201643138

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201643138 A

(43)公開日： 中華民國 105 (2016) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：105111869 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 04 月 15 日

(51)Int. Cl.： *C07D207/12 (2006.01)* *C07D211/40 (2006.01)*
C07D401/02 (2006.01) *C07D403/04 (2006.01)*
C07D405/02 (2006.01) *C07D413/06 (2006.01)*
C07D417/06 (2006.01) *C07D471/04 (2006.01)*
C07D491/107(2006.01) *C07D495/10 (2006.01)*
C07D519/00 (2006.01) *A61K31/403 (2006.01)*
A61K31/407 (2006.01) *A61K31/4155(2006.01)*
A61K31/4178(2006.01) *A61K31/4184(2006.01)*
A61K31/4245(2006.01) *A61K31/427 (2006.01)*
A61K31/437 (2006.01) *A61K31/438 (2006.01)*
A61K31/4439(2006.01) *A61K31/5377(2006.01)*

(30)優先權：2015/04/17 美國 62/149,360

(71)申請人：佛瑪治療公司 (美國) FORMA THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：吳 佩儀 NG, PUI YEE (US)；戴維斯 海德 DAVIS, HEATHER (CA)；拜爾 肯尼斯 BAIR, KENNETH W. (US)；密朗 大衛 MILLAN, DAVID S. (AU)；路尼卡亞 亞歷山卓 RUDNITSKAYA, ALEKSANDRA (US)；鄭 孝章 ZHENG, XIAOZHANG (US)；韓炳松 HAN, BINGSONG (CN)；巴克扎克 尼可拉斯 BARCZAK, NICHOLAS (US)；小藍西 大衛 LANCIA, JR., DAVID (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：36 項 圖式數：1 共 281 頁

(54)名稱

作為組蛋白脫乙醯基酶（ＨＤＡＣ）抑制劑之３－螺－７－異羥肟酸四氫萘

3-SPIRO-7-HYDROXAMIC ACID TETRALINS AS HDAC INHIBITORS

(57)摘要

本發明係針對諸如 HDAC6 之組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)之抑制劑，及其於治療諸如以下疾病中之用途：細胞增生疾病(例如，癌症)、神經疾病(例如，神經退化性疾病或神經發育性疾病)、發炎性或自體免疫疾病、感染、代謝疾病、血液學疾病或心血管疾病。

The present invention is directed to inhibitors of histone deacetylases (HDACs) such as HDAC6, and their use in the treatment of diseases such as cell proliferative diseases (e.g., cancer), neurological (e.g., neurodegenerative disease or neurodevelopmental disease), inflammatory or autoimmune disease, infection, metabolic disease, hematologic disease, or cardiovascular disease.

指定代表圖：

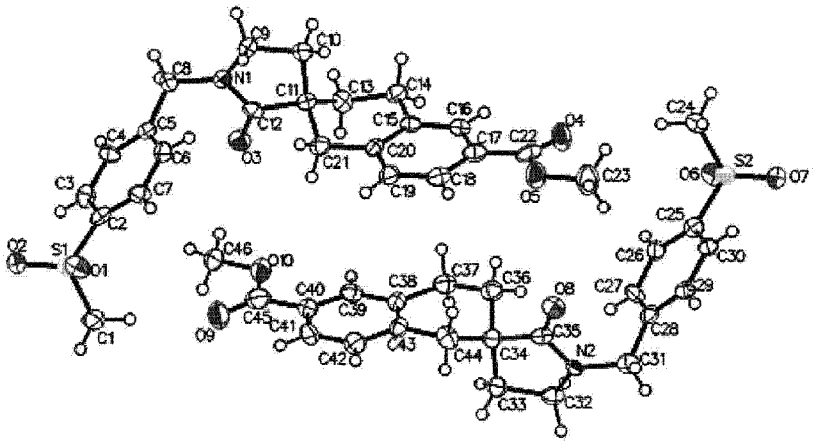
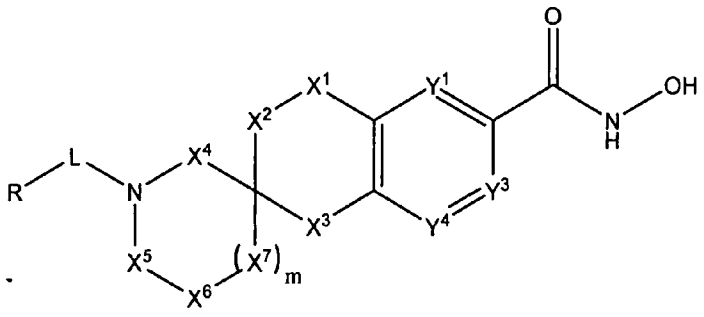

C9
C10
C8
N1
C11
C13
C14
C16
C15
C17
C22
O4
C24
C4
C5
C12
O3
C21
C20
C23
S2
O6
O7
C3
C7
C6
C19
C18
O5
C25
C2
C46
O10
C26
C30
S1
O2
O1
C40
C38
C37
C36
O8
C27
C29
C45
C41
C39
C35
C28
O9
C1
C43
C44
C34
N2
C31
C42
C33
C32

圖1

特徵化學式：

式 I


O
X1
Y1
OH
X2
N
H
L
X4
R
N
Y3
X3
Y4
X5
(X7)m
X6

（I）

201643138 發明摘要

※申請案號：105111869

※申請日：105 年 04 月 15 日　　※IPC 分類：A61K 31/403 (2006.01) 31/407 (2006.01) 31/4155 (2006.01) 31/4178 (2006.01) 31/4184 (2006.01) 31/4245 (2006.01) 31/437 (2006.01) 31/438 (2006.01) 31/4439 (2006.01) 31/5377 (2006.01)
C07D 207/12 (2006.01) 211/40 (2006.01) 401/02 (2006.01) 401/04 (2006.01) 405/02 (2006.01) 413/06 (2006.01) 417/06 (2006.01) 491/04 (2006.01) 491/107 (2006.01) 495/10 (2006.01) 519/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

作為組蛋白脫乙醯基酶（HDAC）抑制劑之 3-螺-7-異羥肟酸四氫萘

3-spiro-7-hydroxamic acid tetralins as HDAC inhibitors

【中文】

本發明係針對諸如 HDAC6 之組蛋白脫乙醯基酶（HDAC）之抑制劑，及其於治療諸如以下疾病中之用途：細胞增生疾病（例如，癌症）、神經疾病（例如，神經退化性疾病或神經發育性疾病）、發炎性或自體免疫疾病、感染、代謝疾病、血液學疾病或心血管疾病。

【英文】

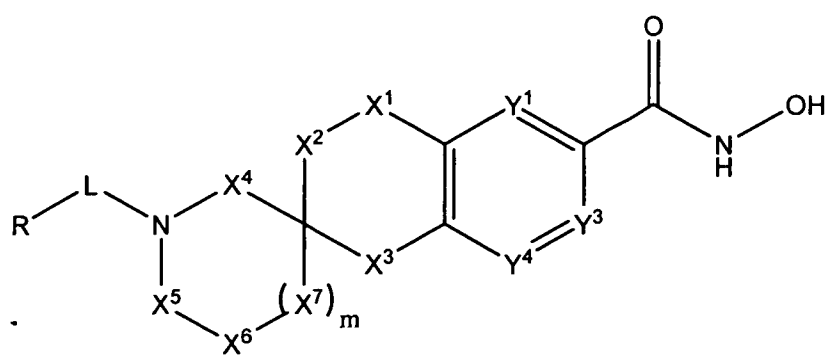
The present invention is directed to inhibitors of histone deacetylases (HDACs) such as HDAC6, and their use in the treatment of diseases such as cell proliferative diseases (e.g., cancer), neurological (e.g., neurodegenerative disease or neurodevelopmental disease), inflammatory or autoimmune disease, infection, metabolic disease, hematologic disease, or cardiovascular disease.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式 I



(I)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】(中文/英文)

作為組蛋白脫乙醯基酶（HDAC）抑制劑之 3-螺-7-異羥肟酸四氫萘

3-spiro-7-hydroxamic acid tetralins as HDAC inhibitors

〔相關申請案之交叉參考〕

[0001] 本申請案主張 2015 年 4 月 17 日申請之美國臨時申請案第 62/149,360 號之優先權，所述臨時申請案之內容以引用之方式併入本文中。

【技術領域】

[0002] 本發明係關於適用於治療與組蛋白脫乙醯基酶（HDAC）相關之疾病或病症的鋅依賴性 HDAC 之抑制劑，所述疾病或病症包含細胞增殖疾病（例如，癌症）、神經及發炎性疾病。具體言之，本發明係有關抑制 HDAC 之化合物及組合物、治療與 HDAC 相關之疾病之方法，及合成此等化合物之方法。

【先前技術】

[0003] HDAC 家族之多種成員需要鋅（Zn）來適當地起作用。舉例而言，同功酶組蛋白脫乙醯基酶 6（HDAC6）為具有組蛋白脫乙醯基酶活性之鋅依賴性組蛋

白脫乙醯基酶。其他家族成員包含 HDAC 1-5 及 HDAC 7-11。（De Ruijter 等人，《*生物化學（Biochem）*》. *J.* 2003. 370; 737-749）。

[0004] HDAC6 已知使以下物質脫乙醯基化且與其締合：α-微管蛋白、皮肌動蛋白、熱休克蛋白 90、ß-連環蛋白、葡萄糖調節之蛋白質 78kDa、肌凝蛋白重鏈 9、熱休克同源蛋白 70，及 dnaJ 同源物子族 A 員 1（綜述於 Li 等人，《*FEBS 雜誌（FEBS J.）*》2013, 280: 775-93；Zhang 等人，《*蛋白質及細胞（Protein Cell.）*》2015, 6(1): 42-54 中）。HDAC6 抑制可能具有潛在益處之疾病包含癌症（綜述於 Aldana-Masangkay 等人，《*生物醫學及生物技術雜誌（J. Biomed. Biotechnol.）*》2011, 875824 中），具體言之：多發性骨髓瘤（Hideshima 等人，《*美國科學院院刊（Proc. Natl. Acad. Sci.）*》*USA* 2005, 102(24):8567-8572）；肺癌（Kamemura 等人，《*生物化學與生物物理研究通訊（Biochem. Biophys. Res. Commun.）*》2008, 374(1):84-89）；卵巢癌（Bazzaro 等人，《*臨床癌症研究（Clin. Cancer Res.）*》2008, 14(22):7340- 7347）；乳癌（Lee 等人，《*癌症研究（Cancer Res.）*》2008, 68(18):7561-7569；Park 等人，《*腫瘤學報告（Oncol. Rep.）*》2011, 25: 1677-81；Rey 等人，《*歐洲細胞生物學雜誌（Eur. J. Cell Biol.）*》2011, 90: 128-35）；前列腺癌（Seidel 等人，《*生化藥理學（Biochem. Pharmacol.）*》2015 (15)00714-5）；胰臟癌（Nawrocki 等人，《*癌症研*

究》2006, 66(7):3773- 3781）；腎癌（Cha 等人，*Clin.*《*癌症研究*》2009, 15(3): 840-850）；肝細胞癌（Ding 等人，《*FEBS 快報（FEBS Lett.）*》2013, 587:880-6；Kanno 等人，《*腫瘤學報告*》2012, 28: 867-73）；淋巴瘤（Ding 等人，《*國際癌細胞（Cancer Cell Int.）*》2014, 14:139；Amengual 等人，《*臨床癌症研究（Clin Cancer Res.）*》2015, 21(20):4663-75）；及諸如急性骨髓白血病之白血病（AML）（Fiskus 等人，《*血液（Blood）*》2008, 112(7):2896-2905）及急性淋巴母細胞白血病（ALL）（Rodriguez-Gonzalez 等人，《*血液*》2008, 1 12(1 1): 摘要 1923）。

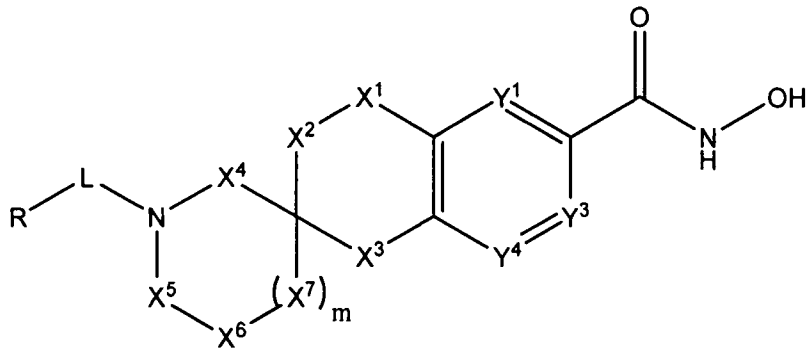
[0005] HDAC6 之抑制亦可在以下疾病中具有作用，心血管疾病，包含壓力過載、慢性缺血，及梗塞-再灌注損傷（Tannous 等人，《*循環（Circulation）*》2008, 1 17(24):3070-3078）；細菌感染，包含由尿道致病性大腸桿菌（Escherichia coli）引起之細菌感染（Dhakal 及 Mulve,《*生物化學雜誌（J. Biol. Chem.）*》2008, 284(1):446-454)；由胞內蛋白質聚集體之累積引起之神經疾病，諸如阿茲海默氏病（Alzheimer's disease）、帕金森氏病（Parkinson's disease）及亨廷頓氏病（Huntington's disease）（綜述於 Simoes-Pires 等人，《*分子神經退行性疾病（Mol. Neurodegener.）*》2013, 8: 7 中）或由組織損傷引起之中樞神經系統創傷、氧化應激誘導之神經元或軸突退化（Rivieccio 等人，《*美國科學院院刊*》*USA* 2009,

106(46):19599-195604）；及經由增強之 T 細胞介導之免疫耐受性、至少部分經由對調節性 T 細胞之影響的發炎及自體免疫疾病，包含類風濕性關節炎、牛皮癬、脊椎性關節炎、牛皮癬性關節炎、多發性硬化、狼瘡、結腸炎及移植物抗宿主疾病（綜述於 Wang 等人，*《自然 評論 藥物發現（Nat. Rev. Drug Disc.）》* 2009 8(12):969-981；Vishwakarma 等人，*《國際免疫藥理學（Int. Immunopharmacol.）》* 2013, 16:72-8；Kalin 等人，*《醫學化學雜誌（J. Med. Chem.）》* 2012, 55:639-51 中）；及纖維化疾病，包含腎臟纖維化（Choi 等人，*《脈血管藥理學（Vascul. Pharmacol.）》* 2015 72:130-140）。

[0006] 四種 HDAC 抑制劑當前經批准用於治療一些癌症。此等抑制劑為用於治療皮膚 T 細胞淋巴瘤及多發性骨髓瘤之辛二醯苯胺異羥肟酸（伏立諾他（Vorinostat）；Zolinza ®）；用於治療周邊 T 細胞淋巴瘤之羅米地辛（Romidepsin）（FK228；FR901228；Istodax ®）；用於治療多發性骨髓瘤之帕比司他（Panobinostat）（LBH-589；Farydak ®）；及用於治療周邊 T 細胞淋巴瘤之貝林諾他（belinostat）（PXD101；Beleodaq ®）。然而，此等藥物具有有限有效性且可能會引起不希望的副作用。因此，需要具有經改良之安全-功效概況之 HDAC 抑制劑。

【發明內容】

[0007] 本發明之一個態樣係關於式 I 化合物：



(I)

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其中：

X^1、X^2、X^3、X^6 及 X^7 各自獨立地為-CR^1R^2-、-NR^3-、-O-、-C(O)-、-SO_2-、-S(O)-或-S-；

X^4 及 X^5 各自獨立地為-CR^1R^2-、-C(O)-、-SO_2-、-S(O)-或-S-；

Y^1、Y^3 及 Y^4 各自獨立地為 N 或 CR^1；

L 為一鍵、-$(CR^1R^2)_n$-、-C(O)NR^3-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2NR^3$-、-S(O)-、-S(O)NR^3-、-C(O)$(CR^1R^2)_n$O-或-C(O)$(CR^1R^2)_n$-；

R 獨立地為-H、-C_1-C_6 烷基、-C_2-C_6 烯基、-C_4-C_8 環烯基、-C_2-C_6 炔基、-C_3-C_8 環烷基、-C_5-C_{12} 螺環、雜環基、螺雜環基、芳基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 或 O 組成之群之雜原子的雜芳基，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、螺環、雜環基、螺雜環基、芳基或雜芳基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、側氧基、-NO_2、-CN、-R^1、-R^2、-SR^3、-OR^3、-NHR^3、

$-NR^3R^4$、$-S(O)_2NR^3R^4$、$-S(O)_2R^1$、$-C(O)R^1$、$-CO_2R^1$、$-NR^3S(O)_2R^1$、$-S(O)R^1$、$-S(O)NR^3R^4$、$-NR^3S(O)R^1$、雜環、芳基或雜芳基；

R^1及R^2在每次出現時獨立地為-H、$-R^3$、$-R^4$、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-C_3$-C_8環烷基、雜環基、芳基、含有1-5個選自由N、S、P及O組成之群之雜原子的雜芳基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NHC_1$-C_6烷基、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-S(O)_2N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-N(C_1$-C_6烷基$)S(O)_2R^5$、$-S(O)_2(C_1$-C_6烷基$)$、$-(C_1$-C_6烷基$)S(O)_2R^5$、$-C(O)C_1$-C_6烷基、$-CO_2C_1$-C_6烷基、$-N(C_1$-C_6烷基$)S(O)_2C_1$-C_6烷基或$(CHR^5)_nNR^3R^4$，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^3$、$-NHR^3$、NR^3R^4、$-S(O)_2N(R^3)_2$-、$-S(O)_2R^5$、$-C(O)R^5$、$-CO_2R^5$、$-NR^3S(O)_2R^5$、$-S(O)R^5$、$-S(O)NR^3R^4$、$-NR^3S(O)R^5$、雜環、芳基或雜芳基；

或R^1及R^2可與其均連接之碳原子組合形成環烷基、雜環、螺環、螺雜環或螺環烯基；

或R^1及R^2當在相鄰或不相鄰原子上時可組合形成雜環、環烷基、芳基、含有1-5個選自由N、S、P及O組成之群之雜原子的雜芳基，或環烯基；

R^3及R^4在每次出現時獨立地為-H、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-C_3$-C_8環烷基、雜環基、芳基、含有1-5個選自N、S、P及O之雜

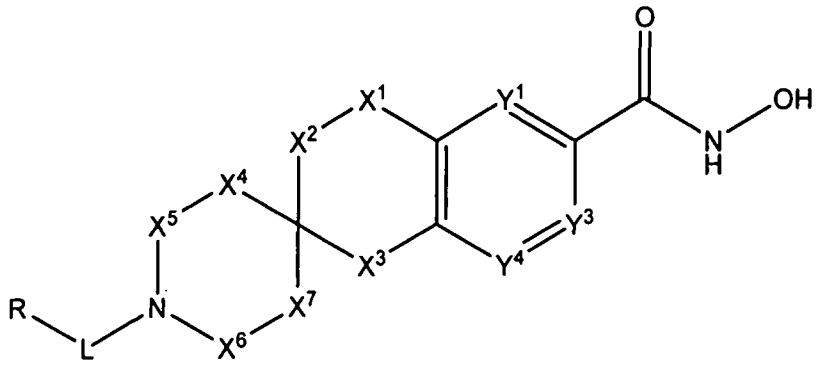
原子之雜芳基、$-S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$、$-S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、$-(C_1-C_6$ 烷基$)S(O)_2R^5$、$-C(O)C_1-C_6$ 烷基、$-CO_2C_1-C_6$ 烷基或$-(CHR^5)_nN(C_1-C_6$ 烷基$)_2$，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-O(C_1-C_6)$烷基、$-NH(C_1-C_6)$烷基、$-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$、$-S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$、$-S(O)_2NHC_1-C_6$ 烷基、$-C(O)C_1-C_6$ 烷基、$-CO_2C_1-C_6$ 烷基、$-N(C_1-C_6$ 烷基$)S(O)_2C_1-C_6$ 烷基、$-S(O)R^5$、$-S(O)N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$、$-N(C_1-C_6$ 烷基$)S(O)R^5$、雜環、芳基或雜芳基；

R^5 在每次出現時獨立地為-H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烯基、$-C_4-C_8$ 環烯基、$-C_2-C_6$ 炔基、$-C_3-C_8$ 環烷基、雜環基、芳基、含有 1-5 個選自 N、S、P 及 O 之雜原子之雜芳基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NHC_1-C_6$ 烷基、$-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$、$-S(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、$-S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$、$-S(O)_2C_1-C_6$ 烷基、$-C(O)C_1-C_6$ 烷基、$-CO_2C_1-C_6$ 烷基、$-N(C_1-C_6$ 烷基$)SO_2C_1-C_6$ 烷基、$-S(O)(C_1-C_6$ 烷基)、$-S(O)N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$、$-N(C_1-C_6$ 烷基$)S(O)(C_1-C_6$ 烷基)或$-(CH_2)_nN(C_1-C_6$ 烷基$)_2$；

n 為 0 至 6 之整數；及

m 為 0、1、2 或 3。

[0008] 在另一態樣中，本發明係關於式 II 化合物：



(II)

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其中：

X^1 獨立地為 $-CR^1R^2-$、$-NR^3-$、$-O-$、$-SO_2-$、$-S(O)-$ 或 $-S-$；

X^2、X^3、X^4 及 X^7 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$、$-NR^3-$、$-O-$、$-C(O)-$、$-SO_2-$、$-S(O)-$ 或 $-S-$；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$、$-C(O)-$、$-SO_2-$、$-S(O)-$ 或 $-S-$；

Y^1、Y^3 及 Y^4 各自獨立地為 N 或 CR^1；

L 為一鍵、$-(CR^1R^2)_n-$、$-C(O)NR^3-$、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2NR^3-$、$-S(O)-$、$-S(O)NR^3-$、$-C(O)(CR^1R^2)_nO-$ 或 $-C(O)(CR^1R^2)_n-$；

R 獨立地為 -H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烯基、$-C_4-C_8$ 環烯基、$-C_2-C_6$ 炔基、$-C_3-C_8$ 環烷基、$-C_5-C_{12}$ 螺環、雜環基、螺雜環基、芳基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 或 O 組成之群之雜原子的雜芳基，其中各-烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、螺環、雜環基、螺雜環基、芳基或雜芳基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、側氧基、$-NO_2$、-CN、$-R^1$、$-R^2$、$-SR^3$、$-OR^3$、$-NHR^3$、

$-NR^3R^4$、$-S(O)_2NR^3R^4$、$-S(O)_2R^1$、$-C(O)R^1$、$-CO_2R^1$、$-NR^3S(O)_2R^1$、$-S(O)R^1$、$-S(O)NR^3R^4$、$-NR^3S(O)R^1$、雜環、芳基或雜芳基；

R^1及R^2在每次出現時獨立地為-H、$-R^3$、$-R^4$、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-C_3$-C_8環烷基、雜環基、芳基、含有1-5個選自由N、S、P或O組成之群之雜原子的雜芳基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NHC_1$-C_6烷基、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-S(O)_2N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-N(C_1$-C_6烷基$)S(O)_2R^5$、$-S(O)_2(C_1$-C_6烷基$)$、$-(C_1$-C_6烷基$)S(O)_2R^5$、$-C(O)C_1$-C_6烷基、$-CO_2C_1$-C_6烷基、$-N(C_1$-C_6烷基$)S(O)_2C_1$-C_6烷基或$(CHR^5)_nNR^3R^4$，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^3$、$-NHR^3$、NR^3R^4、$-S(O)_2N(R^3)_2$-、$-S(O)_2R^5$、$-C(O)R^5$、$-CO_2R^5$、$-NR^3S(O)_2R^5$、$-S(O)R^5$、$-S(O)NR^3R^4$、$-NR^3S(O)R^5$、雜環、芳基或雜芳基；

或R^1及R^2可與其均連接之碳原子組合形成環烷基、雜環、螺環、螺雜環或螺環烯基；

或R^1及R^2當在相鄰或不相鄰原子上時可組合形成雜環、環烷基、芳基、含有1-5個選自由N、S、P及O組成之群之雜原子的雜芳基，或環烯基；

R^3及R^4在每次出現時獨立地為-H、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-C_3$-C_8環烷基、雜環基、芳基、含有1-5個選自N、S、P及O之雜

原子之雜芳基、-$S(O)_2N(C_1$-C_6 烷基$)_2$、-$S(O)_2(C_1$-C_6 烷基)、-(C_1-C_6 烷基)$S(O)_2R^5$、-$C(O)C_1$-C_6 烷基、-CO_2C_1-C_6 烷基或-$(CHR^5)_nN(C_1$-C_6 烷基$)_2$，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R^5、-$O(C_1$-$C_6)$烷基、-$NH(C_1$-$C_6)$烷基、-$N(C_1$-C_6 烷基$)_2$、-$S(O)_2N(C_1$-C_6 烷基$)_2$、-$S(O)_2NHC_1$-C_6 烷基、-$C(O)C_1$-C_6 烷基、-CO_2C_1-C_6 烷基、-$N(C_1$-C_6 烷基$)S(O)_2C_1$-C_6 烷基、-$S(O)R^5$、-$S(O)N(C_1$-C_6 烷基$)_2$、-$N(C_1$-C_6 烷基$)S(O)R^5$、雜環、芳基或雜芳基；

各 R_5 獨立地為-H、-C_1-C_6 烷基、-C_2-C_6 烯基、-C_4-C_8 環烯基、-C_2-C_6 炔基、-C_3-C_8 環烷基、雜環基、芳基、含有 1-5 個選自 N、S、O 及 P 之雜原子之雜芳基、-OH、鹵素、-NO_2、-CN、-NHC_1-C_6 烷基、-$N(C_1$-C_6 烷基$)_2$、-$S(O)_2NH(C_1$-C_6 烷基)、-$S(O)_2N(C_1$-C_6 烷基$)_2$、-$S(O)_2C_1$-C_6 烷基、-$C(O)C_1$-C_6 烷基、-CO_2C_1-C_6 烷基、-$N(C_1$-C_6 烷基$)SO_2C_1$-C_6 烷基、-$S(O)(C_1$-C_6 烷基)、-$S(O)N(C_1$-C_6 烷基$)_2$、-$N(C_1$-C_6 烷基$)S(O)(C_1$-C_6 烷基)或-$(CH_2)_nN(C_1$-C_6 烷基$)_2$；及

n 為 0 至 6 之整數。

[0009] 本發明之另一態樣係關於一種治療有需要之個體中之與 HDAC6 調節相關之疾病或病症的方法，其包括向個體投與有效量之式 I 或式 II 化合物。

[0010] 本發明之另一態樣係針對一種抑制 HDAC6 之

方法。所述方法涉及向有需要之患者投與有效量之式 I 或式 II 化合物。

[0011] 本發明之另一態樣係針對包括式 I 或式 II 化合物及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。所述醫藥學上可接受之載劑可進一步包含賦形劑、稀釋劑或界面活性劑。醫藥組合物可對治療有需要之個體中之與 HDAC6 調節相關之疾病或病症有效。醫藥組合物可包括用於治療本文中所描述之疾病之本發明化合物。組合物可含有至少一種本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑。本發明亦提供本文中所描述之化合物之用途，其用於製造用於治療與 HDAC 相關之疾病之藥劑。

[0012] 本發明亦提供用於治療人類疾病或病症之方法，所述人類疾病或病症包含但不限於腫瘤、神經、發炎性、自體免疫、感染性、代謝、血液學或心血管疾病或病症。

[0013] 本發明亦提供適用於抑制鋅依賴性 HDAC 酶且尤其 HDAC6 之化合物。此等化合物亦可適用於治療包含癌症之疾病。

[0014] 本發明進一步提供可抑制 HDAC6 之化合物。在一些實施例中，本發明化合物之功效-安全概況可相對於其他已知 HDAC（例如，HDAC6）抑制劑經改良。另外，本發明技術亦具有能夠用於多種不同類型之疾病的優勢，所述疾病包含癌症及非癌症適應症。熟習此項技術者將在閱讀以下實施方式後顯而易知本發明技術之額外特徵

及優勢。

【圖式簡單說明】

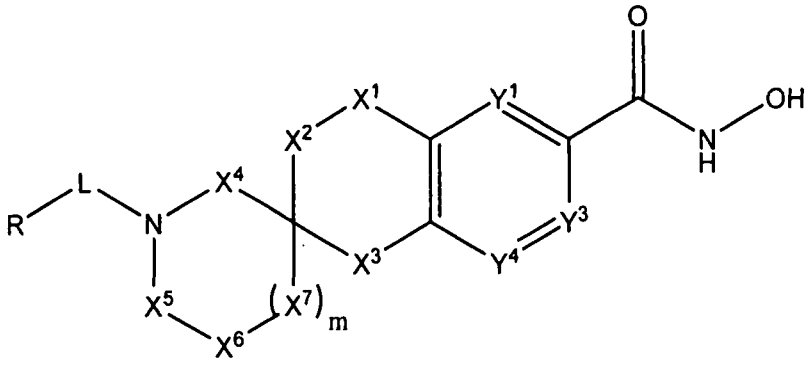
[0015]

圖 1 展示(R)-1'-[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基])]-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯之 X 射線晶體結構。

【實施方式】

[0016] HDAC6 為具有兩個催化域之鋅依賴性組蛋白脫乙醯基酶。HDAC6 可與非組蛋白蛋白質相互作用且使其脫乙醯基化，所述蛋白質包含 HSP90 及 α-微管蛋白。HSP90 之乙醯化與 HSP90 之功能缺失相關。HDAC6 亦作為聚集體之部分參與錯誤摺疊蛋白質之降解。因此，HDAC6 之抑制可具有可在某些疾病（諸如癌症）之發展中起一定作用的下游效應。本發明提供 HDAC6 之抑制劑及使用彼者以治療疾病之方法。

[0017] 在本發明之第一態樣中，描述式 I 化合物：

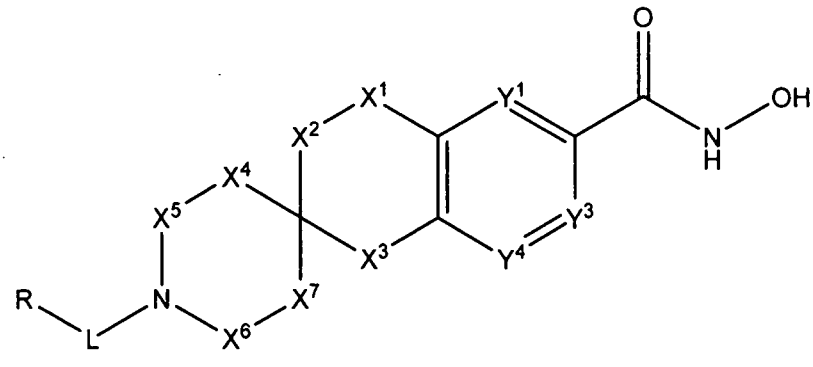


(I)

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合

物、互變異構體及異構體，其中 m、R、L、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、Y^1、Y^3及 Y^4如上所描述。

[0018] 在本發明之第二態樣中，描述式 II 化合物：



(II)

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體及異構體，其中 R、L、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、Y^1、Y^3及 Y^4如上所描述。

[0019] 在以下隨附描述中闡述本發明之細節。儘管類似或等效於本文所描述之彼等方法及材料之方法及材料可用於本發明之實踐或測試中，但現描述說明性方法及材料。本發明之其他特徵、目標及優勢將自描述及申請專利範圍顯而易見。除非上下文另外清楚指示，否則在說明書及隨附申請專利範圍中，單數形成亦包含複數。除非另外規定，否則本文中所用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域之一般熟習此項技術者通常所理解相同之含義。本說明書中引用之所有專利及公開案均以全文引用的方式併入本文中。

定義

[0020] 本發明中所使用之冠詞「一（a/an）」係指一

個/種或一個/種以上（亦即至少一個/種）所述冠詞之語法目標。舉例而言，「一要素」意謂一個要素或一個以上要素。

[0021] 除非另外指示，否則本發明中使用術語「及/或」以意謂「及」或「或」任一者。

[0022] 術語「視情況經取代」理解為意謂給定化學部分（例如，烷基）可（但不必須）鍵結其他取代基（例如，雜原子）。舉例而言，視情況經取代之烷基可為完全飽和之烷基鏈（亦即純烴）。或者，同一視情況經取代之烷基可具有不同於氫之取代基。舉例而言，其可在任何位置處沿鏈鍵結至鹵素原子、羥基或本文所描述之任何其他取代基。因此，術語「視情況經取代」意謂給定化學部分具有含有其他官能基之潛能，但不必具有任何其他官能基。

[0023] 術語「芳基」係指具有 1 至 2 個芳環之環狀芳族烴基，包含單環或雙環基，諸如苯基、聯苯或萘基。在含有兩個芳環（雙環等）時，芳基之芳環可在單一位置連接（例如，聯苯）或稠合（例如，萘基）。芳基可在任何連接點處視情況經一或多個取代基（例如 1 至 5 個取代基）取代。例示性取代基包含但不限於-H、-鹵素、-O-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6烷基、-OC_2-C_6烯基、-OC_2-C_6炔基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、-OH、-OP(O)$(OH)_2$、-OC(O)C_1-C_6烷基、-C(O)C_1-C_6烷基、-OC(O)OC_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基、

-S(O)NHC$_1$-C$_6$ 烷基及-S(O)N(C$_1$-C$_6$ 烷基)$_2$。取代基自身可視情況經取代。此外，當含有兩個稠環時，本文中所定義之芳基可具有與完全飽和環稠合之不飽和或部分飽和環。此等芳基之例示性環系統包含茚滿基、茚基、四氫萘基及四氫苯并輪烯基。

[0024] 除非另外明確定義，否則「雜芳基」意謂具有 5 至 24 個環原子之單價單環芳族基或多環芳族基，其含有一或多個環雜原子（選自 N、S、P 及 O），剩餘環原子為 C。如本文中所定義之雜芳基亦意謂雜原子選自 N、S、P 及 O 之雙環雜芳族基。芳族基視情況獨立地經一或多個本文中所描述之取代基取代。實例包含但不限於呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基、吡嗪基、吲哚基、噻吩-2-基、喹啉基、苯并哌喃基、異噻唑基、噻唑基、噻二唑、吲唑、苯并咪唑基、噻吩并[3,2-b]噻吩、三唑基、三嗪基、咪唑并[1,2-b]吡唑基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吲唑基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基、苯并噻唑基、吲哚基、吲哚啉基、吲哚啉酮基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并呋喃基、苯并呋喃、唏烷基、硫代唏烷基、四氫喹啉基、二氫苯并噻嗪、二氫苯并噁烷基、喹啉基、異喹啉基、1,6-㗁啶基、苯并[de]異喹啉基、吡啶并[4,3-b][1,6]㗁啶基、噻吩并[2,3-b]吡嗪基、喹唑啉基、四唑并

[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、異吲哚基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,4-b]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[5,4-b]吡啶基、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、四氫吡咯并[1,2-a]嘧啶基、3,4-二氫-2H-1λ2-吡咯并[2,1-b]嘧啶、二苯并[b,d]噻吩、吡啶-2-酮、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噻嗪基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、苯并噻吩基、1,5-㗁啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、苯并[1,2,3]三唑基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]噠嗪基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[c][1,2,5]噁二唑、1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮、3,4-二氫-2H-吡唑并[1,5-b][1,2]噁嗪基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶基、噻唑并[5,4-d]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、噻吩并[2,3-b]吡咯基、3H-吲哚基及其衍生物。此外，當含有兩個稠環時，本文中所定義之雜芳基可具有與完全飽和環稠合之不飽和或部分飽和環。此等雜芳基之例示性環系統包含吲哚啉基、吲哚啉酮基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻嗪基、唍烷基、硫代唍烷基、四氫喹啉基、二氫苯并噻嗪、3,4-二氫-1H-異喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃、吲哚啉基、吲哚基及二氫苯并噁烷基。

[0025] 「烷基」係指直鏈或分支鏈飽和烴。C_1-C_6 烷基含有 1 至 6 個碳原子。C_1-C_6 烷基之實例包含但不限於甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、異丙基、異丁基、第二丁基及第三丁基、異戊基及新戊基。

[0026] 術語「烯基」意謂含有碳-碳雙鍵且可為直鏈或分支鏈、在鏈中具有約 2 至約 6 個碳原子之脂族烴基。某些烯基在鏈中具有 2 至約 4 個碳原子。分支鏈意謂一或多種諸如甲基、乙基或丙基之低碳數烷基連接至直鏈烯基鏈。例示性烯基包含乙烯基、丙烯基、正丁烯基及異丁烯基。C_2-C_6烯基為含有 2 與 6 個之間的碳原子之烯基。

[0027] 術語「炔基」意謂含有碳-碳參鍵且可為直鏈或分支鏈、在鏈中具有約 2 至約 6 個碳原子之脂族烴基。某些炔基在鏈中具有 2 至約 4 個碳原子。分支鏈意謂一或多種諸如甲基、乙基或丙基之低碳數烷基連接至直鏈炔基鏈。例示性炔基包含乙炔基、丙炔基、正丁炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基及正戊炔基。C_2-C_6 炔基為含有 2 與 6 個之間的碳原子之炔基。

[0028] 術語「環烷基」意謂含有 3-18 個碳原子之單環或多環飽和碳環。環烷基之實例包含但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、降菪烷基（norboranyl）、降菪烯基、雙環[2.2.2]辛基或雙環[2.2.2]辛烯基。C_3-C_8環烷基為含有 3 與 8 個之間的碳原子之環烷基。環烷基可為稠合（例如，十氫萘）或橋連的（例如，降菪烷）。

[0029] 術語「環烯基」意謂含有 4-18 個碳原子之單環非芳族不飽和碳環。環烯基之實例包含但不限於環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基及降菪烯基。C_4-C_8環烯基為含有 4 與 8 個之間的碳原子之環烯基。

[0030] 術語「雜環基」或「雜環烷基」或「雜環」係指含有碳及獲自氧、磷、氮或硫之雜原子之單環或多環的 3 至 24 員環，且其中不存在於環碳或雜原子之中共用之非定域 π 電子（芳香性）。雜環基環包含但不限於氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啶基、噁唑啉基、噁唑啶基、噻唑啉基、噻唑啶基、哌喃基、硫代哌喃基、四氫哌喃基、二噁啉基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、硫代嗎啉基 S-氧化物、硫代嗎啉基 S-二氧化物、哌嗪基、氮呼基、氧呼基、二氮呼基、葦烷基及高葦烷基。雜環基或雜環烷基環亦可經稠合或橋接，例如可為雙環。

[0031] 如本文中所使用，術語「鹵基」或「鹵素」意謂氟基、氯基、溴基或碘基。

[0032] 術語「羰基」係指構成碳原子雙鍵結至氧原子之官能基。其可在本文中簡稱為「側氧基」、C(O)或 C=O。

[0033] 「螺環（Spirocycle/spirocyclic）」意謂具有兩個經由單原子連接之環之含碳雙環系統。環在尺寸及性質方面可不同，或在尺寸及性質方面相同。實例包含螺戊烷、螺己烷、螺庚烷、螺辛烷、螺壬烷或螺癸烷。螺環中之一或兩個環可稠合至另一碳環、雜環、芳環或雜芳環。螺環中之一或多個碳原子可經雜原子（例如，O、N、S 或 P）取代。C_5-C_{12} 螺環為含有 5 與 12 個之間的碳原子之螺環。碳原子中之一或多者可經雜原子取代。

[0034] 術語「螺環雜環」或「螺雜環」理解為意謂其中至少一個環為雜環（例如，至少一個環為呋喃基、嗎啉基或哌啶基）之螺環。螺環雜環可含有 5 與 12 個之間的原子，所述原子中之至少一者為選自 N、O、S 及 P 之雜原子。

[0035] 本發明亦包含包括有效量之所揭示化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。代表性「醫藥學上可接受之鹽」包含例如水溶性及非水溶性鹽，諸如乙酸鹽、胺芪磺酸鹽（4,4-二胺基芪-2,2-二磺酸鹽）、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、丁酸鹽、鈣鹽、乙二胺四乙酸鈣、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、克拉維酸鹽、二鹽酸鹽、乙二胺四乙酸鹽、乙二磺酸鹽、依託酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙內醯胺苯胂酸鹽、六氟磷酸鹽、己基間苯二酚酸鹽、海卓胺鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽（sethionate）、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、鎂鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基磺酸鹽、半乳糖二酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡糖胺銨鹽、3-羥基-2-萘甲酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽（1,1-亞甲基-雙-2-羥基-3-萘甲酸鹽，恩波酸鹽）、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、苦味酸鹽、多聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、對甲苯磺酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、丁

二酸鹽、硫酸鹽、磺基水楊酸鹽、蘇拉酸鹽（suramate）、丹寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙基碘化物及戊酸鹽。

[0036] 術語「立體異構體」係指具有相同原子數量及類型且彼等原子之間共用相同鍵連通性，但三維結構不同之化合物組。術語「立體異構體」係指此組化合物之任何成員。

[0037] 術語「非對映異構體」係指無法藉由圍繞單鍵旋轉可重疊製得之立體異構體組。舉例而言，順式及反式雙鍵、雙環系統上之內取代及外取代及含有多個具有不同相對組態之立體對稱中心之化合物視為非對映異構體。術語「非對映異構體」係指此組化合物之任何成員。在所呈現之一些實例中，合成途徑可產生單一非對映異構體或非對映異構體混合物。在一些情況下，此等非對映異構體分離，且在其他情況下，波浪鍵用以指示其中組態為可變的結構元件。

[0038] 術語「對映異構體」係指為彼此之不可重疊鏡像之一對立體異構體。術語「對映異構體」係指此立體異構體對之單一成員。術語「外消旋」係指對映異構體對之 1:1 混合物。

[0039] 術語「互變異構體」係指具有相同原子數量及類型，但鍵連通性不同且彼此平衡之化合物組。「互變異構體」為此組化合物之單一成員。典型地繪製單一互變異構體，但應理解，此單一結構意謂表示可能存在之所有

可能的互變異構體。實例包括烯醇-酮互變異構。當繪製酮時，應理解，烯醇及酮形式均為本發明之一部分。

[0040] 「有效量」當與化合物連用時為對治療或預防如本文中所描述之個體中之疾病有效的量。

[0041] 如本發明中所使用之術語「載劑」涵蓋載劑、賦形劑及稀釋劑，且意謂參與將醫藥劑自個體身體之一個器官或部分攜載或輸送至身體之另一器官或部分的材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或膠囊封裝材料。

[0042] 關於個體之術語「治療」係指改善個體病症之至少一種症狀。治療包含治癒、改善或至少部分減輕病症。

[0043] 除非另有指示，否則術語「病症」用於本發明以意謂術語疾病、病狀或病痛，且可與術語疾病、病狀或病痛互換使用。

[0044] 如本發明中所使用之術語「投與（administer/administering/administration）」係指直接向個體投與所揭示化合物或所揭示化合物之醫藥學上可接受之鹽或組合物，或向個體投與化合物或化合物之醫藥學上可接受之鹽或組合物的前藥衍生物或類似物，其可在個體身體內形成當量的活性化合物。

[0045] 如本發明中所使用之術語「前藥」意謂可藉由代謝手段（例如藉由水解）活體內轉化成所揭示化合物之化合物。此外，如本文中所使用，前藥為體內非活性，

但典型地在自胃腸道吸收期間或在自胃腸道吸收之後在體內轉化成活性化合物的藥物。前藥在體內轉化成活性化合物可以化學方式或生物方式（亦即使用酶）進行。

[0046] 術語「溶劑合物」係指由溶質及溶劑形成的具有可變化學計量之複合物。出於本發明之目的所述溶劑可不干擾溶質之生物活性。適合溶劑之實例包含但不限於水、MeOH、EtOH 及 AcOH。水為溶劑分子之溶劑合物典型地稱為水合物。水合物包含含有化學計量之量之水的組合物，以及含有可變量之水的組合物。

[0047] 術語「異構體」係指具有相同組成及分子量但物理及/或化學特性不同之化合物。結構差異可在構造（幾何異構體）或旋轉偏光平面之能力（立體異構體）方面。關於立體異構體，式 I 或式 II 化合物可具有一或多個不對稱碳原子，且可作為外消旋體、外消旋混合物及作為個別對映異構體或非對映異構體而出現。

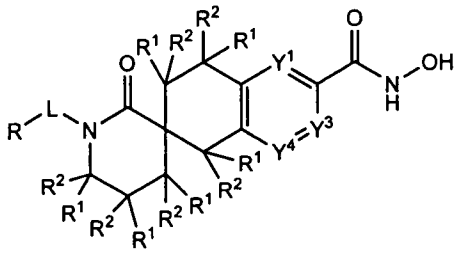
[0048] 「患者」或「個體」為哺乳動物，例如人類、小鼠、大鼠、天竺鼠、狗、貓、馬、牛、豬或非人類靈長類，諸如猴、黑猩猩、狒狒或恆河猴。

[0049] 在式 I 或式 II 化合物之一個實施例中，X^4 為 -C(O)-。

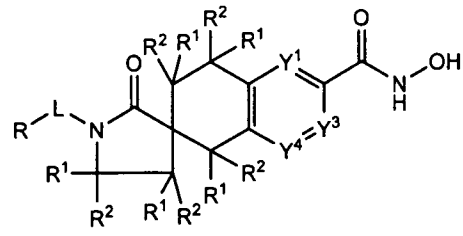
[0050] 在式 I 化合物之一或多個實施例中，m 為 0 或 1。

[0051] 在式 I 及式 II 之化合物之一或多個實施例中，Y^1、Y^3 及 Y^4 各自為 CR^1。

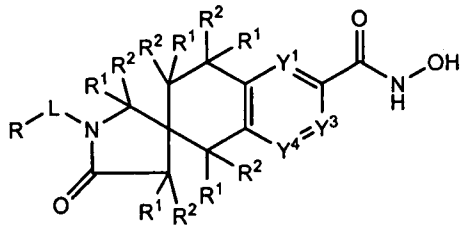
[0052] 在式 I 化合物之一個實施例中，化合物具有式 I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-j、I-k 或 I-m：



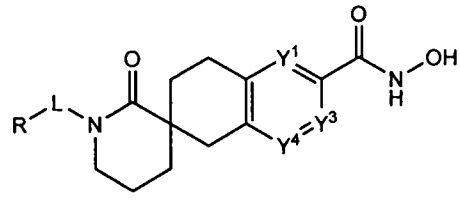
(I-a)；



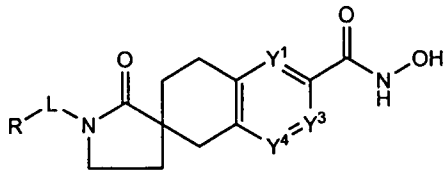
(I-b)；



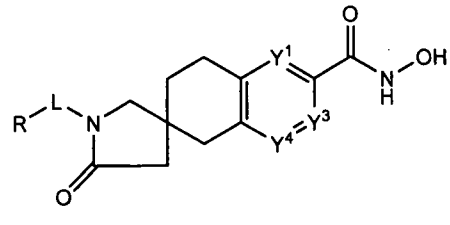
(I-c)；



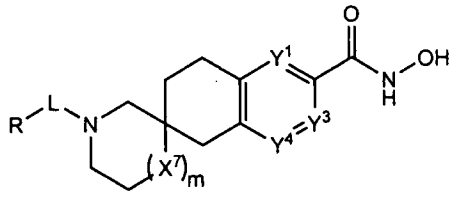
(I-d)；



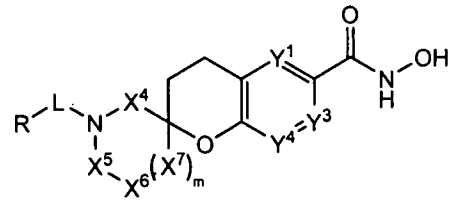
(I-e)；



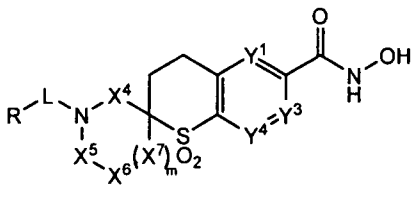
(I-f)；



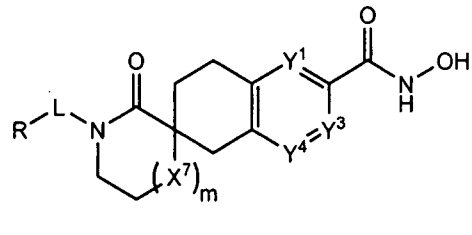
(I-g)；



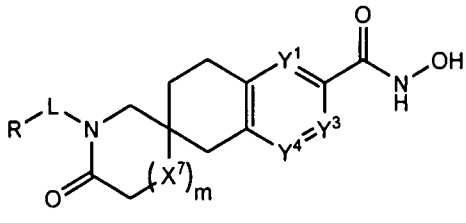
(I-h)；



(I-j)；

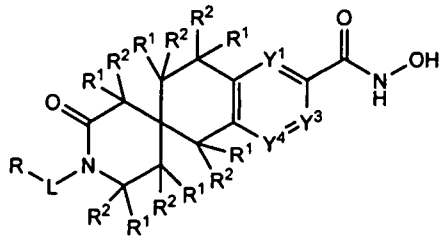


(I-k)；

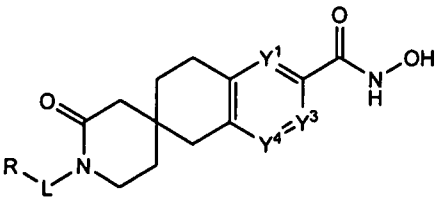


(I-m)。

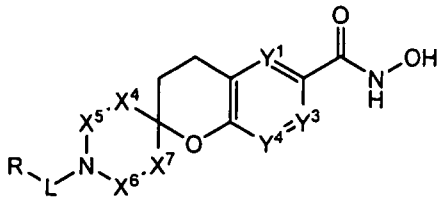
[0053] 在式 II 化合物之一個實施例中，化合物具有式 II-a、II-b、II-c、II-d 或 II-e：



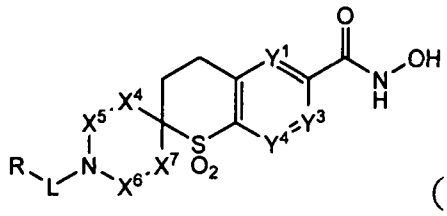
(II-a)；



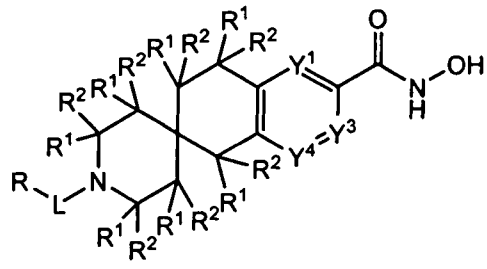
(II-b)；



(II-c)；



(II-d)；



(II-e)。

[0054] 在一例示性實施例中，式I化合物可選自：

1'-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-羥基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-1）；

N-羥基-1'-(4-甲氧基苯乙基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-2）；

N-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-3）；

N-羥基-1'-(4-甲氧基苯乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-4）；

1'-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-5）；

1'-(3,4-二氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-6）；

1'-(環己基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-7）；

N-羥基-1'-(4-甲苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-8）；

1'-(3-(二甲胺基)丙基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-9）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-3-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-10）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-3-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-11）；

(R)-N-羥基-1'-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-12）；

(S)-N-羥基-1'-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-13）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-4-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-14）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-4-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-15）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-4-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-16）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-4-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-17）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-3-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-18）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-3-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-19）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-20）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-21）；

(R)-N-羥基-1'-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-22）；

(S)-N-羥基-1'-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-23）；

(R)-N-羥基-1'-異丙基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-24）；

(S)-N-羥基-1'-異丙基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-25）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-26）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-27）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-28）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-29）；

(R)-1'-((2-氯噻唑-5-基)甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-30）；

(R)-N-羥基-1'-((2-羥基噻唑-5-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-31）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-丙基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-32）；

(R)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-33）；

(R)-N-羥基-1'-異戊基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-34）；

(R)-1'-(丁-2-炔-1-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-35）；

(R)-N-羥基-1'-(2-甲氧基乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-36）；

(R)-1'-苯烯丙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-37）；

(R)-N-羥基-1'-(2-甲苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-38）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-39）；

(R)-1'-(2-氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-40）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(2-(三氟甲氧基)苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-41）；

(R)-1'-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-42）；

(R)-N-羥基-1'-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧基乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-43）；

(R)-N-羥基-1'-(2-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-44）；

(R)-N-羥基-1'-((1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-45）；

(R)-N-羥基-1'-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-46）；

(R)-N-羥基-1'-(2-甲烯丙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-47）；

(R)-1'-(2,5-二氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-48）；

(R)-1'-(2,6-二氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-49）；

(R)-1'-苄基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-50）；

(R)-N-羥基-1'-(3-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-51）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-52）；

(R)-1'-(3-氟苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-53）；

(R)-1'-(3-氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-54）；

(R)-1'-(4-氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-55）；

(R)-N-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-56）；

(R)-1'-(2-氟苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-57）；

(R)-N-羥基-1'-(萘-2-基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-58）；

(R)-1'-(2-(二氟甲氧基)苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-59）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-丙基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-60）；

(S)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-61）；

(S)-N-羥基-1'-異戊基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-62）；

(S)-1'-(丁-2-炔-1-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-63）；

(S)-N-羥基-1'-(2-甲氧基乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-64）；

(S)-1'-苯烯丙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-65）；

(S)-N-羥基-1'-(2-甲苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-66）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-67）；

(S)-1'-(2-氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-68）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(2-(三氟甲氧基)苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-69）；

(S)-1'-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-70）；

(S)-N-羥基-1'-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧基乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-71）；

(S)-N-羥基-1'-(2-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-72）；

(S)-N-羥基-1'-((1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-73）；

(S)-1'-(2,5-二氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-74）；

(S)-1'-(2,6-二氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-

螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-75）；

(S)-1'-苄基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-76）；

(S)-N-羥基-1'-(3-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-77）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-78）；

(S)-1'-(3-氟苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-79）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(4-(三氟甲氧基)苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-80）；

(S)-1'-(3-氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-81）；

(S)-1'-(4-氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-82）；

(S)-N-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-83）；

(S)-1'-(2-氟苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-84）；

(S)-1'-(4-(第三丁基)苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-85）；

(S)-N-羥基-1'-(萘-2-基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-86）；

(S)-1'-(2-(二氟甲氧基)苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二

氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-87）；

(R)-N-羥基-1'-(4-(甲磺醯基)苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-88）；

(R)-N-羥基-1'-(萘-1-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-89）；

(R)-1'-(3-氟-4-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-90）；

(R)-1'-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-91）；

(R)-N-羥基-1'-(3-(甲硫基)苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-92）；

(R)-1'-(4-(二甲胺基)苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-93）；

(R)-N-羥基-1'-(6-異丙基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-94）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(喹啉-3-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-95）；

(R)-1'-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-96）；

(R)-1'-(6-(第三丁基胺基)嘧啶-4-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-97）；

(R)-1'-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-98）；

(R)-N-羥基-1'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-99）；

(S)-1'-(2,4-二甲基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-100）；

(S)-N-羥基-1'-(6-異丙基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-101）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(喹啉-3-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-102）；

(S)-N-羥基-1'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-103）；

(R)-N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-104）；

(S)-N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-105）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(4-((三氟甲基)磺醯基)苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-106）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(4-((三氟甲基)磺醯基)苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-107）；

(R)-N-羥基-1'-(3-甲氧基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-108）；

(R)-1'-環丙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-109）；

(R)-1'-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-110）；

(R)-N-羥基-1'-(2-甲氧基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-111）；

(R)-1'-(3-氰基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-112）；

(R)-1'-(3-氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-113）；

(R)-N-羥基-1'-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-114）；

(S)-N-羥基-1'-(2-甲氧基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-115）；

(S)-1'-(3-氰基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-116）；

(S)-1'-(3-氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-117）；

(S)-N-羥基-1'-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-118）；

(R)-1'-(3,4-二氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-119）；

(R)-1'-(4-氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-120）；

(R)-1'-(2-氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-121）；

(S)-N-羥基-1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-122）；

(R)-1'-(2,3-二氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-123）；

(R)-N-羥基-1'-(4-甲氧基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-124）；

(R)-1'-(2-氟-3-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-125）；

(S)-1'-(2-氟-3-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-126）；

(S)-1'-(2-氟-4-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-127）；

(R)-1'-(4-氟-3-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-128）；

(S)-1'-(4-氟-3-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-129）；

(S)-1'-(5-氯吡啶-2-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-130）；

(R)-N-羥基-1'-(2-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-131）；

(S)-N-羥基-1'-(2-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-132）；

(R)-N-羥基-1'-(6-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-133）；

(S)-N-羥基-1'-(6-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-134）；

(R)-N-羥基-1'-(5-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-135）；

(R)-N-羥基-1'-(4-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-136）；

(S)-N-羥基-1'-(4-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-137）；

(R)-1'-(5-氯吡啶-3-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-138）；

(S)-1'-(5-氯吡啶-3-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-139）；

(R)-1'-(3-氯吡啶-4-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-140）；

(S)-1'-(3-氯吡啶-4-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-141）；

(S)-N-羥基-1'-(4-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-142）；

(R)-N-羥基-1'-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-143）；

(S)-N-羥基-1'-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-144）；

(R)-N-羥基-1'-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-145）；

(S)-N-羥基-1'-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-146）；

(S)-1'-(2-氟-5-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-147）；

(S)-1'-(3-氟-5-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-148）；

(R)-N-羥基-1'-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-149）；

(S)-N-羥基-1'-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-150）；

(R)-1'-(6-(二甲胺基)吡啶-3-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-151）；

(S)-1'-(6-(二甲胺基)吡啶-3-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-152）；

(S)-1'-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-153）；

(S)-1'-(4-氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-154）；

(S)-1'-(3,4-二氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-155）；

(S)-1'-(2,3-二氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-156）；

(S)-1'-(2-氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-157）；

(S)-N-羥基-1'-(3-甲氧基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-158）；

(R)-N-羥基-1'-異丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-159）；

(S)-N-羥基-1'-異丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-160）；

(R)-1'-乙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-161）；

(S)-1'-乙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-162）；

(R)-1'-環戊基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-163）；

(S)-1'-環戊基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-164）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-165）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-166）；

(R)-1'-(2,5-二氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-167）；

(R)-N-羥基-1'-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-168）；

(S)-1'-(2,5-二氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-169）；

(S)-N-羥基-1'-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-170）；

(R)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-171）；

(S)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-172）；

(S)-1'-(4-氰基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-173）；

(S)-1'-(2-氰基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-174）；

(R)-1'-(2-氰基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-175）；

1'-苄基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-176）；

N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-177）；

N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-178）；

(R)-N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-179）；

(S)-N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-180）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-181）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-182）；

(S)-1'-環丙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-183）；

(S)-1'-乙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-184）；

(R)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-185）；

(S)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-186）；

(R)-N-羥基-1'-(3-甲氧基丙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-187）；

(S)-N-羥基-1'-(3-甲氧基丙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-188）；

(R)-N-羥基-1'-異丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-189）；

(S)-N-羥基-1'-異丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-190）；

(R)-N-羥基-1'-異丙基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-191）；

(S)-N-羥基-1'-異丙基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-192）；

(R)-1'-環丙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-193）；

(R)-1'-乙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-194）；

(S)-N-羥基-1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-195）；

(R)-N-羥基-1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-196）；

(R)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-197）；

(S)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-198）；

(R)-1'-環戊基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-199）；

(S)-1'-環戊基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-200）；

(R)-N-羥基-1'-甲基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-201）；

(S)-N-羥基-1'-甲基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-202）；

(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-203）；

(S)-N-羥基-5'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-204）；

(R)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-205）；

(R)-1'-乙基-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-206）；

(R)-N-羥基-1'-異丁基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-207）；

(R)-N-羥基-1'-異丙基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-208）；

(R)-1'-環丙基-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-209）；

(S)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-210）；

(S)-1'-乙基-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-211）；

(S)-N-羥基-1'-異丁基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-212）；

(S)-N-羥基-1'-異丙基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-213）；

(S)-1'-環丙基-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-214）；

(R)-N-羥基-1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-215）；

(R)-1'-苄基-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-216）；

(S)-N-羥基-1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-217）；

(S)-1'-苄基-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-218）；

(R)-N-羥基-1'-(3-甲氧基丙基)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-219）；

(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-220）；

(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(吡啶-3-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-221）；

(S)-N-羥基-1'-(3-甲氧基丙基)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-222）；

(S)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-223）；

(S)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(吡啶-3-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-224）；

(R)-N-羥基-1'-(2-甲苄基)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-225）；

(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(吡啶-3-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-226）；

(R)-1'-(4-氟苯基)-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-227）；

(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(吡啶-4-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-228）；

(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-229）；

N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-4-基甲基)螺[吭烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-230）；

N-羥基-2'-側氧基-1'-苯基螺[吭烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-231）；

1'-苄基-N-羥基-2'-側氧基螺[吭烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-232）；

N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-3-基)螺[吭烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-233）；

N-羥基-2'-側氧基-1'-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)螺[吭烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-234）；

N-羥基-1'-異丙基-2'-側氧基螺[吭烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-235）；

N-羥基-2'-側氧基螺[吭烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-236）；

N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基螺[吭烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-237）；

N-羥基-2-側氧基-1-苯基螺[吡咯啶-3,2'-硫代吭烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-238）；

1-苄基-N-羥基-2-側氧基螺[吡咯啶-3,2'-硫代吭烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-239）；

N-羥基-2-側氧基-1-(吡啶-3-基)螺[吡咯啶-3,2'-硫代吭烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-240）；

N-羥基-2-側氧基-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)螺[吡咯啶-3,2'-硫代吭烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-241）；

N-羥基-2-側氧基-1-(吡啶-4-基甲基)螺[吡咯啶-3,2'-硫代吭烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-242）；

N-羥基-2-側氧基螺[吡咯啶-3,2'-硫代唍烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-243）；及

N-羥基-1-甲基-2-側氧基螺[吡咯啶-3,2'-硫代唍烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-244）。

[0055] 在一或多個實施例中，式II化合物可選自：

N-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)螺[唍烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺（II-1）；

1'-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-羥基螺[唍烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺（II-2）；

1'-(環己烷羰基)-N-羥基螺[唍烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺（II-3）；

N-羥基-1'-(4-甲氧基苄醯基)螺[唍烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺（II-4）；

N-羥基-1'-((4-甲氧基苯基)磺醯基)螺[唍烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺（II-5）；

1'-(環己基磺醯基)-N-羥基螺[唍烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺（II-6）；

N6-羥基-N1'-苯基螺[唍烷-2,4'-哌啶]-1',6-二甲醯胺（II-7）；

1'-環己基-N-羥基螺[唍烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺（II-8）；及

N-羥基-1'-(2',3',5',6'-四氫螺[吲哚啉-3,4'-哌喃]-1-羰基)螺[唍烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺（II-9）。

[0056] 在一或多個實施例中，式I化合物可選自：

N-羥基-1'-甲基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-245）；

N-羥基-1-甲基-3',4'-二氫-1'H-螺[氮雜環庚烷-3,2'-萘]-6'-甲醯胺（I-246）；

N-羥基-1-甲基-3',4'-二氫-1'H-螺[氮雜環辛烷-3,2'-萘]-6'-甲醯胺（I-247）；

N-羥基-1-甲基-2-側氧基-3',4'-二氫-1'H-螺[氮雜環庚烷-3,2'-萘]-6'-甲醯胺（I-248）；

N-羥基-1-甲基-2-側氧基-3',4'-二氫-1'H-螺[氮雜環辛烷-3,2'-萘]-6'-甲醯胺（I-249）；

N-羥基-1'-甲基-6'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-250）；

N-羥基-1-甲基-7-側氧基-3',4'-二氫-1'H-螺[氮雜環庚烷-3,2'-萘]-6'-甲醯胺（I-251）；

N-羥基-1-甲基-8-側氧基-3',4'-二氫-1'H-螺[氮雜環辛烷-3,2'-萘]-6'-甲醯胺（I-252）；

N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基螺[吭烷-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-253）；

N-羥基-1-甲基-2-側氧基螺[氮雜環庚烷-3,2'-吭烷]-6'-甲醯胺（I-254）；

N-羥基-1-甲基-2-側氧基螺[氮雜環辛烷-3,2'-吭烷]-6'-甲醯胺（I-255）；

N-羥基-1-甲基-2-側氧基螺[哌啶-3,2'-硫代吭烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-256）；

N-羥基-1-甲基-2-側氧基螺[氮雜環庚烷-3,2'-硫代唅烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-257）；及

N-羥基-1-甲基-2-側氧基螺[氮雜環辛烷-3,2'-硫代唅烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-258）。

[0057] 在式 I 及 II 之化合物之一個實施例中，Y^1、Y^3 及 Y^4 各自為 CR^1。在其他實施例中，Y^1 為 N 且 Y^3 及 Y^4 各自為 CR^1。在其他實施例中，Y^3 為 N 且 Y^1 及 Y^4 各自為 CR^1。在其他實施例中，Y^4 為 N 且 Y^1 及 Y^3 各自為 CR^1。

[0058] 在式 I 及 II 之化合物之一些實施例中，Y^1、Y^3 及 Y^4 各自為 CR^1 且 X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6 及 X^7 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$。在一些實施例中，X^1 為 -C(O)-，且 X^2、X^3、X^4、X^5、X^6 及 X^7 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$。在一些實施例中，X^2 為 -C(O)-，且 X^1、X^3、X^4、X^5、X^6 及 X^7 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$。在一些實施例中，X^3 為 -C(O)-，且 X^1、X^2、X^4、X^5、X^6 及 X^7 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$。在一些實施例中，X^4 為 -C(O)-，且 X^1、X^2、X^3、X^5、X^6 及 X^7 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$。在一些實施例中，X^5 為 -C(O)-，且 X^1、X^2、X^3、X^4、X^6 及 X^7 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$。在一些實施例中，X^6 為 -C(O)-，且 X^1、X^2、X^3、X^4、X^5 及 X^7 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$。在一些實施例中，X^7 為 -C(O)-，且 X^1、X^2、X^3、X^4、X^5 及 X^6 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$。

[0059] 在式 I 及 II 之化合物之其他實施例中，X^1 為 $-NR^3-$，且 X^2、X^3、X^4、X^5、X^6 及 X^7 各自獨立地為

$-CR^1R^2-$。在一些實施例中，X^2 為 $-NR^3-$，且 X^1、X^3、X^4、X^5、X^6 及 X^7 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$。在一些實施例中，X^3 為 $-NR^3-$，且 X^1、X^2、X^4、X^5、X^6 及 X^7 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$。在一些實施例中，X^4 為 $-NR^3-$，且 X^1、X^2、X^3、X^5、X^6 及 X^7 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$。在一些實施例中，X^5 為 $-NR^3-$，且 X^1、X^2、X^3、X^4、X^6 及 X^7 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$。在一些實施例中，X^6 為 $-NR^3-$，且 X^1、X^2、X^3、X^4、X^5 及 X^7 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$。在一些實施例中，X^7 為 $-NR^3-$，且 X^1、X^2、X^3、X^4、X^5 及 X^6 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$。

[0060] 在式 I 化合物之其他實施例中，X^1 為 $-O-$、$-SO_2-$、$-S(O)-$ 或 $-S-$，且 X^2、X^3、X^4、X^5、X^6 及 X^7 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$。在一些實施例中，X^2 為 $-O-$、$-SO_2-$、$-S(O)-$ 或 $-S-$，且 X^1、X^3、X^4、X^5、X^6 及 X^7 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$。在一些實施例中，X^3 為 $-O-$、$-SO_2-$、$-S(O)-$ 或 $-S-$，且 X^1、X^2、X^4、X^5、X^6 及 X^7 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$。在一些實施例中，X^4 為 $-S-$、$-SO_2-$ 或 $-S(O)-$，且 X^1、X^2、X^3、X^5、X^6 及 X^7 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$。在一些實施例中，X^5 為 $-S-$、$-SO_2-$ 或 $-S(O)-$，且 X^1、X^2、X^3、X^4、X^6 及 X^7 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$。在一些實施例中，X^6 為 $-O-$、$-SO_2-$、$-S(O)-$ 或 $-S-$，且 X^1、X^2、X^3、X^4、X^5 及 X^7 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$。在一些實施例中，X^7 為 $-O-$、$-SO_2-$、$-S(O)-$ 或 $-S-$，且 X^1、X^2、X^3、X^4、X^5 及 X^6 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$。

[0061] 在式II化合物之其他實施例中，X^1為-O-、-SO_2-、-S(O)-或-S-，且X^2、X^3、X^4、X^5、X^6及X^7各自獨立地為-CR^1R^2-。在一些實施例中，X^2為-O-、-SO_2-、-S(O)-或-S-，且X^1、X^3、X^4、X^5、X^6及X^7各自獨立地為-CR^1R^2-。在一些實施例中，X^3為-O-、-SO_2-、-S(O)-或-S-，且X^1、X^2、X^4、X^5、X^6及X^7各自獨立地為-CR^1R^2-。在一些實施例中，X^4為-O-、-SO_2-、-S(O)-或-S-，且X^1、X^2、X^3、X^5、X^6及X^7各自獨立地為-CR^1R^2-。在一些實施例中，X^5為-S-、-SO_2-或-S(O)-，且X^1、X^2、X^3、X^4、X^6及X^7各自獨立地為-CR^1R^2-。在一些實施例中，X^6為-S-、-SO_2-或-S(O)-，且X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及X^7各自獨立地為-CR^1R^2-。在一些實施例中，X^7為-O-、-SO_2-、-S(O)-或-S-，且X^1、X^2、X^3、X^4、X^5及X^6各自獨立地為-CR^1R^2-。

[0062] 在式I及II之化合物之其他實施例中，L為一鍵。在其他實施例中，L為-$(CR^1R^2)_n$-。在其他實施例中，L為-$S(O)_2$-。在其他實施例中，L為-$S(O)_2NR^3$-、-S(O)-或-$S(O)NR^3$-。在其他實施例中，L為-$C(O)(CR^1R^2)_nO$-。在其他實施例中，L為-$C(O)(CR^1R^2)_n$-且n為0。在其他實施例中，L為-$C(O)NR^3$-。

[0063] 在式I及II之化合物之其他實施例中，R為-C_1-C_6烷基，其視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、側氧基、-NO_2、-CN、-R^1、-R^2、-SR^3、-OR^3、-NHR^3、-NR^3R^4、-$S(O)_2NR^3R^4$、-$S(O)_2R^1$、-$C(O)R^1$、

$-CO_2R^1$、$-NR^3S(O)_2R^1$、$-S(O)R^1$、$-S(O)NR^3R^4$、$-NR^3S(O)R^1$、雜環、芳基或雜芳基。在其他實施例中，R為$-C_2$-C_6烯基或$-C_2$-C_6炔基，其視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、側氧基、$-NO_2$、-CN、$-R^1$、$-R^2$、$-SR^3$、$-OR^3$、$-NHR^3$、$-NR^3R^4$、$-S(O)_2NR^3R^4$、$-S(O)_2R^1$、$-C(O)R^1$、$-CO_2R^1$、$-NR^3S(O)_2R^1$、$-S(O)R^1$、$-S(O)NR^3R^4$、$-NR^3S(O)R^1$、雜環、芳基或雜芳基。在其他實施例中，R為芳基或雜芳基，其視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、側氧基、$-NO_2$、-CN、$-R^1$、$-R^2$、$-SR^3$、$-OR^3$、$-NHR^3$、$-NR^3R^4$、$-S(O)_2NR^3R^4$、$-S(O)_2R^1$、$-C(O)R^1$、$-CO_2R^1$、$-NR^3S(O)_2R^1$、$-S(O)R^1$、$-S(O)NR^3R^4$、$-NR^3S(O)R^1$、雜環、芳基或雜芳基。在其他實施例中，R為$-C_4$-C_8環烯基、$-C_3$-C_8環烷基、$-C_5$-C_{12}螺環、雜環基或螺雜環基，其視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、側氧基、$-NO_2$、-CN、$-R^1$、$-R^2$、$-SR^3$、$-OR^3$、$-NHR^3$、$-NR^3R^4$、$-S(O)_2NR^3R^4$、$-S(O)_2R^1$、$-C(O)R^1$、$-CO_2R^1$、$-NR^3S(O)_2R^1$、$-S(O)R^1$、$-S(O)NR^3R^4$、$-NR^3S(O)R^1$、雜環、芳基或雜芳基。

[0064] 在式I化合物之其他實施例中，m為0、1、2或3。在另一實施例中，m為0。在又一實施例中，m為1。在又一實施例中，m為2。在又一實施例中，m為3。

[0065] 在本發明之一些實施例中，式I或式II化合物為對映異構體。在一些實施例中，化合物為(*S*)-對映異構體。在其他實施例中，化合物為(*R*)-對映異構體。在又

其他實施例中，式 I 或式 II 化合物可為(+)或(-)對映異構體。如本文中所使用，標記為「R/S」之化學結構指示結構表示一個對映異構體，其立體化學並未定義。

[0066] 應理解，所有異構體形式包含在本發明內，包含其混合物。若化合物含有雙鍵，則取代基可為 E 或 Z 組態。若化合物含有經雙取代之環烷基，則環烷基取代基可具有順式或反式組態。亦意欲包含所有互變異構形式。

合成所揭示化合物之方法

[0067] 本發明化合物可藉由各種方法（包含標準化學方法）來製備。適合合成途徑描繪於以下所給出流程中。

[0068] 式 I 或式 II 化合物可藉由如部分地由以下合成流程及實例所闡述之有機合成技術中已知之方法來製備。在以下所描述之流程中，充分理解，根據通用原則或化學方法需要時利用敏感或反應性基團之保護基。保護基團根據有機合成之標準方法操作（T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts, 「《有機合成中的保護基（Protective Groups in Organic Synthesis）》」, 第三版, Wiley, New York 1999）。此等基團在化合物合成之適宜階段使用對於熟習此項技術者顯而易見之方法移除。選擇方法以及反應條件及其執行之順序應與式 I 或式 II 化合物之製備一致。

熟習此項技術者將認識到在式 I 或式 II 化合物中是否存在立構中心。因此，本發明包含兩種可能的立體異構體

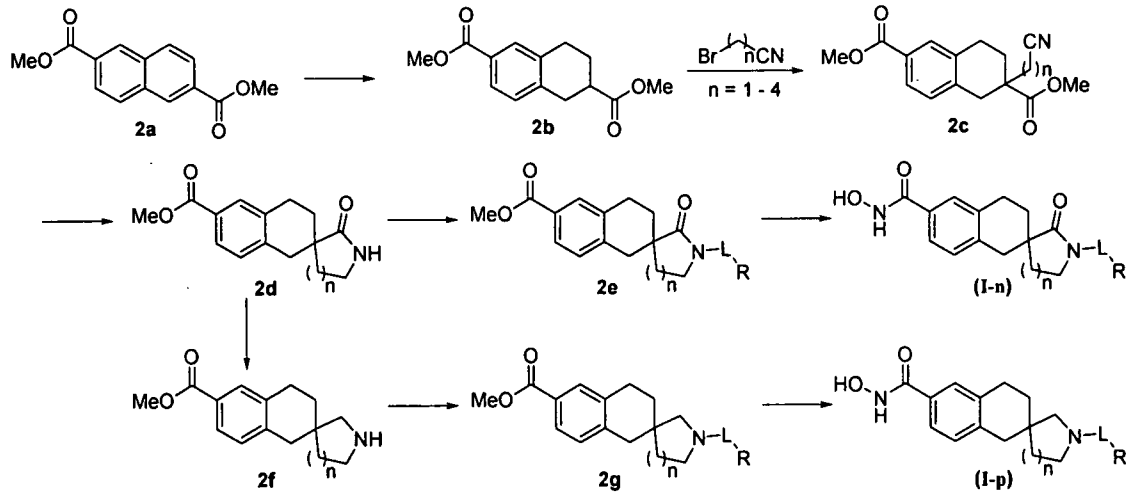
（除非在合成中指定），且不僅包含外消旋化合物，而且同樣包含個別對映異構體及/或非對映異構體。當化合物需要呈單一對映異構體或非對映異構體形式時，其可藉由立體特異性合成或藉由解析最終產物或任何適宜中間物而獲得。對最終產物、中間物或起始物質之解析可受此項技術中已知的任何適合方法影響。參見例如 E. L. Eliel, S. H. Wilen,及 L. N. Mander 之「《有機化合物之立體化學（Stereochemistry of Organic Compounds）》」（《Wiley電子期刊（Wiley-Interscience）》, 1994）。

化合物之製備

[0069] 本文中所描述之化合物可由市售起始物質製得或使用已知有機、無機及/或酶促製程合成。

[0070] 本發明化合物可以熟習有機合成技術者熟知之多種方式製備。舉例而言，式 I 化合物（例如，式 I-m、I-n、I-p、I-q、I-r 及 II-g）可使用以下所描述之方法以及合成有機化學技術中已知之合成方法或如熟習此項技術者瞭解的其變化法來合成。此等方法包含但不限於以下所描述之方法。

流程 1.式（I-n）及（I-p）之化合物之通用合成



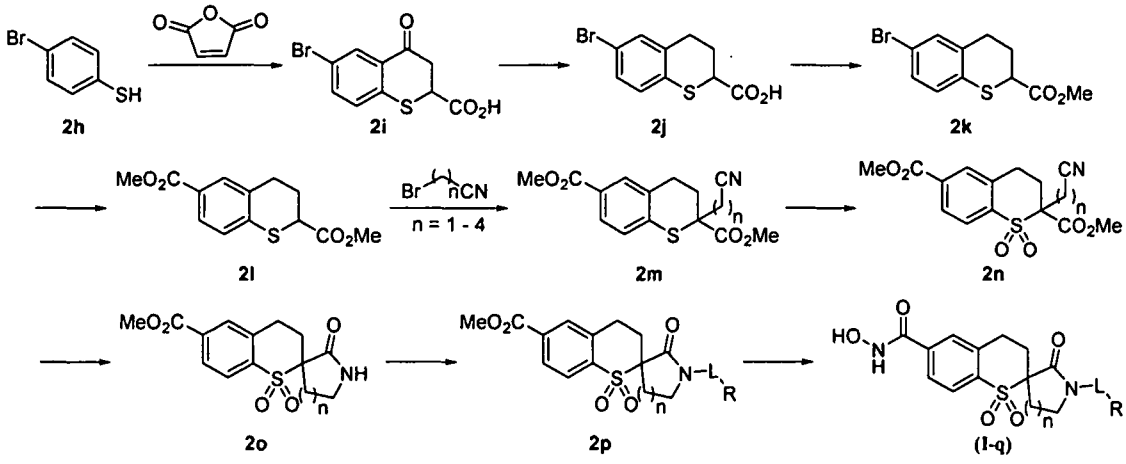
其中 L 及 R 如式（I）中所定義。

[0071] 藉由使用中間物 **2a**、**2b**、**2c**、**2d** 及 **2e** 製備式（I-n）之標靶分子的通用方式概述於通用流程 1 中。在標準條件下在鈀/碳存在下萘-2,6-二甲酸 2,6-二甲酯（**2a**）之氫化得到 **2b**。使用鹼使 **2b** 去質子化，隨後使用鹵基-腈烷化，提供中間物 **2c**。螺-內醯胺 **2d** 可藉由在氫氣（H_2）氣體及氨（NH_3）存在下用氧化鉑(IV)（PtO_2）處理 **2c** 來獲得。R-L 部分之添加可經由烷化或芳基化之標準方法達成。舉例而言，在鹼（例如氫化鈉）存在下用烷基鹵化物使 **2d** 烷化可提供中間物 **2e** 之化合物。或者，在金屬催化劑（例如碘化銅(I)（CuI））及鹼（例如碳酸銫（Cs_2CO_3））存在下，用芳基溴化物或芳基碘化物使 **2d** 芳基化亦可提供中間物 **2e** 之化合物。用羥胺及鹼（例如氫氧化鈉）處理 **2e**，提供式（I-n）化合物。

[0072] 藉由使用中間物 **2a**、**2b**、**2c**、**2d**、**2f** 及 **2g** 製備式（I-p）之標靶分子的通用方式亦概述於通用流程 1

中。螺-胺 **2f** 可藉由在標準之還原條件下用硼烷-四氫呋喃複合物處理 **2d** 來獲得。R-L 部分之添加可經由烷化、芳基化、醯化、脲形成或磺化之標準方法達成。用羥胺及鹼（例如氫氧化鈉）處理 **2g**，提供式（I-p）化合物。

流程 2.式（I-q）之碸化合物之通用合成

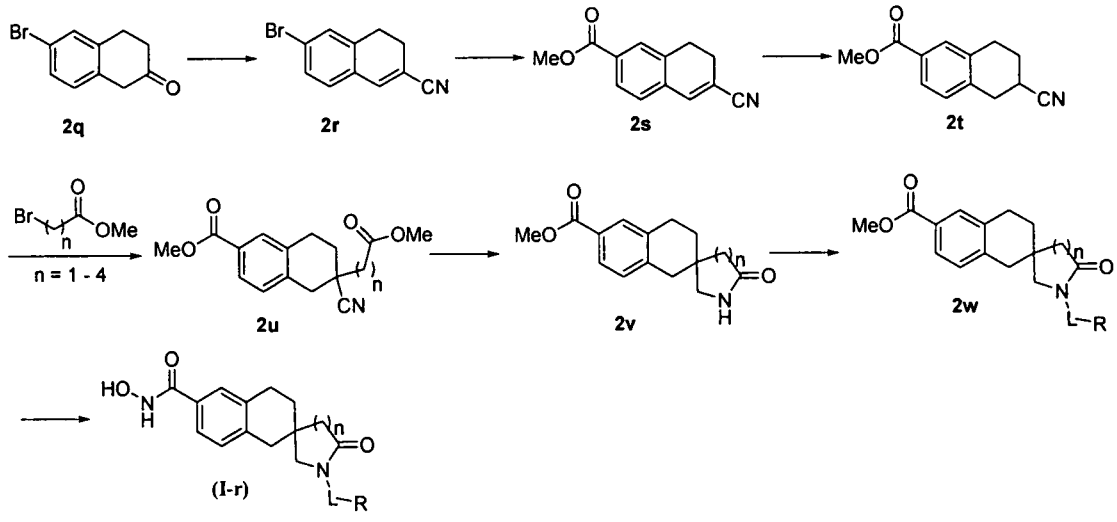


其中 L 及 R 如式（I）中所定義。

[0073] 藉由使用中間物 **2h**、**2i**、**2j**、**2k**、**2l**、**2m**、**2n**、**2o** 及 **2p** 製備式（I-q）之標靶分子之通用方式概述於通用流程 2 中。用 2,5-二氫呋喃-2,5-二酮及鹼（例如三乙胺）、隨後用氯化鋁處理 4-溴苯硫酚（**2h**）得到 **2i**。在酸（例如三氟乙酸）存在下用三乙基矽烷處理 **2i**，提供 **2j**。標準之酯化方法得到甲酯 **2k**。在金屬催化劑（例如 [1,1′-雙（二苯基膦基）二茂鐵]二氯鈀(II)（$Pd(dppf)Cl_2$））、鹼（例如三乙胺）及甲醇存在下，用一氧化碳氣體使 **2k** 羰基化，得到 **2l**。用鹼使 **2l** 去質子化，隨後用鹵基-腈烷化，提供中間物 **2m**，所述中間物在

間氯過氧苯甲酸下可易於氧化成碸 **2n**。螺-內醯胺 **2o** 可藉由在 H_2 氣體及 NH_3 存在下用 PtO_2 處理 **2n** 來獲得。R-L 部分之添加可經由烷化或芳基化之標準方法達成。舉例而言，在鹼（例如氫化鈉）存在下用烷基鹵化物使 **2o** 烷化可提供中間物 **2p** 之化合物。或者，在金屬催化劑（例如，乙酸鈀(II)（$Pd(OAc)_2$））、配位體（例如 4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃（XantPhos））及鹼（例如 Cs_2CO_3）存在下，用芳基溴化物或芳基碘化物使 **2o** 芳基化，亦可提供中間物 **2p** 之化合物。用羥胺及鹼（例如氫氧化鈉）處理 **2p**，提供式（I-q）化合物。

流程 3.式（I-r）之醯胺化合物之通用合成

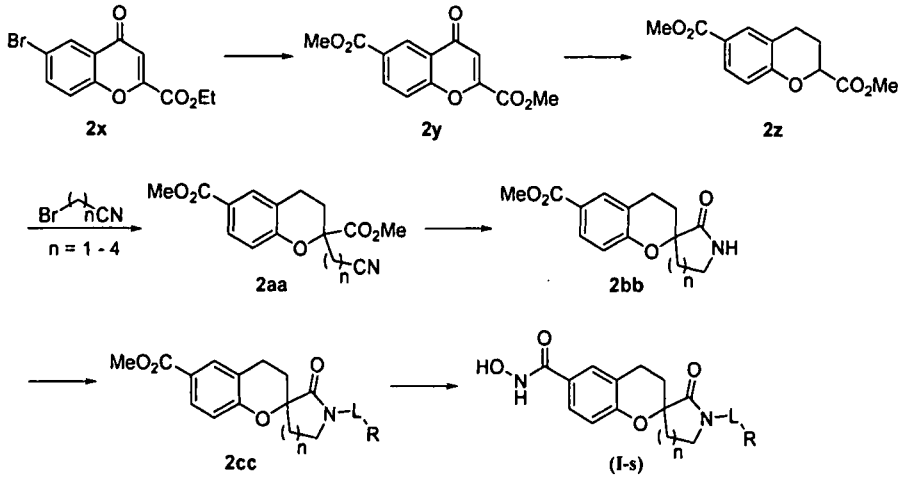


其中 L 及 R 如式（I）中所定義。

[0074] 藉由使用中間物 **2q**、**2r**、**2s**、**2t**、**2u**、**2v** 及 **2w** 製備式（I-r）之標靶分子之通用方式概述於通用流程 3 中。在二碘化鋅存在下，例如用氰化三甲基矽烷將腈添加至 6-溴-3,4-二氫萘-2(1H)-酮（**2q**），隨後例如用氯氧

化磷(V)脫水，提供 **2r**。在金屬催化劑（例如，$Pd(dppf)Cl_2$）、鹼（例如，三乙胺）及甲醇存在下，用一氧化碳氣體使 **2r** 羰基化，得到甲酯 **2s**。用鎂處理 **2s** 得到 **2t**，其可用鹼去質子化，且用鹵基-酯烷基化，以提供中間物 **2u**。螺-內醯胺 **2v** 可藉由在 H_2 氣體及 NH_3 存在下用 PtO_2 處理 **2u** 來獲得。R-L 部分之添加可經由烷化或芳基化之標準方法達成。舉例而言，在鹼（例如氫化鈉）存在下用烷基鹵化物使 **2v** 烷化可提供中間物 **2w** 之化合物。或者，在金屬催化劑（例如，乙酸銅(II)（$Cu(OAc)_2$））及鹼（例如三乙胺）存在下，用芳基硼酸偶合 **2v** 亦可提供中間物 **2w** 之化合物。用羥胺及鹼（例如氫氧化鈉）處理 **2w**，提供式（I-r）化合物。

流程 4.式（I-s）之醚化合物之通用合成

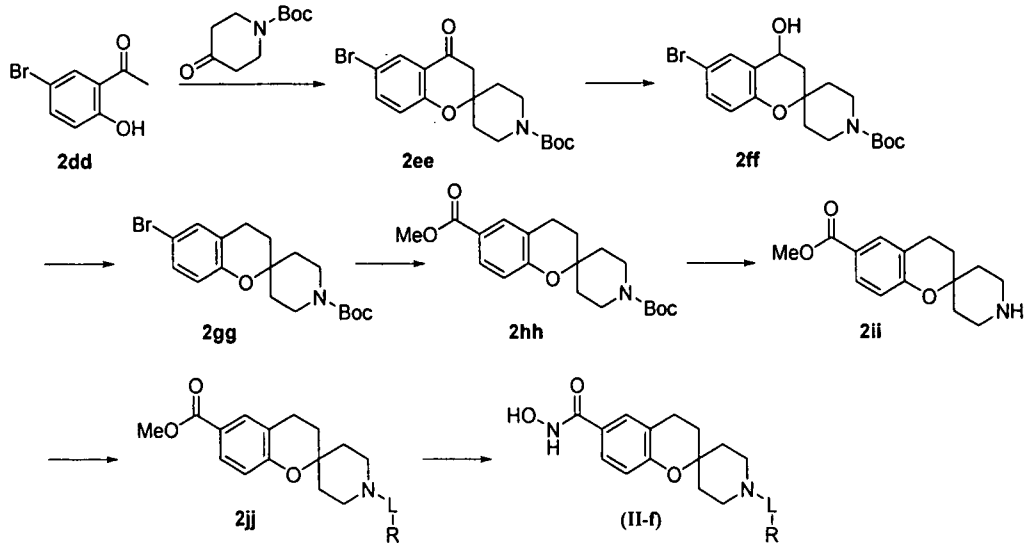


其中 L 及 R 如式（I）中所定義。

[0075] 藉由使用中間物 **2x**、**2y**、**2z**、**2aa**、**2bb** 及 **2cc** 製備式（I-s）之標靶分子之通用方式概述於通用流程

4 中。6-溴-4-側氧基-4H-哌烯-2-甲酸乙酯（**2x**）之羰基化可藉由在金屬催化劑（例如，$Pd(dppf)Cl_2$）、鹼（例如三乙胺）及甲醇存在下，用一氧化碳氣體處理來達成，以獲得甲酯 **2y**。色酮之還原，例如藉由在鈀/碳及乙酸存在下用 H_2 氣體處理，提供哌烷 **2z**。使用鹼使 **2z** 去質子化，隨後使用鹵基-腈烷化，提供中間物 **2aa**。螺-內醯胺 **2bb** 可藉由在 H_2 氣體及 NH_3 存在下用 PtO_2 處理 **2aa** 來獲得。R-L 部分之添加可經由烷化或芳基化之標準方法達成。舉例而言，在鹼（例如氫化鈉）存在下用烷基鹵化物使 **2bb** 烷化可提供中間物 **2cc** 之化合物。或者，在金屬催化劑（例如，$Pd(OAc)_2$）、配位體（例如，XantPhos）及鹼（例如，Cs_2CO_3）存在下，用芳基溴化物或芳基碘化物偶合 **2bb** 亦可提供中間物 **2cc** 之化合物。用羥胺及鹼（例如氫氧化鈉）處理 **2cc**，提供式（I-s）化合物。

流程 5.式（II-f）化合物之通用合成



其中 L 及 R 如式（II）中所定義。

[0076] 藉由使用中間物 **2dd**、**2ee**、**2ff**、**2gg**、**2hh**、**2ii** 及 **2jj** 製備式（II-f）之標靶分子之通用方式概述於通用流程 5 中。在鹼存在下用 4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯處理 1-(5-溴-2-羥基苯基)乙-1-酮（**2dd**）得到 **2ee**，其可藉由逐步地用硼氫化鈉、隨後用三乙基矽烷及三氟乙酸處理來還原，以獲得 **2gg**。**2gg** 之羰基化可藉由例如與正丁基鋰之金屬交換、隨後用氯甲酸甲酯處理來達成，以獲得甲酯 **2hh**。螺-胺 **2ii** 可藉由標準之 Boc 去保護方法易於獲得。R-L 部分之添加可經由烷化、芳基化、醯化、脲形成或磺化之標準方法達成。用羥胺及鹼（例如氫氧化鈉）處理 **2jj**，提供式（II-f）化合物。

使用所揭示化合物之方法

[0077] 本發明之另一態樣係關於一種治療有需要之個體中之與 HDAC6 調節相關之疾病的方法。所述方法涉及向需要治療與 HDAC6 調節相關之疾病或病症的患者投與有效量之式 I 或式 II 化合物。在一實施例中，所述疾病可為（但不限於）癌症、神經退化性疾病、神經發育性疾病、發炎性或自體免疫疾病、感染、代謝疾病、血液學疾病或心血管疾病。

[0078] 本發明之另一態樣係針對一種抑制 HDAC6 之方法。所述方法涉及向有需要之患者投與有效量之式 I 或式 II 化合物。

[0079] 本發明係關於能夠調節 HDAC 且尤其 HDAC6

之活性（例如，抑制）之組合物。本發明亦係關於所述化合物之治療用途。

[0080] 本發明化合物之一種治療用途為治療諸如癌症之增生疾病或病症。癌症可理解為患者內的異常或不受調節之細胞生長，且可包含但不限於肺癌、卵巢癌、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、肝細胞癌、腎癌及白血病，諸如急性骨髓白血病及急性淋巴母細胞白血病。其他癌症類型包含 T 細胞淋巴瘤（例如，皮膚 T 細胞淋巴瘤、周邊 T 細胞淋巴瘤）、霍奇金淋巴瘤（Hodgkin lymphoma）、黑素瘤及多發性骨髓瘤。在其他實施例中，治療之增生疾病或病症可包含任何癌症，在其中在周邊或腫瘤微環境或三級淋巴結構中，存在以下跡象：Treg/效應 T 細胞比或絕對 Treg 數目增加，或 T 細胞耐受性相關基因之表現增加。所述增生疾病或病症可包含但不限於：任何攜帶 Kras 突變之腫瘤（http://cancerimmunolres.aacrjournals.org/content/early/2016/02/13/2326-6066.CIR-15-0241.long）；腎細胞癌；肺癌；宮頸癌；前列腺癌；卵巢癌；頭頸癌；淋巴瘤；結腸直腸癌；非小細胞肺癌；乳癌（Gobert, M. 等人. (2009)《癌症研究》69, 2000-2009）；及膀胱癌。

[0081] 本發明化合物之一種治療用途為治療神經疾病或病症或神經退化。神經病症理解為神經系統（例如腦及脊髓）之病症。神經病症或神經退化性疾病可包含但不限於癲癇、注意力不足症（ADD）、阿茲海默氏病、帕金森氏病、亨廷頓氏病、肌肉萎縮性側索硬化、脊髓性肌萎

縮、原發性震顫、由組織損傷引起之中樞神經系統創傷、氧化應激誘導之神經元或軸突退化及多發性硬化。

[0082] 本發明化合物之另一治療用途為治療神經發育性病症。神經發育性病症可包含但不限於雷特症候群（Rett syndrome）、智力障礙、智力與發育障礙、泛自閉症障礙、胎兒酒精症候群、發育協調病症、刻板型活動病症、妥瑞症候群（Tourette syndrome）、腦麻痹、X 脆折症候群、注意力不足過動症及孟德爾森氏症候群（Mendelsohnn's syndrome）。

[0083] 本發明化合物之另一治療用途為亦至發炎性疾病或病症。發炎可理解為宿主對初始損傷或感染之回應。發炎之症狀可包含但不限於發紅、腫脹、疼痛、發熱及功能缺失。發炎可能由促炎性細胞因子（諸如 IL-1β）之上調及 FOXP3 轉錄因子之表現增加導致。在一些實施例中，發炎性疾病包含纖維化或纖維化疾病。纖維化疾病之類型包含但不限於肺纖維化或肺部纖維化；肝纖維化；心臟纖維化；縱隔纖維化；腹膜後腔纖維化；骨髓纖維化；皮膚纖維化；及硬皮病或全身性硬化症。

[0084] 本發明化合物之另一治療用途為亦治療自體免疫疾病或病症。自體免疫病症理解為其中宿主之自身免疫系統響應宿主身體中天然存在之組織及物質的病症。自體免疫疾病可包含但不限於類風濕性關節炎、克羅恩氏病（Crohn's disease）、1 型糖尿病、全身性幼年特發性關節炎、發炎性腸道疾病、同種異體移植、濕疹、牛皮癬、

特發性血小板減少性紫癜、自體免疫血小板減少症、獲得性免疫血小板減少症、自體免疫嗜中性球減少症、自體免疫溶血性貧血、小病毒 B19 相關之紅血球發育不全、獲得性抗因子 VIII 自體免疫、獲得性馮威里氏病（acquired von Willebrand disease）、單株球蛋白症、再生不全性貧血、純紅血球發育不全、戴-布二氏貧血（Diamond-Blackfan anemia）、新生兒溶血性疾病、免疫介導之血小板輸注無效、溶血性尿毒症症候群、伊凡氏症候群（Evan's syndrome）、格林-巴利症候群（Guillain-Barre syndrome）、慢性脫髓鞘多神經根神經病、副蛋白血症性 IgM 脫髓鞘多發性神經病變、朗伯-伊頓重肌無力症候群（Lamber-Eaton myasthenic syndrome）、重症肌無力、多灶性運動神經病變、僵人症候群、副腫瘤腦脊髓炎、具有抗 Hu 抗體之感覺神經病變、脊髓炎、自體免疫糖尿病神經病變、急性特發性神經病變、中毒性表皮壞死溶解、壞疽、肉芽腫、尋常天疱瘡、大皰性類天疱瘡、白斑病、硬皮病、原子性皮炎、全身性及彌漫性硬化、原發性膽汁性肝硬化、乳糜瀉、疱疹樣皮炎、隱源性致肝硬化、反應性關節炎、橋本氏甲狀腺炎（Hashimoto's thryroiditis）、韋格納氏肉芽腫病（Wegner's granulomatosis）、micropolyarterits、丘-施症候群（Churg-Strauss syndrome）、I 型及 II 型自體免疫多腺體症候群、線性 IgA 疾病、獲得性大皰性表皮鬆懈、結節紅斑、妊娠性類天疱瘡、瘢痕性類天疱瘡、自發性混合冷球蛋白血症、小

兒慢性大皰性疾病、古巴士德氏症候群（Goodpasture's syndrome）、硬化性膽管炎、僵直性脊椎炎、黑奇特症候群（Bechet's syndrome）、顳動脈炎、高安氏動脈炎（Takayasu's arteritis）、自體免疫蕁麻疹及川崎氏病（Kawasaki's disease）。

[0085] 本發明化合物之另一治療用途為亦治療感染性疾病或病症。感染或感染性疾病由外來病原體之侵襲導致。感染可能由例如細菌、真菌或病毒導致。細菌感染包含但不限於鏈球菌感染、分支桿菌感染、芽孢桿菌感染、沙門氏菌感染、弧菌感染、螺旋菌感染及奈瑟氏菌感染。病毒感染包含但不限於疱疹病毒感染、肝炎病毒感染、西尼羅河病毒感染、黃病毒感染、流感病毒感染、鼻病毒感染、乳突狀瘤病毒感染、副黏液病毒感染、副流感病毒感染及反轉錄病毒感染。在特定實施例中，本發明化合物適用於治療導致發炎性細胞因子爆發之感染。所述感染之非限制性實例包含埃博拉（Ebola）及其他病毒性出血熱致病病毒及瘧疾。

[0086] 本發明化合物之另一治療用途為亦治療及/或預防過敏及與過敏相關之非吾人所樂見免疫反應。過敏及相關病狀之非限制性清單包含花粉過敏（例如，日本雪松花粉（Japanese Cedar Pollen））、黴菌過敏、食物過敏（包含但不限於花生、樹堅果、牛奶、大豆、麩質及蛋過敏）、動物過敏（例如，對狗、貓、兔過敏）、塵蟎過敏、異位性皮炎、過敏性鼻炎、過敏性耳炎、過敏性哮

喘、乾眼、眼過敏、過敏性蕁麻疹、接觸性皮炎、過敏反應、嗜伊紅血球性食道炎。

[0087] 本發明化合物之又一治療用途為亦治療代謝疾病或病症。代謝疾病可表徵為個體儲存能量方式之異常。代謝失調可包含但不限於代謝症候群、糖尿病、肥胖、高血壓、非酒精性脂肪肝病及心臟衰竭。

[0088] 本發明化合物之又一治療用途為亦治療血液學病症。血液學疾病主要影響血液。血液學病症可包含但不限於貧血、多發性骨髓瘤、淋巴瘤及白血病。

[0089] 本發明化合物之又一治療用途為亦預防及/或治療移植排斥。經移植之組織包含（但不限於）整個器官，諸如腎臟、肝臟、心臟、肺；器官組分，諸如皮膚移植物及眼角膜；及細胞懸浮液，諸如骨髓細胞及自骨髓或循環血液及全血輸血選擇及擴增之細胞之培養物。

[0090] 本發明化合物之又一治療用途為亦治療心血管疾病或病症。心血管疾病影響患者之心臟及血管。例示性病狀包含但不限於心血管壓力、壓力過載、慢性缺血、梗塞-再灌注損傷、高血壓、腦動脈閉塞後之腦梗塞、動脈粥樣硬化、周邊動脈疾病、心肥大、心律不整、中風及心臟衰竭。

[0091] 本發明化合物之另一治療用途為用於淨化HIV+患者中之潛在感染之記憶 CD4+ T 細胞的儲層（Matalon, 等人,《分子醫學（Mol Med.）》2011; 17(5-6): 466-472）。

[0092] 所揭示化合物可以有效量投與以治療或預防個體中之病症及/或預防其罹患。

[0093] 本發明之另一態樣係關於一種式 I 或式 II 化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體或互變異構體，以用於治療或預防與 HDAC6 調節相關之疾病。在一些實施例中，疾病為癌症、神經退化性疾病、神經發育性病症、發炎性或自體免疫疾病、感染、代謝疾病、血液學疾病或心血管疾病。在一些實施例中，化合物抑制組蛋白脫乙醯基酶。在另一實施例中，化合物抑制鋅依賴性組蛋白脫乙醯基酶。在另一實施例中，化合物抑制 HDAC6 同功酶鋅依賴性組蛋白脫乙醯基酶。

[0094] 在另一態樣中，本發明係關於式（I）或式（II）化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體或互變異構體之用途，其用於製造用於治療或預防與 HDAC6 調節相關之疾病之藥劑。在一些實施例中，疾病為癌症、神經退化性疾病、神經發育性病症、發炎性或自體免疫疾病、感染、代謝疾病、血液學疾病或心血管疾病。在一些實施例中，化合物抑制組蛋白脫乙醯基酶。在另一實施例中，化合物抑制鋅依賴性組蛋白脫乙醯基酶。在另一實施例中，化合物抑制 HDAC6 同功酶鋅依賴性組蛋白脫乙醯基酶。

[0095] 在一些實施例中，癌症為黑素瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、周邊 T 細胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、多發性骨

髓瘤、白血病、肺癌、卵巢癌、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、肝細胞癌或腎癌。在其他實施例中，神經退化性疾病為阿茲海默氏病、亨廷頓氏病、帕金森氏病、肌肉萎縮性側索硬化或脊髓性肌萎縮。在其他實施例中，神經發育性病症為雷特症候群。在又其他實施例中，發炎性或自體免疫疾病為類風濕性關節炎、脊椎性關節炎、牛皮癬性關節炎、牛皮癬、多發性硬化、全身性紅斑性狼瘡症、發炎性腸道疾病、移植物抗宿主疾病、移植排斥或纖維化疾病。

[0096] 所揭示化合物之投與可經由治療劑之任何投與模式實現。此等模式包含全身性或局部投與，諸如經口、經鼻、非經腸、經皮、皮下、經陰道、經頰、經直腸或局部投與模式。

[0097] 視預期投與模式而定，所揭示組合物可呈固體、半固體或液體劑型，諸如可注射劑、錠劑、栓劑、丸劑、時間釋放膠囊、酏劑、酊劑、乳劑、糖漿、散劑、液體、懸浮液或其類似形式，有時在單位劑型中且與習知醫藥實踐一致。類似地，其亦可以靜脈內（團注及輸注兩者）、腹膜內、皮下或肌肉內形式投與，所有使用形式均為熟習醫藥技術者所熟知。

[0098] 例示性醫藥組合物為包括本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑之錠劑及明膠膠囊，所述醫藥學上可接受之載劑諸如 a）稀釋劑，例如純化水，三甘油酯油，諸如氫化或部分氫化之植物油或其混合物、玉米油、橄欖油、葵花油、紅花油、魚油（諸如 EPA 或 DHA）或其酯

或三甘油酯或其混合物、ω-3 脂肪酸或其衍生物，乳糖，右旋糖，蔗糖，甘露糖醇，山梨糖醇，纖維素，鈉，糖精，葡萄糖及/或甘胺酸；b）潤滑劑，例如二氧化矽、滑石、硬脂酸、其鎂鹽或鈣鹽、油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及/或聚乙二醇；對於錠劑亦如此；c）黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃蓍、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、碳酸鎂、天然糖類（諸如葡萄糖或β乳糖）、玉米甜味劑、天然及合成樹膠（諸如阿拉伯膠、黃蓍或褐藻酸鈉）、蠟及/或聚乙烯吡咯啶酮（必要時）；d）崩解劑，例如澱粉、瓊脂、甲基纖維素、膨潤土、三仙膠、褐藻酸或其鈉鹽或起泡混合物；e）吸收劑、著色劑、調味劑及甜味劑；f）乳化劑或分散劑，諸如 Tween 80、Labrasol、HPMC、DOSS、caproyl 909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul、MCM、capmul PG-12、captex 355、gelucire、維生素 E TGPS 或其他可接受乳化劑；及/或 g）增強化合物吸收之劑，諸如環糊精、羥丙基-環糊精、PEG400、PEG200。

[0099] 液體，尤其可注射組合物可例如藉由溶解、分散等製備。舉例而言，將所揭示化合物溶解於醫藥學上可接受之溶劑（諸如水、鹽水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇及其類似物）中或與其混合，從而形成可注射等張溶液或懸浮液。諸如白蛋白、乳糜微粒粒子或血清蛋白之蛋白質可用於溶解所揭示化合物。

[0100] 所揭示化合物亦可調配為可自脂肪乳劑或懸浮液製備；使用聚伸烷基二醇（諸如丙二醇）作為載劑之栓劑。

[0101] 所揭示化合物亦可以脂質體遞送系統，諸如單層小微脂粒、單層大微脂粒及多層微脂粒形式投與。脂質體可由多種磷脂（含有膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼）形成。在一些實施例中，脂質組分之膜與藥物之水溶液水合以形成膠囊封裝藥物之脂質層，如美國專利第5,262,564號中所描述。

[0102] 所揭示化合物亦可藉由使用與所揭示化合物偶合之單株抗體作為個別載劑來遞送。所揭示化合物亦可與作為靶向藥物載劑之可溶性聚合物偶合。所述聚合物可包含經軟脂醯基殘基取代之聚乙烯吡咯啶酮、哌喃共聚物、聚羥基丙基甲基丙烯醯胺-酚、聚羥基乙基天冬胺醯基醯胺酚或聚乙烯氧聚離胺酸。此外，所揭示化合物可與一類適用於實現藥物之控制釋放之生物可降解聚合物偶合，所述聚合物例如聚乳酸、聚ε己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩性嵌段共聚物。在一個實施例中，所揭示化合物不共價結合至例如聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯之聚合物。

[0103] 非經腸可注射投與通常用於皮下、肌肉內或靜脈內注射及輸注。可以習知形式製備可注射劑，呈適用於在注射前溶解於液體中之液體溶液或懸浮液或固體形

式。

[0104] 本發明之另一態樣係關於一種包括式 I 或式 II 化合物及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。醫藥學上可接受之載劑可進一步包含賦形劑、稀釋劑或界面活性劑。

[0105] 組合物可分別根據習知混合、成粒或塗佈方法製備，且本發明醫藥組合物可含有以重量或體積計約 0.1%至約 99%、約 5%至約 90%或約 1%至約 20%之所揭示化合物。

[0106] 利用所揭示化合物之給藥方案根據多種因素來選擇，所述因素包含患者之類型、物種、年齡、體重、性別及醫學病狀；待治療病狀之嚴重程度；投與途徑；患者之腎或肝功能；及所採用之特定所揭示化合物。熟習此項技術之一般醫師或獸醫可容易地確定及開立用於預防、對抗或阻止病狀進展所需之藥物的有效量。

[0107] 當用於所指示之作用時，所揭示化合物之有效劑量在如治療病狀所需之約 0.5 mg 至約 5000 mg 所揭示化合物範圍內。用於活體內或活體外使用之組合物可含有約 0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500 或 5000 mg 之所揭示化合物，或在劑量清單中之一種量至另一種量範圍內。在一個實施例中，組合物呈可劃分之錠劑形式。

[0108] 不希望受任何特定理論束縛，本發明化合物可經由結合至化合物之芳環之異羥肟酸基藉由與蛋白質活

性位點中之鋅（Zn^{2+}）離子相互作用來抑制諸如 HDAC6 的 HDAC。結合可防止鋅離子與其天然受質相互作用，因此抑制酶。

實例

[0109] 藉由以下實例及合成流程進一步說明本發明，其不應理解為在範疇或精神中將本發明限於本文所描述之特定程序。應理解，所提供之實例用以說明某些實施例，而不意欲限制本發明之範疇。應進一步理解，可採用多種其他實施例、變體及其等效形式，熟習此項技術者可在不偏離本發明之精神及/或隨附申請專利範圍之範疇的情況下想到所述其他實施例、變體及其等效形式。

[0110] 與 HDAC 酶、尤其 HDAC6 之其他抑制劑相比較，本發明包含許多獨特之特徵及優勢。舉例而言本發明提供獨特類別之式 I 或式 II 之小分子治療劑。化合物藉由使用 HDAC 配位體-蛋白質複合物之晶體結構資訊以及先進計算化學工具設計。此等技術引起新穎化學架構之發展，其經反覆改良以優化配位體與受體之間的已知為效力所需之關鍵識別特徵。

[0111] 以下實例中及本文中他處所用之定義為：

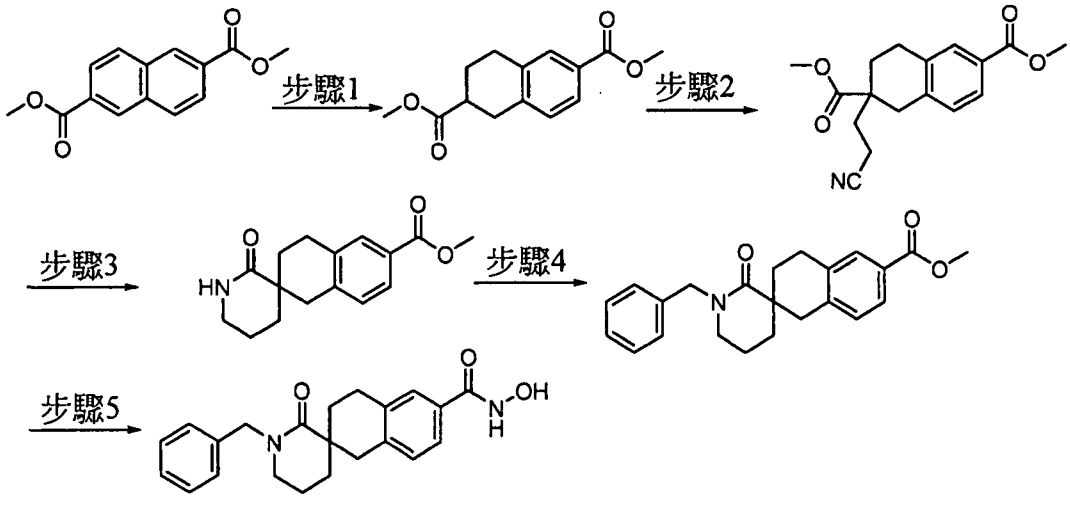
AcOH	乙酸
$AlCl_3$	氯化鋁
CH_2Cl_2	氯化甲烷，二氯甲烷
CH_3CN	乙腈

CO（g）	一氧化碳氣體
CH_3I	碘甲烷
CO_2	二氧化碳
Cs_2CO_3	碳酸銫
$Cu(OAc)_2$	乙酸銅(II)
CuI	碘化銅(I)
CuBr	溴化銅(I)
DCE 1,2-	二氯乙烷
DMA	二甲基乙醯胺
DIEA	二異丙基乙胺
DMC	氯化 2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎓
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
Et_3N	三乙胺
Et_2O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小時
H_2（g）	氫氣（氣體）
H_2O	水
HBTU	*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(1*H*-苯并三唑-1-基)六氟磷酸金尿
HCl	鹽酸
K_2CO_3	碳酸鉀
K_3PO_4	磷酸三鉀

LDA	二異丙胺基鋰
m-CPBA	3-氯過苯甲酸
MeOH	甲醇
$MgSO_4$	硫酸鎂
min	分鐘
$NaBH(OAc)_3$	三乙醯氧基硼氫化鈉
Na_2CO_3	碳酸鈉
Na_2SO_4	硫酸鈉
NH_4Cl	氯化銨
NH_4HCO_3	碳酸氫銨
NaH	氫化鈉
$NaHCO_3$	碳酸氫鈉
NH_3	氨
NaI	碘化鈉
NaOH	氫氧化鈉
NH_2OH	羥胺
NMM	4-甲基嗎啉
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1pp 雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)-二氯甲烷加合物
$Pd(OAc)_2$	乙酸鈀(II)
$Pd_2(dba)_3$	參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)
$POCl_3$	氯氧化磷(V)
PtO_2	氧化鉑(IV)

PTSA	對甲苯磺酸單水合物
RuPhos	2-二環己基膦基-2′,6′-二異丙氧基聯苯
RuPhos Pd G2	氯(2-二環己基膦基-2′,6′-二異丙氧基-1,1′-聯苯)[2-(2′-胺基-1,1′-聯苯)]鈀(II)
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMSCN	氰化三甲基矽烷
XantPhos	4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃
ZnI_2	二碘化鋅

實例 1 -製備 1'-苄基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-176）



***步驟-1*：1,2,3,4-四氫萘-2,6-二甲酸二甲酯**

[0112] 將異丙醇（1.2 L）中之萘-2,6-二甲酸 2,6-二甲酯（50 g，204.71 mmol，1 當量）、鈀/碳（9.5g）及乙酸（5 g，83.26 mmol，0.41 當量）置入 2 L 壓力槽反應器中。引入氫氣氣體（50 atm）。在 40℃下攪拌所得溶液 2

天。濾出固體。用 2×200 mL CH_2Cl_2 及 2×200 mL MeOH 洗滌濾餅。在真空下濃縮經合併濾液。用 300 mL EtOAc 溶解殘餘物。使用 Na_2CO_3 水溶液將 pH 值調至 8。將有機層用 3×100 mL H_2O 洗滌且經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到 40 g（79%產率）呈白色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 249 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：2-(2-氰基乙基)-1,2,3,4-四氫萘-2,6-二甲酸二甲酯**

[0113] 將 THF（50 mL，1 當量）中之 1,2,3,4-四氫萘-2,6-二甲酸二甲酯（6 g，24.17 mmol，1 當量）置入用 N_2 淨化且維持之 500 mL 3 頸圓底燒瓶中。將溶液冷卻至 -78℃ 且將 LDA（2M 於 THF/己烷中，24.2 mL，2 當量）逐滴添加至攪拌溶液中。30 分鐘後，在 -78℃ 下添加 3-溴丙腈（4.8 g，35.83 mmol，1.5 當量）。再攪拌所得溶液 2 小時。隨後藉由添加 30 mL NH_4Cl 淬滅反應物。用 3×20 mL EtOAc 萃取所得溶液。將經合併萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由正相矽膠層析用 EtOAc/石油醚（1/1）純化殘餘物。濃縮所收集之溶離份，得到 1.6 g（22%產率）呈白色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 302 $[M+H]^+$。

***步驟-3*：2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯**

[0114] 將 MeOH（50 mL）中之 2-(2-氰基乙基)-

1,2,3,4-四氫萘-2,6-二甲酸二甲酯（1.6 g，5.31 mmol，1當量）、PtO_2（0.4g）及 NH_3/MeOH（8 mL）置入 250 mL 3 頸圓底燒瓶中。將 H_2（g）引入以上混合物中，且在室溫下在 H_2 大氣壓下攪拌所得混合物 16 小時。過濾出固體且在真空下濃縮濾液。藉由自 EtOAc 再結晶純化粗產物。此提供 1 g（69%產率）呈灰白色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 274 $[M+H]^+$。

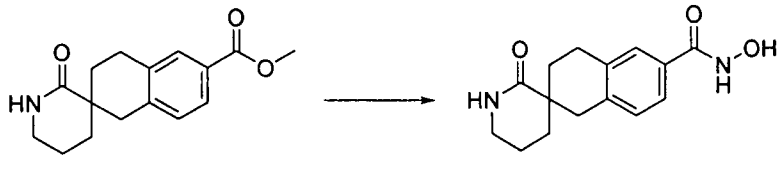
***步驟-4*：1'-苄基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯**

[0115] 將 DMF（5 mL，1 當量）中之 2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯（100 mg，0.37 mmol，1 當量）置入 100 mL 圓底燒瓶中。在冰-水浴中將所得混合物冷卻至 0℃。添加 NaH（60%分散液於油中，29.3 mg，1.22 mmol，3 當量），且在 0℃攪拌混合物 30 分鐘。隨後將(溴甲基)苯（68.4 mg，0.40 mmol，1.1 當量）添加至反應物中。在室溫下攪拌所得混合物 1 小時。隨後將反應物藉由添加 10 mL 水來淬滅且用 3×10 mL EtOAc 萃取。將經合併有機物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到 120 mg（90%產率）呈黃色固體狀之標題化合物。MS: (ES, m/z): 364$[M+H]^+$。

***步驟-5*：1'-苄基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺**

[0116] 將 1'-苄基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯（120 mg，0.33 mmol，1 當量）、THF/MeOH（4:1，2 mL）、NH_2OH（50%於水中，326.7 mg，30 當量）及 1N NaOH 水溶液（26.4 mg，2 當量）置入 50 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 1 小時。用 1N HCl 水溶液將溶液之 pH 值調至 6。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：Waters HSS C18，2.1×50 mm，1.8 μm；移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；流動速率：0.7 mL/min；梯度：2.0 分鐘內 5% B 至 95% B，保持 0.6 分鐘；偵測器：UV 254 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 18.1 mg（15%產率）呈粉紅色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.09 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46-7.48 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.14-7.16 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.15-3.25 (m, 3H), 2.70-2.80 (m, 3H), 2.08-2.18 (m, 1H), 1.74-1.77 (m, 3H), 1.58-1.61 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 365[M+H]$^+$。

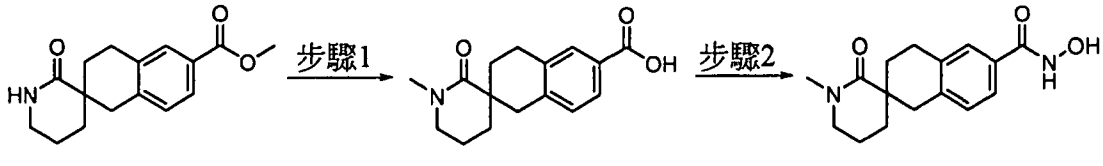
實例 2 -製備 N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-177）



[0117] 將 2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-

甲酸甲酯（70mg，0.26mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，1.5mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，0.51mL，2 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.51mL，30 當量）置入 8 mL 小瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 3 小時。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：Sunfire C18，19×150，5 μm；移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；流動速率：25 mL/min；梯度：6 分鐘內 5% B 至 52% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 39.2 mg（56%產率）呈灰白色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.08 (br s, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 7.13-7.12 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 3H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.08-2.00 (m,1H), 1.70-1.66 (m, 3H), 1.59-1.58 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 275 $[M+H]^+$。

實例 3 -製備 N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-178）



***步驟-1*：1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸**

[0118] 將 2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯（100 mg，0.37 mmol，1 當量）於 DMF（4

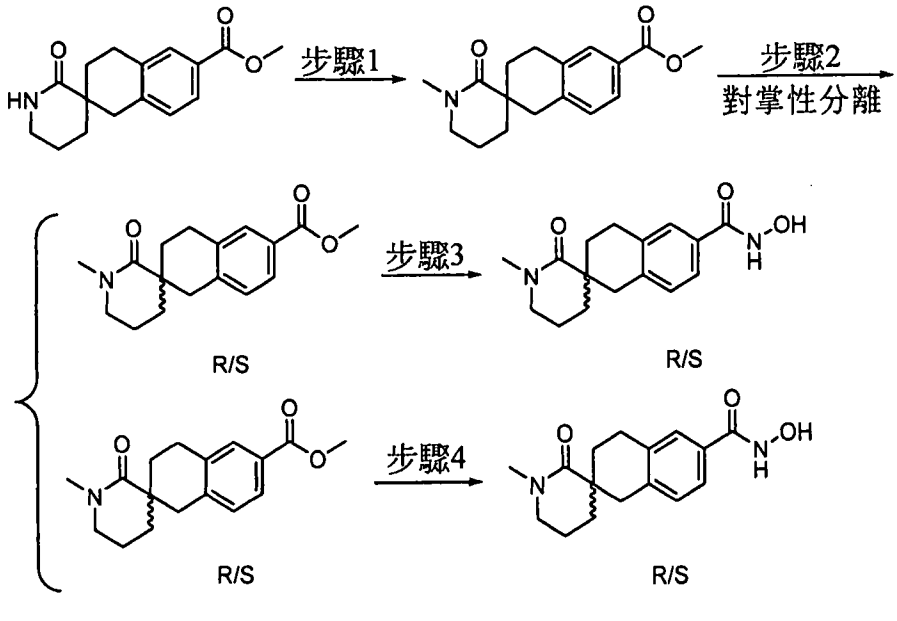
mL）中之溶液置入 8 mL 小瓶中。然後在 0℃下歷經 10 分鐘逐份添加 NaH（60%分散液於油中，44 mg，1.83 mmol，3 當量）。向此添加 CH_3I（104 mg，0.73 mmol，2 當量）。在室溫下攪拌所得混合物 18 小時。隨後在 0℃下藉由添加 10 mL NH_4Cl（水溶液）淬滅反應物。用 2×20 mL EtOAc 萃取所得溶液。合併水層且用 1N HCl 水溶液將溶液之 pH 值調至 4。將所得溶液用 3×30 mL CH_2Cl_2 萃取，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到 137.6 mg（粗）呈淡黃色油狀之標題化合物，其不經純化即用於下一步驟中。MS: (ES, *m/z*): 274 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺**

[0119] 將 1'甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸（135 mg，0.49 mmol，1 當量）於 DMA（3 mL）中之溶液置入 8 mL 小瓶中。然後在 0℃下歷經 10 分鐘添加氯甲酸異丙酯（311 mg，2.47 mmol，5 當量）及 NMM（250 mg，2.47 mmol，5 當量）向此添加 $NH_2OH•HCl$（173 mg，2.47 mmol，5 當量）於 DMA（1.5 mL）中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液 18 小時。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：Sunfire C18，5 μm，19×100 mm；移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；流動速率：25 mL/min；梯

度：6分鐘內5% B至52% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到46.4 mg（33%產率）呈灰白色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.08 (br s, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.12-7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.79-2.69 (m, 2H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.79-1.78 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 289 $[M+H]^+$。

實例 4 -製備(R)-N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-179）及(S)-N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-180）



***步驟-1*：1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯**

[0120] 將 2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-

甲酸甲酯（100 mg，0.37 mmol，1 當量）於 DMF（4 mL）中之溶液置入 8 mL 小瓶中。然後在 0℃下歷經 10 分鐘逐份添加 NaH（60%分散液於油中，44 mg，1.83 mmol，3 當量）。向此添加 CH_3I（104 mg，0.73 mmol，2 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 18 小時。隨後藉由添加 10 mL NH_4Cl（水溶液）淬滅反應物。用 3×30 mL CH_2Cl_2 萃取所得溶液。將有機層合併，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮，提供 137.6 mg（粗）呈淡黃色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 288 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：對掌性分離外消旋體以獲得(R)-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯及(S)-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯**

[0121] 1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯（137.6 mg，47.9 mmol，1 當量）之外消旋體藉由製備型 SFC 在以下條件下純化：管柱：Chiralpak IC 2×25 cm，5 μm；移動相 A：己烷，移動相 B：EtOH；流動速率：18 mL/min；梯度：26 分鐘內 25% B；偵測器：UV 254 nm,220 nm。將第一峰（Rt 18.65 min）收集且濃縮，得到 60 mg 黃色固體，其指定為 1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯之 R 異構體。MS: (ES, *m/z*): 288 $[M+H]^+$。將第二峰（Rt 22.25 min）收集且濃縮，得到 40 mg 黃色固體，其指定為 1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲

酯之 S 異構體。MS: (ES, *m/z*): 288 $[M+H]^+$。

***步驟-3*：(R)-N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺**

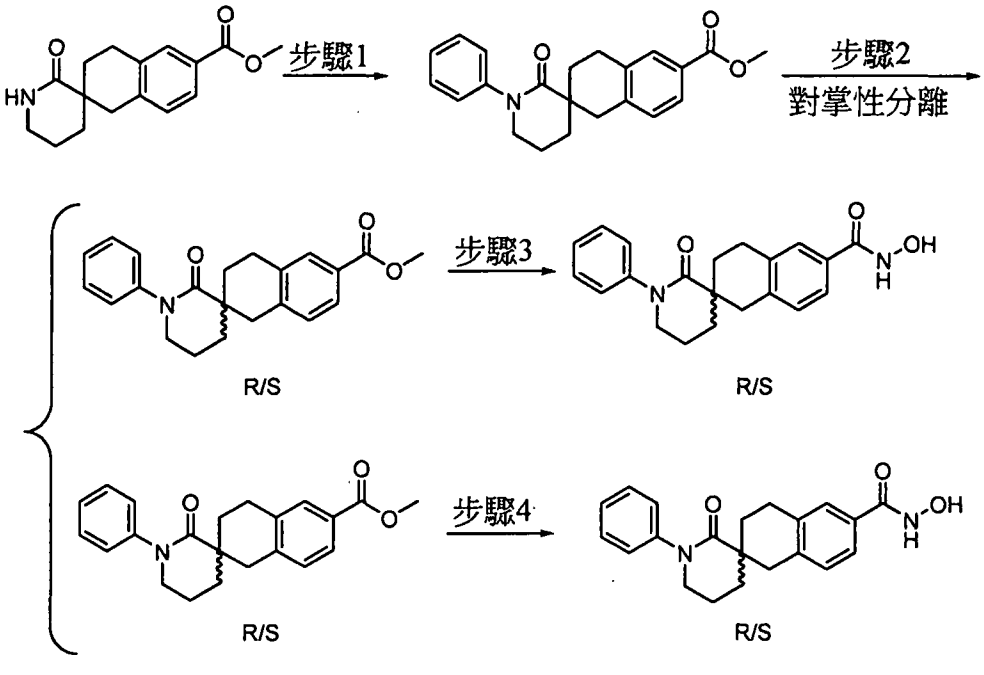
[0122] 將如以上所描述指定為(R)-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯之來自步驟 2 的第一溶離異構體（60 mg，0.21 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，1.5 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，0.41 mL，30 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.42 mL，2 當量）置入 8 mL 小瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 2 小時。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：XBridge 製備型 C18 OBD，19×150 mm，5 μm；移動相 A：水/0.1%甲酸，移動相 B：CH_3CN/0.1%甲酸；流動速率：20 mL/min；梯度：8 分鐘內 5% B 至 40% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 38.7 mg（64%產率）呈灰白色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.08 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.83-2.2.79 (m, 3H), 2.78-2.76 (m, 2H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 289 $[M+H]^+$。

***步驟-4*：(S)-N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘**

-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺

[0123] 將如以上所描述指定為(S)-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯之來自步驟 2 的第二溶離異構體（40 mg，0.14 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，1.5 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，0.27 mL，30 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.29 mL，2 當量）置入 8 mL 小瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 2 小時。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：XBridge 製備型 C18 OBD，19×150 mm，5 μm，移動相 A：水/0.1%甲酸，移動相 B：CH_3CN/0.1%甲酸；流動速率：20 mL/min；梯度：8 分鐘內 5% B 至 40% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 33.7 mg（84%產率）呈灰白色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.06 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.10-7.08 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 2H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.81-2.61 (m, 6H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 289 $[M+H]^+$。

實例 5 -製備(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-181）及(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-182）



***步驟-1*：2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯**

[0124] 將 DMSO（8 mL）中之 2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯（500 mg，1.83 mmol，1 當量）、碘苯（448 mg，2.20 mmol，1.2 當量）、CuI（70 mg，0.37 mmol，0.2 當量）、Cs_2CO_3（1.78 g，5.46 mmol，3 當量）及甲基[2-(甲胺基)乙基]胺（65 mg，0.74 mmol，0.4 當量）置入 25 mL 圓底燒瓶中。在 130℃下將所得混合物攪拌隔夜。隨後將反應物藉由添加 20 mL 水淬滅，用 3×50 mL CH_2Cl_2 萃取，用 100 mL 鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由正相矽膠管柱層析用 EtOAc/石油醚（1:5）純化殘餘物。在真空下濃縮所收集之溶離份，得到 150 mg（23%產率）呈灰白色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 350 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：對掌性分離(R)-2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯及(S)-2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯**

[0125] 藉由對掌性 HPLC 在以下條件下純化外消旋體：管柱：CHIRALPAK IC 2×25 cm，5 μm；移動相 A：己烷，移動相 B：EtOH；流動速率：15 mL/min；梯度：21 分鐘內 50% B 至 50% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。將第一溶離異構體（Rt 12.37 min）收集且在真空下濃縮，得到 55 mg（37%產率）灰白色固體，其指定為 2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯之 R 異構體。MS: (ES, *m/z*): 350 $[M+H]^+$。將第二溶離異構體（Rt 15.78 min）收集且在真空下濃縮，得到 48 mg（32%產率）灰白色固體，其指定為 2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯之 S 異構體。MS: (ES, *m/z*): 350 $[M+H]^+$。

***步驟-3*：(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺**

[0126] 將如以上所描述指定為(R)-2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯之來自步驟 2 的第一溶離異構體（55 mg，0.16 mmol，1 當量）、THF/MeOH（4:1，3 ml）、NH_2OH（50%於 H_2O 中，1560 mg，30.56 mmol，150 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.3 mL，2 當量）置入 25 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 2 小時。

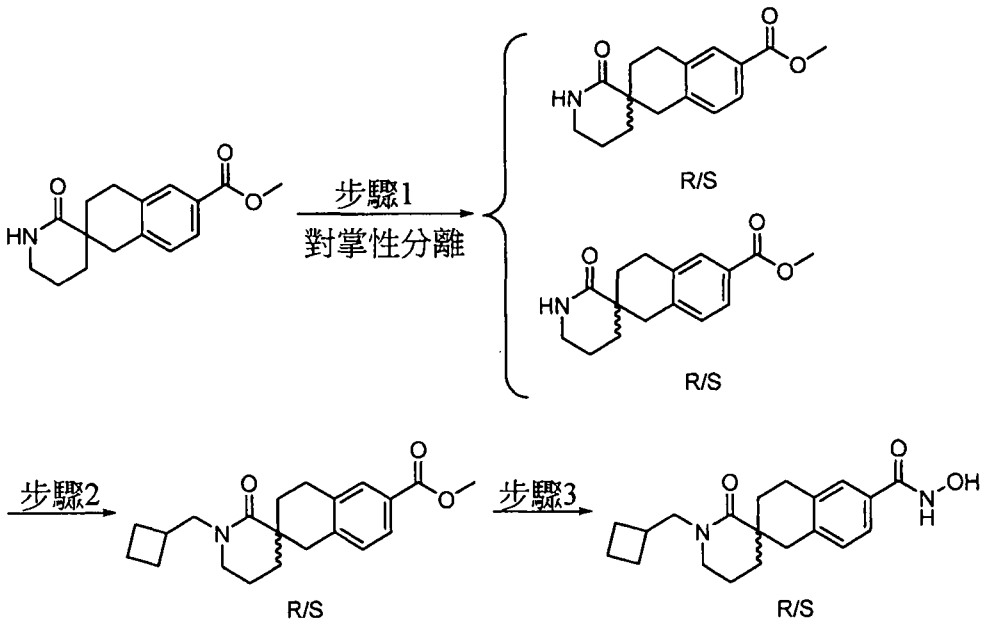
過濾出固體，且藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：XBridge 製備型 C18 OBD，5 μm，19×150 mm；移動相 A：水/0.01% NH_4HCO_3，移動相 B：CH_3CN；梯度：6 分鐘內 15% B 至 60% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 38.6 mg（70%產率）呈灰白色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 10.56 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.52-7.47 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.16-7.14 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.66-3.62 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.19-3.14 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.88-2.73 (m, 3H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.96-1.70 (m, 5H)。MS: (ES, *m/z*): 351 $[M+H]^+$。

***步驟-4*：(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺**

[0127] 將如以上所描述指定為(S)-2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯之來自步驟 2 的第二溶離異構體（43 mg，0.12 mmol，1 當量）、THF/MeOH（4:1，2 mL）、NH_2OH（50%於 H_2O 中，1220 mg，23.90 mmol，150 當量）、1N NaOH 水溶液（0.25 mL，2 當量）置入 25 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 2 小時。過濾出固體，且藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：XBridge 製備型 C18 OBD，5 μm，19×150 mm；移動相 A：水/0.01% NH_4HCO_3，移動相 B：CH_3CN；梯度：6 分鐘內 15% B 至 60% B；偵測器：

UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 39.4 mg（91%產率）呈灰白色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.07 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50-7.48 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.42-7.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 3H), 7.17-7.15 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.67-3.64 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3.19-3.15 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.88-2.75 (m, 3H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 3H), 1.79-1.66 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 351 $[M+H]^+$。

實例 6 -製備(R)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-185）



***步驟-1*：對掌性分離(R)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯及(S)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯**

[0128] 藉由製備型 SFC 在以下條件下純化 5 g 的 2'-側

氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯之外消旋體：管柱：CHIRALPAK IA-SFC-02，5 cm×25 cm；移動相A：CO_2：50%，移動相B：MeOH/CH_2Cl_2（1:1）50%；流動速率：180 mL/min；偵測器：UV 220 nm。將第一溶離異構體（Rt 3.53 min）收集且在真空下濃縮，得到2.4 g（29%產率）白色固體，其指定為呈白色固體狀之2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯之R異構體。MS: (ES, *m/z*): 274 [M+H]+。將第二溶離異構體（Rt 4.49 min）收集且在真空下濃縮，得到2.4 g（29%產率）白色固體，其指定為呈白色固體狀之2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯之S異構體。MS: (ES, *m/z*): 274 [M+H]+。

***步驟-2*：(R)-1'-(環丁基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯**

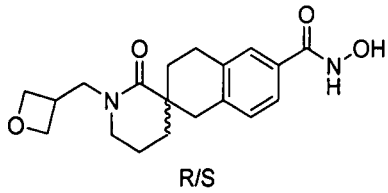
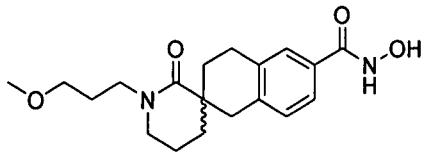
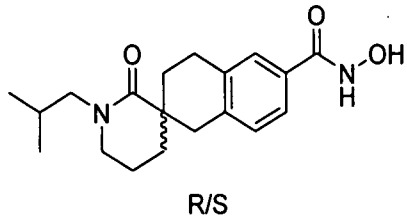
[0129] 將於DMF（5 mL）中之如以上所描述指定為(R)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯之來自步驟1的第一溶離異構體（120 mg，0.44 mmol，1當量)置入25 mL圓底燒瓶中。然後在0℃下添加NaH（60%分散液於油中，70 mg，2.92 mmol，4當量）。在室溫下攪拌混合物30分鐘。隨後添加(溴甲基)環丁烷（262 mg，1.76 mmol，1當量）。在室溫下攪拌所得溶液5小時。隨後將反應物藉由添加20 mL水淬滅，用3×30 mL CH_2Cl_2萃取，用50 mL鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由正相矽膠管柱層析用

EtOAc/石油醚（1:1）純化殘餘物。在真空下濃縮所收集之溶離份，得到 60 mg（40%產率）呈黃色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 342 $[M+H]^+$。

***步驟-3*：(R)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺**

[0130] 將如以上所描述指定為(R)-1'-(環丁基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯之來自步驟 2 的產物（60 mg，0.18 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，4 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於 H_2O 中，1394 mg，42.20 mmol，120 當量)、1NNaOH 水溶液（0.35 mL, 2 當量）置入 10 mL 密封管中。在 28℃下攪拌所得溶液 2 小時。過濾出固體。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：XBridge 製備型 C18 OBD，5 μm，19×150 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸，移動相 B：CH_3CN；梯度：8 分鐘內 5% B 至 65% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 34.8 mg（58%產率）呈灰白色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6), δ (ppm): 11.09 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.50-7.45 (t, *J* = 18.8 Hz, 2H), 7.13-7.11 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 3H), 3.13-3.08 (d, *J* = 20 Hz, 1H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.08-2.06 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 5H), 1.57-1.51(m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 343 $[M+H]^+$。

表-1：根據實例 6 之方法使用來自步驟 1 之第一溶離對映異構體來製備以下化合物。

實例	結構	^{1}H-NMR δ (ppm)	實驗值 (ES, *m/z*) $[M+H]^+$
I-196	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6): 9.57 (s, 1H), 7.49-7.45 (t, *J* = 14.1 Hz, 2H), 7.12-7.09 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.64-61 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.37-4.31 (m, 2H), 3.70-3.51(m, 2H), 3.32-3.19 (m, 3H), 3.12-3.06 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.65-2.60 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.78-1.61 (m, 3H), 1.57-1.50 (m, 2H)	345
I-187	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6): 7.47-7.43 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 7.13-7.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.63-3.32 (m, 6H), 3.30-3.27 (m, 3H), 3.23-3.14 (t, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.89-2.76 (m, 2H), 2.71-2.66 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.89-1.68 (m, 5H), 1.67-1.51 (m, 2H)	347
I-189	 R/S	(400 MHz, DMSO-d6): 11.09 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47-7.45 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.13-7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.32-3.26 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.77-2.73 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.70-2.63 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.99- 1.92 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.69-1.62 (t, *J* = 15.6 Hz, 1H), 1.60-1.52 (m, 2H), 0.86-0.83 (t, *J* = 2.8 Hz, 6H)	331

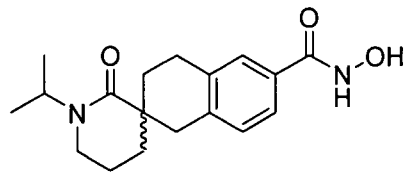
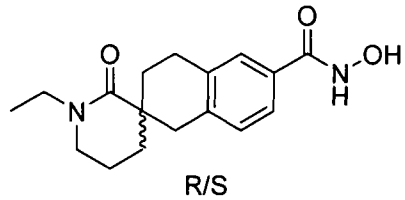
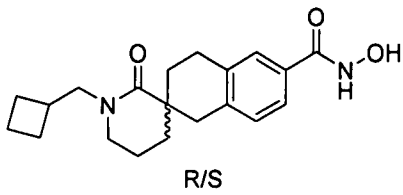
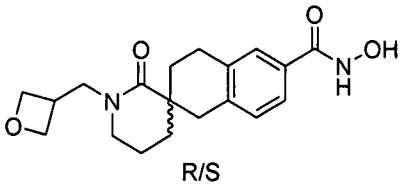
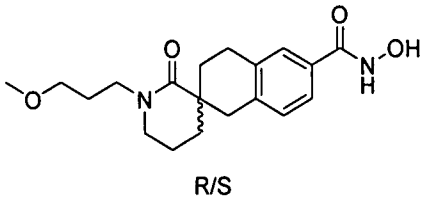
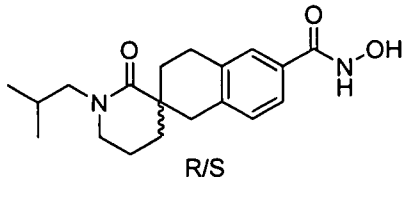
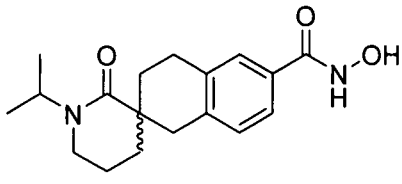
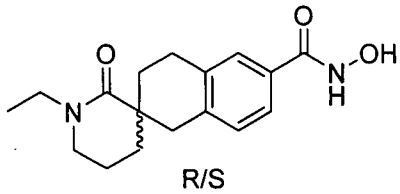
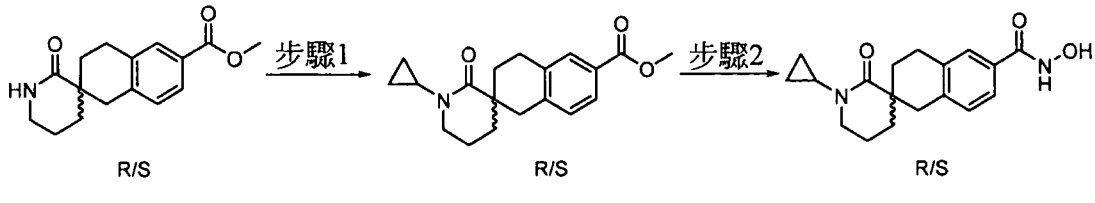
I-191	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6): 11.07 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.50-7.44 (t, J = 15.3 Hz, 2H), 7.12-7.10 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 3.31-3.08 (m, 3H), 2.77-2.60 (m, 3H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.69-1.48 (m, 5H), 1.06-1.04 (d, J = 6.9 Hz, 6H)	317
I-194	 R/S	(400 MHz, DMSO-d6): 11.08 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.48-7.43 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 7.11-7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.30-3.25 (m, 4H), 3.11-3.06 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.77-2.60 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.03-1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	303

表-2：根據實例 6 之方法製備以下化合物，其中有以下修改：在步驟 2 中，使用來自步驟 1 之第二溶離產物。

實例	結構	^{1}H-NMR δ (ppm)	實驗值 (ES, *m/z*) $[M+H]^+$
I-186	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6): 11.06 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 3H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.27-1.95 (m, 3H), 1.87-1.60 (m, 7H), 1.57-1.46 (m, 2H)	343
I-195	 R/S	(400 MHz, DMSO-d6): 8.94 (br s, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.11-7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.63-4.59 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.27-3.19 (m, 3H), 3.11-3.06 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.64-2.60 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 2H)	345
I-188	 R/S	(300 MHz, CD_3OD): 7.50-7.46 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 3.51-3.38 (m, 6H), 3.33-3.31 (m, 3H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.27-2.16 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 7H)	347
I-190	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6): 11.06 (br s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.13-7.10 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 3.28-3.14 (m, 3H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.76-2.61 (m, 3H), 2.12-1.90 (m, 2H), 1.78-1.51 (m, 5H), 0.92-0.82 (m, 6H)	331

I-192	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6): 11.07 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 3.31-3.08 (m, 3H), 2.81-2.60 (m, 3H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.73-1.54 (m, 5H), 1.10-1.00 (m, 6H)	317
I-184	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6): 11.04 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 4H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.81-2.66 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.80-1.58 (m, 5H), 1.08-0.96 (m, 3H)	303

實例 7 -製備(R)-1'-環丙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-193）



***步驟-1*：(R)-1'-環丙基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯**

[0131] 將於 THF（5 ml）中之如以上所描述指定為(R)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯之來自實例 6 步驟 1 的第一溶離異構體（100 mg，0.37 mmol，1 當量）、$Cu(OAc)_2$（80 mg，0.44 mmol，1 當量）、Et_3N（120 mg，1.19 mmol，3 當量）、吡啶（40 mg，0.51 mmol，1.5 當量）及環丙基硼酸（105 mg，1.22 mmol，3 當量）置入用 O_2 之惰性氛圍淨化且維持的 25

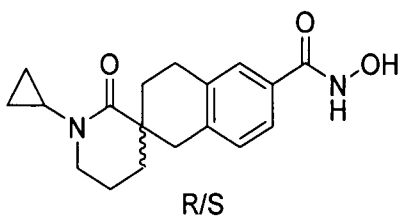
mL 圓底燒瓶中。在 60℃下將所得溶液攪拌隔夜。過濾出固體，且將濾液藉由添加 50 mL 水淬滅，用 3×20 mL CH_2Cl_2 萃取，用 100 mL 鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由正相矽膠管柱層析用 CH_2Cl_2/MeOH（10:1）純化殘餘物。在真空下濃縮所收集之溶離份，得到 90 mg（78%產率）呈黃色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 314 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：(R)-1'-環丙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺**

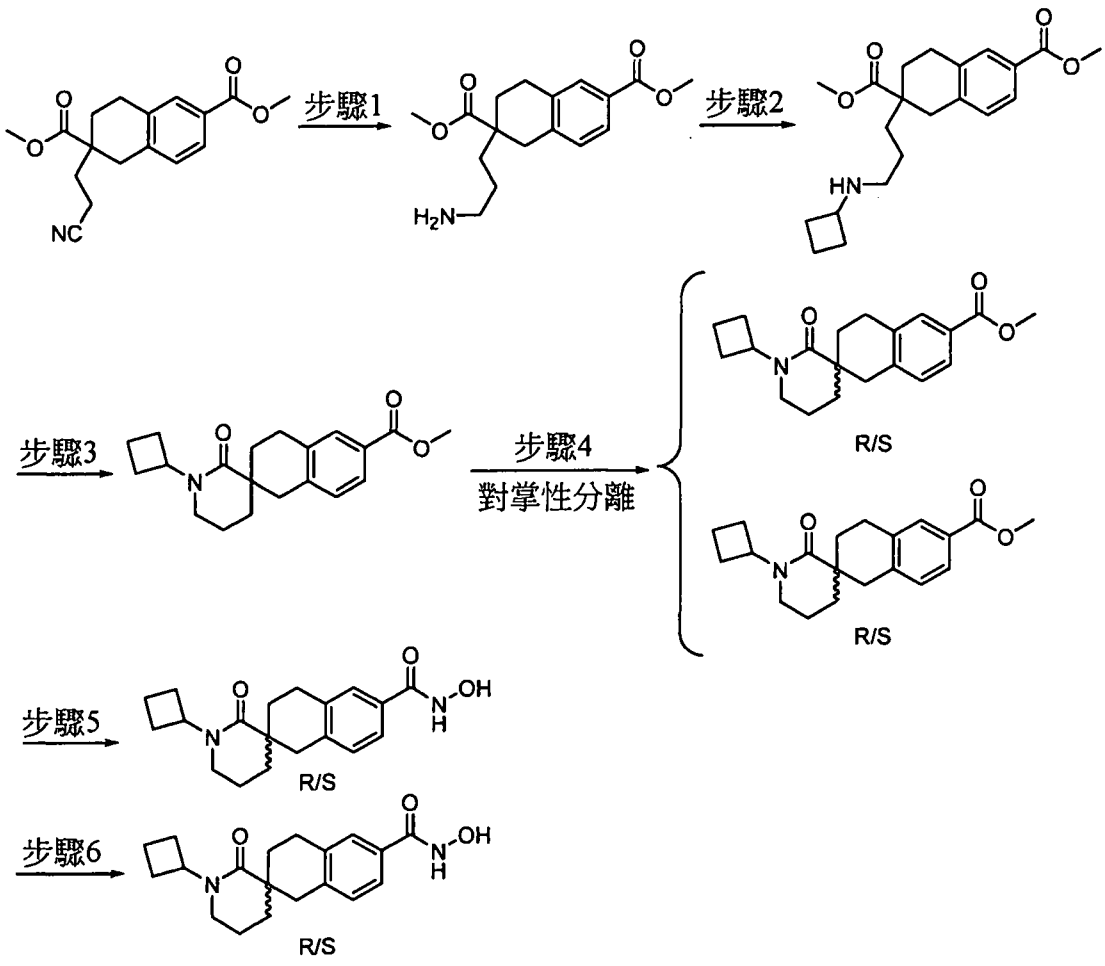
[0132] 將如以上所描述指定為(R)-1'-環丙基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯之來自步驟 1 的產物（70 mg，0.22 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，3 ml）中之溶液、NH_2OH（50%於 H_2O 中，1771 mg，53.62 mmol，120 當量）、1N NaOH 水溶液（5 mL，2 當量）置入 25 mL 圓底燒瓶中。在 28℃下攪拌所得溶液 2 小時。過濾出固體，且藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：XBridge 製備型 C18 OBD，5 μm，19×150 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸，移動相 B：CH_3CN；流動速率：20 mL/min；梯度：8 分鐘內 28% B 至 39% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 22.2 mg（32%產率）呈灰白色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 11.04 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.49-7.44 (t, *J* = 14.4 Hz, 2H), 7.12-

7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.31-3.18 (m, 2H), 3.10-3.05 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.75-2.59 (m, 4H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.73-1.58 (m, 3H), 1.54-1.48 (m, 2H), 0.72-0.61 (m, 2H), 0.56-0.48 (m, 2H)。MS: (ES, m/z): 315 $[M+H]^+$。

表-3：根據實例 7 之方法製備以下化合物，其中有以下修改：在步驟 1 中，使用來自實例 6 步驟 1 之第二溶離產物。

實例	結構	^{1}H-NMR δ (ppm)	實驗值 (ES, m/z) $[M+H]^+$
I-183	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6): 11.06 (s, 1H), 8.96-8.89 (m, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.07 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.86-2.52 (m, 4H), 2.11-1.94 (m, 1H), 1.80-1.48 (m, 3H), 1.47-1.40 (m, 2H), 0.75-0.58 (m, 2H), 0.57-0.42 (m, 2H)	315

實例 8 -製備(R)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-197）及(S)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-198）



***步驟-1*：2-(3-胺基丙基)-1,2,3,4-四氫萘-2,6-二甲酸二甲酯**

[0133] 將 2-(2-氰基乙基)-1,2,3,4-四氫萘-2,6-二甲酸二甲酯（250 mg，0.83 mmol，1 當量）、MeOH（25 mL）、AcOH（8 mL）及 PtO_2（135 mg）置入 100 mL 圓底燒瓶中。將 H_2（g）引入燒瓶中。在 25℃下攪拌所得溶液 1 小時。過濾出固體且在真空下濃縮濾液，得到 200 mg（74%產率）呈黃色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 306 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：2-(3-(環丁基胺基)丙基)-1,2,3,4-四氫萘-2,6-二甲酸二甲酯**

[0134] 將於 CH_2Cl_2（6 mL）中之 2-(3-胺基丙基)-1,2,3,4-四氫萘-2,6-二甲酸二甲酯（200 mg，0.65 mmol，1 當量）、AcOH（0.2 mL）及環丁酮（46 mg，0.66 mmol ,1 當量）置入 25 mL 圓底燒瓶中。在 28℃下攪拌所得溶液 1 小時。隨後添加 $NaBH(OAc)_3$（695 mg，3.28 mmol，5 當量）。在 28℃下允許再攪拌所得溶液 2 小時。隨後藉由添加 15 mL 水淬滅反應物。過濾出固體，且將濾液用 3×30 mL CH_2Cl_2 萃取，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由正相矽膠管柱層析用 EtOAc/石油醚（1:2）純化殘餘物。在真空下濃縮所收集之溶離份，得到 97 mg（41%產率）呈灰白色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 360 $[M+H]^+$。

***步驟-3*：1'-環丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯**

[0135] 將 2-(3-(環丁基胺基)丙基)-1,2,3,4-四氫萘-2,6-二甲酸二甲酯（200 mg，0.56 mmol，1 當量）於 NH_3（g）/MeOH（7M，10 mL）中之溶液置入 20 mL 壓力槽反應器中。在 90℃下將所得溶液攪拌隔夜。隨後將反應物冷卻至室溫且藉由添加 15 mL 水淬滅。將所得溶液用 3×30 mL CH_2Cl_2 萃取，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由正相矽膠管柱層析用 EtOAc/石油醚（1:1）純化殘餘物。在真空下濃縮所收集之溶離份，得到 80 mg（44%產率）呈黃色油狀之標題化合物。MS:

(ES, *m/z*): 328 $[M+H]^+$。

***步驟-4*：對掌性分離(R)-1'-環丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯及(S)-1'-環丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯**

[0136] 藉由對掌性-製備型 HPLC 在以下條件下分離 1'-環丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯：管柱：Chiralpak IC，2×25 cm，5 μm；移動相 A：己烷，移動相 B：異丙醇；梯度：歷經 36 分鐘保持 30% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。將第一溶離異構體（Rt 4.876 min）收集且在真空下濃縮，得到 32 mg（40% 產率）灰白色固體，其指定為 1'-環丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯之 R 異構體。MS: (ES, *m/z*): 328 $[M+H]^+$。將第二溶離異構體（Rt 6.071 min）收集且在真空下濃縮，得到 33 mg（41% 產率）灰白色固體，其指定為 1'-環丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯之 S 異構體。MS: (ES, *m/z*): 328 $[M+H]^+$。

***步驟-5*：(R)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺**

[0137] 將如以上所描述指定為(R)-1'-環丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯之來自步驟 4 的第一溶離異構體（30 mg，0.09 mmol，1 當量）於

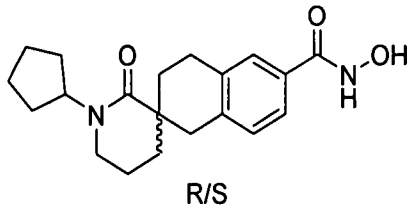
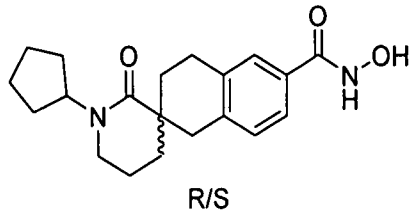
THF/MeOH（4:1，3 ml）中之溶液、NH_2OH（50%於 H_2O 中，691 mg，20.92 mmol，120 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.2 mL，2 當量）置入 10 mL 小瓶中。在 28℃下攪拌所得溶液 2 小時。過濾出固體，且藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：XBridge 製備型 C18 OBD，5 μm，19×150 mm；移動相 A：水/0.01% NH_4HCO_3，移動相 B：CH_3CN；梯度：7 分鐘內 5% B 至 60% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 15.9 mg（53%產率）呈灰白色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ (ppm): 10.88 (s, 1H), 8.94-8.92 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.49-7.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.11-7.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.81-4.75 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 3.28-3.24 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.09-3.04 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.76-2.60 (m, 3H), 2.17-1.97 (m, 5H), 1.76 (s, 2H), 1.66-1.58 (m, 3H), 1.54-1.42 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 329 $[M+H]^+$。

***步驟-6*：(S)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺**

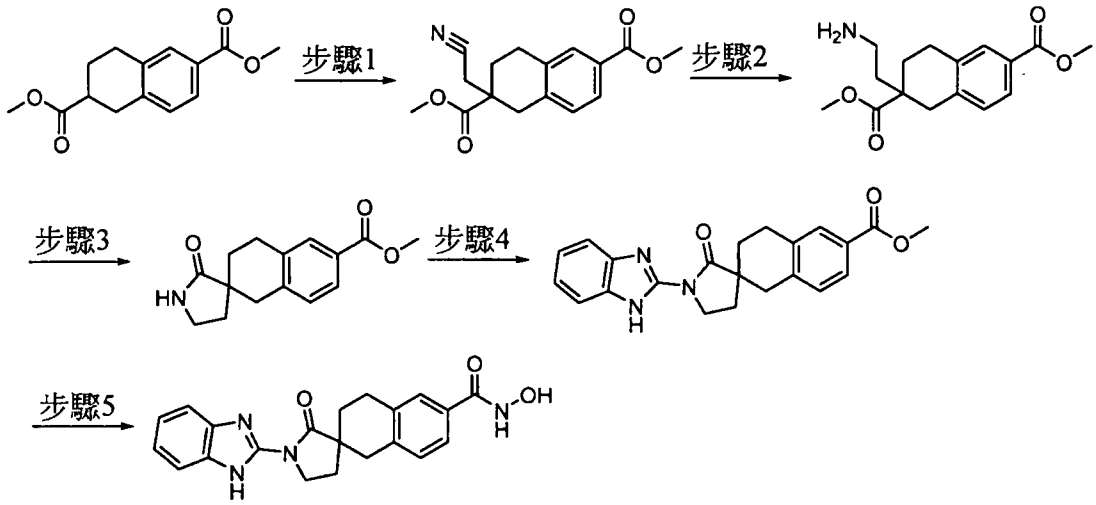
[0138] 將如以上所描述指定為(S)-1'-環丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲酸甲酯之來自步驟 4 的第二溶離異構體（34 mg，0.10 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2.0 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，0.21 mL，30 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.21 mL，2

當量）置入 8 mL 小瓶中。將所得溶液於室溫下攪拌 1 小時。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：XBridge 製備型 C18 OBD，19×150 mm，5 μm；移動相 A：水/0.1%甲酸；移動相 B：CH_3CN；流動速率：20 mL/min；梯度：7 分鐘內 5% B 至 64% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 19.5 毫克(57%產率）呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.05 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.10-7.08 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 3.36-3.19 (m, 1H), 3.07-3.03 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.75-2.59 (m, 3H), 2.14-1.96 (m, 5H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 3H), 1.53-1.47 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 329 $[M+H]^+$。

表-4：根據實例 8 之方法製備以下化合物。

實例	**結構**	**^{1}H-NMR δ (ppm)**	**實驗值 (ES, m/z) [M+H]+**
I-199	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6): 11.06 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.50-7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.12-7.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.81-4.75 (t, *J* = 7.8Hz, 1H), 3.22-3.07 (m, 3H), 2.81-2.61 (m, 3H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.72-1.53 (m, 13H)	343
I-200	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6): 11.07 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.50-7.44 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7.12-7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.81-4.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.22-3.07 (m, 3H), 2.77-2.61 (m, 3H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.72-1.51 (m, 13H)	343

實例 9 -製備 1'-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-5）



***步驟-1*：2-(氰基甲基)-1,2,3,4-四氫萘-2,6-二甲酸二甲酯**

[0139] 將於 THF（400 mL）中之 1,2,3,4 四氫萘-2,6-二甲酸二甲酯（20 g，80.56 mmol，1 當量）置入 1 L 3 頸圓底燒瓶中。在此之後，在-78℃下在攪拌下歷經 30 分鐘逐滴添加 LDA（2M 於 THF 中，53 mL，106 mmol，1.32 當量）。在-78℃下在攪拌下歷經 30 分鐘向此逐滴添加 2-溴乙腈（9mL，129mmol，1.6 當量）。在室溫下將所得混合物攪拌隔夜。藉由添加 300 mL H_2O 淬滅反應物。用 3×300 mL EtOAc 萃取所得溶液。將經合併有機物用 2×300 mL H_2O 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由正相矽膠層析用 EtOAc/石油醚（3:20）純化殘餘物。濃縮所收集之溶離份，得到 14 g（60%產率）呈黃色油狀之標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.83 (dq, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.93 (s,

3H), 3.79 (s, 3H), 3.42 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.06-2.83 (m, 3H), 2.69 (s, 2H), 2.39-2.23 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H)。

***步驟-2*：2-(2-胺基乙基)-1,2,3,4-四氫萘-2,6-二甲酸二甲酯**

[0140] 將 MeOH（440 mL）中之 2-(氰基甲基)-1,2,3,4-四氫萘-2,6-二甲酸二甲酯（14 g，48.73 mmol，1當量）、乙酸（220 mL）及 PtO_2（6 g）置入 1000 mL 3頸圓底燒瓶中。引入氫氣氣體。在室溫下將所得溶液攪拌隔夜。過濾出固體。用 2×100 mL MeOH 及 100 mL CH_2Cl_2 洗滌濾餅。在真空下濃縮經合併濾液。將殘餘物溶解於 200 ml EtOAc 中，且用 Na_2CO_3 水溶液將 pH 值調至 9。用 3×200 mL EtOAc 萃取所得溶液。將經合併有機物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到 10 mg（70%產率）呈黃色油狀之標題化合物。MS: (ES, m/z): 292 $[M+H]^+$。

***步驟-3*：2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

[0141] 將 MeOH（80 mL）中之 2-(2-胺基乙基)-1,2,3,4-四氫萘-2,6-二甲酸二甲酯（10 g，34.32 mmol，1當量）及 NH_3（7M 於 MeOH 中，40 mL）置入 500 mL 圓底燒瓶中。在室溫下將所得溶液攪拌隔夜。在真空下濃縮所得混合物，得到 9.1 g（粗）呈固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.81 (s, 1H), 7.78 (d,

J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.41-3.37 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.16-2.65 (m, 4H), 2.14-1.78 (m, 4H)。MS: (ES, *m/z*): 260 $[M+H]^+$。

***步驟-4*：1'-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

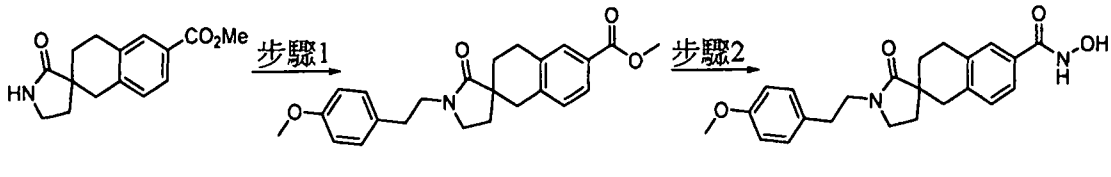
[0142] 將 2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（150 mg，0.58 mmol，1 當量）、2-溴-1H-1,3-苯并二唑（171 mg，0.87 mmol，1.5 當量）、CuI（220 mg，1.16 mmol，2 當量）、K_3PO_4（492 mg，2.32 mmol，4.01 當量）、1-N,2-N-二甲基環己烷-1,2-二胺（124 mg，0.87 mmol，1.51 當量）及 DMF（3 mL）置入 100 mL 用氮氣之惰性氛圍淨化且維持的圓底燒瓶中。將所得溶液用 N_2 脫氣三次，且在 100℃下攪拌隔夜。藉由添加 50 mL H_2O 淬滅反應物。用 3×50 mL EtOAc 萃取所得溶液。將有機層合併，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由正相矽膠層析用 EtOAc/石油醚（1:9）純化殘餘物。濃縮所收集之溶離份，得到 63 mg（29%產率）呈黃色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 376 $[M+H]^+$。

***步驟-5*：1'-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

[0143] 將 1'-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（63 mg，0.17

mmol，1 當量）、THF/MeOH（4:1，2.5 mL）、NH_2OH（50%於水中，498 mg，15.08 mmol，89.85 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.5 mL，2.94 當量）置入 50 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 2 小時。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：Xbridge C18，19×150 mm；移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；梯度：7 分鐘內 19% B 至 51% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 23.6 mg（37%產率）呈粉紅色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.11 (br s, 1H), 7.56-7.50 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 3H), 4.08-4.05 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3.05-2.88 (m, 4H) , 2.19-1.93 (m, 4H)。MS: (ES, *m/z*): 377 $[M+H]^+$。

實例 10 -製備 N-羥基-1'-(4-甲氧基苯乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-4）



***步驟-1*：1'-(4-甲氧基苯乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

[0144] 將於 DMF（1.5mL）中之 2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（50.2mg，0.194mmol，1 當量）及 1-(2-溴乙基)-4-甲氧基苯

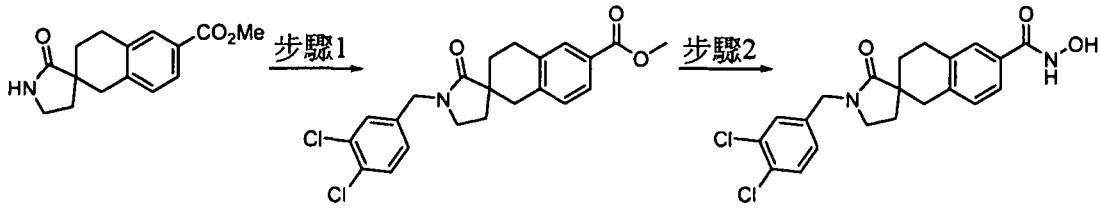
（45.8mg，0.213mmol，1.1 當量）添加至 10 mL 微波小瓶中。隨後，添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉（1M 於 THF 中，0.25mL，1.3 當量），且於微波中在 150℃下加熱混合物 20 分鐘。添加水且用三份之 EtOAc 萃取反應混合物。將有機相合併，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析（拜泰齊（Biotage）SP1，10 g 卡扣式管柱，10-50% EtOAc/己烷）純化殘餘物，獲得 15.8 mg（21%產率）呈無色油狀之標題化合物。MS: (ES *m/z*) 394 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：N-羥基-1'-(4-甲氧基苯乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

[0145] 將 1'-(4-甲氧基苯乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（20 mg，0.051 mmol，1 當量）溶解於 THF/MeOH（4:1，1.38 mL）之溶液中。添加 NH_2OH（50%於水中，0.279mL，4.6mmol，90 當量），隨後添加 2N NaOH 水溶液（0.076mL，3 當量）。在室溫下攪拌反應物 48 小時，且藉由逆相層析使用以下條件直接純化：管柱：XTerra Prep MS C18 OBD，5 mM，19×100 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸，移動相 B：CH_3CN/0.05%甲酸；流動速率：20 mL/min；梯度：10 分鐘內 15% B 至 85% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾經合併溶離份，獲得 6.2 mg（31%產率）標題化合物。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (PPM): 11.10 (br s,

1H), 8.97 (br s, 2H), 7.34-7.54 (m, 2H), 6.97-7.29 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.30-3.52 (m, 4H), 3.10-3.30 (m, 2H), 2.62-2.97 (m, 4H), 1.47-1.85 (m, 4H)。MS: (ES *m/z*) 395 $[M+H]^+$。

實例 11 -製備 1'-(3,4-二氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-6）



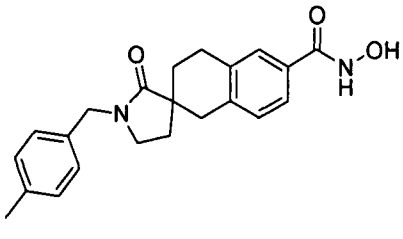
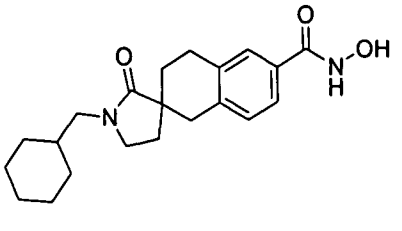
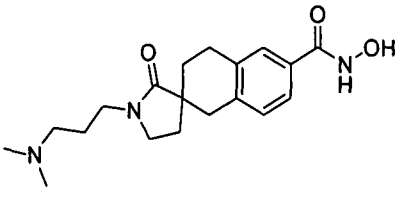
***步驟-1*：1'-(3,4-二氯苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

[0146] 將 2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（150 mg，0.58 mmol，1 當量）、DMF（5 ml）、NaH（29 mg，1.21 mmol，2.09 當量）及 4-(溴甲基)-1,2-二氯苯（193 mg，0.80 mmol，1.39 當量）置入 100 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 3 小時。將所得混合物用 30 mL H_2O 淬滅且用 2×50 mL EtOAc 萃取。將經合併有機物用 2×30 mL H_2O 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由正相矽膠層析用 EtOAc/石油醚（1:3）純化殘餘物。濃縮所收集之溶離份，得到 277 mg（粗）呈黃色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 418 $[M+H]^+$。

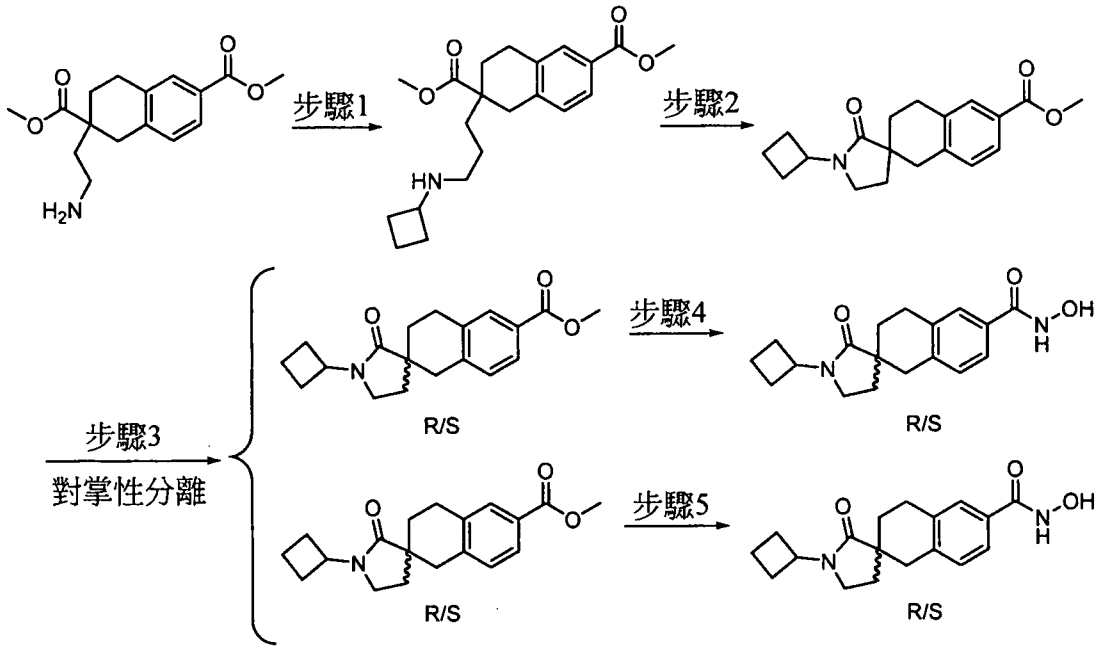
***步驟-2*：1'-(3,4-二氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

[0147] 將 1'-(3,4-二氯苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（277 mg，0.66 mmol，1當量）、THF/MeOH（4:1，2.5 mL）、NH_2OH（50%於水中，4.57 g，68.55 mmol，104 當量)及 1N NaOH 水溶液（1 mL，1.51 當量）置入 100 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 5 小時。用 4N HCl 水溶液將溶液之 pH 值調至 6。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：SunFire 製備型 C18，5 μm，19×100 mm；移動相 A：水/10% NH_4HCO_3，移動相 B：CH_3CN/10% NH_4HCO_3；梯度：6 分鐘內 10% B 至 50% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 30.2 mg（10%產率）呈粉紅色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.10 (br s, 1H), 8.96 (br s, 1H), 7.65-7.63 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.53-7.44 (m, 3H), 7.26-7.12 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.27-3.24 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2.95-2.77 (m, 3H), 2.67-2.61 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 419 $[M+H]^+$。

表-5：根據實例 11 之方法製備以下化合物。

實例	結構	^{1}H-NMR δ (ppm)	實驗值 (ES, m/z) [M+H]+
I-8		(400 MHz, DMSO-d6): 11.09 (br s, 1H), 9.12-8.78 (br s, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 5H), 4.37(s, 2H), 3.20-3.16 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2.93-2.76 (m, 3H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H).	365
I-7		(400 MHz, DMSO-d6): 11.09 (br s, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.15-7.13 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.32-3.29 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 3.06-3.04 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 2.91-2.74 (m, 3H), 2.62-2.55 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 7H), 1.27-1.11 (m, 3H), 0.92-0.83 (m, 2H).	357
I-9		(300 MHz, DMSO-d6): 11.10 (br s, 1H), 10.28-9.82 (m, 2H), 9.05-8.95 (br, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.15-7.12 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3.37-3.27 (m, 4H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 3H), 2.77 (s, 6H), 2.68-2.59 (m, 1H), 1.96-1.59 (m, 6H).	346

實例 12 -製備(R)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-171）及(S)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-172）



***步驟-1*：2-(2-(環丁基胺基) 乙基)-1,2,3,4-四氫萘-2,6-二甲酸二甲酯**

[0148] 將 2-(2-胺基乙基)-1,2,3,4-四氫萘-2,6-二甲酸 2,6-二甲酯（2g，6.86 mmol，1 當量）及環丁酮（433.3 mg，6.18 mmol，0.9 當量）於 CH_2Cl_2（50 mL）及 AcOH（1 mL）中之混合物置入 250 mL 圓底燒瓶中。在 0℃下攪拌混合物 15 分鐘。此後，在 0℃下緩慢地添加 $NaBH(OAc)_3$（4.37 g，20.58 mmol，3 當量）將所得溶液攪拌隔夜，同時溫度升溫至室溫。過濾出固體。在真空下濃縮濾液。藉由正相矽膠層析用 CH_2Cl_2/MeOH（92:8）純化殘餘物。濃縮所收集之溶離份，得到 800 mg（34%產率）呈淡黃色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 346 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：1'-環丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡**

咯啶]-6-甲酸甲酯

[0149] 將 2-(2-(環丁基胺基)乙基)-1,2,3,4-四氫萘-2,6-二甲酸二甲酯（700 mg，2.03 mmol，1 當量）及 7M NH_3 於 MeOH（20 mL，8 當量）中之溶液置入 100 mL 圓底燒瓶中。在 25℃下攪拌所得溶液 18 小時。在真空下濃縮所得混合物。藉由正相管柱層析在矽膠管柱上用 EtOAc/石油醚（1:5）純化殘餘物。濃縮所收集之溶離份，得到 300 mg（47%產率）呈淡黃色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 314 $[M+H]^+$。

***步驟-3*：對掌性分離(R)-1'-環丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯及(S)-1'-環丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

[0150] 藉由製備型製備型 SFC 在以下條件下純化 1'-環丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（300 mg）之外消旋體：管柱：Chiralpak AS-H 2×25 cm；移動相 A：CO_2（70%），移動相 B：異丙醇（30%）；流動速率：40 mL/min；偵測器：UV 220 nm。將第一溶離異構體（Rt 4.22 min）收集且濃縮，得到 120 mg 白色固體，其嘗試性地指定為 1'-環丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯之 R 異構體。MS: (ES, *m/z*): 314 $[M+H]^+$。將第二溶離異構體（Rt 6.06 min）收集且濃縮，得到 130 mg 白色固體，其嘗試性地指定為 1'-環丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯

啶]-6-甲酸甲酯之 S 異構體。MS: (ES, *m/z*): 314 $[M+H]^+$。

***步驟-4*：(R)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

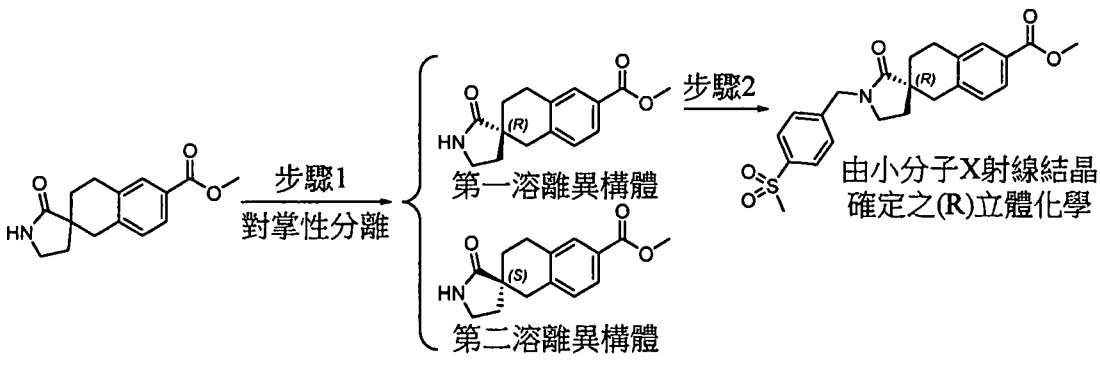
[0151] 將如以上所描述指定為(R)-1'-環丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯之來自步驟 3 的第一溶離異構體（50 mg，0.16 mmol，1 當量）、NH_2OH（50%於水中，1.2 mL，120 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.32 mL，2 當量）於 THF/MeOH（5:1，1.25 mL）中之溶液置入 25 mL 圓底燒瓶中。在 25℃下攪拌反應物 5 小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於 3 mL THF 中，且藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化：管柱：XBridge 製備型 C18 OBD，5 μm，19×150 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸，移動相 B：CH_3CN/0.1% 甲酸；梯度：8 分鐘內 20% B 至 38% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 25 mg（50%產率）呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 1.68-1.70 (m, 4H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.00-2.01 (m, 2H), 2.04-2.24 (m, 2H), 2.59 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 12 Hz, 3H), 3.41 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 4.47-4.52 (m, 1H), 7.13 (m, *J* = 6 Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 8.95 (s, 1H), 11.10 (s, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 315 $[M+H]^+$。

***步驟-5*：(S)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺**

[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺

[0152] 根據(R)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺之方法製備(S)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 1.56-1.69 (m, 4H), 1.70-1.86 (m, 2H), 1.96-2.01 (m, 2H), 2.17-2.22 (m, 2H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.77-2.83 (m, 3H), 3.33-3.39 (m, 2H), 4.46-4.49 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 8.93 (br s, 1H), 11.09 (br s, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 315 $[M+H]^+$。

實例 13 -製備(R)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯及(S)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯



***步驟-1*：對掌性分離(R)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯及(S)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

[0153] 藉由製備型 SFC 在以下條件下純化 2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（22 g，

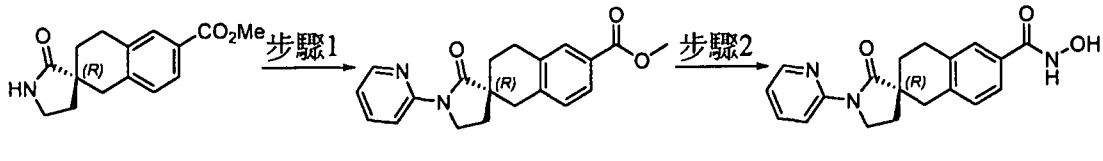
75.51 mmol，1 當量）之外消旋體：管柱：Chiralpak AS-H，5×25 cm，5 μm；移動相：CO_2（50%），MeOH: CH_2Cl_2（2:1）/0.2% DIEA；偵測器：UV 220 nm。將第一溶離異構體（Rt 6.56 min）收集且濃縮，得到 10 g 黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 7.74-7.64 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.99-2.75 (m, 3H), 2.71-2.62 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.87-1.59 (m, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 260 $[M+H]^+$。將第二溶離異構體（Rt 8.26 min）收集且濃縮，得到 10 g 黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 7.74-7.64 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.98-2.75 (m, 3H), 2.71-2.62 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.87-1.59 (m, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 260 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：確定(R)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯之絕對立體化學**

[0154] 將來自步驟 1 之第一溶離異構體（400 mg，1.54 mmol，1 當量）於 DMF（5 ml）中之溶液置入 50 mL 圓底燒瓶中。然後在 0℃下歷經 10 分鐘添加 NaH（124 mg，5.17 mmol，1.5 當量）。在 0℃下在攪拌下向此逐滴添加 1-(溴甲基)-4-甲烷磺醯基苯（572 mg，2.30 mmol，2 當量）。在 0℃下於水-冰浴中攪拌所得溶液 2 小時。隨後藉由添加 40 mL 水淬滅反應物。用 3×100 mL EtOAc 萃取所得溶液，且濃縮經合併之有機層。在 C18 管柱上用 45%

CH_3CN/水/0.05%TFA 溶離來純化殘餘物，獲得 501 mg（60%產率）呈白色固體狀之 1'-[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯•TFA 的單一異構體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 7.92-7.94 (dd, J = 8 Hz, 2H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.49-7.51 (dd, *J* = 8 Hz, 2H), 7.23-7.25 (dd, *J* = 8 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.28-3.24 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.92-2.97 (m, 2H), 2.80-2.89 (m, 1H), 2.70-2.74 (m, 1H), 1.84-1.97 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 428 $[M+H]^+$。將樣品自 EtOAc/己烷（~1:1）再結晶，且提交進行小分子 X 射線結晶，其展示物質為(R)-1'-[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（參見實例 52）。因此，將步驟 1 之第一溶離異構體指定為(R)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯，且將步驟 1 之第二溶離異構體指定為(S)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯。

實例 14 -製備(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-20）



***步驟-1*：(R)-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

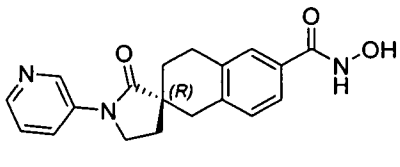
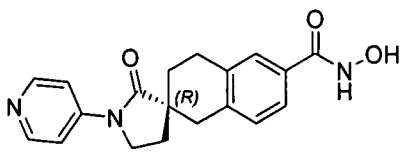
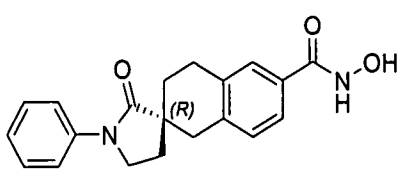
[0155] 將於甲苯（5 mL）中之(R)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（100 mg，0.39 mmol，1 當量）、$Pd_2(dba)_3$（7.9 mg，0.01 mmol，0.02 當量）、XantPhos（66.0 mg，0.11 mmol，0.3 當量）、Cs_2CO_3（248.0 mg，0.76 mmol，1.97 當量）及 2-溴吡啶（91.0 mg，0.58 mmol，1.49 當量）置入用氮氣氛圍維持之 100 mL 圓底燒瓶中。在 110℃下將所得混合物攪拌隔夜且隨後在真空下濃縮。藉由正相矽膠層析用 EtOAc/石油醚（1:5）純化殘餘物。濃縮所收集之溶離份，得到 40 mg（31%產率）呈白色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 337 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

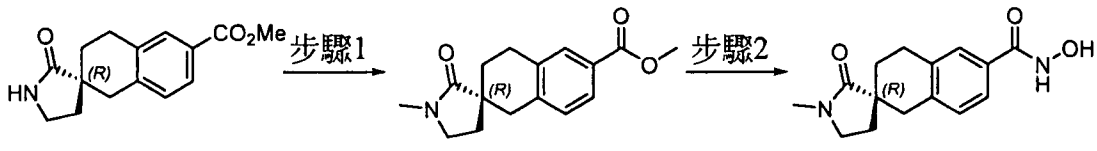
[0156] 將於 THF/MeOH（4:1，1.25 mL）中之(R)-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（40 mg，0.12 mmol，1 當量）、NH_2OH（50%於水中，786 mg，23.8 mmol，200 當量）及 1 N NaOH 水溶液（0.2 mL，1.67 當量）置入 100 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 4 小時。用 4N HCl 水溶液將所得混合物調至 pH 7。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：X Bridge C18，19×150 mm，5 μm；移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；流動速率：28 mL/min；梯度：7 分鐘內 10% B 至 40% B；偵

測器：UV 254 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 36 mg（90%產率）呈粉紅色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.10 (br s, 1H), 8.42-8.33 (m, 2H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 4.03-3.96 (m, 2H) , 2.98-2.80 (m, 4H), 2.07-1.80 (m, 4H)。MS: (ES, *m/z*): 338 $[M+H]^+$。

表-6：根據實例 14 之方法製備以下化合物。

實例	**結構**	**^{1}H-NMR δ (ppm)**	**實驗值 (ES, m/z) [M+H]+**
I-10		(400 MHz, DMSO-d6): 11.13 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.47-8.46 (d, *J* = 4.4 MHz, 1H), 8.35-8.33 (d, *J* = 7.2 MHz, 1H), 7.66-7.49 (m, 3H), 7.23-7.11 (m, 1H), 3.94-3.91 (t, *J* = 7.2 MHz, 2H), 2.98-2.80 (m, 4H), 2.14-1.82 (m, 4H).	338
I-16		(300 MHz, DMSO-d6): 11.14 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.19 (s, 2H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.18-7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.02-3.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.01-2.84 (m, 4H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 3H).	338
I-26		(400 MHz, DMSO-d6): 11.10 (br s, 1H), 7.73-7.71 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.58-7.38 (m, 4H), 7.18-7.12 (m, 2H), 3.88-3.86 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 2.97-2.78 (m, 4H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.96-1.79 (m, 3H).	337

實例 15 -製備(R)-N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-104）



***步驟-1*：(R)-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

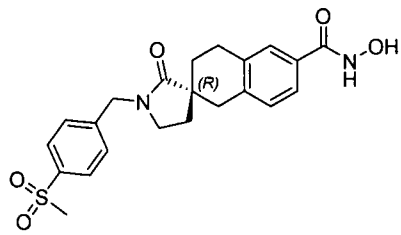
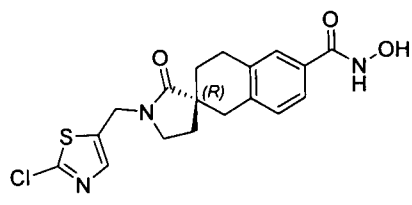
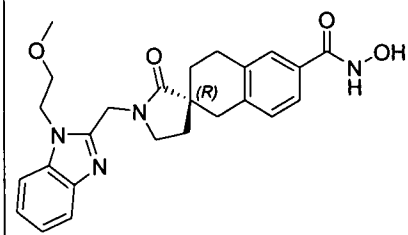
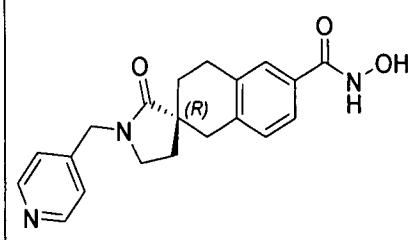
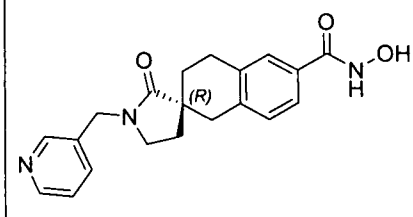
[0157] 將(R)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（200 mg，0.77 mmol，1 當量）於 DMF（5 mL）中之溶液置入 100 mL 圓底燒瓶中。在 0℃下逐份添加 NaH（60 mg，2.50 mmol，2 當量）。攪拌 10 分鐘後，在 0℃下逐滴添加碘甲烷（219 mg，1.54 mmol，2 當量）。在 0℃下攪拌所得溶液 2.5 小時。用 30 mL 水淬滅反應物。用 3×100 mL EtAOc 萃取所得溶液。合併有機層且在減壓下濃縮。藉由正相矽膠管柱層析用 EtOAc/石油醚（1:5）純化粗產物。濃縮所收集之溶離份，得到 230 mg 呈黃色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 274 $[M+H]^+$。

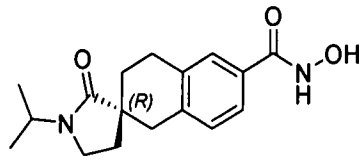
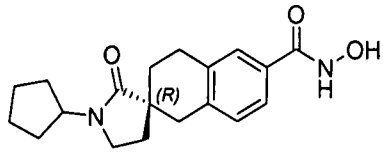
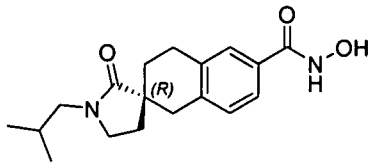
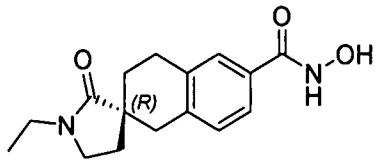
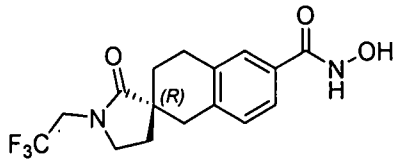
***步驟-2*：(R)-N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

[0158] 將(R)-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（130 mg，0.48 mmol，1 當量）於 THF（2.0 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，1.87

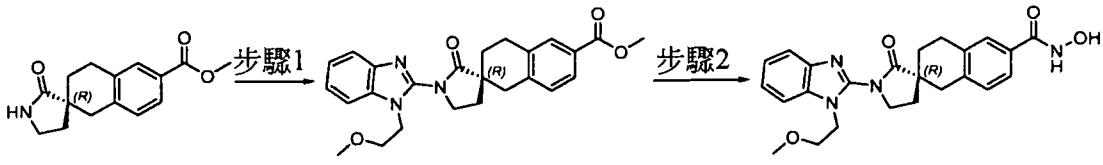
mL，60當量）及1N NaOH水溶液（0.95 mL，2當量）置入50 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液4小時。藉由製備型HPLC在以下條件下純化粗產物：管柱：X-bridge C18 190×50 mm 5 μm；移動相A：水/0.05%TFA，移動相B：CH_3CN/0.05% TFA；梯度：7分鐘內20% B至60% B；偵測器：UV 254 nm。凍乾所收集之溶離份，得到43.5 mg（24%產率）呈淡黃色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 11.09 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.11-7.13 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.28-3.32 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2.76-2.89 (m, 6H), 2.50-2.56 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 2H), 1.63-1.80 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 275 $[M+H]^+$。

表-7：根據實例 15 之方法製備以下化合物，其中有以下修改：在步驟 1 中，鹵化物可為碘化物、氯化物或溴化物。

實例	結構	^{1}H-NMR δ (ppm)	實驗值 (ES, m/z) [M+H]+
I-88		(400 MHz, DMSO-d6): 11.09 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.92-7.94 (dd, *J* = 8 Hz, 2H), 7.46-7.52 (m, 4H), 7.15-7.17 (dd, *J* = 8 Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 3.22-3.28 (m, 5H), 2.81-2.95 (m, 3H), 2.65-2.70 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 2H)	429
I-30		(400 MHz, DMSO-d6): 11.09 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45-7.47 (dd, *J* = 8Hz, 1H), 7.13-7.15 (dd, *J* = 8 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.29-3.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.79-2.90 (m, 3H), 2.50-2.58 (m, 1H), 1.90-1.94 (m, 1H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.77-1.80 (m, 2H)	392
I-22		(400 MHz, DMSO-d6): 11.11 (br s, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.532-7.37 (m, 4H), 7.17-7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.70-3.67 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3.45-3.41 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.94-2.73 (m, 4H), 1.98-1.72 (m, 4H)	449
I-14		(300 MHz, DMSO-d6): 11.14 (br s, 1H), 8.78-8.76 (d, *J* = 6 Hz 2H), 7.65-7.63 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.18-7.15 (d, *J* = 9 Hz 1H), 4.64 (s, 2H) 3.37-3.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.96-2.70 (m, 4H), 2.04-1.72 (m, 4H)	352
I-18		(300 MHz, DMSO-d6): 11.12 (br s, 1H), 8.71-8.67 (m, 2H), 8.04-8.01 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.16-7.13 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.32-3.28 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.94-2.75 (m, 3H), 2.70-2.64 (m, 1H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.77-1.60 (m, 2H)	352

I-24		(400 MHz, DMSO-d6): 11.08 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 3.28-3.24 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz), 2.89-2.60 (m, 4H), 1.88-1.58 (m, 4H), 1.15-1.05 (m, 6H)	303
I-163		(400 MHz, DMSO-d6): 11.09 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.12-7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 3.27-3.32 (m, 2H), 2.75-2.89 (m, 3H), 2.57-2.61 (m, 1H), 1.69-1.89 (m, 12H)	329
I-159		(400 MHz, DMSO-d6): 11.09 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 2.32-2.29 (m, 2H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.61 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 1.93-1.78 (m, 3H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.86 (d, *J* = 7 Hz, 6H)	317
I-161		(400 MHz, DMSO-d6): 11.08 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 2H), 3.27-3.23 (m, 2H), 2.89-2.75 (m, 3H), 2.59 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H)	289
I-165		(400 MHz, DMSO-d6): 11.08 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.06-4.15 (m, 2H), 3.45-3.49 (m, 2H), 2.77-2.92 (m, 3H), 2.66 (d, *J* = 16 Hz, 3H), 1.95-2.00 (m, 1H), 1.77-1.95 (m, 3H)	343

實例 16 -製備(R)-N-羥基-1'-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-12）



***步驟-1*：(R)-1'-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

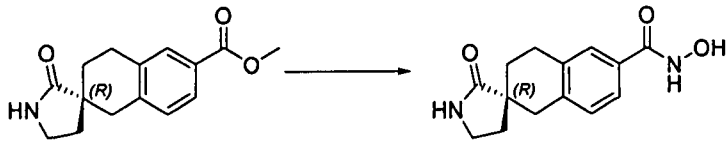
[0159] 將(R)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（60 mg，0.23 mmol，1 當量）、於甲苯（4 mL）中之 2-溴-1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,3-苯并二唑（103 mg，0.40 mmol，1.5 當量）、CuI（5 mg，0.03 mmol，0.1 當量）、Cs_2CO_3（263 mg，0.81 mmol，3 當量）及(1R,2R)-1-N,2-N-二甲基環己烷-1,2-二胺（8 mg，0.06 mmol，0.2 當量）置入用氮氣之惰性氛圍淨化且維持之 10 mL 密封管中。於油浴中在 110℃下攪拌所得混合物 10 小時。用水浴將反應混合物冷卻至 20℃。過濾出固體。在真空下濃縮濾液。藉由正相矽膠層析用 EtOAc/石油醚（1:1）純化殘餘物。濃縮所收集之溶離份，得到 50 mg（50%產率）呈無色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 434 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：(R)-N-羥基-1'-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

[0160] 將(R)-1'-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲

酯（50 mg，0.12 mmol，1 當量）、THF/MeOH（4:1，2.5 mL）、NH_2OH（50%於水中，0.5 mL，63 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.3 mL，2.5 當量）置入 10 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 3 小時。用冰-水浴將反應混合物冷卻至 0℃。用 1N HCl 水溶液將溶液之 pH 值調至 7。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：XBridge C18,19×150 mm，5 μm；移動相 A：水/10% NH_4HCO_3，移動相 B：CH_3CN/10% NH_4HCO_3；流動速率：25 mL/min；梯度：7 分鐘內 5% B 至 47% B；偵測器：UV 254 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 38.4 mg（77%產率）呈灰白色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.14 (br s, 1H), 7.65-7.48 (m, 4H), 7.31-7.18 (m, 3H), 4.35-4.32 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.62-3.59 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.01-2.86 (m, 4H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 435 $[M+H]^+$。

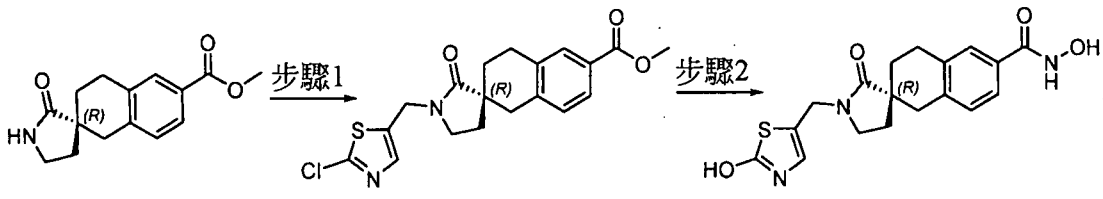
實例 17 -製備(R)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-27）



[0161] 將(R)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（100 mg，0.39 mmol，1 當量）於

THF/MeOH（4:1，2.5 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，1.52 mL，60當量）及1N NaOH水溶液（0.77 mL，2當量）置入50 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液1.5小時。藉由製備型HPLC在以下條件下純化粗產物：管柱：Waters HSS C18，2.1×50 mm，1.8 μm；移動相A：水/0.05% TFA，移動相B：CH_3CN/0.05% TFA；流動速率：0.7mL/min；梯度：20分鐘內5% B至95% B，保持0.6分鐘；偵測器：UV 254 nm。凍乾所收集之溶離份，得到40.6 mg（28%產率）呈粉紅色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.09 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.13-7.15 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 318-3.22 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2.74-2.90 (m, 3H), 2.63-2.67 (m, 1H), 1.90-1.95 (m, 1H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.60-1.64 (m, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 261 $[M+H]^+$。

實例18 -製備(R)-N-羥基-1'-((2-羥基噻唑-5-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-31）



***步驟-1*：(R)-1'-((2-氯噻唑-5-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

[0162] 將(R)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯

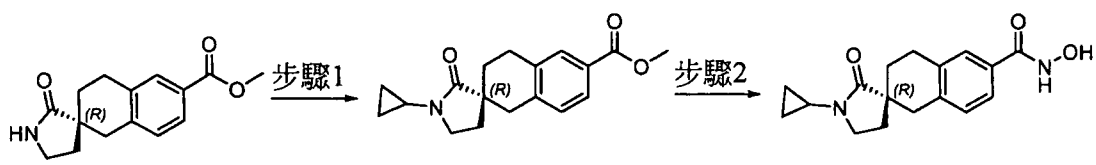
啶]-6-甲酸甲酯（250 mg，0.96 mmol，1 當量）於 DMF（5 mL）中之溶液置入 100 mL 圓底燒瓶中。在 0℃下添加 NaH（75 mg，3.12 mmol，2 當量）及 2-氯-5-(氯甲基)-1,3-噻唑（242 mg，1.44 mmol，1.5 當量）。在 0℃下攪拌所得溶液 2.5 小時。藉由逆相純化使用以下條件純化殘餘物：C18 管柱；移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；梯度：50% B 至 60% B；偵測器：UV 254 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 265 mg（54%產率）呈淡黃色油狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.80-7.82 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.14-7.16 (dd, *J* = 8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.36-3.39 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 3.12-3.16 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.60-2.64 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.95-2.00 (m, 1H), 1.84-1.89 (m, 1H), 1.70-1.76 (m, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 391 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：(R)-N-羥基-1'-((2-羥基噻唑-5-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

[0163] 將(R)-1'-((2-氯噻唑-5-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（150 mg，0.38 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2.5 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，1.6 mL，60 當量）及 1N NaOH 水溶液（1.0 mL，3 當量）置入 50 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌反應物 6 小時。藉由製備型 HPLC 在以

下條件下純化粗產物：管柱：X-bridge C18 19×150 mm，移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；梯度：7 分鐘內 5% B 至 70% B；偵測器：UV 254 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 4.9 mg（4%產率）呈粉紅色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.02-11.09 (m, 2H), 8.94 (s, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.13-7.15 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.23-3.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.80-2.89 (m, 3H), 2.57-2.66 (m, 1H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 374 $[M+H]^+$。

實例 19 -製備(R)-1'-環丙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-109）



***步驟-1*：(R)-1'-環丙基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

[0164] 向 4 mL 具有鐵氟龍（Teflon）螺帽之小瓶中饋入(R)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（0.2M 於 4:1 甲苯/吡啶中，0.15 mL，0.03 mmol，1 當量）之溶液。隨後添加 $Cu(OAc)_2$（11 mg，0.06 mmol，2 當量），隨後添加 Cs_2CO_3（20 mg，0.06 mmol，2 當量）。最後添加 2-環丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼口

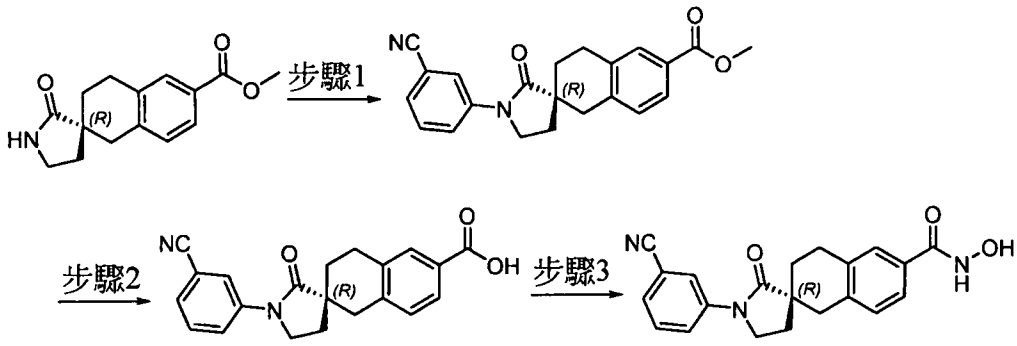
東（0.2M 於甲苯中，0.3 mL，0.6 mmol，2 當量）之溶液。用 O_2 淨化小瓶且密封。在 110℃下加熱小瓶 72 小時。隨後將反應混合物隨後冷卻至室溫且用 2 mL EtOAc 及 1 mL 1N HCl 水溶液稀釋。振盪小瓶且分離有機層。再用 2 mL EtOAc 萃取水層一次。將經合併之有機層用鹽水洗滌且濃縮至乾燥。標題化合物以殘餘物形式不經進一步純化即繼續使用。MS: (ES, *m/z*): 300 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：(R)-1'-環丙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

[0165] 將於 THF/MeOH（3:1，0.2 mL）中之(R)-1'-環丙基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯、NH_2OH（50%於水中，0.15 mL，76 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.1 mL，3.3 當量）置入小瓶中。在室溫下攪拌反應混合物 4 小時。將反應混合物濃縮且藉由製備型 HPLC 使用以下條件純化：管柱：Waters Sunfire C18，5 μm，19×50 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸，移動相 B：CH_3CN/0.1%甲酸；流動速率：23 mL/min；梯度 6 分鐘內 15% B 至 100% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，獲得 4 mg（37%產率）標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.10 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.95-2.77 (m, 2H), 2.85 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 2.66-2.61 (m, 2H),

1.95-1.89 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 1H) 0.79-0.73 (m, 2H), 0.70-0.66 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 301 $[M+H]^+$。

實例 20 -製備(R)-1'-(3-氰基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-112）



***步驟-1*：甲基-(R)-1'-(3-氰基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸酯**

[0166] 向具有鐵氟龍螺旋蓋及磁性攪拌棒之 7 mL 小瓶中饋入甲基-(R)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸酯（41 mg，0.160 mmol，1 當量）、Cs_2CO_3（210 mg，0.640 mmol，4 當量）及 3-溴苯甲腈於 1,4-二噁烷中之溶液（0.2M，0.880 mL，0.176 mmol，1.1 當量）。將小瓶密封且置於充滿氮氣之手套箱中，在所述手套箱中添加 CuI 及 N,N'-二甲基乙二胺於 DMA（0.2M，0.40 mL，0.80 mmol，0.5 當量）中之溶液。將小瓶密封且在 100℃下加熱 16 小時。隨後將反應混合物冷卻至室溫，且用 30 mL EtOAc 稀釋且用飽和 NH_4Cl（2×30 mL）及鹽水（1×30 mL）洗滌。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中蒸發

至乾燥，獲得淡黃色殘餘物（51 mg，88%產率），其不經任何進一步純化即繼續使用。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.07-8.05 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.91, (s, 3H), 3.86 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.20 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.78 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 2.24-2.00 (m, 3H), 1.92-1.86 (m, 1H)。MS: (ES, *m/z*) 361 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：(R)-1'-(3-氰基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸**

[0167] 將甲基-(R)-1'-(3-氰基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸酯（51 mg，0.140 mmol，1當量）溶解於THF（1.0 mL）中。添加LiOH於水中之溶液（0.2M，1.0 mL，0.200 mmol，1.42當量），且在室溫下攪拌反應混合物16小時。用30 mL EtOAc及10 mL 1M HCl稀釋混合物。分離各層，且在真空中將有機層蒸發至乾燥，獲得白色固體。由2-甲基四氫呋喃/己烷使固體再結晶（43 mg，90%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.04-8.00 (m, 2H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.24 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 2.24-2.00 (m, 3H), 1.92-1.86 (m, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 347 $[M+H]^+$。

***步驟-3*：(R)-1'-(3-氰基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

[0168] 將(R)-1'-(3-氰基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸（10 mg，0.030 mmol，1 當量）溶解於 0.150 mL CH_3CN 中。添加 N-甲基嗎啉（0.011 mL，0.100 mmol，3.33 當量），隨後添加丙基膦酸酐溶液（50 重量%於 EtOAc 中，0.070 mL，7.8 當量）。在 50℃下攪拌混合物 15 分鐘，隨後添加 NH_2OH HCl（25 mg，0.370 mmol，12.33 當量）。在 50℃下劇烈攪拌混合物 48 小時。隨後用 3 mL EtOAc 及 2 mL 1N HCl 水溶液稀釋反應混合物。分離各層且再用 1N HCl 水溶液洗滌有機層一次。乾燥有機層，且藉由逆相層析製備型 HPLC 使用以下條件純化殘餘物：管柱：Waters Sunfire C18，5 μm，19×50 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸，移動相 B：CH_3CN/0.1%甲酸；梯度：6 分鐘內 15% B 至 100% B；流動速率：23 mL/min；偵測器：UV 254 nm，220 nm。將含溶離份之產物合併且濃縮，獲得 0.6 mg（5.5%產率）標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.10 (br s, 2H), 8.04-8.00 (m, 2H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.24 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 2.24-2.00 (m, 3H), 1.92-1.86 (m, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 362 $[M+H]^+$。

表-8：根據實例 20 之方法製備以下化合物。

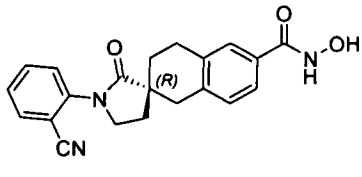
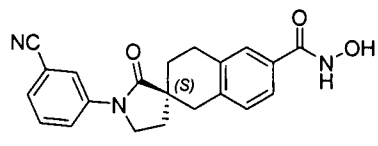
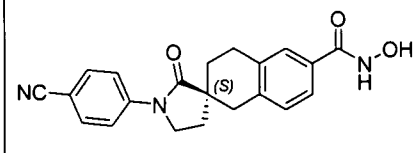
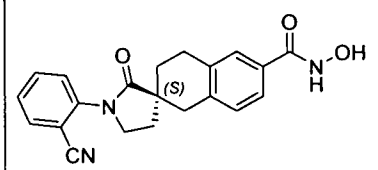
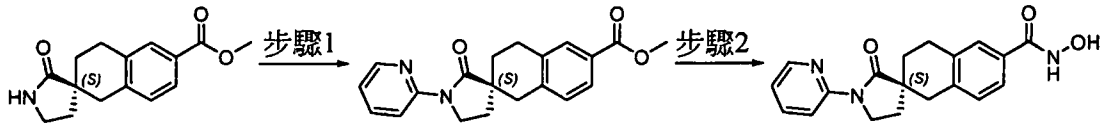
實例	**結構**	**^{1}H-NMR δ (ppm)**	**實驗值 (ES, m/z) [M+H]+**
I-175		(400 MHz, $CDCl_3$): 11.08 (br s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.30 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.88 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 2.27-2.04 (m, 3H), 2.00-1.94 (m, 1H)	362

表-9：根據實例 20 之方法使用步驟 1 之甲基-(S)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸酯製備以下化合物。

實例	結構	^{1}H-NMR δ (ppm)	實驗值 (ES, m/z) [M+H]+
I-116		(400 MHz, $CDCl_3$): 11.08 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.04-8.00 (m, 2H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.24 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 2.24-2.00 (m, 3H), 1.92-1.86 (m, 1H)	362
I-173		(400 MHz, $CDCl_3$): 8.13 (br s, 2H), 7.90-7.85 (m, 4H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.23 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.79 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 2.22-1.99 (m, 3H), 1.91-1.85 (m, 1H)	362
I-174		(400 MHz, $CDCl_3$): 11.08 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.30 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.88 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 2.27-2.04 (m, 3H), 2.00-1.94 (m, 1H)	362

實例 21 -製備(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-21）



***步驟-1*：(S)-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

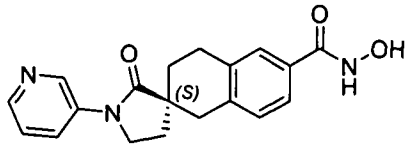
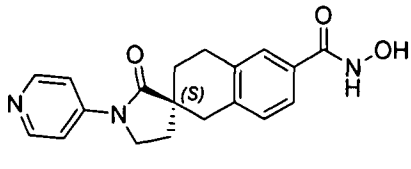
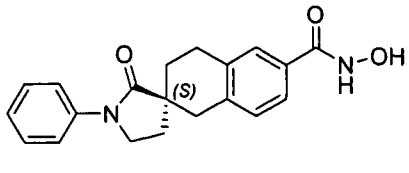
[0169] 將於甲苯（5 mL）中之(S)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（100 mg，0.39 mmol，1 當量）、$Pd_2(dba)_3$（7.9 mg，0.01 mmol，0.02 當量）、XantPhos（66 mg，0.11 mmol，0.3 當量）、Cs_2CO_3（250 mg，0.77 mmol，1.99 當量）及 2-溴吡啶（91 mg，0.58 mmol，1.49 當量）置入用氮氣氛圍維持的 100 mL 圓底燒瓶中。在 110℃下將所得溶液攪拌隔夜。過濾出固體。藉由正相矽膠層析用 EtOAc/石油醚（1:5）純化殘餘物。濃縮所收集之溶離份，得到 60 mg（46%產率）呈白色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 337 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

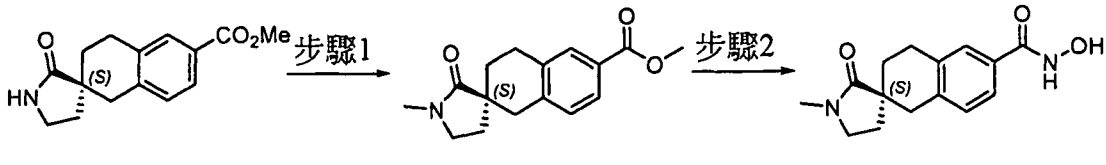
[0170] 將(S)-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（60 mg，0.18 mmol，1 當量）、THF/MeOH（4:1，1.25 mL）、NH_2OH（50%於水中，1.18 g，35.73 mmol，60 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.4 mL，2 當量）置入 100 mL 圓底燒瓶中。在室溫下

攪拌所得溶液 5 小時。用 4N HCl 水溶液將所得混合物調至 pH 7。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：Waters HSS C18，2.1×50 mm，1.8 μm；移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；流動速率：0.7 mL/min；梯度：2.0 分鐘內 5% B 至 95% B，保持 0.6 分鐘；偵測器：UV 254 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 33 mg（55%產率）呈粉紅色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.10 (s, 1H), 8.42-8.33 (m, 2H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 4.03-3.96 (m, 2H), 2.98-2.80 (m, 4H), 2.07-1.81 (m, 4H)。MS: (ES, *m/z*): 338 $[M+H]^+$。

表-10：根據實例 21 之方法製備以下化合物。

實例	結構	^{1}H-NMR δ (ppm)	實驗值 (ES, m/z) [M+H]+
I-11		(300 mHz, DMSO-d6): 11.13 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.47-8.46 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.35-8.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67-7.49 (m, 3H), 7.23-7.11 (m, 1H), 3.94-3.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.98-2.80 (m, 4H), 2.14-1.82 (m, 4H)	338
I-17		(300 mHz, DMSO-d6): 11.14 (s, 1H), 8.77-8.75 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 8.18-8.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 4.01-3.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.01-2.84 (m, 4H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 3H)	338
I-29		(400 mHz, DMSO-d6): 11.14 (br s, 1H), 7.73-7.71 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.55-7.36 (m, 4H), 7.20-7.12 (m, 2H), 3.88-3.86 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 2.97-2.78 (m, 4H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.96-1.79 (m, 3H)	337

實例 22 -製備(S)-N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-105）



步驟-1：(S)-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯

[0171] 將(S)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯

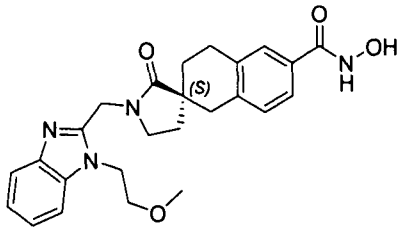
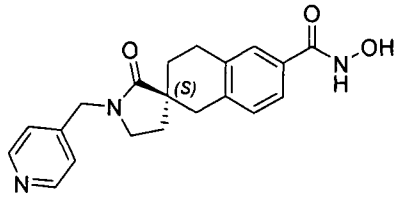
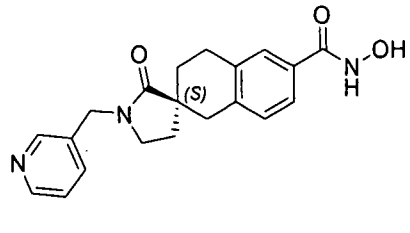
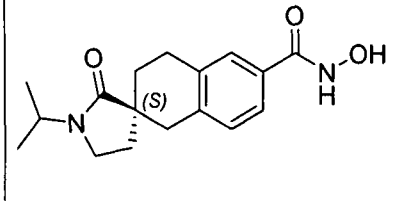
啶]-6-甲酸甲酯（100 mg，0.39 mmol，1 當量）於 DMF（5 mL）中之溶液置入 50 mL 圓底燒瓶中。然後歷經 10 分鐘添加 NaH（60%分散液於油中，30 mg，1.25 mmol，2 當量）。隨後在 0℃下添加 CH_3I（109 mg，0.77 mmol，2 當量）。在相同溫度下攪拌所得混合物 2.5 小時。隨後藉由添加 30 mL 水淬滅反應物。用 3×80 mL EtOAc 萃取所得溶液。將有機層合併且濃縮。殘餘物藉由正相矽膠層析來純化，且用 EtOAc/石油醚（1:5）溶離。濃縮所收集之溶離份，得到 70 mg（66%產率）呈黃色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 274 $[M+H]^+$。

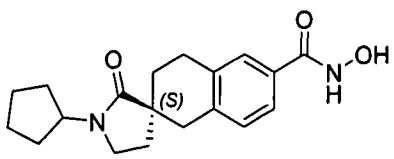
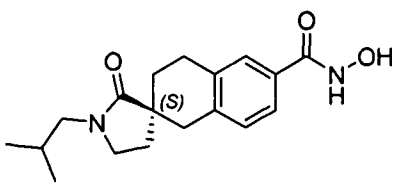
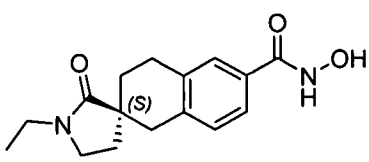
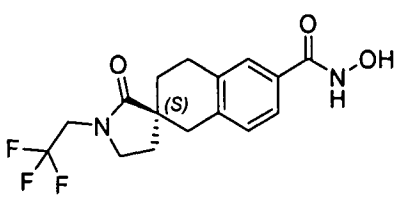
***步驟-2*：(S)-N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

[0172] 將(S)-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（130 mg，0.48 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，0.1.87 mL，28.8 mmol，60 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.95 mL，0.95 mmol，2 當量）置入 50 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 4 小時。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：XBridge C18，19×150 mm，5 μm；移動相 A：水/0.05 % TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；流動速率：25 mL/min；梯度：7.0 分鐘內 20% B 至 60% B；偵測器：UV 254 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 47.7 mg（26%產率）呈淡黃色固體狀之

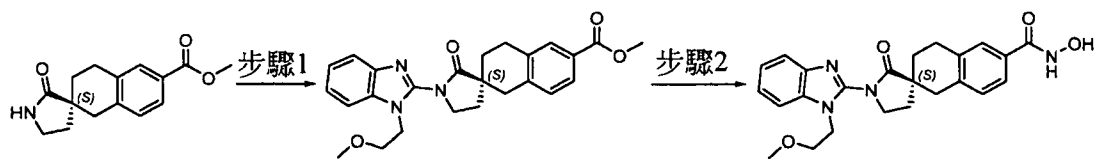
標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.09 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.11-7.13 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.28-3.32 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.76-2.89 (m, 6H), 2.50-2.56 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.65-1.80 (m, 2H)。MS: (ES, m/z): 275 $[M+H]^+$。

表-11：根據實例 22 之方法製備以下化合物，其中有以下修改：在步驟 1 中，鹵化物可為碘化物、氯化物或溴化物。

實例	結構	^{1}H-NMR δ (ppm)	實驗值 (ES, m/z) [M+H]+
I-23		(400 MHz, DMSO-d6): 11.12 (br s, 1H), 7.88-7.74 (m ,2H), 7.54-7.40 (m, 4H), 7.16-7.14 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.94-4.89 (br, 2H), 4.64-4.56 (br, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.45-3.43 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.94-2.79 (m, 3H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.01-1.69 (m, 4H)	449
I-15		(300 MHz, DMSO-d6): 11.14 (br s, 1H), 8.76-8.74 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 7.62-7.60 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.18-7.15 (d, *J* = 9 Hz 1H), 4.62 (s, 2H), 3.36-3.32 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.96-2.67 (m, 4H), 2.07-1.72 (m, 4H)	352
I-19		(300 MHz, DMSO-d6): 11.11 (br s, 1H), 8.73-8.63 (m, 2H), 8.03-8.01 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.75-7.71 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.54-7.42 (m, 2H), 7.16-7.13 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.32-3.28 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.94-2.81 (m, 3H) 2.72-2.63 (m, 1H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H)	352
I-25		(400 MHz, DMSO-d6): 11.09 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.14-7.12 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.27-3.23 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2.92-2.76 (m, 3H), 2.62-2.54 (m, 1H), 1.88-1.68 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.11-1.08 (m, 6H)	303

I-164		(400 MHz, DMSO-d6): 11.09 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.47(d, *J* = 27 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4.29-4.36 (m, 1H), 329-3.34 (m, 2H), 3.27-3.33 (m, 3H), 2.53 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 1.68-1.89 (m, 12H)	329
I-160		(400 MHz, DMSO-d6): 11.08 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3.29-3.34 (m, 2H), 3.03 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 2.80-2.89 (m, 3H), 2.51 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 1.89-1.90 (m, 3H) 1.64-1.73 (m, 2H) 0.85(d, *J* = 15 Hz, 6H)	317
I-162		(400 MHz, DMSO-d6): 11.05 (m, 1H), 9.03 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 3.31-3.30 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 3H), 2.59-2.49 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.74-1.56 (m, 2H), 1.04-1.01 (m, 3H)	289
I-166		(400 MHz, DMSO-d6): 11.03 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 3H), 2.65-2.61 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.66-1.63 (m, 1H)	343

實例 23 -製備(S)-N-羥基-1'-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-13）



***步驟-1*：(S)-1'-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

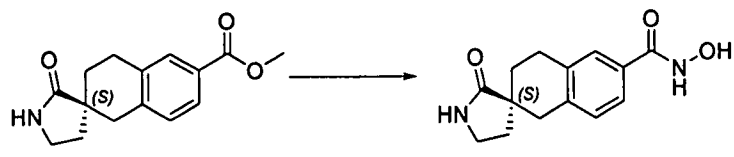
[0173] 將(S)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（60 mg，0.23 mmol，1 當量）、2-溴-1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,3-苯并二唑（103 mg，0.40 mmol，1.5 當量）、CuI（5.0 mg，0.03 mmol，0.1 當量）、Cs_2CO_3（263 mg，0.81 mmol，3 當量）、甲苯（2 mL）及(1R,2R)-1-N,2-N-二甲基環己烷-1,2-二胺（8 mg，0.06 mmol，0.2 當量）置入用用氮氣之惰性氛圍淨化且維持之 10 mL 密封管中。於油浴中在 110℃下攪拌所得溶液 10 h。於水浴中將反應混合物冷卻至 20℃。過濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。藉由正相矽膠層析用 EtOAc/石油醚（1:1）純化殘餘物。濃縮所收集之溶離份，得到 30 mg（30%產率）呈黃色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 434 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：(S)-N-羥基-1'-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

[0174] 將(S)-1'-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲

酯（30 mg，0.07 mmol，1 當量）、THF/MeOH（4:1，2.5 mL）、NH_2OH（50%於水中，0.5 mL，108 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.3 mL，4.29 當量）置入 10 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 3 小時。於冰-水浴中將反應混合物冷卻至 0℃。用 1N HCl 水溶液將溶液之 pH 值調至 7。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：X Bridge C18，19×150 mm，5 μm；移動相 A：水/10% NH_4HCO_3，移動相 B：CH_3CN/10% NH_4HCO_3；流動速率：25 mL/min；梯度：7.0 分鐘內 5 % B 至 47% B；偵測器：UV 254 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 29.6 mg（98%產率）呈灰白色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.14 (br s, 1H), 7.65-7.48 (m, 4H), 7.28-7.17 (m, 3H), 4.35-4.33 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.62-3.60 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.02-2.86 (m, 4H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 435 $[M+H]^+$。

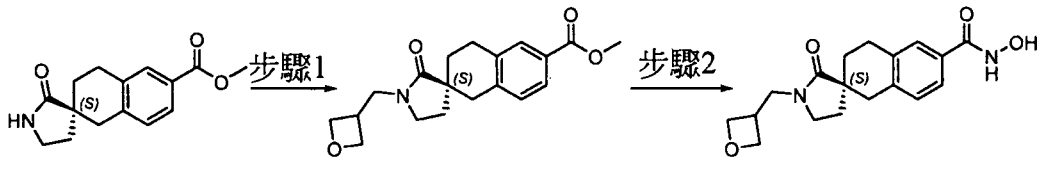
實例 24 -製備(S)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-28）



[0175] 將(S)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（100 mg，0.39 mmol，1 當量）於

THF/MeOH（4:1，1.25 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，1.52 mL，60 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.77 mL，2 當量）置入 50 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 1.5 小時。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：Waters HSS C18，2.1×50 mm，1.8 μm；移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；流動速率：0.7 mL/min；梯度：2.0 分鐘內 5% B 至 95% B，保持 0.6 分鐘；偵測器：UV 254 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 37.5 mg（38%產率）呈粉紅色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 1.74-1.80 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 2H), 1.92-1.95 (m, 1H), 2.63-2.67 (m, 1H), 2.74-2.90 (m, 3H), 3.18-3.22 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 7.13-7.15 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 11.09 (s, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 261 $[M+H]^+$。

實例 25 -製備(S)-N-羥基-1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-122）



***步驟-1*：(S)-1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

[0176] 將 4 mL 裝有甲基-（S）-2'-側氧基-3,4-二氫-

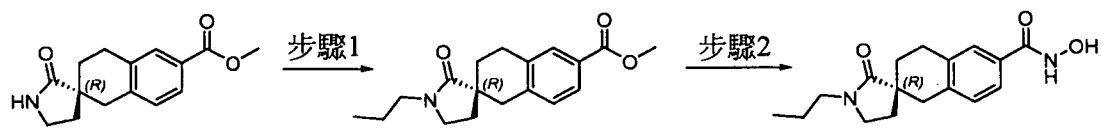
1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸酯（10 mg，0.040 mmol）之小瓶溶解於 0.20 mL 無水 DMA 中。隨後添加 NaH（60%分散液於油中，1 mg，0.043 mmol，1.1 當量）。在室溫下攪拌反應混合物 5 分鐘。隨後，添加 3-(溴甲基)氧雜環丁烷（0.20 mL，0.040 mmol，1 當量）於 CH_3CN 中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。在 N_2 流下移除溶劑。將殘餘物用鹽水（0.50 mL）稀釋且用 EtOAc（2×0.50 mL）萃取。在 N_2 流下乾燥經合併之有機層，且不經進一步純化即繼續使用。

***步驟-2*：(S)-N-羥基-1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

[0177] 將(S)-1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯溶解於 THF/MeOH（3:1，200 μL）中。將小瓶密封且在 50℃ 下振盪 15 分鐘以溶解殘餘物，隨後冷卻至室溫。添加 NH_2OH（50% v/v 於水中，0.150 mL），隨後添加 1N NaOH 水溶液（0.10 mL，0.10 mmol，2.5 當量）。將混合物密封且隨後在室溫下振盪 18 小時。在 N_2 流下在室溫下將反應混合物濃縮，隨後溶解於 0.50 mL DMSO 中,且藉由逆相層析製備型 HPLC 管柱純化：Waters Sunfire C18，5 μm，19×50 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸，移動相 B：CH_3CN/0.1%甲酸；梯度：6 分鐘內 15% B 至 100% B；流動速率：23 mL/min；偵測器：UV 254 nm，220 nm。將含溶離份之產

物合併且濃縮，獲得 0.6 mg（5%產率）標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.10 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 7.4, 6.3 Hz, 2H), 4.41 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.37-3.25 (m, 1H), 3.23 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.79 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 2.22-1.99 (m, 3H), 1.91-1.85 (m, 1H)。MS: (ES, *m/z*) 331 $[M+H]^+$。

實例 26 -製備(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-丙基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-32）



***步驟-1*：(R)-2'-側氧基-1'-丙基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

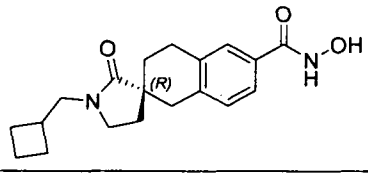
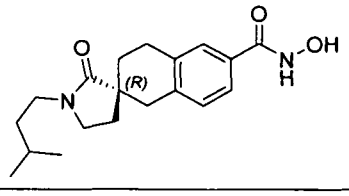
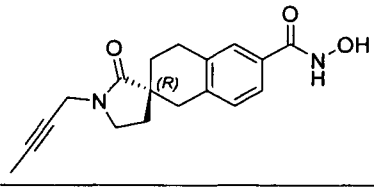
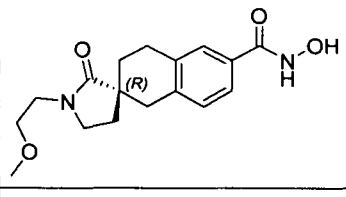
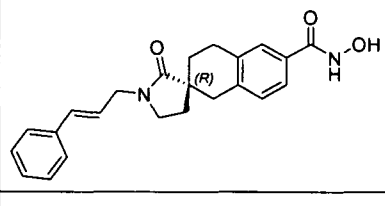
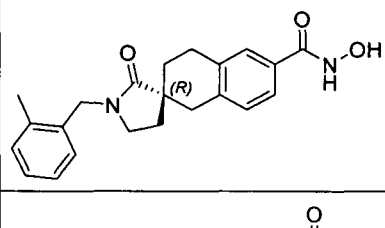
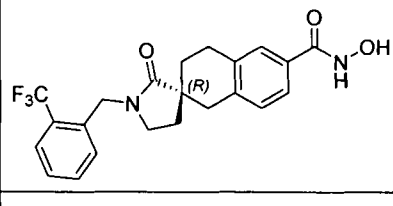
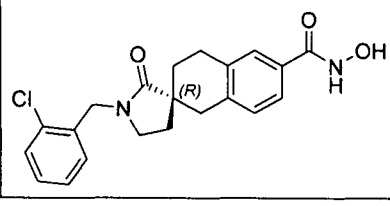
[0178] 用 NaH（60%分散液於油中，54 mg，1.35mmol，1 當量）使(R)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（350 mg，1.35 mmol，1 當量）於無水 DMF（6.75 mL）中之溶液去質子化。在 2 打蘭小瓶中，將此溶液（0.15 mL，0.30 mmol）添加至 1-碘丙烷（0.2M 於乙腈中，0.30 mL，0.06 mmol，2 當量）之溶液中。添加 NaI（18 mg，0.12 mmol，4 當量），且將小瓶密封且在 80℃下振盪 48 小時。移除溶劑，且將殘餘物用鹽水（0.5 mL）稀釋且用 EtOAc（2×0.5 mL）萃取。在真

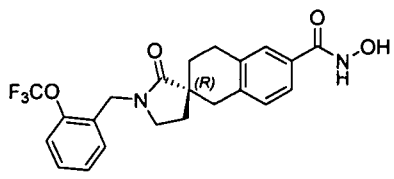
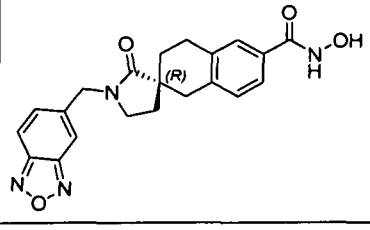
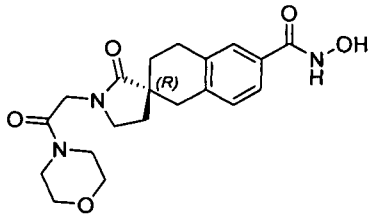
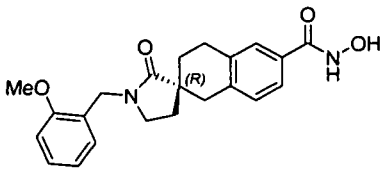
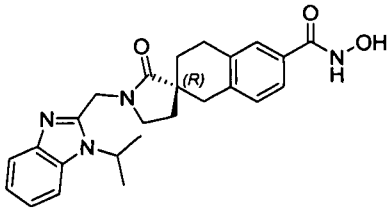
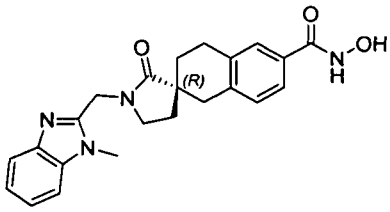
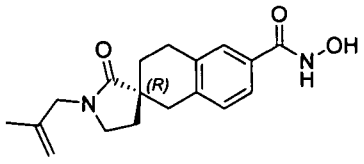
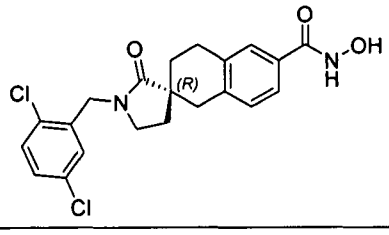
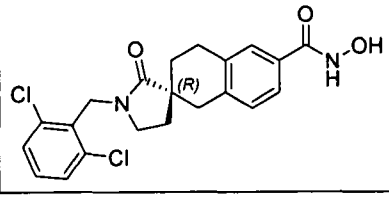
空下濃縮經合併之有機層。

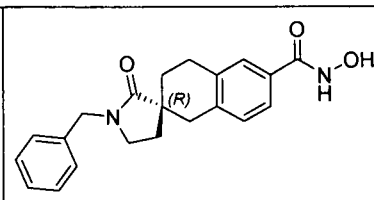
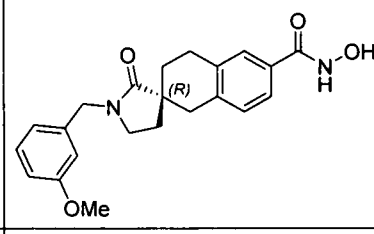
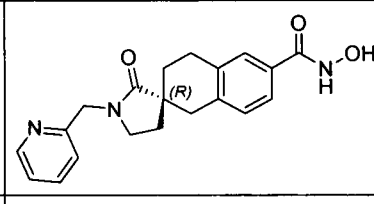
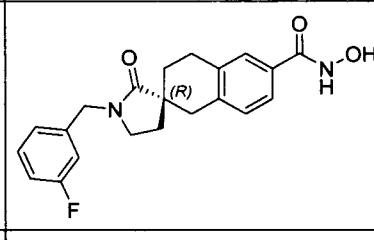
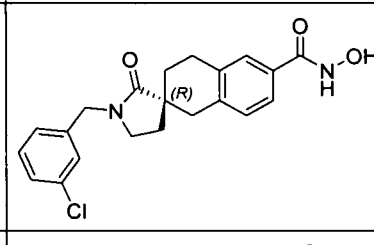
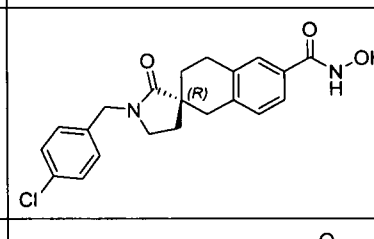
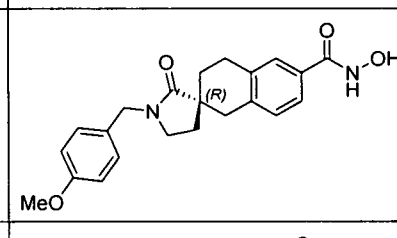
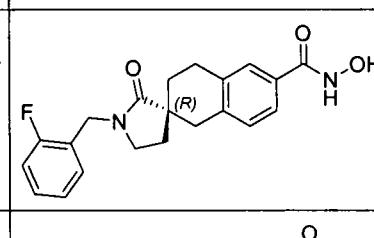
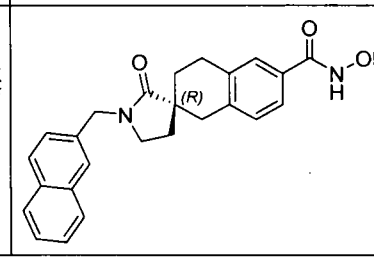
***步驟-2*：(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-丙基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

[0179] 將殘餘物溶解於 THF/MeOH（3:1，0.2 mL）之溶液中。添加 NH_2OH（50%於水中，0.15 mL，76 當量），隨後添加 1N NaOH 水溶液（0.10 mL，3.3 當量）。將混合物密封且在室溫下振盪 18 小時。將反應混合物濃縮，且藉由逆相層析製備型 HPLC 管柱純化：Waters Sunfire C18，5 μm，19×50 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸，移動相 B：CH_3CN/0.1%甲酸；梯度：6 分鐘內 15% B 至 100% B；流動速率：23 mL/min；偵測器：UV 254 nm，220 nm。將含溶離份之產物合併且濃縮，獲得 3 mg（33%產率）標題化合物。MS: (ES, *m/z*) 303 $[M+H]^+$。

表-12：根據實例 26 之平行合成方法製備以下化合物。

實例	名稱	結構	實驗值 (ES, m/z) [M+H]+
I-33	(*R*)-1'-(環丁基甲基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		329
I-34	(*R*)-*N*-羥基-1'-異戊基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		331
I-35	(*R*)-1'-(丁-2-炔-1-基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		313
I-36	(*R*)-N-羥基-1'-(2-甲氧基乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		319
I-37	(*R*)-1'-苯烯丙基-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		377
I-38	(*R*)-*N*-羥基-1'-(2-甲苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		365
I-39	(*R*)-*N*-羥基-2'-側氧基-1'-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		419
I-40	(*R*)-1'-(2-氯苄基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		385

I-41	(*R*)-*N*-羥基-2'-側氧基-1'-(2-(三氟甲氧基)苄基)-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		435
I-42	(*R*)-1'-(苯并[*c*][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		393
I-43	(*R*)-*N*-羥基-1'-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧基乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		388
I-44	(*R*)-*N*-羥基-1'-(2-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		381
I-45	(*R*)-*N*-羥基-1'-((1-異丙基-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		433
I-46	(*R*)-*N*-羥基-1'-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		405
I-47	*(R)-N-羥基*-1'-(2-甲烯丙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		315
I-48	(*R*)-1'-(2,5-二氯苄基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		419
I-49	(*R*)-1'-(2,6-二氯苄基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		419

I-50	(*R*)-1'-苄基-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		351
I-51	(*R*)-*N*-羥基-1'-(3-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		381
I-52	(*R*)-*N*-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		352
I-53	(*R*)-1'-(3-氟苄基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		369
I-54	(*R*)-1'-(3-氯苄基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		385
I-55	(*R*)-1'-(4-氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		385
I-56	(*R*)-*N*-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		381
I-57	(*R*)-1'-(2-氟苄基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		369
I-58	(*R*)-*N*-羥基-1'-(萘-2-基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		401

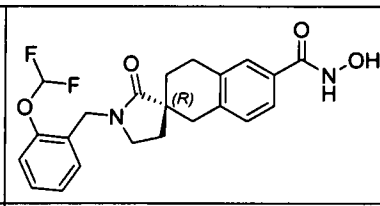
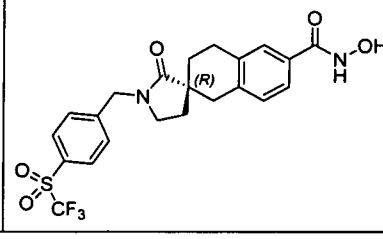
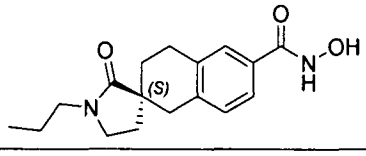
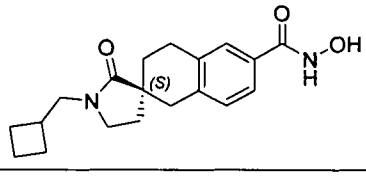
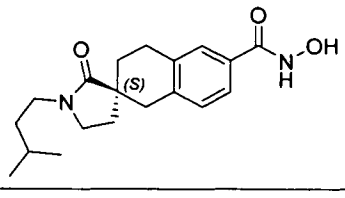
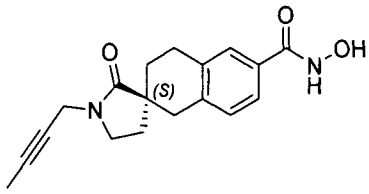
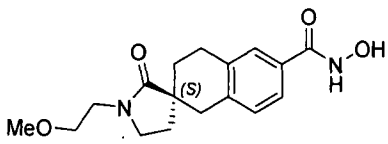
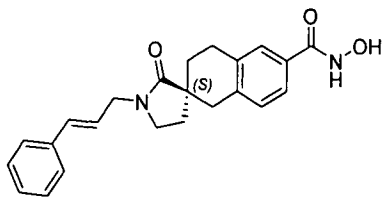
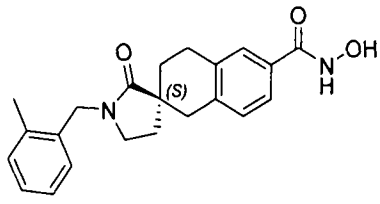
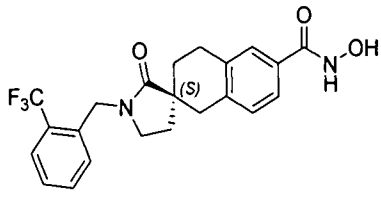
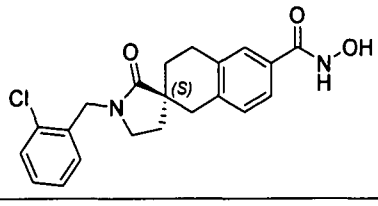
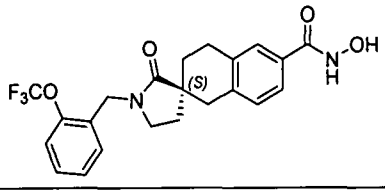
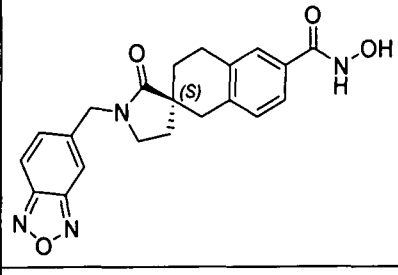
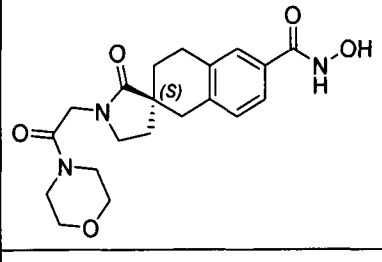
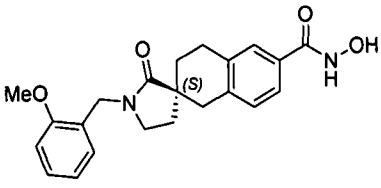
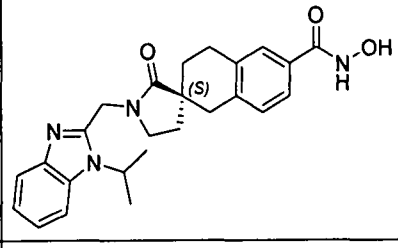
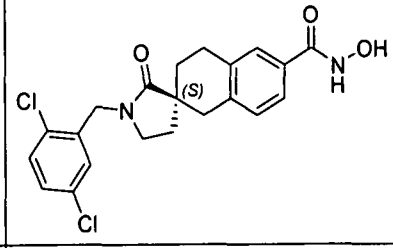
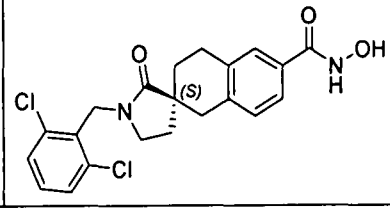
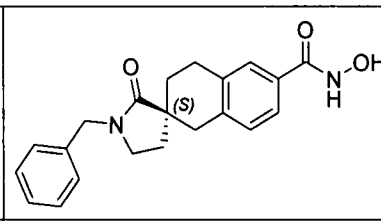
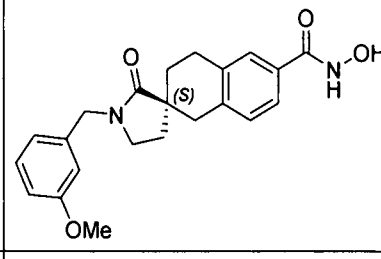
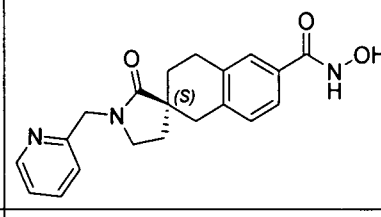
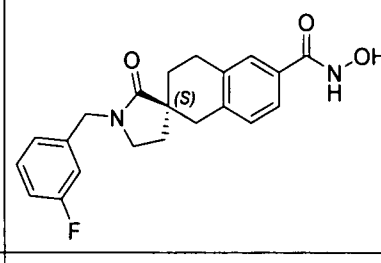
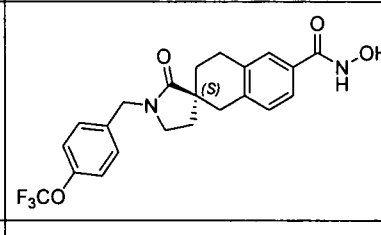
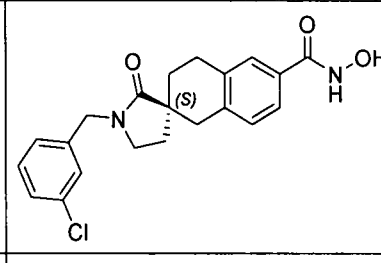
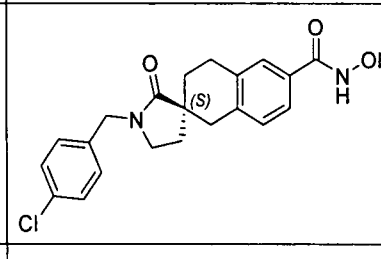
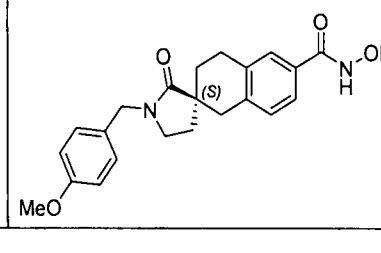
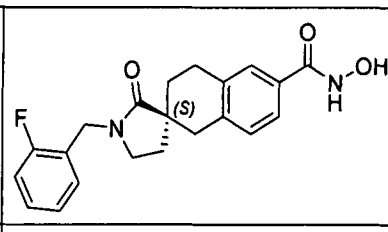
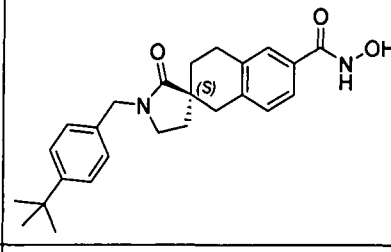
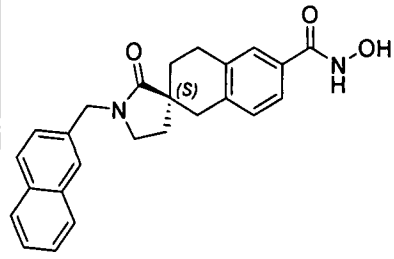
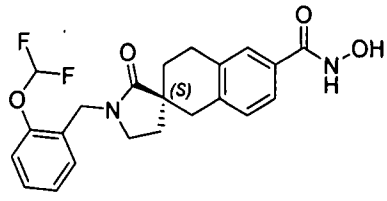
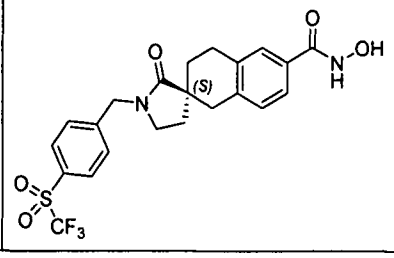
I-59	(*R*)-1'-(2-(二氟甲氧基)苄基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		417
I-106	(*R*)-*N*-羥基-2'-側氧基-1'-(4-((三氟甲基)磺醯基)苄基)-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		483

表-13：根據實例 26 之合成方法，使用步驟 1 中之(S)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯來製備以下化合物。

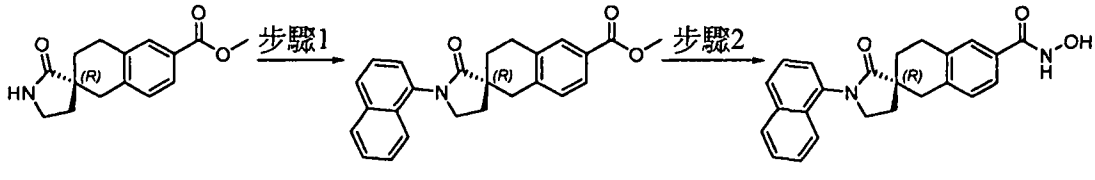
實例	名稱	結構	實驗值 (ES, m/z) [M+H]+
I-60	(*S*)-*N*-羥基-2'-側氧基-1'-丙基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		303
I-61	(*S*)-1'-(環丁基甲基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		329
I-62	(*S*)-*N*-羥基-1'-異戊基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		331
I-63	(*S*)-1'-(丁-2-炔-1-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		313
I-64	(*S*)-*N*-羥基-1'-(2-甲氧基乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		319
I-65	(*S*)-1'-苯烯丙基-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		377
I-66	(*S*)-*N*-羥基-1'-(2-甲苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		365
I-67	(*S*)-*N*-羥基-2'-側氧基-1'-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		419

I-68	(*S*)-1'-(2-氯苄基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		385
I-69	(*S*)-*N*-羥基-2'-側氧基-1'-(2-(三氟甲氧基)苄基)-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		435
I-70	(*S*)-1'-(苯并[*c*][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		393
I-71	(*S*)-*N*-羥基-1'-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧基乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		388
I-72	(*S*)-*N*-羥基-1'-(2-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		381
I-73	(*S*)-*N*-羥基-1'-((1-異丙基-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		433
I-74	(*S*)-1'-(2,5-二氯苄基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		419
I-75	(*S*)-1'-(2,6-二氯苄基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		419

I-76	(*S*)-1'-苄基-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		351
I-77	(*S*)-*N*-羥基-1'-(3-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		381
I-78	(*S*)-*N*-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		352
I-79	(*S*)-1'-(3-氟苄基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		369
I-80	(*S*)-*N*-羥基-2'-側氧基-1'-(4-(三氟甲氧基)苄基)-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		435
I-81	*(S)*-1'-[(3-氯苯基)甲基]-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		385
I-82	(*S*)-1'-(4-氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		385
I-83	(*S*)-*N*-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		381

I-84	(*S*)-1'-(2-氟苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		369
I-85	(*S*)-1'-(4-(第三丁基)苄基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		407
I-86	(*S*)-*N*-羥基-1'-(萘-2-基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		401
I-87	(*S*)-1'-(2-(二氟甲氧基)苄基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		417
I-107	(*S*)-*N*-羥基-2'-側氧基-1'-(4-((三氟甲基)磺醯基)苄基)-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		483

實例 27 -製備(R)-N-羥基-1'-(萘-1-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-89）



***步驟-1*：(R)-1'-(萘-1-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

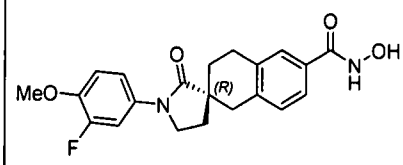
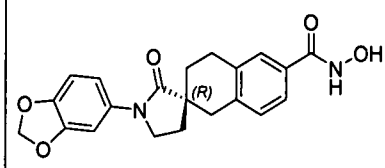
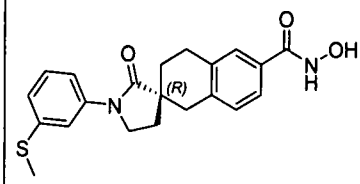
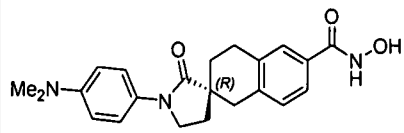
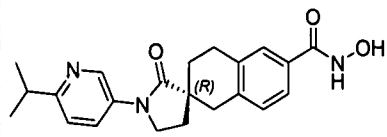
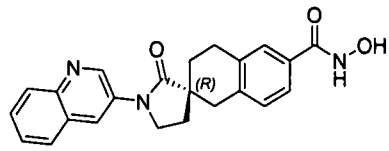
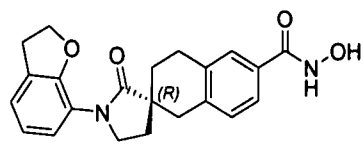
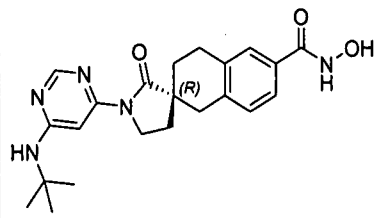
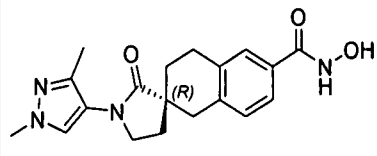
[0180] 向 2 mL 小瓶中饋入(R)-2'-側氧基-3,4-二氫-

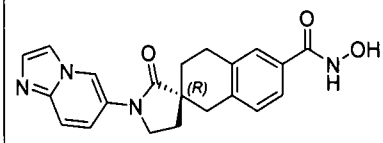
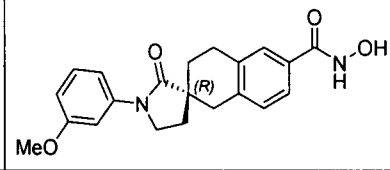
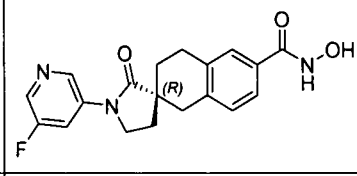
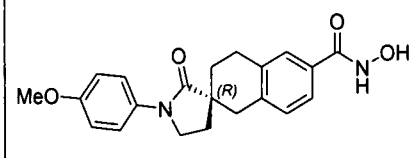
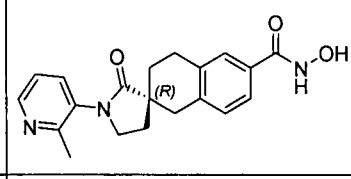
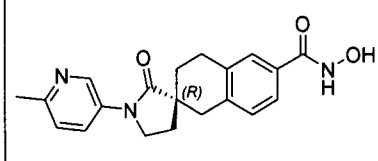
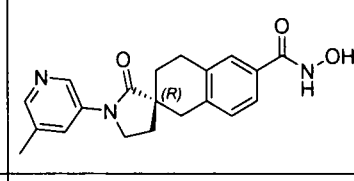
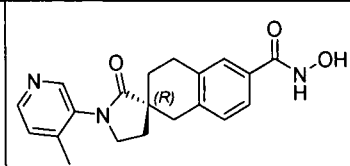
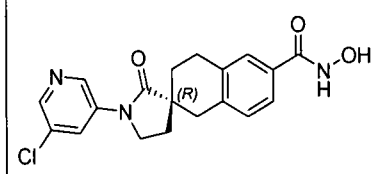
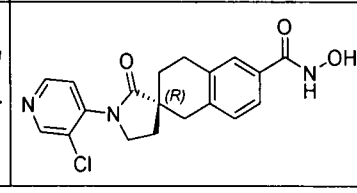
1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（0.2M 於 1,4-二噁烷中，0.15 mL，0.03 mmol，1 當量）及 Cs_2CO_3（39 mg，0.12 mmol，4 當量）。隨後添加 1-溴萘（0.2M 於 1,4-二噁烷中，0.30 mL，0.06 mmol，2 當量）之溶液。將小瓶密封且置於手套箱中。添加 CuBr（10 mol%）及 *N,N*-二甲基乙烷-1,2-二胺（0.02M 於 DMA 中，0.15 mL，0.003 mmol，20 mol%）之脫氣溶液。將小瓶密封且在 110℃下加熱 18 小時。移除溶劑，且將殘餘物用鹽水（0.5 mL）稀釋且用 EtOAc（2×0.5 mL）萃取。在真空下濃縮經合併之有機層。

***步驟-2*：(R)-N-羥基-1'-(萘-1-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

[0181] 將殘餘物溶解於 THF/MeOH（3:1，0.2 mL）中，且添加 NH_2OH（50%於水中，0.15 mL，76 當量），隨後添加 1N NaOH 水溶液（0.1 mL，3.3 當量）。將混合物密封且隨後在室溫下振盪 18 小時。將反應混合物濃縮且藉由逆相製備型 HPLC 管柱純化：Waters Sunfire C18，5 μm，19×50 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸，移動相 B：CH_3CN/0.1%甲酸；梯度：6 分鐘內 15% B 至 100% B；流動速率：23 mL/min；偵測器：UV 254 nm/220 nm。將含溶離份之產物合併且濃縮，獲得 1 mg（8.6%產率）標題化合物。MS: (ES, *m/z*) 387 $[M+H]^+$。

表-14：根據實例 27 之平行合成方法製備以下化合物。

實例	名稱	結構	實驗值 (ES, m/z) [M+H]+
I-90	(*R*)-1'-(3-氟-4-甲氧基苯基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		385
I-91	(*R*)-1'-(苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		381
I-92	(*R*)-*N*-羥基-1'-(3-(甲硫基)苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		383
I-93	(*R*)-1'-(4-(二甲胺基)苯基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		380
I-94	(*R*)-*N*-羥基-1'-(6-異丙基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		380
I-95	(*R*)-*N*-羥基-2'-側氧基-1'-(喹啉-3-基)-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		388
I-96	(*R*)-1'-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		379
I-97	(*R*)-1'-(6-(*第三丁基*胺基)嘧啶-4-基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		410
I-98	(*R*)-1'-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		355

I-99	(*R*)-*N*-羥基-1'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		377
I-108	(*R*)-*N*-羥基-1'-(3-甲氧基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		367
I-110	(*R*)-1'-(5-氟吡啶-3-基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		356
I-124	(*R*)-*N*-羥基-1'-(4-甲氧基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		367
I-131	(*R*)-*N*-羥基-1'-(2-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		352
I-133	(*R*)-*N*-羥基-1'-(6-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		352
I-135	(*R*)-*N*-羥基-1'-(5-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		352
I-136	(*R*)-N-羥基-1'-(4-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		352
I-139	(*R*)-1'-(5-氯吡啶-3-基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		372
I-140	(*R*)-1'-(3-氯吡啶-4-基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		372

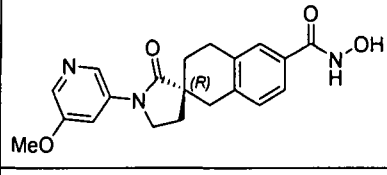
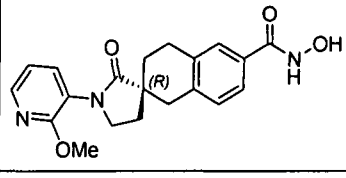
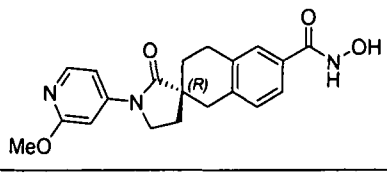
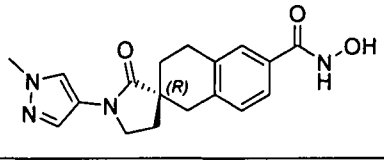
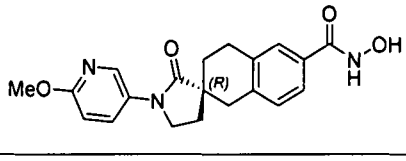
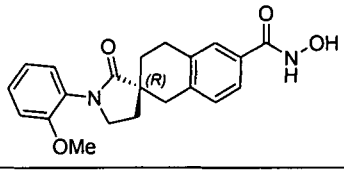
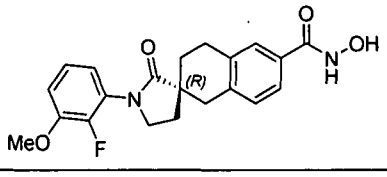
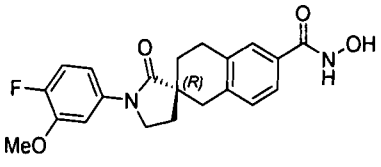
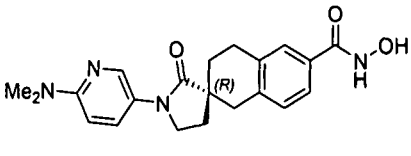
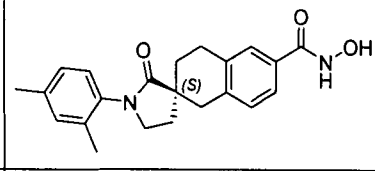
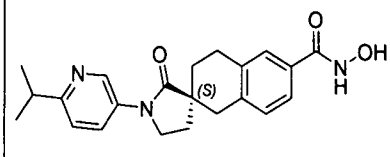
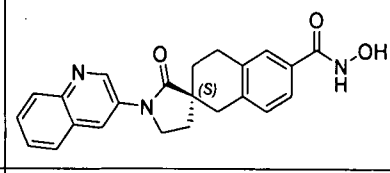
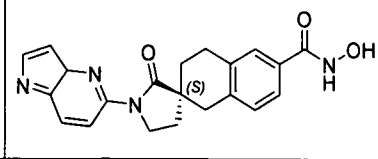
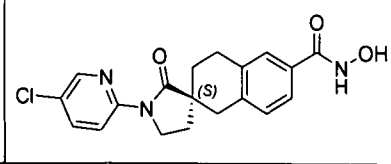
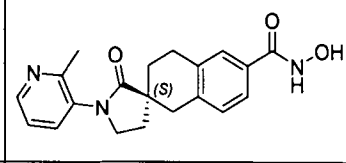
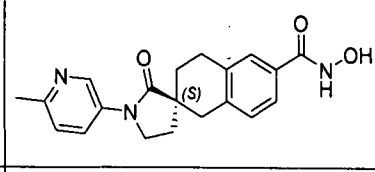
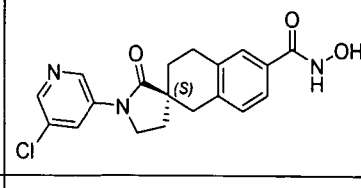
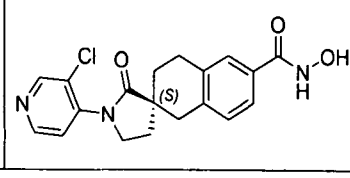
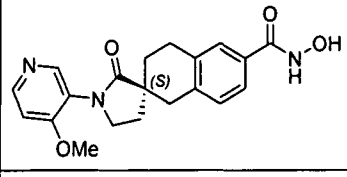
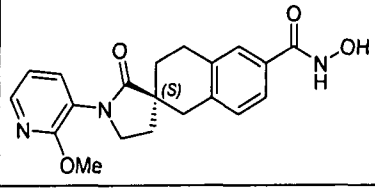
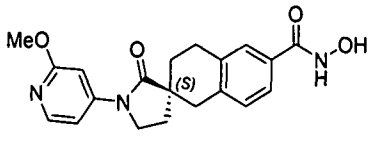
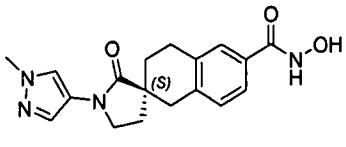
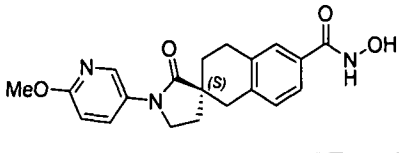
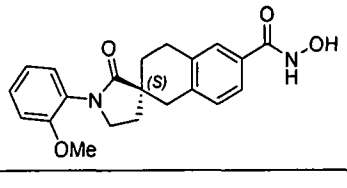
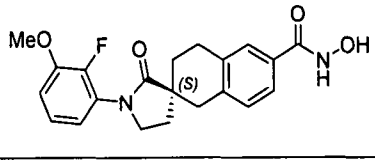
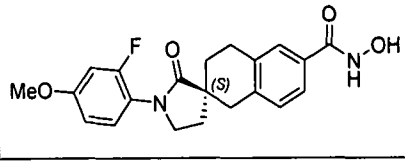
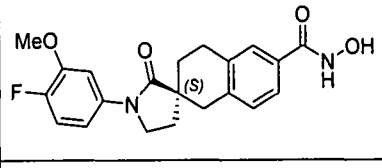
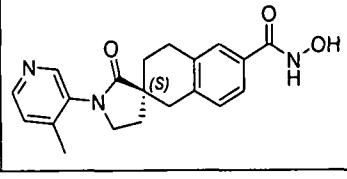
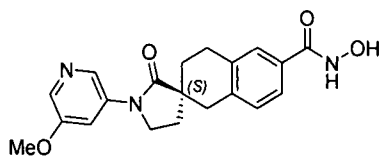
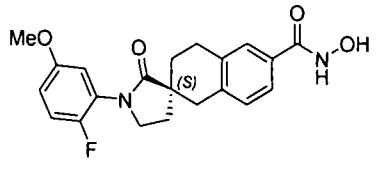
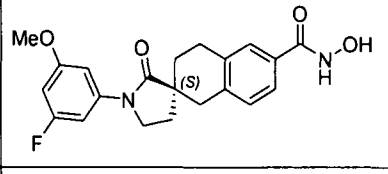
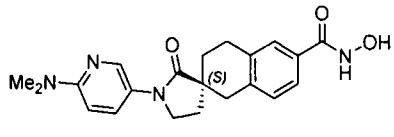
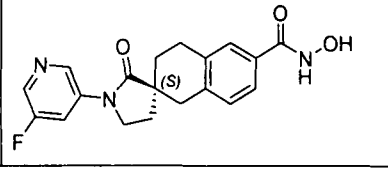
I-143	(*R*)-*N*-羥基-1'-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		368
I-145	(*R*)-*N*-羥基-1'-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		368
I-149	(*R*)-*N*-羥基-1'-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		368
I-168	(*R*)-*N*-羥基-1'-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		341
I-114	(*R*)-*N*-羥基-1'-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		368
I-111	(*R*)-*N*-羥基-1'-(2-甲氧基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		367
I-125	(2*R*)-1'-(2-氟-3-甲氧基苯基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		385
I-128	(2*R*)-1'-(4-氟-3-甲氧基苯基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		385
I-151	(2*R*)-1'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		381

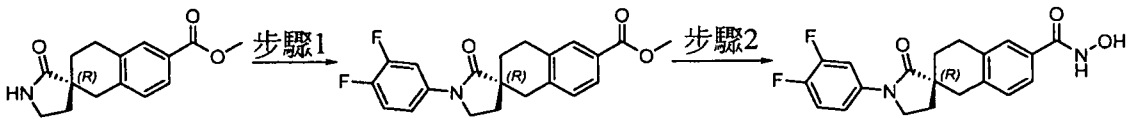
表-15：根據實例 27 之平行合成方法，使用步驟 1 中之(S)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯來製備以下化合物。

實例	名稱	結構	實驗值 (ES, m/z) [M+H]+
I-100	(*S*)-1'-(2,4-二甲基苯基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		365
I-101	(*S*)-*N*-羥基-1'-(6-異丙基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		380
I-102	(*S*)-*N*-羥基-2'-側氧基-1'-(喹啉-3-基)-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		388
I-103	(*S*)-*N*-羥基-1'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		377
I-130	(*S*)-1'-(5-氯吡啶-2-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		372
I-132	(*S*)-*N*-羥基-1'-(2-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		352
I-134	(*S*)-*N*-羥基-1'-(6-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		352
I-138	(*S*)-1'-(5-氯吡啶-3-基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		372
I-141	(*S*)-1'-(3-氯吡啶-4-基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		372

I-142	(*S*)-*N*-羥基-1'-(4-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		368
I-146	(*S*)-*N*-羥基-1'-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		368
I-150	(*S*)-*N*-羥基-1'-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		368
I-170	(*S*)-*N*-羥基-1'-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		341
I-118	(*S*)-*N*-羥基-1'-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		368
I-115	(*S*)-N-羥基-1'-(2-甲氧基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		367
I-126	(2*S*)-1'-(2-氟-3-甲氧基苯基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		385
I-127	(2*S*)-1'-(2-氟-4-甲氧基苯基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		385
I-129	(2*S*)-1'-(4-氟-3-甲氧基苯基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		385
I-137	(*S*)-N-羥基-1'-(4-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		352

I-144	(2*S*)-*N*-羥基-1'-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		368
I-147	(2*S*)-1'-(2-氟-5-甲氧基苯基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		385
I-148	(2*S*)-1'-(3-氟-5-甲氧基苯基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		385
I-152	(2*S*)-1'-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		381
I-153	(2*S*)-1'-(5-氟吡啶-3-基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		356

實例 28 -製備(R)-1'-(3,4-二氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-119）



***步驟-1*：(R)-1'-(3,4-二氟苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

[0182] 向 2 打蘭小瓶中饋入 CH_2Cl_2 中之(Xantphos)$PdCl_2$（0.02M，0.150 mL，0.30 μmol）。隨後在 N_2 流下蒸發溶劑。隨後添加 1,4-二噁烷中之 4-溴-1,2-二氟苯（0.2M，0.200 mL，0.030 mmol），隨後添加 Cs_2CO_3（39 mg，0.120 mmol）。將小瓶加蓋且運入惰性氛圍手

套箱中，在其中添加(R)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯於二噁烷/Et_3N（98:2，0.20 M，0.200 mL，0.030 mmol）中之溶液。將小瓶加蓋且在 100℃下加熱 16 小時。在 N_2 流下移除溶劑。將殘餘物用鹽水（0.50 mL）稀釋且用 EtOAc（2×0.50 mL）萃取。在 N_2 流下乾燥經合併之有機層。

***步驟-2*：(R)-1'-(3,4-二氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

[0183] 將殘餘物溶解於 THF/MeOH（3:1，0.20 mL）中。將小瓶密封且在 50℃下振盪 15 分鐘以溶解殘餘物，隨後冷卻至室溫。添加 NH_2OH（50% v/v 水溶液，0.150 mL），隨後添加 1N NaOH 水溶液（0.10 mL）。將混合物密封且隨後在室溫下振盪 18 小時。在 N_2 流下在室溫下將反應混合物濃縮，隨後溶解於 0.50 mL DMSO 中，且藉由逆相層析 HPLC 管柱純化：Waters Sunfire C18，5 μm，19×50 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸，移動相 B：CH_3CN/0.1%甲酸；梯度：6 分鐘內 15% B 至 100% B；流動速率：23 mL/min；偵測器：UV 254 nm，220 nm。將含溶離份之產物合併且於 Genevac 中濃縮，獲得 3.3mg（28%產率）標題化合物。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.70 (br s, 1H), 7.77 (ddd, *J* = 12, 7.0, 2.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 3.82 (t, *J*

= 6.6 Hz, 2H), 3.15 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.75 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 2.18-1.94 (m, 3H), 1.88-1.82 (m, 1H)。MS: (ES, *m/z*) 373 $[M+H]^+$。

表-16：根據實例 28 之平行合成方法製備以下化合物。

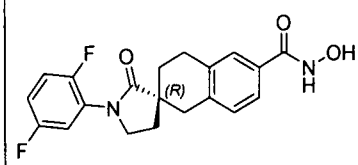
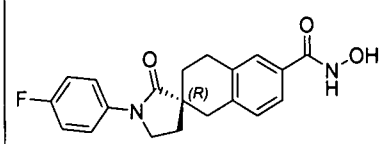
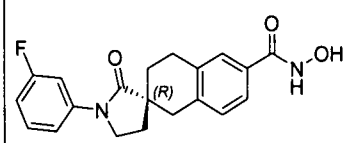
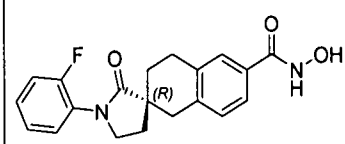
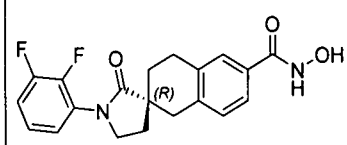
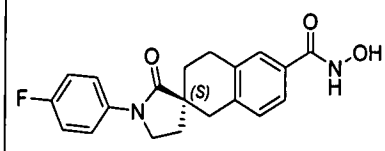
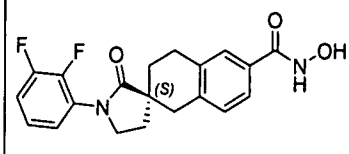
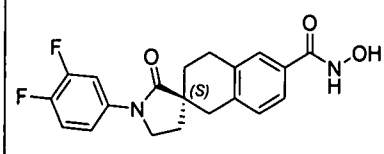
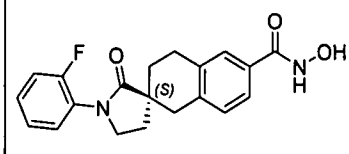
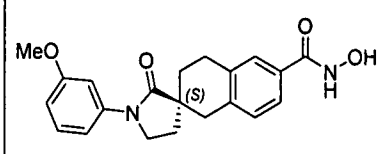
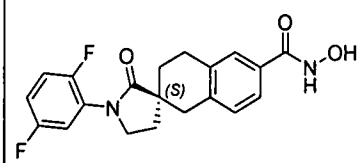
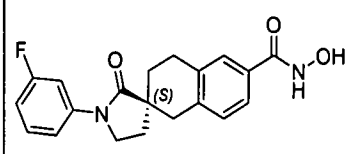
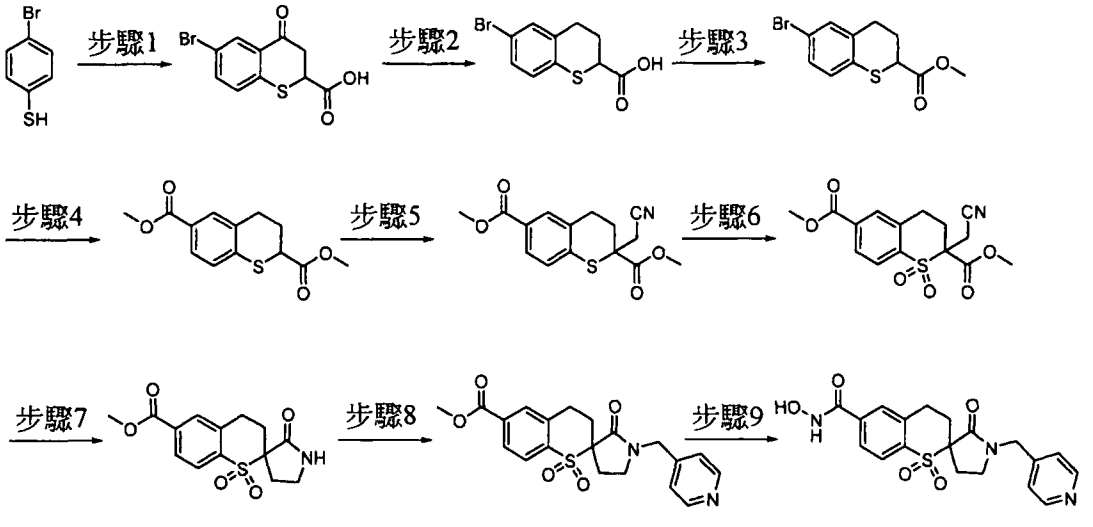
實例	**名稱**	**結構**	**實驗值 (ES, m/z) [M+H]+**
I-167	(*R*)-1'-(2,5-二氟苯基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		373
I-120	(*R*)-1'-(4-氟苯基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		355
I-113	(*R*)-1'-(3-氟苯基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		355
I-121	(*R*)-1'-(2-氟苯基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		355
I-123	(*R*)-1'-(2,3-二氟苯基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		373

表-17：根據實例 28 之合成方法，使用步驟 1 中之(S)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯來製備以下化合物。

實例	名稱	結構	實驗值 (ES, m/z) [M+H]+
I-154	(*S*)-1'-(4-氟苯基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		355
I-156	(*S*)-1'-(2,3-二氟苯基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		373
I-155	(*S*)-1'-(3,4-二氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		373
I-157	(*S*)-1'-(2-氟苯基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		355
I-158	(*S*)-*N*-羥基-1'-(3-甲氧基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		367
I-169	(*S*)-1'-(2,5-二氟苯基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		373
I-117	(*S*)-1'-(3-氟苯基)-*N*-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1*H*-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		355

實例 29 -製備 N-羥基-2-側氧基-1-(吡啶-4-基甲基)螺[吡咯啶-3,2'-硫代唅烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-242）



***步驟-1*：6-溴-4-側氧基硫代吭烷-2-甲酸**

[0184] 於 100 mL 3 頸圓底燒瓶中，在 50℃下攪拌於甲苯（25 mL）中之 4-溴苯硫酚（20.0 g，105.78 mmol，1 當量）及 2,5-二氫呋喃-2,5-二酮（12.96 g，132.17 mmol，1 當量）1 小時。隨後添加 Et_3N（27.6 mg，0.28 mmol）於甲苯（0.4 mL）中之溶液，確保反應溫度不增加超過 60℃。在 70℃下加熱反應物 50 分鐘。隨後在高真空下濃縮反應物。將殘餘物溶解於 CH_2Cl_2（109 mL）中，於冰浴中冷卻至 0℃且用 $AlCl_3$（14.52 g，108.89 mmol，1.03 當量）處理。將反應物緩慢地升溫至室溫。攪拌 3 小時後，隨後將反應混合物用 CH_2Cl_2（18 mL）稀釋且緩慢地倒入劇烈攪拌之濃 HCl（44 mL）及冰（44 g）中。將反應物劇烈攪拌且用 CH_2Cl_2（500 mL）及異丙醇（72 mL）稀釋。將 CH_2Cl_2 層分離，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮。用 Et_2O 濕磨混合物且隨後過濾，得到 6.64 g（22%產率）呈淡黃色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 285 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：6-溴硫代啶烷-2-甲酸**

[0185] 將 6-溴-4-側氧基硫代啶烷-2-甲酸（4.0 g，13.93 mmol，1 當量）於 TFA（200 mL）中之溶液置入 500 mL 圓底燒瓶中。然後在 0℃下添加三乙基矽烷（16 g，137.60 mmol，10 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 19 小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於 100 mL CH_2Cl_2 中，且用 2×40 mL H_2O 洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空下濃縮。將殘餘物溶解於 30 mL H_2O 中。用 NaOH 水溶液將溶液之 pH 值調至 9。將所得溶液用 2× 50 mL CH_2Cl_2 洗滌且合併水層。使用 6N HCl 水溶液來將 pH 值調至 4。用 3×70 mL CH_2Cl_2 萃取所得溶液。將經合併之有機層經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且隨後在真空下濃縮，得到 1.42 g（37%產率）呈淡黃色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 271 $[M+H]^+$。

***步驟-3*：6-溴硫代啶烷-2-甲酸甲酯**

[0186] 將 6-溴硫代啶烷-2-甲酸（1.42 g，5.20 mmol，1 當量）於 MeOH（15 mL）中之溶液及濃硫酸（2.84 mL）置入 50 mL 圓底燒瓶中。在 70℃下攪拌所得溶液 15 小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於 100 mL CH_2Cl_2 中。將所得混合物用 2×50 mL H_2O 洗滌，用 3×50 mL $NaHCO_3$ 及 2×50 mL 鹽水洗滌。將有機層經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空下濃縮，得到 1.28 g

（86%產率）呈黃色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 285 $[M+H]^+$。

***步驟-4*：硫代啶烷-2,6-二甲酸二甲酯**

[0187] 將 6-溴硫代啶烷-2-甲酸甲酯（1.28 g，4.47 mmol，1 當量）於 MeOH（15 mL）中之溶液、Et_3N（1.85 mL）及 $Pd(dppf)Cl_2$（655 mg，0.90 mmol，0.20 當量）置入 50 mL 壓力槽反應器（30 atm）中。將 CO（g）引入反應器中。在 100℃下攪拌所得溶液 2 天。在真空下濃縮所得混合物。藉由正相矽膠層析用 EtOAc/石油醚（1:3）純化殘餘物。濃縮所收集之溶離份，得到 811 mg（68%產率）呈淡棕色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 267 $[M+H]^+$。

***步驟-5*：2-(氰基甲基)硫代啶烷-2,6-二甲酸二甲酯**

[0188] 將硫代啶烷-2,6-二甲酸二甲酯（1.55 g，5.83 mmol，1 當量）於 THF（20 mL）中之溶液置入用用氮氣之惰性氛圍淨化且維持之 100 mL 3 頸圓底燒瓶中。然後在-78℃下歷經 30 分鐘添加 LDA（7 mL，1.2 當量）。在-78℃下向此添加 2-溴乙腈（910.6 mg，7.59 mmol，1.3 當量）。在相同溫度下攪拌所得溶液 1.5 小時。隨後藉由添加 35 mL 飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅反應物。用 2×100 mL EtOAc 萃取所得溶液。合併有機層且真空濃縮。藉由正相矽膠層析用 EtOAc/石油醚（1:3）純化殘餘物。濃縮所收

集之溶離份，得到 1.51 g（85%產率）呈黃色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 304 $[M-H]^-$。

***步驟-6*：2-(氰基甲基)硫代啶烷-2,6-二甲酸二甲酯 1,1-二氧化物**

[0189] 將 2-(氰基甲基)硫代啶烷-2,6-二甲酸二甲酯（1.51 g，4.95 mmol，1 當量）於 CH_2Cl_2（150 mL）中之溶液置入 250 mL 圓底燒瓶中。然後在 0℃ 下添加 m-CPBA（2.57 g，14.87 mmol，3 當量）於 CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物 14 小時。隨後添加 K_2CO_3（1 g），且在室溫下攪拌反應物 1 小時。過濾出固體。用 100 mL CH_2Cl_2 洗滌固體。在真空下濃縮濾液，得到 1.79 g（粗）呈黃色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 336 $[M-H]^-$。

***步驟-7*：2-側氧基螺[吡咯啶-3,2'-硫代啶烷]-6'-甲酸甲酯 1',1'-二氧化物**

[0190] 將 2-(氰基甲基)硫代啶烷-2,6-二甲酸二甲酯 1,1-二氧化物（1.79 g，5.31 mmol，1 當量）於 MeOH（150 mL）中之溶液、PtO_2（675 mg，2.97 mmol，0.6 當量）及乙酸（33.4 mL）置入 500 mL 圓底燒瓶中。引入氫氣（g）。在室溫下攪拌所得溶液 1 天。過濾出固體且在真空下濃縮濾液。用 Na_2CO_3 水溶液將溶液之 pH 值調至 9。將所得溶液用 3×100 mL CH_2Cl_2 萃取，經無水硫酸鎂

乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到 1.27 g（78%產率）呈灰色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8.06-8.01 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.71-3.55 (m, 2H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.31-2.23 (m, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 310 $[M+H]^+$。

***步驟-8*：2-側氧基-1-(吡啶-4-基甲基)螺[吡咯啶-3,2'-硫代唍烷]-6'-甲酸 1',1'-二氧化物**

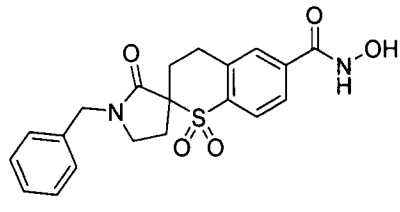
[0191] 將 2-側氧基螺[吡咯啶-3,2'-硫代唍烷]-6'-甲酸甲酯 1',1'-二氧化物（100 mg，0.32 mmol，1 當量）於 DMF （3 mL）中之溶液置入 8 mL 小瓶中。然後在 0℃下歷經 10 分鐘添加 NaH（60%分散液於油中，65 mg，2.71 mmol，5 當量）。向此添加 4-(溴甲基)吡啶氫溴酸鹽（163 mg，0.64 mmol，2 當量）。在室溫下攪拌所得混合物 18 小時。隨後藉由添加 NH_4Cl（水溶液）淬滅反應物。用 2×20 mL EtOAc 萃取所得溶液且合併水層。用 1N HCl 水溶液將水層之 pH 值調至 4。將所得溶液用 3×20 mL CH_2Cl_2 萃取，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空下濃縮，得到 30 mg（24%產率）呈淡棕色油狀之標題化合物，其不經純化即用於下一步驟中。MS: (ES, *m/z*): 387 $[M+H]^+$。

***步驟-9*：N-羥基-2-側氧基-1-(吡啶-4-基甲基)螺[吡咯啶-**

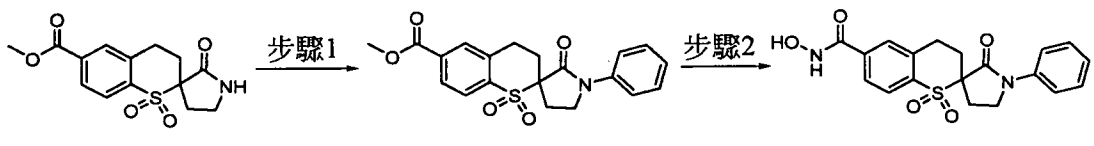
3,2'-硫代哌烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物

[0192] 將 2-側氧基-1-(吡啶-4-基甲基)螺[吡咯啶-3,2'-硫代哌烷]-6'-甲酸 1',1'-二氧化物（55 mg，0.14 mmol，1 當量）於 DMA（1.5 mL）中之溶液置入 8 mL 小瓶中。然後在 0℃下在攪拌下歷經 15 分鐘逐滴添加氯甲酸異丙酯（90 mg，0.71 mmol，5 當量）。在 0℃下在攪拌下逐滴添加 NMM（72 mg，0.71 mmol，5 當量）。在 0℃下攪拌混合物 15 分鐘。將 $NH_2OH•HCl$（50 mg，0.71 mmol，5 當量）於 DMA（0.5 mL）中之溶液添加至攪拌混合物中。在室溫下攪拌所得溶液 19 小時。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：Sunfire 製備型 C18，5 μm，19×100 mm；移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；流動速率：25 ml/min；梯度：7 分鐘內 4% B 至 58% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 8 mg（11%產率）呈棕色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.41 (br s, 1H), 8.66 (s, 2H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 3H), 2.37-2.29 (m, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 402 $[M+H]^+$。

表-18：根據實例 29 之方法製備以下化合物。

實例	結構	^{1}H-NMR δ (ppm)	實驗值 (ES, m/z) [M+H]+
I-239		(400 MHz , DMSO-d6): 11.41 (br s, 1H), 7.89-7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 5H), 4.58-4.55 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.35-4.31 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.41-3.29 (m, 3H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H)	401

實例 30 -製備 N-羥基-2-側氧基-1-苯基螺[吡咯啶-3,2'-硫代唍烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-238）



***步驟-1*：2-側氧基-1-苯基螺[吡咯啶-3,2'-硫代唍烷]-6'-甲酸甲酯 1',1'-二氧化物**

[0193] 將於 1,4-二噁烷（6 mL）中之 2-側氧基螺[吡咯啶-3,2'-硫代唍烷]-6'-甲酸甲酯 1',1'-二氧化物（100 mg，0.32 mmol，1 當量）、Cs_2CO_3（211 mg，0.65 mmol，2 當量）、XantPhos（41 mg，0.07 mmol，0.22 當量）、碘苯（79 mg，0.39 mmol，1.2 當量）及 $Pd(OAc)_2$（7.3 mg，0.03 mmol，0.1 當量）置入用氮氣之惰性氛圍淨化且維持之 25 mL 小瓶中。在 100℃下攪拌所得混合物 17 小時，且隨後在真空下濃縮。將殘餘物溶解於 30 mL

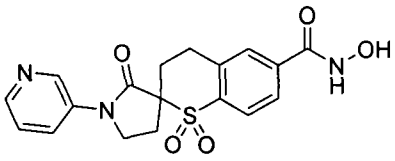
EtOAc 中且用 3×20 mL H_2O 洗滌。將有機物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由正相矽膠層析用 EtOAc/石油醚（5:6）純化殘餘物。濃縮所收集之溶離份，得到 60.5 mg（49%產率）呈淡棕色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 386 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：N-羥基-2-側氧基-1-苯基螺[吡咯啶-3,2'-硫代唍烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物**

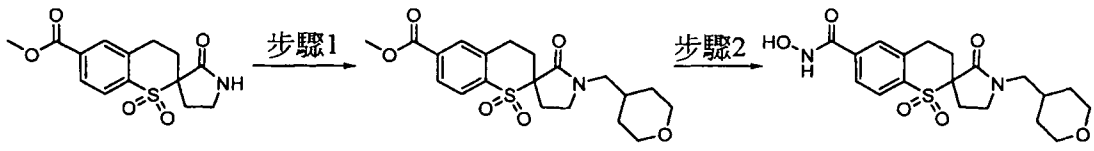
[0194] 將 2-側氧基-1-苯基螺[吡咯啶-3,2'-硫代唍烷]-6'-甲酸甲酯 1',1'-二氧化物（60.5 mg，0.16 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，0.31 mL，30 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.31 mL，2 當量）置入 8 mL 小瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 3 小時。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：Xbridge C18，5 μm，19×100 mm；移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；流動速率：25 mL/min；梯度：7 分鐘內 5% B 至 57% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 45.9 mg（76%產率）呈粉紅色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.42 (br s, 1H), 7.90-7.87 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.66-7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 1H), 4.09-3.89 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.19-3.05 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 2H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.44-2.39 (m,

1H)。MS: (ES, *m/z*): 387 $[M+H]^+$。

表-19：根據實例 30 之方法製備以下化合物。

實例	結構	^{1}H-NMR δ (ppm)	實驗值 (ES, m/z) [M+H]+
I-240		(400 MHz , DMSO-d6): 11.43 (br s, 1H), 8.95-8.94 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.46-8.45 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8.20-8.17 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.91-7.88(d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.40-3.29 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.89-2.77 (m 2H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H)	388

實例 31 -製備 N-羥基-2-側氧基-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)螺[吡咯啶-3,2'-硫代唅烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-241）



***步驟-1*：2-側氧基-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)螺[吡咯啶-3,2'-硫代唅烷]-6'-甲酸甲酯 1',1'-二氧化物**

[0195] 將 2-側氧基螺[吡咯啶-3,2'-硫代唅烷]-6'-甲酸甲酯 1',1'-二氧化物（150 mg，0.48 mmol，1 當量）於 DMF（4 mL）中之溶液置入 25 mL 小瓶中。然後在 0℃下歷經 10 分鐘添加 NaH（60%分散液於油中，39 mg，1.62

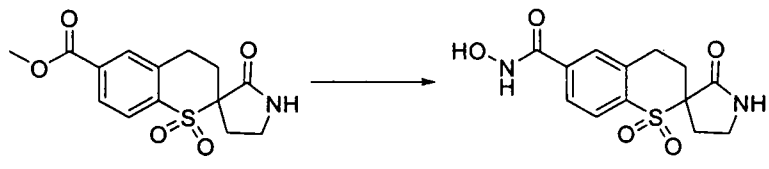
mmol，2 當量）。隨後添加 4-(溴甲基)噁烷（261 mg，1.46 mmol，3 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 4 小時。用 NH_4Cl 水溶液淬滅反應物。用 3×20 mL EtOAc 萃取所得溶液。將經合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮，得到 144.8 mg（73%產率）呈淡黃色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 408 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：N-羥基-2-側氧基-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)螺[吡咯啶-3,2'-硫代唑烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物**

[0196] 將 2-側氧基-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)螺[吡咯啶-3,2'-硫代唑烷]-6'-甲酸甲酯 1',1'-二氧化物（100 mg，0.25 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，3 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，0.48 mL，30 當量）及 NaOH 水溶液（1N，0.49 mL，2 當量）置入 8 mL 小瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 5 小時。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：Xbridge C18，19×150 mm，5 μm；移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；流動速率：25 mL/min；梯度：6 分鐘內 5% B 至 57% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 15 mg（15%產率）呈粉紅色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.40 (br s, 1H), 7.85-7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.50-3.44 (m, 3H), 3.35-3.24 (m, 3H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.42-2.40

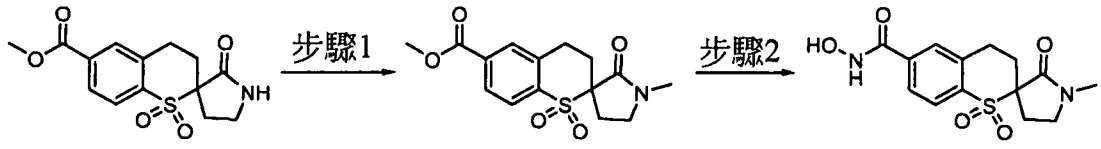
(m, 1H), 2.24-2.22 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 409 $[M+H]^+$。

實例 32 -製備 N-羥基-2-側氧基螺[吡咯啶-3,2'-硫代啶烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-243）



[0197] 將 2-側氧基螺[吡咯啶-3,2'-硫代啶烷]-6'-甲酸甲酯 1',1'-二氧化物（50 mg，0.16 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，1 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，0.48 mL，30 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.32 mL，2 當量）置入 8 mL 小瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 2 小時。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：Xbridge C18，19×150 mm，5 μm；移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；流動速率：25 mL/min；梯度：7 分鐘內 5% B 至 57% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 4.6 mg（9%產率）呈棕色油狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.39 (br s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.86-7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77-7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 3.33-3.27 (m, 3H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.71- 2.60 (m, 2H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 311 $[M+H]^+$。

實例 33 -製備 N-羥基-1-甲基-2-側氧基螺[吡咯啶-3,2'-硫代啶烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-244）



***步驟-1*：1-甲基-2-側氧基螺[吡咯啶-3,2'-硫代啶烷]-6'-甲酸甲酯 1',1'-二氧化物**

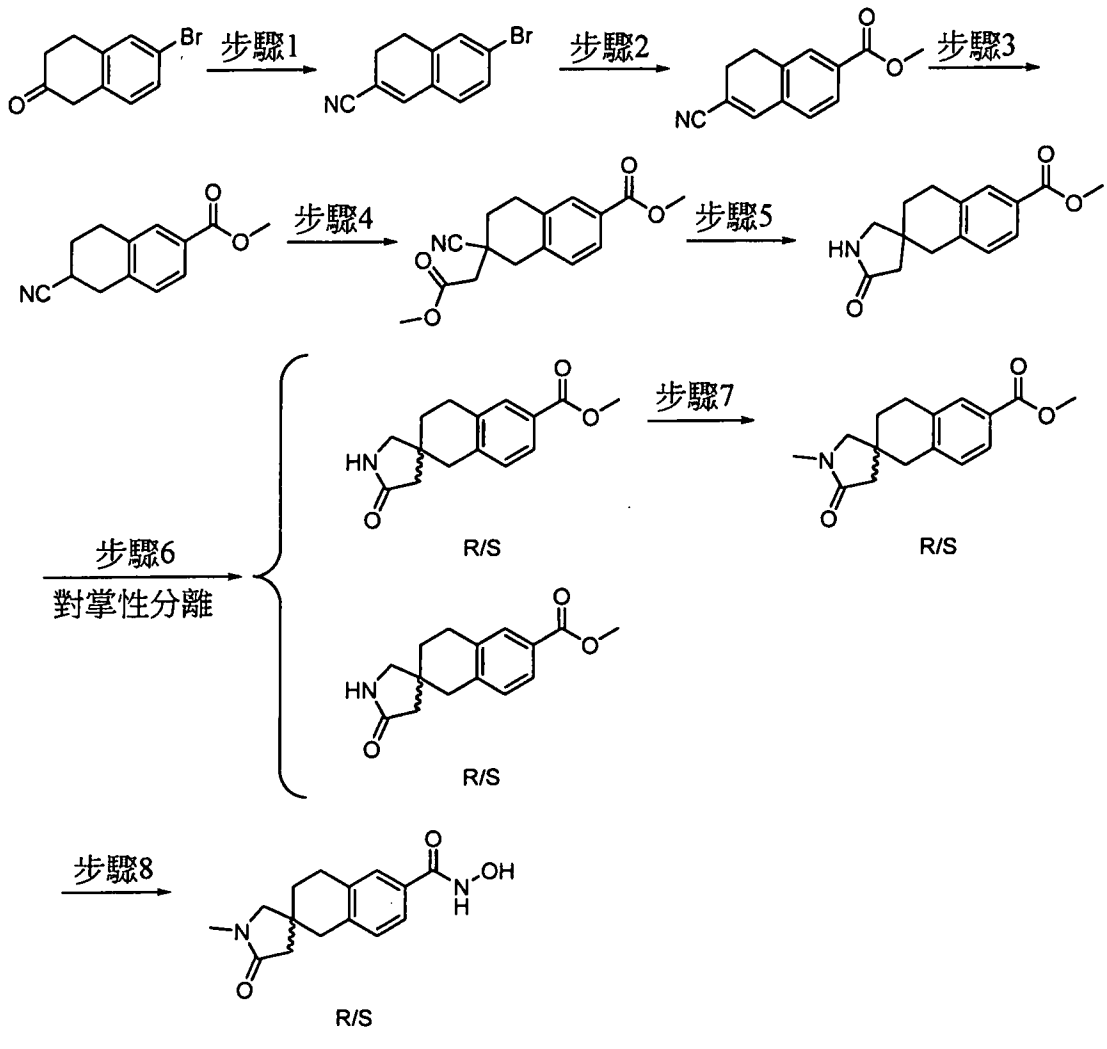
[0198] 將 2-側氧基螺[吡咯啶-3,2'-硫代啶烷]-6'-甲酸甲酯 1',1'-二氧化物（80 mg，0.26 mmol，1 當量）於 DMF（3 mL）中之溶液及 Cs_2CO_3（104 mg，0.75 mmol，3 當量）置入 8 mL 小瓶中。然後在 0℃ 下在攪拌下逐滴添加 CH_3I（74 mg，0.52 mmol，2 當量）。在室溫下攪拌所得混合物 14 小時。將反應物用 20 mL 水稀釋且用 2×20 mL CH_2Cl_2 萃取。將有機層合併且用 3×10 mL H_2O 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由正相矽膠層析用 CH_2Cl_2/MeOH（25:1）純化殘餘物，得到 46.4 mg（55%產率）呈淡黃色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 324 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：N-羥基-1-甲基-2-側氧基螺[吡咯啶-3,2'-硫代啶烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物**

[0199] 1-甲基-2-側氧基螺[吡咯啶-3,2'-硫代啶烷]-6'-甲酸甲酯 1',1'-二氧化物（46.4 mg，0.14 mmol，1 當量）

於 THF/MeOH（4:1，1.5 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，0.28 mL，30 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.29 mL，2 當量）置入 8 mL 小瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 3 小時。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：Xbridge C18，19×150 mm，5 μm；移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；流動速率：25 mL/min；梯度：7 分鐘內 4% B 至 56% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 14.4 mg（23%產率）呈棕色油狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.40 (br s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 7.85-7.71 (m, 3H), 3.45-3.41 (m, 3H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.20-2.19 (m, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 325 $[M+H]^+$。

實例 34 -製備(R)-N-羥基-1'-甲基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-201）



***步驟-1*：6-溴-3,4-二氫萘-2-甲腈**

[0200] 將 6-溴-3,4-二氫萘-2(1H)-酮（15.00g，66.64mmol，1 當量）於甲苯（150 mL）中之溶液、TMSCN（7.29g，1 當量）及 ZnI_2（513mg，0.02 當量）置入 500 mL 圓底燒瓶中。在 25℃下將所得溶液攪拌隔夜。隨後將吡嗪（100 mL）及 $POCl_3$（30 mL）添加至溶液中，且允許在 110℃下在攪拌下反應 4 小時。隨後藉由在 0℃下添加 1000 mL 10% HCl 水溶液來淬滅反應物。用 3×500 mL EtOAc 萃取所得溶液。將經合併有機物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由正相矽膠管柱層析用 EtOAc/石油醚（1:10）純化殘餘物。在真空下濃縮

所收集之溶離份，得到 6 g（38%產率）呈黃色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 234 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：6-氰基-7,8-二氫萘-2-甲酸甲酯**

[0201] 將 6-溴-3,4-二氫萘-2-甲腈（6.00 g，25.63 mmol，1 當量）於 MeOH（40 mL）中之溶液、$Pd(dppf)Cl_2$（1.88 g，2.57 mmol，0.10 當量）及 Et_3N（7.80 g，77.08 mmol，3 當量）置入 100 mL 壓力槽反應器（60 atm）中。將 CO（g）引入燒瓶中。在 130℃下將所得溶液攪拌隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由正相矽膠管柱層析用 EtOAc/石油醚（1:3）純化殘餘物。在真空下濃縮所收集之溶離份，得到 4.0 g（73%產率）呈黃色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 214 $[M+H]^+$。

***步驟-3*：6-氰基-5,6,7,8-二氫萘-2-甲酸甲酯**

[0202] 將 6-氰基-7,8-二氫萘-2-甲酸甲酯（3.00 g，14.07 mmol，1 當量）於 MeOH（200 mL）中之溶液置入 500 mL 圓底燒瓶中。隨後在 0℃下添加鎂（3.38 g，139.07 mmol，10 當量）。在 0℃下攪拌所得溶液 30 分鐘。將所得混合物倒入 100 mL 水中，且在真空下蒸發 MeOH。在 0℃下用 2N HCl 將溶液之 pH 值調至 3。將所得溶液用 3×100 mL CH_2Cl_2 萃取，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由正相矽膠管柱層析用 EtOAc/石油醚（1:10）純化殘餘物。在真空下濃縮所收集之溶離

份，得到 1.9 g（63%產率）呈白色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 216 $[M+H]^+$。

***步驟-4*：6-氰基-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸甲酯**

[0203] 將 6-氰基-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸甲酯（1.50 g，6.97 mmol，1 當量）於 THF（90 mL）中之溶液置入用氮氣之惰性氛圍淨化且維持之 250 mL 3 頸圓底燒瓶中。在-78℃下將 LDA（2M 於 THF 中，13.95 mL，2 當量）逐滴添加於溶液中。在-78℃下攪拌所得溶液 1 小時。在-78℃下將 2-溴乙酸酯（2.12 g，1 當量）逐滴添加於溶液中。允許所得溶液在 25℃下在攪拌下反應 3 小時。隨後將反應物藉由添加 150 mL NH_4Cl 水溶液來淬滅，隨後用 3×100 mL EtOAc 萃取。經合併有機物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由正相矽膠管柱層析用 EtOAc/石油醚（1:5）純化殘餘物。在真空下濃縮所收集之溶離份，得到 450 mg（22%產率）呈黃色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 288 $[M+H]^+$。

***步驟-5*：5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

[0204] 將 6-氰基-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-5,6,7,8-四氫萘-2-甲酸甲酯（550 mg，1.91 mmol，1 當量）於 MeOH（25 mL）中之溶液、PtO_2（225 mg，0.99

mmol）及 AcOH（5 mL，87.26 mmol）置入 100 mL 圓底燒瓶中。將氫氣氣體引入燒瓶中，且在 25℃ 攪拌所得溶液 1 小時。過濾出固體且在真空下濃縮濾液。將殘餘物溶解於 7M MeOH（25 mL）中之 NH_3 中，且使得在 25℃ 下在攪拌下反應 1 小時。在真空下濃縮所得混合物，且藉由正相矽膠管柱層析用 CH_2Cl_2/MeOH（100:1）純化殘餘物。在真空下濃縮所收集之溶離份，得到 250 mg（50%產率）呈白色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 260 $[M+H]^+$。

***步驟-6*：對掌性分離(R)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯及(S)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

[0205] 藉由對掌性製備型 HPLC 在以下條件下分離 250 mg 外消旋體 5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯：管柱：Phenomenex Lux 5u Cellulose-4AXIA 填充，250×21.2mm，5 μm；移動相 A：己烷，移動相 B：EtOH；梯度：25 分鐘內保持 30% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。將第一溶離異構體（Rt 3.626 min）收集且在真空下濃縮，得到 105 mg（42%產率）白色固體，其指定為 5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯之 R 異構體。MS: (ES, *m/z*): 260 $[M+H]^+$。將第二溶離異構體（Rt 4.410 min）收集且在真空下濃縮，得到 100 mg（40%產率）白色固體，其指定為呈白色固體

狀之 5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯之 S 異構體。MS: (ES, *m/z*): 260 $[M+H]^+$。

***步驟-7*：(R)-1'-甲基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

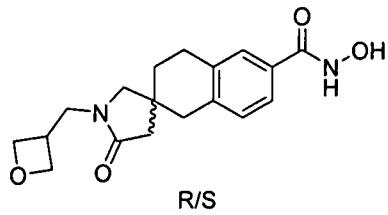
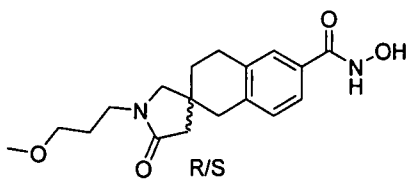
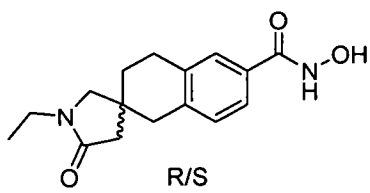
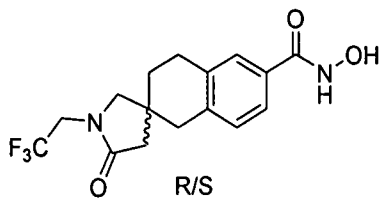
[0206] 將如以上所描述指定為(R)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯之來自步驟 6 的第一溶離異構體（50 mg，0.19 mmol，1 當量）於 DMF（2 mL）中之溶液置入 10 mL 圓底燒瓶中。在 0℃下將 NaH（60%分散液於油中，9 mg，2 當量）添入溶液中。在 25℃下攪拌所得混合物 1 小時。將碘甲烷（55 mg，0.39 mmol，2 當量）添入溶液中，且使得所得溶液在 25℃下在攪拌下反應 1 小時。隨後將反應物藉由添加 15 mL 水淬滅，用 3×15 mL EtOAc 萃取。將經合併萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到 50 mg（90%產率）呈黃色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 274 $[M+H]^+$。

***步驟-8*：(R)-N-羥基-1'-甲基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

[0207] 將如以上所描述指定為(R)-1'-甲基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯之來自步驟 7 的產物（50 mg，0.18 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，725

mg，14.20 mmol，120 當量）及 1N NaOH 水溶液（14.4 mg，0.36 mmol，2 當量）置入 10 mL 圓底燒瓶中。在 25 ℃下攪拌所得溶液 2 小時。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：XBridge 製備型 C18 OBD，19×150 mm 5 μm；移動相 A：水/0.1%甲酸，移動相 B：CH_3CN；梯度：7 分鐘內 5% B 至 30% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 17.9 mg（36%產率）呈淡粉紅色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.08 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47-7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13-7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.24-3.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.08-3.05 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.78-2.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.27-2.23 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.03-1.99 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 1.80-1.76 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 275 $[M+H]^+$。

表-20：根據實例 34 之方法製備以下化合物，其中有以下修改：（1）在步驟 7 中，使用來自步驟 6 之第一溶離產物；（2）在步驟 7 中，鹵化物可為碘化物、氯化物或溴化物。

實例	結構	^{1}H-NMR δ (ppm)	實驗值 (ES, m/z) [M+H]+
I-215	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6): 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 2H), 4.31-4.26 (m, 2H), 3.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.21-3.11 (m, 2H), 3.05 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.27 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 1.79-1.75 (m, 2H)	331
I-219	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6+D_2O): 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.29-3.18 (m, 8H), 3.08 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.77-2.76 (m, 2H), 2.27 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H)	333
I-206	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6): 10.95 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.32-3.17 (m, 3H), 3.08 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.87-2.76 (m, 4H), 2.26 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.03 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 1.81-1.79 (m, 2H), 1.03-1.00 (m, 3H)	289
I-220	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6): 10.80 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.80-1.73 (m, 2H), 2.37 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 1.81-1.79 (m, 2H)	343

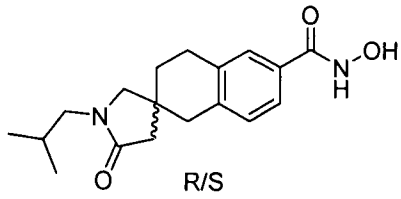
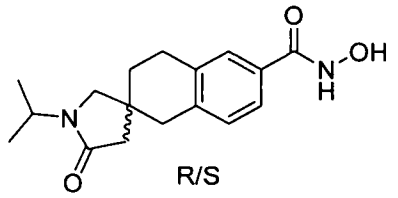
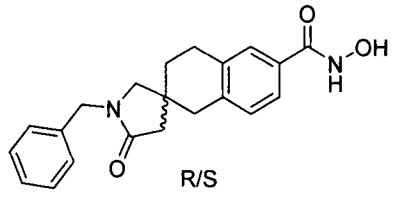
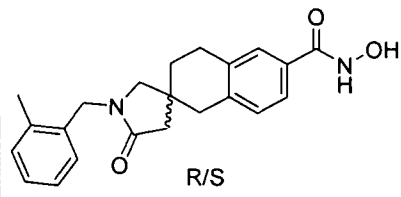
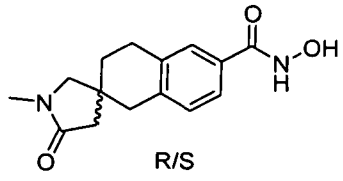
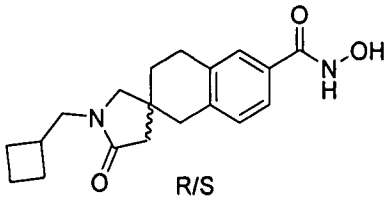
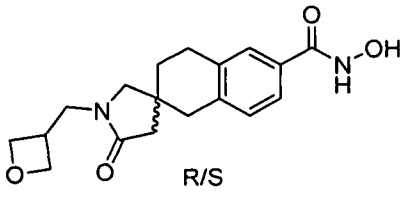
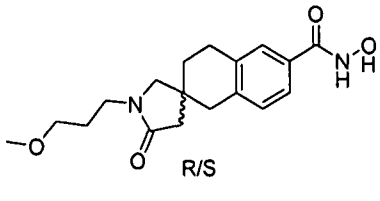
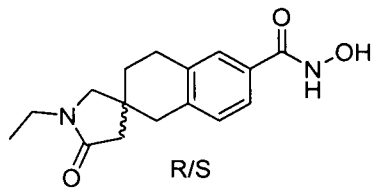
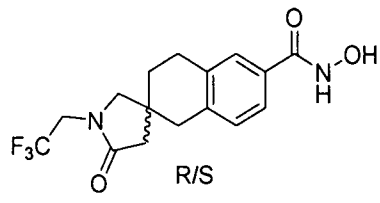
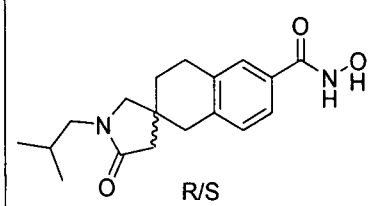
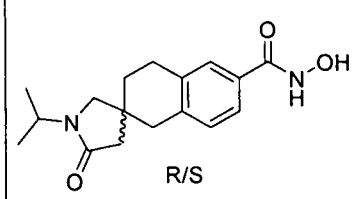
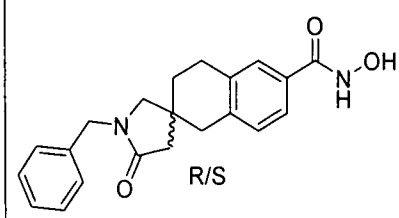
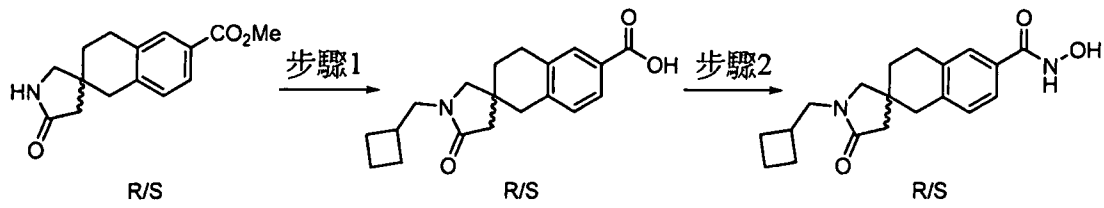
I-207	 R/S	(400 MHz, DMSO-d6): 11.11 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.88-2.78 (m, 4H), 2.30 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.07 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 1.85-1.79 (m, 3H), 0.85-0.83 (m, 6H)	317
I-208	 R/S	(400 MHz, DMSO-d6): 11.11 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.15 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.87-2.74 (m, 4H), 2.25 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.03 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.05-1.02 (m, 6H)	303
I-216	 R/S	(400 MHz, DMSO-d6): 11.05 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 5H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 3.11 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.87-2.71 (m, 4H), 2.35 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.13 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 1.75 (s, 2H)	351
I-225	 R/S	(400 MHz, DMSO-d6): 11.04 (br s, 1H), 8.96 (br s, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 4H), 7.09 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.05 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.87-2.71 (m, 4H), 2.37 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 1.79-1.74 (m, 2H)	365

表-21：根據實例 34 之方法製備以下化合物，其中有以下修改：（1）在步驟 7 中，使用來自步驟 6 之第二溶離產物；（2）在步驟 7 中，鹵化物可為碘化物、氯化物或溴化物。

實例	結構	^{1}H-NMR δ (ppm)	實驗值 (ES, m/z) [M+H]+
I-202	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6): 11.01 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.77-2.76 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.25 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 1.80-1.76 (m, 2H)	275
I-210	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6): 11.08 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.21-3.17 (m, 3H), 3.04 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.25 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.05-1.84 (m, 3H), 1.82-1.75 (m, 4H), 1.73-1.58 (m, 2H)	329
I-217	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6): 7.50-7.45 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.63-4.58 (m, 2H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.20-3.02 (m, 3H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.28-2.23 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 1.77-1.73 (m, 2H)	331
I-222	 R/S	(400 MHz, DMSO-d6): 7.50-7.45 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.74-3.20 (m, 8H), 3.10 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.06 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 2H)	333

I-211		(300 MHz, DMSO-d6): 11.09 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.25-3.16 (m, 3H), 3.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.77-2.76 (m, 2H), 2.26 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.02-0.97 (m, 3H)	289
I-223		(300 MHz, DMSO-d6): 11.01 (br s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 7.52-7.34 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.38 (s, 1H), 3.24 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.85-2.78 (m, 4H), 2.37 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 1.83-1.79 (m, 2H)	343
I-212		(300 MHz, DMSO-d6): 11.10 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.29 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.88-1.69 (m, 3H), 0.83-0.80 (m, 6H)	317
I-213		(400 MHz, DMSO-d6): 11.10 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.15 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.76-2.74 (m, 2H), 2.25 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.05-1.02 (m, 6H)	303
I-218		(300 MHz, DMSO-d6): 11.07 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.36-7.21 (m, 5H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.11 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.89-2.74 (m, 4H), 2.36 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.78-1.73 (m, 2H)	351

實例 35 -製備(R)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-205）



***步驟-1*：(R)-1'-(環丁基甲基)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸**

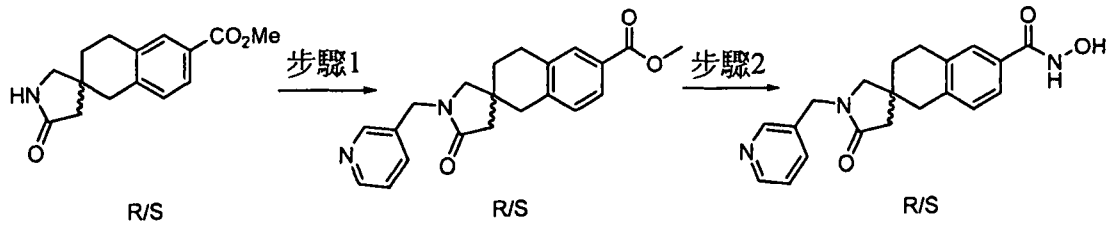
[0208] 將如以上所描述指定為(R)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯之來自實例 34 步驟 6 的第一溶離異構體（50 mg，0.19 mmol，1 當量）於 DMF（2 mL）中之溶液置入 10 mL 用氮氣之惰性氛圍淨化且維持之圓底燒瓶中。然後在 0℃下逐份添加 NaH（60%分散液於油中，30 mg，0.75 mmol，3.89 當量）。在 25℃下攪拌混合物 30 分鐘。向此添加(溴甲基)環丁烷（115 mg，0.77 mmol，4 當量）。在 25℃下攪拌所得溶液 2 小時。隨後將反應物倒入 10 mL 冰/水中。將所得溶液用 10 mL EtOAc 萃取。用 6N HCl 將水層之 pH 值調至 3。將所得溶液用 3×50 mL CH_2Cl_2 萃取，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由正相層析在矽膠管柱上用 CH_2Cl_2/MeOH（10:1）純化殘餘物。在真空下濃縮所收集之溶離份，得到 67 mg（粗）呈黃色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 314 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：(R)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-**

1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺

[0209] 將如以上所描述指定為(R)-1'-(環丁基甲基)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸之來自步驟 1 的產物（67 mg，0.21 mmol，1 當量）於 DMA（3 mL）中之溶液置入 25 mL 圓底燒瓶中。然後在 0℃下在攪拌下逐滴添加氯甲酸異丙酯（135 mg，1.10 mmol，5.15 當量）。在 0℃下在攪拌下將 NMM（128 mg，1.27 mmol，5.92 當量）逐滴添加至溶液中。在 0℃下攪拌混合物 30 分鐘。隨後，在 0℃下在攪拌下逐滴添加 $NH_2OH•HCl$（75 mg，1.08 mmol，5.05 當量）於 DMA（2 mL）中之溶液。在室溫下將所得溶液攪拌隔夜。過濾出固體，且藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：XBridge 製備型 C18 OBD，19×150 mm 5 μm；移動相 A：水/0.1%甲酸，移動相 B：CH_3CN/0.1%甲酸；梯度：7 分鐘內 25% B 至 55% B；偵測器：UV 254, 220nm。凍乾所收集之溶離份，得到 10.5 mg（15%產率）呈粉紅色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.17 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.19-3.16 (m, 3H), 3.03 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.24 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.03-1.91 (m, 3H), 1.83-1.74(m, 4H), 1.68-1.60 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 329 $[M+H]^+$。

實例 36 -製備(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(吡啶-3-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-226）



R/S　　R/S　　R/S

***步驟-1*：(R)-5'-側氧基-1'-(吡啶-3-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

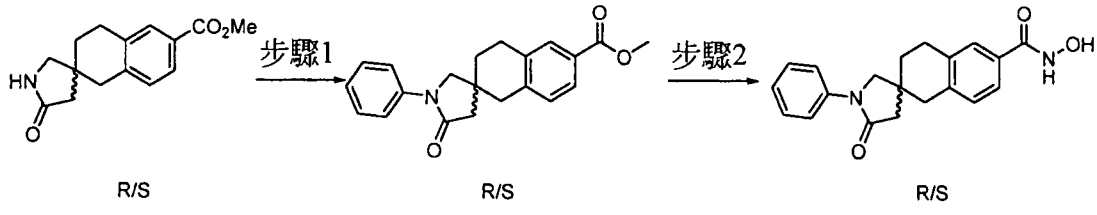
[0210] 將如以上所描述指定為(R)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯之來自實例 34 步驟 6 的第一溶離異構體（60 mg，0.23 mmol，1 當量）於 DMF（5 mL）中之溶液置入 10 mL 小瓶中。然後在 0℃下逐份添加 NaH（60%於油中，56 mg，1.40 mmol，6 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 30 分鐘。隨後，在 0℃下逐滴添加 Et_3N（93 mg，0.92 mmol，4 當量）及 3-(溴甲基)吡啶氫溴酸鹽（232 mg，0.92 mmol，4 當量）於 DMF（1 mL）中之溶液。在 25℃下攪拌所得溶液 2 小時。將反應混合物倒入 20 mL 水/冰中。將所得溶液用 3×20 mL EtOAc 萃取，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到 47 mg（58%產率）呈黃色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 351 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(吡啶-3-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

[0211] 將如以上所描述指定為(R)-5'-側氧基-1'-(吡啶

-3-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯之來自步驟 1 的產物（47 mg，0.13 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2 mL）中之溶液及 NH_2OH（50%於水中，531 mg，8.04 mmol，60 當量）置入 25 mL 圓底燒瓶中。然後逐滴添加 1N NaOH 水溶液（0.3 mL，0.27 mmol，2 當量）。在 25℃下攪拌所得溶液 2 小時。過濾固體，且藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：XBridge 製備型 C18 OBD，19×150 mm 5 μm；移動相 A：水 /0.01% NH_4HCO_3，移動相 B：CH_3CN/0.01% NH_4HCO_3；梯度：6 分鐘內 5% B 至 20% B；偵測器：UV 254, 220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 13.7 mg（29% 產率）呈棕色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 10.90 (br s, 1H), 9.07 (br s, 1H), 8.50-8.47 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.15 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 2.90-2.74 (m, 4H), 2.37 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 1.81-1.76 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 352 $[M+H]^+$。

實例 37 -製備(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-203）



***步驟-1*：(R)-5'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

[0212] 將如以上所描述指定為(R)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯之來自實例 34 步驟 6 的第一溶離異構體（50 mg，0.19 mmol，1 當量）於 CH_2Cl_2（15 mL）中之溶液、Et_3N（58 mg，0.57 mmol，3 當量）、苯基硼酸（48 mg，0.39 mmol，2 當量）、$Cu(OAc)_2$（38 mg，0.21 mmol，1 當量）及 4Å 分子篩（100 mg）置入 50 mL 圓底燒瓶中。將 O_2 引入燒瓶中，且在 25℃ 下將所得溶液攪拌隔夜。隨後藉由添加 20 mL 水淬滅反應物，且用 20 mL CH_2Cl_2 稀釋。過濾出固體，且用 2×20 mL CH_2Cl_2 萃取濾液。將經合併有機物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由正相矽膠管柱層析用 EtOAc/石油醚（1:3）純化殘餘物。在真空下濃縮所收集之溶離份，得到 60 mg（92%產率）呈黃色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 336 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

[0213] 將如以上所描述指定為(R)-5'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯之來自步驟 1 的產物（60 mg，0.18 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，709 mg，120 當量）及 1N NaOH 水溶液（14.4 mg，0.36

mmol，2 當量）置入 10 mL 圓底燒瓶中。在 25℃下攪拌所得溶液 2 小時。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：XBridge 製備型 C18 OBD，19×150 mm 5 μm；移動相 A：水/0.1%甲酸，移動相 B：CH_3CN；梯度：7 分鐘內 20% B 至 45% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 23.9 mg（40%產率）呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.06 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 2H), 3.77-3.74 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.57-3.55 (d, *J* = 9.6 Hz, 1), 2.96-2.80 (m, 4H), 2.58-2.54 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.33-2.28 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 1.89-1.85 (m, 2H) .MS: (ES, *m/z*): 337 $[M+H]^+$。

表-22：根據實例 37 之方法用來自實例 34 步驟 6 之第一溶離產物製備以下化合物。

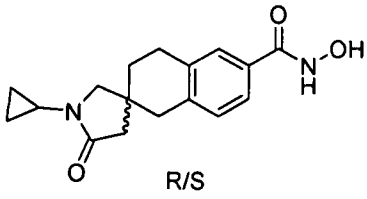
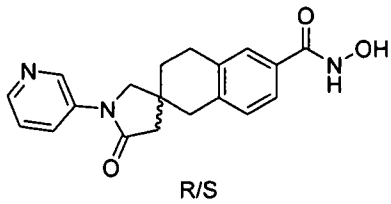
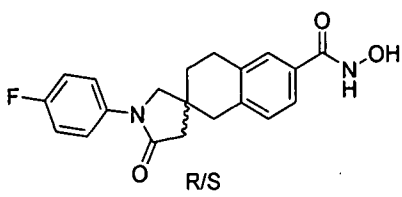
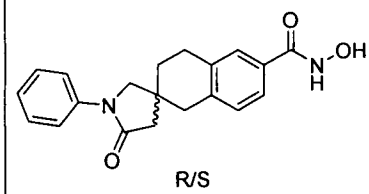
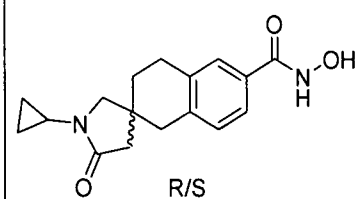
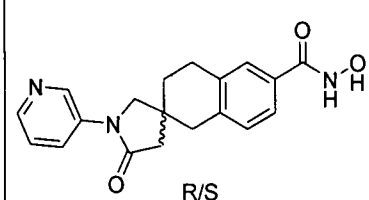
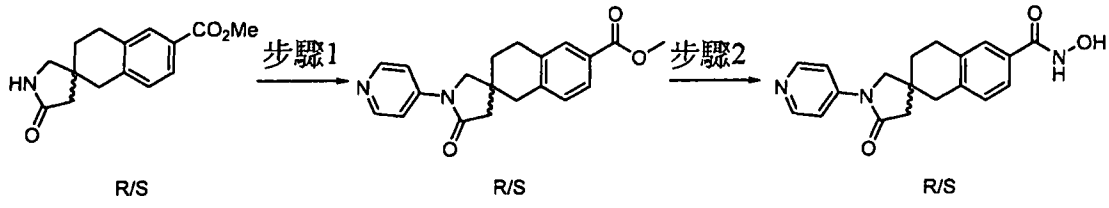
實例	結構	^{1}H-NMR δ (ppm)	實驗值 (ES, m/z) [M+H]+
I-209	 R/S	(400 MHz, DMSO-d6): 11.08 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.83-2.60 (m, 5H), 2.25 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.01 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 1.75-1.72 (m, 2H), 0.64-0.52 (m, 4H)	301
I-221	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6): 11.16 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.90-2.88 (m, 4H), 2.60 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.35 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 1.89 (s, 2H)	338
I-227	 R/S	(400 MHz, DMSO-d6): 11.11 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.23-7.08 (m, 3H), 3.77 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.98-2.86 (m, 4H), 2.8 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.32 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 1.90-1.87 (m, 2H)	355

表-23：根據實例 37 之方法製備以下化合物，其中有以下修改：在步驟 1 中，使用來自實例 34 步驟 6 之第二溶離產物。

實例	結構	^{1}H-NMR δ (ppm)	實驗值 (ES, m/z) [M+H]+
I-204	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6): 11.09 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 3.78 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 4H), 2.58 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.32 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 1.91-1.86 (m, 2H)	337
I-214	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6): 11.06 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.73-2.72 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.26 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 1.77-1.73 (m, 2H), 0.66-0.56 (m, 4H)	301
I-224	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6): 11.12 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 8.88 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 8.33 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 9.9Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.99-2.89 (m, 4H), 2.61 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.35 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 1.92-1.88(m, 2H)	338

實例 38 -製備(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(吡啶-4-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-228）



***步驟-1*：(R)-5'-側氧基-1'-(吡啶-4-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

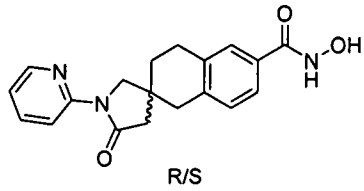
[0214] 將如以上所描述指定為(R)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯之來自實例 34 步驟 6 的第一溶離異構體（50 mg，0.19 mmol，1 當量）、甲苯（4 mL）、4-溴吡啶（60.6 mg，0.38 mmol，2 當量）、RuPhos Pd G2（15 mg，0.02 mmol，0.1 當量）、RuPhos（18 mg，0.04 mmol，0.20 當量）及 Cs_2CO_3（189 mg，0.58 mmol，3 當量）置入用氮氣之惰性氛圍淨化且維持之 10 mL 密封管中。於油浴中在 100℃下攪拌所得溶液 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫。將所得溶液倒入 20 mL 水中，用 2×10 mL EtOAc 萃取，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由製備型 TLC 用 CH_2Cl_2/MeOH（20:1）純化殘餘物。將所收集之條帶溶解於 CH_2Cl_2/MeOH（20:1）中，過濾且在真空下濃縮，得到 60 mg（93%產率）呈黃色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 337 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(吡啶-4-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

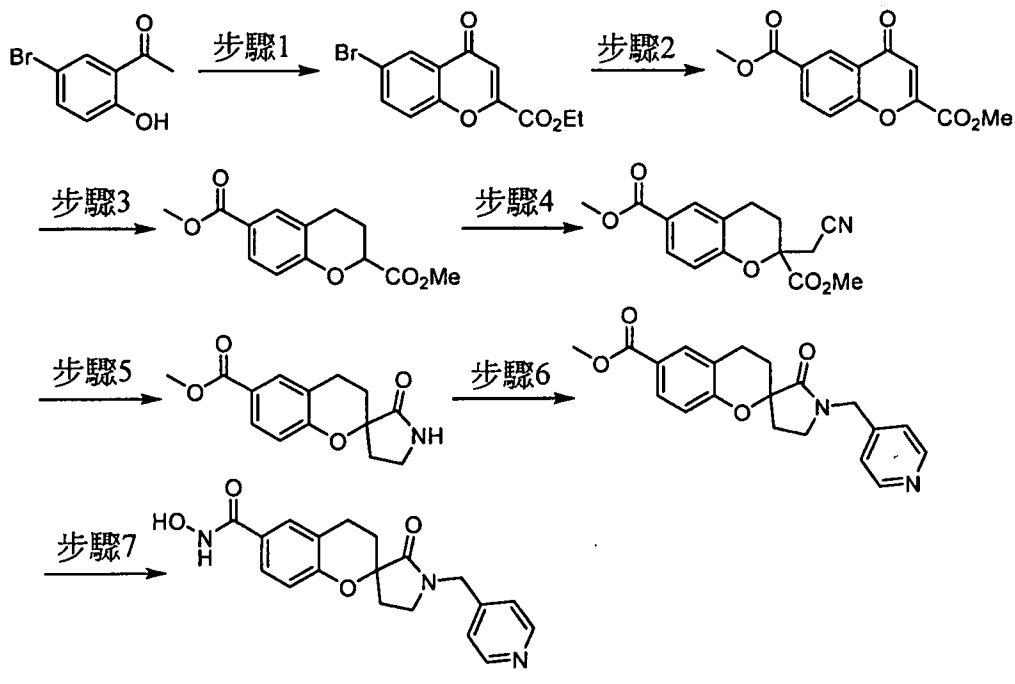
[0215] 將如以上所描述指定為(R)-5'-側氧基-1'-(吡啶

-4-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯之來自步驟 1 的產物（60 mg，0.18 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，1.4 g，21.43 mmol，120 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.35 mL，0.35 mmol，2 當量）置入 8 mL 小瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 3 小時。過濾出固體，且藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：XBridge Shield RP18 OBD，5 μm，19×150 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸，移動相 B：CH_3CN/0.1%甲酸；梯度：5 分鐘內 3% B 至 23% B；偵測器：UV 220, 254 nm。用 1M HCl（1 mL）凍乾所收集之溶離份，得到 23.4 mg（39%產率）呈粉紅色固體狀之呈 HCl 鹽之標題化合物。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm):11.14 (br s, 1H), 8.96 (br s, 1H), 8.67 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.99-2.82 (m, 4H), 2.74 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.49 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 1.92-1.87 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 338 $[M+H]^+$。

表-24：根據實例 38 之方法製備以下化合物。

實例	結構	^{1}H-NMR δ (ppm)	實驗值 (ES, m/z) [M+H]+
I-229	 R/S	(300 MHz, DMSO-d6): 11.10 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.33-8.30 (m, 2H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.54-7.41 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 2H), 3.87 (s, 1H), 2.92-2.85 (m, 4H), 2.68 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 1.91-1.87 (m, 2H)	338

實例 39 -製備 N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-4-基甲基)螺[吲烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-230）



***步驟-1*：6-溴-4-側氧基-4H-吲烯-2-甲酸乙酯**

[0216] 在 0℃下將於 THF（800 mL）中之 NaH（28 g，3 當量）置入 250 mL 3 頸圓底燒瓶中。隨後在 0℃下添加 1-(5-溴-2-羥基苯基)乙-1-酮（50 g，232.51 mmol，1

當量）及乙二酸二乙酯（65 mL，2 當量）。在 25℃下將所得混合物攪拌隔夜。隨後藉由添加 NH_4Cl 淬滅反應物。用 3×500 mL EtOAc 萃取所得溶液。將有機層合併，且經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮。將殘餘物溶解於甲苯（800 mL）中，且添加 PTSA（1.5 g，0.05 當量）。在攪拌下使用迪安-斯塔克分離器（Dean-Stark Separator），使所得混合物反應，再持續隔夜，同時於油浴中使溫度維持在 120℃下。在真空下濃縮溶液。藉由正相矽膠層析用 EtOAc/石油醚（1:20）純化殘餘物。濃縮所收集之溶離份，得到 38 g（55%產率）呈黃色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 297 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：4-側氧基-4H-吡烯-2,6-二甲酸二甲酯**

[0217] 將 MeOH（150）中之 6-溴-4-側氧基-4H吡烯-2-甲酸乙酯（20 g，67.32 mmol，1 當量）、Et_3N（28.3 mL，3 當量）及 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$（2.8 g，0.05 當量）置入 150 mL 壓力槽反應器中。在 80℃下在 CO（g）（20 atm）下攪拌所得混合物 4 天。將反應混合物冷卻至室溫。濾出固體，且在真空下濃縮所得混合物。藉由正相矽膠層析用 EtOAc/石油醚（1:10）純化殘餘物。濃縮所收集之溶離份，得到 4 g（23%產率）呈白色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 263 $[M+H]^+$。

***步驟-3*：吡烷-2,6-二甲酸二甲酯**

[0218] 將 4-側氧基-4H-吡烯-2,6-二甲酸二甲酯（15 g，57.20 mmol，1 當量）、鈀/碳（3 g，0.2 當量）、MeOH（150 mL）及 AcOH（15 mL，10 當量）置入 250 mL 壓力槽反應器中。在 80℃下在 H_2（g）下攪拌所得混合物 2 天。將反應混合物冷卻至室溫。過濾出固體且在真空下濃縮濾液。藉由正相矽膠層析用 EtOAc/石油醚（1:10）純化殘餘物。濃縮所收集之溶離份，得到 10 g（70%產率）呈白色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 251 $[M+H]^+$。

***步驟-4*：2-(氰基甲基)吡烷-2,6-二甲酸二甲酯**

[0219] 將吡烷-2,6-二甲酸二甲酯（2 g，7.99 mmol，1 當量）於中 THF（20 mL）之溶液置入用氮氣之惰性氛圍淨化且維持之 100 mL 3 頸圓底燒瓶中。然後在-78℃下在攪拌下逐滴添加 LDA（10.4 mL，1.30 當量）。在-78℃下攪拌所得溶液 1 小時。在-78℃下在攪拌下逐滴添加 2-溴乙腈（0.84 mL，1.5 當量）。在-60℃下攪拌反應物 1 小時。隨後藉由添加 20 mL 飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅反應物。用 3×50 mL EtOAc 萃取所得溶液。將有機物合併，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由正相矽膠層析用 EtOAc/石油醚（1:3）純化殘餘物。濃縮所收集之溶離份，得到 0.7 g（30%產率）呈白色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 290 $[M+H]^+$。

***步驟-5*：2'-側氧基螺[唍烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

[0220] 將於 MeOH（15 mL）中之 2-(氰基甲基)唍烷-2,6-二甲酸二甲酯（700 mg，2.42 mmol，1 當量）、於 MeOH（1 mL）中之 7M NH_3 及 PtO_2（160 mg，0.70 mmol，0.13 當量）置入 50 mL 圓底燒瓶中。將 H_2（g）引至燒瓶中。在室溫下將所得混合物攪拌隔夜。過濾出固體且在真空下濃縮濾液。藉由正相矽膠層析用 EtOAc/石油醚（1:1）純化殘餘物。濃縮所收集之溶離份，得到 0.22 g（35%產率）呈白色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 262 $[M+H]^+$。

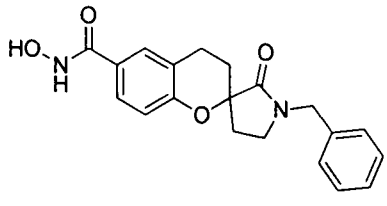
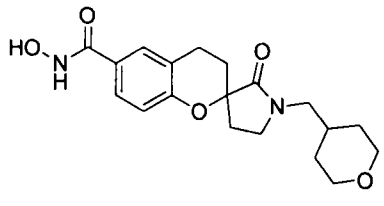
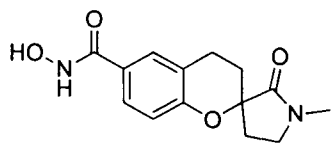
***步驟-6*：2'-側氧基-1'-(吡啶-4-基甲基)螺[唍烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

[0221] 將於 DMF（5 mL）中之 2'-側氧基螺[唍烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（50 mg，0.19 mmol，1 當量）、NaH（23 mg，0.96 mmol，3 當量）及 4-(溴甲基)吡啶（73 mg，0.43 mmol，1.5 當量）置入 25 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得混合物 4 小時。隨後藉由添加 NH_4Cl 淬滅反應物。用 3×30 mL EtOAc 萃取所得溶液。將經合併有機物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由正相矽膠層析用 CH_3Cl/MeOH（50:1）純化殘餘物。濃縮所收集之溶離份，得到 30 mg（45%產率）呈淡黃色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 353 $[M+H]^+$。

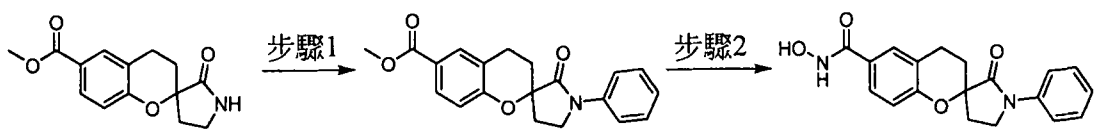
***步驟-7*：N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-4-基甲基)螺[吲烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

[0222] 將 2'-側氧基-1'-(吡啶-4-基甲基)螺[吲烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（30 mg，0.09 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，168 mg，30 當量）及 1N NaOH 水溶液（1.7 mL，2 當量）置入 25 mL 圓底燒瓶中。在 25℃下攪拌所得溶液 5 小時。用 3N HCl 水溶液將溶液之 pH 值調至 6。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：Waters HSS C18，2.1×50 mm，1.8 μm；移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；流動速率：0.7 mL/min；梯度：2.0 分鐘內 5% B 至 95% B，保持 0.6 分鐘；偵測器：UV 254 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 1.3 mg（3%產率）呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.04 (s, 1H), 8.63-8.65 (d, 2H), 7.50-7.56 (t, 2H), 7.37-7.39 (d, 2H), 6.82-6.84 (d, 1H), 4.54-4.55 (d, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.73-2.83 (d, 2H), 2.21-2.27 (m, 2H), 1.98-2.13 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 354 $[M+H]^+$。

表-25：根據實例 39 之方法製備以下化合物，其中有以下修改：在步驟 6 中，鹵化物可為碘化物、氯化物或溴化物。

實例	結構	^{1}H-NMR δ (ppm)	實驗值 (ES, m/z) [M+H]+
I-232		(300 MHz, DMSO-d6): 11.01 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49-7.52 (d, 1H), 7.23-7.38 (m, 4H), 6.79-6.82 (d, 1H), 4.43-4.44 (d, 2H), 3.21-3.35 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.72-2.83 (m, 1H), 2.04-2.27 (m, 3H), 1.92-1.94 (d, 1H)	353
I-234		(300 MHz, DMSO-d6): 11.00 (s, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 6.76-6.79 (d, 1H), 3.81-3.86 (m, 2H), 3.38-3.50 (m, 2H), 3.23-3.35 (m, 2H), 3.10-3.13 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.02-2.20 (m, 3H), 1.85-1.93 (m, 2H), 1.49-1.53 (t, 2H), 1.13-1.17 (m, 2H)	361
I-237		(400 MHz, DMSO-d6): 10.99 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.23-1.97 (m, 3H), 1.96-1.80 (m, 1H)	277

實例 40 -製備 N-羥基-2'-側氧基-1'-苯基螺[吭烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-231）



步驟-1：2'-側氧基-1'-苯基螺[吭烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲

酯

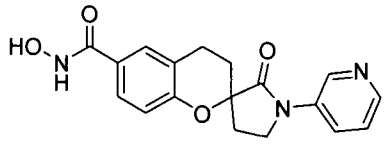
[0223] 將 2'-側氧基螺[吭烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（80 mg，0.31 mmol，1 當量）於 1,4-二噁烷（10 mL）中之溶液、碘苯（76 mg，0.37 mmol，1.2 當量）、$Pd(OAc)_2$（6.8 mg，0.1 當量）、XantPhos（39.2 mg，0.07 mmol，0.2 當量）及 Cs_2CO_3（200 mg，0.61 mmol，2 當量）置入 50 mL 3 頸圓底燒瓶中。在 N_2 下在 100℃ 下攪拌所得混合物 3 小時。過濾出固體且在真空下濃縮濾液。藉由正相矽膠層析用 EtOAc/石油醚（1:2）純化殘餘物。濃縮所收集之溶離份，得到 40 mg（39%產率）呈棕色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 338 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：N-羥基-2'-側氧基-1'-苯基螺[吭烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

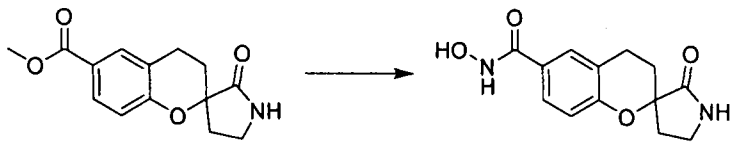
[0224] 將 2'-側氧基-1'-苯基螺[吭烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（40 mg，0.12 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，235 mg，30 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.238 mL，2 當量）置入 25 mL 圓底燒瓶中。在 25℃ 下攪拌所得溶液 1 小時。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：Waters HSS C18，2.1×50 mm，1.8 μm；移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；流動速率：0.7 mL/min；梯度：2.0 分鐘內 5% B 至 95% B，保持 0.6 分鐘；偵測器：UV 254 nm。凍乾所收集之溶離份，得到

26.1 mg（65%產率）呈灰白色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.02 (s, 1H), 7.70-7.23 (d, 2H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.39-7.44 (t, 2H), 7.17-7.22 (t, 1H), 6.83-6.86 (d, 1H), 3.87-3.92 (m, 2H), 2.83-2.93 (m, 2H), 2.29-2.39 (m, 2H), 2.17-2.22 (t, 1H), 2.00-2.05 (t, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 339 $[M+H]^+$。

表-26：根據實例 40 之方法製備以下化合物。

實例	**結構**	**^{1}H-NMR δ (ppm)**	**實驗值 (ES, m/z) [M+H]+**
I-233		(300 MHz, DMSO-d6): 11.05 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.39-8.43 (m, 1H), 8.13-8.17 (m, 1H), 7.44-7.58 (m, 3H), 6.83-6.86 (d, 1H), 3.92-3.97 (m, 2H), 2.73-2.92 (m, 2H), 2.34-2.43 (m, 2H), 2.19-2.29 (m, 1H), 2.04-2.07 (d, 1H)	340

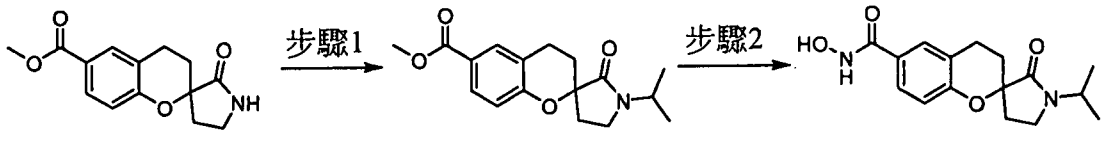
實例 41 -製備 N-羥基-2'-側氧基螺[哚烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-236）



[0225] 將 2'-側氧基螺[哚烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（70 mg，0.27 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2.5 mL）中之溶液、NH_2OH（於 50%水中，0.53 mL，30 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.54 mL，2 當量）置入 8 mL

小瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 2 小時。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：Sunfire C18，19×150 mm，5 μm；移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；梯度：8 分鐘內 5% B 至 65% B；偵測器：UV 254 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 22.8 mg（32%產率）呈粉紅色固體狀之物質。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 10.99 (s, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 6.79-6.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31-3.28 (m, 2H),2.97-2.93 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 2H), 2.17-2.00 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 263 $[M+H]^+$。

實例 42 -製備 N-羥基-1'-異丙基-2'-側氧基螺[哚烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-235）



***步驟-1*：1'-異丙基-2'-側氧基螺[哚烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

[0226] 將 2'-側氧基螺[哚烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（100 mg，0.38 mmol，1 當量）於 CH_3CN（6 mL）中之溶液、2-碘丙烷（326 mg，1.92 mmol，5 當量）、Cs_2CO_3（375 mg，1.15 mmol，3 當量）置入 25 mL 圓底燒瓶中。在 70℃下攪拌所得溶液 18 小時。在真空下濃縮所得

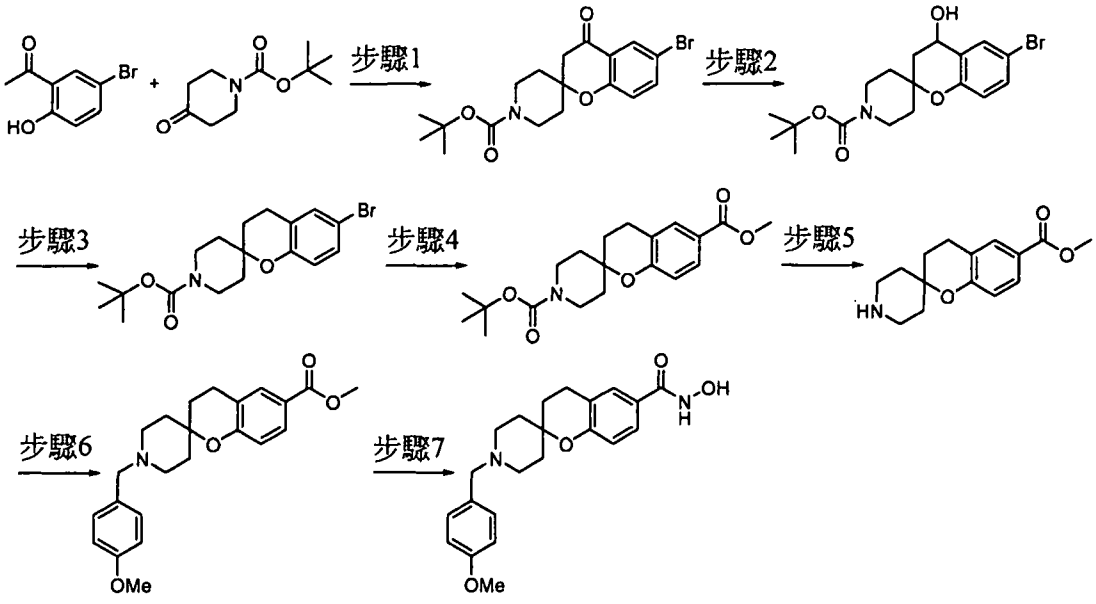
混合物。 將殘餘物溶解於 20 mL EtOAc 中。用 2×15 mL H_2O 洗滌所得混合物。將有機物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由正相矽膠層析用 EtOAc/石油醚（1:1）純化殘餘物。濃縮所收集之溶離份，得到 44.2 mg（38% 產率）呈固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 304 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：N-羥基-1'-異丙基-2'-側氧基螺[吲烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

[0227] 將 1'-異丙基-2'-側氧基螺[吲烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（44.2 mg，0.15 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，1 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，0.29 mL，30 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.29 mL，2 當量）置入 8 mL 小瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 2.5 小時。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：Xbridge C18，19×150 mm，5 μm；移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；流動速率：25 mL/min；梯度：7 分鐘內 5% B 至 57% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 15.8 mg（36%產率）呈粉紅色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.00 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.53-7.47 (s, 2H), 6.79-6.76 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.36-3.35 (m, 1H), 3.30-3.28 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.18-1.99 (m, 3H), 1.88-1.83

(m, 1H), 1.13-1.08 (m, 6H)。MS: (ES, *m/z*): 305 $[M+H]^+$。

實例 43 -製備 N-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺（II-1）



***步驟-1*： 6-溴-4-側氧基螺[吲烷-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯**

[0228] 將 1-(5-溴-2-羥基苯基)乙-1-酮（10.0 g，45.5 mmol）、4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯（9.27 g，46.5 mmol）及吡咯啶（1.91 mL，23.3 mmol）組合於 75 mL MeOH 中，且回流持續 12 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮至乾燥，且藉由正相矽膠層析（EtOAc/己烷梯度）純化。純化後，獲得 17.1 g（92%產率）標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J1* = 8.8 Hz, *J2* = 2.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.86 (br s, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

MS: (ES, *m/z*): 296/298 $[M-Boc]^+$。

***步驟-2*：6-溴-4-羥基螺[吲烷-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯**

[0229] 將硼氫化鈉（0.120 g，3.15 mmol，1 當量）添加至 6-溴-4-側氧基螺[吲烷-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（1.25 g，3.15 mmol，1 當量）於 EtOH（25 mL）中之懸浮液中。在室溫下攪拌反應物 16 小時。在真空下濃縮反應物，獲得 1 g（粗）標題化合物，且不經進一步純化即使用。

***步驟-3*：6-溴螺[吲烷-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯**

[0230] 向 6-溴-4-羥基螺[吲烷-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（1 g，2.51 mmol，1 當量）於 CH_2Cl_2（14.5 mL）中之溶液中添加 TFA（6.38 mL，83 mmol，33.07 當量）及三乙基矽烷（3.21 mL，20.09 mmol，8 當量）。濃縮反應物，獲得 882 mg 標題化合物，其不經進一步純化即使用。

***步驟-4*：螺[吲烷-2,4'-哌啶]-1',6-二甲酸 1'-(第三丁基) 6-甲酯**

[0231] 向冷卻至-78℃（乾冰/丙酮浴）之 6-溴螺[吲烷-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（249 mg，0.651 mmol，1 當量）於 THF（5 mL）中之溶液中添加正丁基鋰（1.6M，0.602 mL，0.964 mmol，1.48 當量）。當添加氯

甲酸甲酯（1.0 mL，13.02 mmol，20 當量）時在-78℃下攪拌所得混合物 45 分鐘。攪拌所得混合物，且使其緩慢地升溫至室溫，且隨後攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應物。將淡粉紅殘餘物分配於 EtOAc 與水之間。用 EtOAc 萃取水層。將有機層合併，且經 Na_2SO_4 脫水，濃縮，且藉由正相矽膠層析（10-50% EtOAc/己烷）純化，提供 243 mg 標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 362 $[M+H]^+$。

***步驟-5*：螺[吭烷-2,4'-哌啶]-6-甲酸甲酯**

[0232] 向螺[吭烷-2,4'-哌啶]-1',6 -二甲酸 1'-(第三丁基)6-甲酯（243 mg，0.672 mmol，1 當量）於 CH_2Cl_2（0.5 mL）中之溶液中添加 TFA（0.259 mL，3.36 mmol，5 當量）。在室溫下攪拌反應混合物 40 分鐘。隨後在真空下濃縮反應混合物，且與甲苯共沸 3 次。粗混合物不經進一步純化即用於下一步驟中。MS: (ES, *m/z*): 262 $[M+H]^+$。

***步驟-6*：1'-(4-甲氧基苄基)螺[吭烷-2,4'-哌啶]-6-甲酸甲酯**

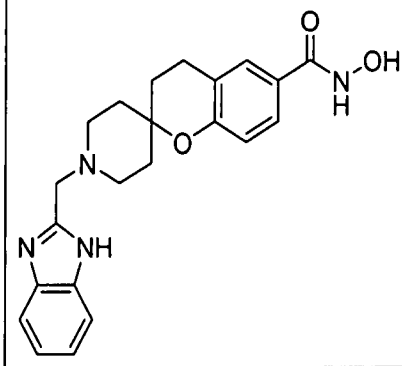
[0233] 將螺[吭烷-2,4'-哌啶]-6-甲酸甲酯（126.3 mg，0.336 mmol，1 當量）與 DCE（2.0 mL）中之 Et_3N（0.094 mL，0.671 mmol，2 當量）及 4-甲氧基苯甲醛（0.041 mL，0.336 mmol，1 當量）組合。在室溫下攪拌反應物 1.5 小時。隨後添加 $NaBH(OAc)_3$（92 mg，0.436 mmol，1.3 當量），且在室溫下允許攪拌反應物 16 小

時。藉由正相矽膠層析（10%-60% EtOAc/己烷）直接純化反應混合物，獲得 37 mg（28%產率）標題化合物。MS: (ES *m/z*) 382 $[M+H]^+$。

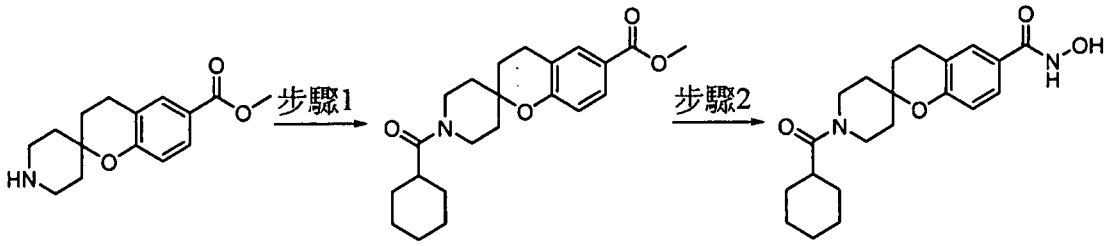
***步驟-7*：N-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺**

[0234] 將 1'-(4-甲氧基苯甲基)螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲酸甲酯（36 mg，0.095 mmol，1 當量）溶解於 THF/MeOH（4:1，1.25 mL）之溶液中。添加 NH_2OH（50%於水中，0.263 mL，8.59 mmol，90 當量），隨後添加 2N NaOH 水溶液（0.095 mL，2 當量）。在室溫下允許攪拌反應物 18 小時，且藉由逆相層析使用以下條件直接純化：管柱：XTerra Prep MS C18 OBD，5 μm，19×100 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸，移動相 B：CH_3CN/0.05%甲酸；流動速率：20 mL/min；梯度：10 分鐘內 15% B 至 85% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾經合併溶離份，獲得 30 mg（83%產率）標題化合物。^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (PPM): 8.26-8.58 (m, 1H), 7.39-7.67 (m, 4H), 6.87-7.15 (m, 3H), 4.30 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.27-3.44 (m, 6H), 2.82-3.02 (m, 2H), 1.87-2.20 (m, 6H)。MS: (ES *m/z*) 383 $[M+H]^+$。

表-27：根據實例 43 之方法製備以下化合物。

實例	結構	^{1}H-NMR δ (ppm)	實驗值 (ES, m/z) [M+H]+
II-2		(300 MHz, CD_3OD): 8.08-8.22 (m, 2H), 7.40-7.71 (m, 4H), 7.29 (br dd, J = 5.9, 2.9 Hz, 2H), 6.67-6.97 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.32 (dt, J = 3.2, 1.6 Hz, 6H), 2.75-3.01 (m, 4H), 1.80-1.96 (m, 4H)	393

實例 44 -製備 1'-(環己烷羰基)-N-羥基螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺（II-3）



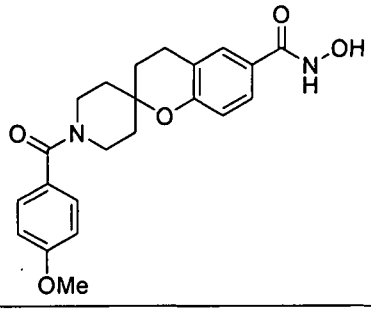
步驟-1：1'-(環己烷羰基)螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲酸甲酯

[0235] 向螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲酸甲酯（78 mg，0.196 mmol，1 當量）於 CH_2Cl_2（1 mL）中之溶液中添加環己烷甲酸（26 mg，0.206 mmol，1.05 當量）、DIEA（0.137 mL，0.589 mmol，3 當量）及 HBTU（86 mg，0.226 mmol，1.50 當量）。在室溫下攪拌反應物 18 小時。將反應混合物濃縮，且藉由正相矽膠層析（10%-50% EtOAc/己烷）純化，獲得 57 mg（78%產率）標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 372 $[M+H]^+$。

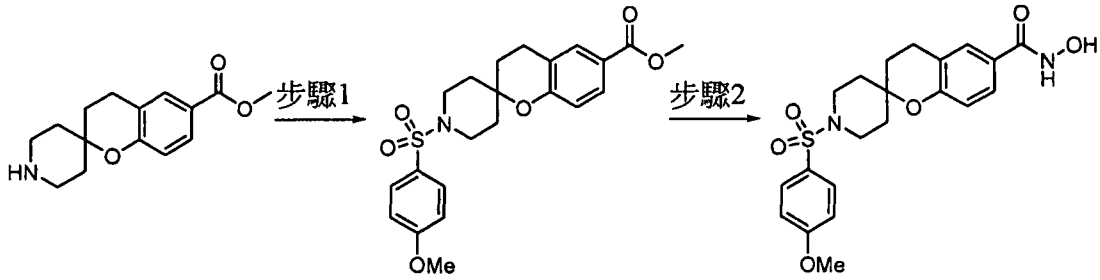
***步驟-2*：1'-(環己烷羰基)-N-羥基螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺**

[0236] 將 1'-(環己基甲醯基)螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲酸甲酯（57 mg，0.154 mmol，1 當量）溶解於 THF/MeOH（4:1，1.25 mL）之溶液中。添加 NH_2OH（50%於水中，0.801 mL，13.07 mmol，85 當量），隨後添加 2N NaOH 水溶液（0.154 mL，2 當量）。在室溫下攪拌反應物 18 小時，且藉由逆相層析使用以下條件直接純化：管柱：XTerra Prep MS C18 OBD 5 μm，19×100 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸，移動相 B：CH_3CN/0.05%甲酸；流動速率：20 mL/min；梯度：10 分鐘內 15% B 至 85% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾經合併溶離份，獲得 18 mg（31%產率）標題化合物。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 10.92 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.17-7.52 (m, 2H), 6.59-6.85 (m, 1H), 4.02 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.67 (br d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.93 (br t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.60-2.78 (m, 2H), 1.67-1.85 (m, 3H), 1.49-1.67 (m, 7H), 0.97-1.33 (m, 6H)。MS: (ES, *m/z*): 373 $[M+H]^+$。

表-28：根據實例 44 之方法製備以下化合物。

實例	結構	^{1}H-NMR δ (ppm)	實驗值 (ES, m/z) [M+H]+
II-4			397

實例 45 -製備 N-羥基-1'-((4-甲氧基苯基)磺醯基)螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺（II-5）



***步驟-1*：1'-((4-甲氧基苯基)磺醯基)螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲酸甲酯**

[0237] 將螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲酸甲酯（75.8 mg，0.189 mmol，1 當量）與 THF（2.0 mL）中之 DIEA（0.115 mL，0.660 mmol，3.5 當量）組合。幾分鐘後，添加 4-甲氧基苯-1-磺醯氯（47 mg，0.226 mmol，1.20 當量），且使所得混合物在室溫下攪拌 16 小時。將反應混合物分配於飽和 $NaHCO_3$ 水溶液與 EtOAc 之間。添加水以溶解鹽。分離有機相且用分成幾個份之 EtOAc 萃取水層。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過

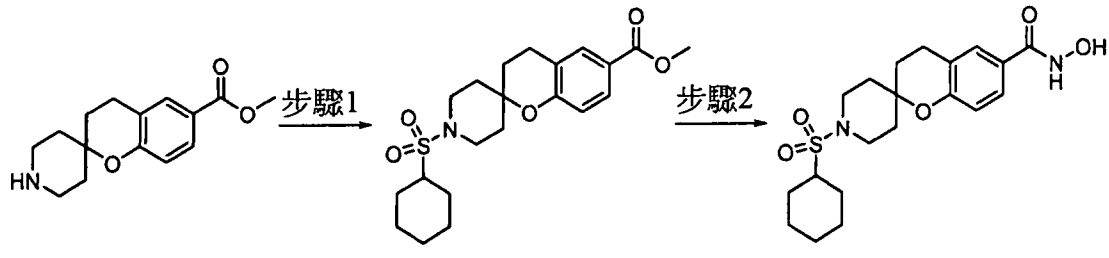
濾且濃縮。藉由正相矽膠層析純化所得殘餘物，獲得 68 mg（84%產率）標題化合物。MS: (ES, *m/z*) 431 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：N-羥基-1'-((4-甲氧基苯基)磺醯基)螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺**

[0238] 將 1'-((4-甲氧基苯基)磺醯基)螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲酸甲酯（63 mg，0.147 mmol，1 當量）溶解於 THF/MeOH（4:1，1.25 mL）之溶液中。添加 NH_2OH（50%於水中，0.76 mL，12.47 mmol，85 當量），隨後添加 1N NaOH 水溶液（0.015 mL，2 當量）。在室溫下允許攪拌反應物 2 小時，且藉由逆相層析使用以下條件直接純化：管柱：XTerra Prep MS C18 OBD，5 μm，19×100 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸，移動相 B：CH_3CN/0.05%甲酸；流動速率：20 mL/min；梯度：10 分鐘內 15% B 至 85% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾經合併溶離份，獲得 14 mg（22%產率）標題化合物。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 10.90 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.41-7.59 (m, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.99-7.15 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.32-3.40 (m, 2H), 2.65 (br t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (br t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.38-1.76 (m, 6H)。MS: (ES, *m/z*) 432 $[M+H]^+$。

實例 46 -製備 1'-(環己基磺醯基)-N-羥基螺[吲烷-2,4'-哌

啶]-6-甲醯胺（II-6）



***步驟-1*：1'-(環己基磺醯基)螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲酸甲酯**

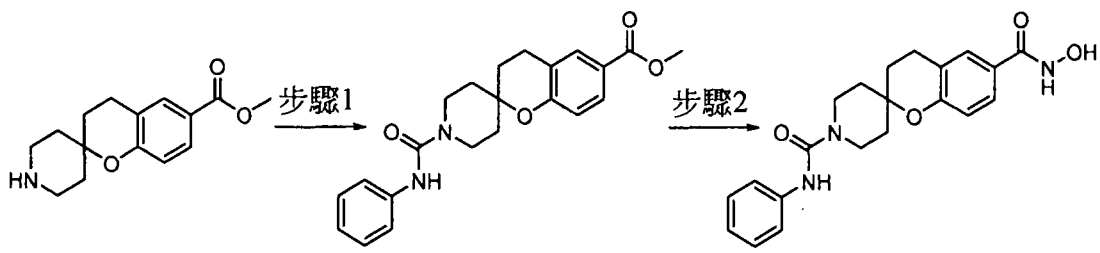
[0239] 將 3,4-二氫螺[1-苯并哌喃-2,4'-哌啶]-6-甲酸甲酯（70 mg，0.24 mmol，1 當量）於 CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液置入 50 mL 圓底燒瓶中。然後在 0℃ 下在攪拌下逐滴添加 Et_3N（95 mg，0.94 mmol，4 當量）。在 0℃ 下在攪拌下向此逐滴添加環己烷磺醯氯（74 mg，0.41 mmol，1.73 當量）。在室溫下將所得溶液攪拌隔夜。藉由製備型 TLC 用 EtOAc/石油醚（1:2）純化殘餘物。將所收集之溶離份合併且在真空下濃縮，獲得 60 mg（63%產率）呈黃色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*) 408 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：1'-(環己基磺醯基)-N-羥基螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺**

[0240] 將 1'-(環己磺醯基)螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲酸甲酯（60 mg，0.15 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（1.5 mL）中之溶液、NH_2OH（35.12 mmol，234 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.29 mL，2 當量）置入 25 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 7 小時。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：XBridge Shield RP18 OBD

5 μm，19×150 mm；移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；梯度：7 分鐘內 10% B 至 80% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。藉由冷凍乾燥來乾燥產物溶離份，獲得 4.9 mg（6%產率）呈橙色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.00 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.24-3.10 (m, 3H), 2.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.86-1.62 (m, 9H), 1.42-1.11 (m, 5H) 11.00 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (m,2H), 6.85 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.24-3.10 (m, 3H), 2.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.86-1.62 (m, 9H), 1.42-1.11 (m, 5H)。MS: (ES, *m/z*): 409 $[M+H]^+$。

實例 47 -製備 N6-羥基-N1'-苯基螺[吲烷-2,4'-哌啶]-1',6-二甲醯胺（II-7）



***步驟-1*：1'-(苯胺甲醯基)螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲酸甲酯**

[0241] 將螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲酸甲酯（70 mg，0.24 mmol，1 當量）於 CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液置入 100 mL 圓底燒瓶中。然後添加 Et_3N（81.26 mg，0.80

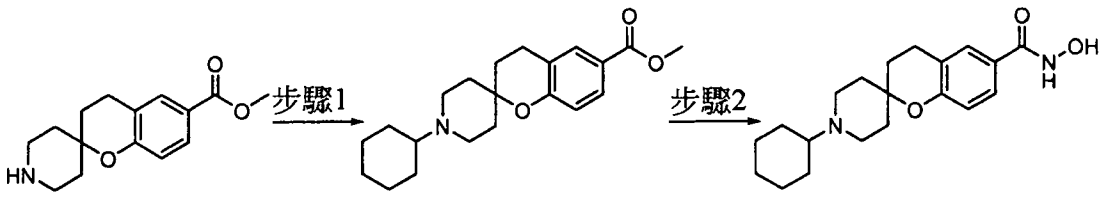
mmol，3 當量）及異氰酸根合苯（40 mg，0.34 mmol，1.5 當量）。在 0℃下攪拌所得溶液 2 小時。在真空下濃縮所得混合物，且藉由正相矽膠層析用 EtOAc/石油醚（1:3）純化殘餘物。濃縮所收集之溶離份，得到 72 mg（81%產率）呈淡黃色固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 381 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：N6-羥基-N1'-苯基螺[吲烷-2,4'-哌啶]-1',6-二甲醯胺**

[0242] 將 1'-(苯胺甲醯基)螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲酸甲酯（72 mg，0.19 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2.5 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，0.5 mL，60 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.25 mL，2 當量）置入 100 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 6 小時。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：Waters HSS C18，2.1×50 mm，1.8 μm；移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；流動速率：0.7 mL/min；梯度：2 分鐘內 5% B 至 95% B，保持 0.6 分鐘；偵測器：UV 254 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 22.1 mg（31%產率）呈粉紅色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 10.99 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.45-7.56 (m, 4H), 7.21-7.25 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.83-6.90 (m, 2H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.28-3.22 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.80-2.77 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.86-1.83 (t, *J* = 6.8Hz, 2H),

1.75-1.59 (m, 4H) MS: (ES, *m/z*): 382 $[M+H]^+$。

實例 48 -製備 1'-環己基-N-羥基螺[唏烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺（II-8）



***步驟-1*：1'-環己基螺[唏烷-2,4'-哌啶]-6-甲酸甲酯**

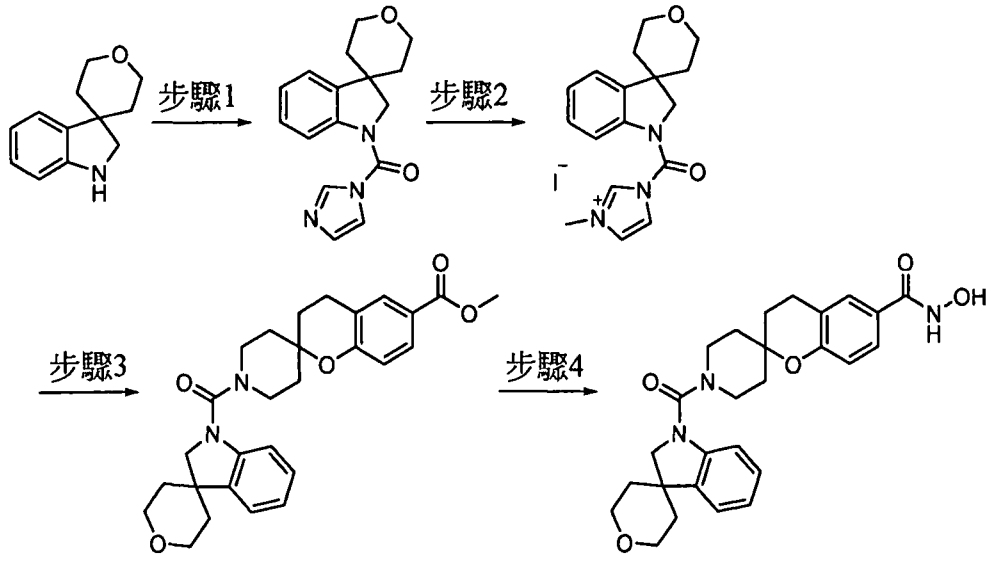
[0243] 將螺[唏烷-2,4'-哌啶]-6-甲酸甲酯（50 mg，0.17 mmol，1 當量）於 CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液置入 100 mL 圓底燒瓶中。然後添加環己酮（18.77 mg，0.19 mmol，1 當量）及 $NaBH(OAc)_3$（60.9 mg，0.29 mmol，1.5 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 3 天。在真空下濃縮所得混合物。藉由逆相層析使用以下條件純化殘餘物：C18 管柱；移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；梯度：30 分鐘內 3% B 至 50% B。濃縮所收集之溶離份，得到 35 mg（61%產率）呈淡黃色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 344 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：1'-環己基-N-羥基螺[唏烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺**

[0244] 將 1'-環己基螺[唏烷-2,4'-哌啶]-6-甲酸甲酯（35 mg，0.10 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2.5 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，0.7 mL，60 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.3 mL，7.50 mmol，2 當量）

置入 100 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 8 小時。藉由製備型 HPLC 在以下條件下純化粗產物：管柱：Waters HSS C18，2.1×50 mm，1.8 μm；移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：CH_3CN/0.05% TFA；流動速率：0.7 mL/min；梯度：2 分鐘內 5% B 至 95% B，保持 0.6 分鐘；偵測器：UV 254 nm。凍乾所收集之溶離份，得到 10.9 mg（22%產率）呈粉紅色固體狀之標題化合物。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.02 (br s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 1H), 3.41-3.22 (m, 3H), 3.14-3.10 (m, 3H), 2.82-2.78 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.27-2.05 (m, 3H), 1.97-1.82 (m, 7H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.49-1.22 (m, 4H), 1.17-1.09 (m, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 345 $[M+H]^+$。

實例 49 -製備 N-羥基-1'-(2',3',5',6'-四氫螺[吲哚啉-3,4'-哌喃]-1-羰基)螺[噁烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺（II-9）



***步驟-1*：(1H-咪唑-1-基)(2',3',5',6'-四氫螺[吲哚啉-3,4'-哌喃]-1-基)甲酮**

[0245] 在 20 mL 閃爍瓶中，將 1,1 中 L 羰基二咪唑（236 mg，1.453 mmol，1.09 當量）溶解於 THF（10 mL）中，且添加 2',3',5',6'-四氫螺[吲哚啉-3,4'-哌喃]（250 mg，1.321 mmol，1 當量）。在 50℃下在攪拌下加熱所得溶液 3 小時。將反應物冷卻至環境溫度，且隨後濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於 20 mL CH_2Cl_2 中且用 20 mL 鹽水洗滌。將有機層通過 Isolute©相分離器，且隨後濃縮至乾燥，獲得呈白色固體狀之標題化合物，其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 284 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：碘化 3-甲基-1-(2',3',5',6'-四氫螺[吲哚啉-3,4'-哌喃]-1-羰基)-1H-咪唑-3-鎓**

[0246] 在 20 mL 閃爍瓶中，將(1H-咪唑-1-基)(2',3',5',6'-四氫螺[吲哚啉-3,4'-哌喃]-1-基)甲酮（400 mg，1.412 mmol，1 當量）溶解於 CH_3CN（10 mL）中。添加 CH_3I（0.53 mL，8.47 mmol，5.96 當量），且在環境溫度下攪拌反應物 24 小時。將反應物濃縮至乾燥，獲得呈黃色固體狀之標題化合物，其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 299 $[M-I+H]^+$。

***步驟-3*：1'-(2',3',5',6'-四氫螺[吲哚啉-3,4'-哌喃]-1-羰基)螺[唌烷-2,4'-哌啶]-6-甲酸甲酯**

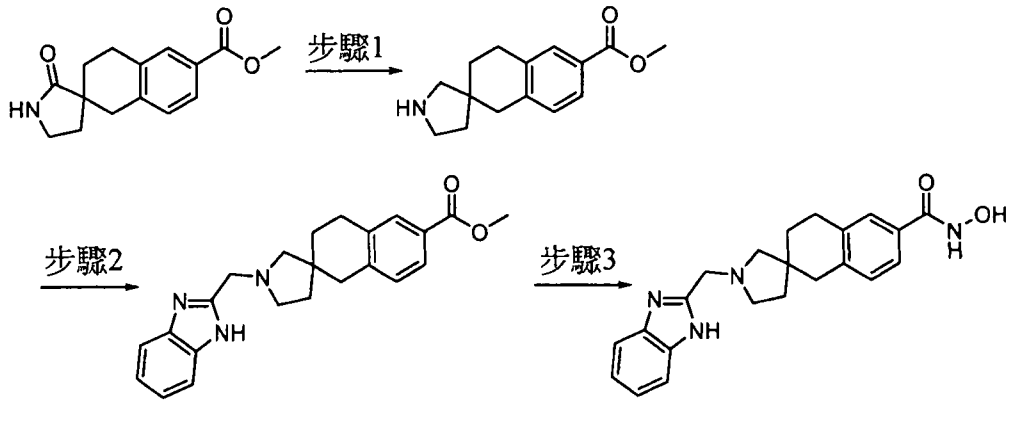
[0247] 在 20 mL 閃爍瓶中，將碘化 3-甲基-1-(2',3',5',6'-四氫螺[吲哚啉-3,4'-哌喃]-1-羰基)-1H-咪唑-3-鎓（30 mg，0.071 mmol，1 當量）及螺[唌烷-2,4'-哌啶]-6-甲酸甲酯（18 mg，0.071 mmol，1 當量）溶解於 CH_3Cl（2 mL）中。添加 Et_3N（0.029 mL，0.212 mmol，3 當量）。在環境溫度下攪拌所得溶液 18 小時。將反應物用 10 mL CH_2Cl_2 稀釋且用 20 mL 鹽水洗滌。使有機層通過 Isolute©相分離器，且隨後濃縮至乾燥，獲得呈橙色油狀之標題化合物，其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 477 $[M+H]^+$。

***步驟-4*：N-羥基-1'-(2',3',5',6'-四氫螺[吲哚啉-3,4'-哌喃]-1-羰基)螺[唌烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺**

[0248] 將 2-(2',3',5',6'-四氫螺[吲哚啉-3,4'-哌喃]-1-基羰基)-5-硫雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-7-甲酸甲酯 5,5-二氧化物（30 mg，0.069 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（1:1，2 mL）中之溶液、NH_2OH（50%於水中，0.5 mL，7.57 mmol，110 當量）及 1N NaOH 水溶液（0.5 mL，0.5 mmol，7.24 當量）置入 20 mL 閃爍瓶中。在環境溫度下攪拌所得溶液 2 小時且濃縮至乾燥。藉由製備型 HPLC 使用以下條件純化粗產物：管柱：XBridge 製備型 C18 OBD 5 μm，19×50mm；移動相 A：水/0.05%甲酸，移動相 B：CH_3CN/0.05%甲酸；流動速率：23 mL/min；梯度：8 分鐘內 15% B 至 65% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾

所收集之溶離份，獲得 5 mg（16%產率）呈灰白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 11.00 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.39-7.63 (m, 2H), 7.12-7.30 (m, 2H), 7.03 (d, *J*=8.21 Hz, 1H), 6.78-6.97 (m, 2H), 3.83 (s, 4H), 3.44-3.58 (m, 4H), 2.75 (br d, *J* = 15.24 Hz, 4H), 1.73-1.89 (m, 6H), 1.54 (s, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 478 $[M+H]^+$。

實例 50 -製備 1'-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-羥基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-1）



***步驟-1*：3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

[0249] 當歷經 5 分鐘逐滴添加硼烷-THF 複合物（1M 於 THF 中；0.58 mL，0.58 mmol，1.5 當量）時，將甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'吡咯啶]-6-甲酸酯（0.100 g，0.386 mmol，1 當量）於 3 mL THF 中之溶液冷卻至-10℃（冰/丙酮）。在-10℃下攪拌混合物 5 分鐘，隨後加熱至 52℃，持續約 7 天，且 24 及 48 小時後再添加 0.5 當量硼烷-THF 複合物；按需要添加 THF 以維持體

積。將所得混合物冷卻至室溫，且用 0.3 mL 2N HCl 淬滅，加熱至 52℃，持續 1 小時，隨後濃縮。將殘餘物用 MeOH（具有一些 CH_2Cl_2）加載於 10 g（70 mL）SCX-2 筒上，用 MeOH（具有一些 CH_2Cl_2）沖洗，且用 2M 於 MeOH（具有一些 CH_2Cl_2）中之 NH_3 溶離。將來自 NH_3 溶離之溶離份合併且濃縮。藉由矽膠層析用 CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH（90/20/1）純化，得到 134 mg（50%產率）標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 7.73-7.63 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.12-3.05 (dd, 2H), 2.90-2.62 (m, 6H), 2.50 (br s, 1H), 1.78-1.45 (m, 4H)。MS: (APCI, *m/z*): 246 $[M+H]^+$。

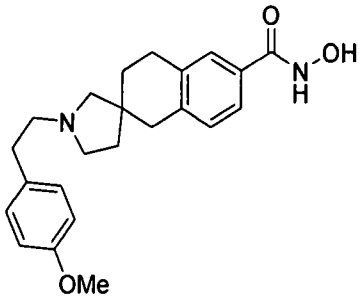
***步驟-2*：1'-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯**

[0250] 向 20 mL 小瓶中添加 3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（0.045 g，0.183 mmol，1 當量）、K_2CO_3（0.051 g，0.367 mmol，2 當量）及 DMF（1 mL）。隨後，添加 2-(氯甲基)-1H-苯并[d]咪唑（0.035 g，0.211 mmol，1.15 當量），且在 50℃下將混合物攪拌隔夜。將水添加至反應混合物中，且用兩份 EtOAc 萃取。將有機層合併且經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析（0-5% MeOH/CH_2Cl_2）純化，得到 39 mg（57%產率）呈無色玻璃固體狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 376 [M+H]+。

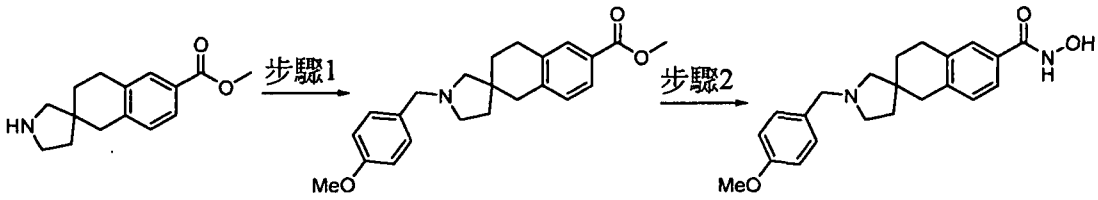
***步驟-3*：1'-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-羥基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

[0251] 將 1'-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（0.039 g，0.104 mmol，1 當量）溶解於 THF/MeOH（4:1，1.38 mL）之溶液中。添加羥胺（50%於水中，0.58 mL，9.4 mmol，90 當量），隨後添加 1N NaOH 水溶液（0.157 mL，3 當量）。將反應物在室溫下攪拌 1 小時，且藉由逆相層析使用以下條件直接純化：管柱：XTerra Prep MS C18 OBD 5 μm，19×100 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸，移動相 B：CH_3CN/0.05%甲酸；流動速率：20 mL/min；梯度：10 分鐘內 15% B 至 85% B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾經合併溶離份，獲得 0.016 g（41%產率）標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.29 (s, 2H), 7.58 (br dd, *J* = 5.9, 3.2 Hz, 3H), 7.39-7.49 (m, 2H), 7.21-7.34 (m, 2H), 7.04-7.18 (m, 1H), 4.28 (br s, 2H), 3.29-3.35 (m, 4H), 2.77-3.02 (m, 8H), 1.81-1.99 (m, 4H)。MS: (ES, *m/z*): 377 $[M+H]^+$。

表-29：根據實例 50 之方法製備以下化合物。

實例	結構	^{1}H-NMR δ (ppm)	實驗值 (ES, m/z) [M+H]+
I-2		(300 MHz, CD_3OD): 8.47 (s, 1H), 7.34-7.69 (m, 3H), 7.11-7.29 (m, 3H), 6.88 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.46-3.64 (m, 2H), 3.16-3.46 (m, 6H), 2.87-3.14 (m, 4H), 1.83-2.11 (m, 4H)	381

實例 51 -製備 N-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-3）



***步驟-1*：1'-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-7-甲酸甲酯**

[0252] 將 3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯（0.043 g，0.177 mmol，1 當量）與於 DCE（2.0 mL）中之 Et_3N（0.025 mL，0.179 mmol，1 當量）及 4-甲氧基苯甲醛（0.024 mL，0.195 mmol，1.1 當量）組合。在室溫下攪拌反應物 1 小時。隨後添加 $NaBH(OAc)_3$（0.049 g，0.23 mmol，1.3 當量），且在室溫下攪拌反應物 16 小時。用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅反應混合物，且將有機層分離且藉由正相矽膠層析（30%至 100% EtOAc/己烷）直接純化，獲得 0.045 g（70%產率）呈無色玻璃固體狀之標

題化合物。MS: (ES, *m/z*): 366 $[M+H]^+$。

***步驟-2*：N-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺**

[0253] 將 1'-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-7-甲酸甲酯（0.045 g，0.123 mmol，1 當量）溶解於 THF/MeOH（4:1，1.25 mL）之溶液中。添加羥胺（50%於水中，0.68 mL，11.1 mmol，90 當量），隨後添加 2N NaOH 水溶液（0.185 mL，3 當量）。在室溫下攪拌反應物 48 小時，且藉由逆相層析使用以下條件直接純化：管柱：XTerra Prep MS C18 OBD 5 μm，19×100 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸，移動相 B：CH_3CN/0.05%甲酸；流動速率：20 mL/min；梯度：10 分鐘內 15%B 至 85%B；偵測器：UV 254 nm，220 nm。凍乾經合併之溶離份，獲得 27 mg（61%產率）標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.44 (s, 2H), 7.37-7.56 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.84-7.09 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.10-3.61 (m, 8H), 2.84-3.08 (m, 4H), 1.86-2.11 (m, 4H)。MS: (ES, *m/z*): 367 $[M+H]^+$。

實例 52 - (R)-1'-[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯之小分子 X 射線結晶實驗

[0254] 在耦接至 Saturn994+ CCD 偵測器之 Rigaku

MicroMax-007HF 繞射儀上在 Cu Kα （λ =1.54178 Å）下收集低溫繞射資料（ω-掃描）。所有結構藉由直接方法解得，且藉由全矩陣最小平方法對所有資料進行針對 F^2 之精修。所有非氫原子進行各向異性精修。在幾何學上計算之位置處之氫原子包含於模型中，且使用騎式模型（riding model）精修。所有氫原子之各向同性置換參數固定為其所連接之原子之 U 值的 1.2 倍（對於甲基而言，為 1.5 倍）。所有所展示之原子用 50%熱等高線描繪。氫原子展示為任意球體。碳原子 C11 及 C34 均具有 R 立體化學（圖 1）。

表-30：(R)-1'-[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲酸甲酯之晶體資料及結構精修。

經驗式	$C_{23}H_{25}NO_5S$	
式量	427.50	
溫度	93(2) K	
波長	1.54187 Å	
晶系	單斜晶	
空間群	$P\,2_1$	
單位晶胞尺寸	a = 19.8815(6) Å	α = 90°
	b = 5.6009(2) Å	β = 113.941(8)°
	c = 20.4656(14) Å	γ = 90°
體積	2082.9(2) $Å^3$	
Z	4	
密度（計算值）	1.363 Mg/m^3	
吸收係數	1.680 mm^{-1}	
F(000)	904	
晶體大小	0.140 × 0.040 × 0.010 mm^3	
晶體顏色及慣態	無色板	
繞射儀	Rigaku Saturn 944+ CCD	
用於資料收集之 Θ 範圍	2.362 至 68.068°	
指數範圍	$-21 \le h \le 22$，$-6 \le k \le 6$，$-24 \le l \le 23$	
所收集之反射	34368	
獨立反射	7110 [R(int) = 0.1679]	
所觀測到之反射（I > 2σ(I)）	3779	
完全至 θ = 67.687°	97.6 %	
吸收校正	來自等效物之半經驗	
最大及最小透射率	0.983 及 0.775	
解決方法	SHELXL-2014/7（Sheldrick，2014）	
精修方法	SHELXL-2014/7（Sheldrick，2014）	
資料/限制/參數	7110 / 1 / 545	
關於 F^2 之擬合優度	0.933	
最終 R 指數[I > 2σ(I)]	R1 = 0.0633，wR2 = 0.1111	
R 指數（所有資料）	R1 = 0.1253，wR2 = 0.1362	
絕對結構參數	0.05(3)	
最大差異峰及孔	0.381 及-0.629 $e.Å^{-3}$	

實例 53 -活體外組蛋白脫乙醯基酶分析

[0255] 使用電泳遷移率改變分析來進行酶促 HDAC6 分析。使全長人類重組 HDAC6 蛋白於桿狀病毒系統中表現且藉由親和性層析純化。在 384 孔盤中總體積 25 μL 之由以下構成之反應緩衝液中組裝酶促反應：100 mM HEPES，pH7.5、25 mM KCl、0.1%牛血清白蛋白、0.01% Triton X-100、1% DMSO（來自化合物）、2 μM 經螢光標記之肽受質及酶。以 1 nM 之最終濃度添加酶。使用肽受質 RHKK(Ac)-NH2。在由 3×稀釋間隔隔開之 12 種濃度下測試化合物。在各分析盤中一式四份地組裝陰性對照樣品（0%抑制，不存在抑制劑）及陽性對照樣品（100%抑制）。將反應物在 25℃下培育且藉由添加 45 μL 終止緩衝液（100 mM HEPES，pH 7.5、0.01% Triton X-100、0.05% SDS）淬滅。

[0256] 在 LabChip® 3000 微流電泳儀器（Perkin Elmer/Caliper Life Sciences）上分析終止分析盤。量測經電泳分離之脫乙醯化產物及受質肽之螢光強度。各樣品之活性按產物與總和的比率（PSR）：P/（S+P）測定，其中 P 為產物肽之峰高，且 S 為受質肽之峰高。使用以下方程式確定抑制%（Pinh）：

[0257] Pinh = (PSR0% - PSRinh)/(PSR0% - PSR100%)*100，其中 PSRinh 為在抑制劑存在下之產物總和比，PSR0%為在不存在抑制劑下之平均產物總和比，且 PSR100%為在 100%抑制對照樣品中之平均產物總和比。使用 XLfit 4 軟

體，藉由用 4 參數劑量反應模型擬合抑制%曲線確定抑制劑之 IC50 值。

[0258] 如下表-31 中所闡述，IC_{50} 值定義如下：IC50 ≤ 0.1 μM（+++）；IC50 > 0.1 μM 且≤ 0.5 μM（++）；IC50 > 0.5 μM（+）。

表-31：代表性化合物針對 HDAC6 之抑制濃度（IC50）值

ChemDraw 名稱	**編號**	**HDAC6 活性範圍**
1'-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-羥基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-1)	+++
N-羥基-1'-(4-甲氧基苯乙基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-2)	++
N-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-3)	++
N-羥基-1'-(4-甲氧基苯乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-4)	+++
1'-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-5)	+++
1'-(3,4-二氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-6)	+++
1'-(環己基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-7)	++
N-羥基-1'-(4-甲苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-8)	++
1'-(3-(二甲胺基)丙基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-9)	++
(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-3-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-10)	+++

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-3-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-11)	+++
(R)-N-羥基-1'-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-12)	++
(S)-N-羥基-1'-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-13)	+++
(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-4-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-14)	+
(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-4-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-15)	+++
(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-4-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-16)	++
(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-4-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-17)	+++
(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-3-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-18)	+++
(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-3-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-19)	+++
(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-20)	+++
(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-21)	+++
(R)-N-羥基-1'-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-22)	+++
(S)-N-羥基-1'-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-23)	+++
(R)-N-羥基-1'-異丙基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-24)	+++
(S)-N-羥基-1'-異丙基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-25)	+++
(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-	(I-26)	+++

甲醯胺		
(R)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-27)	+++
(S)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-28)	+++
(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-29)	+++
(R)-1'-((2-氯噻唑-5-基)甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-30)	+++
(R)-N-羥基-1'-((2-羥基噻唑-5-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-31)	+++
(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-丙基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-32)	+++
(R)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-33)	+++
(R)-N-羥基-1'-異戊基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-34)	+++
(R)-1'-(丁-2-炔-1-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-35)	+++
(R)-N-羥基-1'-(2-甲氧基乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-36)	+++
(R)-1'-苯烯丙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-37)	+++
(R)-N-羥基-1'-(2-甲苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-38)	+++
(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-39)	+++
(R)-1'-(2-氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-40)	+++
(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(2-(三氟甲氧基)苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-41)	+++
(R)-1'-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫	(I-42)	+++

-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		
(R)-N-羥基-1'-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧基乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-43)	+++
(R)-N-羥基-1'-(2-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-44)	+++
(R)-N-羥基-1'-((1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-45)	+++
(R)-N-羥基-1'-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-46)	+++
(R)-N-羥基-1'-(2-甲烯丙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-47)	+++
(R)-1'-(2,5-二氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-48)	+++
(R)-1'-(2,6-二氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-49)	+++
(R)-1'-苄基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺.	(I-50)	+++
(R)-N-羥基-1'-(3-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-51)	+++
(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-52)	+++
(R)-1'-(3-氟苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-53)	+++
(R)-1'-(3-氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-54)	+++
(R)-1'-(4-氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-55)	+++
(R)-N-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-56)	+++
(R)-1'-(2-氟苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-57)	+++

(R)-N-羥基-1'-(萘-2-基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-58)	+++
(R)-1'-(2-(二氟甲氧基)苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-59)	+++
(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-丙基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-60)	++
(S)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-61)	++
(S)-N-羥基-1'-異戊基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-62)	++
(S)-1'-(丁-2-炔-1-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-63)	+++
(S)-N-羥基-1'-(2-甲氧基乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-64)	++
(S)-1'-苯烯丙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-65)	+++
(S)-N-羥基-1'-(2-甲苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-66)	+++
(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-67)	++
(S)-1'-(2-氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-68)	++
(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(2-(三氟甲氧基)苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-69)	++
(S)-1'-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-70)	+++
(S)-N-羥基-1'-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧基乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-71)	++
(S)-N-羥基-1'-(2-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-72)	+++
(S)-N-羥基-1'-((1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2'-側氧基-	(I-73)	+++

3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		
(S)-1'-(2,5-二氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-74)	++
(S)-1'-(2,6-二氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-75)	++
(S)-1'-苄基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-76)	+++
(S)-N-羥基-1'-(3-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-77)	+++
(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-78)	+++
(S)-1'-(3-氟苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-79)	+++
(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(4-(三氟甲氧基)苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-80)	++
(S)-1'-(3-氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-81)	+++
(S)-1'-(4-氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-82)	+++
(S)-N-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-83)	+++
(S)-1'-(2-氟苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-84)	+++
(S)-1'-(4-(第三丁基)苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-85)	++
(S)-N-羥基-1'-(萘-2-基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-86)	+++
(S)-1'-(2-(二氟甲氧基)苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-87)	+++
(R)-N-羥基-1'-(4-(甲磺醯基)苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-88)	+++

(R)-N-羥基-1'-(萘-1-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-89)	+++
(R)-1'-(3-氟-4-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-90)	+++
(R)-1'-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-91)	+++
(R)-N-羥基-1'-(3-(甲硫基)苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-92)	+++
(R)-1'-(4-(二甲胺基)苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-93)	+++
(R)-N-羥基-1'-(6-異丙基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-94)	+++
(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(喹啉-3-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-95)	+++
(R)-1'-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-96)	+++
(R)-1'-(6-(第三丁基胺基)嘧啶-4-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-97)	+++
(R)-1'-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-98)	+++
(R)-N-羥基-1'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-99)	+++
(S)-1'-(2,4-二甲基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-100)	+++
(S)-N-羥基-1'-(6-異丙基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-101)	+++
(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(喹啉-3-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-102)	+++
(S)-N-羥基-1'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-103)	+++
(R)-N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-	(I-104)	+++

甲醯胺		
(S)-N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-105)	+++
(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(4-((三氟甲基)磺醯基)苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-106)	+++
(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(4-((三氟甲基)磺醯基)苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-107)	++
(R)-N-羥基-1'-(3-甲氧基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-108)	+++
(R)-1'-環丙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-109)	+++
(R)-1'-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-110)	+++
(R)-N-羥基-1'-(2-甲氧基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-111)	+++
(R)-1'-(3-氰基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-112)	+++
(R)-1'-(3-氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-113)	+++
(R)-N-羥基-1'-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-114)	+++
(S)-N-羥基-1'-(2-甲氧基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-115)	+++
(S)-1'-(3-氰基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-116)	+++
(S)-1'-(3-氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-117)	+++
(S)-N-羥基-1'-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-118)	+++
(R)-1'-(3,4-二氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-119)	+++

(R)-1'-(4-氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-120)	+++
(R)-1'-(2-氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-121)	
(S)-N-羥基-1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-122)	++
(R)-1'-(2,3-二氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-123)	+++
(R)-N-羥基-1'-(4-甲氧基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-124)	+++
(R)-1'-(2-氟-3-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-125)	+++
(S)-1'-(2-氟-3-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-126)	+++
(S)-1'-(2-氟-4-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-127)	+++
(R)-1'-(4-氟-3-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-128)	+++
(S)-1'-(4-氟-3-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-129)	+++
(S)-1'-(5-氯吡啶-2-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-130)	+++
(R)-N-羥基-1'-(2-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-131)	+++
(S)-N-羥基-1'-(2-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-132)	+++
(R)-N-羥基-1'-(6-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-133)	+++
(S)-N-羥基-1'-(6-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-134)	+++
(R)-N-羥基-1'-(5-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-	(I-135)	+++

2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺		
(R)-N-羥基-1'-(4-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-136)	+++
(S)-N-羥基-1'-(4-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-137)	+++
(R)-1'-(5-氯吡啶-3-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-138)	+++
(S)-1'-(5-氯吡啶-3-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-139)	+++
(R)-1'-(3-氯吡啶-4-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-140)	+++
(S)-1'-(3-氯吡啶-4-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-141)	+++
(S)-N-羥基-1'-(4-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-142)	+++
(R)-N-羥基-1'-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-143)	+++
(S)-N-羥基-1'-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-144)	+++
(R)-N-羥基-1'-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-145)	+++
(S)-N-羥基-1'-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-146)	+++
(S)-1'-(2-氟-5-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-147)	+++
(S)-1'-(3-氟-5-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-148)	+++
(R)-N-羥基-1'-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-149)	+++
(S)-N-羥基-1'-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-150)	+++

(R)-1'-(6-(二甲胺基)吡啶-3-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-151)	+++
(S)-1'-(6-(二甲胺基)吡啶-3-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-152)	++
(S)-1'-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-153)	+++
(S)-1'-(4-氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-154)	+++
(S)-1'-(3,4-二氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-155)	+++
(S)-1'-(2,3-二氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-156)	+++
(S)-1'-(2-氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-157)	+++
(S)-N-羥基-1'-(3-甲氧基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-158)	+++
(R)-N-羥基-1'-異丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-159)	+++
(S)-N-羥基-1'-異丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-160)	++
(R)-1'-乙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-161)	+++
(S)-1'-乙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-162)	+++
(R)-1'-環戊基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-163)	+++
(S)-1'-環戊基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-164)	++
(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-165)	+++
(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-	(I-166)	++

吡咯啶]-6-甲醯胺		
(R)-1'-(2,5-二氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-167)	+++
(R)-N-羥基-1'-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-168)	+++
(S)-1'-(2,5-二氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-169)	+++
(S)-N-羥基-1'-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-170)	+++
(R)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-171)	+++
(S)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-172)	+++
(S)-1'-(4-氰基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-173)	+++
(S)-1'-(2-氰基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-174)	+++
(R)-1'-(2-氰基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-175)	+++
1'-苄基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-176)	+++
N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-177)	+++
N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-178)	+++
(R)-N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-179)	+++
(S)-N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-180)	+++
(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-181)	+++
(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-182)	+++

(S)-1'-環丙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-183)	+++
(S)-1'-乙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-184)	+++
(R)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-185)	+++
(S)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-186)	+++
(R)-N-羥基-1'-(3-甲氧基丙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-187)	+++
(S)-N-羥基-1'-(3-甲氧基丙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-188)	+++
(R)-N-羥基-1'-異丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-189)	+++
(S)-N-羥基-1'-異丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-190)	+++
(R)-N-羥基-1'-異丙基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-191)	+++
(S)-N-羥基-1'-異丙基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-192)	+++
(R)-1'-環丙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-193)	+++
(R)-1'-乙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-194)	+++
(S)-N-羥基-1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-195)	+++
(R)-N-羥基-1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-196)	+++
(R)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-197)	+++
(S)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲	(I-198)	+++

醯胺		
(R)-1'-環戊基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-199)	+++
(S)-1'-環戊基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺	(I-200)	+++
(R)-N-羥基-1'-甲基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-201)	+++
(S)-N-羥基-1'-甲基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-202)	+++
(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-203)	+++
(S)-N-羥基-5'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-204)	+++
(R)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-205)	+++
(R)-1'-乙基-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-206)	+++
(R)-N-羥基-1'-異丁基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-207)	+++
(R)-N-羥基-1'-異丙基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-208)	+++
(R)-1'-環丙基-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-209)	+++
(S)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-210)	+++
(S)-1'-乙基-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-211)	+++
(S)-N-羥基-1'-異丁基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-212)	+++
(S)-N-羥基-1'-異丙基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-213)	+++

(S)-1'-環丙基-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-214)	+++
(R)-N-羥基-1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-215)	+++
(R)-1'-苄基-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-216)	+++
(S)-N-羥基-1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-217)	++
(S)-1'-苄基-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-218)	+++
(R)-N-羥基-1'-(3-甲氧基丙基)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-219)	+++
(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-220)	+++
(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(吡啶-3-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-221)	+++
(S)-N-羥基-1'-(3-甲氧基丙基)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-222)	+++
(S)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-223)	+++
(S)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(吡啶-3-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-224)	+++
(R)-N-羥基-1'-(2-甲苄基)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-225)	+++
(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(吡啶-3-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-226)	+++
(R)-1'-(4-氟苯基)-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-227)	+++
(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(吡啶-4-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-228)	+++
(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯	(I-229)	+++

啶]-6-甲醯胺		
N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-4-基甲基)螺[吲烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-230)	+
N-羥基-2'-側氧基-1'-苯基螺[吲烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-231)	++
1'-苄基-N-羥基-2'-側氧基螺[吲烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-232)	++
N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-3-基)螺[吲烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-233)	++
N-羥基-2'-側氧基-1'-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)螺[吲烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-234)	+
N-羥基-1'-異丙基-2'-側氧基螺[吲烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-235)	+
N-羥基-2'-側氧基螺[吲烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-236)	++
N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基螺[吲烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺	(I-237)	++
N-羥基-2-側氧基-1-苯基螺[吡咯啶-3,2'-硫代吲烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物	(I-238)	++
1-苄基-N-羥基-2-側氧基螺[吡咯啶-3,2'-硫代吲烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物	(I-239)	++
N-羥基-2-側氧基-1-(吡啶-3-基)螺[吡咯啶-3,2'-硫代吲烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物	(I-240)	++
N-羥基-2-側氧基-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)螺[吡咯啶-3,2'-硫代吲烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物	(I-241)	+
N-羥基-2-側氧基-1-(吡啶-4-基甲基)螺[吡咯啶-3,2'-硫代吲烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物	(I-242)	+
N-羥基-2-側氧基螺[吡咯啶-3,2'-硫代吲烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物	(I-243)	+
N-羥基-1-甲基-2-側氧基螺[吡咯啶-3,2'-硫代吲烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物	(I-244)	+
N-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺	(II-1)	+
1'-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-羥基螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺	(II-2)	+
1'-(環己烷羰基)-N-羥基螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺	(II-3)	+

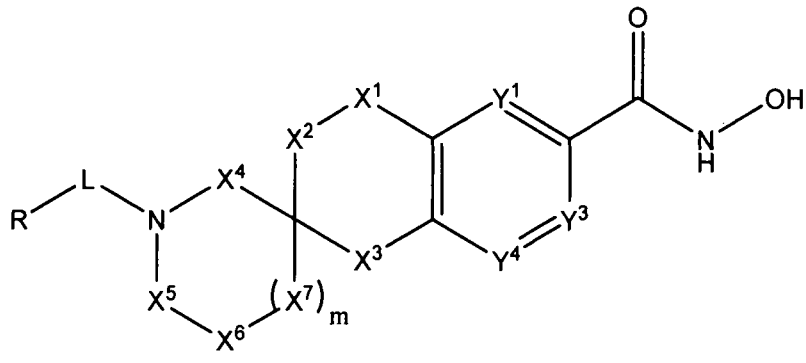
N-羥基-1'-(4-甲氧基苄醯基)螺[吭烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺	(II-4)	+
N-羥基-1'-((4-甲氧基苯基)磺醯基)螺[吭烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺	(II-5)	+
1'-(環己基磺醯基)-N-羥基螺[吭烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺	(II-6)	++
N6-羥基-N1'-苯基螺[吭烷-2,4'-哌啶]-1',6-二甲醯胺	(II-7)	++
1'-環己基-N-羥基螺[吭烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺	(II-8)	+
N-羥基-1'-(2',3',5',6'-四氫螺[吲哚啉-3,4'-哌喃]-1-羰基)螺[吭烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺	(II-9)	+

等效物

[0259] 雖然已結合以上所闡述之特定實施例來描述本發明，但許多其替代方案、修改及其他變型將對一般熟習此項技術者而言顯而易見。所有所述替代方案、修改及變型意欲落入本發明精神及範疇內。

申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物，



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其中：

X^1、X^2、X^3、X^6 及 X^7 各自獨立地為-CR^1R^2-、-NR^3-、-O-、-C(O)-、-SO_2-、-S(O)-或-S-；

X^4 及 X^5 各自獨立地為-CR^1R^2-、-C(O)-、-SO_2-、-S(O)-或-S-；

Y^1、Y^3 及 Y^4 各自獨立地為 N 或 CR^1；

L 為一鍵、-$(CR^1R^2)_n$-、-$C(O)NR^3$-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2NR^3$-、-S(O)-、-$S(O)NR^3$-、-$C(O)(CR^1R^2)_nO$-或-$C(O)(CR^1R^2)_n$-；

R 獨立地為-H、-C_1-C_6 烷基、-C_2-C_6 烯基、-C_4-C_8 環烯基、-C_2-C_6 炔基、-C_3-C_8 環烷基、-C_5-C_{12} 螺環、雜環基、螺雜環基、芳基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 或 O 組成之群之雜原子的雜芳基，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、螺環、雜環基、螺雜環基、芳基或雜芳基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、側氧

基、$-NO_2$、-CN、$-R^1$、$-R^2$、$-SR^3$、$-OR^3$、$-NHR^3$、$-NR^3R^4$、$-S(O)_2NR^3R^4$、$-S(O)_2R^1$、$-C(O)R^1$、$-CO_2R^1$、$-NR^3S(O)_2R^1$、$-S(O)R^1$、$-S(O)NR^3R^4$、$-NR^3S(O)R^1$、雜環、芳基或雜芳基；

R^1及R^2在每次出現時獨立地為-H、$-R^3$、$-R^4$、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-C_3$-C_8環烷基、雜環基、芳基、含有1-5個選自由N、S、P及O組成之群之雜原子的雜芳基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NHC_1$-C_6烷基、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-S(O)_2N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-N(C_1$-C_6烷基$)S(O)_2R^5$、$-S(O)_2(C_1$-C_6烷基$)$、$-(C_1$-C_6烷基$)S(O)_2R^5$、$-C(O)C_1$-C_6烷基、$-CO_2C_1$-C_6烷基、$-N(C_1$-C_6烷基$)S(O)_2C_1$-C_6烷基或$(CHR^5)_nNR^3R^4$，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^3$、$-NHR^3$、NR^3R^4、$-S(O)_2N(R^3)_2$-、$-S(O)_2R^5$、$-C(O)R^5$、$-CO_2R^5$、$-NR^3S(O)_2R^5$、$-S(O)R^5$、$-S(O)NR^3R^4$、$-NR^3S(O)R^5$、雜環、芳基或雜芳基；

或R^1及R^2可與其均連接之碳原子組合形成環烷基、雜環、螺環、螺雜環或螺環烯基；

或R^1及R^2當在相鄰或不相鄰原子上時可組合形成雜環、環烷基、芳基、含有1-5個選自由N、S、P及O組成之群之雜原子的雜芳基，或環烯基；

R^3及R^4在每次出現時獨立地為-H、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-C_3$-C_8環烷

基、雜環基、芳基、含有 1-5 個選自 N、S、P 及 O 之雜原子之雜芳基、$-S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$、$-S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、$-(C_1-C_6$ 烷基$)S(O)_2R^5$、$-C(O)C_1-C_6$ 烷基、$-CO_2C_1-C_6$ 烷基或$-(CHR^5)_nN(C_1-C_6$ 烷基$)_2$，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-O(C_1-C_6)$烷基、$-NH(C_1-C_6)$烷基、$-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$、$-S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$、$-S(O)_2NHC_1-C_6$ 烷基、$-C(O)C_1-C_6$ 烷基、$-CO_2C_1-C_6$ 烷基、$-N(C_1-C_6$ 烷基$)S(O)_2C_1-C_6$烷基、$-S(O)R^5$、$-S(O)N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-N(C_1-C_6$烷基$)S(O)R^5$、雜環、芳基或雜芳基；

R^5在每次出現時獨立地為-H、$-C_1-C_6$烷基、$-C_2-C_6$烯基、$-C_4-C_8$環烯基、$-C_2-C_6$炔基、$-C_3-C_8$環烷基、雜環基、芳基、含有 1-5 個選自 N、S、P 及 O 之雜原子之雜芳基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NHC_1-C_6$烷基、$-N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-S(O)_2NH(C_1-C_6$烷基)、$-S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$、$-S(O)_2C_1-C_6$ 烷基、$-C(O)C_1-C_6$ 烷基、$-CO_2C_1-C_6$烷基、$-N(C_1-C_6$烷基$)SO_2C_1-C_6$烷基、$-S(O)(C_1-C_6$ 烷基)、$-S(O)N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$、$-N(C_1-C_6$ 烷基$)S(O)(C_1-C_6$烷基)或$-(CH_2)_nN(C_1-C_6$烷基$)_2$；

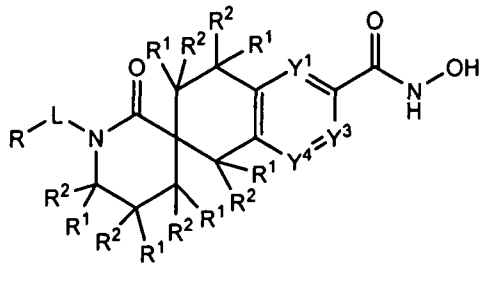
n 為 0 至 6 之整數；及

m 為 0、1、2 或 3。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中 X^4 為 -C(O)-。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中 m 為 0 或 1。

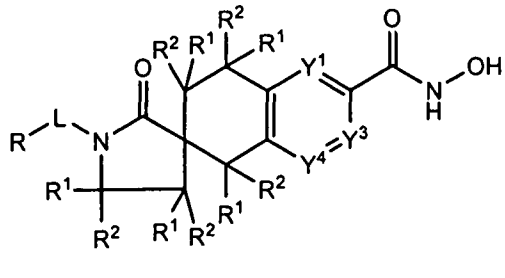
4. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中所述化合物具有式 I-a：



（I-a）

。

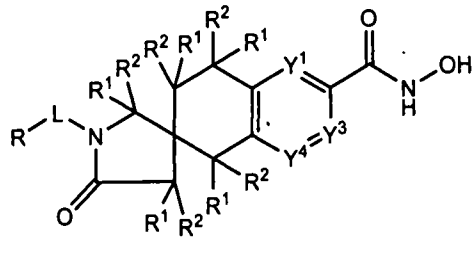
5. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中所述化合物具有式 I-b：



（I-b）

。

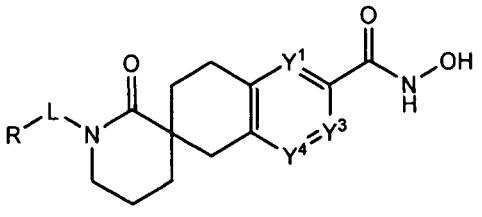
6. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中所述化合物具有式 I-c：



（I-c）

。

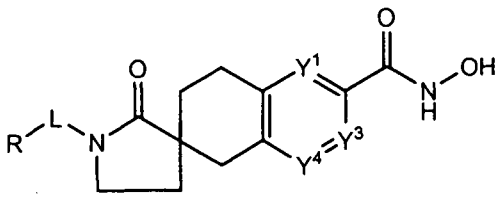
7. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中所述化合物具有式 I-d：



（I-d）

。

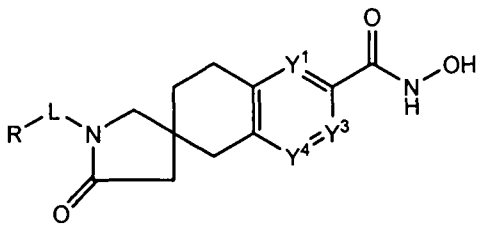
8. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中所述化合物具有式 I-e：



（I-e）

。

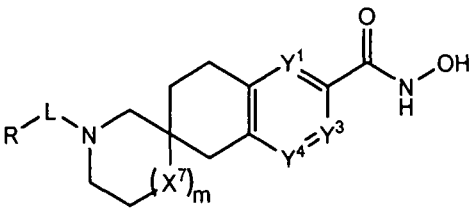
9. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中所述化合物具有式 I-f：



（I-f）

。

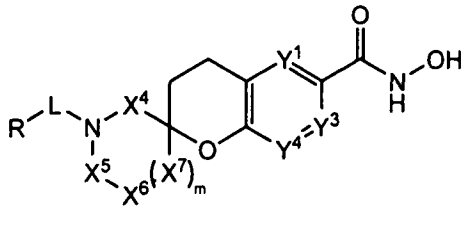
10. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中所述化合物具有式 I-g：



（I-g）

。

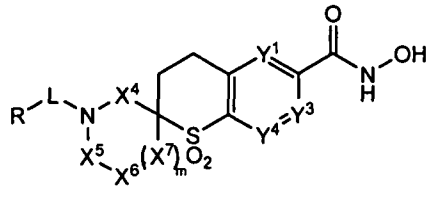
11. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中所述化合物具有式 I-h：



（I-h）

。

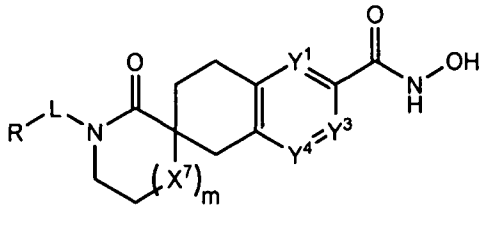
12. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中所述化合物具有式 I-j：



（I-j）

。

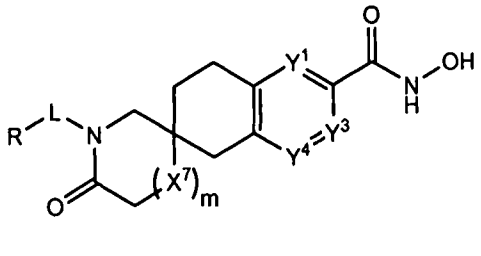
13. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中所述化合物具有式 I-k：



（I-k）

。

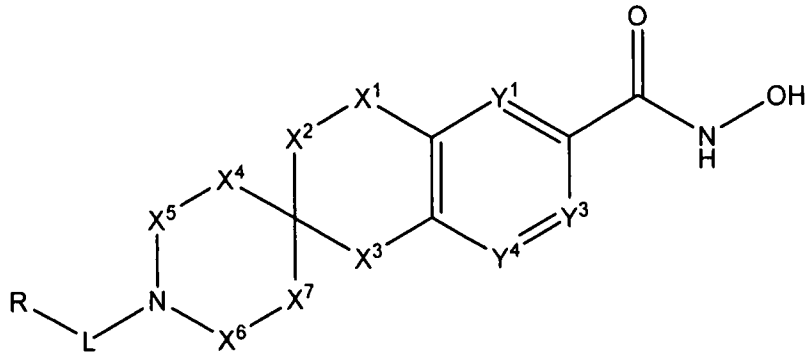
14. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中所述化合物具有式 I-m：



（I-m）

。

15. 一種式 II 化合物，



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其中：

X^1 獨立地為 $-CR^1R^2-$、$-NR^3-$、$-O-$、$-SO_2-$、$-S(O)-$或$-S-$；

X^2、X^3、X^4 及 X^7 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$、$-NR^3-$、$-O-$、$-C(O)-$、$-SO_2-$、$-S(O)-$或$-S-$；

X^5 及 X^6 各自獨立地為 $-CR^1R^2-$、$-C(O)-$、$-SO_2-$、$-S(O)-$或$-S-$；

Y^1、Y^3 及 Y^4 各自獨立地為 N 或 CR^1；

L 為一鍵、$-(CR^1R^2)_n-$、$-C(O)NR^3-$、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2NR^3-$、$-S(O)-$、$-S(O)NR^3-$、$-C(O)(CR^1R^2)_nO-$或$-C(O)(CR^1R^2)_n-$；

R 獨立地為 -H、$-C_1-C_6$ 烷基、$-C_2-C_6$ 烯基、$-C_4-C_8$ 環烯基、$-C_2-C_6$ 炔基、$-C_3-C_8$ 環烷基、$-C_5-C_{12}$ 螺環、雜環基、螺雜環基、芳基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 或 O 組成之群之雜原子的雜芳基，其中各-烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、螺環、雜環基、螺雜環基、芳基或雜芳基視情況經一或多個以下基團取代：-OH、鹵素、側氧基、$-NO_2$、-CN、$-R^1$、$-R^2$、$-SR^3$、$-OR^3$、$-NHR^3$、

$-NR^3R^4$、$-S(O)_2NR^3R^4$、$-S(O)_2R^1$、$-C(O)R^1$、$-CO_2R^1$、$-NR^3S(O)_2R^1$、$-S(O)R^1$、$-S(O)NR^3R^4$、$-NR^3S(O)R^1$、雜環、芳基或雜芳基；

R^1及R^2在每次出現時獨立地為-H、$-R^3$、$-R^4$、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-C_3$-C_8環烷基、雜環基、芳基、含有1-5個選自由N、S、P或O組成之群之雜原子的雜芳基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NHC_1$-C_6烷基、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-S(O)_2N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-N(C_1$-C_6烷基$)S(O)_2R^5$、$-S(O)_2(C_1$-C_6烷基$)$、$-(C_1$-C_6烷基$)S(O)_2R^5$、$-C(O)C_1$-C_6烷基、$-CO_2C_1$-C_6烷基、$-N(C_1$-C_6烷基$)S(O)_2C_1$-C_6烷基或$(CHR^5)_nNR^3R^4$，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-OR^3$、$-NHR^3$、NR^3R^4、$-S(O)_2N(R^3)_2$-、$-S(O)_2R^5$、$-C(O)R^5$、$-CO_2R^5$、$-NR^3S(O)_2R^5$、$-S(O)R^5$、$-S(O)NR^3R^4$、$-NR^3S(O)R^5$、雜環、芳基或雜芳基；

或R^1及R^2可與其均連接之碳原子組合形成環烷基、雜環、螺環、螺雜環或螺環烯基；

或R^1及R^2當在相鄰或不相鄰原子上時可組合形成雜環、環烷基、芳基、含有1-5個選自由N、S、P及O組成之群之雜原子的雜芳基，或環烯基；

R^3及R^4在每次出現時獨立地為-H、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_4$-C_8環烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-C_3$-C_8環烷

基、雜環基、芳基、含有 1-5 個選自 N、S、P 及 O 之雜原子之雜芳基、$-S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$、$-S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、$-(C_1-C_6$ 烷基$)S(O)_2R^5$、$-C(O)C_1-C_6$ 烷基、$-CO_2C_1-C_6$ 烷基或$-(CHR^5)_nN(C_1-C_6$ 烷基$)_2$，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R^5$、$-O(C_1-C_6)$烷基、$-NH(C_1-C_6)$烷基、$-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$、$-S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$、$-S(O)_2NHC_1-C_6$ 烷基、$-C(O)C_1-C_6$ 烷基、$-CO_2C_1-C_6$ 烷基、$-N(C_1-C_6$ 烷基$)S(O)_2C_1-C_6$烷基、$-S(O)R^5$、$-S(O)N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-N(C_1-C_6$烷基$)S(O)R^5$、雜環、芳基或雜芳基；

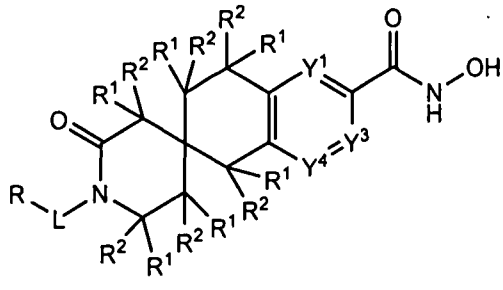
各 R_5 獨立地為-H、$-C_1-C_6$烷基、$-C_2-C_6$烯基、$-C_4-C_8$環烯基、$-C_2-C_6$炔基、$-C_3-C_8$環烷基、雜環基、芳基、含有 1-5 個選自 N、S、O 及 P 之雜原子之雜芳基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NHC_1-C_6$烷基、$-N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-S(O)_2NH(C_1-C_6$烷基)、$-S(O)_2N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-S(O)_2C_1-C_6$烷基、$-C(O)C_1-C_6$烷基、$-CO_2C_1-C_6$烷基、$-N(C_1-C_6$烷基$)SO_2C_1-C_6$烷基、$-S(O)(C_1-C_6$烷基)、$-S(O)N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-N(C_1-C_6$烷基$)S(O)(C_1-C_6$烷基)或$-(CH_2)_nN(C_1-C_6$烷基$)_2$；及

n 為 0 至 6 之整數。

16. 如申請專利範圍第 15 項所述的化合物，其中 X^5 為 C(O)。

17. 如申請專利範圍第 15 項所述的化合物，其中所

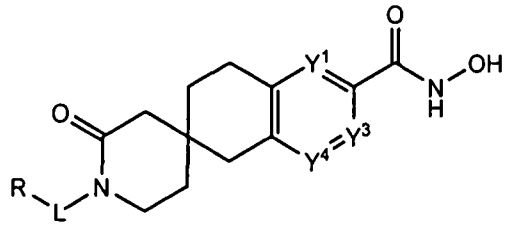
述化合物具有式 II-a：



（II-a）

。

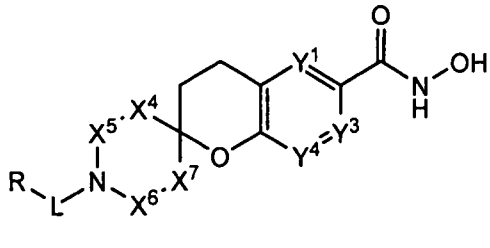
18. 如申請專利範圍第 15 項所述的化合物，其中所述化合物具有式 II-b：



（II-b）

。

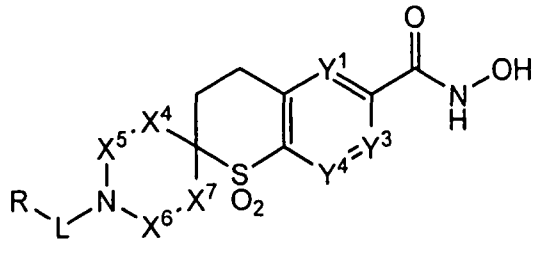
19. 如申請專利範圍第 15 項所述的化合物，其中所述化合物具有式 II-c：



（II-c）

。

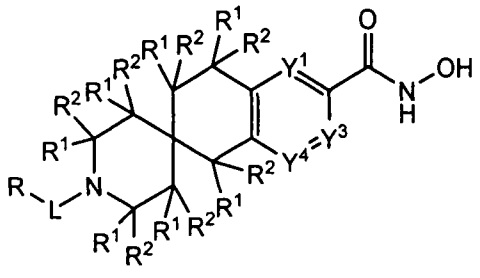
20. 如申請專利範圍第 15 項所述的化合物，其中所述化合物具有式 II-d：



（II-d）

。

21. 如申請專利範圍第 15 項所述的化合物，其中所述化合物具有式 II-e：



（II-e）

。

22. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其係選自由以下組成之群：

1'-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-羥基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-1）；

N-羥基-1'-(4-甲氧基苯乙基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-2）；

N-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-3）；

N-羥基-1'-(4-甲氧基苯乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-4）；

1'-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-5）；

1'-(3,4-二氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-6）；

1'-(環己基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-7）；

N-羥基-1'-(4-甲苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-

2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-8）；

1'-(3-(二甲胺基)丙基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-9）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-3-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-10）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-3-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-11）；

(R)-N-羥基-1'-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-12）；

(S)-N-羥基-1'-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-13）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-4-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-14）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-4-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-15）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-4-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-16）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-4-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-17）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-3-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-18）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-3-基甲基)-3,4-二氫-

1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-19）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-20）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-21）；

(R)-N-羥基-1'-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-22）；

(S)-N-羥基-1'-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-23）；

(R)-N-羥基-1'-異丙基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-24）；

(S)-N-羥基-1'-異丙基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-25）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-26）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-27）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-28）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-29）；

(R)-1'-((2-氯噻唑-5-基)甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-

二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-30）；

(R)-N-羥基-1'-((2-羥基噻唑-5-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-31）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-丙基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-32）；

(R)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-33）；

(R)-N-羥基-1'-異戊基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-34）；

(R)-1'-(丁-2-炔-1-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-35）；

(R)-N-羥基-1'-(2-甲氧基乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-36）；

(R)-1'-苯烯丙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-37）；

(R)-N-羥基-1'-(2-甲苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-38）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-39）；

(R)-1'-(2-氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-40）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(2-(三氟甲氧基)苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-41）；

(R)-1'-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)-N-羥基-2'-側

氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-42）；

(R)-N-羥基-1'-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧基乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-43）；

(R)-N-羥基-1'-(2-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-44）；

(R)-N-羥基-1'-((1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-45）；

(R)-N-羥基-1'-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-46）；

(R)-N-羥基-1'-(2-甲烯丙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-47）；

(R)-1'-(2,5-二氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-48）；

(R)-1'-(2,6-二氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-49）；

(R)-1'-苄基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-50）；

(R)-N-羥基-1'-(3-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-51）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-52）；

(R)-1'-(3-氟苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺

[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-53）；

(R)-1'-(3-氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-54）；

(R)-1'-(4-氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-55）；

(R)-N-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-56）；

(R)-1'-(2-氟苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-57）；

(R)-N-羥基-1'-(萘-2-基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-58）；

(R)-1'-(2-(二氟甲氧基)苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-59）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-丙基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-60）；

(S)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-61）；

(S)-N-羥基-1'-異戊基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-62）；

(S)-1'-(丁-2-炔-1-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-63）；

(S)-N-羥基-1'-(2-甲氧基乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-64）；

(S)-1'-苯烯丙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘

-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-65）；

(S)-N-羥基-1'-(2-甲苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-66）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-67）；

(S)-1'-(2-氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-68）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(2-(三氟甲氧基)苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-69）；

(S)-1'-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-70）；

(S)-N-羥基-1'-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧基乙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-71）；

(S)-N-羥基-1'-(2-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-72）；

(S)-N-羥基-1'-((1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-73）；

(S)-1'-(2,5-二氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-74）；

(S)-1'-(2,6-二氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-75）；

(S)-1'-苄基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-76）；

(S)-N-羥基-1'-(3-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-77）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-78）；

(S)-1'-(3-氟苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-79）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(4-(三氟甲氧基)苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-80）；

(S)-1'-(3-氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-81）；

(S)-1'-(4-氯苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-82）；

(S)-N-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-83）；

(S)-1'-(2-氟苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-84）；

(S)-1'-(4-(第三丁基)苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-85）；

(S)-N-羥基-1'-(萘-2-基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-86）；

(S)-1'-(2-(二氟甲氧基)苄基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-87）；

(R)-N-羥基-1'-(4-(甲磺醯基)苄基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-88）；

(R)-N-羥基-1'-(萘-1-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-89）；

(R)-1'-(3-氟-4-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-90）；

(R)-1'-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-91）；

(R)-N-羥基-1'-(3-(甲硫基)苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-92）；

(R)-1'-(4-(二甲胺基)苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-93）；

(R)-N-羥基-1'-(6-異丙基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-94）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(喹啉-3-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-95）；

(R)-1'-(2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-96）；

(R)-1'-(6-(第三丁基胺基)嘧啶-4-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-97）；

(R)-1'-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-98）；

(R)-N-羥基-1'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-99）；

(S)-1'-(2,4-二甲基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-

1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-100）；

(S)-N-羥基-1'-(6-異丙基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-101）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(喹啉-3-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-102）；

(S)-N-羥基-1'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-103）；

(R)-N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-104）；

(S)-N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-105）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(4-((三氟甲基)磺醯基)苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-106）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(4-((三氟甲基)磺醯基)苄基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-107）；

(R)-N-羥基-1'-(3-甲氧基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-108）；

(R)-1'-環丙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-109）；

(R)-1'-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-110）；

(R)-N-羥基-1'-(2-甲氧基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-111）；

(R)-1'-(3-氰基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-

螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-112）；

(R)-1'-(3-氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-113）；

(R)-N-羥基-1'-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-114）；

(S)-N-羥基-1'-(2-甲氧基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-115）；

(S)-1'-(3-氰基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-116）；

(S)-1'-(3-氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-117）；

(S)-N-羥基-1'-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-118）；

(R)-1'-(3,4-二氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-119）；

(R)-1'-(4-氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-120）；

(R)-1'-(2-氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-121）；

(S)-N-羥基-1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-122）；

(R)-1'-(2,3-二氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-123）；

(R)-N-羥基-1'-(4-甲氧基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-

1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-124）；

(R)-1'-(2-氟-3-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-125）；

(S)-1'-(2-氟-3-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-126）；

(S)-1'-(2-氟-4-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-127）；

(R)-1'-(4-氟-3-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-128）；

(S)-1'-(4-氟-3-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-129）；

(S)-1'-(5-氯吡啶-2-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-130）；

(R)-N-羥基-1'-(2-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-131）；

(S)-N-羥基-1'-(2-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-132）；

(R)-N-羥基-1'-(6-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-133）；

(S)-N-羥基-1'-(6-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-134）；

(R)-N-羥基-1'-(5-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-135）；

(R)-N-羥基-1'-(4-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-

1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-136）；

(S)-N-羥基-1'-(4-甲基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-137）；

(R)-1'-(5-氯吡啶-3-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-138）；

(S)-1'-(5-氯吡啶-3-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-139）；

(R)-1'-(3-氯吡啶-4-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-140）；

(S)-1'-(3-氯吡啶-4-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-141）；

(S)-N-羥基-1'-(4-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-142）；

(R)-N-羥基-1'-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-143）；

(S)-N-羥基-1'-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-144）；

(R)-N-羥基-1'-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-145）；

(S)-N-羥基-1'-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-146）；

(S)-1'-(2-氟-5-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-147）；

(S)-1'-(3-氟-5-甲氧基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二

氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-148）；

(R)-N-羥基-1'-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-149）；

(S)-N-羥基-1'-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-150）；

(R)-1'-(6-(二甲胺基)吡啶-3-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-151）；

(S)-1'-(6-(二甲胺基)吡啶-3-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-152）；

(S)-1'-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-153）；

(S)-1'-(4-氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-154）；

(S)-1'-(3,4-二氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-155）；

(S)-1'-(2,3-二氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-156）；

(S)-1'-(2-氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-157）；

(S)-N-羥基-1'-(3-甲氧基苯基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-158）；

(R)-N-羥基-1'-異丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-159）；

(S)-N-羥基-1'-異丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-

2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-160）；

(R)-1'-乙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-161）；

(S)-1'-乙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-162）；

(R)-1'-環戊基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-163）；

(S)-1'-環戊基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-164）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-165）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-166）；

(R)-1'-(2,5-二氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-167）；

(R)-N-羥基-1'-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-168）；

(S)-1'-(2,5-二氟苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-169）；

(S)-N-羥基-1'-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-170）；

(R)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-171）；

(S)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-

2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-172）；

(S)-1'-(4-氰基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-173）；

(S)-1'-(2-氰基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-174）；

(R)-1'-(2-氰基苯基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-175）；

1'-苄基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-176）；

N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-177）；

N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-178）；

(R)-N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-179）；

(S)-N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-180）；

(R)-N-羥基-2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-181）；

(S)-N-羥基-2'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-182）；

(S)-1'-環丙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-183）；

(S)-1'-乙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-

2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-184）；

(R)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-185）；

(S)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-186）；

(R)-N-羥基-1'-(3-甲氧基丙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-187）；

(S)-N-羥基-1'-(3-甲氧基丙基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-188）；

(R)-N-羥基-1'-異丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-189）；

(S)-N-羥基-1'-異丁基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-190）；

(R)-N-羥基-1'-異丙基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-191）；

(S)-N-羥基-1'-異丙基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-192）；

(R)-1'-環丙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-193）；

(R)-1'-乙基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-194）；

(S)-N-羥基-1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-195）；

(R)-N-羥基-1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-2'-側氧基-3,4-二

氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-196）；

(R)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-197）；

(S)-1'-環丁基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-198）；

(R)-1'-環戊基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-199）；

(S)-1'-環戊基-N-羥基-2'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-200）；

(R)-N-羥基-1'-甲基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-201）；

(S)-N-羥基-1'-甲基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-202）；

(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-203）；

(S)-N-羥基-5'-側氧基-1'-苯基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-204）；

(R)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-205）；

(R)-1'-乙基-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-206）；

(R)-N-羥基-1'-異丁基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-207）；

(R)-N-羥基-1'-異丙基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-

2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-208）；

(R)-1'-環丙基-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-209）；

(S)-1'-(環丁基甲基)-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-210）；

(S)-1'-乙基-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-211）；

(S)-N-羥基-1'-異丁基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-212）；

(S)-N-羥基-1'-異丙基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-213）；

(S)-1'-環丙基-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-214）；

(R)-N-羥基-1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-215）；

(R)-1'-苄基-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-216）；

(S)-N-羥基-1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-217）；

(S)-1'-苄基-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-218）；

(R)-N-羥基-1'-(3-甲氧基丙基)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-219）；

(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-

1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-220）；

(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(吡啶-3-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-221）；

(S)-N-羥基-1'-(3-甲氧基丙基)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-222）；

(S)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-223）；

(S)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(吡啶-3-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-224）；

(R)-N-羥基-1'-(2-甲苄基)-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-225）；

(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(吡啶-3-基甲基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-226）；

(R)-1'-(4-氟苯基)-N-羥基-5'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-227）；

(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(吡啶-4-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-228）；

(R)-N-羥基-5'-側氧基-1'-(吡啶-2-基)-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-229）；

N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-4-基甲基)螺[吭烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-230）；

N-羥基-2'-側氧基-1'-苯基螺[吭烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-231）；

1'-苄基-N-羥基-2'-側氧基螺[吭烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯

胺（I-232）；

N-羥基-2'-側氧基-1'-(吡啶-3-基)螺[唍烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-233）；

N-羥基-2'-側氧基-1'-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)螺[唍烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-234）；

N-羥基-1'-異丙基-2'-側氧基螺[唍烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-235）；

N-羥基-2'-側氧基螺[唍烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-236）；

N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基螺[唍烷-2,3'-吡咯啶]-6-甲醯胺（I-237）；

N-羥基-2-側氧基-1-苯基螺[吡咯啶-3,2'-硫代唍烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-238）；

1-苄基-N-羥基-2-側氧基螺[吡咯啶-3,2'-硫代唍烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-239）；

N-羥基-2-側氧基-1-(吡啶-3-基)螺[吡咯啶-3,2'-硫代唍烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-240）；

N-羥基-2-側氧基-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)螺[吡咯啶-3,2'-硫代唍烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-241）；

N-羥基-2-側氧基-1-(吡啶-4-基甲基)螺[吡咯啶-3,2'-硫代唍烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-242）；

N-羥基-2-側氧基螺[吡咯啶-3,2'-硫代唍烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-243）；及

N-羥基-1-甲基-2-側氧基螺[吡咯啶-3,2'-硫代唍烷]-6'-

甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-244）。

23. 如申請專利範圍第 15 項所述的化合物，其係選自由以下組成之群：

N-羥基-1'-(4-甲氧基苄基)螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺（II-1）；

1'-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-羥基螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺（II-2）；

1'-(環己烷羰基)-N-羥基螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺（II-3）；

N-羥基-1'-(4-甲氧基苄醯基)螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺（II-4）；

N-羥基-1'-((4-甲氧基苯基)磺醯基)螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺（II-5）；

1'-(環己基磺醯基)-N-羥基螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺（II-6）；

N6-羥基-N1'-苯基螺[吲烷-2,4'-哌啶]-1',6-二甲醯胺（II-7）；

1'-環己基-N-羥基螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺（II-8）；及

N-羥基-1'-(2',3',5',6'-四氫螺[吲哚啉-3,4'-哌喃]-1-羰基)螺[吲烷-2,4'-哌啶]-6-甲醯胺（II-9）。

24. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其係選自由以下組成之群：

N-羥基-1'-甲基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯

胺（I-245）；

N-羥基-1-甲基-3',4'-二氫-1'H-螺[氮雜環庚烷-3,2'-萘]-6'-甲醯胺（I-246）；

N-羥基-1-甲基-3',4'-二氫-1'H-螺[氮雜環辛烷-3,2'-萘]-6'-甲醯胺（I-247）；

N-羥基-1-甲基-2-側氧基-3',4'-二氫-1'H-螺[氮雜環庚烷-3,2'-萘]-6'-甲醯胺（I-248）；

N-羥基-1-甲基-2-側氧基-3',4'-二氫-1'H-螺[氮雜環辛烷-3,2'-萘]-6'-甲醯胺（I-249）；

N-羥基-1'-甲基-6'-側氧基-3,4-二氫-1H-螺[萘-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-250）；

N-羥基-1-甲基-7-側氧基-3',4'-二氫-1'H-螺[氮雜環庚烷-3,2'-萘]-6'-甲醯胺（I-251）；

N-羥基-1-甲基-8-側氧基-3',4'-二氫-1'H-螺[氮雜環辛烷-3,2'-萘]-6'-甲醯胺（I-252）；

N-羥基-1'-甲基-2'-側氧基螺[吭烷-2,3'-哌啶]-6-甲醯胺（I-253）；

N-羥基-1-甲基-2-側氧基螺[氮雜環庚烷-3,2'-吭烷]-6'-甲醯胺（I-254）；

N-羥基-1-甲基-2-側氧基螺[氮雜環辛烷-3,2'-吭烷]-6'-甲醯胺（I-255）；

N-羥基-1-甲基-2-側氧基螺[哌啶-3,2'-硫代吭烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-256）；

N-羥基-1-甲基-2-側氧基螺[氮雜環庚烷-3,2'-硫代吭

烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-257）；及

N-羥基-1-甲基-2-側氧基螺[氮雜環辛烷-3,2'-硫代唍烷]-6'-甲醯胺 1',1'-二氧化物（I-258）。

25. 一種醫藥組合物，其包括如申請專利範圍第 1 項至第 24 項中任一項所述的化合物及醫藥學上可接受之載劑。

26. 一種治療有需要之個體中之與 HDAC6 調節相關之疾病的方法，其包括向所述個體投與有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 24 項中任一項所述的化合物。

27. 如申請專利範圍第 26 項所述的方法，其中所述疾病為癌症、神經退化性疾病、神經發育性病症、發炎性或自體免疫疾病、感染、代謝疾病、血液學疾病或心血管疾病。

28. 如申請專利範圍第 27 項所述的方法，其中所述癌症為黑素瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、周邊 T 細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、白血病、肺癌、卵巢癌、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、肝細胞癌或腎癌。

29. 如申請專利範圍第 27 項所述的方法，其中所述神經退化性疾病為阿茲海默氏病（Alzheimer's）、亨廷頓氏病（Huntington's）、帕金森氏病（Parkinson's）、肌肉萎縮性側索硬化或脊髓性肌萎縮。

30. 如申請專利範圍第 27 項所述的方法，其中所述神經發育性病症為雷特症候群（Rett syndrome）。

31. 如申請專利範圍第 27 項所述的方法，其中所述

發炎性或自體免疫疾病為類風濕性關節炎、脊椎性關節炎、牛皮癬性關節炎、牛皮癬、多發性硬化、全身性紅斑性狼瘡症、發炎性腸道疾病、移植物抗宿主疾病、移植排斥或纖維化疾病。

32. 如申請專利範圍第 26 項所述的方法，其中所述化合物抑制組蛋白脫乙醯基酶。

33. 如申請專利範圍第 32 項所述的方法，其中所述化合物抑制鋅依賴性組蛋白脫乙醯基酶。

34. 如申請專利範圍第 33 項所述的方法，其中所述化合物抑制 HDAC6 同功酶鋅依賴性組蛋白脫乙醯基酶。

35. 如申請專利範圍第 1 項至第 24 項中任一項所述的化合物，其用於治療或預防與 HDAC6 調節相關之疾病。

36. 一種如申請專利範圍第 1 項至第 24 項中任一項所述的化合物之用途，其用於製造用於治療或預防與 HDAC6 調節相關之疾病之藥劑。

圖 式

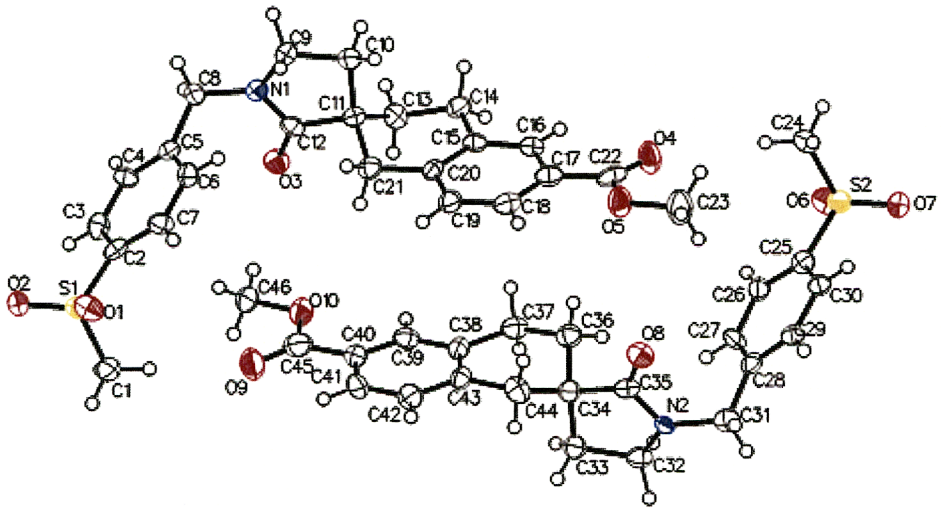

C9
C10
C8
N1
C11
C13
C14
C16
C15
C17
C22
O4
C24
C4
C5
C12
O3
C20
C21
C18
C19
O5
C23
S2
O6
O7
C3
C6
C7
C2
C25
C26
C30
O2
S1
O1
C46
O10
C40
C38
C37
C36
O8
C27
C29
C45
C41
C39
C28
O9
C43
C35
N2
C31
C42
C44
C34
C33
C32
C1

圖1