽(25-7、500 mg、1.37 mmol) 在 THF(5 mL) 中的溶液滴加到反應混合物中，隨後將 NMM(0.22 mL、1.64 mmol) 添加到反應混合物中，接著升溫至 0°C 並攪拌 2 h。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用 0.1 M HCl(兩次)、5% K₂CO₃ 水溶液(兩次)、水(兩次)和鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並

在 30°C 減壓下濃縮，得到第三丁基((R)-1-(((R)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(25-9、550 mg)。此產物未經進一步純化即用於下一步驟。[M-H]: 529.3。

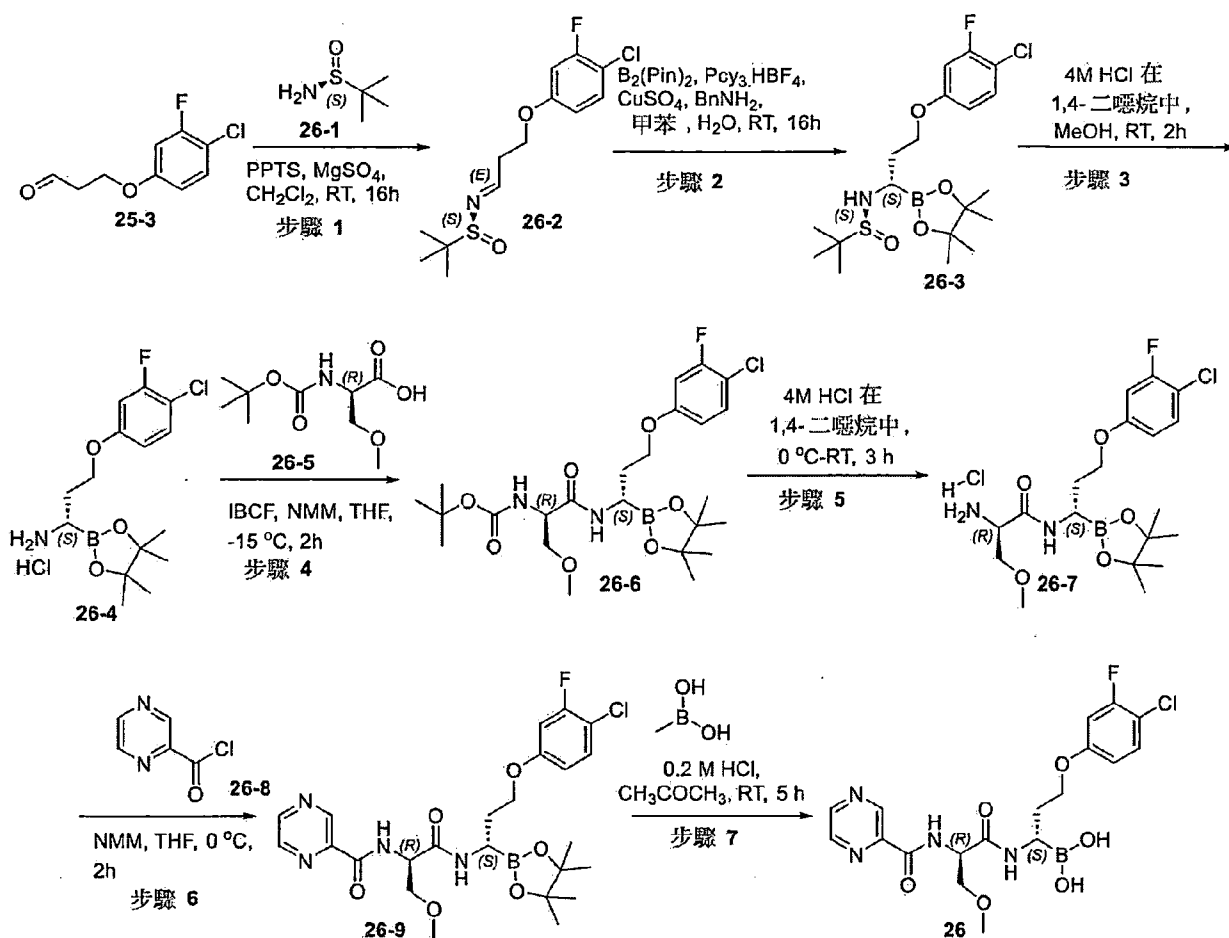
【0244】 (R)-2-胺基-N-((R)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 7]: 在 0°C 向第三丁基((R)-1-(((R)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(25-9、550 mg、1.04 mmol)在 1,4-二噁烷(5 mL)中的攪拌溶液滴加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷(2.55 mL、11.34 mmol)中。使反應混合物升溫至環境溫度並攪拌 3 h。在減壓下蒸發揮發物並凍乾，以提供(R)-2-胺基-N-((R)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(25-10、370 mg)。[M-H]: 429.4。

【0245】 N-((R)-1-(((R)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 8]: 在 0°C 向(R)-2-胺基-N-((R)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(25-10、370 mg、0.79 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的攪拌溶液添加 NMM(0.43 mL、3.96 mmol)，隨後添加吡嗪-2-氯化羰基(25-11、113 mg、0.79 mmol)，並在 0°C 攪拌 15 min。使反應混合物升溫至環境溫度並攪拌 2 h。將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用冰冷水、鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮，產物藉由 prep HPLC 純化並凍乾，以提供 N-((R)-1-(((R)-3-(4-氯-3-氟

苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(25-12、60 mg)。[M-H]⁻: 535.4。

【0246】 ((R)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸的合成[步驟 9]：向 N-((R)-1-(((R)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(25-12、60 mg、0.11 mmol)和甲基硼酸(13、67 mg、1.12 mmol)在丙酮(1 mL)中的攪拌溶液添加 0.2 M HCl(0.55 mL)，並在環境溫度攪拌 5 h。減壓蒸發所有揮發物，藉由 prep HPLC 純化並凍乾，得到((R)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸(化合物 25、22 mg)。[M-H]⁻: 453。¹H NMR (400 MHz, 於 80°C DMSO-*d*₆ + 2 滴 D₂O) δ_H: 9.16 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.38 (t, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 4.67 (t, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.03-1.89 (m, 2H)。

實施例 26：((S)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸



【0247】(S,E)-N-(3-(4-氯-3-氟苯氧基)亞丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺酰胺的合成[步驟 1]: 在 0°C 向(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺酰胺(26-2、435 mg、3.59 mmol)在二氯甲烷(15 mL)中的攪拌溶液添加對甲苯磺酸吡啶鎊(180 mg、0.72 mmol)、無水硫酸鎂(2.16g、17.9 mmol)和 3-(4-氯-3-氟苯氧基)丙醛(25-3、800 mg、3.95 mmol)。將反應混合物在環境溫度攪拌 16 h。將反應混合物藉由矽藻土墊過濾，並用二氯甲烷洗滌數次。蒸發合併的濾液並藉由快速管柱層析純化殘餘物，以提供(S,E)-N-(3-(4-氯-3-氟苯氧基)亞丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺酰胺(26-2、800 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8.14 (t, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.69-6.59 (m, 2H), 4.29-4.19 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 2H), 1.18 (s, 9H)。

【0248】 (S)-N-((S)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的合成[步驟 2]：向三環己基磷四氟硼酸鹽(25 mg、0.07 mmol)在甲苯(2 mL)中的懸浮液，添加 CuSO₄·5H₂O(17 mg、0.07 mmol、在 0.7 mL 的水中)和苄胺(0.02 mL、0.23 mmol)並劇烈攪拌 40 min。將其用甲苯(5 mL)稀釋。將(S,E)-N-(3-(4-氯-3-氟苯氧基)亞丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(26-2、700 mg、2.29 mmol)和雙頻哪醇化乙硼烷(1.16g、4.58 mmol)添加到催化劑混合物，並在環境溫度攪拌 16 h。用乙酸乙酯稀釋後，藉由短的去活化矽膠墊過濾沉澱物，並用乙酸乙酯洗滌。在減壓下濃縮合併的濾液，並使用去活化矽膠由快速柱層析純化殘餘物，以提供(S)-N-((S)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(26-3、1 g)。[M-H]⁺：432.3。

【0249】 (S)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)丙-1-胺鹽酸鹽的合成[步驟 3]：在 0°C 向(S)-N-((S)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(26-3、1 g、2.31 mmol)在 1,4-二噁烷(10 mL)和甲醇(0.92 mL、23.1 mmol)中的攪拌溶液滴加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷中(0.58 mL、2.31 mmol)。使反應混合物升溫至環境溫度並攪拌 2 小時。在減壓下蒸發揮發物並凍乾以提供(S)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙-1-胺鹽酸鹽(26-4、450 mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H: 7.38-7.33(m, 1H), 6.91-6.76 (m, 2H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.09 (t, 1H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.24 (s, 12H)。

【0250】第三丁基((R)-1-(((S)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 4]: 在-15°C 向 N-(第三丁氧羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(26-5、323 mg、1.48 mmol)在 THF(4 mL)中的攪拌溶液添加 IBCF (0.18 mL、1.35 mmol), 隨後添加 NMM(0.20 mL、1.48 mmol), 並攪拌 30 min。在-15°C 將 (S)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙-1-胺鹽酸鹽(26-4、450 mg、1.23 mmol)在 THF(4 mL)中的溶液滴加至反應混合物, 隨後添加 NMM(0.20 mL、1.48 mmol), 接著允許溫熱到 0°C 並攪拌 2 h。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋, 並用 0.1M HCl(兩次)、5%K₂CO₃ 水溶液(兩次)、水(兩次)和鹽水洗滌, 經無水 Na₂SO₄ 乾燥, 並在 30°C 下減壓濃縮, 得到((R)-1-(((S)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(26-6、500 mg)。此產物未經進一步純化即用於下一步驟。[M-H]: 529.4。

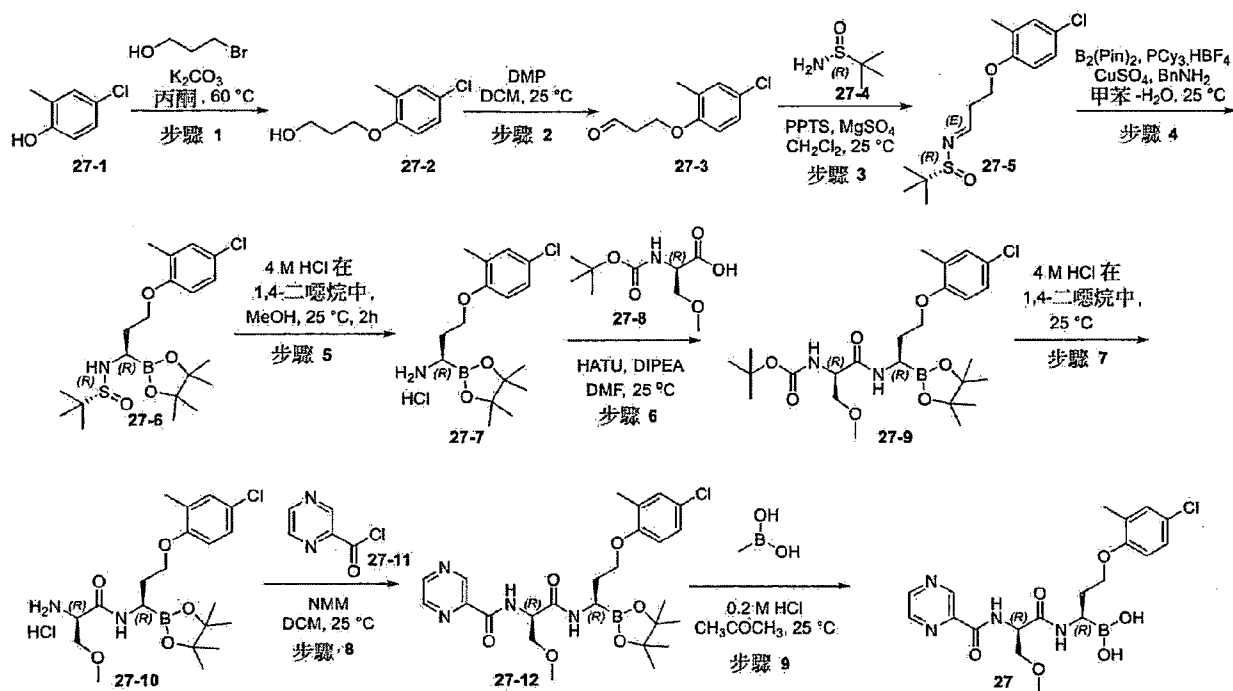
【0251】(R)-2-胺基-N-((S)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 5]: 在 0°C 向((R)-1-(((S)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(26-6、500 mg、0.94 mmol)在 THF (4 mL)中的攪拌溶液滴加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷溶液(2.6 mL、10.4 mmol)中。使反應混合物升溫至環境溫度並攪拌 3 h。在減壓下蒸發揮發物並凍乾, 以提供(R)-2-胺基-N-((S)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(26-7、330 mg)。[M-H]: 429.5。

【0252】 N-((R)-1-(((S)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 6]: 在 0°C 向(R)-2-胺基-N-((S)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(26-7、330 mg、0.70 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的攪拌溶液添加 NMM(0.39 mL、3.53 mmol)，隨後添加吡嗪-2-氯化羰基(26-8、101 mg、0.70 mmol)，並在 0°C 攪拌 15 min。使反應混合物升溫至環境溫度並攪拌 2 h。將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用冰冷水、鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮，產物藉由 prep HPLC 純化並凍乾，以提供 N-((R)-1-(((S)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(26-9、53 mg)。[M-H]⁻: 535.5。

【0253】 ((S)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸的合成[步驟 7]: 向 N-((R)-1-(((S)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺 (26-9、60 mg、0.11 mmol)和甲基硼酸(11、67 mg、1.12 mmol)在丙酮(1 mL)中的攪拌溶液添加 0.2 M HCl(0.55 mL)，並在環境溫度攪拌 5 h。在減壓下蒸發所有揮發物，以及藉由 prep HPLC 純化並凍乾，以提供((S)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸(化合物 26、13 mg)。[M-H]⁻: 452.9。¹H NMR (400 MHz, 於 80°C DMSO-*d*₆ + 2 滴 D₂O) δ_H: 9.17 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 4.67 (t, 1H), 3.98 (t, 2H),

3.74-3.69 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 2H)。

實施例 27：((R)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸



【0254】3-(4-氯-2-甲基苯氧基)丙-1-醇的合成[步驟 1]：向 4-氯-2-甲基苯酚 (27-1、5.0g、35.1 mmol) 在丙酮 (40 mL) 中的攪拌溶液添加 K_2CO_3 (5.8g、42.1 mmol) 和 3-溴丙-1-醇 (3.4 mL、38.6 mmol) 並將反應混合物加熱至 60°C。在 16 h 之後，將反應混合物減壓濃縮，用水稀釋並用乙酸乙酯萃取 (兩次)。合併的有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並減壓濃縮。藉由 combiflash 層析純化粗化合物，得到 3-(4-氯-2-甲基苯氧基)丙-1-醇 (27-2、5.0g)。[M+H]⁺: 201.2。

【0255】3-(4-氯-2-甲基苯氧基)丙醛的合成[步驟 2]：在 0°C 向 3-(4-氯-2-甲基苯氧基)丙-1-醇 (27-2、5.0 g、24.9 mmol) 在二氯甲烷 (100 mL) 中的

攪拌溶液添加戴斯-馬丁過碘烷(15.6 g、37.4 mmol)，並使反應混合物在環境溫度升溫。在 2 h 之後，反應混合物藉由矽藻土墊過濾，該矽藻土墊用二氯甲烷洗滌數次。合併的濾液依次用 NaHCO_3 水溶液、水和鹽水洗滌。有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並減壓濃縮。將粗產物藉由快速管柱層析純化，以提供 3-(4-氯-2-甲基苯氧基)丙醛(27-3、4.0 g)。 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 199.0。

【0256】 (R,E)-N-(3-(4-氯-2-甲基苯氧基)亞丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的合成[步驟 3]: 在氮氣氣氛和冰冷條件向(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(27-4、1.1 g、9.1 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中的攪拌溶液添加 PPTS(114 mg、0.5 mmol)、3-(4-氯-2-甲基苯氧基)丙醛(27-3、1.8 g、9.9 mmol)和 MgSO_4 (5.5 g、45.4 mmol)。將反應混合物在環境溫度攪拌 16 h。藉由矽藻土墊過濾反應混合物，並用二氯甲烷洗滌。濾液減壓濃縮，粗產物藉由 combiflash 層析純化，得到(R,E)-N-(3-(4-氯-2-甲基苯氧基)亞丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(27-5、2.0 g)。 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 302.0。

【0257】 (R)-N-((R)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的合成[步驟 4]: 向 $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$ (73 mg、0.2 mmol)在甲苯(12 mL)中的溶液添加 30 mM $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (50 mg、0.2 mmol)水溶液，隨後添加苄胺(0.1 mL、0.7 mmol)，並將反應混合物劇烈攪拌 20 min。將反應混合物置於冰浴中，並添加(R,E)-N-(3-(4-氯-2-甲基苯氧基)亞丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(27-5、2.0 g、6.6 mmol)在甲苯(12 mL)中，隨後添加 $\text{B}_2(\text{Pin})_2$ (3.4 g、13.3 mmol)。使反應混合物升溫至環境溫度，並攪拌 16 h。反應混合物藉由小的去活化矽膠墊過濾，用乙酸乙酯洗滌該墊。在 25°C 將合併的濾液減壓濃縮以得到產物，使

用去活化矽膠藉由管柱層析法純化，得到(R)-N-((R)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(27-6、2.0 g)。[M-H]: 428.4。

【0258】 (R)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙-1-胺鹽酸鹽的合成[步驟 5]: 在 0°C 向(R)-N-((R)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(27-6、1.7 g、3.9 mmol)在 1,4-二噁烷(10 mL)中的攪拌溶液添加甲醇(1.6 mL、39.6 mmol)，隨後添加 HCl(0.9 mL、4M 在 1,4-二噁烷中、3.6 mmol)，並在環境溫度攪拌 2 h。將反應混合物減壓濃縮，得到(R)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙-1-胺鹽酸鹽(27-7、1.0g)。[M-H]: 242.3。

【0259】 第三丁基((R)-1-(((R)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 6]: 在 0°C 向 N-(第三丁氧基羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(27-8、300 mg、1.4 mmol)在 DMF(5 mL)中的攪拌溶液添加 HATU(780 mg、2.1 mmol)和(R)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙-1-胺鹽酸鹽(27-7、595 mg、1.6 mmol)，隨後添加 N,N-二異丙基乙胺(0.6 mL、3.4 mmol)，並將反應混合物在環境溫度攪拌 2 h。將反應混合物用冰冷水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮，以得到((R)-1-(((R)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙

烷-2-基)胺基甲酸酯(27-9、500 mg)，其無需進一步純化即用於下一步驟。
[M+H]⁺：527.2。

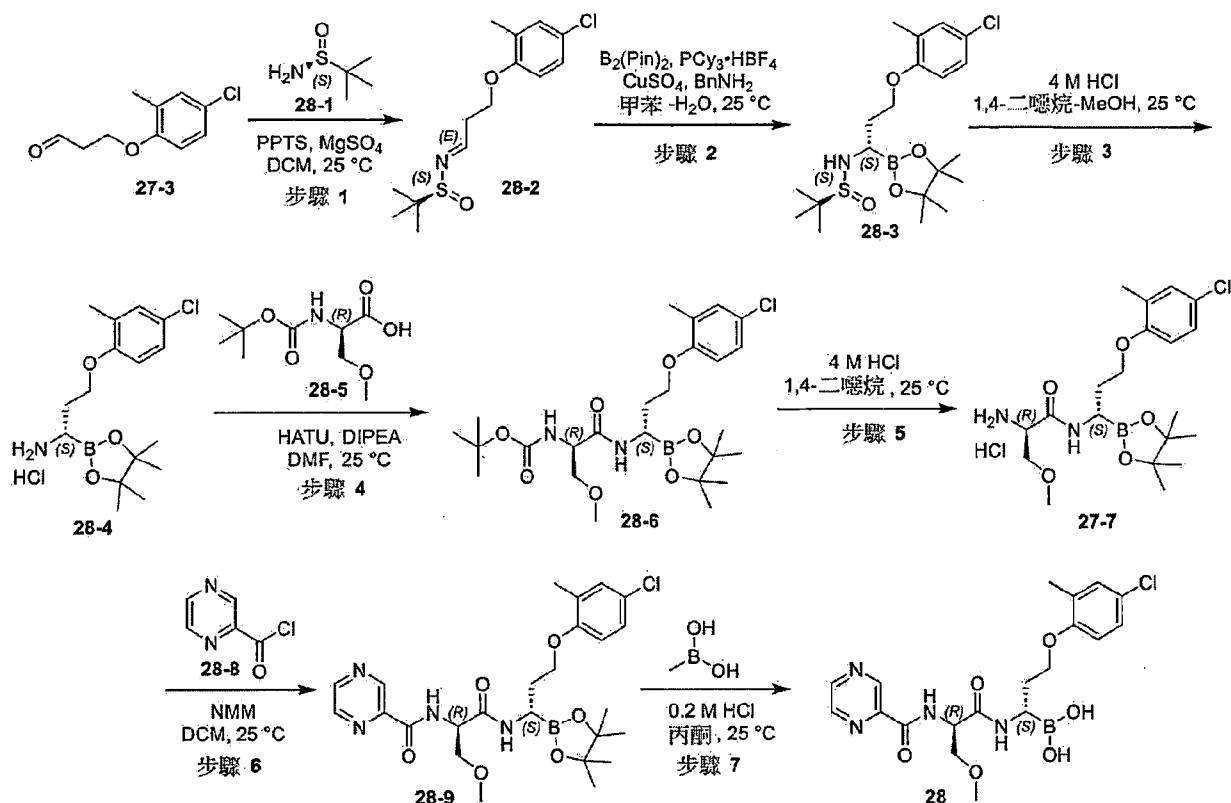
【0260】 (R)-2-胺基-N-((R)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 7]：在 0°C 向((R)-1-(((R)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(27-9、1.5g、2.8 mmol)在 1,4-二噁烷(10 mL)中的攪拌溶液滴加 HCl(7.1 mL、4M 在 1,4-二噁烷中、28.4 mmol)，並將反應混合物在環境溫度攪拌。在 16 h 後，減壓濃縮反應混合物，得到(R)-2-胺基-N-((R)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(27-10、1.0 g)，無需進一步純化即用於下一步驟。[M-83]：343.5，相應硼酸的質量。

【0261】 N-((R)-1-(((R)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 8]：在 0°C 向(R)-2-胺基-N-((R)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(27-10、1.0 g、2.2 mmol)在二氯甲烷(15 mL)中的攪拌溶液添加 NMM(1.2 mL、10.8 mmol)並攪拌 15 min。向該所得溶液中一次性添加吡嗪-2-氯化羰基(27-11、308 mg、2.16 mmol)，並將反應混合物在環境溫度攪拌 2 h。反應混合物用二氯甲烷稀釋並用 NaHCO₃ 水溶液洗滌，最後用鹽水洗滌。有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮得到 N-((R)-1-(((R)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-

甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(27-12、600 mg)。[M-H]: 531.4，和[M-83]: 449.3 相應於硼酸。

【0262】 ((R)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸的合成[步驟 9]: 在 0°C 向 N-((R)-1-(((R)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺 (27-12、300 mg、0.6 mmol) 在丙酮(12 mL) 中的攪拌溶液添加甲基硼酸(506 mg、8.5 mmol) 水溶液 0.2 M HCl(12 mL、2.4 mmol)，並將反應混合物升溫至環境溫度 12 h。將反應混合物減壓濃縮，凍乾，藉由 PREP-HPLC 純化，最後再次凍乾，得到((R)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸(化合物 27、100 mg)。[M-H]: 449.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ_H 9.23 (s, 1H), 8.81-8.80 (m, 1H), 8.70-8.69 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.83-6.81 (m, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.02-4.01 (m, 2H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.95 (t, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.01-2.00 (m, 1H), 1.93-1.92 (m, 1H)。

實施例 28: ((S)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸



【0263】(S,E)-N-(3-(4-氯-2-甲基苯氧基)亞丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的合成[步驟 1]：向(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(28-1、1.1g、9.1 mmol)在 DCM(50 mL)中的冰冷溶液添加 PPTS(114 mg、0.4 mmol)、3-(4-氯-2-甲基苯氧基)丙醛(27-3、2.0 g、10.0 mmol)和無水 $MgSO_4$ (5.5 g、45.4 mmol)，並將反應混合物在環境溫度攪拌。在 16 h 之後，將反應混合物藉由矽藻土墊過濾，用 DCM 洗滌該墊。濾液減壓濃縮，柱層析純化得到(S,E)-N-(3-(4-氯-2-甲基苯氧基)亞丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(28-2、2.0 g)。 $[M+H]^+$:302.0。

【0264】(S)-N-((S)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的合成[步驟 2]：向 $PCy_3 \cdot HBF_4$ (66 mg、0.2 mmol)在甲苯(2 mL)中的冰冷溶液添加 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (45 mg、0.2 mmol)、水(1.5 mL)和苄胺(0.1 mL、0.6 mmol)。在

20 min 之後，緩慢添加(S,E)-N-(3-(4-氯-2-甲基苯氧基)亞丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(28-2、1.80 g、6.0 mmol)在甲苯中的溶液(12 mL)，隨後添加雙(頻哪醇)二硼(bis(pinacolato)diboron)(3.0 g、11.9 mmol)。將反應混合物逐漸升溫至環境溫度，並攪拌 16 h。將反應混合物藉由去活化矽膠墊過濾，並在減壓下濃縮。在去活矽膠上純化化合物，得到(S)-N-((S)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(28-3、1.80 g)。[M-H]: 428.1。

【0265】 (S)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙烷-1-胺鹽酸鹽的合成[步驟 3]: 向(S)-N-((S)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(28-3、1.8 g、4.2 mmol)在 1,4-二噁烷(10 mL)中的冰冷溶液添加甲醇(1.7 mL、41.9 mmol)，隨後是 HCl(1.1 mL、4M 在 1,4-二噁烷中、4.4 mmol)。將反應混合物在環境溫度攪拌 2 h。將反應混合物減壓濃縮並凍乾，得到(S)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙烷-1-胺鹽酸鹽(28-4、1.40 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0266】 第三丁基((R)-1-(((S)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯[步驟 4]: 向 N-(第三丁氧基羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(28-5、400 mg、1.8 mmol)和(S)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙烷-1-胺鹽酸鹽(28-4、1.0 g、2.7 mmol)添加 HATU(1.0 mg、2.7 mmol)，隨後添加 DIPEA(0.8 mL、4.6 mmol)，並在環境溫度攪拌反應混合物。在 1 h 之後，將反應混合物用冷鹽水淬滅，並用乙酸乙酯萃取(兩次)。

合併的有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並減壓濃縮得到第三丁基((R)-1-(((S)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(28-6、900 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。[M-H]: 525.3，以及 443.5 相應於硼酸。

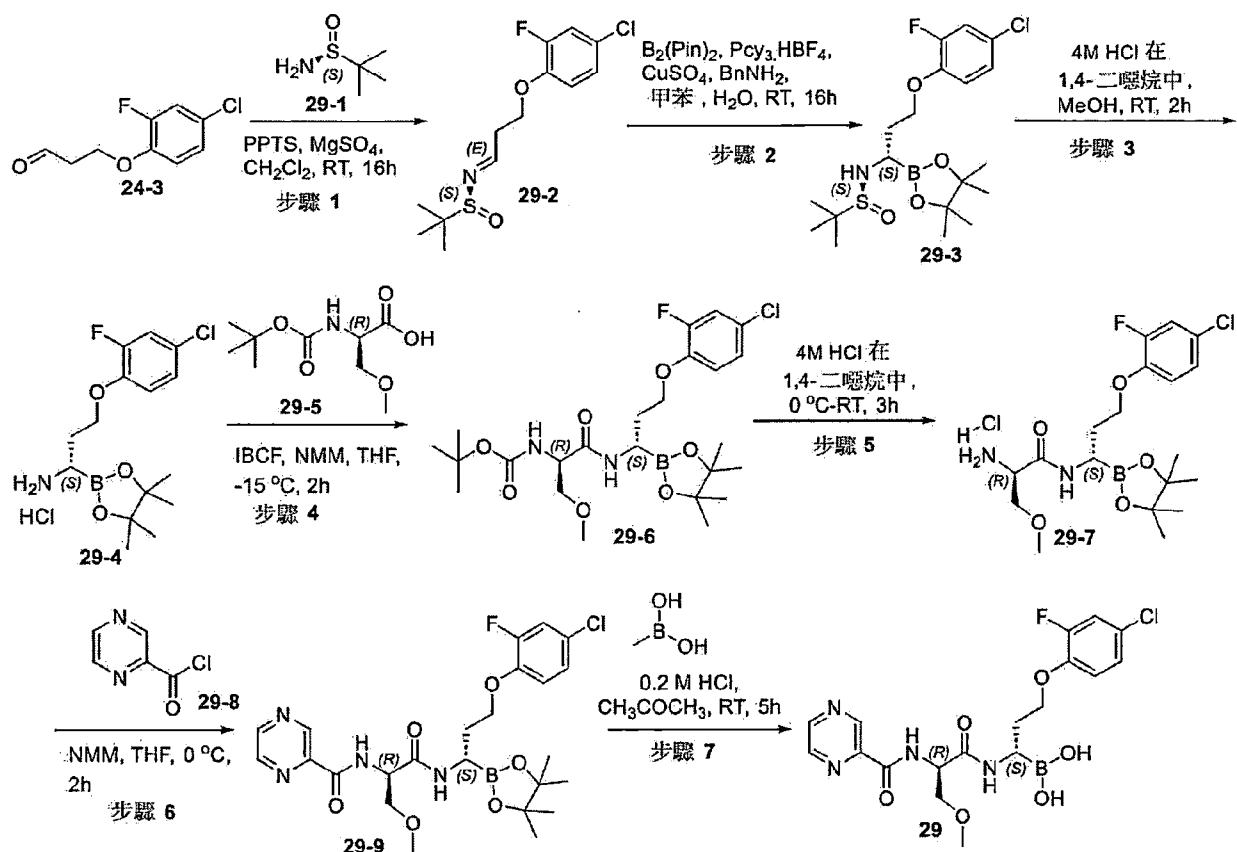
【0267】 (R)-2-胺基-N-((S)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 5]:向第三丁基((R)-1-(((S)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(28-6、900 mg、1.7 mmol) 在 1,4-二噁烷(12 mL)中的冰冷溶液添加 HCl(12 mL、4M 在 1,4-二噁烷中、48.0 mmol)，並將反應混合物在環境溫度攪拌。在 16 h 後，LCMS 表明形成所欲產物。減壓濃縮反應混合物，得到(R)-2-胺基-N-((S)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(28-7、700 mg)，其無需進一步純化即用於下一步驟。[M-H]: 425.5，以及 343.2 相應於硼酸。

【0268】 N-((R)-1-(((S)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 6]: 向(R)-2-胺基-N-((S)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(28-7、650 mg、1.4 mmol)在 DCM(20 mL)中的冰冷溶液添加 NMM(0.8 mL、7.0 mmol)，mg、隨後添加吡嗪-2-氯化羰基(28-8、200 mg、1.4 mmol)。在環境溫度攪拌 2 h 後，將反應混合物用冷水淬滅並用 DCM 萃取(兩次)。合併的有機相用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並減壓濃縮得到 N-((R)-

1-(((S)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(28-9、600 mg)，無需進一步純化即用於下一步驟。[M-H]⁻：531.4，以及 449.2 相應於硼酸。

【0269】 ((S)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸的合成[步驟 7]：向 N-((R)-1-(((S)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(28-9、300 mg、0.6 mmol)在丙酮(16 mL)中的攪拌溶液添加甲基硼酸(506 mg、8.4 mmol)，隨後在 0°C 添加 0.2 M HCl 水溶液(16 mL、3.2 mmol)。將反應混合物在環境溫度攪拌 16 h。將反應混合物減壓濃縮、凍乾、藉由反相 prep HPLC 純化，最後再次凍乾，得到((S)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸(化合物 28、125 mg)。[M-H]⁻：449.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ_H 9.23 (s, 1H), 8.81-8.80 (m, 1H), 8.70-8.69 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.83-6.81 (m, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.02-4.01 (m, 2H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.95 (t, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.01-2.00 (m, 1H), 1.93-1.92 (m, 1H)。

實施例 29： ((S)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸



【0270】 (S,E)-N-(3-(4-氯-2-氟苯氧基)亞丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯

胺的合成[步驟 1]: 在 0 °C 向 (S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(29-1、1.08 g、8.91 mmol) 在二氯甲烷(40 mL) 中的攪拌溶液添加對甲苯磺酸吡啶鎊(1.37 g、5.45 mmol)、無水硫酸鎂(5.36g、44.6 mmol) 和 3-(4-氯-2-氟苯氧基)丙醛(24-3、1.99g、9.81 mmol)。將反應混合物在環境溫度攪拌 16 h。將反應混合物藉由矽藻土墊過濾，並用二氯甲烷洗滌數次。蒸發合併的濾液，並藉由快速管柱層析法純化殘餘物，以提供 (S,E)-N-(3-(4-氯-2-氟苯氧基)亞丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(29-2、1.2 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H: 8.02 (t, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 4.41-4.36 (m, 2H), 3.02-2.96 (m, 2H), 1.08 (s, 9H)。

【0271】 (S)-N-((S)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺的合成[步驟 2]：向三環己基磷四氟硼酸鹽(43 mg、0.12 mmol)在甲苯(3 mL)中的懸浮液中添加CuSO₄·5H₂O(29 mg、0.12 mmol、在 1 mL 的水中)和苄胺(0.04 mL、0.39 mmol)，並劇烈攪拌 40 min。將其用甲苯(7 mL)稀釋。向該催化劑混合物中添加(S,E)-N-(3-(4-氯-2-氟苯氧基)亞丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(29-2、1.2 g、3.92 mmol)和雙頻哪醇化乙硼烷(1.99g、7.85 mmol)，並在環境溫度攪拌 16h。用乙酸乙酯稀釋後，藉由短的去活化矽膠墊過濾沉澱物並用乙酸乙酯洗滌。在減壓下濃縮合併的濾液，並使用去活化矽膠藉由快速管柱層析法純化殘餘物，以提供(S)-N-((S)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(29-3、1.2 g)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H: 7.17-7.09 (m, 3H), 4.21-4.15 (m, 2H), 3.20 (t, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.24 (s, 12H)。

【0272】 (S)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙烷-1-胺鹽酸鹽的合成[步驟 3]：在 0°C 向(S)-N-((S)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(29-3、1.2 g、2.77 mmol)在 1,4-二噁烷(12 mL)和甲醇(1.1 mL、27.7 mmol)中的攪拌溶液滴加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷(0.70 mL、2.77 mmol)中。使反應混合物升溫至環境溫度並攪拌 2 h。減壓蒸發揮發物並凍乾，得到(S)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙烷-1-胺鹽酸鹽(29-4、550 mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H: 7.21-7.05 (m, 3H), 4.23-4.12 (m, 2H), 3.09 (t, 1H), 2.24-2.18 (m, 2H), 1.25 (s, 12H)。

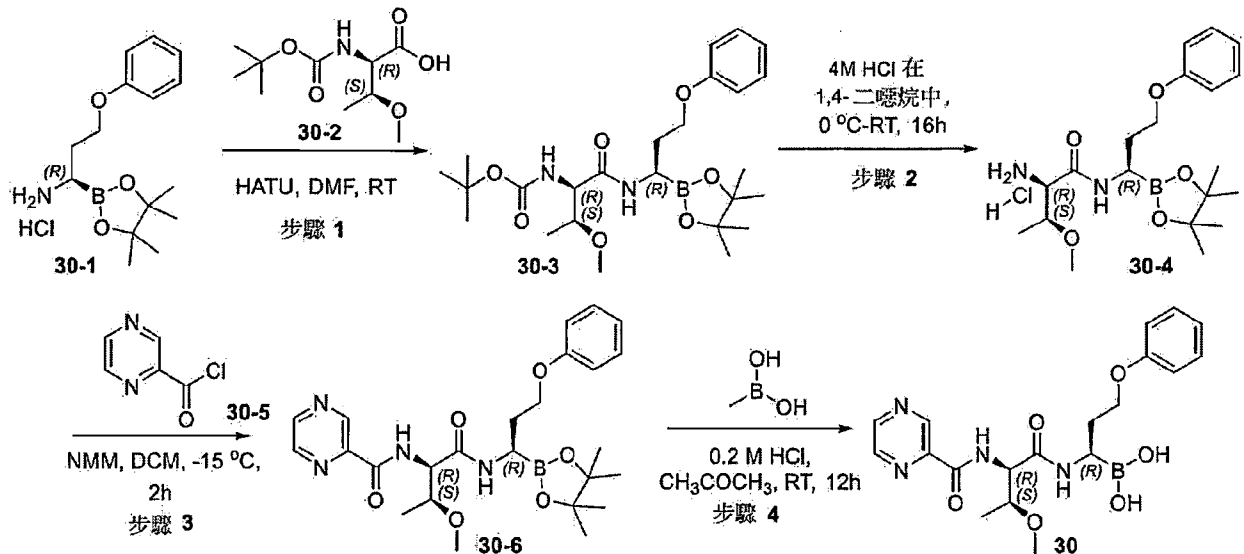
【0273】 第三丁基((R)-1-(((S)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 4]: 在-15°C 向 N-(第三丁氧羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(29-5、359 mg、1.64 mmol)在 THF(5 mL)中的攪拌溶液中添加 IBCF(0.20 mL、1.50 mmol), 隨後添加 NMM(0.22 mL、1.64 mmol)並攪拌 30 min。在-15°C 將(S)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙烷-1-胺鹽酸鹽(29-4、550 mg、1.37 mmol)在 THF(5 mL)中的溶液滴加到反應混合物中, 隨後添加 NMM(0.22 mL、1.64 mmol), 接著升溫至 0°C 並攪拌 2 h。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用 0.1 M HCl(兩次)、5% K₂CO₃ 水溶液(兩次)、水(兩次)和鹽水洗滌, 經無水 Na₂SO₄ 乾燥並在 30°C 減壓下濃縮, 得到第三丁基((R)-1-(((S)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(29-6、620 mg)。此產物未經進一步純化即用於下一步驟。[M-H]: 529.3。

【0274】 (R)-2-胺基-N-(((S)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽[步驟 5]: 在 0°C 向第三丁基((R)-1-(((S)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(29-6、620 mg、1.17 mmol)在 1,4-二噁烷(6 mL)中的攪拌溶液滴加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷(3.2 mL、12.8 mmol)中。使反應混合物升溫至環境溫度並攪拌 3 h。在減壓下蒸發揮發物並凍乾, 以提供(R)-2-胺基-N-(((S)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(29-7、400 mg)。[M-H]: 429.4。

【0275】 N-((R)-1-(((S)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 6]: 在 0°C 向(R)-2-胺基-N-((S)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(29-7、400 mg、0.86 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的攪拌溶液添加 NMM(0.38 mL、3.42 mmol)，隨後添加吡嗪-2-氯化羰基(29-8、122 mg、0.86 mmol)，並在 0°C 攪拌 15 min。使反應混合物升溫至環境溫度並攪拌 2 h。將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用冰冷水、鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮得到 N-((R)-1-(((S)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(29-9、400 mg)。[M-H]: 535.4。

【0276】 ((S)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸的合成[步驟 7]: 向 N-((R)-1-(((S)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺 (29-9、400 mg、0.74 mmol)和甲基硼酸(11、446 mg、7.45 mmol)在丙酮(5 mL)中的攪拌溶液添加 0.2 M HCl(5 mL)，並在環境溫度攪拌 5 h。減壓蒸發所有揮發物，藉由 prep HPLC 純化並凍乾，得到((S)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸(化合物 29、74 mg)。[M-H]: 453.3；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H: 9.23 (s, 1H), 8.81(d, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.05 (t, 3H), 5.00 (d, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.92 (t, 1H), 2.02-1.90 (m, 2H)。

實施例 30：((R)-1-((2R,3S)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丁醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸



【0277】第三丁基((2R,3S)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丁烷-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 1]：N-(第三丁氧基羰基)-O-甲基-D-蘇胺酸(30-2、300 mg、1.3 mmol)、(R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)1-丙胺鹽酸鹽(30-1、444 mg、1.4 mmol)以及 O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽，HATU(586 mg、1.5 mmol)懸浮在二甲基羧胺基(5 mL)中並冷卻至 0°C。添加 N,N-二異丙基乙胺(0.7 mL、3.9 mmol)並在環境溫度攪拌 2 h。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，並用冷水(三次)和鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下濃縮以提供第三丁基((2R,3S)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丁烷-2-基)胺基甲酸酯(30-3、600 mg)。[M-H]：491.4。

【0278】(2R,3S)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)丁醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 2]：在 0°C 於氫

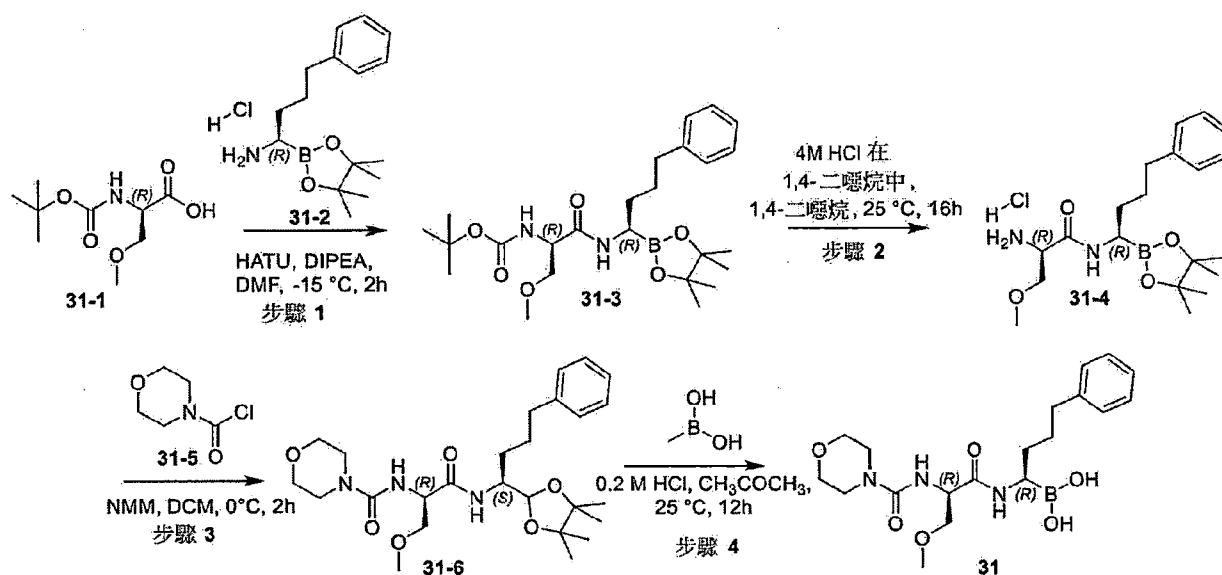
氣氣氛下向第三丁基((2R,3S)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丁烷-2-基)胺基甲酸酯(30-3、720 mg、1.5 mmol)在1,4-二噁烷(7 mL)中的攪拌溶液添加4 M HCl在1,4-二噁烷(3.7 mL、14.6 mmol)中，並在環境溫度攪拌2 h。將反應混合物在減壓下濃縮並與乙醚共同研磨以提供(2R,3S)-2-胺基-3-甲氧基-N-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)丁醯胺鹽酸鹽(30-4、600 mg)。[M-H]⁺: 391.3, [M-83]⁺: 309.4。LCMS亦顯示相應的硼酸質量峰。

【0279】 N-((2R,3S)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丁烷-2-基)吡嗪-2-羧胺基的合成[步驟3]: 在0°C向(2R,3S)-2-胺基-3-甲氧基-N-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)丁醯胺鹽酸鹽(30-4、680 mg、1.6 mmol)在二氯甲烷(6 mL)中的攪拌溶液添加N-甲基嗎啉(0.3 mL、4.8 mmol)。將吡嗪-2-氯化羰基(30-5、339 mg、2.4 mmol)添加到反應混合物中，並在環境溫度攪拌2 h。將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用飽和NaHCO₃水溶液和鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮。粗產物藉由prep HPLC純化並凍乾，得到N-((2R,3S)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丁烷-2-基)吡嗪-2-羧胺基(30-6、28 mg)。[M-H]⁺: 497.4, [M-83]⁺: 415.4。LCMS亦顯示相應的硼酸質量峰。

【0280】 ((R)-1-((2R,3S)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丁醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸的合成[步驟4]: 在0°C向N-((2R,3S)-3-甲氧基-1-氧代-1-

((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丁烷-2-基)吡嗪-2-羧胺基(30-6、28 mg、0.06 mmol)及甲基硼酸(7、34 mg、0.6 mmol)在丙酮(3 mL)中的攪拌溶液添加 0.2 M HCl(3.0 mL)，並在環境溫度攪拌 16h。減壓蒸發揮發物，藉由 prep HPLC 純化並凍乾，得到((R)-1-((2R,3S)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丁醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸(化合物 30、15 mg)。[M-H]⁻: 415.1。¹H NMR (400 MHz, 於 80°C DMSO-*d*₆ + 2 滴 D₂O) δ_H: 9.18 (s, 1H), 8.87-8.86 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 3H), 4.54-4.53 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 4H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.09-1.08 (m, 3H)。

實施例 31：((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(嗎啶-4-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸



【0281】第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 1]：在 0°C 向(2R)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3-甲氧基-丙酸(31-1、400 mg、1.8 mmol)在 DMF(8 mL)中的攪拌溶液添加 HATU(1.39g、3.65 mmol)，隨

後添加 DIPEA(1.0 mL、5.5 mmol)，並攪拌 30 min。將(1R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁-1-胺鹽酸鹽(31-2、653 mg、2.4 mmol)添加至其中，並將反應混合物在 0°C 攪拌 2 h。用 5% K₂CO₃ 水溶液淬滅並用 EtOAc 萃取(三次)。用水和鹽水洗滌合併的有機層，用無水 Na₂SO₄ 乾燥並減壓蒸發，得到第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(31-3、550 mg)。[M+H]⁺：476.9。

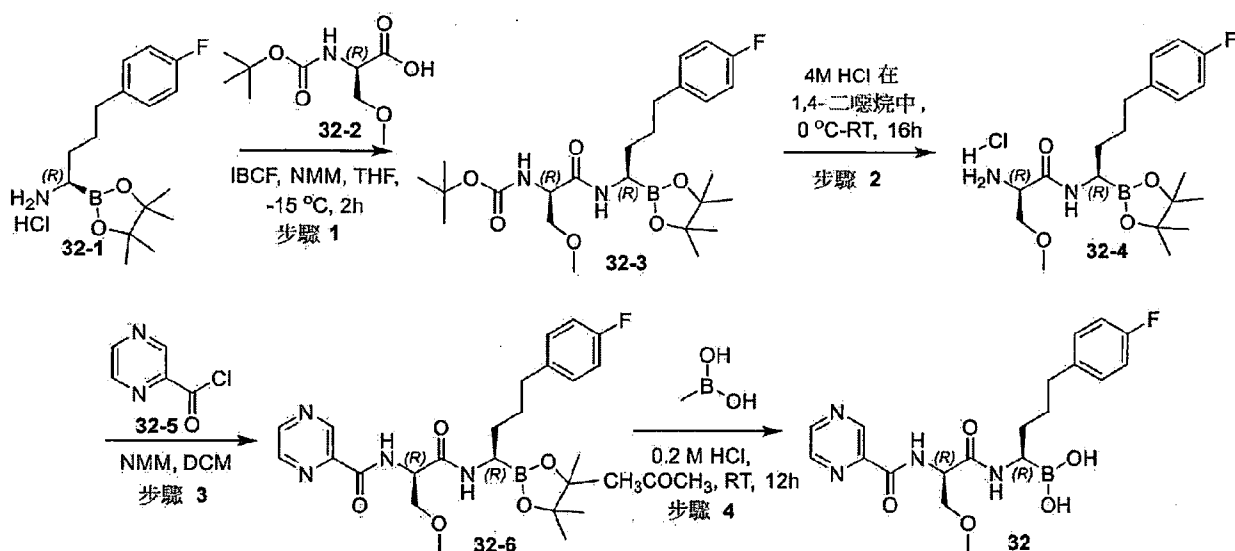
【0282】(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙烯醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 2]：在 0°C 向第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(31-3、250 mg、0.4 mmol)在 1,4-二噁烷(3 mL)中的溶液添加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷溶液(4 mL)中。將其逐漸升溫至環境溫度並攪拌 16 h。減壓除去揮發物，得到(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙烯醯胺鹽酸鹽(31-4、200 mg)。[M-H]⁻：375.4。

【0283】N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)嗎啉-4-羧醯胺的合成 [步驟 3]：在 0°C 向(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙烯醯胺鹽酸鹽(31-4、400 mg、0.9 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中的攪拌溶液添加 N-甲基嗎啉(0.5 mL、4.6 mmol)。將嗎啉-4-氯化羰基(31-5、140 mg、0.3 mmol)添加到反應混合物中，並在環境溫度攪拌 1.5h。將反應混合物用水稀釋並用 DCM 萃取。用水和鹽水洗滌合併的

有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥並減壓蒸發。粗產物藉由 prep HPLC 純化並凍乾，以提供 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)嗎啉-4-羧醯胺(31-6、56 mg)。 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ：488.3。

【0284】 ((R)-3-甲氧基-2-(嗎啉-4-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[步驟 4]：向 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)嗎啉-4-羧醯胺(31-6、72 mg、0.14 mmol)和甲基硼酸(88 mg、1.5 mmol)在丙酮(2 mL)中的溶液添加 0.2 M HCl(2 mL)，並在環境溫度攪拌 16 h。減壓蒸發揮發物，粗產物藉由 prep HPLC 純化並凍乾，得到((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(嗎啉-4-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 31、40 mg)。 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ：406.4。 ^1H NMR (400 MHz, 於 80°C $\text{DMSO}-d_6$ + 2 滴 D_2O): δ_{H} 7.26-7.22 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 3H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 6H), 3.30-3.27 (m, 4H), 3.24-3.23 (m, 3H), 2.57-2.50 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 4H)。

實施例 32： ((R)-4-(4-氟苯基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丁基)硼酸



【0285】第三丁基((R)-1-(((R)-4-(4-氟苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 1]：在-15°C向 N-(第三丁氧羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(32-2、495 mg、2.3 mmol)在四氫呋喃(5 mL)中的攪拌溶液添加氯甲酸異丁酯(0.2 mL、1.7 mmol)和 N-甲基嗎啉(0.23 mL、2.1 mmol)，並在相同溫度下攪拌 30 min。在-15°C將(R)-4-(4-氟苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁烷-1-胺鹽酸鹽溶液(32-1、620 mg、1.9 mmol)在四氫呋喃(5 mL)中的溶液添加到反應混合物中，隨後添加 N-甲基嗎啉(NMM、0.21 mL、1.9 mmol)。將反應混合物逐漸升溫至 0°C 並攪拌 2 h。將反應混合物用 0.1 M HCl 中和並用乙酸乙酯萃取(兩次)。合併的有機萃取物用 5% K₂CO₃ 水溶液、水和鹽水洗滌，用無水 Na₂SO₄ 乾燥並減壓濃縮，得到第三丁基((R)-1-(((R)-4-(4-氟苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(32-3、1.1 g)。[M-H]⁻：493.2。

【0286】(R)-2-胺基-N-((R)-4-(4-氟苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 2]：在冰冷條

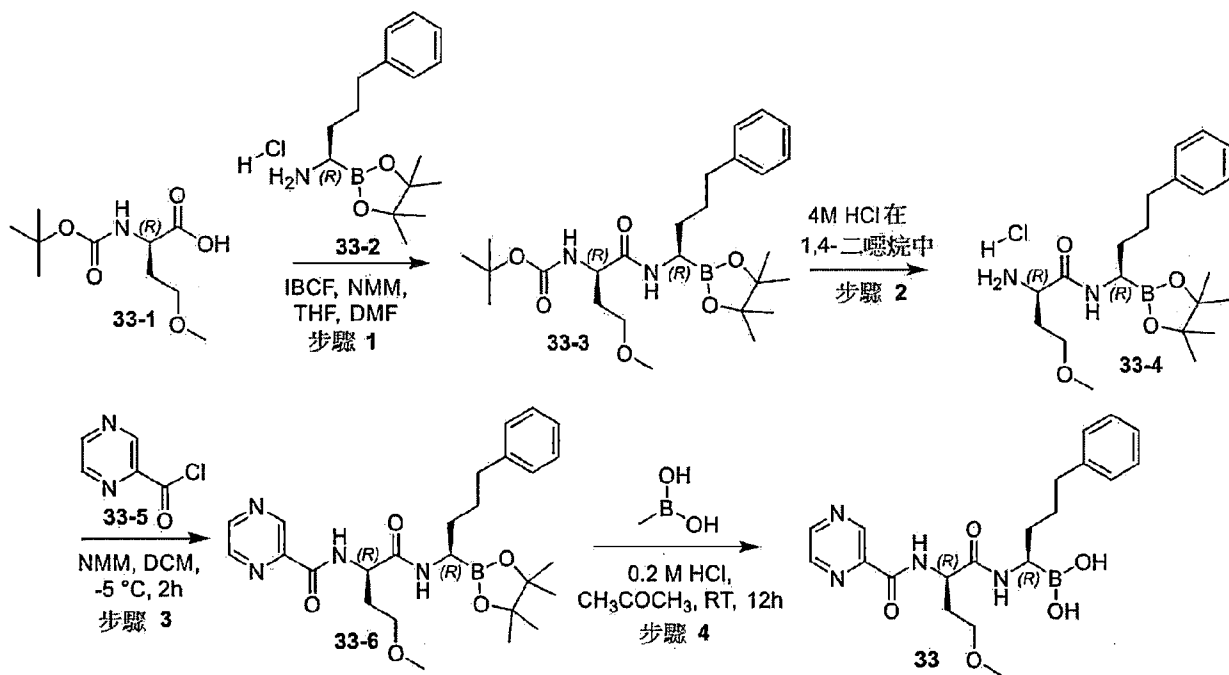
件向第三丁基((R)-1-(((R)-4-(4-氟苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(32-3、1.1g、2.2 mmol)在 1,4-二噁烷(10 mL)中的攪拌溶液添加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷(6 mL、22.2 mmol)中，並在 0°C 攪拌 2 h。減壓蒸發反應混合物，並用正戊烷研磨，得到(R)-2-胺基-N-((R)-4-(4-氟苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(32-4、1 g)。[M-H]⁺: 393.3。

【0287】 N-((R)-1-(((R)-4-(4-氟苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧胺基的合成 [步驟 3]: 在 -15°C 向(R)-2-胺基-N-((R)-4-(4-氟苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)-3-甲氧基丙醯胺鹽酸鹽(32-4、600 mg、1.4 mmol)在二氯甲烷(6 mL)中的攪拌溶液添加 N-甲基嗎啉(0.3 mL、4.2 mmol)，隨後添加吡嗪-2-氯化羰基(32-5、298 mg、2.1 mmol)並攪拌 2h。將反應混合物用二氯甲烷稀釋並用水和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並減壓濃縮。藉由 prep HPLC 純化產物並凍乾，得到 N-((R)-1-(((R)-4-(4-氟苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧胺基(32-6、80 mg)。[M-H]⁺: 499.4，[M-83]⁺: 417.3。LCMS 亦顯示相應的硼酸質量峰。

【0288】 ((R)-4-(4-氟苯基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丁基)硼酸的合成 [步驟 4]: 在冰冷條件向 N-((R)-1-(((R)-4-(4-氟苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧胺基(32-6、80 mg、0.2 mmol)在丙酮(10 mL)中的攪拌溶液添加 0.2 M HCl(10 mL)和甲基硼酸(96 mg、1.6 mmol)，並在環境溫度攪

拌 16 h。減壓蒸發揮發物，粗產物藉由 prep HPLC 純化並凍乾，得到((R)-4-(4-氟苯基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丁基)硼酸(化合物 32、42 mg)。[M-H]⁻: 417.3。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 9.23 (s, 1H), 8.81-8.80 (m, 1H), 8.71-8.70 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 2H), 4.98 (t, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.65-2.63 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 2H), 1.67-1.45 (m, 4H)。

實施例 33：((R)-1-((R)-4-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丁醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸



【0289】第三丁基((R)-4-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丁烷-2-基)胺基甲酸酯的合成 [步驟 1]: 在-15°C向 N-(第三丁氧羰基)-O-甲基-D-高絲胺酸(33-1、330 mg、1.4 mmol)在四氫呋喃(8 mL)中的攪拌溶液添加 IBCF(0.2 mL、1.4 mmol)和 NMM(0.2 mL、1.4 mmol)，並攪拌 30 min。在-15°C將(R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁烷-1-胺鹽酸鹽(33-2、400 mg、1.3 mmol)

在二甲基羧胺基(1 mL)中的溶液添加至其中，隨後添加 NMM(0.17 mL、1.3 mmol)。將反應混合物逐漸升溫至 0°C 並攪拌 2h。將反應物質用乙酸乙酯稀釋並用 0.1 M HCl(兩次)、5% K₂CO₃ 水溶液(兩次)、水(兩次)和鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下蒸發至提供第三丁基((R)-4-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丁烷-2-基)胺基甲酸酯(33-3、500 mg)。[M+H]⁺=490.8。

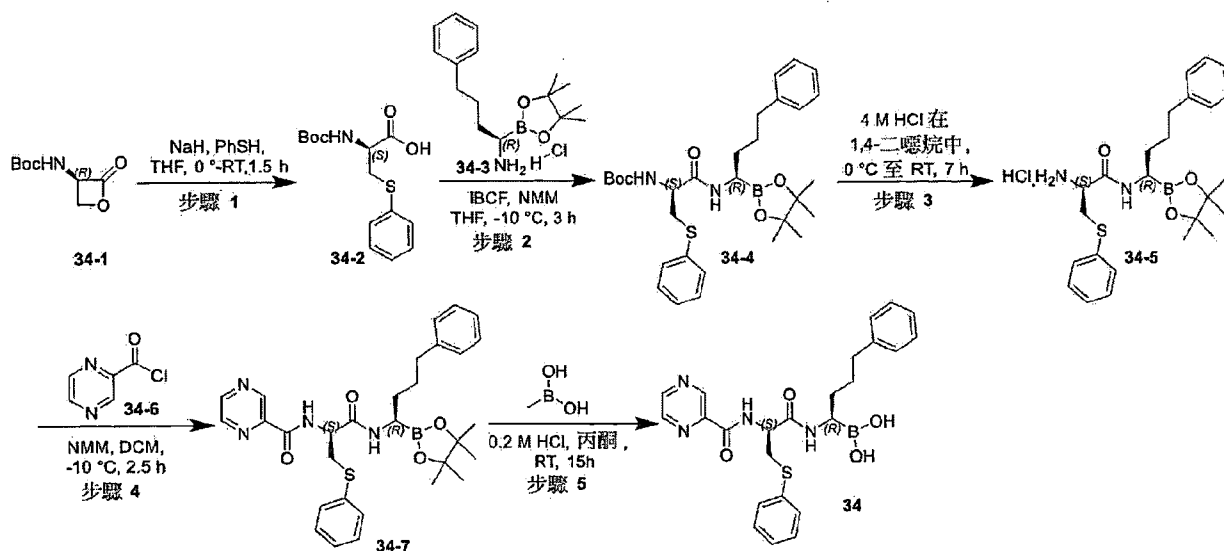
【0290】 (R)-2-胺基-4-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丁醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 2]：在 0°C 向第三丁基((R)-4-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丁烷-2-基)胺基甲酸酯(33-3、500 mg、1.0 mmol)在 1,4-二噁烷(6 mL)中的溶液添加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷(5.0 mL、20.0 mmol)中，並在 25°C 攪拌 16 h。減壓除去揮發物，得到(R)-2-胺基-4-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丁醯胺鹽酸鹽(33-4、400 mg)。[M+H]⁺=389.4。

【0291】 N-((R)-4-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丁烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 3]：在 -5°C 向(R)-2-胺基-4-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丁醯胺鹽酸鹽(33-4、400 mg、1.0 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的攪拌溶液添加 NMM(0.3 mL、2.0 mmol)，並攪拌 15 min。將吡嗪-2-氯化羰基(33-5、160 mg、1.1 mmol)添加至其中，並在 0°C 攪拌 2 h。將反應物質用二氯甲烷稀釋並用水和鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下蒸發。將化合物藉由 PREP-HPLC 純化並凍乾，得到 N-((R)-4-甲氧基

-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丁烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(33-6、60 mg)。[M-H]⁻=495.3、413.3。LCMS 顯示硼酸酯和相應的硼酸質量峰的混合物。

【0292】 ((R)-1-((R)-4-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丁醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[步驟 4]：向 N-((R)-4-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丁烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(33-6、50 mg、0.10 mmol)和甲基硼酸(60 mg、1 mmol)在丙酮(2 mL)中的攪拌溶液添加 0.2 M HCl(2 mL)，並在環境溫度攪拌過夜。減壓除去揮發物並藉由 prep HPLC 純化，得到((R)-1-((R)-4-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丁醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 33、24 mg)。[M-H]⁻=413.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ_H 9.21 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.73-8.68 (m, 1H), 7.25-7.06 (m, 5H), 4.94 (t, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.46-3.30 (m, 2H), 2.60 (q, 3H), 2.35-2.09 (m, 2H), 1.80-1.38 (m, 4H)。

實施例 34：[(1R)-4-苯基-1-[(2S)-3-(苯基硫基)-2-(吡嗪-2-基甲醯胺基)丙醯胺基]丁基]硼酸



【0293】 (2S)-2-[[[(第三丁氧基)羰基]胺基]-3-(苯基硫基)丙酸的合成
[步驟 1]：在 0°C 於氮氣下向苯硫酚(0.6 mL、5.9 mmol)在 THF(10 mL)中的攪拌溶液添加 NaH(235 mg、5.9 mmol)，並在相同溫度攪拌 15 min(觀察到白色懸浮液)。隨後向其中添加 N-[(3R)-2-氧氧雜環丁烷-3-基]胺基甲酸第三丁酯(34-1、1.0g、5.3 mmol)在 THF(10 mL)中的溶液，隨後在 RT 攪拌 1.5 h。反應混合物用冷水稀釋並用 EtOAc(10 mL)洗滌。含水部分在冰冷條件下用 NaHSO₄ 酸化並用 EtOAc(100 mL x 2)萃取。合併的有機部分用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在 30°C 下減壓濃縮。將所得粗製固體與含 10%Et₂O 的己烷(10 mL X 2)共同研磨並乾燥，得到(2S)-2-[[[(第三丁氧基)羰基]胺基]-3-(苯基硫基)丙酸(34-2、1.2 g)。[M+H]⁺:298.2

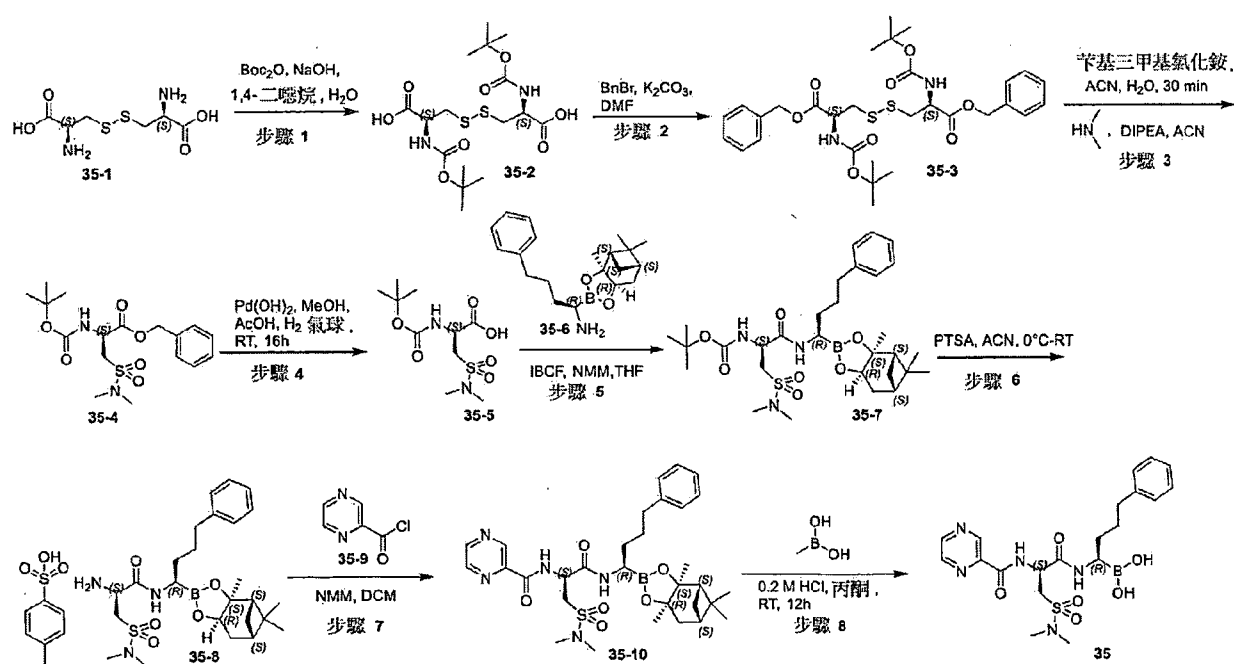
【0294】 第三丁基 N-[(1S)-1-[[[(1R)-4-苯基-1-(四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基]胺基甲醯]-2-(苯基硫基)乙基]胺基甲酸酯的合成[步驟 2]：在-10°C 向(2S)-2-[[[(第三丁氧基)羰基]胺基]-3-(苯基硫基)丙酸(34-2、670 mg、2.25 mmol)在 THF(5 mL)中的溶液滴加 NMM(0.26 mL、1.95 mmol)和 IBCF(0.24 mL、1.78 mmol)並在-10°C 攪拌 30 min。將(1R)-4-苯基-1-(四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)1-丁胺鹽酸鹽(34-3、500 mg、1.6 mmol)在 THF(滴加 10 mL)和 NMM(0.26 mL、1.94 mmol)中的溶液滴加至該反應混合物中，並在-10°C 攪拌 2 h。反應混合物用乙酸乙酯稀釋，有機層用冷的 0.1 M HCl 溶液(10 mL x2)洗滌，隨後用 10% aq K₂CO₃ 溶液(10 mL)洗滌，最後用鹽水洗滌。有機部分經 Na₂SO₄ 乾燥並在 30°C 減壓蒸發，得到第三丁基 N-[(1S)-1-[[[(1R)-4-苯基-1-(四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基]胺基甲醯]-2-(苯基硫基)乙基]胺基甲酸酯(34-4、1 g 粗產物)。[M-H]⁻: 553.5。

【0295】 (2S)-2-胺基-N-[(1R)-4-苯基-1-(四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基]-3-(苯基硫基)丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 3]：在 0°C 向第三丁基 N-[(1S)-1-{[(1R)-4-苯基-1-(四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基]胺基甲醯}-2-(苯基硫基)乙基]胺基甲酸酯(34-4、1.0 g 粗物質)在 1,4-二噁烷(5 mL)中的溶液滴加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷(4.5 mL、14.43 mmol)中，接著在 RT 攪拌 7 h。在 30°C 減壓濃縮反應混合物。將殘餘物與己烷共蒸餾(兩次)並乾燥，得到(2S)-2-胺基-N-[(1R)-4-苯基-1-(四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基]-3-(苯基硫基)丙醯胺鹽酸鹽(34-5、1 g 粗產物)。[M-H]⁻:453.4((2S)-2-胺基-N-[(1R)-4-苯基-1-(四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基]-3-(苯基硫基)丙醯胺基的硼酸衍生物的質量作為主峰被觀察到。

【0296】 (2S)-N-[(1R)-4-苯基-1-(四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基]-3-(苯硫基)-2-(吡嗪-2-基甲醯胺基)丙醯胺的合成 [步驟 4]：在 0°C 向 (2S)-2-胺基-N-[(1R)-4-苯基-1-(四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基]-3-(苯基硫基)丙醯胺鹽酸鹽(34-5、250 mg、0.509 mmol)在 DCM(10 mL)中的溶液添加 NMM(0.18 mL、1.32 mmol)。向其中添加吡嗪-2-氯化羰基(34-6、87 mg、0.6 mmol)，並緩慢升溫至 RT 並攪拌 2.5 h。隨後將反應混合物用 DCM 稀釋並用水和鹽水洗滌。DCM 層經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在 30°C 減壓濃縮，得到粗產物，將其藉由 RP-prepHPLC 純化進行純化。將純餾分凍乾，得到(2S)-N-[(1R)-4-苯基-1-(四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基]-3-(苯硫基)-2-(吡嗪-2-基甲醯胺基)丙醯胺(34-7、40 mg)。[M-H]⁻:559.3((2S)-N-[(1R)-4-苯基-1-(四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基]-3-(苯基硫基)-2-(吡嗪-2-基甲醯胺基)丙醯胺基的硼酸衍生物的質量作為主峰被觀察到)。

【0297】 [(1R)-4-苯基-1-[(2S)-3-(苯基硫基)-2-(吡嗪-2-基甲醯胺基)丙醯胺基]丁基]硼酸的合成[步驟 5]：在 0°C 向(2S)-N-[(1R)-4-苯基-1-(四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基]-3-(苯硫基)-2-(吡嗪-2-基甲醯胺基)丙醯胺 (34-7、40 mg、0.7 mmol) 在丙酮中的溶液滴加甲基硼酸(43 mg、0.72 mmol) 和 HCl(0.2M 水中、1 mL)，隨後在 RT 攪拌溫度 16h。將反應物質在 30°C 減壓濃縮至近乾，隨後凍乾得到固體粗產物其藉由 RP PREP-HPLC 純化。將純餾分凍乾，得到[(1R)-4-苯基-1-[(2S)-3-(苯基硫基)-2-(吡嗪-2-基甲醯胺基)丙醯胺基]丁基]硼酸(化合物 34、20 mg)。[M-H]⁻：477.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.17 (d, 1H), 8.78-8.77 (m, 1H), 8.65-8.64 (m, 1H), 7.42-7.40 (d, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 6H), 4.94 (m, 1H), 5.58-3.53 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 2H), 1.65-1.49 (m, 4H)。

實施例 35：((R)-1-((S)-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸



【0298】 (2S,2'S)-3,3'-二硫二基雙(2-((第三丁氧羰基)胺基)丙酸)的合成 [步驟 1]: 向(2S,2' S)-3,3' -二硫二基雙(2-胺基丙酸)(35-1、6.50 g、27.0 mmol)在 1,4-二噁烷(35 mL)中的攪拌懸浮液中添加 NaOH(1M 水中、135 mL、135 mmol), 隨後在 0°C 滴加 Boc-酸酐(19 mL、81.1 mmol)。將所得溶液在環境溫度攪拌 16 h。將反應混合物用乙醚洗滌, 並將水性部分用飽和 NaHSO₄ 水溶液酸化, 並用 EtOAc 萃取(兩次)。合併的有機相經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾, 並在減壓下濃縮, 以提供(2S,2' S)-3,3' -二硫烷二基雙(2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸)(35-2、10.0 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.78 (m, 2H), 7.19-7.17 (d, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 2H), 1.37 (s, 18H)。注意: NMR 中存在額外的質子。

【0299】 3,3' -二硫烷二基(2S,2' S)-雙(2-((第三丁氧羰基)胺基)丙酸酯)二苄基酯的合成[步驟 2]: 在 0°C 向(2S,2' S)-3,3' -二硫二基雙(2-((第三丁氧羰基)胺基)丙酸)(35-2、1.5g、3.40 mmol)在 DMF(10 mL)中的攪拌溶液添加 K₂CO₃(2.3g、17 mmol), 隨後添加苄基溴(1.6 mL、13.6 mmol)。在環境溫度攪拌 16 h 後, 將反應混合物倒在碎冰上, 並用 EtOAc 萃取(兩次)。合併的有機相依次用水和鹽水洗滌, 經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮。藉由管柱層析法純化產物, 以提供二苄基 3,3' -二硫烷二基(2S,2' S)-雙(2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸酯)(35-3、1.4 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.46-7.44 (d, 1H), 7.35-7.28 (m, 10H), 5.15-5.12(m, 4H), 4.49-4.47 (d, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.12-3.10 (m, 2H), 2.96-2.91 (m, 2H), 1.36 (s, 18H)。

【0300】 (第三丁氧基羰基)(N,N-二甲基胺磺醯基)-L-丙胺酸苄基酯的合成[步驟 3]: 在 0°C 將二苄基 3,3' -二硫烷二基(2S,2' S)-雙(2-((第三丁氧

基羰基)胺基)丙酸酯)(35-3、1.40g、2.26 mmol) 在乙腈 (40 mL) 中的攪拌溶液添加水(0.8 mL)，隨後添加 N-苄基三乙基氯化銨(1.54g、6.77 mmol)。將所得反應混合物在 0°C 攪拌 15 min，並在 0°C 分批添加 1,3-二氯-5,5-二甲基乙內醯脲(889 mg、4.51 mmol)，並在相同溫度攪拌 30 min。在 0°C 向該所得溶液添加二甲胺(203 mg、4.5 mmol)，隨後添加 DIPEA(0.61 mL、4.51 mmol)，並在環境溫度攪拌 1 h。將反應混合物用冷水淬滅並用乙酸乙酯萃取(兩次)。合併的有機相用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾減壓濃縮得粗產物。藉由管柱層析法純化粗物質以提供苄基(第三丁氧羰基)(N,N-二甲基胺磺醯基)-L-丙胺酸(35-4、550 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.50-7.48 (d, 1H), 7.37 (s, 5H), 5.18-5.11 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.46-3.45 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 1.37 (s, 9H)。

【0301】 (第三丁氧羰基)(N,N-二甲基胺磺醯基)-L-丙胺酸的合成[步驟 4]: 向(第三丁氧羰基)(氯磺醯基)-L-丙胺酸苄基溶液(35-4、550 mg、1.42 mmol)在甲醇(50 mL)和 AcOH(1 mL)中的溶液添加 20%Pd(OH)₂(乾)(220 mg、1.54 mmol)，隨後在氫氣球壓力下在環境溫度攪拌 16h。將反應混合物藉由矽藻土小墊過濾，並將濾液減壓濃縮。將產物用己烷中的 10%Et₂O 洗滌(兩次)並乾燥，得到(第三丁氧基羰基)(N,N-二甲基胺磺醯基)-L-丙胺酸(35-5、350 mg)。[M-H]⁻=295.07。

【0302】 第三丁基((S)-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-1-氧代-1-(((R)-4-苄基-1-((3a*S*,4*S*,6*S*,7a*R*))-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 5]: 在-10°C 向第三丁氧基羰基)(N,N-二甲基胺磺醯基)-L-丙胺酸(35-5、428 mg、1.44 mmol)在

THF(5 mL)中的攪拌溶液滴加 NMM(0.22 mL、1.65 mmol)和 IBCF(0.21 mL、1.53 mmol)，並在-10°C攪拌 30 min。在-10°C向該反應混合物添加(R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)1-丁胺(35-6、500 mg、1.37 mmol)在 THF(10 mL)中的溶液和 NMM(0.22 mL、1.65 mmol)，隨後在相同溫度下攪拌 1h，最後在環境溫度攪拌 1.5h。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，並用冷的 0.1 N HCl 水溶液洗滌(兩次)，隨後用 10% K₂CO₃ 水溶液(兩次)洗滌，最後用鹽水洗滌。有機相經 Na₂SO₄ 乾燥並在 30°C減壓蒸發，得到第三丁基((S)-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)胺基甲酸酯(35-7、800 mg)。[M-H]⁻=604.5。

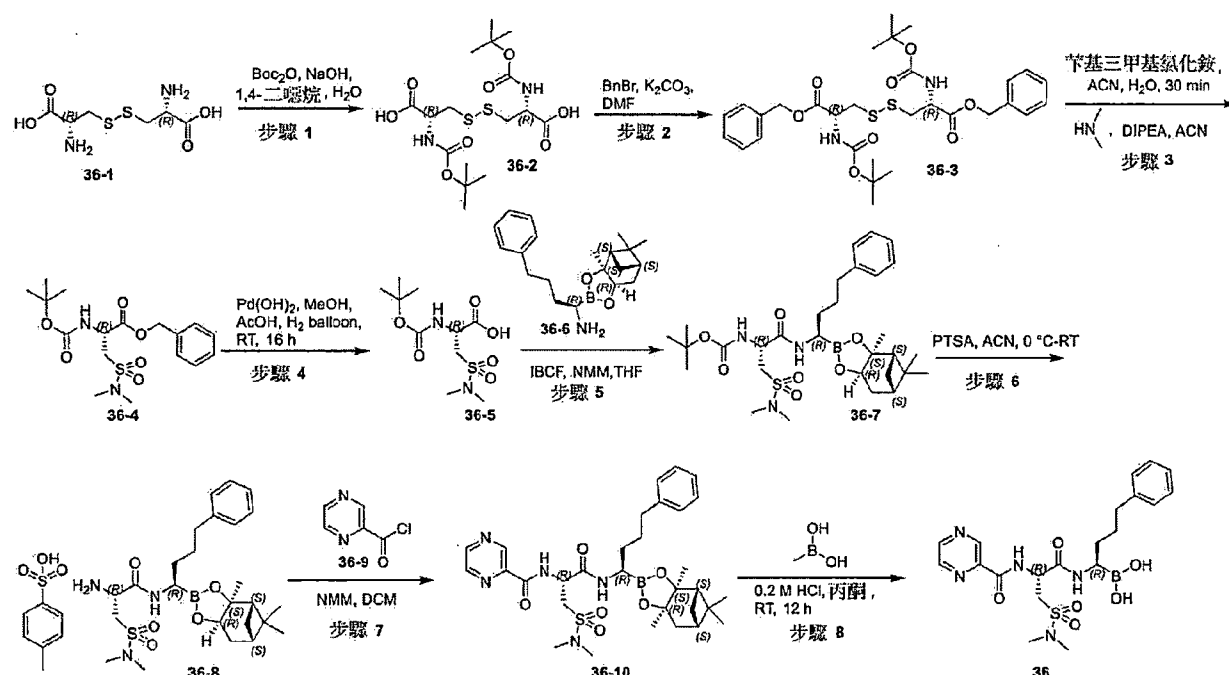
【0303】 (S)-2-胺基-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-N-((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺基的合成[步驟 6]：在 0°C向第三丁基((S)-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)胺基甲酸酯(35-7、800 mg、1.32 mmol)在乙腈(10 mL)中的溶液添加 PTSA(502 mg、2.64 mmol)，隨後在環境溫度攪拌 2 h。藉由 LCMS 監測反應。減壓濃縮反應物質，得到(S)-2-胺基-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-N-((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺基(35-8、1.1 g)。此產物未經進一步純化即用於下一步驟。[M-H]⁻=504.6。

【0304】 N-((S)-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5, 5,7a-四甲基六氫-4,6-甲基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 7]：在 0 至 5°C 向(S)-2-胺基-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-N-((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S, 7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺基(35-8、1.25g)在 DCM(25 mL)中的攪拌溶液添加 NMM(0.50 mL、3.69 mmol)。在 10 min 後，將吡嗪-2-氯化羰基(35-9、342 mg、2.40 mmol)添加到該反應混合物中。將反應在環境溫度攪拌 2 h。將反應混合物用 DCM(100 mL)稀釋並用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌，隨後用鹽水溶液洗滌。有機相用無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮得到粗物質，將其藉由反相 PREP-HPLC 純化得到 N-((S)-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5, 5,7a-四甲基六氫-4,6-甲基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(35-10、75 mg)。[M-H]=610.4。

【0305】 ((R)-1-((S)-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成 [步驟 8]：向 N-((S)-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5, 5,7a-四甲基六氫-4,6-甲基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(35-10、55 mg、0.09 mmol)在丙酮(5 mL)中的溶液添加甲基硼酸(54 mg、0.899 mmol)，隨後滴加 0.2 M 水溶液 HCl (1 mL)。將反應混合物在環境溫度攪拌 16 h。藉由 LCMS 監測反應。將反應物減壓濃縮、凍乾並最終藉由反相 prep HPLC 純化。在 30°C 減壓濃縮純級分(Pure fraction)並凍乾，得到((R)-1-((S)-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)

硼酸(化合物 35、19 mg)。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 9.24 (s, 1H), 8.82-8.80 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 7.19-7.09 (m, 5H), 5.27-5.25 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 2.85 (s, 4H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.63-2.56 (m, 2H), 1.69-1.55 (m, 4H)。注意：NMR 中存在額外的質子。[M-H]⁻=476.4。

實施例 36：((R)-1-((R)-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙
醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸



【0306】(2R,2' R)-3,3' -二硫二基雙(2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙
酸)的合成[步驟 1]：向(2R,2' R)-3,3' -二硫烷二基雙(2-胺基丙酸)(36-1、
5.00 g、20.8 mmol)在 1,4-二噁烷(25 mL)中的攪拌懸浮液添加 NaOH(1M 水
中、104 mL、104 mmol)，隨後在 0°C 滴加 Boc-酸酐(14 mL、62.4 mmol)。將
所得溶液在環境溫度攪拌 16 h。將反應混合物用乙醚洗滌，並將水性部
分用飽和 NaHSO₄ 水溶液酸化，並用 EtOAc 萃取(兩次)。合併的有機相經
無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以提供(2R,2' R)-3,3' -二硫烷二
基雙(2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸)(36-2、7.0 g)。¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 12.79 (m, 2H), 7.19-7.17 (d, 2H), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 2H), 1.37 (s, 18H)。

【0307】 3,3'-二硫烷二基(2R,2' R)-雙(2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸酯)二苄基酯的合成[步驟 2]：在 0°C 向(2R,2' R)-3,3'-二硫烷二基雙(2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸)(36-2、5.00g、11.3 mmol)在 DMF(25 mL)中的攪拌溶液添加 K₂CO₃(18.5g、56.7 mmol)，隨後添加苄基溴(5.4 mL、45.4 mmol)。在環境溫度攪拌 16 h 後，將反應混合物倒在碎冰上並用 EtOAc 萃取(兩次)。合併的有機相依次用水和鹽水洗滌，用無水 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮得到粗產物，將其藉由管柱層析法純化，得到二苄基 3,3'-二硫烷二基(2R,2' R)-雙(2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸酯)(36-3、6.00g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.45-7.43 (d, 2H), 7.35-7.30 (m, 10H), 5.15-5.13 (m, 4H), 4.33-4.28 (m, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 2H), 1.36 (s, 18H)。

【0308】 (第三丁氧基羰基)(N,N-二甲基胺磺醯基)-D-丙胺酸苄基酯的合成[步驟 3]：在 0°C 將二苄基 3,3'-二硫烷二基(2R,2' R)-雙(2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸酯)(36-3、2.50 g、4.03 mmol)在乙腈(60 mL)中的攪拌溶液添加水(0.8 mL)，隨後添加 N-苄基三乙基氯化銨(2.75 g、12.1 mmol)。將所得反應混合物在 0°C 攪拌 15 min，並在 0°C 分批添加 1,3-二氯-5,5-二甲基乙內醯脲(1.59g、8.05 mmol)，並在相同溫度攪拌 30 min。接下來在 0°C 向該溶液中添加二甲胺(145 mg、3.22 mmol)，隨後添加 DIPEA(0.44 mL、3.22 mmol)，並在環境溫度攪拌 1 h。將反應混合物用冷水淬滅，並用乙酸乙酯萃取(兩次)。合併的有機相用鹽水洗滌，用無水 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮，產物藉由管柱層析法純化以得到苄基(第三丁氧基羰基)(氯磺醯基)-D-丙胺

酸(36-4、400 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.52-7.50 (d, 1H), 7.36 (s, 5H), 5.15-5.13 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.46-3.44 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 1.36 (s, 9H)。注意：一些額外的質子存在於脂肪族區域。

【0309】 (第三丁氧基羰基)(N,N-二甲基胺磺醯基)-D-丙胺酸的合成
[步驟 4]: 向(第三丁氧基羰基)(氯磺醯基)-D-丙胺酸苄酯(1.20 g、3.11 mmol)在甲醇(100 mL)和 AcOH(0.05 mL)中的溶液添加 20%Pd(OH)₂(乾)(480 mg、3.37 mmol)中，隨後在環境溫度於 H₂ 氣球壓力下攪拌 16 h。將反應混合物藉由矽藻土小墊過濾，並將濾液減壓濃縮。將產物用己烷中的 10%Et₂O 洗滌(兩次)並乾燥，得到(第三丁氧基羰基)(N,N-二甲基胺磺醯基)-D-丙胺酸(36-5、700 mg)。[M-H]⁻=295.13。

【0310】 第三丁基((R)-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-((3a*S*,4*S*,6*S*,7a*R*)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 5]: 在-10°C 向(第三丁氧基羰基)(N,N-二甲基胺磺醯基)-D-丙胺酸(36-5、642 mg)在 THF(5 mL)中的攪拌溶液滴加 NMM(0.34 mL、2.47 mmol)和 IBCF(0.31 mL、2.29 mmol)，並在-10°C 攪拌 30 min。在-10°C 向該反應混合物添加(R)-4-苯基-1-((3a*S*,4*S*,6*S*,7a*R*)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)1-丁胺(36-6、75 mg、2.06 mmol)在 THF(10 mL)和 NMM(0.34 mL、2.47 mmol)中的溶液，隨後在相同溫度攪拌 1 h，最後在環境溫度放置 1.5 h。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，並用冷的 0.1N HCl 水溶液洗滌，隨後用 10% K₂CO₃ 水溶液洗滌，最後用鹽水洗滌。有機相經 Na₂SO₄ 乾燥並在 30°C 減壓蒸發，得到第三丁基((R)-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-

1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)胺基甲酸酯(36-7、1.2 g)。[M-H]⁻=604.3。

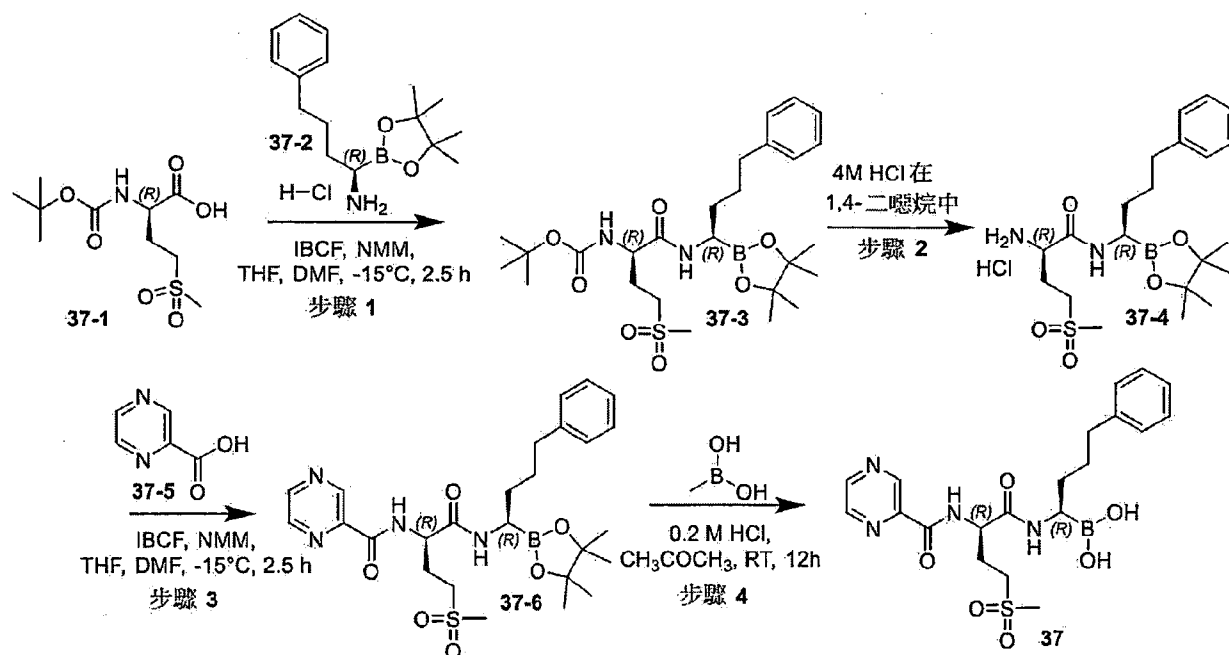
【0311】 (R)-2-胺基-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-N-((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺基-4-甲基苯磺酸鹽的合成[步驟 6]：在 0°C 向第三丁基((R)-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-1-氧代-1-((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)胺基甲酸酯(36-7、1.20 g、1.98 mmol)在乙腈(10 mL)中的溶液添加 PTSA(753 mg、3.96 mmol)，隨後在環境溫度攪拌 2 h。藉由 LCMS 監測反應。減壓濃縮反應物質，得到(R)-2-胺基-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-N-((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺基-4-甲基苯磺酸鹽(36-8、1.7 g)。此產物未經進一步純化即用於下一步驟。[M-H]⁻=504.4。

【0312】 N-((R)-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-1-氧代-1-((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5,7a-四甲基六氫-4,6-甲基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 7]：在 0 至 5°C 向(R)-2-胺基-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-N-((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺基-4-甲基苯磺酸鹽(36-8、1.25 g)在 DCM(20 mL)中的攪拌溶液添加 NMM(0.50 mL、3.69 mmol)。在 10 min 之後，將吡嗪-2-氯化羰基(36-9、342 mg、2.40 mmol)添加到該反應混合物中。將反應在環境溫度攪拌 2 h。將反應混合物用 DCM(100 mL)稀釋並用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌，隨後用

鹽水溶液洗滌。有機相用無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並減壓濃縮得到 N-((R)-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5,7a-四甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(36-10、600 mg)。產物不經純化直接用於下一步驟。 $[\text{M}-\text{H}]^- = 610.4$ 。

【0313】 ((R)-1-((R)-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[步驟 8]: 向 N-((R)-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5,7a-四甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(36-10、313 mg、0.51 mmol)在丙酮(3 mL)中的溶液添加甲基硼酸(11、306 mg、5.12 mmol)，隨後滴加 0.2 M HCl 水溶液(2.5 mL)。將反應混合物在環境溫度攪拌 16 h。藉由 LCMS 監測反應。將反應物減壓濃縮並凍乾，最後藉由反相 PREP-HPLC 純化。在 30°C 減壓濃縮純級分並凍乾，得到((R)-1-((R)-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 36、80 mg)。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 9.24 (s, 1H), 8.81-8.80 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 3H), 5.26-5.23 (m, 1H), 3.74-3.61 (m, 2H), 2.85 (m, 6H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 2H), 1.64-1.47 (m, 4H). $[\text{M}-\text{H}]^- = 476.3$ 。

實施例 37: ((R)-1-((R)-4-(甲基磺醯基)-2-(吡嗪-2-羧胺基)丁醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸



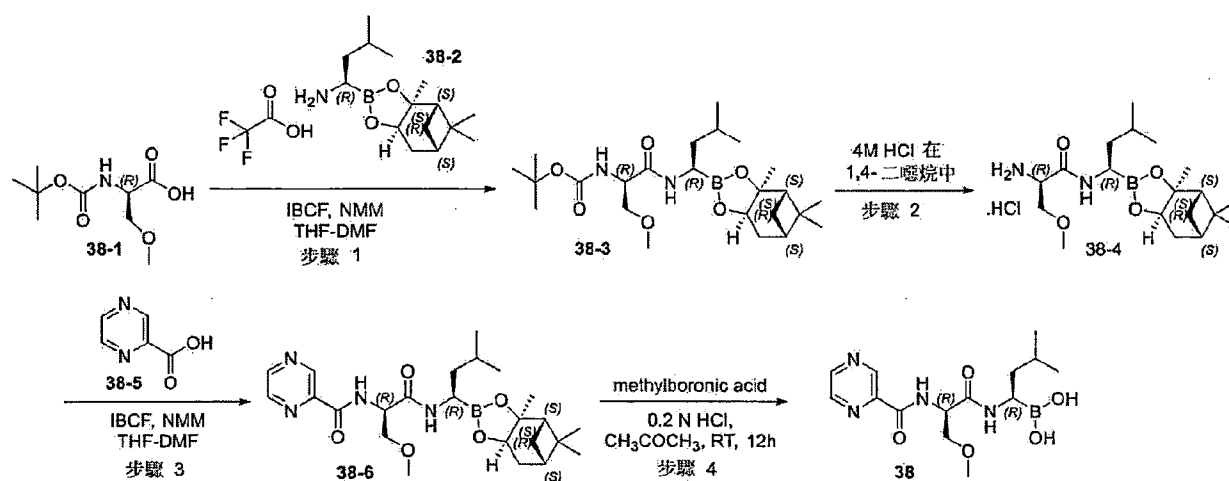
【0314】第三丁基((R)-4-(甲基磺醯基)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丁烷-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 1]：在 -15°C 向(R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-(甲基磺醯基)丁酸(37-1、495 mg、1.7 mmol)在THF(5 mL)中的攪拌溶液添加IBCF(0.24 mL、1.7 mmol)，隨後添加NMM(0.19 mL、1.7 mmol)，並攪拌 30 min。在 -15°C 向反應混合物滴加(1R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)1-丁胺；鹽酸鹽(37-2、500 mg、1.6 mmol)在二甲基胺基(1 mL)中的溶液，隨後滴加NMM(0.18 mL、1.6 mmol)，接著升溫至 0°C 並攪拌 2 h。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用 0.1 M HCl(兩次)、5% K_2CO_3 水溶液(兩次)、水(兩次)和鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮至提供第三丁基((R)-4-(甲基磺醯基)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丁烷-2-基)胺基甲酸酯(37-3、650 mg)。[M-H]⁻=537.2。

【0315】 (R)-2-胺基-4-(甲基磺醯基)-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丁醯胺[步驟 2]：在冰冷條件下向第三丁基((R)-4-(甲基磺醯基)-1-氧代-1-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丁烷-2-基)胺基甲酸酯(37-3、800 mg、1.5 mmol)在1,4-二噁烷(8 mL)中的攪拌溶液滴加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷(3.7 mL)中。將反應混合物在環境溫度攪拌 12 h。減壓蒸發揮發物，得到(R)-2-胺基-4-(甲基磺醯基)-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丁醯胺(37-4、700 mg)。[M-H]⁻=437.4。

【0316】 N-((R)-4-(甲基磺醯基)-1-氧代-1-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丁烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 3]：在-15°C向吡嗪-2-羧酸溶液(37-5、220 mg、1.7 mmol)在 THF(8 mL)中的攪拌溶液添加 IBCF(0.23 mL、1.7 mmol)，隨後添加 NMM(0.19 mL、1.7 mmol)，並攪拌 30 min。在-15°C將(R)-2-胺基-4-(甲基磺醯基)-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丁醯胺(37-4、760 mg、1.60 mmol)在二甲基羧胺基(1 mL)中的溶液滴加至反應混合物中，隨後滴加 NMM(0.18 mL、1.6 mmol)，接著升溫至 0°C並攪拌 2 h。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用 0.1N HCl(兩次)、5% K₂CO₃水溶液(兩次)、水(兩次)和鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮。藉由 PREP-HPLC 純化產物，得到 N-((R)-4-(甲基磺醯基)-1-氧代-1-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丁烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(37-6、60 mg)。[M-H]⁻=543.4 和 461.2。LCMS 顯示硼酸酯和相應的硼酸的混合物。

【0317】 ((R)-1-((R)-4-(甲基磺醯基)-2-(吡嗪-2-羧胺基)丁醯胺基)-4-苯丁基)硼酸的合成[步驟 4]: 向 N-((R)-4-(甲基磺醯基)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丁烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(37-6、55 mg、0.1 mmol)和甲基硼酸(60 mg、1.0 mmol)在丙酮(2 mL)中的溶液添加 0.2 M HCl(2 mL)，並在環境溫度攪拌 16 h。減壓蒸發所有揮發物，藉由 PREP-HPLC 純化和凍乾純化，得到((R)-1-((R)-4-(甲基磺醯基)-2-(吡嗪-2-羧胺基)丁醯胺基)-4-苯丁基)硼酸(化合物 37、32 mg)。[M-H]⁻=461.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 9.22 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.22-7.07 (m, 5H), 4.99 (t, 1H), 3.29-3.22 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.69 (t, 1H), 2.64-2.34 (m, 4H), 1.66-1.57 (m, 4H)。

實施例 38：((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-3-甲基丁基)硼酸



【0318】 第三丁基((R)-3-甲氧基-1-(((R)-3-甲基-1-((3aS,4S,6S, 7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 1]: 在-15°C 向 N-(第三丁氧基羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(38-1、318 mg、1.4 mmol) 在 THF(8 mL)中的溶液添加

IBCF(0.20 mL、1.4 mmol)，接著添加 NMM(0.20 mL、1.4 mmol)。在 45 min 之後，滴加(R)-3-甲基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)1-丁胺 2,2,2-三氟乙酸酯 (38-2、500 mg、1.3 mmol)在 DMF(2 mL)中的溶液，隨後滴加 NMM(0.2 mL、1.3 mmol)。在相同溫度下攪拌 1 h 後，將反應用 EtOAc 稀釋並依次用 0.1N aq. HCl(x2)、5% aq. K₂CO₃(x2)、水(x2)和鹽水(x2)洗滌。有機相經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮。粗產物第三丁基((R)-3-甲氧基-1-((R)-3-甲基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(38-3、450 mg、73%)用於下一步驟而不進一步純化。[M-H]⁻=465.5。

【0319】 (R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-3-甲基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽的合成 [步驟 2]：向粗產物第三丁基((R)-3-甲氧基-1-((R)-3-甲基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(38-3、450 mg、1.0 mmol)在 1,4-二噁烷(10 mL)中的冰冷溶液添加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷(10 mL、40.0 mmol)中，並將混合物在 25°C 下攪拌 16 h。將反應混合物真空乾燥，得到粗產物(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-3-甲基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(38-4、400 mg)，其無需進一步純化即用於下一步驟。[M-H]⁻=365.5。

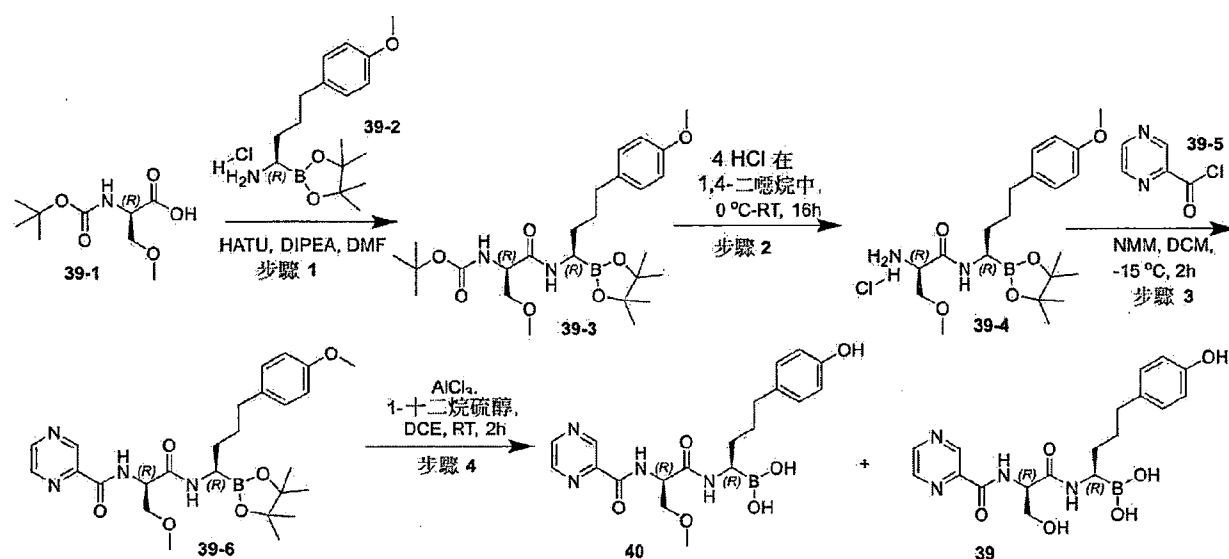
【0320】 N-((R)-3-甲氧基-1-((R)-3-甲基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙

烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 3]：在-15°C向吡嗪-2-羧酸(38-5、136 mg、1.1 mmol)在 THF(4 mL)中的溶液添加 IBCF(0.15 mL、1.1 mmol)，隨後添加 NMM(0.15 mL、1.1 mmol)。在 45 min 之後，滴加(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-3-甲基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲胺基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(38-4、400 mg、1.0 mmol)在 DMF(1 mL)中的溶液，隨後滴加 NMM(0.14 mL、1.0 mmol)。在相同溫度下攪拌 1 h 後，將反應用 EtOAc 稀釋並依次用 0.1N aq. HCl(x2)、5% aq. K₂CO₃(x2)、水(x2)和鹽水(x2)洗滌。有機相經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮。粗產物藉由 prep HPLC(RP)純化，得到 N-((R)-3-甲氧基-1-((R)-3-甲基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(38-6、220 mg)。[M+H]⁺=472.8。

【0321】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-甲醯胺)丙醯胺)-3-甲基丁基)硼酸的合成 [Step4]：在 0°C 向 N-((R)-3-甲氧基-1-((R)-3-甲基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(38-6、200 mg、0.4 mmol)在丙酮(5 mL)中的溶液添加甲基硼酸(380 mg、6.4 mmol)，隨後添加 0.2N HCl(5.0 mL、0.4 mmol)。在 25°C 攪拌 16 h 後，將反應混合物減壓濃縮，隨後凍乾。藉由 prep HPLC(RP)純化材料，隨後凍乾，得到((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-3-甲基丁基)硼酸(化合物 38、90 mg)。[M-H]⁻=337.08。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.25-9.24 (m, 1H), 8.82-8.81 (m, 1H), 8.71-8.70 (m, 1H), 5.00 (t, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.78 (dd, 1H),

3.40 (s, 3H), 2.75 (t, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.37-1.33 (m, 2H), 0.90-0.88 (m, 6H)。

實施例 39 和 40 :((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-(4-羥基苯基)硼酸和((R)-4-(4-羥基苯基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丁基)硼酸



【0322】第三丁基((R)-3-甲氧基-1-(((R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 1]: 在-15°C 向 N-(第三丁氧羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(39-1、353 mg、1.6 mmol)在 THF(2 mL)中的攪拌溶液添加 IBCF(0.12 mL、1.3 mmol)，隨後添加 NMM(0.2 mL、1.6 mmol)，並攪拌 30 min。在-15°C 向反應混合物滴加(R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)丁烷-1-胺鹽酸鹽(39-2、500 mg、1.5 mmol)在 THF(1 mL)中的溶液，隨後滴加 NMM(0.2 mL、1.5 mmol)，並讓反應混合物升溫至 0°C 並攪拌 2 h。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用 0.1N HCl(兩次)、5% K₂CO₃ 水溶液(兩次)、水(兩次)和鹽水洗滌。有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥並減壓濃縮，得到第

三丁基((R)-3-甲氧基-1-(((R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯(39-3、520 mg)。
[M-H]⁻=505.4。

【0323】 (R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 2]：在 0°C 和氮氣氣氛下將第三丁基((R)-3-甲氧基-1-(((R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙烷-2-基)胺基甲酸酯 (39-3、530 mg、1.1 mmol) 在 1,4-二噁烷(5 mL) 中的攪拌溶液添加 4 N HCl 在 1,4-二噁烷(2.6 mL、10.5 mmol) 中。將反應混合物在環境溫度攪拌 2 h。將反應混合物減壓濃縮並用乙醚研磨並乾燥以提供(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(39-4、412 mg)。
[M-H]⁻=405.5。

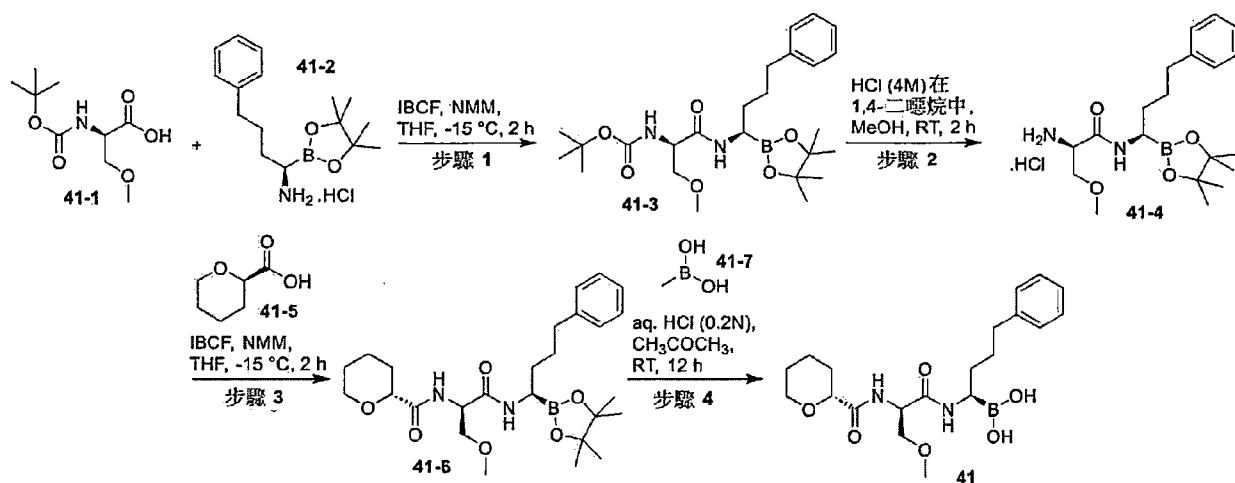
【0324】 N-((R)-3-甲氧基-1-(((R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-羧醯胺的合成 [步驟 3]：在 0°C 向(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(39-4、530 mg、1.2 mmol) 在 DCM(5 mL) 中的攪拌溶液添加 NMM(0.3 mL、3.6 mmol)。將吡嗪-2-氯化羰基(39-5、256 mg、1.8 mmol) 添加到反應混合物中並在環境溫度攪拌 2h。將反應混合物用 DCM 稀釋並用飽和 NaHCO₃ 水溶液和鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並減壓濃縮得到 N-((R)-3-甲氧基-1-(((R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(39-6、445 mg)。
[M-H]⁻=511.3。

【0325】 ((R)-4-(4-羥基苯基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丁基)硼酸和((R)-4-(4-羥基苯基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丁基)硼酸的合成[步驟 4]：在 0°C 和氬氣氛下向 AlCl₃(1.7g、12.6 mmol)在 DCE(20 mL)中的攪拌溶液添加 1-十二烷硫醇(1.5 mL、6.3 mmol)，並在相同溫度下攪拌 30 min。滴加 N-((R)-3-甲氧基-1-(((R)-4-(4-甲氧基苯基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)-1-氧代丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(39-6、270 mg、0.5 mmol)在 DCE(5 mL)中的溶液，並在環境溫度持續攪拌 1 h。過濾反應混合物並減壓濃縮。將產物藉由 prep HPLC 純化並凍乾以提供：

【0326】 ((R)-4-(4-羥基苯基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丁基)硼酸(化合物 39、7 mg)。[M-H]⁻：401.5。¹H NMR (400 MHz, 於 80°C DMSO-*d*₆ + 2 滴 D₂O) δ_H: 9.18 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 6.65-6.63 (m, 2H), 4.50 (t, 1H), 3.75-3.74 (m, 1H), 3.71-3.70 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 3H), 1.52-1.49 (m, 4H)；和

【0327】 ((R)-4-(4-羥基苯基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丁基)硼酸(化合物 40、5 mg)。[M-H]⁻：415.3。¹H NMR (400 MHz, 於 80°C DMSO-*d*₆ + 2 滴 D₂O) δ_H: 9.17 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 6.92-6.91 (m, 2H), 6.65-6.63 (m, 2H), 4.67-4.65 (m, 1H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.54-2.41 (m, 3H), 1.51-1.48 (m, 4H)。

實施例 41：((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-((R)-四氫-2H-吡喃-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸



【0328】第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯的合成 [步驟 1]: 在 -15°C 向 N-(第三丁氧基羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(41-1、500 mg、2.28 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中的攪拌溶液添加氯甲酸異丁酯(0.3 mL、2.28 mmol)和 N-甲基嗎啉(0.28 mL、2.50 mmol)。將反應混合物攪拌 30 min，並在相同溫度添加(R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)丁-1-胺鹽酸鹽 (41-2、710 mg、2.28 mmol)和 N-甲基嗎啉(0.3 mL、2.50 mmol)在四氫呋喃(1 mL)中的溶液。將所得反應混合物升溫至 0°C 並再攪拌 2 h。將反應混合物用鹽酸水溶液(0.1N)中和並用乙酸乙酯萃取。合併的萃取物用 5%碳酸鉀水溶液、水、鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓蒸發，得到第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(41-3、520 mg)。產物不經進一步純化即用於下一步驟。[M-H]⁻: 475.4。

【0329】(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽的合成 [步驟 2]: 在 0°C 向第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊

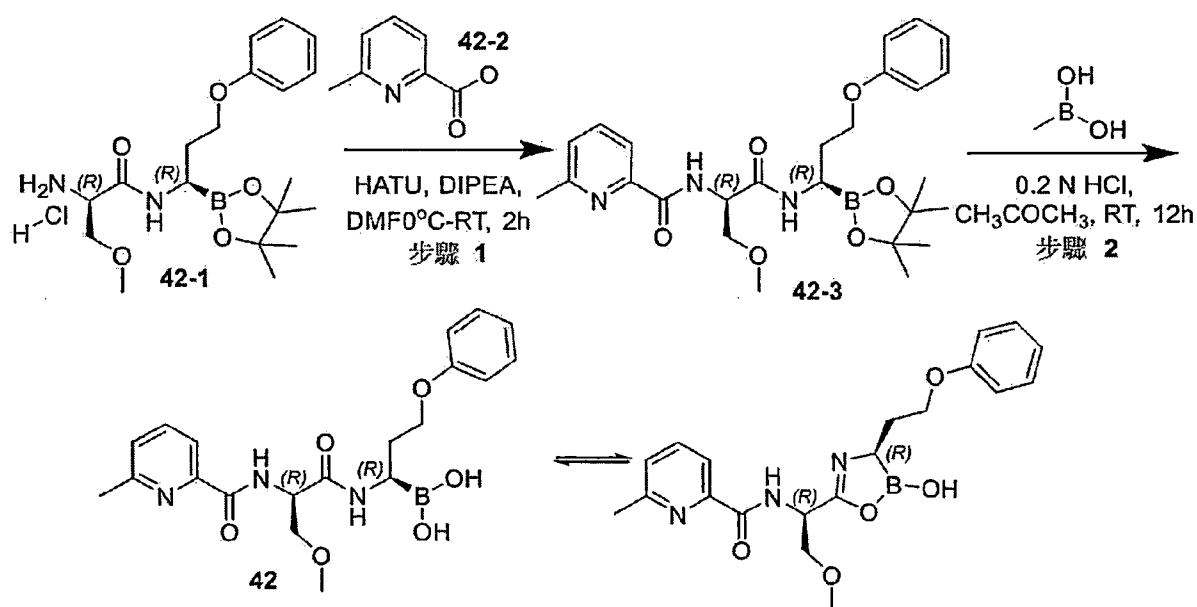
環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(41-3、520 mg、1.09 mmol)在1,4-二噁烷(5 mL)中的溶液添加鹽酸(4M在1,4-二噁烷中、2.5 mL、10.91 mmol)。將反應混合物在25°C下攪拌6 h。減壓蒸發揮發物，得到(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(41-4、350 mg)。產物不經進一步純化即用於下一步驟。[M-H]⁻：374.4。

【0330】 (R)-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)四氫-2H-吡喃-2-羧醯胺的合成[步驟3]：在-15°C向(R)-四氫-2H-吡喃-2-羧酸(41-5、130 mg、0.99 mmol)在四氫呋喃(8 mL)中的攪拌溶液添加氯甲酸異丁酯(0.15 mL、0.99 mmol)和N-甲基嗎啉(0.12 mL、1.09 mmol)。將反應混合物在相同溫度下攪拌30 min，並添加(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(41-4、412 mg、0.99 mmol)和N-甲基嗎啉(0.12 mL、1.09 mmol)在四氫呋喃(1 mL)中的溶液。將所得反應混合物升溫至0°C並再攪拌2 h。將反應混合物用鹽酸水溶液(0.1N)中和，並用乙酸乙酯萃取。合併的萃取物用5%碳酸鉀水溶液、水、鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓蒸發，得到(R)-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)四氫-2H-吡喃-2-羧醯胺(41-6、210 mg)。產物不經進一步純化即用於下一步驟。[M-H]⁻：487.4。

【0331】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-((R)-四氫-2H-吡喃-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[步驟4]：在0°C向(R)-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代

-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)四氫-2H-吡喃-2-羧醯胺(41-6、210 mg、0.43 mmol)和甲基硼酸(41-7、257 mg、4.3 mmol)在丙酮(3 mL)中的攪拌溶液添加鹽酸水溶液(0.2N、3 mL)。將反應混合物在環境溫度攪拌 16 h。減壓蒸發揮發物，產物藉由反相 prep HPLC 純化得到((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 41、12 mg)。[M-H]⁻=405.3。¹H NMR (400 MHz, 於 80°C DMSO-*d*₆ + 2 滴 D₂O): δ_H 7.26-7.23 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 3H), 4.41 (t, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.78-3.53 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 4H), 2.60-2.55 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 8H), 1.35-1.30 (m, 1H)。

實施例 42 :((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(6-甲基吡啶醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸

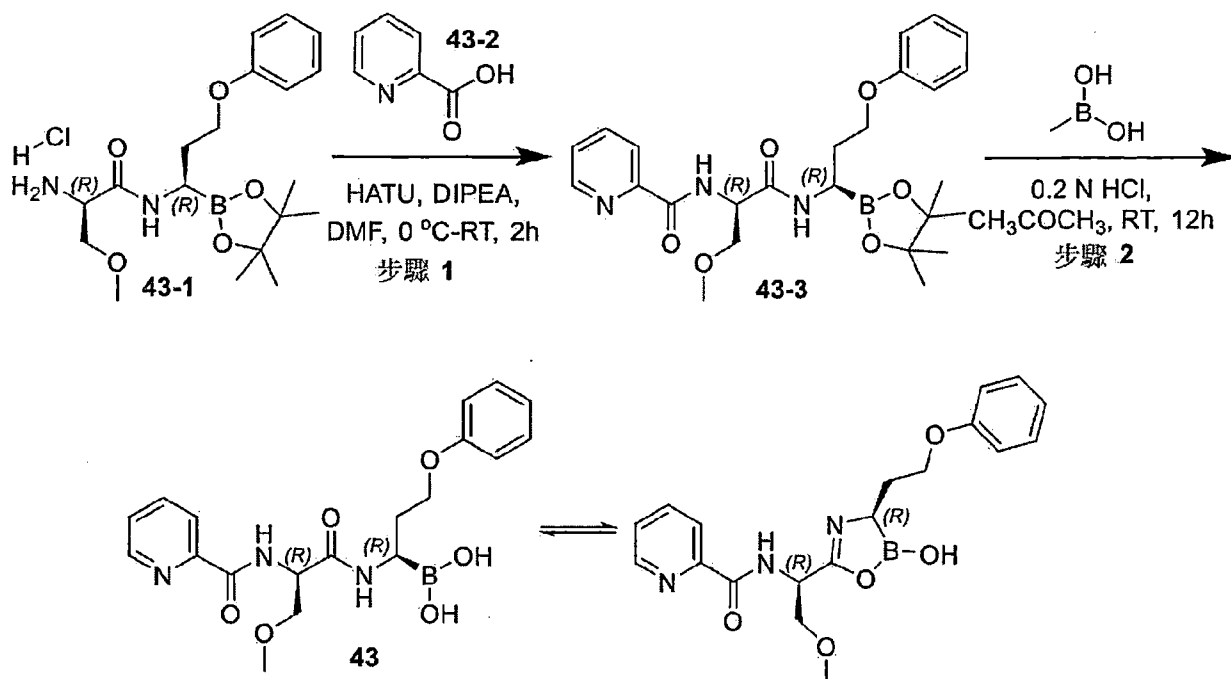


【0332】 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙烷-2-基)-6-甲基吡啶醯胺基的合成

[步驟 1]：在 0°C 向 6-甲基吡啶甲酸(42-2、160 mg、1.67 mmol)在 DMF(5 mL)中的攪拌溶液添加 HATU(887 mg、2.33 mmol)和(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)丙醯胺鹽酸鹽(42-1、580 mg、1.40 mmol)，隨後添加 N,N-二異丙基乙胺(0.63 mL、3.50 mmol)，並將反應混合物在環境溫度攪拌 2 h。將反應混合物用冰冷水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮得到 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2 二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙烷-2-基)-6-甲基吡啶醯胺基(42-3、700 mg)，其無需進一步純化即用於下一步驟。[M-H]⁻=496.2。

【0333】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(6-甲基吡啶醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸的合成[步驟 2]：在 0°C 向 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2 二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙烷-2-基)-6-甲基吡啶醯胺基(42-3、500 mg、1.01 mmol) 在丙酮(5 mL)中的攪拌溶液添加甲基硼酸(602 mg、10.10 mmol)，隨後添加 0.2N HCl(5 mL)。將反應混合物在環境溫度攪拌 5 h。在減壓下蒸發揮發物並藉由 PREP HPLC 純化和凍乾純化以得到((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(6-甲基吡啶醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸(42、30 mg)。[M-H]⁻=414.1。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ_H: 7.91-7.89 (m, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.19 (t, 2H), 6.86-6.79 (m, 3H), 4.98 (t, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.91 (t, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.02-1.89 (m, 2H)。分析資料表明最終化合物與氧硼烷衍生物處於平衡狀態。

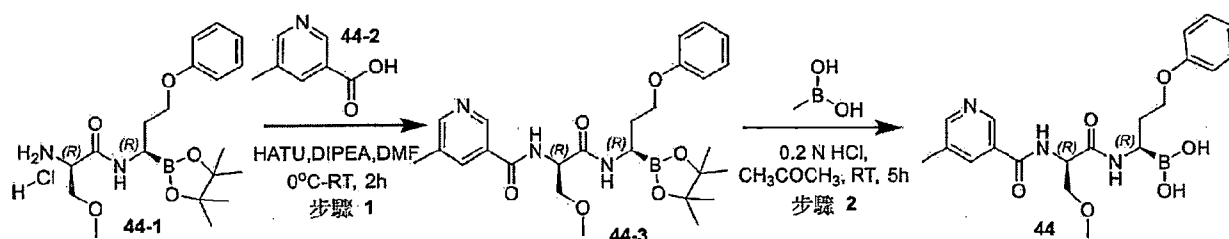
實施例 43：((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡啶醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸



【0334】 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙-2-基)吡啶醯胺基的合成[步驟 1]：在 0°C 向(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)丙醯胺鹽酸鹽(43-1、2.83 g、6.82 mmol)和吡啶-2-甲酸(43-2、700 mg、5.69 mmol)在 DMF(15 mL)中的攪拌溶液添加 HATU(4.32g、11.4 mmol)和 DIPEA(3.1 mL、17.1 mmol)，並攪拌 2 h。將反應混合物用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。有機部分進一步用水(三次)和鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥並減壓蒸發，得到 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙-2-基)吡啶醯胺基(43-3、800 mg)。[M-H]⁻：481.9。亦觀察到相應的硼酸質量峰。

【0335】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡啶醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸的合成[步驟 2]：向 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙-2-基)吡啶醯胺基(43-3、400 mg、0.828 mmol)在丙酮(20 mL)中的溶液滴加甲基硼酸(495 mg、8.28 mmol)，隨後滴加 0.2N HCl(6 mL)，並在環境溫度攪拌過夜。減壓蒸發揮發物，粗產物藉由 prep HPLC 純化並凍乾，得到((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡啶醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸(化合物 43、40 mg)。[M-H]⁻：400.3。¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ_H 8.66 (d, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.23 (t, 2H), 6.90-6.76 (m, 3H), 4.98 (s, 1H), 4.04-3.77 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 2.09 (m, 2H)。分析資料表明最終化合物與氧硼雜戊環衍生物處於平衡狀態。

實施例 44：((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(5-甲基菸鹼醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸

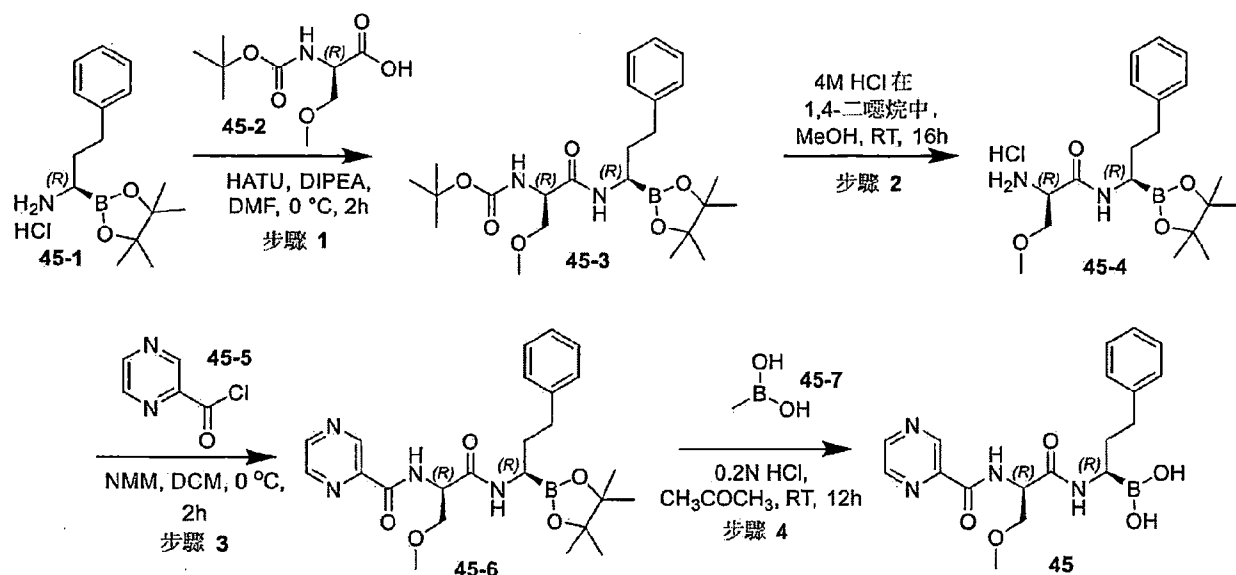


【0336】 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙烷-2-基)-5-甲基菸鹼醯胺基的合成[步驟 1]：在 0°C 向 5-甲基菸酸(44-2、83 mg、0.60 mmol)在 DMF(5 mL)中的攪拌溶液添加 HATU(460 mg、1.21 mmol)和(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)丙醯胺鹽酸鹽(44-1、301 mg、0.73 mmol)，隨後添加 N,N-二異丙基乙胺(0.33 mL、1.81

mmol)，並將反應混合物在環境溫度攪拌 2 h。將反應混合物用冰冷水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並減壓濃縮得到 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙烷-2-基)-5-甲基菸鹼醯胺基(44-3、250 mg)，其無需進一步純化即用於下一步驟。[M-H]⁻=496.4。

【0337】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(5-甲基菸鹼醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸的合成[步驟 2]：在 0°C 向 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙烷-2-基)-5-甲基菸鹼醯胺基(3、250 mg、0.51 mmol)在丙酮(3 mL)中的溶液添加甲基硼酸(301 mg、5.02 mmol)，隨後添加 0.2 N HCl(2.5 mL)。將反應混合物在環境溫度攪拌 5 h。減壓蒸發揮發物，藉由 PREP HPLC 純化和凍乾純化，得到((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(5-甲基菸鹼醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸(化合物 44、35 mg)。[M-H]⁻=414.1。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ H : 8.84 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.21 (t, 2H), 6.89-6.85 (m, 3H), 4.99 (t, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.92 (t, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H)。

實施例 45：((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-3-苯基丙基)硼酸



【0338】第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙烷-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 1]：在 0°C 向 N-(第三丁氧羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(45-2、300 mg、1.4 mmol)和(R)-3-苯基-1-(4,4,5,5)-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙-1-胺鹽酸鹽(45-1、490 mg、1.6 mmol)在 DMF(3 mL)中的攪拌溶液添加 HATU(780 mg、2.0 mmol)和 DIPEA(0.7 mL、4.1 mmol)，並攪拌 2 h。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並用水(五次)和鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下濃縮以得到第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙烷-2-基)胺基甲酸酯(45-3、600 mg、1.3 mmol)。[M-H]⁻：461.4。

【0339】(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-3-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 2]：在 0°C 向第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙烷-2-基)胺基甲酸酯(45-3、600 mg、1.3 mmol)在 1,4-二噁烷(2 mL)中的攪拌溶液添加 4N HCl 的 1,4-二噁烷溶液(6.5 mL、26.0

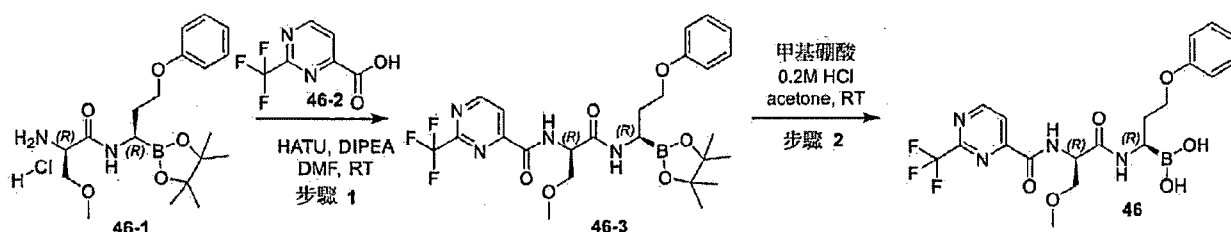
mmol)，並在環境溫度攪拌 16 h。減壓濃縮反應混合物並用正戊烷研磨並乾燥得到(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-3-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)丙醯胺鹽酸鹽(45-4、500 mg)。[M-H]⁻: 279.4。發現相應的硼酸質量。

【0340】 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙-2-基)吡嗪-2-羧胺基的合成[步驟 3]: 在 0 至 5°C 向(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-3-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)丙醯胺鹽酸鹽(45-4、500 mg、1.2 mmol)在二氯甲烷(5 ml)中的攪拌溶液添加 NMM(0.3 mL、2.5 mmol)並攪拌 10 min。在 0°C 將吡嗪-2-氯化羰基(45-5、270 mg、1.9 mmol)添加到反應混合物中並攪拌 2h。將反應混合物用 DCM 稀釋並用 5%NaHCO₃ 水溶液和鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並減壓濃縮得到 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙-2-基)吡嗪-2-羧胺基(45-6、500 mg)。[M-H]⁻=467.4。亦觀察到相應的硼酸質量峰。

【0341】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-3-苯基丙基)硼酸的合成[步驟 4]: 在 0°C 向 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙-2-基)吡嗪-2-羧胺基(45-6、300 mg、0.6 mmol)在丙酮(3 mL)中的攪拌溶液添加甲基硼酸(45-7、380 mg)、6.4 mmol，隨後添加 0.2N HCl(2.1 mL、0.64 mmol)，並在環境溫度攪拌 16 h。減壓蒸發揮發物，粗產物藉由 prep HPLC 純化並凍乾，得到((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-3-苯基丙基)硼酸(化合物 45、28 mg)。[M-H]⁻: 399.1。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ_H: 9.24

(d, 1H), 8.81(d, 1H), 8.71-8.70 (m, 1H), 7.23-7.10 (m, 5H), 5.01(t, 1H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.68-2.61 (m, 3H), 1.98-1.80 (m, 2H)。

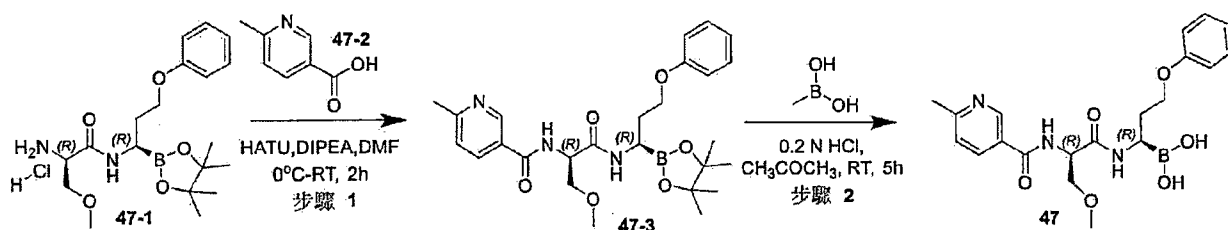
實施例 46：((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧胺基)丙基)胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸



【0342】 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧胺基的合成[步驟 1]：2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸(46-1、80 mg、0.4 mmol)、(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)丙基)丙基)胺鹽酸鹽(46-2、208 mg、0.5 mmol)以及 O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽、HATU(238 mg、0.6 mmol)懸浮在 N,N-二甲基羧胺基(2 mL)中，並將混合物冷卻至 0°C。將 N,N-二異丙基乙胺(0.2 mL、1.3 mmol)添加到反應混合物中並在環境溫度攪拌 2 h。將反應混合物用乙酸乙酯(25 mL)稀釋，用冷水(5x10 mL)和鹽水(2x5 mL)洗滌。有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥並減壓濃縮，得到 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧胺基(46-3、200 mg)。[M-H]⁻：551.3。[M-83]⁻=469.0。

【0343】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸的合成[步驟 2]：在冰冷條件下向 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧胺基(46-3、200 mg、0.4 mmol)和甲基硼酸(217 mg、4 mmol)在丙酮(10 mL)中的攪拌溶液添加 0.2N HCl(10 mL)並在環境溫度攪拌 16 h。減壓蒸發揮發物，粗產物藉由 prep HPLC 純化並凍乾，得到((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸(化合物 46、25 mg)。[M-H]⁻:469.1；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H: 9.31 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 3H), 4.73-4.69 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.01-1.85 (m, 2H)。

實施例 47: ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(6-甲基菸鹼醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸

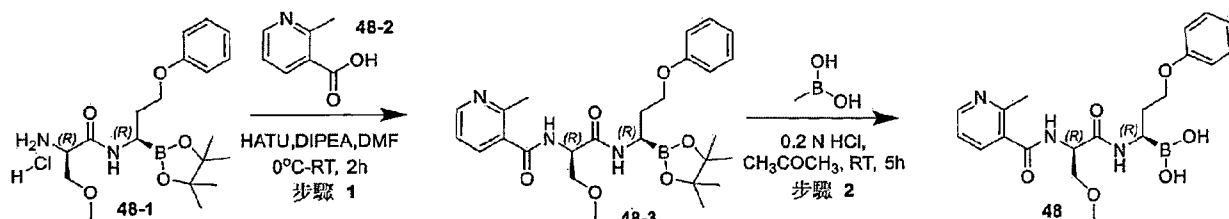


【0344】 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙烷-2-基)-6-甲基菸鹼醯胺基的合成[步驟 1]：向 6-甲基菸酸(47-2、80 mg、0.58 mmol)在 DMF(5 mL)中的攪拌溶液添加 HATU(444 mg、1.67 mmol)和(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)丙醯胺鹽酸鹽(47-1、290 mg、0.70 mmol)隨後在 0°C 添加 N,N-二異丙基乙胺(0.31 mL、1.75

mmol)，並將反應混合物在環境溫度攪拌 2 h。將反應混合物用冰冷水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並減壓濃縮得到 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙烷-2-基)-6-甲基菸鹼醯胺基(47-3、260 mg)，其無需進一步純化即用於下一步驟。[M-H]⁻=496.2。

【0345】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(6-甲基菸鹼醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸的合成[步驟 2]：在 0°C 向 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙烷-2-基)-6-甲基菸鹼醯胺基(47-3、260 mg、0.53 mmol)在丙酮(3 mL)中的溶液添加甲基硼酸(313 mg、5.22 mmol)，隨後添加 0.2N HCl(2.7 mL)。將反應混合物在環境溫度攪拌 5 h。在減壓下蒸發揮發物並藉由 PREP HPLC 純化和凍乾純化，以得到((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(6-甲基菸鹼醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸(化合物 47、29 mg)。[M-H]⁻=414.3。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ H: 8.89 (d, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 3H), 4.98 (t, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.91 (t, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 2H)。

實施例 48: ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(2-甲基菸鹼醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸

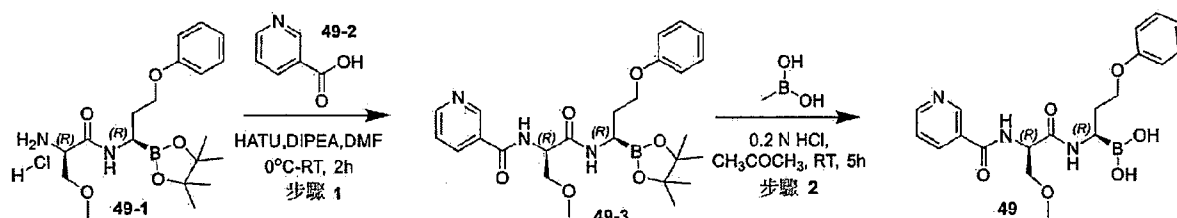


【0346】 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙烷-2-基)-2-甲基菸鹼醯胺基的合成 [步驟 1]：在 0°C 向 2-甲基菸酸(48-2、82 mg、0.59 mmol)在 DMF(5 mL)中的攪拌溶液添加 HATU(455 mg、1.20 mmol)和(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)丙烯胺鹽酸鹽(48-1、298 mg、0.78 mmol)，隨後添加 N,N-二異丙基乙胺(0.32 mL、1.80 mmol)，並將反應混合物在環境溫度攪拌 2h。將反應混合物用冰冷水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮得到 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙烷-2-基)-2-甲基菸鹼醯胺基(48-3、230 mg)，其無需進一步純化即用於下一步驟。[M-H]⁻=496.2。

【0347】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(2-甲基菸鹼醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸的合成[步驟 2]：在 0°C 向 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙烷-2-基)-2-甲基菸鹼醯胺基(48-3、230 mg、0.46 mmol)在丙酮(3 mL)中的溶液添加甲基硼酸(277 mg、4.62 mmol)，隨後添加 0.2N HCl(2.35 mL)。將反應混合物在環境溫度攪拌 5 h。在減壓下蒸發揮發物並藉由 PREP HPLC 純化和凍乾純化，以得到((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(2-甲基菸鹼醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸(化合物 48、31 mg)。[M-H]⁻=414.3。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ H : 8.49-8.48 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 3H), 4.97 (t, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.79-3.74 (m, 2H),

3.38 (s, 3H), 2.97 (t, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H)。

實施例 49：((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(菸鹼鹽胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸

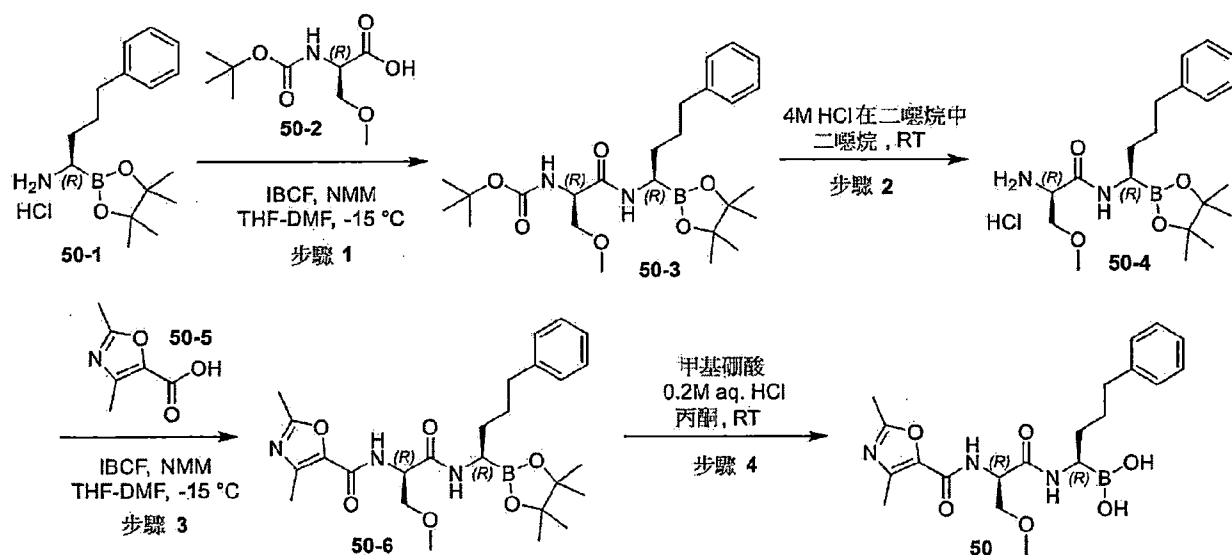


【0348】 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙-2-基)菸鹼鹽胺的合成[步驟 1]：在 0°C 向菸酸(49-2、76 mg、0.62 mmol)在 DMF(5 mL)中的攪拌溶液添加 HATU(469 mg、1.23 mmol)和(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)丙醯胺鹽酸鹽(49-1、307 mg、0.74 mmol)，隨後添加 N,N-二異丙基乙胺(0.33 mL、1.85 mmol)，並將反應混合物在環境溫度攪拌 2h。將反應混合物用冰冷水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮得到 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙-2-基)菸鹼鹽胺(49-3、310 mg)用於下一步無需進一步純化。[M-H]⁻=482.3。

【0349】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(菸鹼鹽胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸的合成[步驟 2]：在 0°C 向 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙-2-基)菸鹼鹽胺(49-3、310 mg、0.64 mmol)在丙酮(3 mL)中的溶液添加甲基硼酸(384 mg、

6.41 mmol)，隨後添加 0.2N HCl(3.25 mL)。將反應混合物在環境溫度攪拌 5 h。在減壓下蒸發揮發物，並藉由 PREP HPLC 純化和凍乾純化，以得到 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(菸鹼醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸(化合物 49、30 mg)。[M-H]⁻=400.2。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ H: 9.05 (s, 2H), 8.74-8.73 (m, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.21 (t, 2H), 6.89-6.85 (m, 3H), 5.01-4.99 (m, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.92 (t, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H)。

實施例 50：((R)-1-((R)-2-(2,4-二甲基噁唑-5-羧胺基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸



【0350】 第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 1]: 在-15°C 向 N-(第三丁氧羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(50-2、193 mg、0.9 mmol) 在 THF(6 mL)中的溶液添加 IBCF(0.12 mL、0.9 mmol)，隨後添加 NMM(0.12 mL、0.9 mmol)。在 45 min 之後，依序添加(R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)1-丁胺鹽酸鹽(50-1、250 mg、0.8 mmol)在 DMF(2

mL)中的溶液，以及 NMM(0.11 mL、0.8 mmol)。在 1 h 之後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，並依次用 0.1N HCl 水溶液(兩次)、5% K₂CO₃ 水溶液、水和鹽水洗滌。有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮，得到第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(50-3、350 mg)，其無需進一步純化即用於下一步驟。[M-H]⁻=475.4。

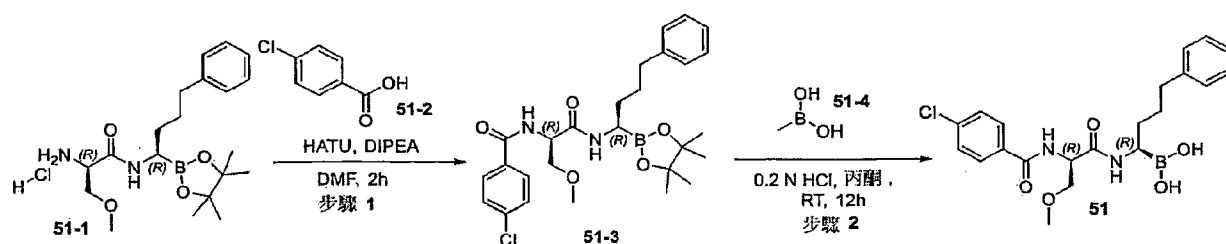
【0351】 (R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 2]：向冰冷的第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯將(50-3、350 mg、0.7 mmol)在 1,4-二噁烷(4 mL)中的溶液添加 4 M HCl(8.0 mL、32.0 mmol)在二噁烷中，並將反應混合物在環境溫度攪拌。在 5 h 之後，減壓濃縮反應混合物，得到 (R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(50-4、280 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。[M-H]⁻=375.6，以及 293.4 的相應硼酸。

【0352】 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)-2,4-二甲基噁唑-5-羧胺基的合成[步驟 3]：在 -15°C 向 2,4-二甲基噁唑-5-甲酸(50-5、169 mg、1.2 mmol)的 THF(8 mL)溶液中添加 IBCF(0.2 mL、1.2 mmol)，隨後添加 NMM(0.2 mL、1.2 mmol)。在 45 min 之後，依次添加 (R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(50-4、450 mg、1.1 mmol)在 DMF(3 mL)中的溶液以及 NMM(0.2 mL、1.1 mmol)。在

相同溫度下攪拌 1 h 後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，並依次用 0.1N HCl 水溶液、5% K₂CO₃ 水溶液、水和鹽水洗滌。有機相用無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮得到 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)-2,4-二甲基噁唑-5-羧胺基(50-6、300 mg)、無需進一步純化即用於下一步驟。 $[M-H]^- = 498.3$ ，相應的硼酸為 416.4。

【0353】 ((R)-1-((R)-2-(2,4-二甲基噁唑-5-羧胺基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[步驟 4]: 向 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)-2,4-二甲基噁唑-5-羧胺基(50-6、300 mg、0.6 mmol)和甲基硼酸(539 mg、9.0 mmol)在丙酮(10 mL)中的冰冷溶液添加 0.2N HCl 水溶液(15.0 mL、3.0 mmol)，並將反應混合物在環境溫度攪拌。在 2 h 之後，減壓濃縮反應混合物，隨後凍乾。藉由反相 prep HPLC 純化化合物，得到((R)-1-((R)-2-(2,4-二甲基噁唑-5-羧胺基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 50、23 mg)。 $[M-H]^- = 416.1$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ_H 7.23-7.09 (m, 5H), 4.93 (t, 1H), 3.80-3.71 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.64-2.58 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H)。

實施例 51 : ((R)-1-((R)-2-(4-氯苄醯胺基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸

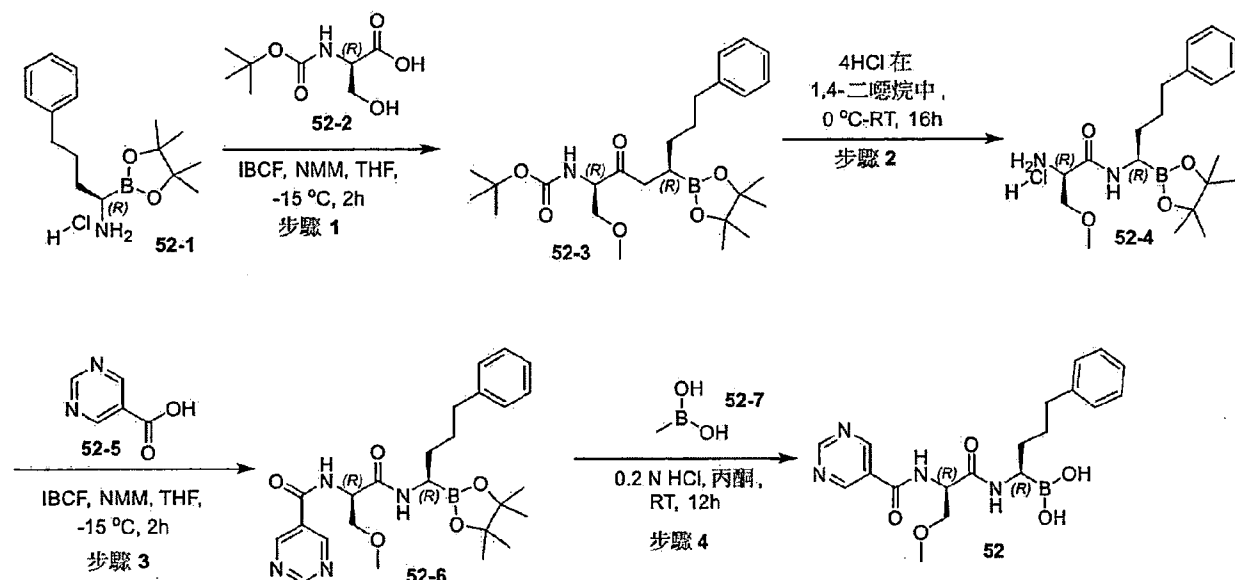


【0354】 4-氯-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)苯甲醯胺的合成[步驟 1]：在 0°C 向 4-氯苯甲酸(51-2, 100 mg、0.64 mmol)在 DMF(5 mL)中的攪拌溶液添加 HATU(486 mg、1.28 mmol)和(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(51-1, 316 mg、0.77 mmol)，隨後添加 N,N-二異丙基乙胺(0.34 mL、1.92 mmol)，反應混合物在環境溫度攪拌 2 h。將反應混合物用冰冷水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。有機萃取物用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮得到產物，其藉由 PREP HPLC 純化得到 4-氯-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)苯甲醯胺(51-3, 60 mg)，其無需進一步純化即用於下一步驟。 $[M-H]^- = 513.4$ ，亦觀察到相應硼酸的質量。

【0355】 ((R)-1-((R)-2-(4-氯苄醯胺基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[步驟 2]：在 0°C 向 4-氯-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)苯甲醯胺(51-3, 60 mg、0.12 mmol)在丙酮(2 mL)中的溶液添加甲基硼酸(51-4, 70 mg、1.17 mmol)，隨後添加 0.2N HCl(0.60 mL)。將反應混合物在環境溫度攪拌 5 h。減壓蒸發揮發物，藉由 PREP HPLC 純化和凍乾純化，得到((R)-1-((R)-2-(4-氯苄醯胺基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 51, 38 mg)。 $[M-H]^- = 431.3$ 。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ_H : 7.86 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 4.98

(t, 1H), 3.83-3.75 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.65-2.60 (m, 3H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 2H)。

實施例 52：((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(嘧啶-5-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸



【0356】第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯的合成 [步驟 1]：0°C 向(第三丁氧基羰基)-D-絲胺酸(52-2、600 mg、2.74 mmol)在 DMF(10 mL)中的攪拌溶液添加 HATU(2.08 g、5.47 mmol)和(R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)1-丁胺鹽酸鹽(52-1、1.02 g、3.28 mmol)，隨後添加 DIPEA(1.5 mL、8.21 mmol)。將反應混合物在環境溫度攪拌 2 h。將反應混合物用冰冷水稀釋並用乙酸乙酯萃取(兩次)。合併的有機萃取物用鹽水洗滌並經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並減壓濃縮得到第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(52-3、1.2 g)。此產物未經進一步純化即用於下一步驟。[M+H]⁺：475.1。

【0357】 (R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 2]：在 0°C 向第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(52-3、1.2g、2.52 mmol)向 1,4-二噁烷(10 mL)中添加 HCl(4M 在二噁烷中、6.6 mL、25.2 mmol)，並在環境溫度攪拌 6 h。將反應混合物在減壓下充分濃縮並凍乾，得到(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(52-4、900 mg)。此產物不經進一步純化即用於下一步驟。[M-H]⁺：375.5。

【0358】 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)嘧啶-5-羧醯胺的合成[步驟 3]：在 0°C 向嘧啶-5-甲酸(52-5、25 mg、0.2 mmol)在 DMF(1 mL)中的攪拌溶液添加 HATU(153 mg、0.40 mmol)和(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(91 mg、0.22 mmol)在 DMF(0.5 mL)中的溶液，隨後添加 DIPEA(0.11 mL、0.60 mmol)。將反應混合物在環境溫度攪拌 2.5 h。將反應混合物用冰冷水稀釋並用乙酸乙酯萃取(兩次)。合併的有機萃取物用鹽水洗滌並用無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮，得到 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-((R)-4-苯基-1-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)嘧啶-5-羧醯胺(52-6、150 mg)。此產物未經純化並用於後續步驟。[M-H]⁺：481.5。

【0359】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(嘓啶-5-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[步驟 4]：在 0°C 向在丙酮(1 mL)中的 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)嘓啶-5-羧醯胺(52-6、0.15 mg、0.17 mmol)和甲基硼酸(52-7、102 mg、1.71 mmol)添加 HCl(0.2M 溶液在水中、1.0 mL)。將反應混合物在環境溫度攪拌 5 h。減壓濃縮反應混合物，最後凍乾。所得產物藉由反相 PREPHPLC 純化進行純化並凍乾以提供(化合物 52、12 mg)。 $[M-H]^-$: 399.3。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 9.28(s, 1H), 9.18 (s, 2H), 7.23-7.10 (m, 5H), 4.97 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.63-2.59 (m, 3H), 1.8-1.4 (m, 5H)。

實施例 53：((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-氧代-4-苯基丁基)硼酸

【0361】 4-氧代-4-苯基丁醛的合成[步驟 2]:在-78°C向草醯氯(1.1 mL、13.2 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中的溶液添加 DMSO(1.4 mL、19.9 mmol)超過 15 min,並攪拌 30 min。添加 1-苯基丁烷-1,4-二醇(53-2、550 mg、3.31 mmol)並再攪拌 30 min。向其中添加 Et₃N(4.6 mL、33.1 mmol)。將反應混合物冷卻至 0°C並攪拌 1 h。將反應混合物用 70 mL 水稀釋並用 DCM 萃取。合併的有機層經 Na₂SO₄ 乾燥並減壓濃縮得到 4-氧代-4-苯基丁醛(53-3、420 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ_H: 9.74 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.53 (t, 2H), 3.44-3.12 (m, 2H), 2.88-2.68 (m, 2H)。

【0362】 (R,E)-2-甲基-N-(4-氧代-4-苯基亞丁基)丙烷-2-亞磺醯胺的合成[步驟 3]:在氮氣氣氛下向(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(53-4、300 mg、2.48 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中的溶液添加 PPTS(12 mg、0.05 mmol)和 MgSO₄(1.49g、12.4 mmol),隨後在冰冷條件下添加 4-氧代-4-苯基丁醛(53-3、520 mg、3.18 mmol)在 DCM(5 mL)中的溶液,並在環境溫度攪拌 16 h。反應混合物藉由矽藻土墊過濾,所述墊用 EtOAc 洗滌。減壓濃縮合併的濾液。粗產物藉由快速層析純化,得到(R,E)-2-甲基-N-(4-氧代-4-苯基亞丁基)丙烷-2-亞磺醯胺(53-5、270 mg)。 $[M+H]^+$: 266.1。

【0363】 (R)-2-甲基-N-((R)-4-氧代-4-苯基-1-((3a*S*,4*S*,6*S*,7a*R*)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙烷-2-亞磺醯胺的合成[步驟 4]:向 PCy₃.HBF₄(9 mg、0.02 mmol)在甲苯(1 mL)中的溶液添加 CuSO₄.5H₂O(9 mg、0.04 mmol)在水(0.5 mL)中的溶液和苄胺(0.008 mL、0.08 mmol),並攪拌 30 min。將(R,E)-2-甲基-N-(4-氧代-4-苯基亞丁基)丙烷-2-亞磺醯胺(53-5、200 mg、0.8 mmol)和雙滾二硼烷(270 mg、0.83

mmol)在甲苯(3 mL)中的溶液添加至其中，並在 25°C 攪拌 16 h。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋並藉由短的去活化矽膠墊過濾(SiO₂:H₂O、100:35 w/w)。將合併的濾液真空濃縮，並藉由 prep HPLC 純化，得到(R)-2-甲基-N-((R)-4-氧代-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙烷-2-亞磺醯胺(53-6、80 mg)。 $[M-H]^-$: 444.4。

【0364】 (R)-4-胺基-1-苯基-4-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基-1-酮鹽酸鹽[步驟 5]：在冰冷條件下向(R)-2-甲基-N-((R)-4-氧代-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙烷-2-亞磺醯胺(53-6、70 mg、0.15 mmol)在 1,4-二噁烷(2 mL)和甲醇(0.06 mL)的攪拌溶液中添加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷(3 mL、12 mmol)中，並在 25°C 攪拌 2 h。減壓除去揮發物，得到(R)-4-胺基-1-苯基-4-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基-1-酮鹽酸鹽(53-7、60 mg)。粗產物不經進一步純化用於下一步驟。

【0365】 第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-氧代-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 6]：在 0°C 向 N-(第三丁氧羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(53-8、50 mg、0.22 mmol)在 DMF(3 mL)中的攪拌溶液添加 HATU(130 mg、0.34 mmol)，隨後添加 DIPEA(0.08 mL、0.45 mmol)，並攪拌 30 min，將(R)-4-胺基-1-苯基-4-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基-1-酮鹽酸鹽(53-7、90 mg、0.3

mmol)添加至其中，並在 0°C 攪拌 2 h。將其用 EtOAc 稀釋並用 5% K₂CO₃ 水溶液、水和鹽水洗滌，用無水 Na₂SO₄ 乾燥並減壓蒸發，得到第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-氧代-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲基苯[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(53-9、120 mg)。[M-H]⁻=541.4

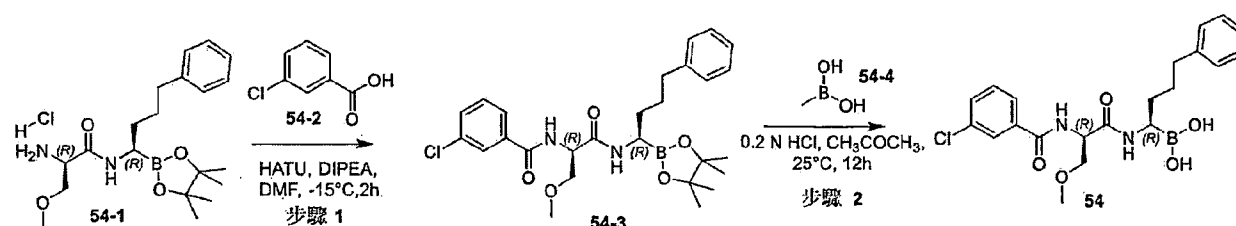
【0366】 (R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-氧代-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙-2-基)胺基甲酸鹽的合成[步驟 7]：在 0°C 向第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-氧代-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(53-9、100 mg、0.2 mmol)在 1,4-二噁烷(3 mL)的攪拌溶液中添加 4 M HCl 在 1,4-二噁烷(1 mL)中，並在環境溫度攪拌 16 h。減壓除去揮發物，得到(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-氧代-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙-2-基)胺基甲酸鹽(53-10、80 mg)。[M-H]⁻：441.5。

【0367】 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-氧代-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-三甲基六氫-4,6-甲基苯并[d][1,3,2]二噁硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)吡嗪-2-羧酸鹽的合成[步驟 8]：在 0°C 向(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-氧代-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-三甲基六氫-4,6-甲基苯并[d][1,3,2]二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙-2-基)胺基甲酸鹽(53-10、100 mg、0.21 mmol)在二氯甲烷(6 mL)中的攪拌溶液添加 NMM(0.05 mL、0.4 mmol)。將吡嗪-2-氯化羰基(53-11、44 mg、0.3 mmol)添加到反應混合物中並在環境

溫度攪拌 1.5 h。將反應混合物用 DCM 稀釋並用水和鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發。將產物藉由 prep HPLC 純化並凍乾，得到 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-氧代-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-三甲基六氫-4,6-甲苯[d][1,3,2]二噁硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)吡嗪-2-甲醯胺(53-12、12 mg)。[M+H]⁺:549.5

【0368】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-氧代-4-苯丁基)硼酸的合成[步驟 9]：向 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-氧代-4-苯基-1-((3aS,4S,6S,7aR)-三甲基六氫-4,6-甲苯[d][1,3,2]二噁硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)吡嗪-2-甲醯胺(53-12、50 mg、0.09 mmol)和甲基硼酸(53-13、54 mg、0.9 mmol)在丙酮(2.0 mL)中的攪拌溶液添加 0.2N HCl(2.0 mL)並在環境溫度攪拌 16 h。減壓蒸發揮發物，藉由 prep HPLC 純化和凍乾純化，得到((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-氧代-4-苯丁基)硼酸(化合物 53、17 mg)。[M-H]⁻:413.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_{H} : 9.24 (s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.57-7.44 (m, 3H), 4.99 (s, 1H), 3.91-3.80 (m, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.11-3.04 (m, 3H), 2.76 (s, 2H), 1.88 (t, 3H), 1.28 (s, 2H)。

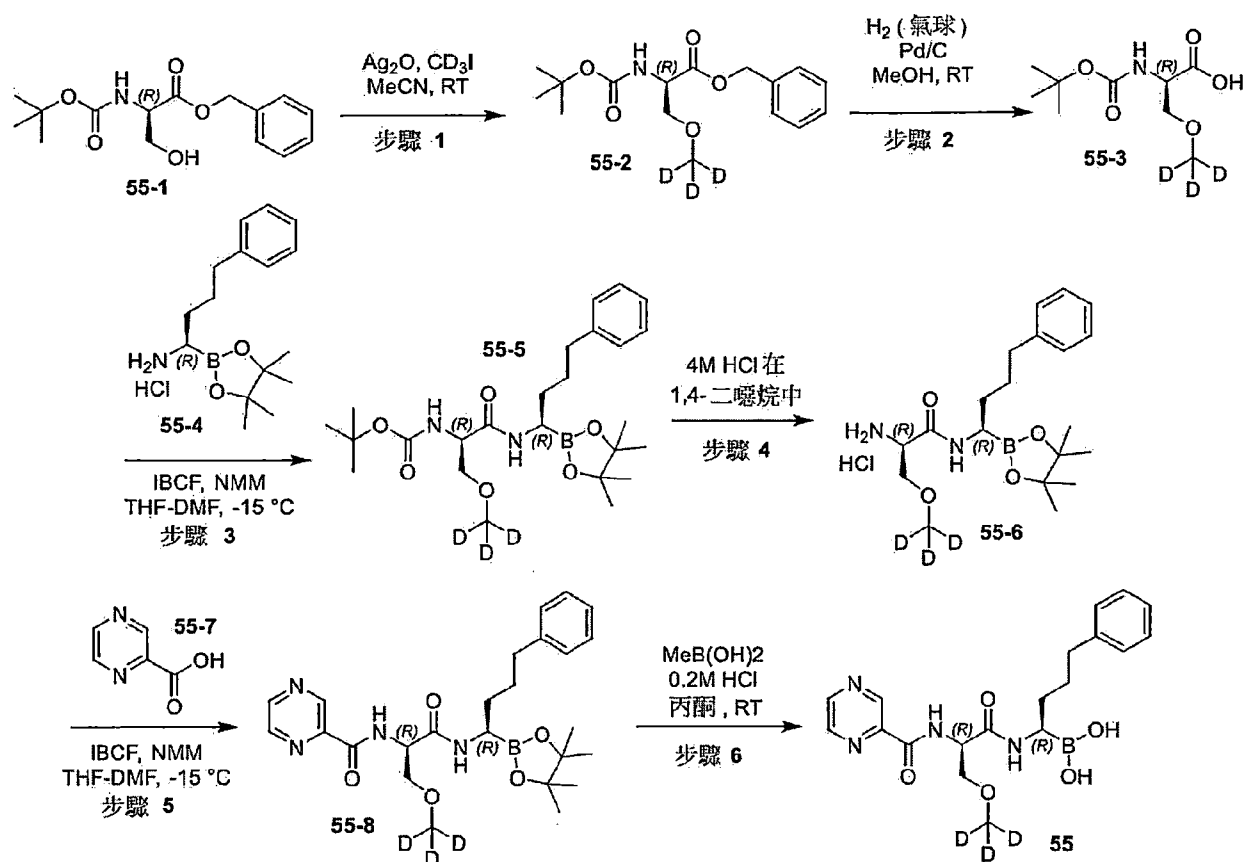
實施例 54 :((R)-1-((R)-2-(3-氯苄醯胺基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸



【0369】 3-氯-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)苯甲醯胺的合成[步驟 1]：在 0°C 向 3-氯苯甲酸(54-2、50 mg、0.6 mmol)在 DMF(4 mL)中的攪拌溶液添加 HATU(182 mg、0.5 mmol)，隨後添加 DIPEA(0.14 mL、0.8 mmol)並攪拌 30 min。向其中添加(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(54-1、158 mg、0.4 mmol)，並在 0°C 攪拌 2 h。用 5% K₂CO₃ 水溶液淬滅並用 EtOAc 萃取(三次)。用水和鹽水洗滌合併的有機層，用無水 Na₂SO₄ 乾燥並減壓蒸發，得到 3-氯-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)苯甲醯胺(54-3、30 mg)。 $[M-H]^-$ ：513.4。亦觀察到相應的硼酸質量峰。

【0370】 3-氯苄醯胺基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[步驟 2]：將 3-氯-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)苯甲醯胺(54-3、30 mg、0.0583 mmol)和甲基硼酸(54-4、35 mg、0.583 mmol)在丙酮(1.0 mL)中的攪拌溶液添加 0.2N HCl(1.0 mL)，並在環境溫度攪拌 16 h。減壓蒸發揮發物，粗產物藉由 prep HPLC 純化並凍乾，得到(R)-1-((R)-2-(3-氯苄醯胺基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 54、12 mg)。 $[M-H]^-$ ：431.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 及 2 滴的 D₂O, 80°C): δ_H : 7.90 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 3H), 4.65-4.62 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.53-2.49 (m, 1H), 1.57-1.46 (m, 6H)。

實施例 55：((R)-1-((R)-3-(甲氧基-d3)-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸



【0371】 N-(第三丁氧基羰基)-O-(甲氧基-d3)-D-絲胺酸苄基酯的合成[步驟 1]：向(第三丁氧基羰基)-D-絲胺酸苄酯(55-1、500 mg、1.7 mmol)在 MeCN (8 mL)中的溶液添加 Ag_2O (589 mg、2.5 mmol)，隨後添加 CD_3I (0.3 mL、5.0 mmol)，並將反應混合物在環境溫度在黑暗中攪拌。在 16 h 之後，將反應混合物藉由矽藻土墊過濾，用乙酸乙酯洗滌，並將濾液減壓濃縮。藉由 combi-flash 純化化合物，得到 N-(第三丁氧基羰基)-O-(甲氧基-d3)-D-絲胺酸苄基酯(55-2、200 mg)。[M+H]⁺=313.2。

【0372】 N-(第三丁氧基羰基)-O-(甲氧基-d3)-D-絲胺酸的合成[步驟 2]：在 N_2 下向 N-(第三丁氧基羰基)-O-(甲氧基-d3)-D-絲胺酸苄基酯(55-2、200 mg、

0.6 mmol)在甲醇(5 mL)中的溶液添加 Pd/C(20 mg、10 wt%)。將反應容器抽空並重新填充 H₂(兩次)，並保持在 H₂的正壓下。在環境溫度攪拌 2 h 後，將反應混合物藉由矽藻土墊過濾，減壓濃縮，得到 N-(第三丁氧基羰基)-O-(甲基-d₃)-D-絲胺酸(55-3、120 mg)，無需進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H 12.62 (brs, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 1.38 (s, 9H)。

【0373】 第三丁基((R)-3-(甲氧基-d₃)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 3]: 在-15°C 向 N-(第三丁氧羰基)-O-(甲基-d₃)-D-絲胺酸(55-3、120 mg、0.5 mmol)在 THF(4 mL)中的溶液添加 IBCF(0.1 mL、0.6 mmol)，隨後添加 NMM(0.1 mL、0.6 mmol)。在 45 min 之後，依次添加(R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)1-丁胺鹽酸鹽(55-4、168 mg、0.5 mmol)在 DMF(1 mL)中的溶液和 NMM(75μL、0.5 mmol)。在相同溫度下攪拌 1 h 後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，並依次用 0.1 M HCl 水溶液、5% K₂CO₃ 水溶液、水和鹽水洗滌。有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在減壓下濃縮，以提供第三丁基((R)-3-(甲氧基-d₃)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(55-5、230 mg)，其無需進一步純化即用於下一步驟。[M+H]⁺=480.0。

【0374】 (R)-2-胺基-3-(甲氧基-d₃)-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 4]: 向第三丁基((R)-3-(甲氧基-d₃)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)胺基甲酸酯(55-5、230 mg、0.5 mmol)在

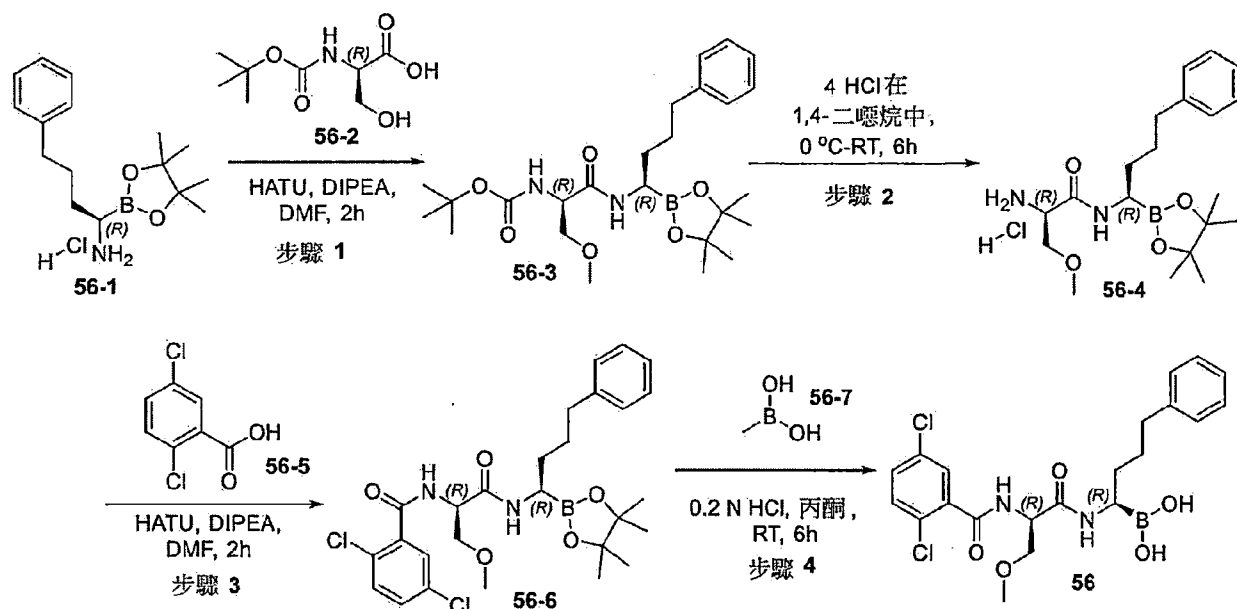
1,4-二噁烷(4 mL)中添加 4 M HCl 在二噁烷(4.0 mL、16.0 mmol)中，並將反應混合物在環境溫度攪拌。在 16 h 之後，減壓濃縮反應混合物，得到(R)-2-胺基-3-(甲氧基-d3)-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(55-6、190 mg)，其無需進一步純化即用於下一步驟。 $[M-H]^- = 378.4$ 。

【0375】 N-((R)-3-(甲氧基-d3)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺[步驟 5]：在-15°C 向吡嗪-2-羧酸(55-7、56 mg、0.4 mmol)在 THF(6 mL)中的溶液添加 IBCF(60 μ L mL、0.4 mmol)，隨後添加 NMM(60 μ L、0.4 mmol)。在相同溫度下攪拌 45 min 後，依次添加(R)-2-胺基-3-(甲氧基-d3)-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(55-6、170 mg、0.4 mmol)在 DMF(2 mL)中的溶液和 NMM(55 μ L、0.4 mmol)。在相同溫度下攪拌 40 min 後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，並依次用 0.1N HCl 水溶液、5% K₂CO₃ 水溶液、水和鹽水洗滌。有機相用無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮得到 N-((R)-3-(甲氧基-d3)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(55-8、190 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。 $[M+H]^+ = 486.5$ 。

【0376】 ((R)-1-((R)-3-(甲氧基-d3)-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[步驟 6]：向 N-((R)-3-(甲氧基-d3)-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)吡嗪-2-甲醯胺(55-8、190 mg、0.4 mmol)和甲基硼酸(350 mg、5.9 mmol)在丙酮(10 mL)中的溶液，添加 0.2N HCl 水溶液(10 mL、2.0 mmol)，並將反應混

合物在環境溫度攪拌。在 16 h 之後，將反應混合物減壓濃縮並凍乾。藉由反相 prep HPLC 純化化合物，得到((R)-1-((R)-3-(甲氧基-d3)-2-(吡嗪-2-羧基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 55、52 mg)。[M-H]⁻=402.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ_H 9.24 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.22-7.08 (m, 5H), 5.00-4.96 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 3H), 1.67-1.48 (m, 4H)。

實施例 56: ((R)-1-((R)-2-(2,5-二氯苄醯胺基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸



【0377】 第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯的合成 [步驟 1]: 在 0°C 向(第三丁氧基羰基)-D-絲胺酸(56-2、600 mg、2.74 mmol)在 DMF(10 mL)中的攪拌溶液添加 HATU(2.08g、5.74 mmol)和(R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁烷-1-胺鹽酸鹽(56-1、1.02g、3.28 mmol)，隨後添加 N,N-二異丙基乙胺(1.5 mL、8.21 mmol)，並將反應

混合物在環境溫度攪拌 2h。將反應混合物用冰冷水稀釋並用乙酸乙酯萃取。有機萃取物用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並減壓濃縮得到第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(56-3、1.2 g)用於下一步無需進一步純化。[M-H]⁻=475.1。

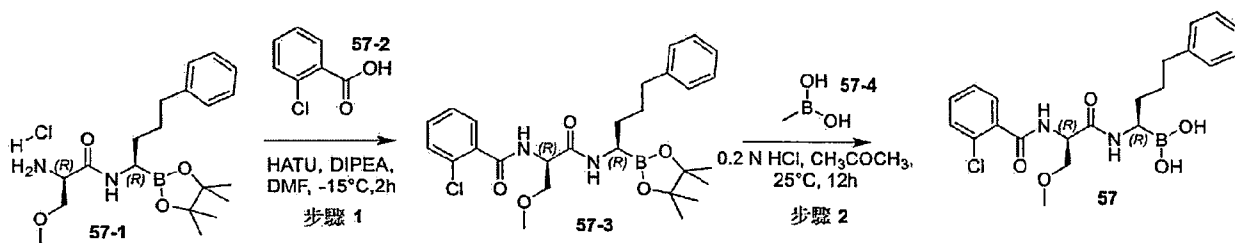
【0378】 (R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 2]：在 0°C 向第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(56-3、1.2g、2.52 mmol)在 1,4-二噁烷(12 mL)中的溶液滴加 HCl(6.6 mL、4M 在 1,4-二噁烷中、25.2 mmol)，並將反應混合物在環境溫度攪拌。在 6 h 之後，減壓濃縮反應混合物，得到(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(56-4、900 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。[M-H]⁻=375.4，實測值[M-83]⁻=293.3，相應硼酸的質量。

【0379】 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)苯甲醯胺[步驟 3]：在 0°C 向 2,5-二氯苯甲酸(56-5、120 mg、0.63 mmol)在 DMF(5 mL)中的攪拌溶液添加 HATU(478 mg、1.26 mmol)和(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(56-4、311 mg、0.75 mmol)，隨後添加 N,N-二異丙基乙胺(0.34 mL、1.88 mmol)，並將反應混合物在環境溫度攪拌 2h。將反應混合物用冰冷水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並減壓濃縮，

其藉由 PREP HPLC 純化以提供 2,5-二氯-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)苯甲醯胺(56-6、55 mg)。[M-H]⁻=547.4。以及[M-83]⁻=465.4 相應於硼酸。

【0380】 ((R)-1-((R)-2-(2,5-二氯苄醯胺基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[第四步]：在 0°C 向 2,5-二氯-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)苯甲醯胺(56-6、55 mg、0.10 mmol)在丙酮(1 mL)中的溶液添加甲基硼酸(56-7、60 mg、1.00 mmol)，隨後添加 0.2N HCl(0.5 mL)。將反應混合物在環境溫度攪拌 5 h。在減壓下蒸發揮發物，並藉由 PRE PHPLC 純化和凍乾純化，以得到((R)-1-((R)-2-(2,5-二氯苄醯胺基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 56、27 mg)。[M-H]⁻=465.3。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ _H: 7.57 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.24-7.11 (m, 5H), 4.92 (t, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.69-2.67 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 4H)。

實施例 57: ((R)-1-((R)-2-(2-氯苄醯胺基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸

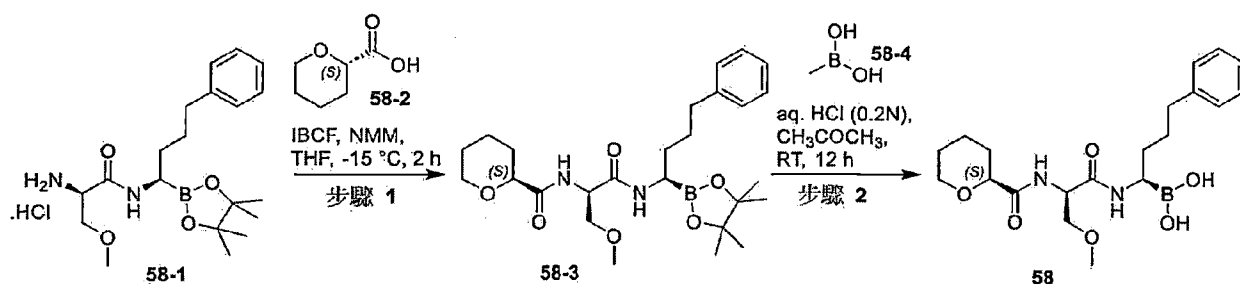


【0381】 2-氯-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)苯甲醯胺[步驟 1]：在 0°C 向 2-氯苯甲酸(57-2、50 mg、0.6 mmol)在 DMF(4 mL)中的的攪拌溶液添加

HATU(182 mg、0.5 mmol)，隨後添加 DIPEA(0.14 mL、0.8 mmol)，並攪拌 30 min。向其中添加(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙醯胺鹽酸鹽(57-1、158 mg、0.4 mmol)並在 0°C 攪拌 2 h。用 5% K₂CO₃ 水溶液淬滅並用 EtOAc 萃取(三次)。用水和鹽水洗滌合併的有機層，用無水 Na₂SO₄ 乾燥並減壓蒸發得到 2-氯-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)苯甲醯胺(57-3、30 mg)。[M-H]⁻：513.4。亦觀察到相應的硼酸質量峰。

【0382】 2-氯苄醯胺基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成
[步驟 2]：向 2-氯-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙-2-基)苯甲醯胺(57-3、30 mg、0.06 mmol)和甲基硼酸(57-4、35 mg、0.6 mmol)在丙酮(1.0 mL)中的攪拌溶液添加 0.2N HCl(1.0 mL)，並在環境溫度攪拌 16 h。減壓蒸發揮發物，粗產物藉由 prep HPLC 純化並凍乾，得到((R)-1-((R)-2-(2-氯苄醯胺基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 57、17 mg)。[M-H]⁻：431.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H: 7.50-7.35 (m, 4H), 7.23-7.09 (m, 5H), 4.95 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.69-2.59 (m, 3H), 1.71-1.50 (m, 5H)。

實施例 58：((1R)-1-((2R)-3-甲氧基-2-(四氫-2H-吡喃-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸

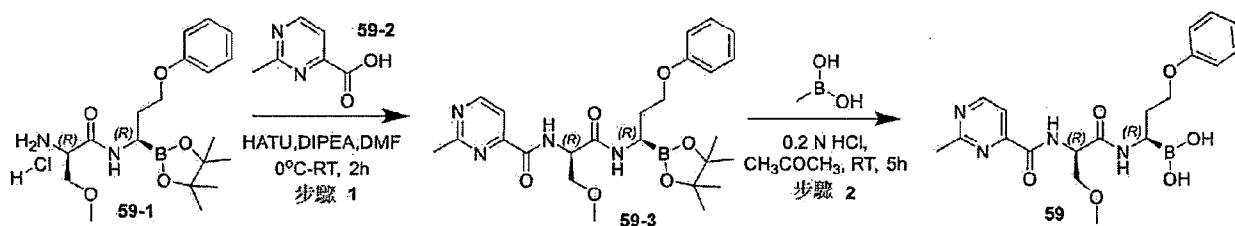


【0383】(S)-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)四氫-2H-吡喃-2-羧醯胺
 [步驟 1]: 在-15°C向(S)-四氫-2H-吡喃-2-甲酸在四氫呋喃(5 mL)中的攪拌溶液添加羧酸(58-2、113 mg、0.87 mmol)、氯甲酸異丁酯(0.08 mL、0.65 mmol)和 N-甲基嗎啉(0.08 mL、1.09 mmol)。將反應混合物在相同溫度下攪拌 30 min，並添加(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)丙烯醯胺鹽酸鹽(58-1、300 mg、0.72 mmol)和 N-甲基嗎啉(0.08 mL、0.79 mmol)在四氫呋喃(1 mL)中。將所得反應混合物升溫至 0°C 並再攪拌 2 h。將反應混合物用鹽酸水溶液(0.1 N)中和並用乙酸乙酯萃取。合併的萃取物用 5%碳酸鉀水溶液、水、鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓蒸發，得到(S)-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)四氫-2H-吡喃-2-羧醯胺(58-3、250 mg)。產物不經進一步純化即用於下一步驟。[M-H]⁻: 487.4。

【0384】((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-((S)-四氫-2H-吡喃-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸的合成[步驟 2]: 在 0°C 向(S)-N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-4-苯基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丁基)胺基)丙烷-2-基)四氫-2H-吡喃-2-羧醯胺 (58-3、250 mg、0.51 mmol)和甲基硼酸(58-

4、306 mg、5.11 mmol)在丙酮(3 mL)中的攪拌溶液添加鹽酸水溶液(0.2 N、3 mL)。將反應混合物在環境溫度攪拌 16 h 並在減壓下蒸發揮發物。藉由反相 prep HPLC 純化產物，得到((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-((S)-四氫-2H-吡喃-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸(化合物 58、21 mg)。[M-H]⁻=405.3、¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆和兩滴 D₂O 在 80°C): δ_H7.26-7.23 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 3H), 4.41 (t, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 2H) 3.22 (s, 3H), 3.18-3.17 (m, 1H), 2.57-2.54 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.58-1.46 (m, 8H), 1.36-1.30 (m, 1H)。

實施例 59：((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(2-甲基嘧啶-4-羧胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸

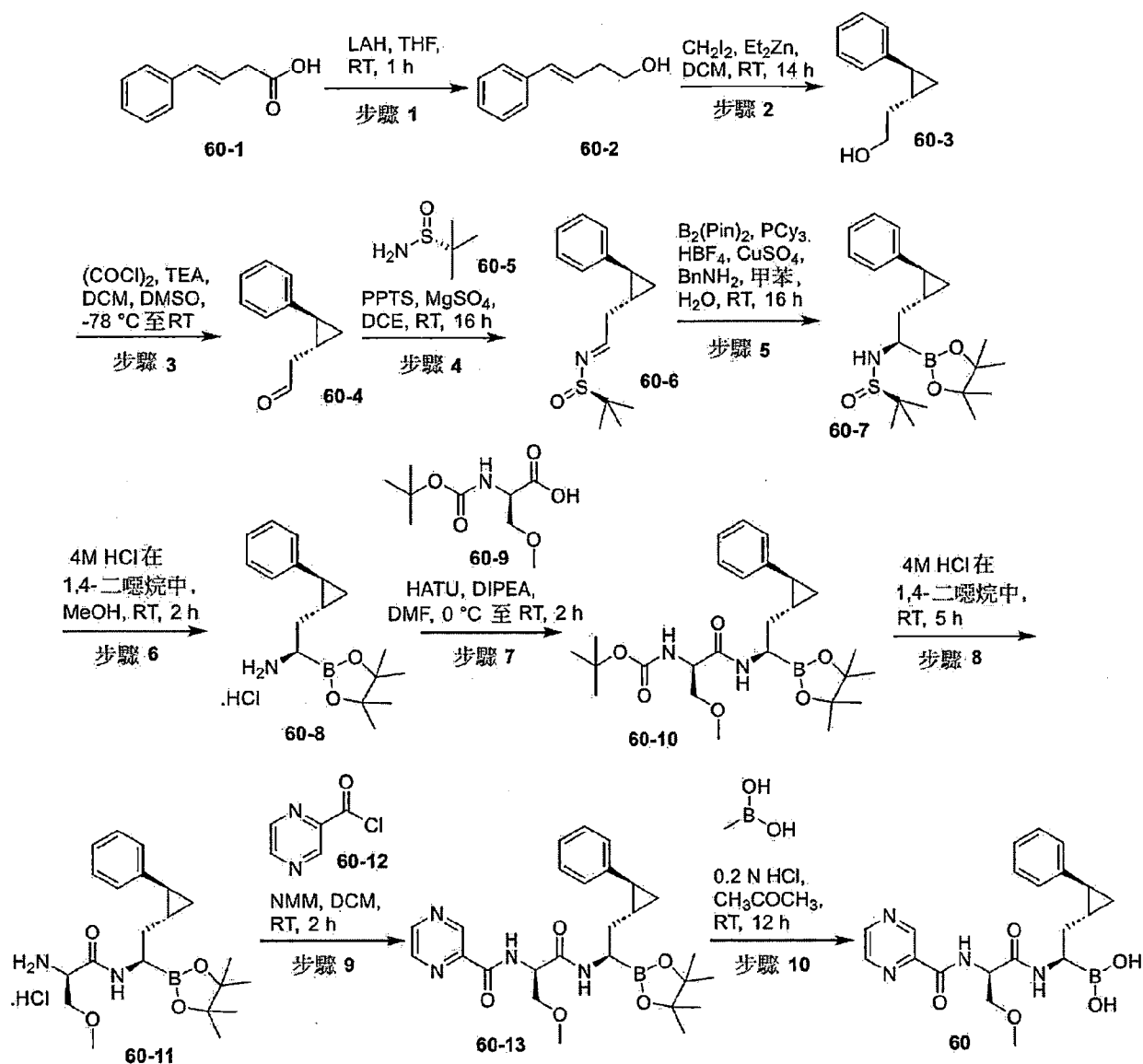


【0385】 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙烷-2-基)-2-甲基嘧啶-4-羧醯胺的合成[步驟 1]: 在 0°C 向 2-甲基嘧啶-4-甲酸(59-2、84 mg、0.60 mmol)在 DMF(5 mL)中的攪拌溶液添加 HATU(462 mg、1.22 mmol)和(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)丙醯胺鹽酸鹽(59-1、303 mg、0.73 mmol)，隨後添加 N,N-二異丙基乙胺(0.31 mL、1.82 mmol)，並將反應混合物在環境溫度攪拌 2 h。將反應混合物用冰冷水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮，得到 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙烷-2-基)-2-甲基嘧啶-4-羧醯胺(59-3、230 mg)，其無需進一步純化即用於下一步驟。 $[M-H]^- = 497.2$ 。

【0386】 ((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(2-甲基嘧啶-4-羧胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸的合成[步驟 2]: 在 0°C 向 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-3-苯氧基-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)丙基)胺基)丙烷-2-基)-2-甲基嘧啶-4-羧醯胺(59-3、330 mg、0.66 mmol) 在丙酮(3 mL) 中的溶液添加甲基硼酸(397 mg、6.62 mmol)，隨後添加 0.2N HCl(3.3 mL)。將反應混合物在環境溫度攪拌 5 h。在減壓下蒸發揮發物並藉由 PREP HPLC 純化和凍乾純化得到硼酸(化合物 59、38 mg)。 $[M-H]^- = 415$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ_{H} : 8.90 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.20 (t, 2H), 6.88-6.84 (m, 3H), 4.97 (bs, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.92 (t, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.02-1.87 (m, 2H)。

實施例 60：((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙基)硼酸



【0387】 (E)-4-苯基丁烷-3-烯-1-醇的合成[步驟 1]: 在 0°C 向(E)-4-苯基丁烷-3-烯酸(60-1、12.0g、74.0 mmol)在四氫呋喃(150 mL)中的攪拌溶液滴加氫化鋁鋰(2M)在四氫呋喃(37 mL、74.0 mmol)中。將反應混合物在環境溫度攪拌 1 h，並用冰冷水(12 mL)和 15%氫氧化鈉水溶液(12 mL)淬滅。過濾反應混合物並用乙酸乙酯洗滌。濾液依次用水和鹽水洗滌。合併的有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓蒸發。藉由管柱層析純化產物以得到(E)-4-苯基丁烷-3-烯-1-醇(60-2、6.0g、36.4 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H 7.38-7.37 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.45-

6.41 (m, 1H), 6.33-6.25 (m, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 2H), 2.36-2.33 (m, 2H)。

【0388】 外消旋-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙烷-1-醇的合成[步驟 2]：在雙頸圓底燒瓶中，將二氯甲烷(50 mL)冷卻至 0°C，添加二乙基鋅(己烷中約 15%)(45 mL、45.5 mmol)，並添加二碘甲烷(3.7 mL、45.5 mmol)。將反應混合物在 0°C 攪拌 30 min，並滴加(E)-4-苯基丁烷-3-烯-1-醇(60-2、1.5g、10.1 mmol)在二氯甲烷(1 mL)中。將反應混合物在環境溫度攪拌 14 h，用 1N 鹽酸水溶液淬滅並用乙酸乙酯萃取。合併的有機萃取物依次用水和鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由矽膠墊過濾產物並蒸發過濾得到外消旋-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙烷-1-醇(60-3、900 mg)。[M]=162.2。

【0389】 外消旋-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙醛的合成[步驟 3]：在-78°C 向二甲基亞砷(0.66 mL、9.25 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中的溶液滴加草醯氯(0.52 mL、6.16 mmol)。將反應混合物在-78°C 下攪拌 30 min，隨後滴加外消旋-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙烷-1-醇(60-3、500 mg、3.08 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的溶液。將反應混合物在相同溫度再攪拌 30 min，並添加三乙胺(2.1 mL、15.4 mmol)。將反應混合物緩慢升溫至 RT，在環境溫度攪拌 30 min，用冰冷的水淬滅並用二氯甲烷萃取。合併的有機萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、蒸發、過濾並減壓濃縮，得到外消旋-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙醛(60-4、400 mg、2.00 mmol)。產物不經進一步純化即用於下一步驟。[M]=160.1。

【0390】 外消旋-(R)-2-甲基-N-((E)-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)亞乙基)丙烷-2-亞磺醯胺的合成[步驟 4]：在 0°C 於氮氣氣氛下向(R)-2-甲基丙烷-2-

亞磺醯胺(60-5、1.51g、12.5 mmol)在二氯甲烷(60 mL)中的溶液添加 PPTS(627 mg、2.50 mmol)、硫酸鎂(7.5 g、62.4 mmol)和外消旋-2-((1R, 2S)-2-苯基環丙基)乙醛(60-4、2.0 g、12.5 mmol)。將反應混合物在環境溫度攪拌 16 h 並藉由矽藻土墊過濾。合併的濾液經無水硫酸鈉乾燥以及蒸發、過濾並減壓濃縮。藉由管柱層析法純化產物，得到外消旋-(R)-2-甲基-N-((E)-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)亞乙基)丙烷-2-亞磺醯胺(60-6、2.0 g)。 $[M+H]^+=264.15$ 。

【0391】 外消旋-(R)-2-甲基-N-((R)-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環己烷-2-基)乙基)丙烷-2-亞磺醯胺的合成[步驟 5]：向三環己基磷四氟硼酸鹽(84 mg、0.23 mmol)在甲苯(8 mL)中的懸浮液添加五水硫酸銅(57 mg、0.23 mmol)在水(2 mL)中，添加苄胺(0.083 mL、0.76 mmol)。將反應混合物在環境溫度攪拌 40 min，隨後添加外消旋-(R)-2-甲基-N-((E)-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)亞乙基)丙烷-2-亞磺醯胺添加(60-6、2.0 g、7.59 mmol)在甲苯(12 mL)中的溶液和雙(頻哪醇)二硼(3.9 g、15.2 mmol)。將反應混合物在環境溫度攪拌 16 h，用乙酸乙酯稀釋，藉由短的去活化矽膠墊過濾沉澱物。濾液真空濃縮，殘留物用去活矽膠柱層析純化，得到外消旋-(R)-2-甲基-N-[外消旋-(1R)-2-[外消旋-(1R,2S)-2-苯基環丙基]-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)乙基]丙烷-2-亞磺醯胺(60-7、1.9 g)。 $[M+H]^+=392.20$ 。

【0392】 外消旋-(R)-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜戊環-2-基)乙-1-胺鹽酸鹽的合成[Step-6]：在 0°C 向外消旋-(R)-2-甲基-N-[外消旋-(1R)-2-[外消旋-(1R,2S)-2-苯基環丙基]-1-(4,4, 5,5-

四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)乙基]丙烷-2-亞磺醯胺(60-7、1.9 g、4.85 mmol)在1,4-二噁烷(25 mL)中的溶液添加甲醇(2.0 mL、48.5 mmol)和4 M HCl在1,4-二噁烷(1.2 mL、4.85 mmol)中。將所得反應混合物在環境溫度攪拌2 h，減壓蒸發並凍乾，得到外消旋-(R)-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)乙-1-胺鹽酸鹽(60-8、1.7 g)。產物不經進一步純化即用於下一步驟。

【0393】 外消旋-第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯的合成[步驟 7]: 在0°C向N-(第三丁氧基羰基)-O-甲基-D-絲胺酸(60-9、1.1 g、4.99 mmol)在二甲基胺基(20 mL)中的攪拌溶液添加HATU(2.5 g、6.57 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(2.7 mL、15.8 mmol)和外消旋-(R)-2-中-((1R,2S)-2-苯基環丙基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)乙-1-胺鹽酸鹽(60-8、1.7 g、5.25 mmol)。將反應混合物在環境溫度攪拌2 h，用冰冷的水稀釋並用乙酸乙酯萃取。合併的有機萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮得到外消旋-第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(60-10、2.4 g)。產物不經進一步純化即用於下一步驟。[M+H]⁺=489.4。

【0394】 外消旋-(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)乙基)丙醯胺鹽酸鹽的合成[步驟 8]: 在0°C向外消旋-第三丁基((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)乙基)

胺基)丙-2-基)胺基甲酸酯(60-10、2.4 g、4.91 mmol)在 1,4-二噁烷(25 mL)中的攪拌溶液添加鹽酸 4M 在 1,4-二噁烷(13 mL、49.1 mmol)中。將反應混合物在環境溫度攪拌 5 h，減壓蒸發揮發物並凍乾，得到外消旋-(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-2-((1R,2S))-2-苯基環丙基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)乙基)丙醯胺鹽酸鹽(60-11、1.6 g)。產物不經進一步純化即用於下一步驟。[M-H]⁻=387.5 和 305.4[對應硼酸為主]。

【0395】 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺的合成[步驟 9]：在 0°C 向外消旋-(R)-2-胺基-3-甲氧基-N-((R)-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)乙基)丙醯胺鹽酸鹽(60-11、1.6 g、3.77 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中的溶液添加 N-甲基嗎啉(1.7 mL、15.1 mmol)。將反應混合物在相同溫度下攪拌 15 min，並一次性添加吡嗪-2-氯化羰基(60-12、0.59 g、4.14 mmol)。將反應混合物在環境溫度攪拌 2 h，用二氯甲烷稀釋並用冷水洗滌，隨後用鹽水洗滌。合併的有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥、過濾並減壓濃縮。藉由 prep HPLC 純化產物，得到 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)-1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(60-13、120 mg)。[M-H]⁻=493.4 和 411.3[對應硼酸]。1H NMR 和 LCMS 表明產物以硼酸酯和相應硼酸的混合物形式存在。

【0396】 外消旋-((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-甲醯胺)丙醯胺)-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙基)硼酸的合成[步驟 10]：在冰冷條件下向 N-((R)-3-甲氧基-1-氧代-1-(((R)-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)-1-(4,4,5,5-四甲基-

1,3,2-二氧硼雜戊環-2-基)乙基)胺基)丙-2-基)吡嗪-2-羧醯胺(60-13、100 mg、0.202 mmol)和甲基硼酸(121 mg、2.02 mmol)在丙酮(3 mL)中的溶液添加 0.2 N 鹽酸水溶液(6 mL)，並在環境溫度攪拌 12 h。減壓蒸發揮發物，產物藉由 prep HPLC 純化並凍乾，得到外消旋-((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-甲醯胺)丙醯胺)-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙基)硼酸(化合物 60、30 mg)。[M-H]⁻: 411.2、¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆ 和 2 滴 D₂O): δ_H9.18(d, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.09-7.05(m, 1H), 7.00-6.98 (m, 2H), 4.70-4.68(m, 1H), 3.67-3.54 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 4H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 1H), 1.04 (m, 1H), 0.79-0.71 (m, 2H)。

實施例 61：

生物/生化評估：

【0397】本發明化合物對 LONP1、20S 蛋白酶體和其他蛋白酶的抑制活性藉由所屬技術領域中具有通常知識者已知的檢測法確定(參見，例如，Fishovitz, J. 等人，“Active-Site-Directed Chemical Tools for Profiling Mitochondrial Lon Protease” ACS Chem. Biol. 6, 781-788 (2011))。

【0398】在本實施例中，使用螢光肽 DabcylYRGIT(2Abu)SGRQK(5-FAM)(Cambridge Research Biochemicals)作為受質，藉由基於 FRET 的蛋白酶活性檢測法測量 LONP1(NM_004793.4)活性。由於肽的降解，LONP1 活性之後是螢光訊號的增加。本揭露的抑制劑化合物對 LONP1 蛋白酶活性的抑制引起螢光訊號的降低。

【0399】使用以下試劑和條件在 384 孔板(Greiner, Cat # #781076)中進行檢測：受質(3μM)在 LONP1(15 nM 作為單體)存在下於 37°C 孵育 1 h，

25mM Tris pH8.0、10mM MgCl₂、0.03 mg/ mL BSA、0.5mM DTT、0.0003%Tween-20、10mM NaCl、0.06mM ATP 和 0.5mM EGTA，最終體積為 15 μ L。將含有 LONP1 的混合物(10 μ L)與測試化合物在 37°C 下孵育 15 min，接著添加含肽混合物(5 μ L)。使用小型盒-Multidrop Combi(Thermo Scientific)分配溶液。使用 PheraStar 讀板器(BMG Labtech) FI-FRET EX 485 nm Em 520 nm 測量螢光。

【0400】 與 LONP1 結合的 IC₅₀ 值總結於下表 2。各值基於至少兩次重複的平均值。

化合物編號	活性 IC ₅₀ (μ M)	化合物編號	活性 IC ₅₀ (μ M)
1	A	31	A
2	B	32	A
3	A	33	A
4	A	34	A
5	A	35	A
6	A	36	A
7	A	37	A
8	B	38	B
9	A	39	C
10	A	40	C
11	A	41	B
12	A	42	A
13	A	43	A
14	A	44	A
15	B	45	B
16	B	46	--
17	B	47	--
18	B	48	--
19	C	49	--
20	A	50	--
21	A	51	A
22	D	52	A
23	A	53	C
24	A	54	A
25	A	55	A
26	C	56	A
27	B	57	A

化合物編號	活性 IC ₅₀ (μ M)	化合物編號	活性 IC ₅₀ (μ M)
28	D	58	--
29	C	59	--
30	B	60	--

表 2：與 LONP1 結合的本揭露化合物 IC₅₀ 檢測資料；A： $<0.05 \mu\text{M}$ ；B： 0.05 至 $0.5 \mu\text{M}$ ；C： 0.5 至 $5 \mu\text{M}$ ；D： $>5 \mu\text{M}$

【0401】在一個實施態樣中，本揭露的有益化合物具有小於 $5 \mu\text{M}$ 的 IC₅₀ 值。

【0402】在另一個實施態樣中，本揭露的有益化合物具有小於 $2.5 \mu\text{M}$ 的 IC₅₀。在另一個實施態樣中，本揭露的有益化合物具有小於 $1 \mu\text{M}$ 的 IC₅₀。在另一個實施態樣中，本揭露的有益化合物具有小於 $0.5 \mu\text{M}$ 的 IC₅₀。在另一個實施態樣中，本揭露的有益化合物具有小於 $0.1 \mu\text{M}$ 的 IC₅₀。在另一個實施態樣中，本揭露的有益化合物具有小於 $0.05 \mu\text{M}$ 的 IC₅₀。在另一個實施態樣中，本揭露的有益化合物具有 IC₅₀ 小於 $0.01 \mu\text{M}$ 。

細胞活力檢測：

【0403】材料和套組：

細胞增殖套組 I(MTT)，Merck，Cat # 11465007001

DMEM GlutaMax，Thermo Fisher Scientific，Cat # 31966021 - 用於擴增和檢測

DMEM Gluta Max，低葡萄糖，Thermo Fisher Scientific，Cat # 21885025 - 用於細胞活力檢測的擴增

FBS, Gibco, Cat #A3840402

【0404】 檢測流程：

治療前一天，將 3,000 至 5,000/mL 的 143b 細胞以每孔 100 μ L 置於平底 Thermo Fisher 96 孔板中。起始接種數根據細胞批次和培養基進行優化。該檢測從接種到 MTT 檢測持續 8 天，因此必須選擇接種編號，以避免在檢測的最後一天過度融合。

【0405】 在第 0 天，將 100 μ l 培養基(Cat # 21885025)轉移至化合物/DMSO 板，接著將含有化合物/DMSO 的培養基轉移至帶有預接種細胞的平板上。

【0406】 在 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 培養箱中孵育 7 天。

【0407】 第 7 天，丟棄培養基。添加 100 μ l MTT 標記試劑在培養基(Cat # 21885025)中按 1：10 的比例混合，並在 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 培養箱中孵育 4 小時。添加 100 μ l MTT 增溶溶液，充分混合並在 37 $^{\circ}$ C 下孵育過夜。

【0408】 於讀板器上在 570nm 處測量吸光度。

【0409】 複合板設置：

將化合物分配到 96 孔 Greiner 板(cat no. 651201)中。

各化合物溶液的體積：200 nL

DMSO 的最終濃度：所有孔中為 0.1%

起始濃度：10 mM(化驗平板上的最終濃度：10 μ M)。總計 8 個劑量，每個化合物每個劑量重複 3 次。

稀釋倍數：3.162

【0410】 將化合物溶解在 DMSO 中，並根據濃度滴定和實驗設計(如上所示)分配。

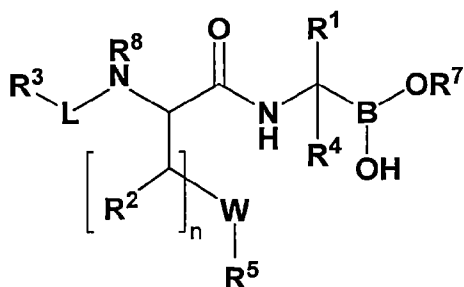
【0411】 分配相同化合物的兩塊板，並保留剩餘的板作為備用。

【0412】 化合物可在 Echo 分配器中分配並立即密封，以免暴露在空氣中和污染中。該協定在 LAF 工作台下執行。

【0413】 在治療的第一天(第 0 天)，在 LAF 工作台下打開復合板。向各孔中添加 100 μ l 檢測培養基(Cat # 21885025)，並將 100.2 μ l 培養基+化合物/DMSO 轉移到含有預接種細胞的化驗平板中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種結構式 I 之化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構物或立體異構物之混合物、互變異構物、同位素形式、藥學活性代謝物或其組合



[式 I]

其中：

R^1 為選自由以下所組成之群組：氫、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 氧代烷基、C1-C5 烷基-烷氧基，其中，烷基、氧代烷基或烷氧基各自視需要地被 C3-C6 環烷基、苯基、苯氧基或 5-或 6-員雜芳基取代，其中，該苯基、苯氧基或雜芳基各自視需要地被選自由氫、鹵素、羥基、CN、CO₂H、CO₂R¹¹、CONR¹¹R¹²、NR¹¹R¹²、SR¹¹、SO₂NR¹¹R¹²、C1-C4 烷基、C1-C4 鹵烷基、C1-C4 烷氧基、苯基或 5-或 6-員雜芳基之一個或多個取代基所取代；

n 為 1 或 2；

各 R^2 出現時獨立地選自 H 或 C₁-C₄ 烷基；

L 為 C(O)、C(O)O、C(O)NR⁶、S(O)₂ 或鍵；

R^3 為 C₁-C₄ 烷基，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被各自獨立地選自由氫、鹵素、氰基、羥基、C₁-C₄ 烷氧基、5 或 6 員芳基(例如苯基)或 5 或 6 員雜芳基所組成之群組之一個或多個取代基所取代；或

R^3 為具有選自 N、O 和 S 之一個或多個雜原子之飽和或不飽和環烷基或飽和或不飽和雜環烷基，其中，該環烷基或雜環烷基視需要地被選自氫、鹵素、氰基、羥基、氧代、 C_1 - C_4 烷氧基或視需要地被選自氫、鹵素、氰基、羥基或 C_1 - C_4 烷氧基之一個至三個取代基所取代之 C_1 - C_4 烷基之一個或多個取代基所取代；或

R^3 為具有選自 N、O 和 S 之一個或多個雜原子之芳基或雜芳基，其中，芳基或雜芳基視需要地被選自氫、鹵素、氰基、羥基、OR、 CO_2H 、 CO_2R^{11} 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 SR^{11} 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 C_1 - C_4 烷氧基或視需要地被選自氫、鹵素、氰基、羥基或 C_1 - C_4 烷氧基之一個至三個取代基所取代之 C_1 - C_4 烷基之一個或多個取代基所取代；

W 為選自由 O、S、S(O)、 SO_2 和 S(O)(NH)所組成之群組；

R^4 為選自氫、氫或 C_1 - C_2 烷基；

R^5 為氫、氫、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基，其中，各烷基或烷氧基視需要地被各自獨立地選自氫、鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_5 烷基-烷氧基或苯基之一個或多個取代基所取代；或

R^5 為具有選自 N、O 和 S 之一個或多個雜原子之飽和或不飽和環烷基或飽和或不飽和雜環烷基，其中，該環烷基或雜環烷基視需要地被選自氫、鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基或視需要地被選自氫、鹵素、氰基、羥基或 C_1 - C_4 烷氧基及 C_1 - C_5 烷基-烷氧基之一個至三個取代基所取代之 C_1 - C_4 烷基之一個或多個取代基所取代；或

R^5 為具有選自 N、O 和 S 之一個或多個雜原子之芳基或雜芳基，其中，芳基或雜芳基視需要地被選自氫、鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基或視需

要地被選自氫、鹵素、氰基、羥基或 C₁-C₄ 烷氧基及 C₁-C₅ 烷基-烷氧基之一個至三個取代基所取代之 C₁-C₄ 烷基之一個或多個取代基所取代；或

R⁵ 為 NR⁹R¹⁰；

R⁶ 為氫、氫或視需要地被氫、鹵素、羥基和苯基中之一者或多者所取代之 C₁-C₂ 烷基，其中，苯基視需要地被選自鹵素、羥基和 C₁-C₂ 烷基之一個或多個取代基所取代；

R⁷ 為氫，或 R⁷ 和 R¹ 共同與 OR⁷ 所連接之硼原子形成 5-員雜烷基環；

R⁸ 為選自氫、氫或視需要地被各自獨立地選自由鹵素、羥基、氰基、甲氧基和苯基所組成之群組之一個或多個取代基所取代之 C₁-C₂ 烷基；或

R⁸、L 和 R³ 共同與 R⁸ 和 L 所連接之 N 形成飽和或不飽和之雜環烷基，該雜環烷基視需要地具有選自 N、O 和 S 之一個或多個額外雜原子，其中，該雜環烷基視需要地被選自鹵素、氰基、羥基、C₁-C₄ 烷氧基、氧代或 C₁-C₄ 烷基之一個或多個取代基所取代，其中，C₁-C₄ 烷基視需要地被選自鹵素、氰基和 C₁-C₄ 烷氧基之一個至三個取代基所取代，且視需要地稠合至視需要地被選自鹵素、氰基、羥基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷基之一個或多個取代基所取代之芳基或雜芳基，其中，C₁-C₄ 烷基視需要地被選自鹵素、氰基和 C₁-C₄ 烷氧基之一個至三個取代基所取代，或視需要地稠合至視需要地被選自鹵素、氰基、羥基、C₁-C₄ 烷氧基、氧代或 C₁-C₄ 烷基之一個或多個取代基所取代之環烷基或雜環烷基，其中，C₁-C₄ 烷基視需要地被選自鹵素、氰基和 C₁-C₄ 烷氧基之一個至三個取代基所取代；

R⁹ 和 R¹⁰ 各自獨立地選自氫或視需要地被選自鹵素、氰基或 C₁-C₄ 烷氧基之一個至三個取代基所取代之 C₁-C₆ 烷基；以及

R^{11} 和 R^{12} 各自獨立地選自氫、氖、C1-C4 烷基；C1-C4 鹵烷基、C1-C5 烷基-烷氧基、C3-C7 環烷基，或 R^{11} 和 R^{12} 共同與其所連接之 N 形成視需要地具有選自 N、O 和 S 之一個或多個額外雜原子之 3 至 7 員雜環，其中，C3-C7 環烷基或 3 至 7 員雜環視需要地被選自氖、鹵素、羥基、氧代、CN、C1-C4 烷基、C1-C4 鹵烷基或 C1-C4 烷氧基之一個或多個取代基所取代。

【請求項2】 如請求項 1 所述之化合物，其中， R^1 選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基或第三丁基，各自視需要地被苯環所取代。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述之化合物，其中， R^1 選自甲基、正丙基、正丁基或第三丁基。

【請求項4】 如請求項 1 所述之化合物，其中， R^1 選自苯基- $(CH_2)_2$ -、苯基- $(CH_2)_3$ -、苯基- $(CO)(CH_2)$ -或苯基- $(CO)(CH_2)_2$ -；其中，苯基視需要地被選自鹵素、氰基、羥基、C₁-C₂ 烷基、C₁-C₂ 鹵烷基或 C₁-C₂ 烷氧基之取代基所取代。

【請求項5】 如請求項 1 至 4 中任一項所述之化合物，其中，各 R^2 出現時獨立地選自氫或甲基。

【請求項6】 如請求項 1 至 5 中任一項所述之化合物，其中， R^5 選自由視需要地被選自甲基、苯基、環丙基、吡啶基、苄基或 NMe_2 所組成之群組所取代。

【請求項7】 如請求項 1 至 6 中任一項所述之化合物，其中， R^5 為甲基、或被一個、兩個或三個氖原子所取代之甲基。

【請求項8】 如請求項 1 至 6 中任一項所述之化合物，其中， R^5 為苯基。

【請求項9】 如請求項 1 至 6 中任一項所述之化合物，其中， R^5 為氫。

【請求項10】如請求項 1 至 6 中任一項所述之化合物，其中， R^5 為環丙基。

【請求項11】如請求項 1 至 6 中任一項所述之化合物，其中， R^5 為吡啶基。

【請求項12】如請求項 1 至 6 中任一項所述之化合物，其中， R^5 為苄基。

【請求項13】如請求項 1 至 6 中任一項所述之化合物，其中， R^5 為 NMe_2 。

【請求項14】如請求項 1 至 13 中任一項所述之化合物，其中， n 為 1。

【請求項15】如請求項 1 至 13 中任一項所述之化合物，其中， n 為 2。

【請求項16】如請求項 1 至 15 中任一項所述之化合物，其中， L 為 $C(O)$ 。

【請求項17】如請求項 1 至 16 中任一項所述之化合物，其中， R^3 為 C_1 - C_4 烷基、5-或 6-員雜芳基、 C_6 芳基、5-或 6-員雜環烷基或 C_6 環烷基，且其中， R^3 視需要地被取代。

【請求項18】如請求項 1 至 17 中任一項所述之化合物，其中， R^3 為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基或第三丁基，各自視需要地被苯環所取代。

【請求項19】如請求項 1 至 18 中任一項所述之化合物，其中， R^3 為選自甲基、異丙基和第三丁基。

【請求項20】如請求項 1 至 17 中任一項所述之化合物，其中， R^3 為選自苯基、苯基- (CH_2) -和苯基- $(CH_2)_2$ -，其中，苯基視需要地被取代。

【請求項21】如請求項 1 至 17 中任一項所述之化合物，其中， R^3 為選自吡嗪基、四氫吡咯基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、環己基、噁唑基和嗎

啉基之芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基，其中，該芳基、雜芳基、環烷基或雜環烷基視需要地被取代。

【請求項22】 如請求項 21 所述之化合物，其中， R^3 為選自苯基、吡啶基、吡嗪基、四氫吡喃基或嗎啉基，其各自視需要地被取代。

【請求項23】 如請求項 22 所述之化合物，其中， R^3 為苯基，其視需要地被取代。

【請求項24】 如請求項 22 所述之化合物，其中， R^3 為吡啶基，其視需要地被取代。

【請求項25】 如請求項 22 所述之化合物，其中， R^3 為吡嗪基，其視需要地被取代。

【請求項26】 如請求項 22 所述之化合物，其中， R^3 為嗎啉基，其視需要地被取代。

【請求項27】 如請求項 1 至 26 中任一項所述之化合物，其中，該取代基為選自鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基之一者至三者。

【請求項28】 如請求項 1 至 27 中任一項所述之化合物，其中，該取代基為選自鹵素、甲基、第三丁基和甲氧基之一者或兩者。

【請求項29】 如請求項 1 至 17 中任一項所述之化合物，其中， R^3 為選自苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2,5-二氯苯基、吡啶基、2-甲基吡啶基、2-甲氧基吡啶基、嗎啉基和吡嗪基。

【請求項30】 如請求項 1 至 29 中任一項所述之化合物，其中， R^7 為氫。

【請求項31】 如請求項 1 至 30 中任一項所述之化合物，其中， R^6 及/或 R^8 為氫。

【請求項32】如請求項 1 至 31 中任一項所述之化合物，其中， R^8 、L 和 R^3 共同與 R^8 和 L 所連接之 N 形成雜環烷基，其中，該雜環烷基被氧代所取代且視需要地稠合至芳基。

【請求項33】如請求項 1 至 32 中任一項所述之化合物，其中， R^8 、L 和 R^3 共同與 R^8 和 L 所連接之 N 形成雜環烷基，其中，該雜環烷基被氧代所取代且稠合至芳基，其中，該芳基視需要地被取代。

【請求項34】如請求項 1 至 33 中任一項所述之化合物，其中， R^{11} 和 R^{12} 各自獨立地選自氫、氬、C1-C2 烷基；C1-C2 鹵烷基、C1-C2 烷基-烷氧基或 C3-C7 環烷基，其中，C3-C7 環烷基視需要地被選自氬、F、Cl、羥基、氧代、CN、C1-C2 烷基、C1-C2 鹵烷基或 C1-C2 烷氧基之一個或多個取代基所取代。

【請求項35】如請求項 1 至 33 中任一項所述之化合物，其中， R^{11} 和 R^{12} 共同與其所連接之 N 形成視需要地具有選自 N、O 和 S 之一個或兩個額外雜原子之 3 至 7 員雜環，其視需要地被選自氬、F、Cl、羥基、氧代、CN、C1-C2 烷基、C1-C2 鹵烷基或 C1-C2 烷氧基之一個或多個取代基所取代。

【請求項36】如請求項 1 至 35 中任一項所述之化合物，其中，鹵素為選自氟或氯。

【請求項37】如請求項 1 至 36 中任一項所述之化合物，其中，鹵素為氯。

【請求項38】如請求項 1 至 36 中任一項所述之化合物，其中，鹵素為氟。

【請求項39】 如請求項 1 至 38 中任一項所述之化合物，其選自以下任一者：

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

((R)-2-(苄氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)乙基)硼酸；

((R)-1-((R)-2-苄醯胺基-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(6-甲氧基吡啶醯胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-(4-甲氧基苯基)丁基)硼酸；

((R)-1-((2R,3S)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丁醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-((S)-5-氧代吡咯啉-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-((R)-5-氧代吡咯啉-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡啶醯胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(6-甲基吡啶醯胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-(苄氧基)-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

((R)-4-(4-氯苯基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丁基)硼酸；

((R)-4-苯基-1-((R)-2-(吡嗪-2-羧胺基)-3-(吡啶-2-基氧基)丙醯胺基)丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸；

((R)-4-(3-氯苯基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-2-(1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-(3-甲氧基苯基)丁基)硼酸；

((R)-2-環丙基-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)乙基)硼酸；

((R)-1-((R)-2-(2,5-二氧代吡咯啶-1-基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-環丙氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

((R)-3-(4-氯苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸；

((S)-2-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-5-苯基戊-2-基)硼酸；

((R)-3-(4-氟苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸；

((R)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸；

((R)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸；

((S)-3-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸；

((R)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸；

((S)-3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸；

((S)-3-(4-氯-2-氟苯氧基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丙基)硼酸；

((R)-1-((2R,3S)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丁醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(嗎啉-4-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

((R)-4-(4-氟苯基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-4-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丁醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

[(1R)-4-苯基-1-[(2S)-3-(苯基硫基)-2-(吡嗪-2-基甲醯胺基)丙醯胺基]丁基]硼酸；

((R)-1-((S)-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-(N,N-二甲基胺磺醯基)-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-4-(甲基磺醯基)-2-(吡嗪-2-羧胺基)丁醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-3-甲基丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-(4-羥基苯基)硼酸；

((R)-4-(4-羥基苯基)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-((R)-四氫-2H-吡喃-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(6-甲基吡啶醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡啶醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(5-甲基菸鹼醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-3-苯基丙基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(6-甲基菸鹼醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)

硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(2-甲基菸鹼醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)

硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(菸鹼醯胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙基)硼酸；

((R)-1-((R)-2-(2,4-二甲基噁唑-5-羧胺基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基
丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-2-(4-氯苄醯胺基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(嘧啶-5-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-氧代-4-苯基丁
基)硼酸；

((R)-1-((R)-2-(3-氯苄醯胺基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-(甲氧基-d3)-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼
酸；

((R)-1-((R)-2-(2,5-二氯苄醯胺基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼

酸；

((R)-1-((R)-2-(2-氯苄醯胺基)-3-甲氧基丙醯胺基)-4-苯基丁基)硼酸；

((1R)-1-((2R)-3-甲氧基-2-(四氫-2H-吡喃-2-羧胺基)丙醯胺基)-4-苯基
丁基)硼酸；

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(2-甲基嘧啶-4-羧胺基)丙醯胺基)-3-苯氧基丙
基)硼酸；以及

((R)-1-((R)-3-甲氧基-2-(吡嗪-2-羧胺基)丙醯胺基)-2-((1R,2S)-2-苯基環丙基)乙基)硼酸。

【請求項40】如請求項 1 至 39 中任一項所述之化合物，其選自結構 1 至 60 之任一者或其氧硼雜戊環異構物。

【請求項41】如請求項 1 至 40 中任一項所述之化合物，其選自由以下化合物所組成之群組：

(i) 化合物 1、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14、20、21、23、24、25、31、32、33、34、35、36、37、42、43、44、51、52、54、55、56 和 57；

(ii) 化合物 2、8、15、16、17、18、27、30、38、41 和 45；

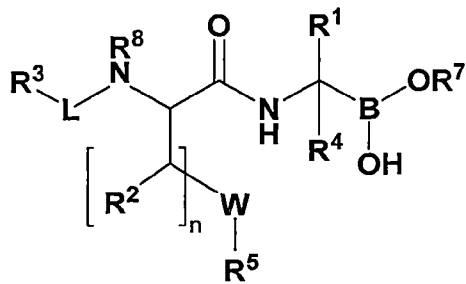
(iii) 化合物 19、22、26、28、29、39、40 和 53；或

(iv) 化合物 1、3、4、6、9、10、11、12、13、14、20、21、25、32、33、34、36、37、44、51、55、56 和 57。

【請求項42】如請求項 1 至 41 中任一項所述之化合物，其中，該化合物為 LONP1 之抑制劑。

【請求項43】一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 42 中任一項所述之化合物之一者或多者，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構物或立體異構物之混合物、互變異構物、同位素形式或藥學活性代謝物或其組合，以及藥學上可接受之載體之一者或多者。

【請求項44】一種醫藥組成物，其包含如式 I 之化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、立體異構物或立體異構物之混合物、互變異構物、同位素形式、藥學活性代謝物或其組合，



[式 I]

其中：

R^1 為選自由以下所組成之群組：氬、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 氧代烷基、C1-C5 烷基-烷氧基，其中，烷基、氧代烷基或烷氧基各自視需要地被 C3-C6 環烷基、苯基、苯氧基或 5-或 6-員雜芳基取代，其中，該苯基、苯氧基或雜芳基各自視需要地被選自由氬、鹵素、羥基、CN、CO₂H、CO₂R¹¹、CONR¹¹R¹²、NR¹¹R¹²、SR¹¹、SO₂NR¹¹R¹²、C1-C4 烷基、C1-C4 鹵烷基、C1-C4 烷氧基、苯基或 5-或 6-員雜芳基之一個或多個取代基所取代；

n 為 1 或 2；

各 R^2 出現時獨立地選自 H 或 C₁-C₄ 烷基；

L 為 C(O)、C(O)O、C(O)NR⁶、S(O)₂ 或鍵；

R^3 為 C₁-C₄ 烷基，該 C₁-C₄ 烷基視需要地被各自獨立地選自由氬、鹵素、氰基、羥基、C₁-C₄ 烷氧基、5 或 6 員芳基(例如苯基)或 5 或 6 員雜芳基所組成之群組之一個或多個取代基所取代；或

R^3 為具有選自 N、O 和 S 之一個或多個雜原子之飽和或不飽和環烷基或飽和或不飽和雜環烷基，其中，該環烷基或雜環烷基視需要地被選自由氬、鹵素、氰基、羥基、氧代、C₁-C₄ 烷氧基或視需要地被選自由氬、鹵素、氰基、

羥基或 C₁-C₄ 烷氧基之一個至三個取代基所取代之 C₁-C₄ 烷基之一個或多個取代基所取代；或

R³ 為具有選自 N、O 和 S 之一個或多個雜原子之芳基或雜芳基，其中，芳基或雜芳基視需要地被選自氬、鹵素、氰基、羥基、OR、CO₂H、CO₂R¹¹、CONR¹¹R¹²、NR¹¹R¹²、SR¹¹、SO₂NR¹¹R¹²、C₁-C₄ 烷氧基或視需要地被選自氬、鹵素、氰基、羥基或 C₁-C₄ 烷氧基之一個至三個取代基所取代之 C₁-C₄ 烷基之一個或多個取代基所取代；

W 為選自由 O、S、S(O)、SO₂ 和 S(O)(NH) 所組成之群組；

R⁴ 為選自氫、氬或 C₁-C₂ 烷基；

R⁵ 為氫、氬、C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₄ 烷氧基，其中，各烷基或烷氧基視需要地被各自獨立地選自氬、鹵素、氰基、羥基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₅ 烷基-烷氧基或苯基之一個或多個取代基所取代；或

R⁵ 為具有選自 N、O 和 S 之一個或多個雜原子之飽和或不飽和環烷基或飽和或不飽和雜環烷基，其中，該環烷基或雜環烷基視需要地被選自氬、鹵素、氰基、羥基、C₁-C₄ 烷氧基或視需要地被選自氬、鹵素、氰基、羥基或 C₁-C₄ 烷氧基及 C₁-C₅ 烷基-烷氧基之一個至三個取代基所取代之 C₁-C₄ 烷基之一個或多個取代基所取代；或

R⁵ 為具有選自 N、O 和 S 之一個或多個雜原子之芳基或雜芳基，其中，芳基或雜芳基視需要地被選自氬、鹵素、氰基、羥基、C₁-C₄ 烷氧基或視需要地被選自氬、鹵素、氰基、羥基或 C₁-C₄ 烷氧基及 C₁-C₅ 烷基-烷氧基之一個至三個取代基所取代之 C₁-C₄ 烷基之一個或多個取代基所取代；或

R⁵ 為 NR⁹R¹⁰；

R^6 為氫、氖或視需要地被氖、鹵素、羥基和苯基中之一者或多者所取代之 C_1 - C_2 烷基，其中，苯基視需要地被選自鹵素、羥基和 C_1 - C_2 烷基之一個或多個取代基所取代；

R^7 為氫，或 R^7 和 R^1 共同與 OR^7 所連接之硼原子形成 5-員雜烷基環；

R^8 為選自氫、氖或視需要地被各自獨立地選自由鹵素、羥基、氰基、甲氧基和苯基所組成之群組之一個或多個取代基所取代之 C_1 - C_2 烷基；或

R^8 、L 和 R^3 共同與 R^8 和 L 所連接之 N 形成飽和或不飽和之雜環烷基，該雜環烷基視需要地具有選自 N、O 和 S 之一個或多個額外雜原子，其中，該雜環烷基視需要地被選自鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基、氧代或 C_1 - C_4 烷基之一個或多個取代基所取代，其中， C_1 - C_4 烷基視需要地被選自鹵素、氰基和 C_1 - C_4 烷氧基之一個至三個取代基所取代，且視需要地稠合至視需要地被選自鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 烷基之一個或多個取代基所取代之芳基或雜芳基，其中， C_1 - C_4 烷基視需要地被選自鹵素、氰基和 C_1 - C_4 烷氧基之一個至三個取代基所取代，或視需要地稠合至視需要地被選自鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基、氧代或 C_1 - C_4 烷基之一個或多個取代基所取代之環烷基或雜環烷基，其中， C_1 - C_4 烷基視需要地被選自鹵素、氰基和 C_1 - C_4 烷氧基之一個至三個取代基所取代；

R^9 和 R^{10} 各自獨立地選自氫或視需要地被選自鹵素、氰基或 C_1 - C_4 烷氧基之一個至三個取代基所取代之 C_1 - C_6 烷基；以及

R^{11} 和 R^{12} 各自獨立地選自氫、氖、 C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_5 烷基-烷氧基、 C_3 - C_7 環烷基，或 R^{11} 和 R^{12} 共同與其所連接之 N 形成視需要地具有選自 N、O 和 S 之一個或多個額外雜原子之 3 至 7 員雜環，其中，

C3-C7 環烷基或 3 至 7 員雜環視需要地被選自氬、鹵素、羥基、氧代、CN、C1-C4 烷基、C1-C4 鹵烷基或 C1-C4 烷氧基之一個或多個取代基所取代。

【請求項45】如請求項 44 所述之醫藥組成物，其中，該式 I 之化合物係如請求項 2 至 42 中任一項所定義。

【請求項46】如請求項 1 至 42 中任一項所述之化合物或如請求項 43 至 45 中任一項所述之醫藥組成物用於治療疾病或病症之用途。

【請求項47】如請求項 46 所述之化合物或醫藥組成物之用途，其中，該疾病或病症之特徵在於粒線體功能失調，例如粒線體疾病，包括神經退化性失調、代謝失調以及與老化過程相關之疾病。

【請求項48】如請求項 46 所述之化合物或醫藥組成物之用途，其中，該疾病或病症是腫瘤疾病或病症，諸如癌症及/或增殖性疾病或病症。

【請求項49】如請求項 48 所述之化合物或醫藥組成物之用途，其中，該癌症或增殖性疾病或病症係選自：腎上腺癌、肛門癌、血管肉瘤、膀胱癌、母細胞性漿細胞樣樹突細胞腫瘤、骨癌、腦癌、乳腺癌、支氣管癌、中樞神經系統(CNS)癌、子宮頸癌、軟骨肉瘤大腸癌、大腸直腸癌、結締組織癌、食道癌、胚胎癌、纖維肉瘤、膠質母細胞瘤、頭頸癌、血液學癌、腎癌、白血病(例如，急性白血病、急性淋巴球白血病、急性非淋巴球白血病、急性骨髓性白血病、急性前髓細胞白血病、急性骨髓單核球白血病、急性單核球白血病、急性紅血球性白血病、慢性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴球白血病)、脂肪肉瘤、肝癌、肺癌、淋巴癌(例如，霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、肌肉癌、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、眼癌、口腔/消化道癌、骨原肉瘤、卵巢癌、乳頭狀癌、胰腺癌、真性紅血

球增多症、前列腺癌、腎癌、視網膜癌、皮膚癌、小細胞肺癌、胃癌、睪丸癌、咽喉癌、甲狀腺癌、子宮癌、陰道癌、外陰癌、神經膠質瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌以及急性骨髓性白血病(AML)。

【請求項50】 如請求項 46 至 49 中任一項所述之化合物或醫藥組成物之用途，其中，該用途包括以口服；局部地；經由吸入；經由鼻內給藥；經由腦室內；或系統性地經由靜脈內、腹膜內、皮下或肌內注射來給藥該化合物。

【請求項51】 如請求項 46 至 50 中任一項所述之化合物或醫藥組成物之用途，其中，該用途包括向個體給藥一種或多種如請求項 1 至 42 中任一項所述之化合物或如請求項 43 至 45 中任一項所述之醫藥組成物，視需要地與一種或多種額外治療劑組合。

【請求項52】 如請求項 51 所述之化合物或醫藥組成物之用途，其中，該給藥包括將一種或多種如請求項 1 至 42 中任一項所述之化合物或如請求項 43 至 45 中任一項所述之醫藥組成物與一種或多種額外治療劑同時、依序或個別地給藥。

【請求項53】 一種治療或預防個體之疾病或病症之方法，其中，抑制 LONP1 可為有益的，其中，該方法包括向該個體給藥一種或多種如請求項 1 至 42 中任一項所述之化合物或如請求項 43 至 45 中任一項所述之醫藥組成物。

【請求項54】 如請求項 53 所述之方法，其中，該疾病或病症之特徵在於粒線體功能失調，例如粒線體疾病，包括神經退化性失調、代謝失調以及與老化過程相關之疾病。

【請求項55】如請求項 53 所述之方法，其中，該疾病或病症是腫瘤疾病或病症，例如癌症及/或增殖性疾病或病症。

【請求項56】如請求項 55 所述之方法，其中，該癌症或增殖性疾病或病症係選自：腎上腺癌、肛門癌、血管肉瘤、膀胱癌、母細胞性漿細胞樣樹突細胞腫瘤、骨癌、腦癌、乳腺癌、支氣管癌、中樞神經系統(CNS)癌、子宮頸癌、軟骨肉瘤大腸癌、大腸直腸癌、結締組織癌、食道癌、胚胎癌、纖維肉瘤、膠質母細胞瘤、頭頸癌、血液學癌、腎癌、白血病(例如，急性白血病、急性淋巴球白血病、急性非淋巴球白血病、急性骨髓性白血病、急性前髓細胞白血病、急性骨髓單核球白血病、急性單核球白血病、急性紅血球性白血病、慢性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴球白血病)、脂肪肉瘤、肝癌、肺癌、淋巴癌(例如，霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、肌肉癌、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、眼癌、口腔/消化道癌、骨原肉瘤、卵巢癌、乳頭狀癌、胰腺癌、真性紅血球增多症、前列腺癌、腎癌、視網膜癌、皮膚癌、小細胞肺癌、胃癌、睪丸癌、咽喉癌、甲狀腺癌、子宮癌、陰道癌、外陰癌、神經膠質瘤、黑色素瘤、非小細胞肺癌以及急性骨髓性白血病(AML)。

【請求項57】如請求項 53 至 56 中任一項之方法，其中，一種或多種如請求項 1 至 42 中任一項所述之化合物或如請求項 43 至 45 中任一項所述之醫藥組成物係與一種或多種額外治療劑聯合給藥。

【請求項58】如請求項 57 所述之方法，其中，該給藥包括將一種或多種如請求項 1 至 42 中任一項所述之化合物或如請求項 43 至 45 中任一項所述之醫藥組成物與一種或多種額外治療劑同時、依序或個別地給藥。

【請求項59】如請求項 53 至 58 中任一項所述之方法，其中，該方法包括以口服；局部地；經由吸入；經由鼻內給藥；經由腦室內；或系統性地經由靜脈內、腹膜內、皮下或肌內注射來給藥該化合物。