I712591

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本　**(11)證書號數：TW I712591 B**

(45)公告日： 中華民國 109 (2020) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：105103342　(22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 02 月 02 日

(51)Int. Cl.：　*C07D243/14 (2006.01)*　*C07D267/14 (2006.01)*
C07D413/06 (2006.01)　*C07D413/08 (2006.01)*
C07D413/14 (2006.01)　*C07D491/107(2006.01)*
C07D493/08 (2006.01)　*C07D495/10 (2006.01)*
C07D498/04 (2006.01)　*A61K31/553 (2006.01)*

(30)優先權：2015/02/02　美國　62/110,716
2015/08/14　美國　62/205,438

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

(72)發明人：鄭　孝章 ZHENG, XIAOZHANG (US)；吳　佩儀 NG, PUI YEE (US)；韓炳松 HAN, BINGSONG (CN)；湯瑪森　珍妮佛 THOMASON, JENNIFER R. (US)；贊布洛奇　瑪莉瑪格莉特 ZABLOCKI, MARY-MARGARET (US)；劉　翠仙 LIU, CUIXIAN (US)；戴維斯　海德 DAVIS, HEATHER (CA)；路尼卡亞　亞歷山卓 RUDNITSKAYA, ALEKSANDRA (US)；小藍西　大衛 LANCIA, JR., DAVID (US)；拜爾　肯尼斯 BAIR, KENNETH W. (US)；密朗　大衛 MILLAN, DAVID S. (AU)；馬汀　馬修 MARTIN, MATTHEW W. (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

CN　101296910A　　WO　2010/151318A1

審查人員：陳璿如

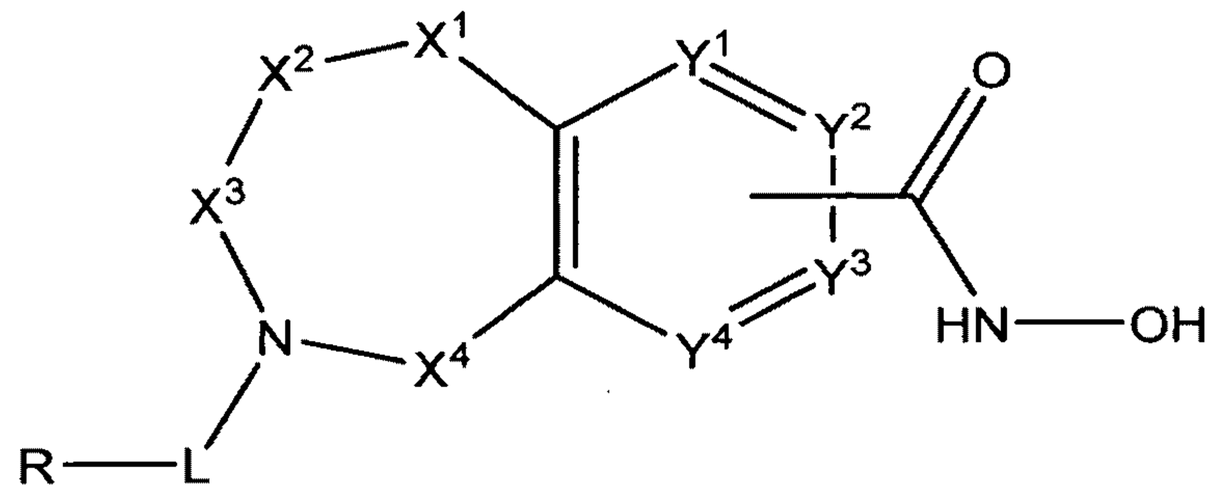
申請專利範圍項數：10 項　　圖式數：0　　共 388 頁

(54)名稱

作為ＨＤＡＣ抑制劑之 3-烷基-4-醯胺基-雙環[4,5,0]羥肟酸

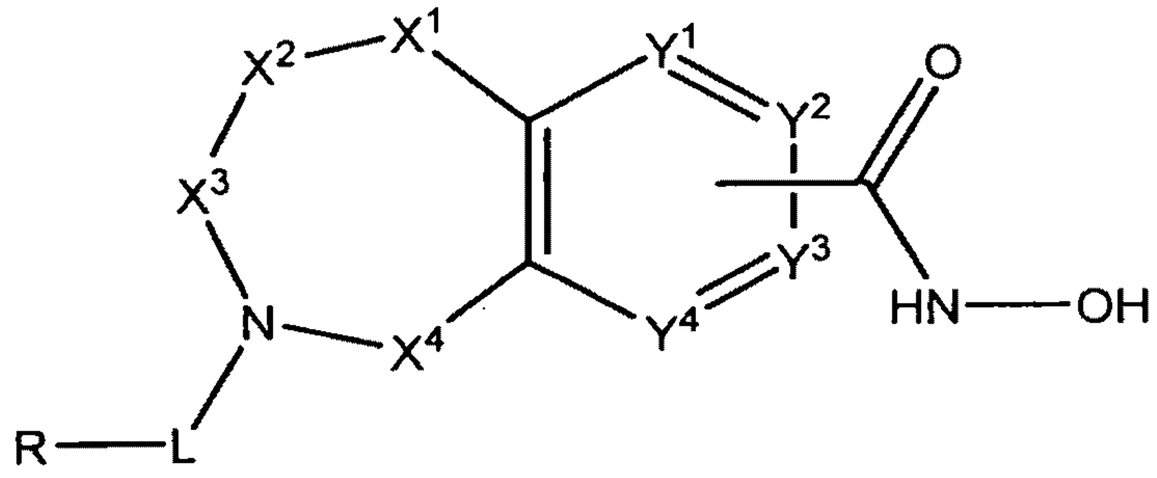
(57)摘要

本發明係關於鋅依賴性組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)之抑制劑，其適用於治療與 HDAC(例如 HDAC6)相關之疾病或病症，其具有式 I：



，其中 R、L、X^1、X^2、X^3、X^4、Y^1、Y^2、Y^3 及 Y^4 在本文中描述。

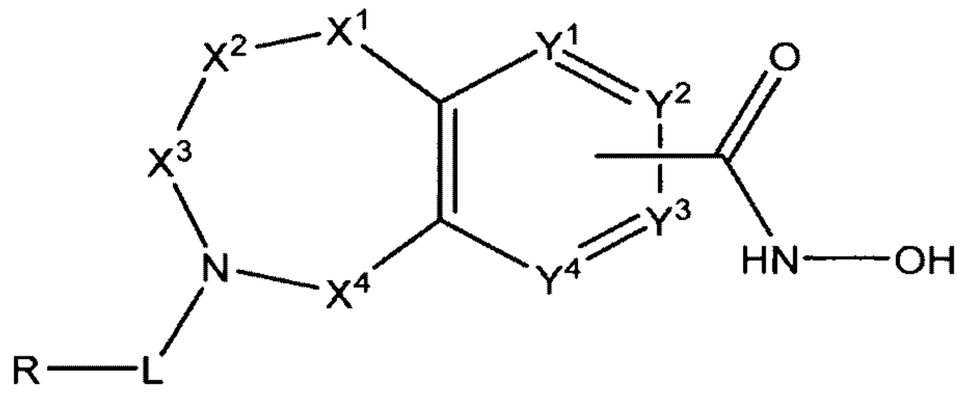
The present disclosure relates to inhibitors of zinc-dependent histone deacetylases (HDACs) useful in the treatment of diseases or disorders associated with an HDAC, e.g., HDAC6, having a Formula I:



, where R, L, X^1, X^2, X^3, X^4, Y^1, Y^2, Y^3, and Y^4 are described herein.

特徵化學式：

式 (I)



（I）

公告本

I712591

發明摘要

※申請案號：105103342

※申請日：105 年 02 月 02 日

※IPC 分類：***C07D 243/14*** (2006.01)
C07D 267/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/08 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 493/08 (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)

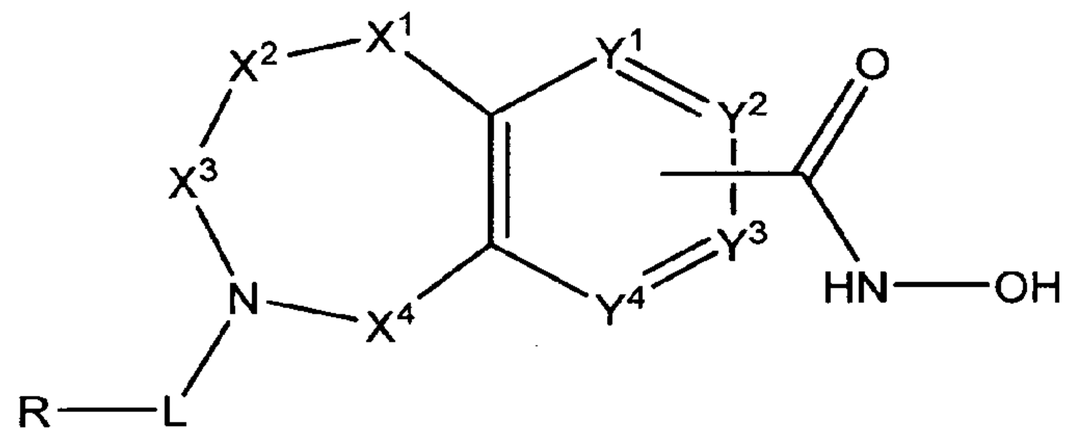
【發明名稱】(中文/英文)

作為 HDAC 抑制劑之 3-烷基-4-醯胺基-雙環[4,5,0]羥肟酸

3-alkyl-4-amido-bicyclic [4,5,0] hydroxamic acids as HDAC inhibitors

【中文】

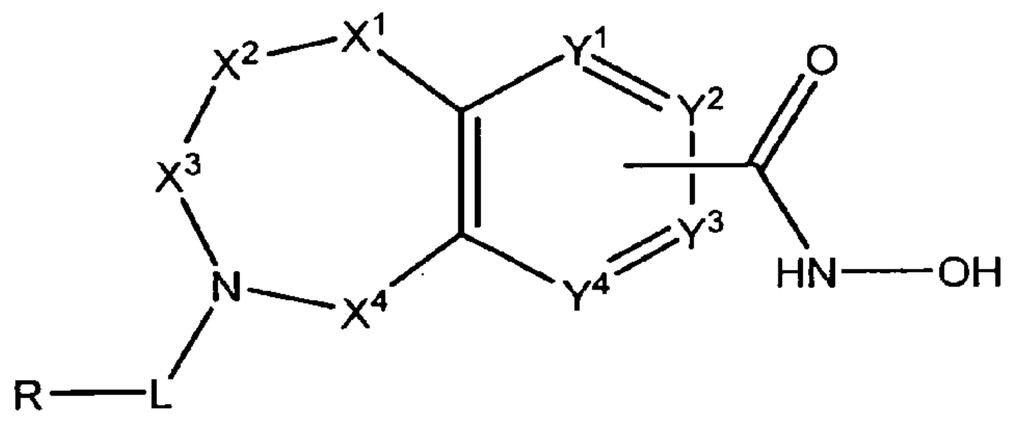
本發明係關於鋅依賴性組蛋白脫乙醯基酶（HDAC）之抑制劑，其適用於治療與 HDAC（例如 HDAC6）相關之疾病或病症，其具有式 I：



，其中 R、L、X^1、X^2、X^3、X^4、Y^1、Y^2、Y^3 及 Y^4 在本文中描述。

【英文】

The present disclosure relates to inhibitors of zinc-dependent histone deacetylases (HDACs) useful in the treatment of diseases or disorders associated with an HDAC, *e.g.*, HDAC6, having a Formula I:



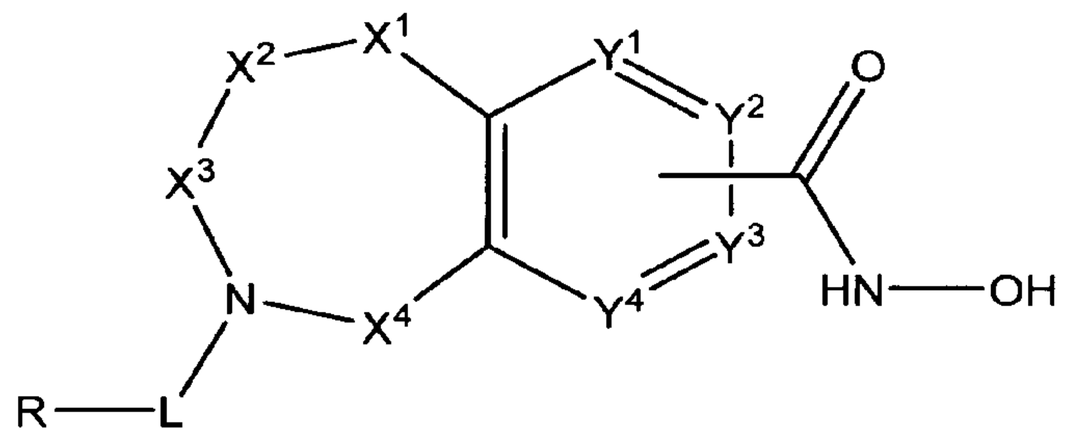
, where R, L, X^1, X^2, X^3, X^4, Y^1, Y^2, Y^3, and Y^4 are described herein.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：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 HDAC 抑制劑之 3-烷基-4-醯胺基-雙環[4,5,0]羥肟酸

3-alkyl-4-amido-bicyclic [4,5,0] hydroxamic acids as HDAC inhibitors

[相關申請案的交叉參考]

[0001] 本申請案主張 2015 年 2 月 2 日申請之美國臨時申請案第 62/110,716 號及 2015 年 8 月 14 日申請之美國臨時申請案第 62/205,438 號之優先權益，其兩者均以引用的方式併入本文中。

【技術領域】

[0002] 本發明係關於鋅依賴性組蛋白脫乙醯基酶（HDAC）之抑制劑，其適用於治療與 HDAC 相關之疾病或病症，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。特定言之，本發明係關於抑制 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 7-11。（De Ruijter 等人，*Biochem. J.* 2003. 370; 737-749）。

[0004] HDAC6 已知使以下各者脫乙醯基化且與以下各者相關：α-微管蛋白、皮動蛋白、熱休克蛋白 90、ß-索烴素、葡萄糖調節蛋白 78kDa、肌凝蛋白重鏈 9、熱休克同源蛋白 70 及 dnaJ 同系物子族 A 成員 1（綜述於 Li 等人，*FEBS J.* 2013, 280: 775-93；Zhang 等人，*Protein Cell.* 2015, 6(1): 42-54 中）。HDAC6 抑制可具有潛在益處之疾病包含癌症（綜述於 Aldana-Masangkay 等人，*J. Biomed. Biotechnol.* 2011, 875824 中），特定言之：多發性骨髓瘤（Hideshima 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005, 102(24):8567-8572）；肺癌（Kamemura 等人，*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008, 374(1):84-89）；卵巢癌（Bazzaro 等人，*Clin. Cancer Res.* 2008, 14(22):7340-7347）；乳癌（Lee 等人，*Cancer Res.* 2008, 68(18):7561-7569；Park 等人，*Oncol. Rep.* 2011, 25: 1677-81；Rey 等人，*Eur. J. Cell Biol.* 2011, 90: 128-35）；前列腺癌（Seidel 等人，*Biochem. Pharmacol.* 2015 (15)00714-5）；胰臟癌（Nawrocki 等人，*Cancer Res.* 2006, 66(7):3773-3781）；腎癌（Cha 等人，*Clin. Cancer Res.* 2009, 15(3): 840-850）；肝細胞癌（Ding 等人，*FEBS Lett.* 2013, 587:880-6；Kanno 等人，*Oncol. Rep.* 2012, 28: 867-73）；淋巴瘤（Ding 等人，*Cancer Cell Int.* 2014, 14:139；

Amengual 等人，*Clin Cancer Res.* 2015, 21(20):4663-75）；及白血病，諸如急性骨髓性白血病（AML）（Fiskus 等人，*Blood* 2008, 112(7):2896-2905）及急性淋巴母細胞性白血病（ALL）（Rodriguez-Gonzalez 等人，*Blood* 2008, 1 12(1 1): 摘要 1923）。

[0005] HDAC6之抑制亦可在心血管疾病中具有一定作用，所述心血管疾病包含壓力超負荷、慢性缺血及梗塞-再灌注損傷（Tannous 等人，*Circulation* 2008, 1 17(24):3070-3078）；細菌感染，包含由致腎盂腎炎大腸桿菌（Escherichia coli）所導致之細菌感染（Dhakal及Mulve, *J. Biol. Chem.* 2008, 284(1):446-454）；由細胞內蛋白質聚集體之積聚所導致之神經疾病，諸如阿茲海默氏（Alzheimer's）、帕金森氏（Parkinson's）及亨廷頓氏病（Huntington's disease）（綜述於Simoes-Pires等人，*Mol. Neurodegener.* 2013, 8: 7中），或由組織損傷所導致之中樞神經系統創傷、氧化應力誘發之神經元或軸突退化症（Rivieccio 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106(46):19599-195604）；及經由增加之T細胞介導免疫耐受性、至少部分經由對調節T細胞之效應的發炎及自體免疫疾病，包含類風濕性關節炎、牛皮癬、脊椎炎、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，*Nat. Rev. Drug Disc.* 2009 8(12):969-981；Vishwakarma等人，*Int Immunopharmacol.* 2013, 16:72-8；Kalin等人，*J. Med. Chem.* 2012, 55:639-51

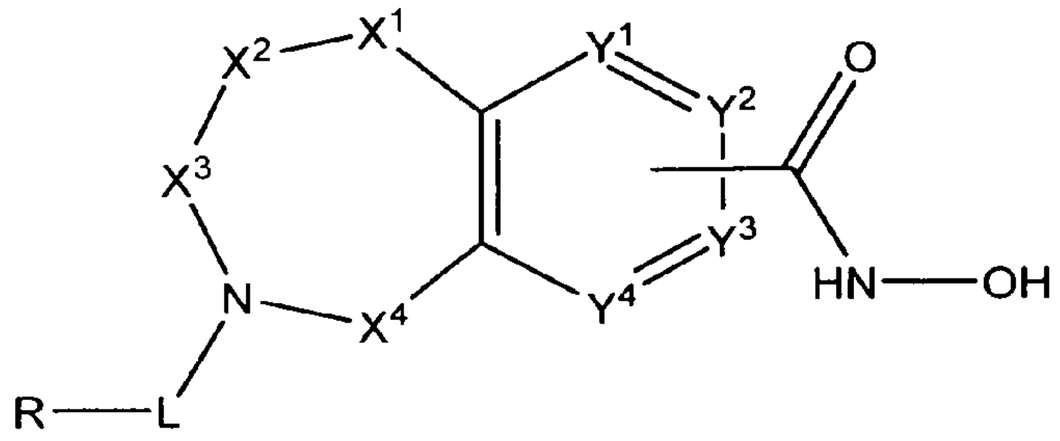
）；及纖維化疾病，包含腎纖維化（Choi等人，*Vascul. Pharmacol.* 2015 72:130-140）。

[0006] 四種 HDAC 抑制劑當前經批准用於治療一些癌症。此等為辛二醯苯胺羥肟酸（伏立諾他（Vorinostat）；Zolinza®），用於治療皮膚 T 細胞淋巴瘤及多發性骨髓瘤；羅米地辛（Romidepsin）（FK228；FR901228；Istodax®），用於治療周邊 T 細胞淋巴瘤；帕比司他（Panobinostat）（LBH-589；Farydak®），用於治療多發性骨髓瘤；及貝林諾他（belinostat）（PXD101；Beleodaq®），用於治療周邊 T 細胞淋巴瘤。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，需要具有改良之安全性-功效概況之藥物。

[0007] 鑒於 HDAC6 於增生性疾病、神經疾病及發炎性疾病之治療中之複雜功能及其潛在效用，需要具有良好治療特性之 HDAC 抑制劑（例如，HDAC6 抑制劑）。

【發明內容】

[0008] 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、互變異構體及異構體，其中：

X^1 獨立地為 CR^1R^2、NR^3、O 或 C=O；

X^2 及 X^4 各獨立地為 CR^1R^2、C=O、S(O)或 SO_2；

X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$；

其中 X^4、X^2 及 X^1 不同時均為 CR^1R^2；

Y^1 及 Y^4 不鍵結至-C(O)NHOH 且各獨立地為 N 或 CR^1；

Y^2 及 Y^3 當不鍵結至-C(O)NHOH 時各獨立地為 N 或 CR^1，且 Y^2 及 Y^3 當鍵結至-C(O)NHOH 時為 C；

L 為-C(O)-、$-C(O)(CR^1R^2)_m-$或$-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，其中 L 經由羰基鍵結至環氮；

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 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基，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-OH、鹵素、側氧基、$-NO_2$、-CN、$-R^1$、$-R^2$、$-OR^3$、$-NHR^3$、$-NR^3R^4$、$-S(O)_2NR^3R^4$、$-S(O)_2R^1$、$-C(O)R^1$ 或 $-CO_2R^1$、$-NR^3S(O)_2R^1$、$-S(O)R^1$、$S(O)NR^3R^4$、$-NR^3S(O)R^1$、雜環、芳基或含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基取代，其限制條件為 R 不經由氮原子鍵結至 L；

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_3-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 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基、-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、芳基或含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基；

或 R^1 及 R^2 可與其兩者所連接之碳原子組合形成螺環、螺雜環或螺環烯基；

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

或 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時可組合形成橋接環烷基或雜環烷基；

$R^{1'}$及 $R^{2'}$在每次出現時獨立地為-H、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6 烯基、-C_3-C_8 環烯基、-C_2-C_6 炔基、-C_3-C_8 環烷基、雜環基、-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、環烷基或雜環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、芳基或含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基；

或 $R^{1'}$及 $R^{2'}$可與其兩者所連接之碳原子組合形成螺環、螺雜環或螺環烯基；

或 $R^{1'}$及 $R^{2'}$可與相鄰原子上之 R^1 或 R^2 組合形成雜環、環烷基、芳基、含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基或環烯基；

或 $R^{1'}$及 $R^{2'}$可與不相鄰原子上之 R^1 或 R^2 組合形成橋接環烷基或雜環烷基；

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、$-C_3-C_8$ 環烯基、$-C_2-C_6$ 炔基、$-C_3-C_8$ 環烷基、雜環基、芳基、含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基、$-S(O)_2N(C_1-C_6$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、芳基或含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基；

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、$-C_3-C_8$ 環烯基、$-C_2-C_6$ 炔基、$-C_3-C_8$ 環烷基、雜環基、芳基、含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NH(C_1-C_6$ 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$)_2$；

各 n 獨立地且在每次出現時為 0 至 6 之整數；及

各 m 獨立地且在每次出現時為 1 至 6 之整數；及

其限制條件為當 X^2 及 X^4 均為 C=O 時，X^1 不為 NR^3。

[0009] 本發明之另一態樣係關於一種治療有需要之個體的與 HDAC（例如 HDAC6 調節）相關之疾病或病症

之方法，其包括向所述個體投與有效量之式I化合物。

[0010] 本發明之另一態樣係針對一種抑制 HDAC（例如 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化合物。

[0011] 本發明之另一態樣係關於一種式 I 化合物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，其用於治療或預防與 HDAC6 調節相關之疾病。

[0012] 本發明之另一態樣係關於一種式 I 化合物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之用途，其用於製造供治療或預防與 HDAC6 調節相關之疾病用之藥物。

[0013] 本發明之另一態樣係針對醫藥組合物，其包括式 I 化合物及醫藥學上可接受之載劑。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。所述醫藥組合物可有效治療有需要之個體的與 HDAC（例如，HDAC6 調節）相關之疾病或病症。所述醫藥組合物可包括本發明之用於治療本文所描述之疾病的化合物。所述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。本發明亦提供本文所描述之化合物之用途，其用於製造供治療與 HDAC 相關之疾病用之藥物。

[0014] 本發明亦提供治療人類疾病或病症之方法，所述疾病或病症包含（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。

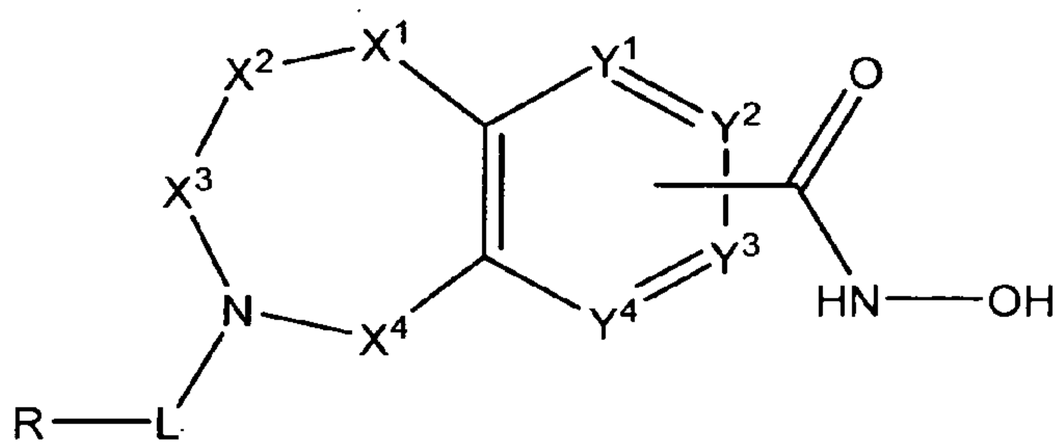
[0015] 本發明亦提供適用於抑制鋅依賴性 HDAC 酶（例如 HDAC6）之化合物。此等化合物亦可適用於治療疾病，包含癌症。

[0016] 本發明進一步提供可抑制 HDAC（例如，HDAC6）之化合物。在一些實施例中，相對於其他已知 HDAC（例如 HDAC6）抑制劑，本發明之化合物之功效-安全概況可得到改良。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。

【實施方式】

[0017] 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 亦牽涉於摺疊異常蛋白質降解為聚集體之一部分。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 HDAC（例如，HDAC6）之抑制劑及使用其治療疾病之方法。

[0018] 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 R、L、X^1、X^2、X^3、X^4、Y^1、Y^2、Y^3及 Y^4如上文所描述。

[0019] 本發明之細節闡述於以下隨附描述中。儘管可使用與本文中所描述類似或等效之方法及材料來實踐或測試本發明，但現描述說明性方法及材料。本發明之其他特徵、目標及優點將由說明書及申請專利範圍變得顯而易見。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，單數形式亦包含複數。除非另外定義，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。本說明書中所引用之所有專利及公開案均以全文引用之方式併入本文中。

定義

[0020] 本發明中使用冠詞「一（a）」及「一（an）」以指一個或多於一個（例如，至少一個）文法冠詞對象。舉例而言，「一要素」意謂一個要素或多於一個要素。

[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（但無需）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烷基鏈（例如純烴）。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，其可在任何點處沿鏈鍵合至鹵素原子、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」意謂既定化學部分具有含有其他官能基之潛能，但未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）之情況下，芳基之芳環可在單一位置處接合（例如，聯苯）或稠合（例如，萘基）。芳基可視情況在任何連接點處經一或多個取代基（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)$_2$。取代基可自身視情況經取代。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基或含有一或多個選自 N、S、P 及 O 之環雜原子、剩餘環原子為 C 之多環芳基。如本文所定義之雜芳基亦意謂雙環雜芳族基團，其中雜原子選自 N、S、P 及 O。芳基視情況獨立地經一或多個本文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、嘧啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基、吡喃基、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、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[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、硫烷基、硫代硫烷基、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-萘啶基、苯并[de]異喹啉基、吡啶并[4,3-b][1,6]萘啶基、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-1λ^2-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-萘啶基、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、吲烷基、硫代吲烷基、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。烯基可在鏈中具有2至約4個碳原子。分支鏈意謂與直鏈烯基鏈連接之一或多種低碳數烷基，諸如甲基、乙基或丙

基。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。炔基可在鏈中具有2至約4個碳原子。分支鏈意謂與直鏈炔基鏈連接之一或多種低碳數烷基，諸如甲基、乙基或丙基。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、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3-18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_3-C_8環烯基為含有3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」係指含有碳及取自氧、氮或硫之雜原子之單環或多環3至24員環，且其中在環碳或雜原子之中不共用非定域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、萜烷基及高萜烷基。雜環基或雜環烷基環亦可為稠合或橋連的，例如，可為雙環。

[0031] 如本文所用，術語「鹵基」或「鹵素」意謂氟、氯、溴或碘。

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

[0033] 「螺環」或「螺環的」意謂兩個環經由單個原子連接之碳雙環系統。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環碳環、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_3-C_{12} 螺環為含有 3 與 12 個之間的碳原子之螺環。一或多個碳原子可經雜原子取代。

[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。

[0035] 本發明亦包含醫藥組合物，其包括有效量之所揭示化合物及醫藥學上可接受之載劑。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。實例包含烯醇-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] 當與化合物結合使用時，「有效量」為對於治療或預防如本文所描述之個體之疾病有效之量。

[0041] 如本發明所使用之術語「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、溶劑或封裝材料。

[0042] 關於個體之術語「治療」係指改善個體之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] 除非另外指示，否則術語「病症」在本發明中用以意謂術語疾病、病狀或疾病且其可與所述術語互換地使用。

[0044] 如本發明中所使用之術語「投與（administer）」、「投與（administering）」或「投與（administration）」係指向個體直接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，或向個體投與所述化合物或所述化合物之醫藥學上可接受之鹽或組合物之前藥衍生物或類似物，其可在個體身體內形成當量活性化合物。

[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。在體內將前藥轉化成活性化合物可以化學或生物（例如，使用酶）方式進行。

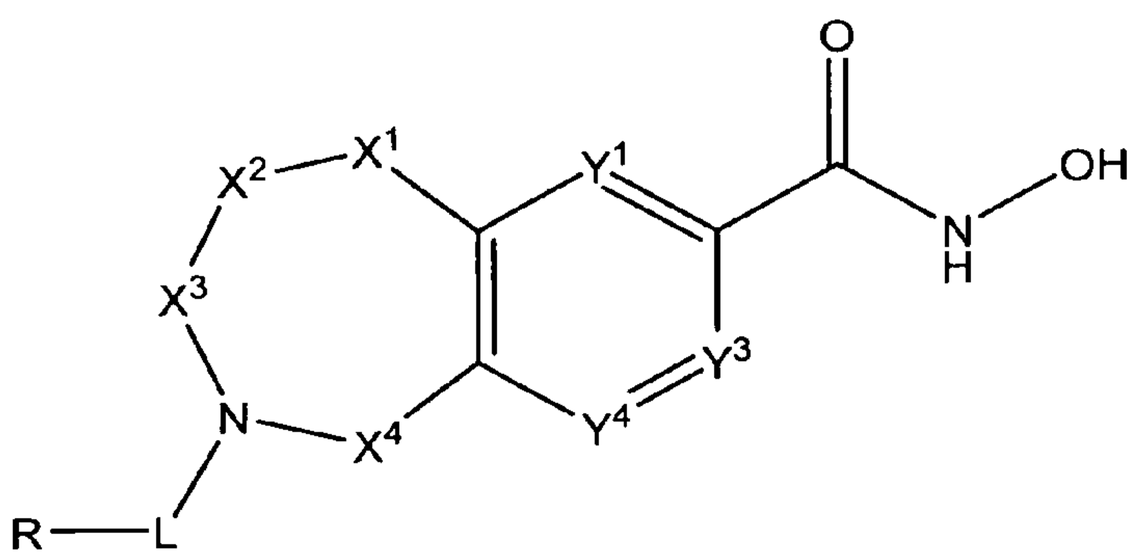
[0046] 術語「溶劑合物」係指由溶質及溶劑形成的具有可變化學計量之複合物。出於本發明之目的所述溶劑可不干擾溶質之生物活性。適合溶劑之實例包含（但不限

於）水、MeOH、EtOH 及 AcOH。其中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 化合物可具有一或多個不對稱碳原子且可以外消旋體、外消旋混合物形式及以個別對映異構體或非對映異構體形式出現。

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

[0049] 在本發明之另一實施例中，描述式 IA 化合物：



（IA）

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 R、L、X^1、X^2、X^3、X^4、Y^1、Y^3及 Y^4如上文在式 I 中所定義。

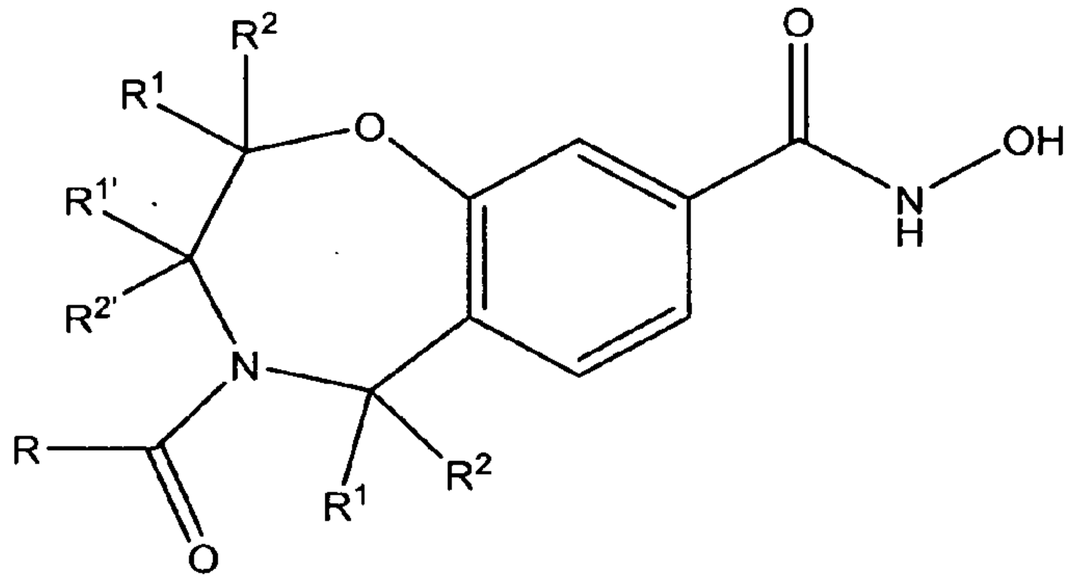
[0050] 在式 IA 化合物之一個實施例中，X^4 為 CR^1R^2。

[0051] 在式 IA 化合物之另一實施例中，X^1 為 NR^3、O 或 C=O。

[0052] 在式 IA 化合物之另一實施例中，X^1 為 O。

[0053] 在式 IA 化合物之另一實施例中，X^1 為 O 且 X^4 為 CR^1R^2。

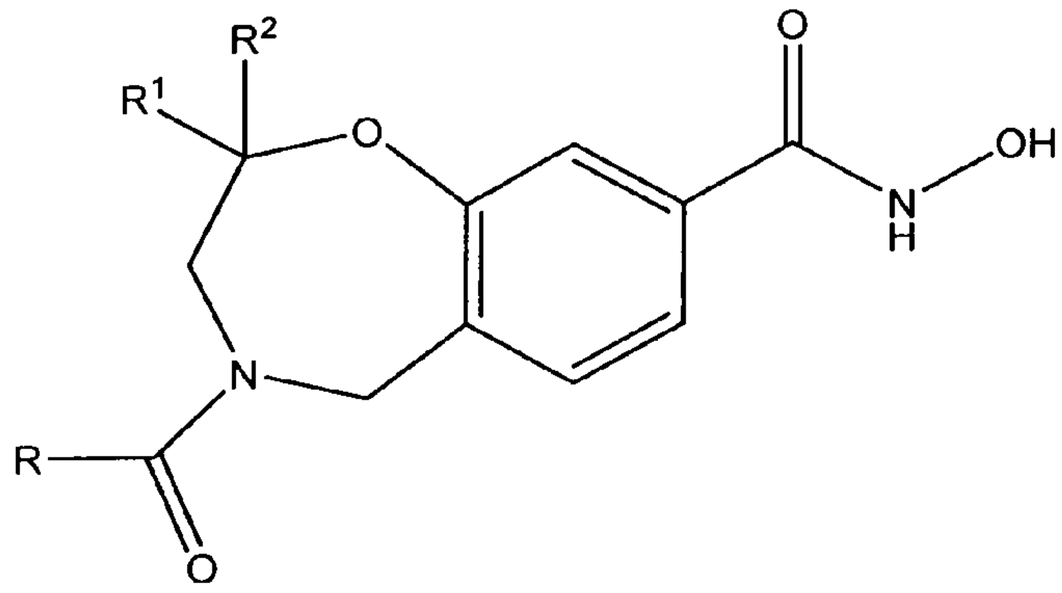
[0054] 在本發明之一些實施例中，式 IA 化合物可為式 IA-1 化合物：



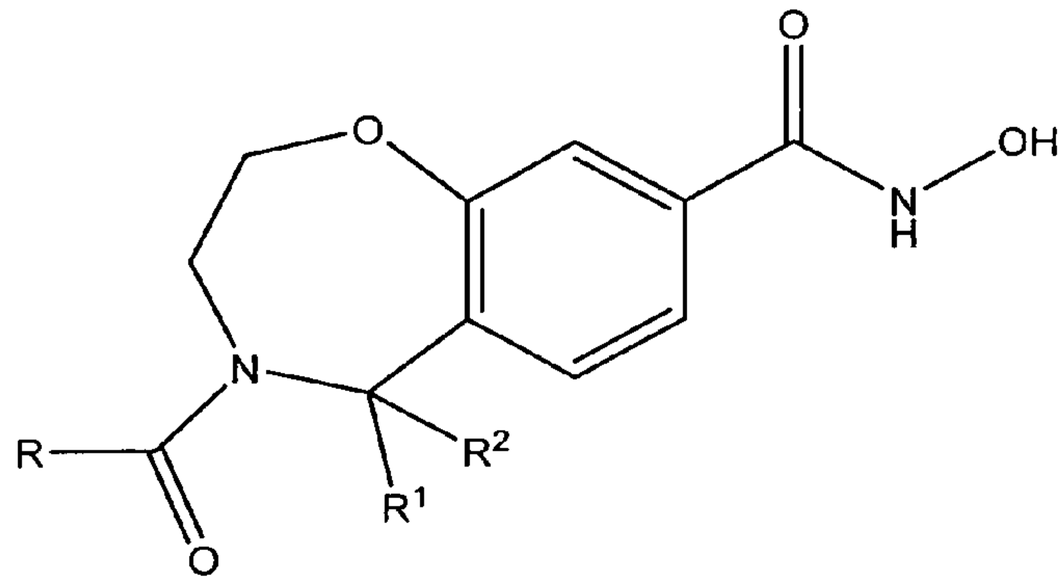
（IA-1）。

舉例而言，在式 IA-1 之一些實施例中，化合物可為式 IA-1a、式 IA-1b、式 IA-1c、式 IA-1d、式 IA-1e 或式 IA-1f 化合物：

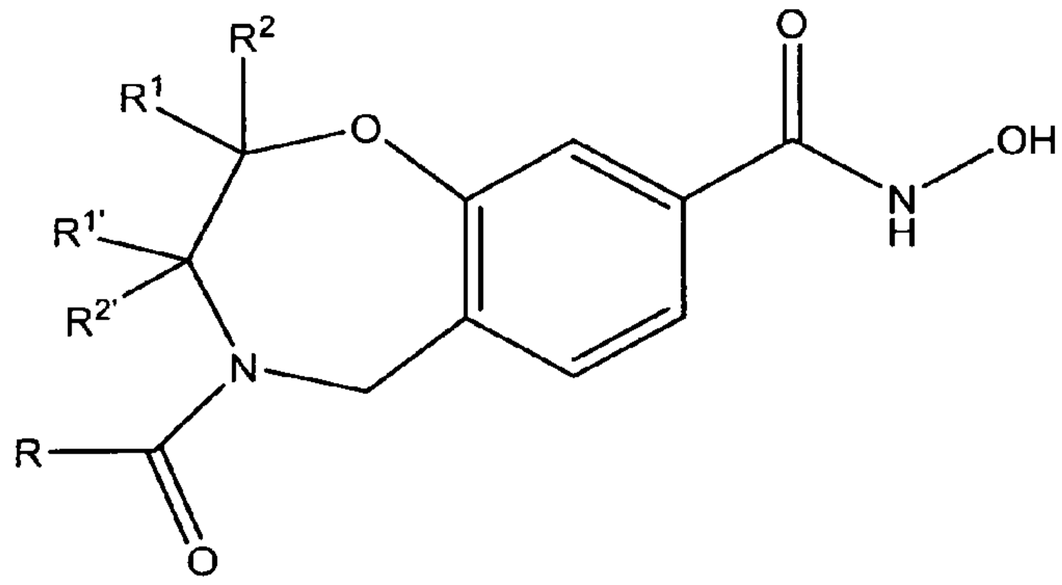
（IA-1a）；



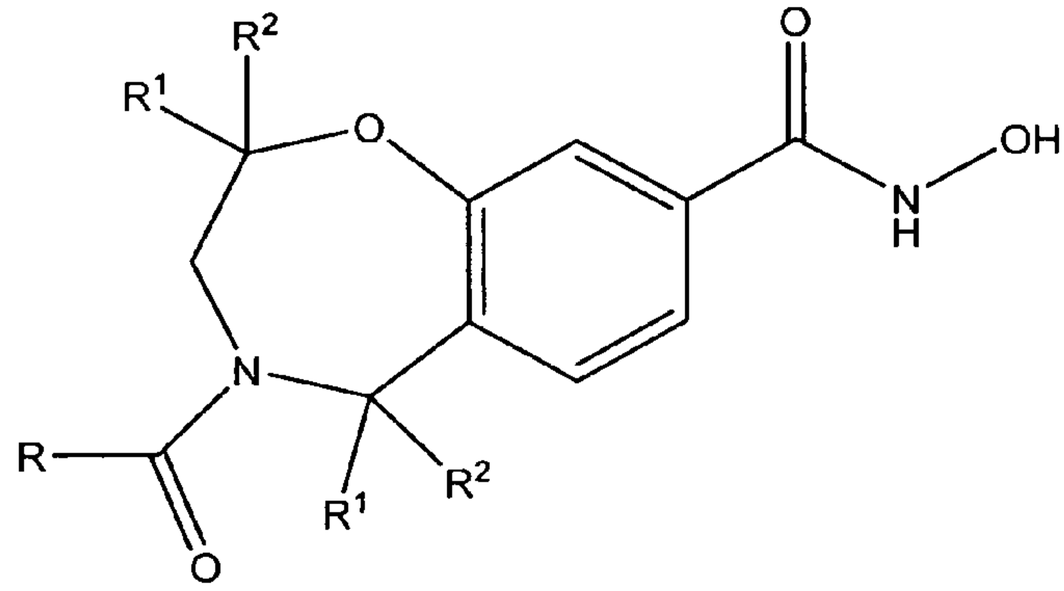
（IA-1b）；



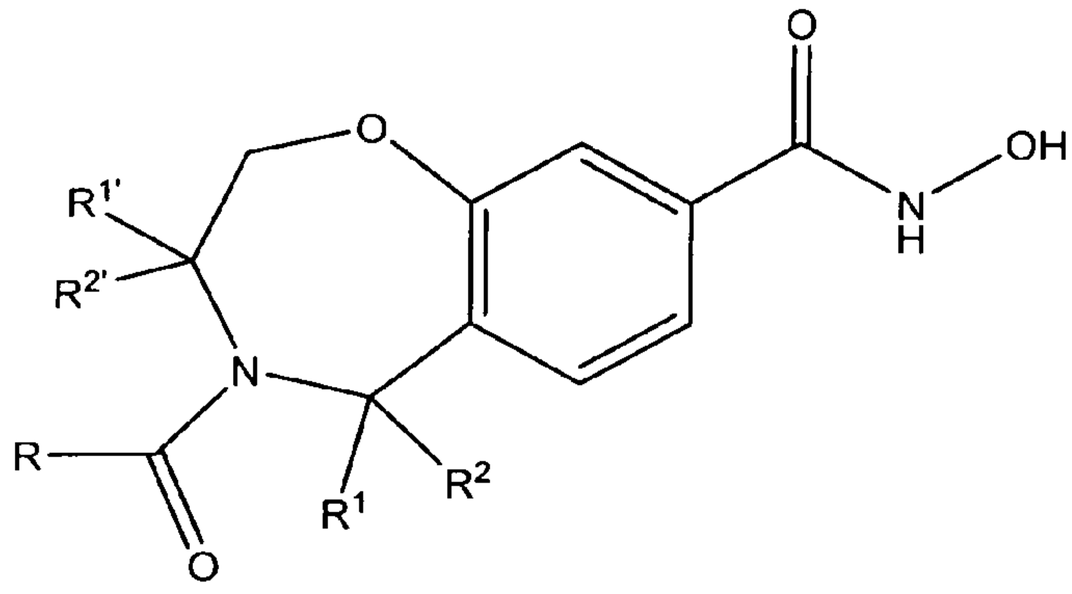
（IA-1c）；



（IA-1d）；

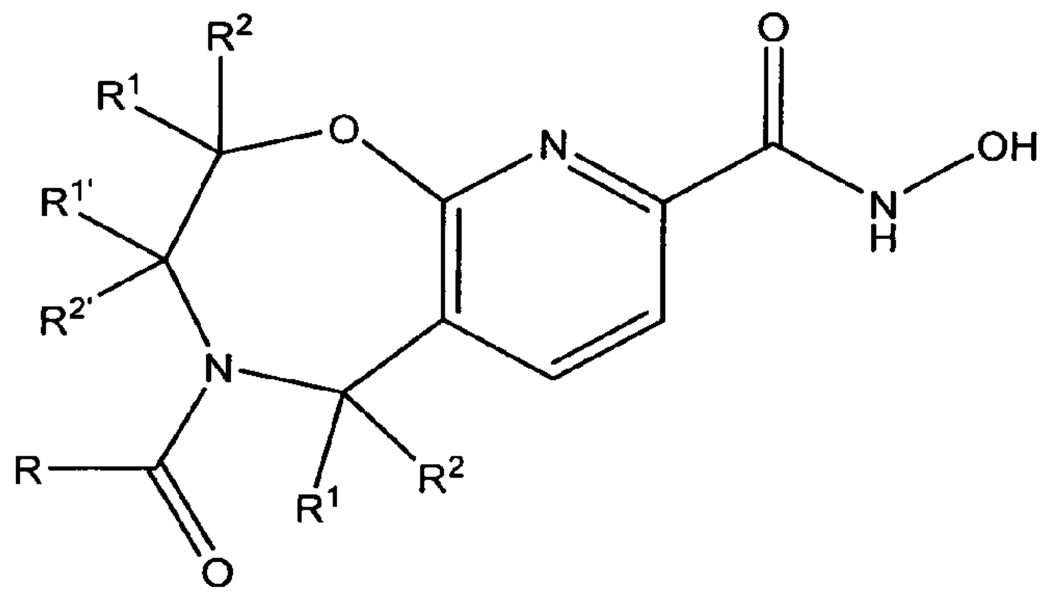


（IA-1e）；



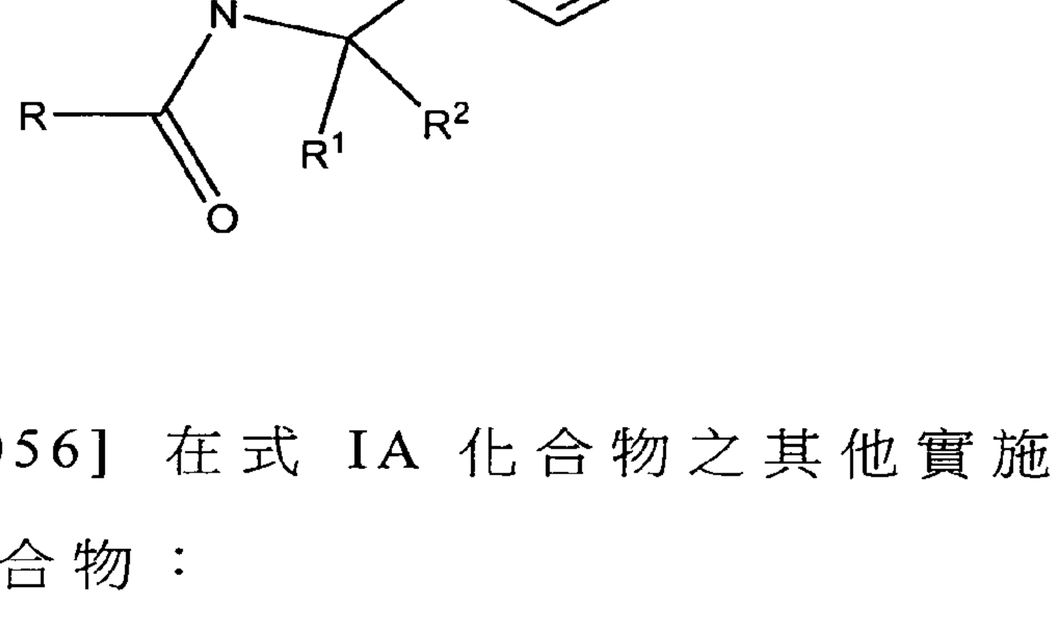
（IA-1f）。

[0055] 在式 IA 化合物之其他實施例中，化合物為式 IA-2 化合物：



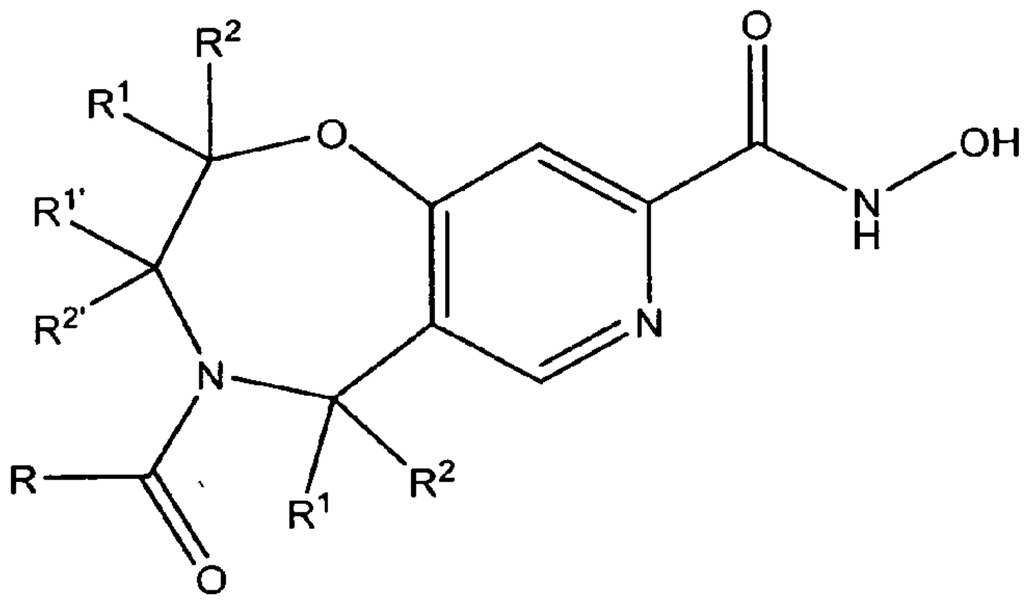
（IA-2）。

[0056] 在式 IA 化合物之其他實施例中，化合物為式 IA-3 化合物：



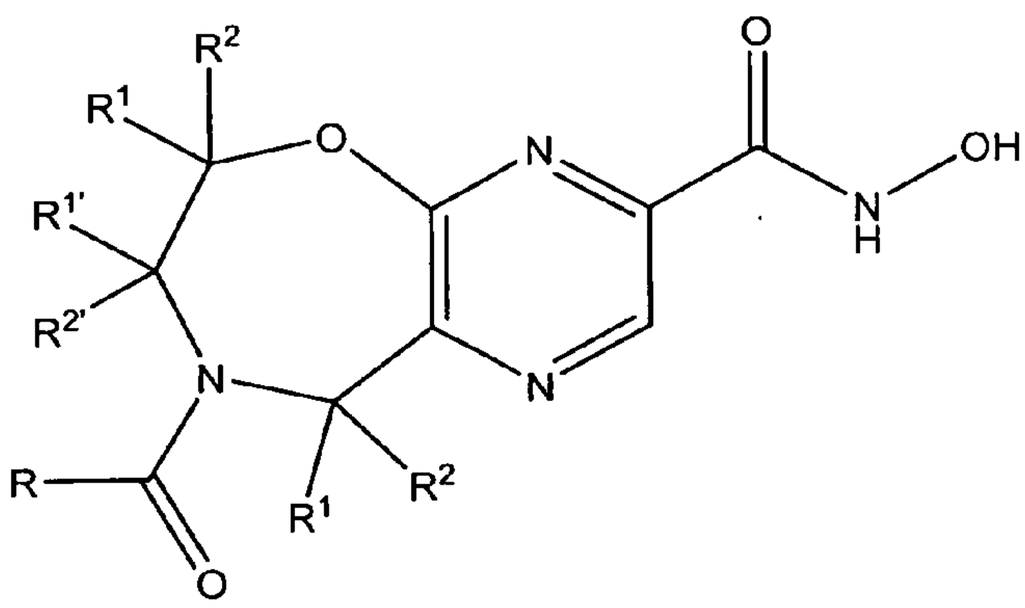
（IA-3）。

[0057] 在式 IA 化合物之其他實施例中，化合物為式 IA-4 化合物：



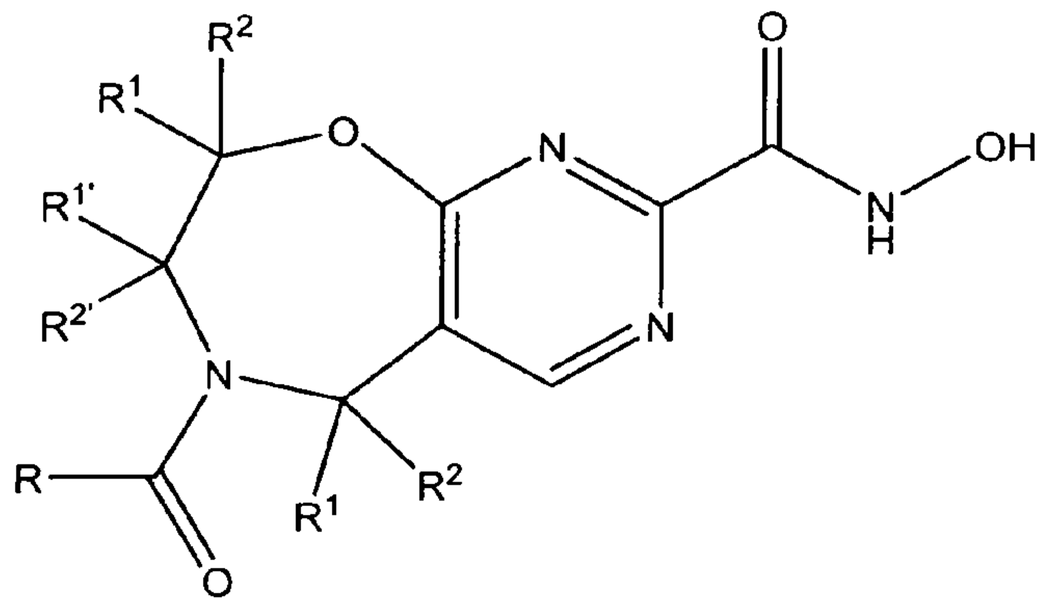
（IA-4）。

[0058] 在式 IA 化合物之其他實施例中，化合物為式 IA-5 化合物：



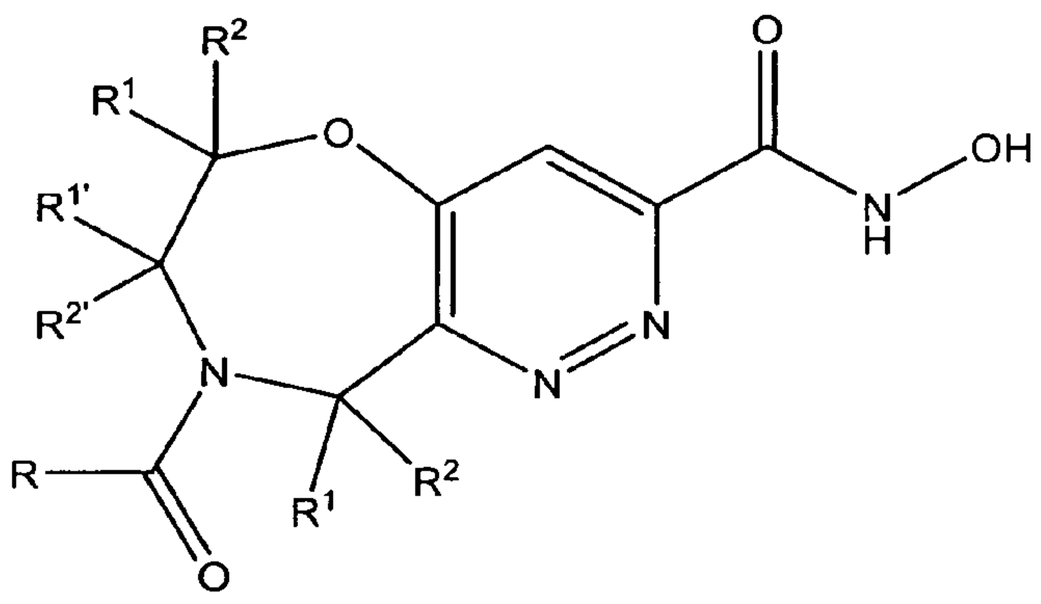
（IA-5）。

[0059] 在式 IA 化合物之其他實施例中，化合物為式 IA-6 化合物：



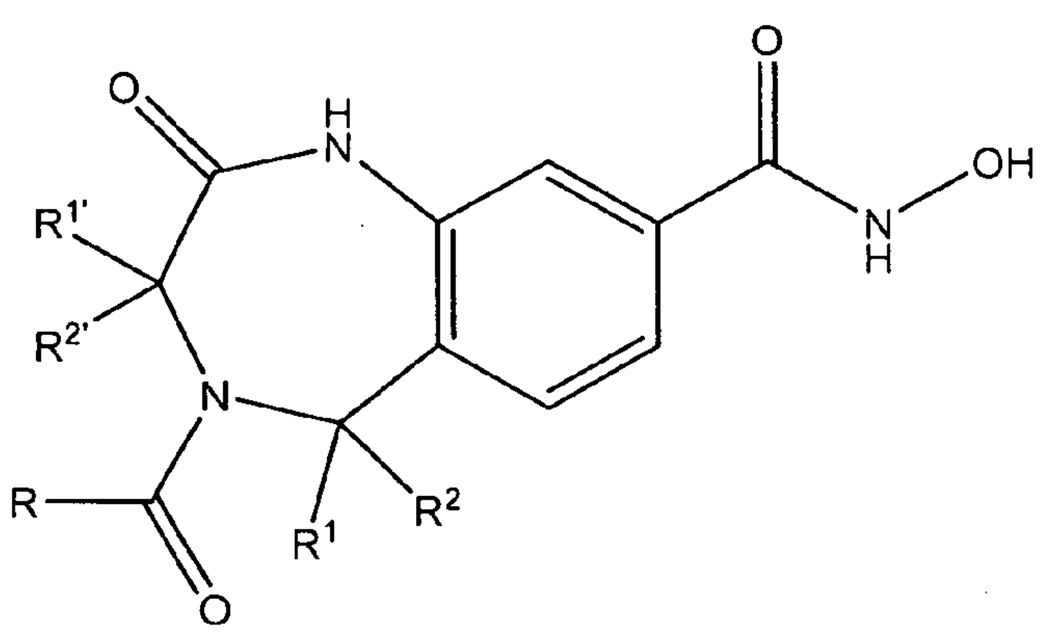
（IA-6）。

[0060] 在式 IA 化合物之其他實施例中，化合物為式 IA-7 化合物：



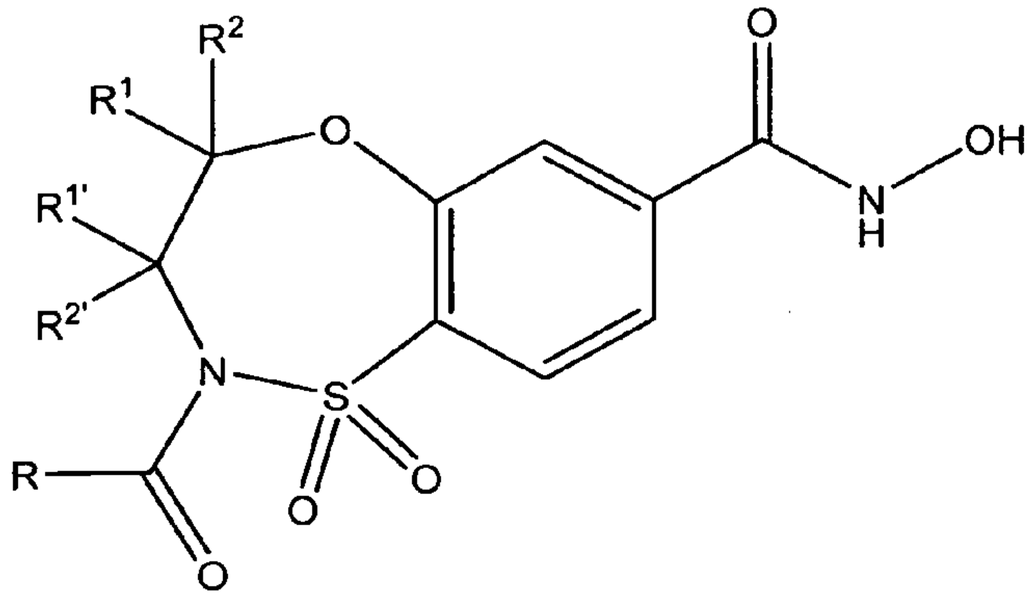
（IA-7）。

[0061] 在式 IA 化合物之其他實施例中，化合物為式 IA-8 化合物：



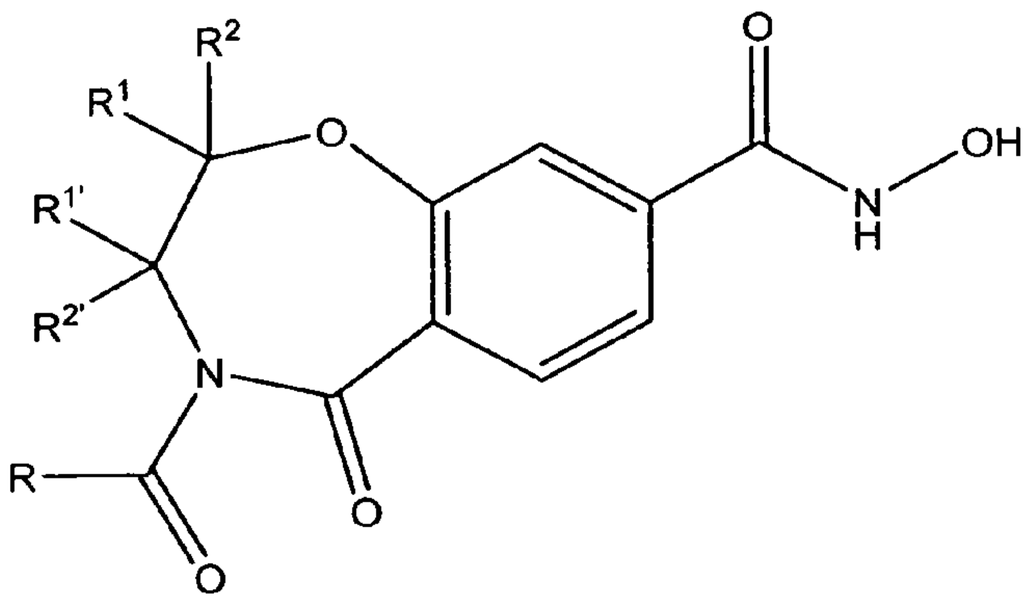
（IA-8）。

[0062] 在式 IA 化合物之另一實施例中，化合物亦為式 IA-9 化合物：



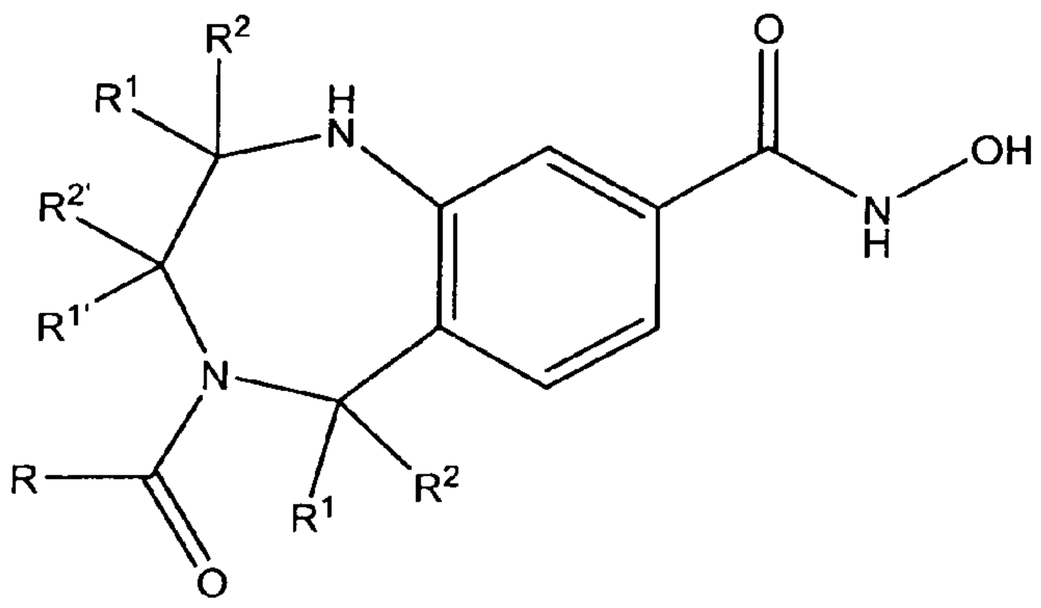
（IA-9）。

[0063] 在式 IA 化合物之另一實施例中，化合物為式 IA-10 化合物：



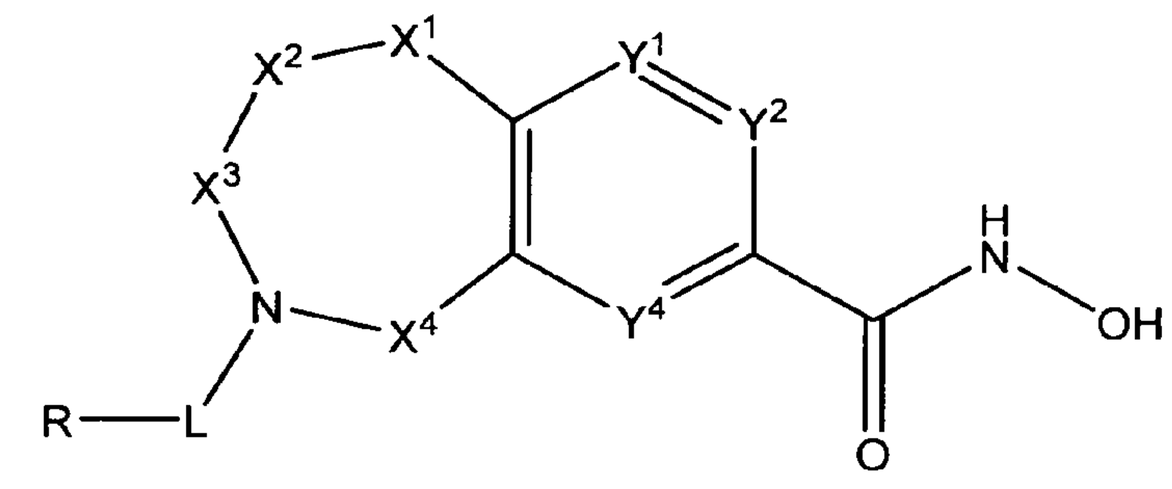
（IA-10）。

[0064] 在式 IA 化合物之另一實施例中，化合物為式 IA-11 化合物：



（IA-11）。

[0065] 在本發明之一個實施例中亦揭示式 IB 化合物：



（IB）

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、對映異構體及異構體，其中 R、L、X^1、X^2、X^3、X^4、Y^1、Y^2及 Y^4如上文在式 I 中所定義。

[0066] 在式 IB 化合物之一個實施例中，X^4 為 CR^1R^2。

[0067] 在式 IB 化合物之另一實施例中，X^1 為 NR^3、O 或 C=O。

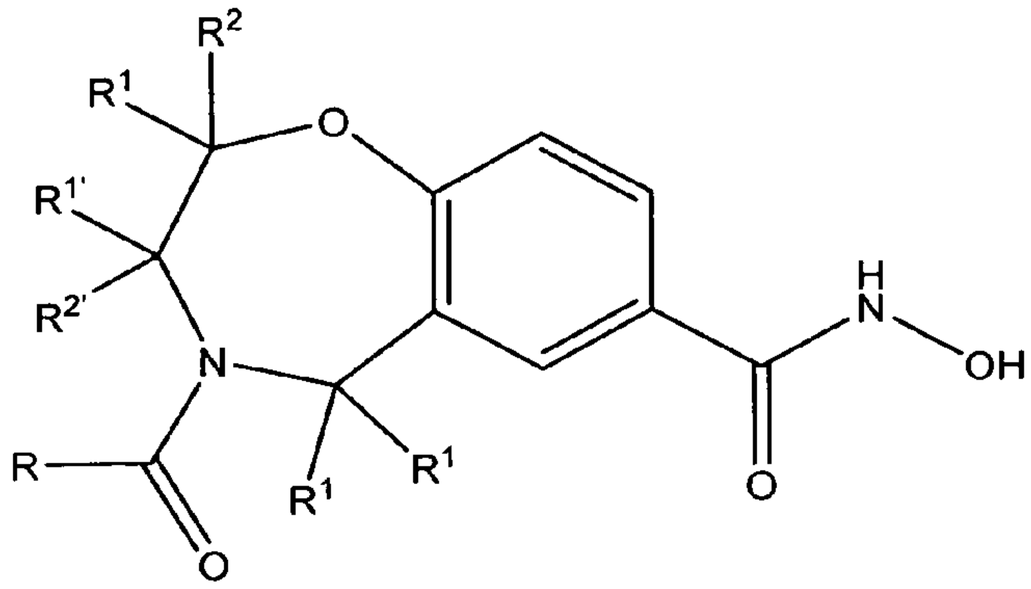
[0068] 在式 IB 化合物之另一實施例中，X^1 為 O。

[0069] 在式 IB 化合物之另一實施例中，X^1 為 O 且

X^4 為 CR^1R^2。

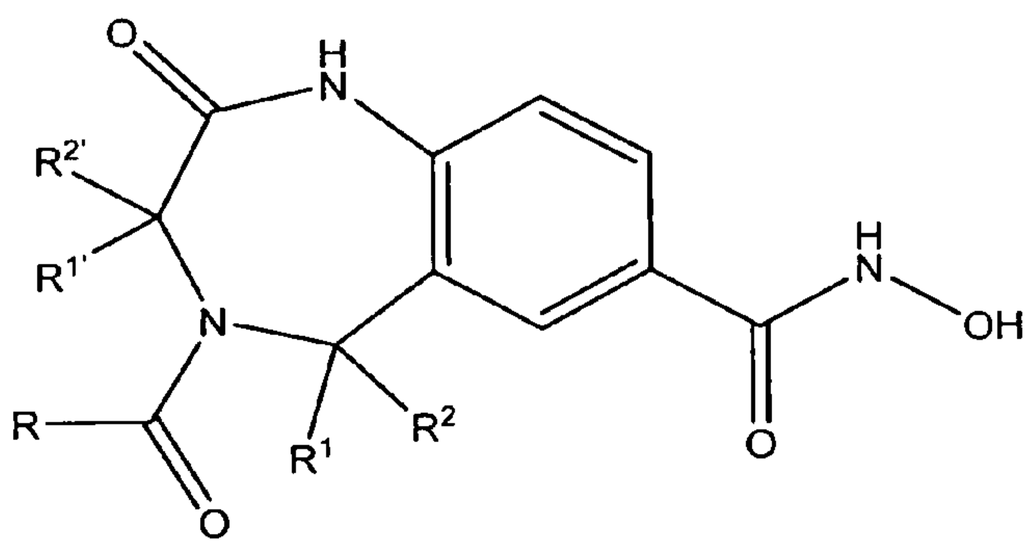
[0070] 在式 IB 化合物之另一實施例中，X^1 為 N，X^2 為 C=O，且 X^4 為 CR^1R^2。

[0071] 在本發明之一些實施例中，式 IB 化合物可為式 IB-1 化合物：



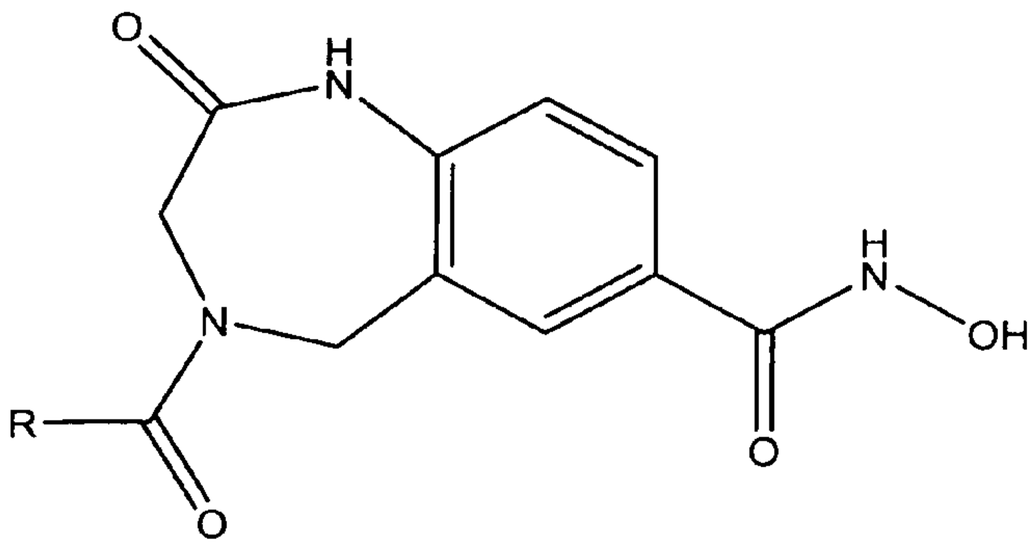
（IB-1）。

[0072] 在式 IB 化合物之其他實施例中，化合物為式（IB-2）化合物：



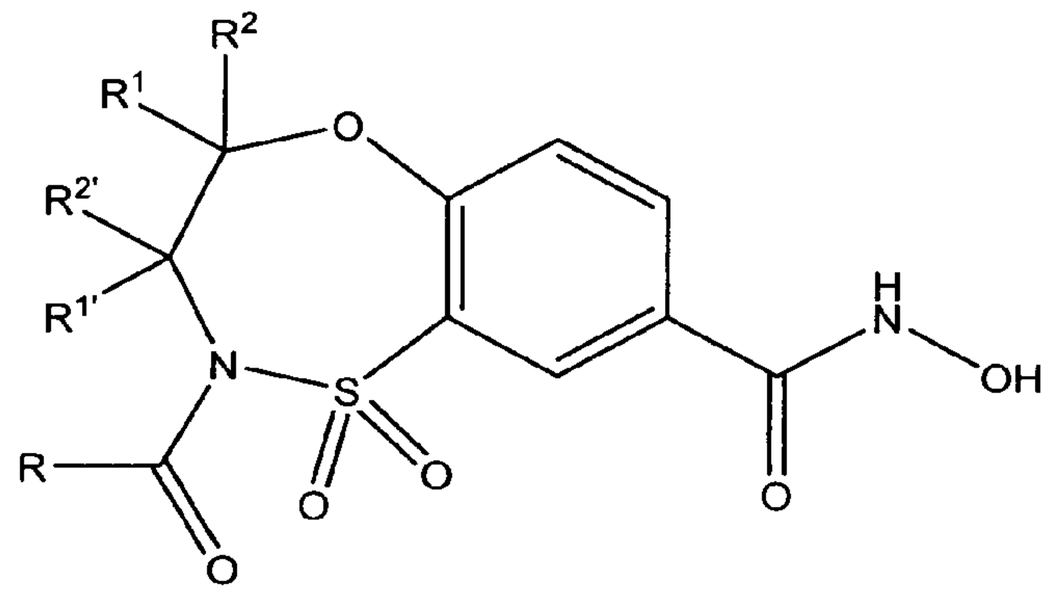
（IB-2）。

舉例而言，在一些實施例中，本發明化合物可為式 IB-2a 化合物：



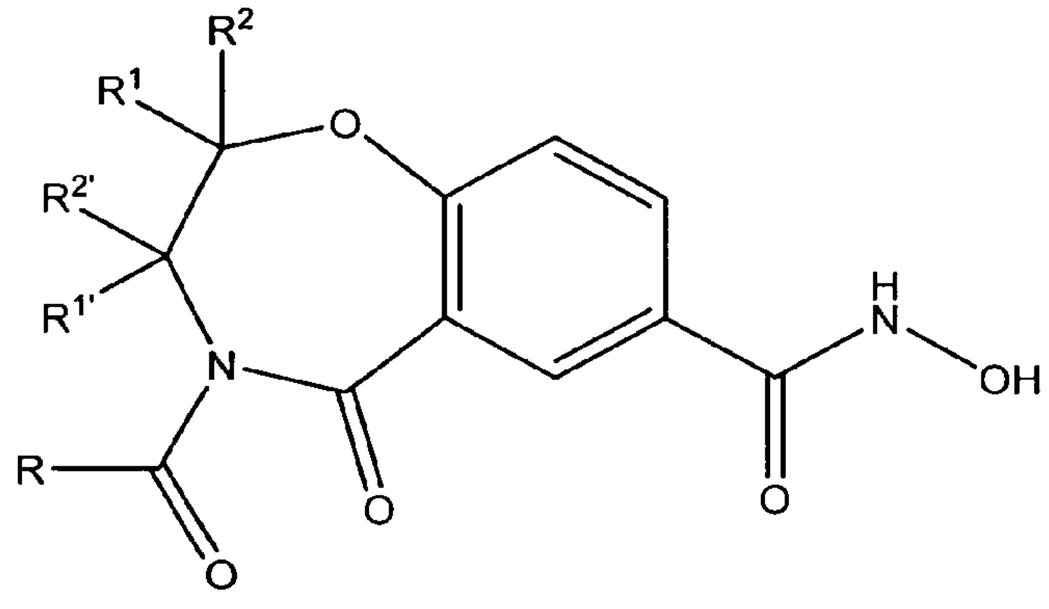
（IB-2a）。

[0073] 在式 IB 化合物之其他實施例中，化合物亦可為式 IB-3 化合物：



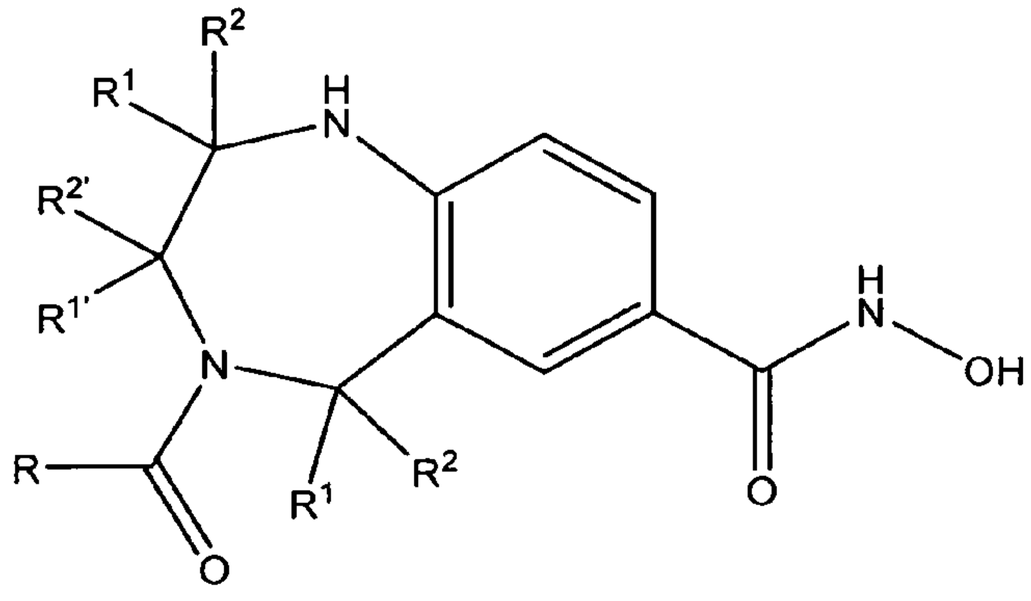
（IB-3）。

[0074] 在式 IB 化合物之其他實施例中，化合物為式（IB-4）化合物：



（IB-4）。

[0075] 在式 IB 化合物之另一實施例中，化合物亦為式 IB-5 化合物：



（IB-5）。

[0076] 在式（I）之一些實施例中，X^1 為 O。在另一實施例中，X^1 為 O 且 X^2 為 CR^1R^2。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，且 X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，且 X^4 為 CR^1R^2。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，且 Y^1 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，且 Y^3 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，且 Y^4 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，且 Y^2 為 C。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，且 L 為 -C(O)-。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，

Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為 -C(O)-，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為 -C(O)-，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0077] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0078] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形

成橋接環烷基或雜環烷基。

[0079] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，且 Y^3 為 C。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，且 Y^4 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，且 Y^2 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，且 L 為 -C(O)-。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 -C(O)-，且 R^1 為 H 或 $-C_1$-C_6 烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為 -C(O)-，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0080] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m$-。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m$-，且 R^1 為 H 或 $-C_1$-C_6 烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為

$-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0081] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0082] 在式（I）之一些實施例中，X^1 為 NR^3。在另一實施例中，X^1 為 NR^3 且 X^2 為 C=O。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，且 X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，且 X^4 為 CR^1R^2。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，且 Y^1 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，且 Y^3 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，且 Y^4 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，且 Y^2 為 C。在另一實施例中，X^1 為

NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，且 L 為 -C(O)-。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為 -C(O)-，且 R^1 為 H 或 $-C_1$-C_6 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為 -C(O)-，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0083] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1$-C_6 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0084] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為

$-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0085] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，且 Y^3 為 C。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，且 Y^4 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，且 Y^2 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，且 L 為 $-C(O)-$。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0086] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，

Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0087] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0088] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，且 Y^1 為 N。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，且 Y^3 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，且 Y^4 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，且 Y^2 為 C。在另一實施例中，X^1 為 O，

X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，且 L 為-C(O)-。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為-C(O)-，且 R^1 為 H 或-C_1-C_6烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為-C(O)-，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0089] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，且 L 為-C(O)$(CR^1R^2)_m$-。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為-C(O)$(CR^1R^2)_m$-，且 R^1 為 H 或-C_1-C_6烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為-C(O)$(CR^1R^2)_m$-，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0090] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，且 L 為-C(O)$(CR^1R^2)_m$O-。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為-C(O)$(CR^1R^2)_m$O-，且 R^1 為 H 或-C_1-C_6烷基。在另一實施

例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0091] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，且 Y^3 為 C。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，且 Y^4 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，且 Y^2 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，且 L 為 $-C(O)-$。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1$-C_6 烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0092] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$

，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N^1，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0093] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0094] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，且 Y^1 為 N。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，且 Y^3 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，且 Y^4 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，且 Y^2 為 C。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，

Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，且 L 為 -C(O)-。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為 -C(O)-，且 R^1 為 H 或 -C_1-C_6 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為 -C(O)-，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0095] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，且 L 為 -C(O)$(CR^1R^2)_m$-。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為 -C(O)$(CR^1R^2)_m$-，且 R^1 為 H 或 -C_1-C_6 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為 -C(O)$(CR^1R^2)_m$-，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0096] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，且 L 為 -C(O)$(CR^1R^2)_m$O-。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為 -C(O)$(CR^1R^2)_m$O-，且 R^1 為 H 或 -C_1-C_6 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為

CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0097] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，且 Y^3 為 C。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，且 Y^4 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，且 Y^2 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，且 L 為 $-C(O)-$。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0098] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為

NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0099] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 CR^1，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0100] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，且 Y^4 為 N。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，且 Y^2 為 C。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，且 L 為 -C(O)-。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 -C(O)-，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3

為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 -C(O)-，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0101] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0102] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0103] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，且 Y^4 為

N。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 N，且 Y^2 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，且 L 為 -C(O)-。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 -C(O)-，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 -C(O)-，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0104] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0105] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為

CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0106] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，且 Y^4 為 N。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，且 Y^2 為 C。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，且 L 為 $-C(O)-$。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0107] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為

$-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0108] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0109] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，且 Y^4 為 N。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 N，且 Y^2 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，且 L 為 -C(O)-。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 -C(O)-，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$

烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為-C(O)-，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0110] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0111] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 CR^1，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0112] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，且 Y^4 為 N。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，且 Y^2 為 C。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，且 L 為 -C(O)-。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 -C(O)-，且 R^1 為 H 或 $-C_1$-C_6 烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 -C(O)-，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0113] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m$-。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m$-，且 R^1 為 H 或 $-C_1$-C_6 烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N^1，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m$-，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0114] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，

Y^2 為 C，且 L 為 -C(O)(CR^1R^2)$_m$O-。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 -C(O)(CR^1R^2)$_m$O-，且 R^1 為 H 或 -C_1-C_6 烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 -C(O)(CR^1R^2)$_m$O-，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0115] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，且 Y^4 為 N。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 N，且 Y^2 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，且 L 為 -C(O)-。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 -C(O)-，且 R^1 為 H 或 -C_1-C_6 烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 -C(O)-，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0116] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，且 L 為 -C(O)(CR^1R^2)$_m$-。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，

Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N^1，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0117] 在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0118] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，且 Y^4 為 N。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，且 Y^2 為 C。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，且 L 為 $-C(O)-$。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為

$CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 -C(O)-，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0119] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0120] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 CR^1，Y^4 為 N，Y^2 為 C，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0121] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，且 Y^4 為 N。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，

X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 N，且 Y^2 為 CR^1。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，且 L 為 -C(O)-。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 -C(O)-，且 R^1 為 H 或 $-C_1$-C_6 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 -C(O)-，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0122] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m$-。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m$-，且 R^1 為 H 或 $-C_1$-C_6 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_m$-，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0123] 在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，且 L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO$-。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO$-，

且 R^1 為 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 $C=O$，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$，X^4 為 CR^1R^2，Y^1 為 N，Y^3 為 C，Y^4 為 N，Y^2 為 CR^1，L 為 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$，且 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基或雜環烷基。

[0124] 在式（I）之一些實施例中，X^2 為 CR^1R^2；R^1 為 -H 或 $-C_1-C_6$ 烷基；且 R^2 為 -H、$-R^3$、芳基或視情況經一或多個選自側氧基、$-OR^3$ 及 $-NR^3R^4$ 之取代基取代之 $-C_1-C_6$ 烷基。

[0125] 在式（I）之一些實施例中，X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$；$R^{1'}$ 為 -H 或 $-C_1-C_6$ 烷基；且 $R^{2'}$ 為 -H、雜環基或視情況經一或多個選自鹵素、芳基及 $-OR^3$ 之取代基取代之 $-C_1-C_6$ 烷基。

[0126] 在式（I）之一些實施例中，R^1 及 R^2 與其兩者連接之原子組合形成螺環。在另一實施例中，R^1 及 R^2 與其兩者連接之原子組合形成螺雜環。在另一實施例中，R^1 及 R^2 與其兩者連接之原子組合形成螺環烯基。

[0127] 在式（I）之一些實施例中，R^1 及 R^2 當在相鄰原子上時組合形成雜環。在另一實施例中，R^1 及 R^2 當在相鄰原子上時組合形成環烷基。在另一實施例中，R^1 及 R^2 當在相鄰原子上時組合形成環烯基。在另一實施例中，R^1 及 R^2 當在相鄰原子上時組合形成芳基。在另一實施例中，R^1 及 R^2 當在相鄰原子上時組合形成含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基。

[0128] 在式（I）之一些實施例中，R^1 及 R^2 當在不

相鄰原子上時組合形成橋接環烷基。在另一實施例中，R^1及 R^2當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烯基。在另一實施例中，R^1及 R^2當在不相鄰原子上時組合形成雜環烷基。

[0129] 在式（I）之一些實施例中，$R^{1'}$及 $R^{2'}$與其兩者連接之碳原子組合形成螺環。在另一實施例中，$R^{1'}$及$R^{2'}$與其兩者連接之碳原子組合形成螺雜環。在另一實施例中，$R^{1'}$及 $R^{2'}$與其兩者連接之碳原子組合形成螺環烯基。

[0130] 在式（I）之一些實施例中，$R^{1'}$及 $R^{2'}$與相鄰原子上之 R^1或 R^2組合形成雜環。在另一實施例中，$R^{1'}$及$R^{2'}$與相鄰原子上之 R^1或 R^2組合形成環烷基。在另一實施例中，$R^{1'}$及 $R^{2'}$與相鄰原子上之 R^1或 R^2組合形成芳基。在另一實施例中，$R^{1'}$及 $R^{2'}$與相鄰原子上之 R^1或 R^2組合形成含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 或 O 組成之群的雜原子的雜芳基。在另一實施例中，$R^{1'}$及 $R^{2'}$與相鄰原子上之R^1或 R^2組合形成環烯基。

[0131] 在式（I）之一些實施例中，$R^{1'}$及 $R^{2'}$與不相鄰原子上之 R^1或 R^2組合形成橋接環烷基。在另一實施例中，$R^{1'}$及 $R^{2'}$與不相鄰原子上之 R^1或 R^2組合形成橋接雜環烷基。

[0132] 在式（I）之一些實施例中，n 為 1 至 6。在另一實施例中，n 為 0 至 5。在另一實施例中，n 為 0 至 4。在另一實施例中，n 為 1 至 4。在另一實施例中，n 為 0 至 3。在另一實施例中，n 為 0 至 2。在另一實施例中，

n 為 0 或 1。在另一實施例中，n 為 1 或 2。

[0133] 在式（I）之一些實施例中，m 為 1 至 6。在另一實施例中，m 為 1 至 5。在另一實施例中，m 為 1 至 4。在另一實施例中，m 為 1 至 3。在另一實施例中，m 為 1 或 2。在另一實施例中，m 為 2 或 3。在另一實施例中，m 為 2 至 4。

[0134] 在式（I）之一些實施例中，X^4、X^2 及 X^1 不同時均為 CR^1R^2。

[0135] 在式（I）之一些實施例中，X^1 為 O，X^2 為 CR^1R^2，且 X^4 為 CR^1R^2。在另一實施例中，X^2 為 C=O，X^4 為 C=O，且 X^1 為 CR^1R^2。在另一實施例中，X^1 為 NR^3，X^2 為 C=O，且 X^4 為 CR^1R^2。

[0136] 在一說明性實施例中，式 I 化合物為：

4-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2,6-二甲基苯甲醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

N-羥基-4-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(8-氧雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(3-(丙胺基)苯并[b]噻吩-2-羰基)-2,3,4,5-四

氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(3-(二甲胺基)苯并[b]噻吩-2-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

7-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-5-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁酯；

7-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-5-硫雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁酯 5,5-二氧化物；

(S)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-苯甲醯基-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-特戊醯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-乙醯基-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-甲醯基-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

3-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯；

N-羥基-4-(8-氮雜螺[4.5]癸烷-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

8-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-2-氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸第三丁酯；

N-羥基-4-(2-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

6-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-2-氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯；

N-羥基-4-(2-氮雜螺[4.4]壬烷-6-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

2-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯；

N-羥基-4-(2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

3-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-2,3-二氫螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯；

4-(2,3-二氫螺[茚-1,4'-哌啶]-3-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

9-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸第三丁酯；

2-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯；

N-羥基-4-(3-氮雜螺[5.5]十一烷-9-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(5-氮雜螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(5-氮雜螺[2.4]庚烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

1-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯；

(R)-N-羥基-2-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-4-甲醯基-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-4-乙醯基-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-乙醯基-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-2-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-甲醯基-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-3,3-二甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-乙醯基-N-羥基-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-4-乙醯基-N-羥基-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-異丙基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-乙醯基-N-羥基-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-4-甲醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-4-乙醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(1-甲氧基環戊烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-4-(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(1-甲氧基環丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(1,1-二氧離子基硫雜環丁烷-3-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(1-甲氧基環丙烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(2-甲氧基-2-甲基丙醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(1-甲氧基環己烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-4-(8-氧雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-4-(2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-甲醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-乙醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(1-乙醯基哌啶-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-4-(1-乙醯基吡咯啶-3-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-5-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

(R)-N-羥基-5-甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

4-(環己羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(環己羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(4-甲氧基苯基)乙醯基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲醯基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

4-(環己羰基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

4-(環己羰基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(4-甲氧基苯基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(4-甲氧基苯基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-(三氟甲基)苯甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1H-吲哚-5-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-苯基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(4-甲氧基苯氧基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(3-甲氧基苯甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(4-(二氟甲氧基)苯甲醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-苯氧基苯甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2,3-二氫苯并呋喃-5-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2,4-二甲氧基苯甲醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(苯并呋喃-5-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-(N-嗎啉基)苯甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(環丙烷羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(環丁烷羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲基環己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-苯基丁醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-環己基-2-苯基乙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(雙環[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-7-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(2-苯基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(2-苯基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(3-苯基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-(1,1-二氧離子基硫代(N-嗎啉基))丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(4-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(2-苯氧基苯基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-(3-氯苯氧基)乙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4,4,4-三氟丁醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(環戊烷羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-異丁醯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-(1,1-二氧離子基硫代(N-嗎啉基))乙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(N-嗎啉基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-甲氧基-2-苯基乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-(4-氟苯基)丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2,3-二氫-1H-茚-2-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(3-苯基丁醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-苯氧基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(1-乙醯基哌啶-3-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-苯氧基丁醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-苯基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(2-側氧基-3-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-異丁氧基乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(4,4-二氟環己烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(N-甲基-N-(甲磺醯基)甘胺醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-環丙基乙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(3-羥基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-環戊基-2-羥基-2-苯基乙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(3-甲氧基苯基)-2-甲基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-環己基-2-甲基丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-([1,1'-聯苯]-4-基)-2-甲基丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-甲基-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-甲基-2-(萘-2-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(2-甲氧基苯基)-2-甲基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-(4-氟苯基)-2-甲基丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-甲基丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-甲基-2-(噻吩-2-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(3-(4-甲氧基苯基)-2-苯基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)-2-苯基乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-苯基-2-(1H-四唑-1-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-苯基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-羥基-3-甲基-2-苯基丁醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(4-羥基哌啶-1-基)-2-苯基乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-苯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-(第三丁氧基)-2-苯基乙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-苯基-2-(1H-吡唑-1-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-甲氧基-2-苯基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-苯氧基-2-苯基乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(2-側氧基哌啶-1-基)-2-苯基乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-甲基-2-苯基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(4-異丁氧基苯基)-2-甲基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基環己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(吡啶-2-基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-苯基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(吡啶-3-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基-2-(吡啶-2-基)丁醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(3,3-二氟環戊烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(甲氧基甲基)環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(1-((1H-咪唑-1-基)甲基)環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(甲氧基甲基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-甲基-3-苯基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(1-乙醯基吡咯啶-3-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲基環戊烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(2-(三氟甲基)苯基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(3-(三氟甲基)苯基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-苯基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(1-苯甲基環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲氧基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(苯磺醯基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(1-(4-氟苯基)環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(1-(4-氯苯基)環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(4-甲氧基苯基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(1-(3-氯苯基)環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(1-(2-氯苯基)環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(3-甲氧基苯基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(吡啶-4-基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(吡嗪-2-基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-苯氧基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(1-((1H-吡唑-1-基)甲基)環丙烷-1-羰基)-N-羥基-

2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(噻吩-2-基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-8-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-6,7,8,9-四氫吡嗪并[2,3-f][1,4]噁氮呼-3-甲醯胺；

8-(環己羰基)-N-羥基-6,7,8,9-四氫吡嗪并[2,3-f][1,4]噁氮呼-3-甲醯胺；

(R)-N-羥基-2-異丙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-2-異丙基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-4-甲醯基-N-羥基-2-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-4-甲醯基-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-

2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-甲醯基-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-2-苯基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-4-甲醯基-N-羥基-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-2-苯基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-甲醯基-N-羥基-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呼-3,1'-環丙烷]-8-甲醯胺；

(S)-3-乙基-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-

四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-((1s,4R)-4-甲氧基環己烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-((1r,4S)-4-甲氧基環己烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(1-甲醯基哌啶-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(3-(甲氧基甲基)氧雜環丁烷-3-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((R)-四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((S)-四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((R)-四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((S)-四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(4-(甲氧基甲基)四氫-2H-哌喃-4-羰基)-

3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(3-乙基氧雜環丁烷-3-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(3-(4-氟苯氧基)丙醯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((1s,4R)-4-(三氟甲氧基)環己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((1r,4S)-4-(三氟甲氧基)環己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-((1s,3R)-3-甲氧基環丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-((1r,3S)-3-甲氧基環丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(3-(苯甲氧基)環丁烷-1-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-(四氫呋喃-2-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(環己羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(3-甲氧基丙醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(4-氟苯甲醯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-丙醯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]

噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(環丙烷羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(環丁烷羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(環戊烷羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-異丁醯基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(3-羥基-3-甲基丁醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(3-羥基-2,2-二甲基丙醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(3-甲氧基-3-甲基丁醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(4-氟四氫-2H-哌喃-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-3-甲基-4-(氧雜環庚烷-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((S)-2-甲基四氫-2H-哌喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((R)-2-甲基四氫-2H-哌喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-4-(2-異丙基四氫呋喃-3-羰基)-3-甲基-

2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-4-(5,5-二甲基四氫呋喃-2-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-甲基四氫呋喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-4-((2R)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-4-((2S)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(1-(甲氧基甲基)環丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(3-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(1-(甲氧基甲基)環丙烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((1r,3S)-3-苯氧基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((1s,3R)-3-苯氧基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((2R,3S)-2-甲基四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-((2S,4S)-2-異丙基四氫-2H-哌喃-4-羰

基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-苯甲醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(2-(4-氟苯基)-2-甲基丙醯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(3-(4-氟苯基)-2,2-二甲基丙醯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-((S)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-((R)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲氧基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(3-乙基氧雜環丁烷-3-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲基-1H-吡咯-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)乙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-艸米基乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N8-羥基-N2,N2-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-2,8-二甲醯胺；

(R)-N-羥基-5-異丙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-5-異丙基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-異丙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-異丙基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-5-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-5-甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-

四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(3-(甲氧基甲基)氧雜環丁烷-3-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-((S)-四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-((R)-四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-((S)-四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-((R)-四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-((1s,4R)-4-甲氧基環己烷-1-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-((1r,4S)-4-甲氧基環己烷-1-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-((R)-3-甲基四氫呋喃-3-羰基)-

2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-((S)-3-甲基四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-((R)-3-甲基四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-((S)-3-甲基四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(4-(甲氧基甲基)四氫-2H-哌喃-4-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(2R,5R)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(2S,5S)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-甲基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((S)-四氫-2H-哌喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((R)-四氫-2H-哌喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((R)-3-甲基四氫呋喃-3-羰基)-

2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((S)-3-甲基四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

(S)-3-苯甲基-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；或

N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺。

[0137] 在一說明性實施例中，式I化合物為：

(R)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-((三氟甲氧基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-((三氟甲氧基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-3,5-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-3,5-二甲基-4-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-6-氟-N-羥基-3-甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；或

(S)-6-氟-N-羥基-3-甲基-4-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺。

[0138] 在本發明之另一實施例中，式I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。在一些實施例中，(*R*)-或(*S*)-對映異構組態可指派給各分子。在其他實施例中，儘管分子之對映異構純化或分離，(*R*)-或(*S*)-對映異構組態可不指派給分子。在其他實施例中，式 I 化合物可為(+)或(-)對映異構體。

[0139] 應理解，所有異構形式（包含其混合物）均包含於本發明內。若化合物含有雙鍵，則取代基可呈 E 或 Z 組態或順式或反式組態。若化合物含有雙取代環烷基，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。在一些實施例中，順式或反式組態可指派給各分子。在其他實施例中，儘管非對映異構體之化學純化或分離，順式或反式組態可不指派給分子。

合成所揭示化合物之方法

[0140] 本發明化合物可藉由多種方法，包含標準化學方法製得。適合合成途徑描繪於以下所給流程中。

[0141] 式 I 化合物可藉由如部分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而製備。在下文描述之流程中，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。保護基根據有機合成之標準方法（T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts,「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第三版, Wiley, New York 1999）操作。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。選擇製程以及反應

條件及其執行次序應與式 I 化合物之製備一致。

[0142] 熟習此項技術者應辨識式 I 化合物中是否存在立體中心。因此，本發明包含兩種可能的立體異構體（除非在合成中規定）且不僅包含外消旋化合物而且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「Stereochemistry of Organic Compounds」（Wiley-Interscience, 1994）。

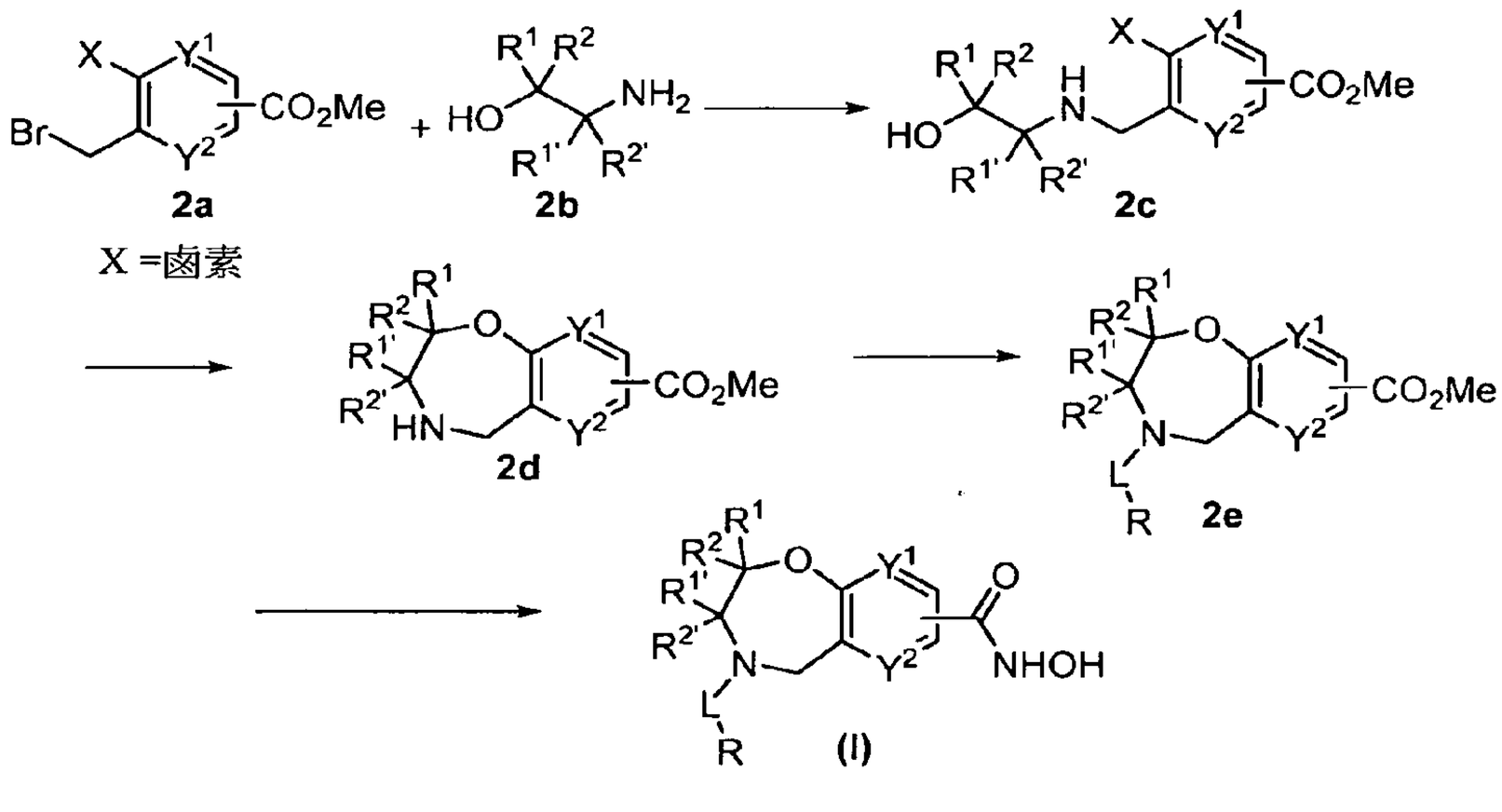
[0143] 本文所描述之化合物可由市售起始物質製得或使用已知有機、無機及/或酶促製程合成。

化合物之製備

[0144] 本發明之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，本發明化合物可使用下文所描述之方法以及有機合成化學技術中已知之合成方法或如熟習此項技術者所瞭解之其變化形式合成。此等方法包含（但不限於）下文描述之彼等方法。本發明化合物可藉由遵循通用流程 1、2、3、4 及 5 中概述之步驟來合成，其包括以不同次序組合中間物 2a、2b、2c、2d、2e、2f、2g、2h、2i、2j、2k、2m、2n、2o、2p、2q、2r、2s、2t、2u、2v、2w、2x、2y、2z、2aa、2bb 及 2cc。起始物

質為市售的或藉由所報導文獻中之已知程序或如所說明製得。

流程 1.本發明中描述之醚、硫醚或碸之通用合成。



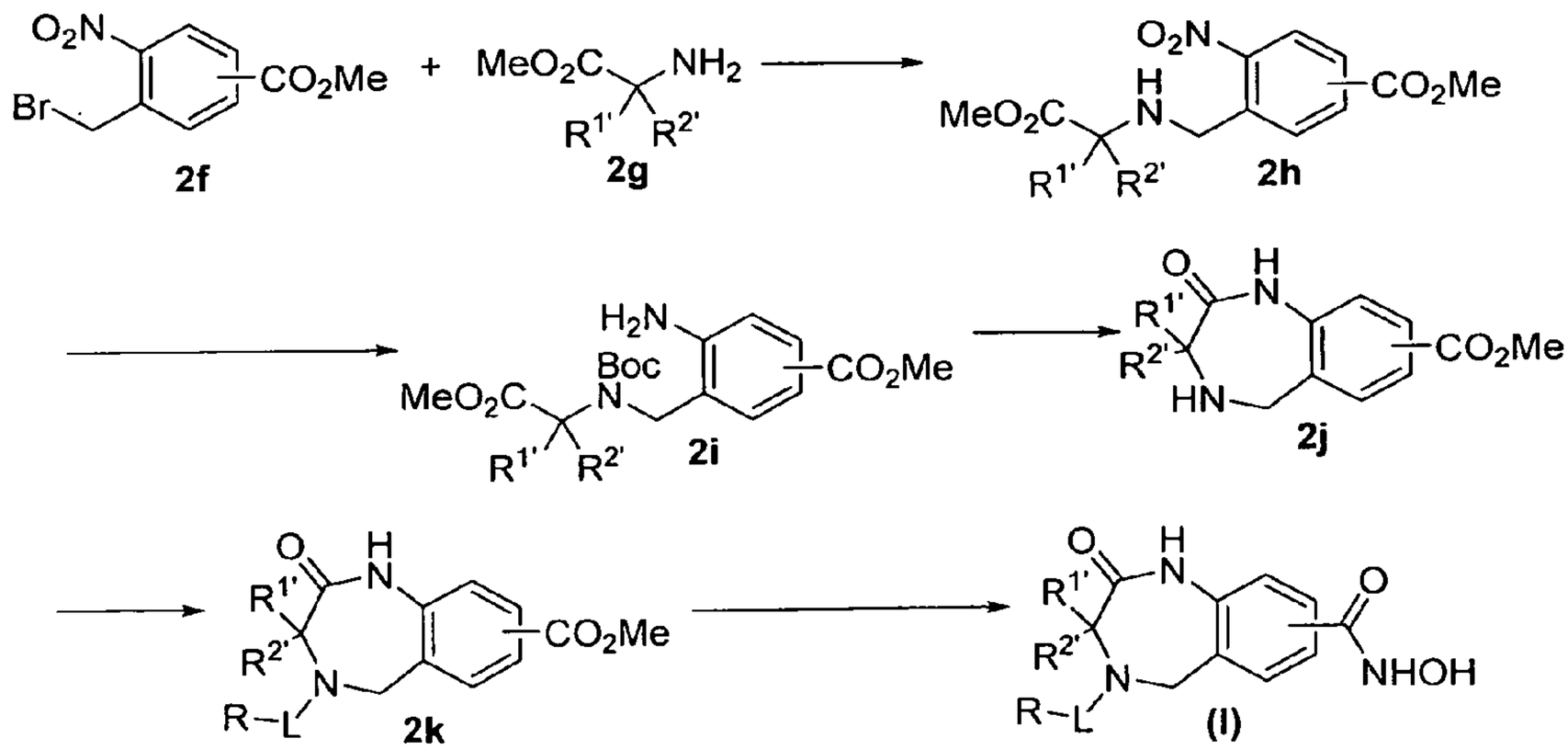
(I)

其中 L、R、R^1、R^2、$R^{1'}$、$R^{2'}$、Y^1 及 Y^2 如式（I）中所定義。

[0145] 藉由使用中間物 2a、2b、2c、2d 及 2e 製備目標式（I）分子之通用方法概述於通用流程 1 中。在溶劑（例如乙腈（MeCN））中使用鹼（例如碳酸鉀（K_2CO_3））將醇 2b 親核加成至中間物 2a 提供中間物 2c。在催化量之金屬催化劑（例如碘化銅（CuI）、乙酸鈀（$Pd(OAc)_2$）等）及鹼（例如碳酸鉀（K_2CO_3））存在下在溶劑（例如異丙醇（*i*-PrOH））中，視情況在高溫下環化中間物 2c 提供中間物 2d。在鹼（例如氫化鈉（NaH））存在下及視情況在高溫下用醯基鹵醯化中間物

2d 提供中間物 2e。替代地，在標準偶合條件下使用偶合試劑（例如 1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽（HATU）或 O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-鎓-六氟磷酸鹽（HBTU））及鹼（例如三乙胺或 N,N-二異丙基乙胺（DIPEA））在溶劑（例如二氯甲烷或 DMF）中偶合羧酸與中間物 2d 提供中間物 2e。中間物 2e 亦可藉由使 2d 與羧酸及活化劑（例如氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基嗎福啉鎓（DMTMM））在溶劑（例如二甲基甲醯胺（DMF））中反應獲得。用羥胺及鹼（例如氫氧化鈉水溶液（NaOH 水溶液））在溶劑（例如四氫呋喃（THF）及/或甲醇（MeOH））中處理中間物 2e 提供式（I）化合物。

流程 2.本發明中描述之醯胺之通用合成。

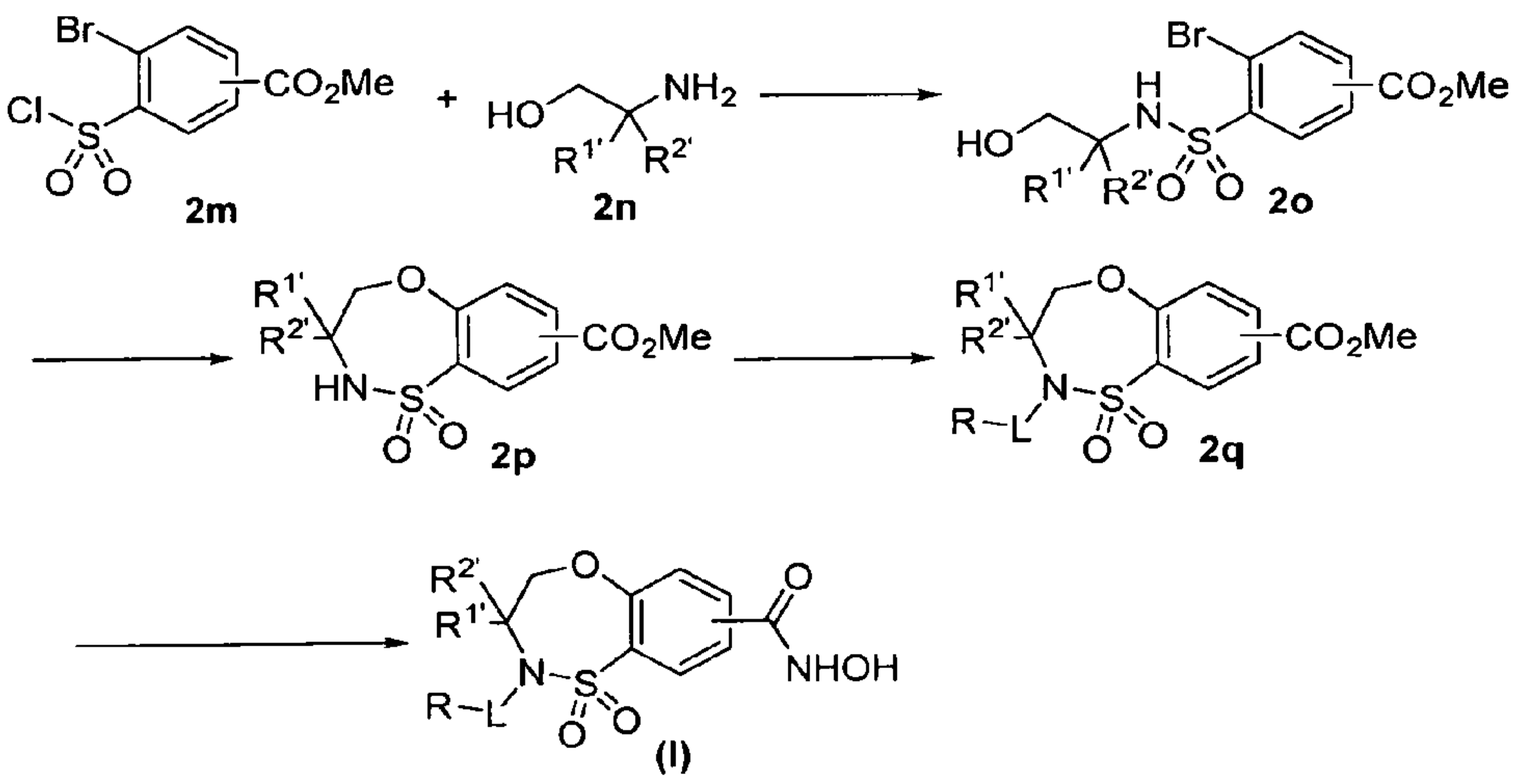


其中 L、R、$R^{1'}$及 $R^{2'}$如式（I）中所定義。

[0146] 藉由使用中間物 2f、2g、2h、2i、2j 及 2k 製備目標式（I）分子之通用方法概述於通用流程 2 中。使用鹼（例如 N,N-二異丙基乙胺（DIEA））及在溶劑（例如 MeCN、二氯甲烷（DCM）或 DMF）中，將胺 2g 親核加成至中間物 2f 提供中間物 2h。用典型酸不穩定保護基（例如第三丁氧基羰基（Boc））使用烷基氯化物及 4-二甲胺基吡啶（DMAP）在溶劑（例如 DCM 或四氫呋喃（THF））中保護中間物 2h 中之胺基，隨後在金屬催化劑（例如鈀/碳）及氫氣（H_2）氣體存在下在溶劑（例如 DCM）中氫化提供中間物 2i。在鹼（例如碳酸鉀（K_2CO_3））存在下及在溶劑（例如異丙醇（*i*-PrOH））中，視情況在高溫下環化中間物 2i 提供中間物 2j。在鹼（例如氫化鈉（NaH））存在下及視情況在高溫下用醯基鹵醯化中間物 2j 提供中間物 2k。替代地，在標準偶合條件下使用偶合試劑（例如 1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽（HATU）或 O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-鏻-六氟磷酸鹽（HBTU））及鹼（例如三乙胺或 N,N-二異丙基乙胺（DIPEA））在溶劑（例如二氯甲烷或 DMF）中偶合羧酸與中間物 2j 提供中間物 2k。中間物 2k 亦可藉由使 2j 與羧酸及活化劑（例如氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基嗎福啉鎓（DMTMM））在溶劑（例如二甲基甲醯胺（DMF））中反應獲得。用羥胺及鹼（例如氫氧化鈉水溶液（NaOH 水溶液））在溶劑（例如四氫呋喃

（THF）及/或甲醇（MeOH））中處理中間物 2k 提供式（I）化合物。

流程 3.本發明中描述之磺醯胺之通用合成。

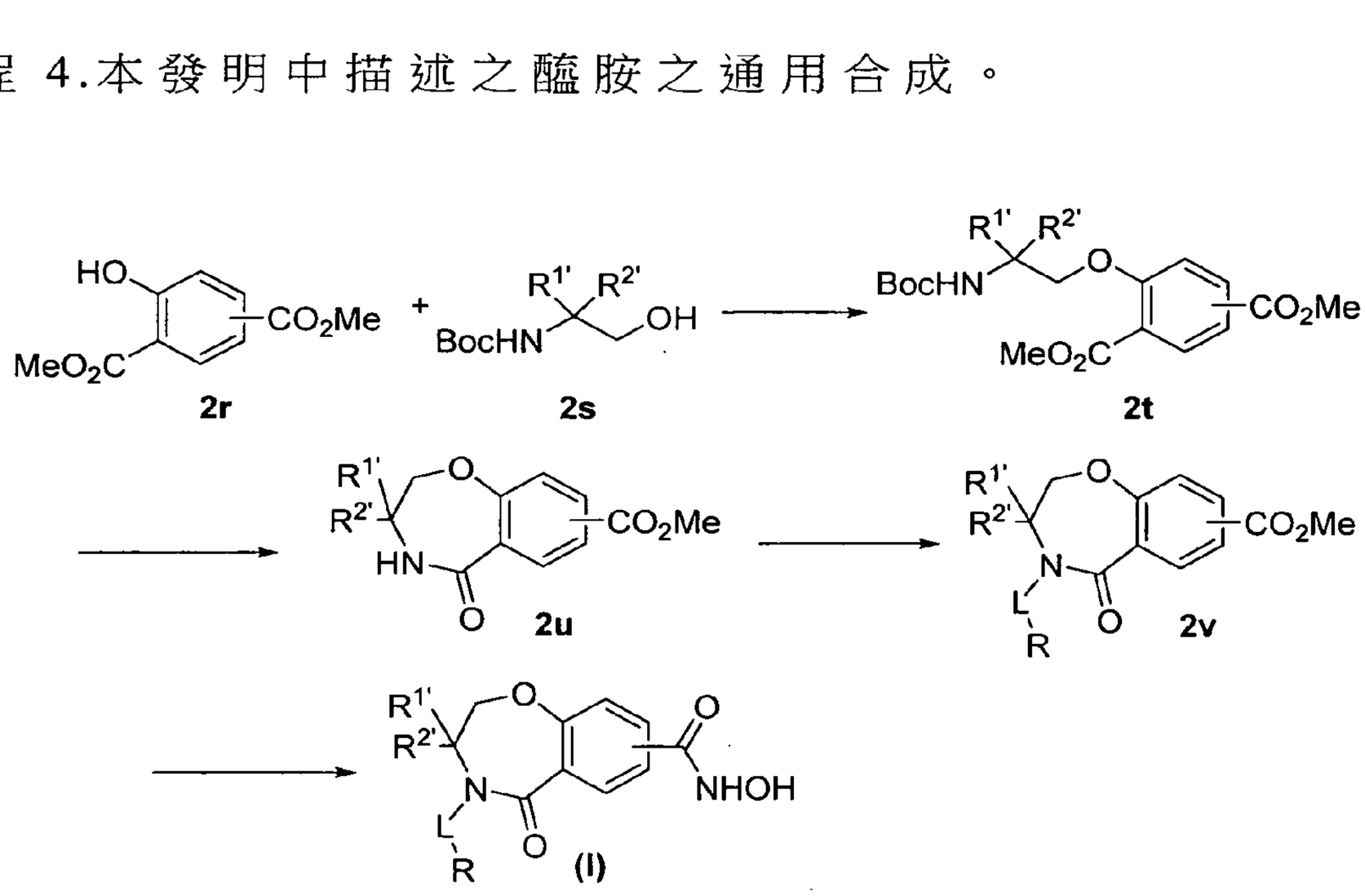


其中 L、R、$R^{1'}$及 $R^{2'}$如式（I）中所定義。

[0147] 藉由使用中間物 2m、2n、2o、2p 及 2q 製備目標式（I）分子之通用方法概述於通用流程 3 中。在金屬氧化物（例如 MgO）存在下及在溶劑（例如 THF 及/或水（H_2O））中用中間物 2m 磺醯化醇 2n 提供中間物 2o。在鹼（例如甲醇鈉（NaOMe））存在下及在溶劑（例如甲醇（MeOH）、*i*-PrOH 等）中，環化中間物 2o 提供中間物 2p。在鹼（例如氫化鈉（NaH））存在下及視情況在高溫下用醯基鹵醯化中間物 2p 提供中間物 2q。替代地，在標準偶合條件下使用偶合試劑（例如 1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽

（HATU）或 O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-鎓-六氟磷酸鹽（HBTU））及鹼（例如三乙胺或 N,N-二異丙基乙胺（DIPEA））在溶劑（例如二氯甲烷或 DMF）中偶合羧酸與中間物 2p 提供中間物 2q。中間物 2q 亦可藉由使 2p 與羧酸及活化劑（例如氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基嗎福啉鎓（DMTMM））在溶劑（例如二甲基甲醯胺（DMF））中反應獲得。用羥胺及鹼（例如氫氧化鈉水溶液（NaOH 水溶液））在溶劑（例如四氫呋喃（THF）及/或甲醇（MeOH））中處理中間物 2q 提供式（I）化合物。

流程 4.本發明中描述之醯胺之通用合成。

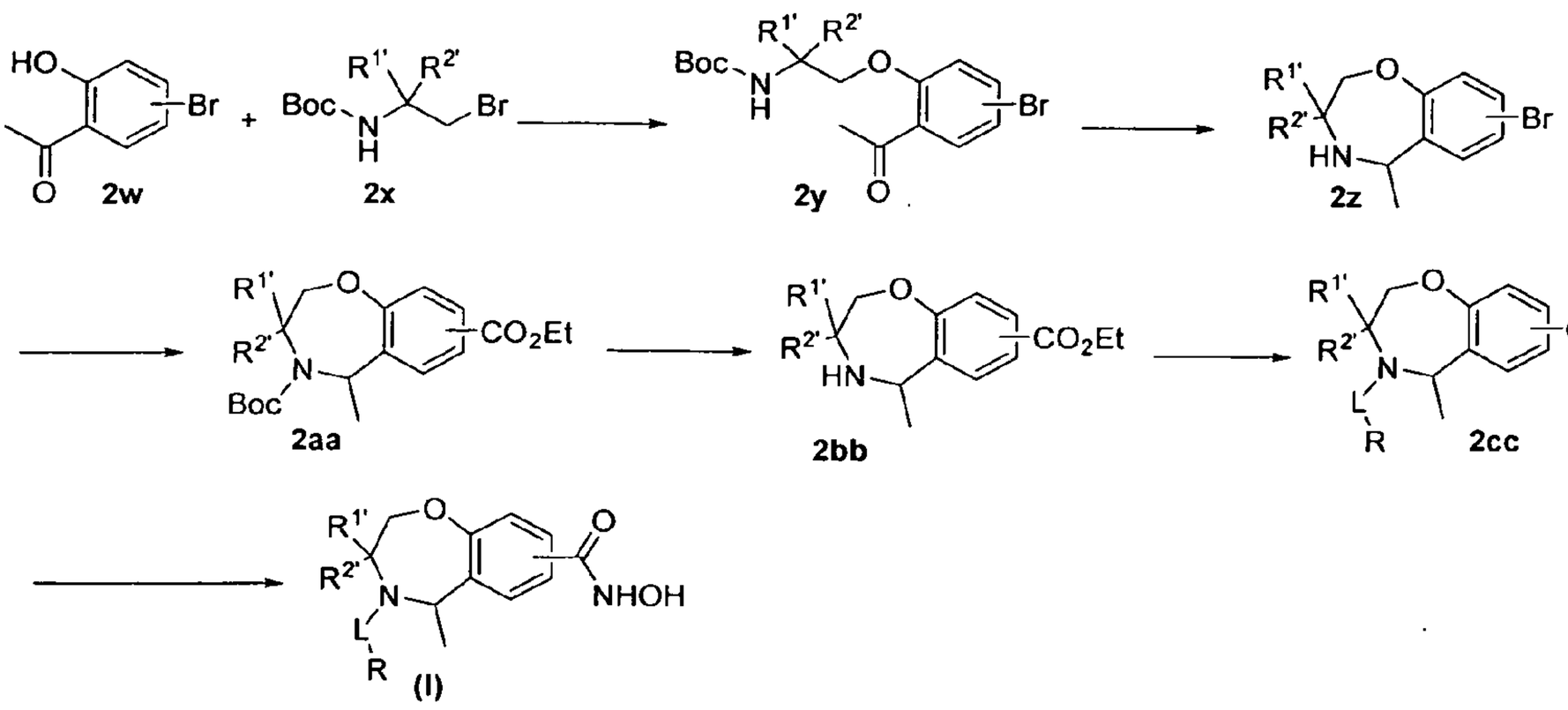


其中 L、R、$R^{1'}$及 $R^{2'}$如式（I）中所定義。

[0148] 藉由使用中間物 2r、2s、2t、2u 及 2v 製備目標式（I）分子之通用方法概述於通用流程 4 中。可藉由

在溶劑（例如四氫呋喃（THF）、二氯甲烷（DCM））中，使用光延試劑（Mitsunobu reagent）（例如偶氮二甲酸二乙酯（DEAD）或偶氮二甲酸二異丙酯（DIAD））及三苯基膦，用苯酚 2r 使 2s 烷基化來獲得中間物 2t。在溶劑（例如二氯甲烷（DCM））中，使用強酸（諸如三氟乙酸（TFA））使中間物 2t 脫除保護基；隨後在鹼（例如三乙胺（Et_3N））存在下及視情況在溶劑（例如 THF、MeOH 等）中，在高溫下環化提供中間物 2u。在鹼（例如氫化鈉（NaH））存在下及視情況在高溫下用醯基鹵醯化中間物 2u 提供中間物 2v。替代地，在標準偶合條件下使用偶合試劑（例如 1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽（HATU）或 O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-鎓-六氟磷酸鹽（HBTU））及鹼（例如三乙胺或 N,N-二異丙基乙胺（DIPEA））在溶劑（例如二氯甲烷或 DMF）中偶合羧酸與中間物 2u 提供中間物 2v。中間物 2v 亦可藉由使 2u 與羧酸及活化劑（例如氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基嗎福啉鎓（DMTMM））在溶劑（例如二甲基甲醯胺（DMF））中反應獲得。用羥胺及鹼（例如氫氧化鈉水溶液（NaOH 水溶液））在溶劑（例如四氫呋喃（THF）及/或甲醇（MeOH））中處理中間物 2v 提供式（I）化合物。

流程 5.本發明中描述之對掌性化合物之通用合成。



其中 L、R、$R^{1'}$及 $R^{2'}$如式（I）中所定義。

[0149] 藉由使用中間物 2w、2x、2y、2z、2aa、2bb 及 2cc 製備目標式（I）分子之通用方法概述於通用流程 5 中。在溶劑（例如 MeCN、THF 等）中，使用碘化鉀（KI）及鹼（例如碳酸鉀（K_2CO_3）），用中間物 2x 使苯酚 2w 烷基化提供中間物 2y。在溶劑（例如二氯甲烷（DCM））中，使用強酸（諸如三氟乙酸（TFA））使中間物 2y 脫除保護基；隨後在溶劑（例如 THF、MeOH 等）中，在硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉存在下，經由分子內還原胺化而環化提供中間物 2z。用典型酸不穩定保護基（例如第三丁氧基羰基（Boc））使用烷基氯化物及視情況存在之 4-DMAP 在溶劑（例如 DCM 或四氫呋喃（THF））中保護中間物 2z 中之胺基，隨後在金屬催化劑（例如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)）及一氧化碳（CO）氣體存在下在溶劑（例如 DCM）中羰基化提供中間物 2aa。在溶劑（例如二氯甲烷（DCM））中，

使用強酸（諸如三氟乙酸（TFA））使中間物 2aa 脫除保護基提供中間物 2bb。在鹼（例如氫化鈉（NaH））存在下及視情況在高溫下用醯基鹵醯化中間物 2bb 提供中間物 2cc。替代地，在標準偶合條件下使用偶合試劑（例如 1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽（HATU）或 O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-鎓-六氟磷酸鹽（HBTU））及鹼（例如三乙胺或 N,N-二異丙基乙胺（DIPEA））在溶劑（例如二氯甲烷或 DMF）中偶合羧酸與中間物 2bb 提供中間物 2cc。中間物 2cc 亦可藉由使 2bb 與羧酸及活化劑（例如氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基嗎福啉鎓（DMTMM））在溶劑（例如二甲基甲醯胺（DMF））中反應獲得。用羥胺及鹼（例如氫氧化鈉水溶液（NaOH 水溶液））在溶劑（例如四氫呋喃（THF）及/或甲醇（MeOH））中處理中間物 2cc 提供式（I）化合物。

使用所揭示化合物之方法

[0150] 本發明之另一態樣係關於一種治療有需要之個體的與 HDAC（例如 HDAC6）調節相關之疾病之方法。所述方法涉及向需要與 HDAC（例如 HDAC6）調節相關之疾病或病症之治療的患者投與有效量之式 I 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。

[0151] 本發明之另一態樣係針對一種抑制 HDAC（例如 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。

[0152] 本發明係關於能夠調節 HDAC（例如 HDAC6）之活性（例如抑制）之組合物。本發明亦關於此類化合物之治療用途。

[0153] 本發明化合物之一種治療用途為治療增生性疾病或病症，諸如癌症。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性白血病）。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）及多發性骨髓瘤。

[0154] 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）癲癇症、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、由組織損傷所導致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。

[0155] 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）瑞特症候群（Rett syndrome）。

[0156] 本發明化合物之另一治療用途亦為治療發炎性疾病或病症。發炎可理解為宿主對初始損傷或感染之響應。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。

[0157] 本發明化合物之另一治療用途亦為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、脊椎性關節炎、牛皮癬性關節炎、多發性硬化、全身性紅斑性狼瘡症、發炎性腸病、移植物抗宿主疾病、移植排斥、纖維化疾病、克羅恩氏病（Crohn's Disease）、1 型糖尿病、濕疹及牛皮癬。

[0158] 本發明化合物之另一治療用途亦為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.舉例而言，細菌感染可能由大腸桿菌導致。

[0159] 本發明化合物之又另一治療用途亦為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。代謝病症可包含（但不限於）代謝症候群、糖尿病、肥胖、高血壓及心臟衰竭。

[0160] 本發明化合物之又另一治療用途亦為治療血液學病症。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、淋巴瘤及白血病。

[0161] 本發明化合物之又另一治療用途亦為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）心血管應激、壓力超負荷、慢性缺血、梗塞-再灌注損傷、高血壓、動脈粥樣硬化、外周動脈疾病及心臟衰竭。

[0162] 本發明之另一態樣係關於一種式（I）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，其用於治療或預防與 HDAC6 調節相關之疾病。在一些實施例中，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。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。

[0163] 在另一態樣中，本發明係關於一種式（I）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，其用於製造供治療或預防與 HDAC6 調節相關之疾病用之藥物。在一些實施例中，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。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。

[0164] 在一些實施例中，所述癌症為皮膚 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。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，所述神經發育性病症為瑞特症候群。在其他實施例中，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、發炎性腸病、移植物抗宿主疾病、移植排斥或纖維化疾病。

[0165] 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。

[0166] 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。

[0167] 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。

[0168] 說明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，諸如 a）稀釋劑，例如純化水、三酸甘油酯油（諸如氫化或部分氫化植物油或其混合物、玉米油、橄欖油、向日葵油、紅花油、魚油（諸如 EPA 或 DHA）或其酯或三酸甘油酯或其混合物）、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；亦用於錠劑；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（例如葡萄糖或 β-乳糖）、玉米甜味劑、天然及合成膠（例如阿拉伯膠、黃蓍或海藻酸鈉）、蠟及/或聚乙烯吡咯啶酮（若需要）；d）崩解劑，例如澱粉、瓊脂、甲基纖維素、膨潤土、三仙膠、海藻酸或其鈉鹽或起泡混合物；e）吸附劑、著色劑、調味劑及甜味劑；f）乳化劑或分散劑，諸如吐溫（Tween）80、拉布拉索爾（Labrasol）、HPMC、DOSS、己醯基（caproyl）909、拉布拉菲科（labrafac）、拉布拉菲爾（labrafil）、珀塞爾（peceol）、二乙二醇單乙醚、卡普穆爾（capmul）MCM、卡普穆爾 PG-12、卡普泰克斯（captex）355、月桂酸聚乙二醇甘油酯、維生素 E TGPS 或其他可接受之乳化劑；及/或 g）增強化合物之吸收之試劑，諸如環糊精、羥丙基-環糊精、PEG400、PEG200。

[0169] 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質之蛋白質可用以溶解所揭示化合物。

[0170] 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。

[0171] 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水溶液水合成封裝藥物之形式脂質層，如美國專利第 5,262,564 號中所描述。

[0172] 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、聚羥丙基甲基丙烯醯胺-酚、聚羥乙基天冬胺醯基醯胺酚或聚氧化乙烯聚離胺酸。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，所揭示化合物並不共價結合至聚合物，例如聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯。

[0173] 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。可注射劑可以習知形式製備，呈液體溶液或懸浮液或適用於在注射前溶解於液體中之固體形式。

[0174] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包括式 I 化合物及醫藥學上可接受之載劑。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。

[0175] 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。

[0176] 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預防、對抗或阻止病狀進展所需之藥物的有效量。

[0177] 當用於所指示之作用時，所揭示化合物之有效劑量如治療病狀所需在約 0.5 mg 至約 5000 mg 所揭示化合物範圍內。活體內或活體外用途之組合物可含有約

0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500 或 5000 mg 所揭示化合物，或在劑量清單中之一個量至另一量範圍內。在一個實施例中，組合物呈可劃分之錠劑形式。

[0178] 在不希望受任何特定理論束縛之情況下，本發明化合物可經由結合至化合物芳環之羥肟酸藉由與蛋白質活性位點中之鋅（Zn^{2+}）離子相互作用來抑制 HDAC（諸如 HDAC6）。結合可防止鋅離子與其天然基質相互作用，因此抑制酶。

實例

[0179] 藉由以下實例及合成實例進一步說明本發明，其不應理解為在範疇或精神方面將本發明限於本文所描述之特定程序。應理解，提供所述實例以說明某些實施例，且不意欲從而限制本發明之範疇。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。

[0180] 與其他 HDAC 酶（例如 HDAC6）抑制劑相比，本發明包含多種獨特特徵及優勢。舉例而言，本發明之特徵在於一類獨特的式 I 小分子治療劑。所述化合物藉由使用 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。

[0181] 以下實例中及本文中他處所用之定義為：

Boc：	第三丁氧基羰基
BOP：	(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)鏻六氟磷酸鹽
CCl_4：	四氯化碳
$CDCl_3$：	氘化氯仿
CH_2Cl_2：	氯化甲烷，二氯甲烷
CO（g）：	一氧化碳氣體
Cs_2CO_3：	碳酸銫
CuI：	碘化銅(I)
DIEA：	二異丙基乙胺
DMA：	二甲基乙醯胺
DMC：	2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎓氯化物
DMF：	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO：	二甲亞碸
DMTMM：	氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基嗎福啉鎓
Et_3N：	三乙胺
Et_2O：	乙醚
EtOAc：	乙酸乙酯
h：	小時
H_2O：	水
HATU：	1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-

三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽

HBTU： N,N,N′,N′-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)鎓六氟磷酸鹽

HCl： 鹽酸

H_4NHCO_3： 碳酸氫銨

Johnphos： (2-聯苯)二-第三丁基膦

K_2CO_3： 碳酸鉀

m-CPBA： 3-氯過苯甲酸

MeCN： 乙腈

MeOH： 甲醇

$MgSO_4$： 硫酸鎂

min： 分鐘

$Na(CN)BH_3$： 氰基硼氫化鈉

Na_2SO_4： 硫酸鈉

$NaHCO_3$： 碳酸氫鈉

$NaHSO_4$： 硫酸氫鈉

NaOH： 氫氧化鈉

NBS： N-溴代丁二醯亞胺

NH_2OH： 羥胺

NH_4Cl： 氯化銨

NH_4HCO_3： 碳酸氫銨

$Pd(dppf)Cl_2$： [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)

$Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$：[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)

石油醚(pet. ether)：石油醚（petroleum ether）

t-BuOK：第三丁醇鉀

prep-HPLC：製備型高壓液相層析

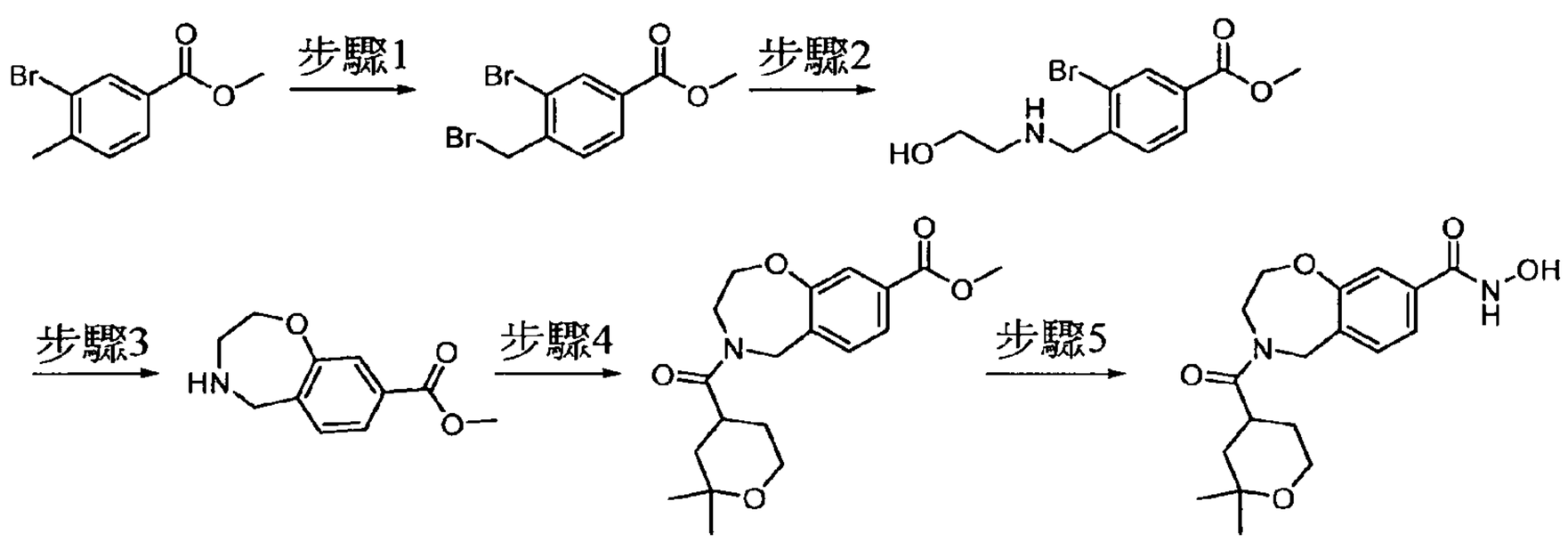
prep-SFC：製備型超臨界流體層析

prep-TLC：製備型薄層層析

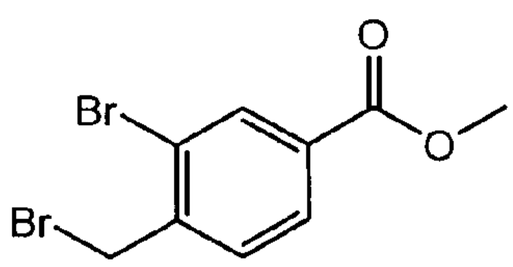
TFA：三氟乙酸

THF：四氫呋喃

實例 1-製備 4-[(2,2-二甲基噁烷-4-基)羰基]-N-羥基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呯-8-甲醯胺

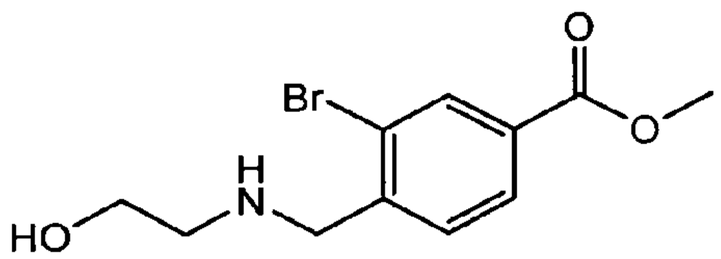


步驟 1：3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯



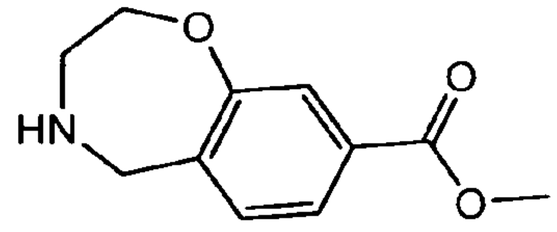
[0182] 將 3-溴-4-甲基苯甲酸甲酯（25 g，109.14 mmol，1 當量）、NBS（21.5 g，120.80 mmol，1.11 當量）、過氧化苯甲醯（146 mg，0.57 mmol，0.01 當量）及 CCl_4（120 mL)置於 250 mL 圓底燒瓶中。在油浴中在 85℃下攪拌所得溶液隔夜。冷卻所得混合物且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:10）純化殘餘物得到呈白色固體（20 g）且不經進一步純化即使用之標題化合物。

步驟 2：3-溴-4-((2-羥基乙基胺基)甲基)苯甲酸甲酯



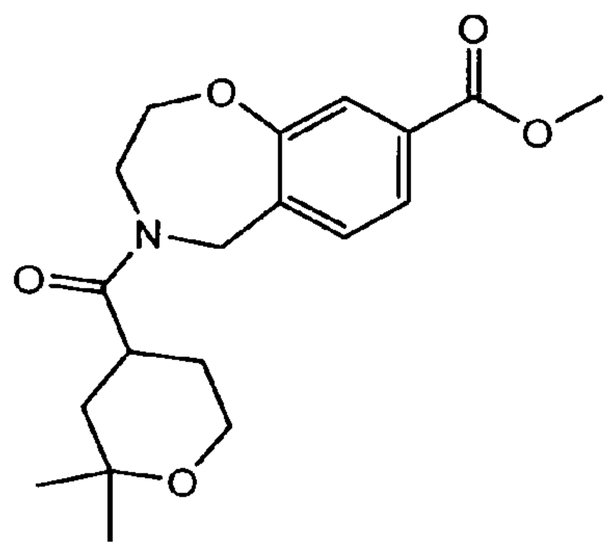
[0183] 將 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯（20 g，64.94 mmol，1 當量）、碳酸鉀（26.9 g，194.63 mmol，3 當量）、MeCN（100 mL）及 2-胺基乙-1-醇（4.76 g，77.93 mmol，1.20 當量）置於 250 mL 圓底燒瓶中。在-5℃下攪拌所得溶液 2 h。在真空下濃縮所得混合物，用水（50 mL）及 EtOAc（50 mL）洗滌。在真空下濃縮有機層且置於 250 mL 圓底燒瓶中。（$MeOH/CH_2Cl_2$，1:20）得到呈淡黃色油狀之標題化合物（16 g，56%產率，歷經 2 個步驟）。MS: (ES, *m/z*): 288 $[M+H]^+$。

步驟 3：2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



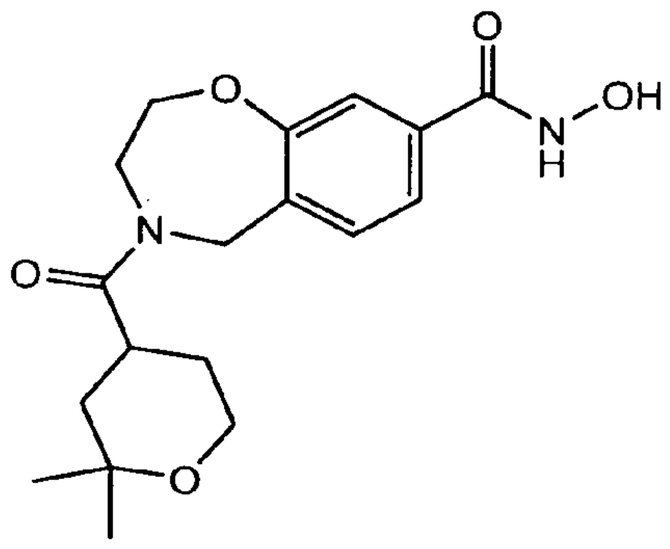
[0184] 將 3-溴-4-[[(2-羥乙基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯（7 g，24.29 mmol，1 當量）、碳酸鉀（6.6 g，47.75 mmol，1.97 當量）、CuI（912 mg，4.79 mmol，0.20 當量）及異丙醇（100 mL）置於 250 mL 圓底燒瓶中。在油浴中在 110℃下攪拌所得溶液隔夜。冷卻溶液且過濾出固體。在真空下濃縮濾液且藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:1）純化得到呈黃色油狀之標題化合物（3 g，60%產率）。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm): 7.70-7.68 (t, 2H), 7.26-7.22 (t, 1H), 4.13-4.09 (t, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.30-3.28 (t, 2H). MS: (ES, *m/z*): 208 $[M+H]^+$。

步驟 4：4-[(2,2-二甲基噁烷-4-基)羰基]-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲酸甲酯



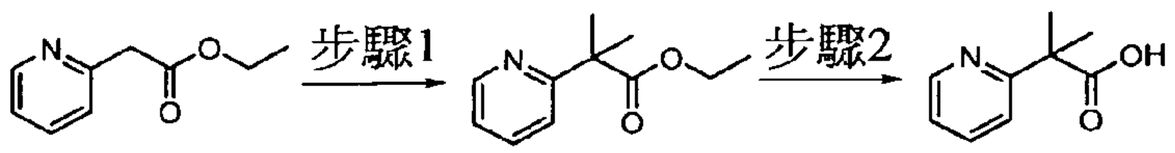
[0185] 將 2,2-二甲基噁烷-4-甲酸（31 mg，0.19596 mmol，1 當量）、2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呯-8-甲酸甲酯（40 mg，0.19303 mmol，1 當量）、BOP（130 mg，0.29647 mmol，1.50 當量）、Et_3N（30 mg，0.29647 mmol，1.50 當量）及 DMF（5 mL）置於 25 mL 圓底燒瓶中。在油浴中在 45℃下攪拌所得混合物 4 h。用水/冰浴冷卻反應混合物至 10℃。藉由添加飽和 NH_4Cl/H_2O 淬滅反應物。所得溶液用 EtOAc（3 × 30 mL）萃取且經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾出固體且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:5）純化殘餘物得到呈黃色油狀之標題化合物（60 mg）。MS: (ES, *m/z*): 348 $[M+H]^+$。

步驟 5：4-[(2,2-二甲基噁烷-4-基)羰基]-N-羥基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呯-8-甲醯胺

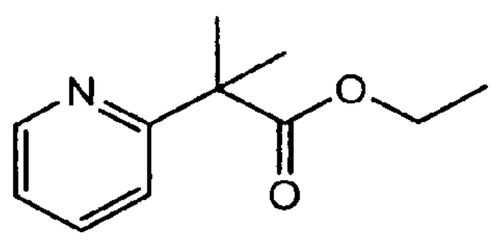


[0186] 將 4-[(2,2-二甲基噁烷-4-基)羰基]-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲酸甲酯（60 mg，0.17 mmol，1 當量）、NH_2OH（於水中 50%，343 mg，30 當量）、1 N NaOH 水溶液（0.346 mL，2 當量）及 MeOH/THF（1:4，2 mL）置於 10 mL 圓底燒瓶中。在 25℃下攪拌所得溶液 2 h。用 HCl（3N）將溶液之 pH 值調節至 6。藉由製備型 HPLC（管柱：XBridge RP C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/10 mmol HN_4HCO_3；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：5% B 至 47% B，在 7 min 內；偵測器，UV 254 nm）純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物（32 mg，53%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.18 (s, 1H), 7.37-7.49 (m, 1H), 7.30-7.32 (t, 2H), 4.68-4.89 (m, 1H), 4.59-4.61 (d, 1H), 4.20-4.24 (t, 1H), 4-4.05 (m, 1H), 3.92-3.94 (d, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.57-3.59 (t, 2H), 3-3.13 (t, 1H), 1.26-1.44 (m, 4H), 1.18-1.19 (d, 3H), 1.04-1.12 (t, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 349 $[M+H]^+$。

實例 2-製備 2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙酸

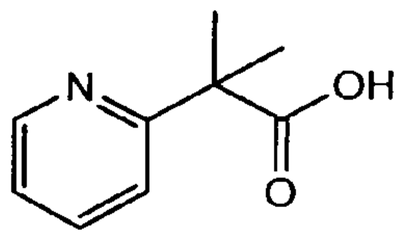


步驟 1：2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙酸乙酯



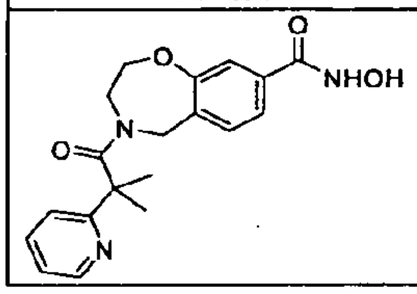
[0187] 將 2-(吡啶-2-基)乙酸乙酯（500 mg，3.03 mmol，1 當量）、THF（10 mL）及 t-BuOK（7.5 mL，2.50 當量，1 M）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 40 mL 瓶中。在 20℃下攪拌所得混合物 1 h。此隨後為在攪拌下在 0℃下歷經 10 min 逐滴添加碘甲烷（3.4 g，23.95 mmol，8 當量）。使混合物在 20℃下反應額外 3 h。隨後藉由添加水（20 mL）淬滅反應物。用 EtOAc（3 × 20 mL）萃取所得溶液，用鹽水（2 × 20 mL）洗滌且經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾出固體。在真空下濃縮濾液得到呈黃色油狀之標題化合物（500 mg，85%產率）。MS: (ES, *m/z*): 194 $[M+H]^+$。

步驟 2：甲基-2-(吡啶-2-基)丙酸

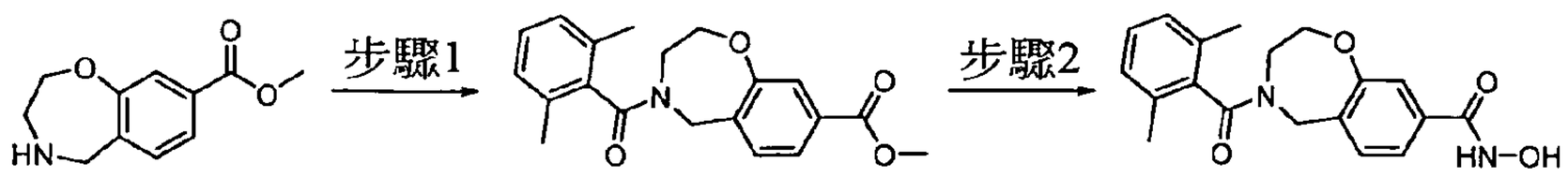


[0188] 將 2-甲基-2-(吡啶-2-基）丙酸甲酯（4 g，22.32 mmol，1 當量）、MeOH（50 mL）、水（15 mL）及 NaOH（4.1 g，102.50 mmol，5 當量）置於 100 mL 圓底燒瓶中。在 20℃下攪拌所得溶液 6 h。在真空下濃縮反應混合物。用 2 N HCl 將溶液之 pH 值調節至 2。用 EtOAc（3 × 50 mL）萃取所得溶液，用鹽水（2 × 50 mL）洗滌且經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾出固體。在真空下濃縮濾液得到呈淡棕色固體之標題化合物，其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 166 $[M+H]^+$。

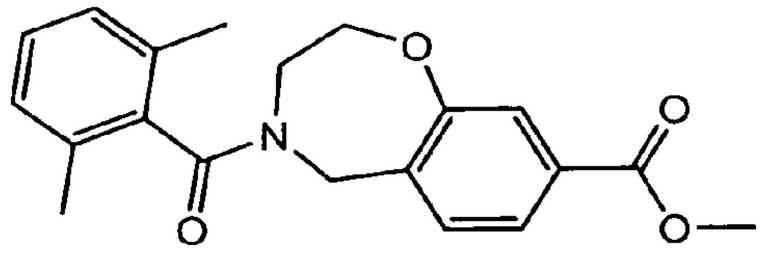
表 1：根據實例 1 及 2 之方法製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（300 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 356 $[M+H]^+$	11.13-11.20 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27 (m, 5H), 4.24 (s, 2H), 3.27-3.34 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 1.66 (s, 6H)

實例 3-製備 4-[(2,6-二甲基苯基)羰基]-N-羥基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺

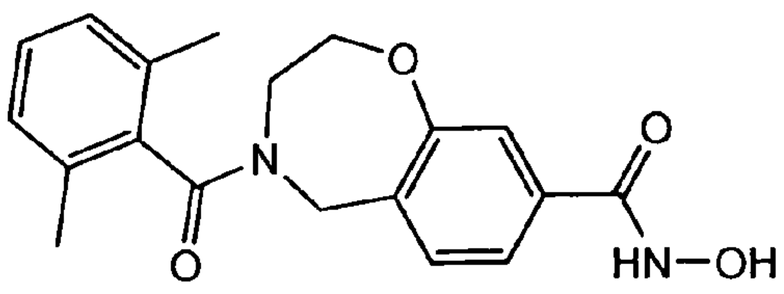


步驟 1：4-[(2,6-二甲基苯基)羰基]-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呯-8-甲酸酯



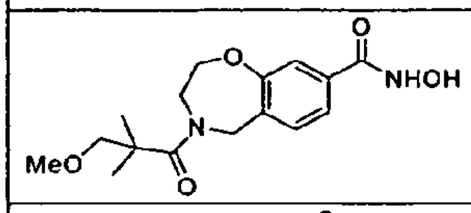
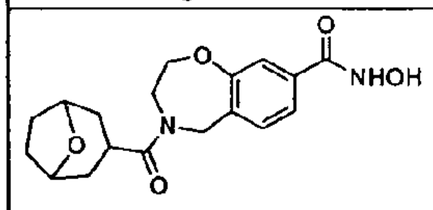
[0189] 將 2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呯-8-甲酸甲酯（72.45 mg，0.35 mmol，1 當量）及 CH_2Cl_2（8 mL）置於 25 mL 圓底燒瓶中。此隨後為在 0℃下添加 DIEA（124.24 mg，0.96 mmol，2 當量）及 DMC（97.98 mg，1.20 當量）。在室溫下攪拌混合物 5 min。在攪拌下向混合物中逐滴添加 2,6-二甲基苯甲酸（100 mg，0.67 mmol，1 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 8 h。隨後藉由添加水（2 mL）淬滅反應物。用 CH_2Cl_2（3 × 10 mL）萃取所得溶液，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:1）純化殘餘物得到呈淡黃色油狀之標題化合物（86 mg，72%產率）。MS: (ES, *m/z*): 340 $[M+H]^+$。

步驟 2：4-[(2,6-二甲基苯基)羰基]-N-羥基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呯-8-甲醯胺

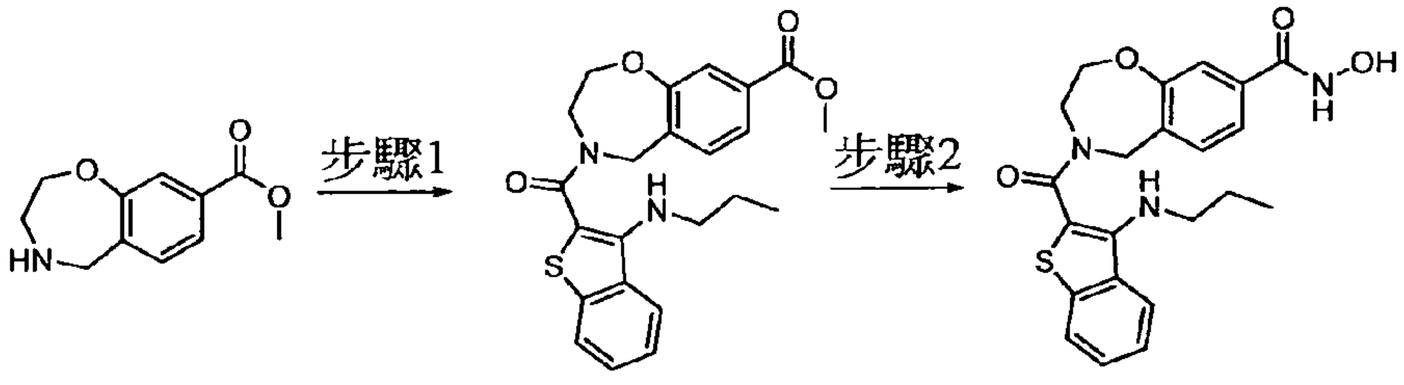


[0190] 將 4-[(2,6-二甲基苯基)羰基]-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲酸甲酯（86 mg，0.25 mmol，1 當量）、MeOH/THF（1:4，1.5 mL）、NH_2OH（於水中50%，418 mg，12.68 mmol，50 當量）、1 N NaOH 水溶液（0.51 mL，2 當量）置於 25 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 1 h。用水/冰浴冷卻反應混合物至 0℃。用 HCl（6N）將溶液之 pH 值調節至 6。藉由製備型 HPLC（管柱：HSS C18 OBD，1.8 μm，2.1 × 50 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN/0.05% TFA；流動速率：0.7 mL/min；梯度：5% B 至 95% B，在 2 min 內，保持 0.6 min；偵測器，UV 254 nm）純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物（36 mg，31%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.21 (s, 1H), 7.05-7.42 (m, 5H), 4.89 (s, 1H), 3.95-4.31 (m, 4H), 3.47-3.49 (m, 1H), 2.04 (s, 4H), 1.86 (s, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 341 $[M+H]^+$。

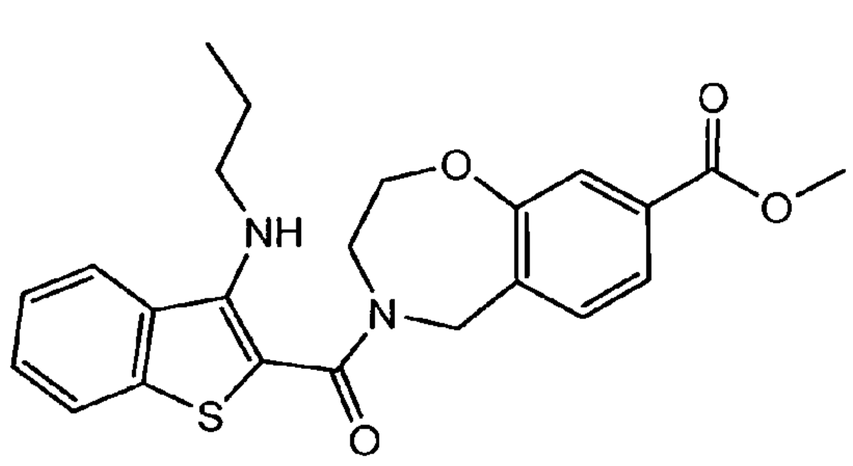
表 2：根據實例 3 之方法製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 323 $[M+H]^+$	11.17 (s, 1H), 7.28-7.39 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.17-4.20 (m, 2H), 3.96-3.97 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.14 (s, 6H)
	(ES, *m/z*): 347 $[M+H]^+$	11.17 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.21-7.48 (m, 3H), 4.78 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.11-4.26 (m, 4H), 3.84-3.91 (m, 2H), 2.99-3.16 (m, 1H), 1.80-1.82 (m, 4H), 1.61-1.68 (m, 2H), 1.34-1.36 (m, 1H), 1.12-1.15 (m, 1H)

實例 4-製備 N-羥基-4-[[3-(丙胺基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基]-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呯-8-甲醯胺



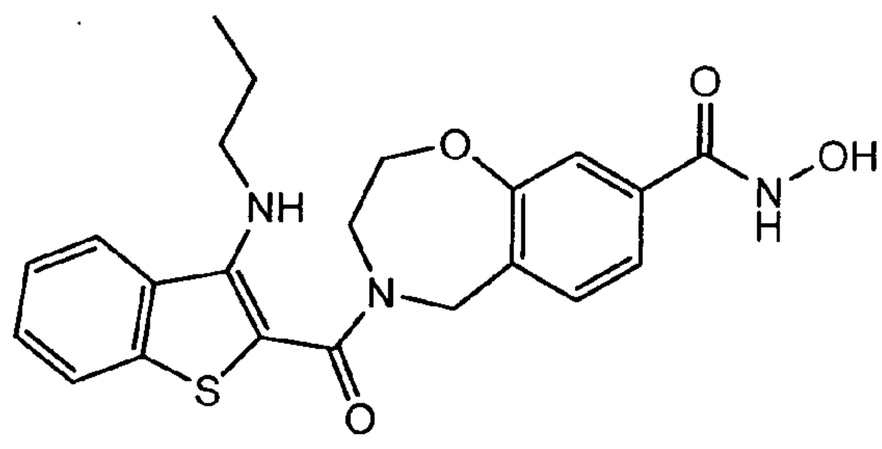
步驟 1：4-[[3-(丙胺基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基]-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呯-8-甲酸甲酯



[0191] 在室溫下攪拌 2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呯-8-甲酸甲酯（30 mg，0.14 mmol，1 當量）、3-(丙胺基)苯并[b]噻吩-2-甲酸鋰（36 mg，0.15 mmol，1 當量）、HATU（66 mg，0.17 mmol，1.20 當量）、DIEA（57 mg，0.44 mmol，3 當量）及 DMF（2 mL）之混合物 2 h。隨後藉由添加水（2 mL）淬滅反應物。用 CH_2Cl_2（5 × 5 mL）萃取所得溶液且用鹽水洗滌。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空下濃縮得到呈黃色油狀之標題化合物（15 mg，24%產率），其不經進一步純化即使用。MS:

(ES, *m/z*): 425 $[M+H]^+$。

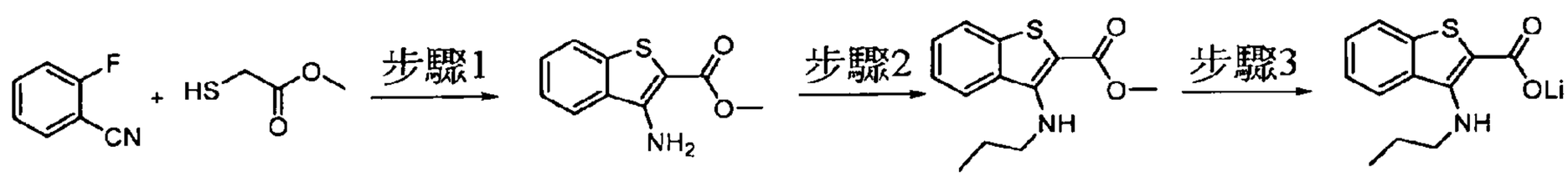
步驟 2：N-羥基-4-[[3-(丙胺基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基]-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呯-8-甲醯胺



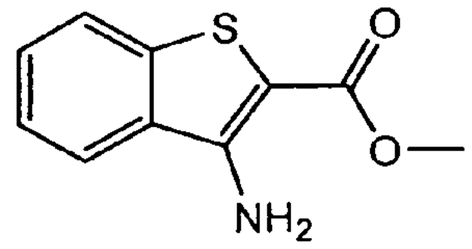
[0192] 將 4-[[3-(丙胺基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基]-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呯-8-甲酸甲酯（13 mg，0.03 mmol，1 當量）、MeOH/THF（1:4，0.5 mL）、1 N NaOH 水溶液（0.062 mL，2 當量）、NH_2OH（於水中 50%，243 mg，120 當量）置於 8 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 5 h。藉由製備型 HPLC（管柱：HSS C18 OBD，1.8 μm，2.1 × 50 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN/0.05% TFA；流動速率：0.7 mL/min；梯度：5% B 至 95% B，在 2 min 內，保持 0.6 min；偵測器，UV 254 nm）純化粗產物得到呈黃色固體之標題化合物（8 mg，48%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.20 (s, 1H), 8.05-8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80-7.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34-7.47 (m, 4H), 7.12-7.15 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.93 (s, 1H), 2.85-2.88 (t,

J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 14.4 Hz, 2H), 1.35-1.44 (m, 2H), 0.64-0.67 (t, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 14.4 Hz, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 426 $[M+H]^+$。

實例 5-製備 3-(丙胺基)苯并[b]噻吩-2-甲酸鋰

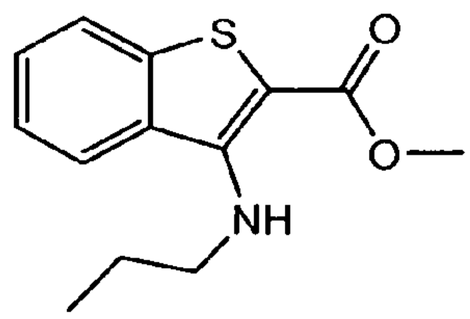


步驟 1：3-胺基-1-苯并噻吩-2-甲酸甲酯



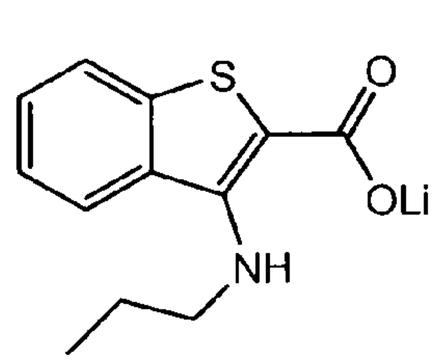
[0193] 將 2-氟苯甲腈（10 g，82.57 mmol，1 當量）、2-磺醯基乙酸甲酯（17.5 g，164.87 mmol，2 當量）於 DMF（30 mL）中之溶液置於 250 mL 圓底燒瓶中。此隨後為在攪拌下在 0℃下逐滴添加 t-BuOK（18.51 g，164.96 mmol，2 當量）於 DMF（50 mL）中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物 1 h 且傾入水/冰中。藉由過濾收集固體且乾燥得到呈黃色固體之標題化合物（13.5 g），其在無任何純化之情況下使用。MS: (ES, *m/z*): 208 $[M+H]^+$。

步驟 2：3-(丙胺基)-1-苯并噻吩-2-甲酸甲酯



[0194] 將 3-胺基-1-苯并噻吩-2-甲酸甲酯（1 g，4.83 mmol，1 當量）、DMF（10 mL）、氫化鈉（193 mg，8.04 mmol，1 當量）置於 25 mL 圓底燒瓶中，在攪拌 0.5 h 之後，添加 1-碘丙烷（740 mg，4.35 mmol，0.90 當量）。在室溫下攪拌所得混合物 2 天。隨後藉由添加水（10 mL）淬滅反應物。所得溶液用 CH_2Cl_2（5 × 20 mL）萃取，用鹽水（3 × 20 mL）洗滌且經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾出固體。在真空下濃縮濾液。藉由矽膠層析法（梯度 0-20% EtOAc/石油醚）純化粗產物得到呈黃色固體之標題化合物（0.8 g，66%產率）。MS: (ES, *m/z*): 250 $[M+H]^+$。

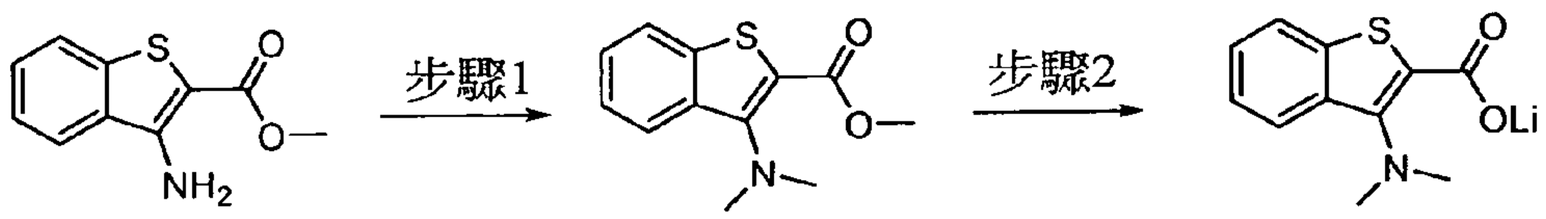
步驟 3：3-(丙胺基)苯并[b]噻吩-2-甲酸鋰



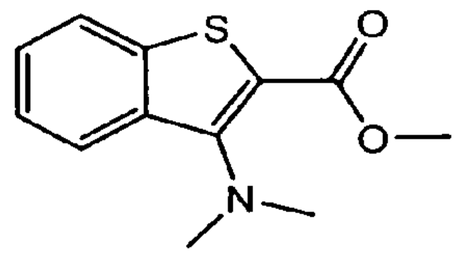
[0195] 將 3-(丙胺基)-1-苯并噻吩-2-甲酸甲酯（200

mg，0.80 mmol，1 當量）、MeOH/H_2O（10 mL，1:1）及氫氧化鋰（193 mg，8.06 mmol，10 當量）置於 100 mL 圓底燒瓶中。在油浴中在 70℃下攪拌所得溶液 3 h。在真空下濃縮反應混合物得到呈黃色固體之標題化合物（0.39 g），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 236 [M-Li+H]$^+$。

實例 6-製備 3-(二甲胺基)苯并[b]噻吩-2-甲酸鋰



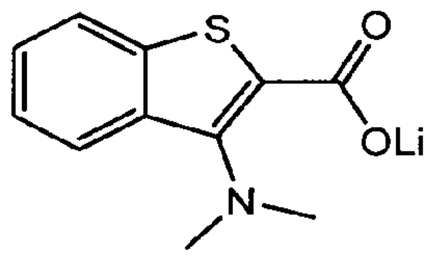
步驟 1：3-(二甲胺基)-1-苯并噻吩-2-甲酸甲酯



[0196] 將 3-胺基-1-苯并噻吩-2-甲酸甲酯（400 mg，1.93 mmol，1 當量）、DMF（5 mL）、氫化鈉（77 mg，1.93 mmol，2 當量，60%）及碘甲烷（0.8 mL）置於 20 mL 密封管中。在微波反應器中在 150℃下攪拌所得溶液 15 min。隨後藉由添加水（10 mL）淬滅反應物。用 CH_2Cl_2（3 × 5 mL）萃取所得溶液且經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾出固體。在真空下濃縮濾液且藉由矽膠層析法

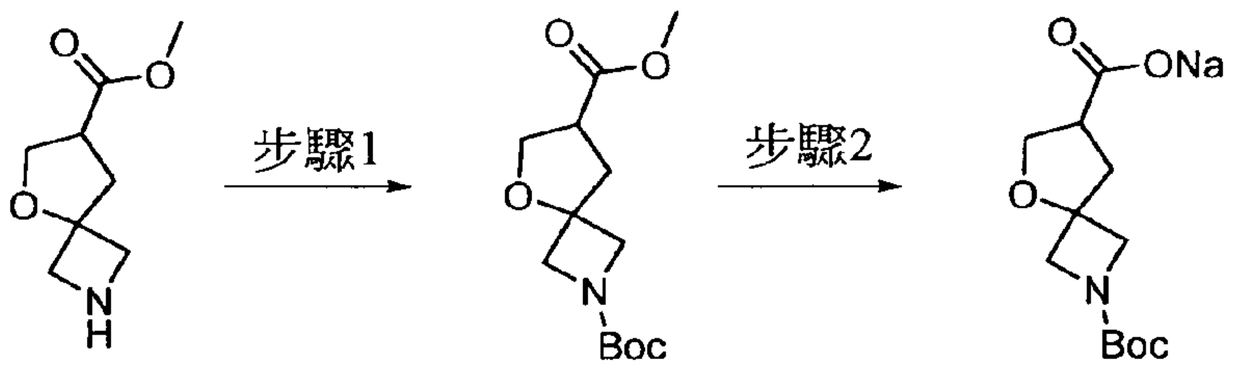
（EtOAc/石油醚，1:1）純化得到呈黃色油狀之標題化合物（0.13 g，29%產率）。MS: (ES, *m/z*): 236 $[M+H]^+$。

步驟 2：3-(二甲胺基)苯并[b]噻吩-2-甲酸鋰



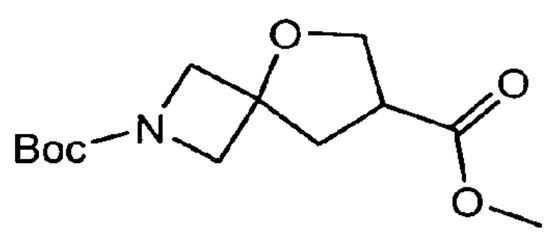
[0197] 將 3-(二甲胺基)-1-苯并噻吩-2-甲酸甲酯（130 mg，0.55 mmol，1 當量）、LiOH（130 mg，5.43 mmol，10 當量）及 MeOH/H_2O（5 mL/2 mL）置於 25 mL 圓底燒瓶中。在油浴中在 70℃下攪拌混合物 5 h。在真空下濃縮反應混合物得到呈黃色固體之標題化合物（0.1 g），其不經純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 222 $[M-Li+H]^+$。

實例 7-製備 2-[(第三丁氧基)羰基]-5-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-7-甲酸鈉



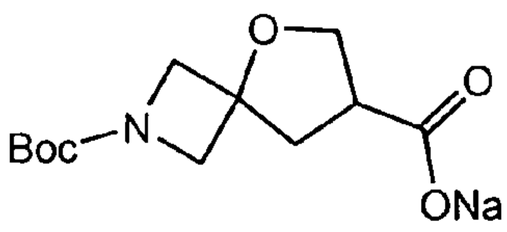
步驟 1：5-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-2,7-二甲酸 2-第三

丁酯 7-甲酯



[0198] 將 5-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-7-甲酸甲酯（248 mg，1.45 mmol，1 當量）、Et_3N（439.44 mg，4.34 mmol，3 當量）、二甲酸二第三丁酯（316.2 mg，3.17 mmol，1 當量）及 CH_2Cl_2（5 mL）置於 25 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜且隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（$MeOH/CH_2Cl_2$，1:20）純化殘餘物得到呈淡黃色固體之標題化合物（205 mg，52%產率）。MS: (ES, *m/z*): 216 $[M+H]^+$。

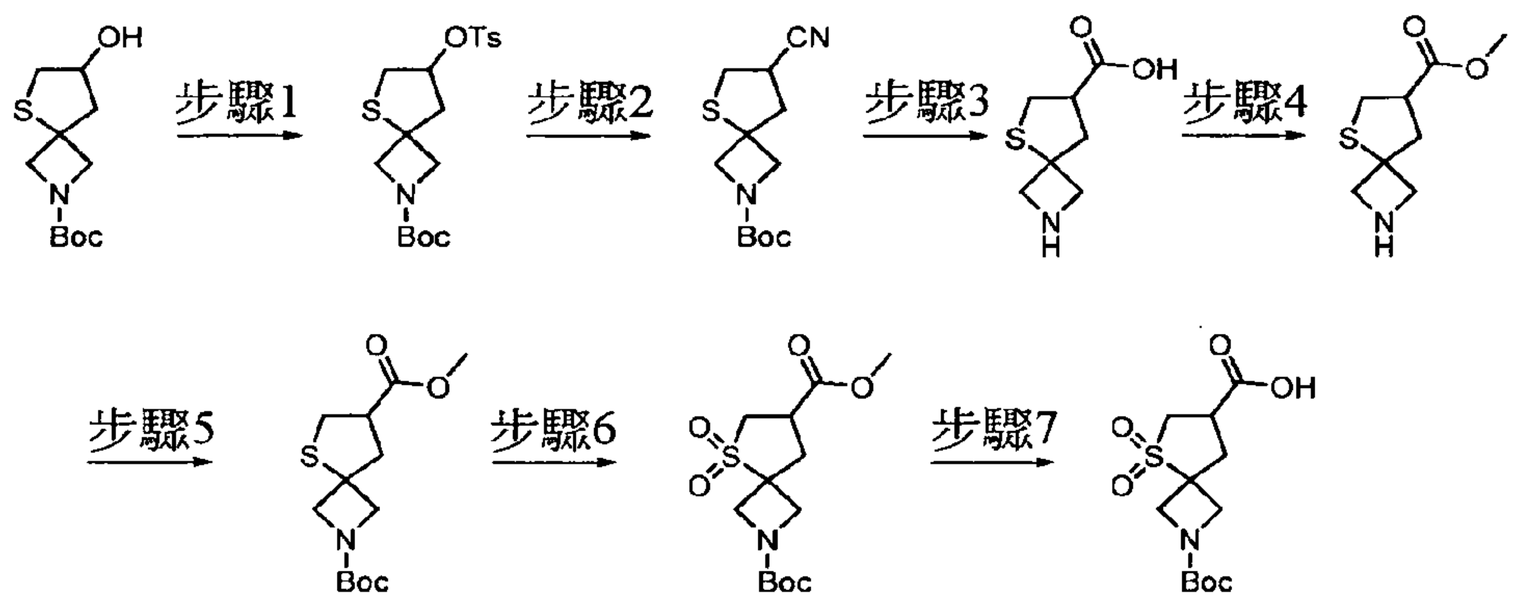
步驟 2：2-[(第三丁氧基)羰基]-5-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-7-甲酸鈉



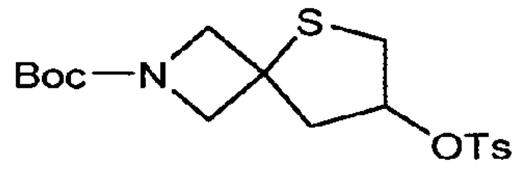
[0199] 將 5-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-2,7-二甲酸 2-第三丁酯 7-甲酯（100 mg，0.37 mmol，1 當量）、THF/H_2O（2 mL/2 mL）及 NaOH（0.74 mL，2 當量，1 N）置於 50 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。在真空下濃

縮反應混合物得到呈黃色固體之標題化合物（110 mg），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 258 [M+H-Na^+]$^+$。

實例 8-製備 2-(第三丁氧基羰基)-5-硫雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-7-甲酸 5,5-二氧化物



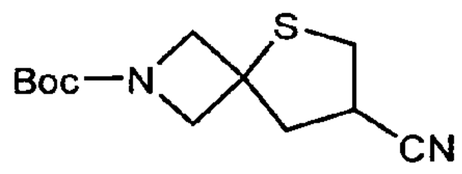
步驟 1：7-[[(4-甲基苯)磺醯基]氧基]-5-硫雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁酯



[0200] 將 7-羥基-5-硫雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁酯（8 g，32.61 mmol，1 當量）、間甲苯磺醯氯（6.8 g，35.67 mmol，1.10 當量）、CH_2Cl_2（100 mL）及4-二甲胺基吡啶（7.9 g，64.66 mmol，2 當量）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 250 mL 圓底燒瓶中。在 20℃下

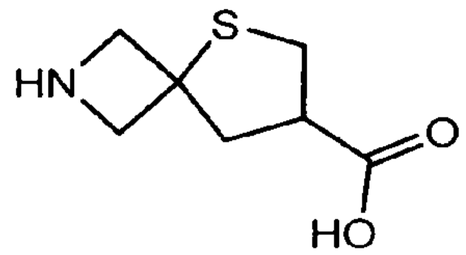
攪拌溶液 4 h。用 CH_2Cl_2（100 mL）稀釋溶液且用 0.5M HCl（2 × 50 mL）及鹽水（3 × 50 mL）洗滌。經無水 Na_2SO_4 乾燥混合物。過濾出固體。在真空下濃縮濾液得到呈黃色固體之標題化合物（8.5 g，65%產率），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 400 $[M+H]^+$。

步驟 2：7-氰基-5-硫雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁酯



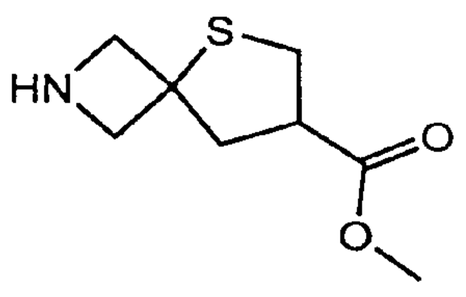
[0201] 將 7-[[(4-甲基苯)磺醯基]氧基]-5-硫雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁酯（8.5 g，21.28 mmol，1 當量）、DMSO（100 mL）及氰化鉀（2 g，30.71 mmol，1.50 當量）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 250 mL 圓底燒瓶中。在油浴中在 90℃下攪拌所得混合物 15 h。隨後藉由添加 200 mL 水/冰淬滅反應物。用 EtOAc（4 × 100 mL）萃取所得溶液，用鹽水（2 × 100 mL）洗滌且經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾出固體。在真空下濃縮濾液。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:5）純化殘餘物得到呈無色油狀之標題化合物（3 g，55%產率）。MS: (ES, *m/z*): 255 $[M+H]^+$。

步驟 3：5-硫雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-7-甲酸鹽酸鹽



[0202] 將 7-氰基-5-硫雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁酯（3 g，11.79 mmol，1 當量）及濃 HCl（30 mL）置於 50 mL 圓底燒瓶中。在油浴中在 60℃下攪拌上述溶液 12 h。在真空下濃縮所得混合物得到呈淡黃色油狀之標題化合物（2.8 g），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 174 $[M+H]^+$。

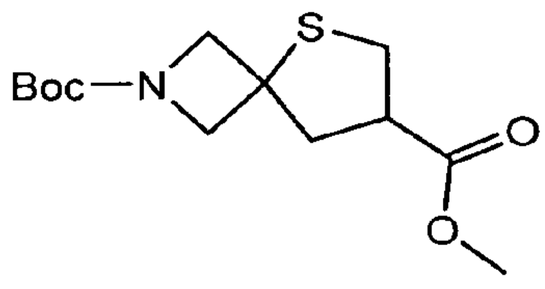
步驟 4：5-硫雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-7-甲酸甲酯鹽酸鹽



[0203] 將 MeOH（50 mL）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 100 mL 圓底燒瓶中。此隨後為在攪拌下在 0℃下歷經 10 min 逐滴添加亞硫醯氯（2.37 g，20.08 mmol，1.50 當量）。在完成添加之後，在 20℃下再攪拌溶液 30 min。在 0℃下歷經 10 min 向此中逐滴添加 5-硫雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-7-甲酸鹽酸鹽（2.8 g，13.35 mmol，1 當量）於 MeOH（5 mL）中之溶液。在油浴中在 70℃下再攪拌

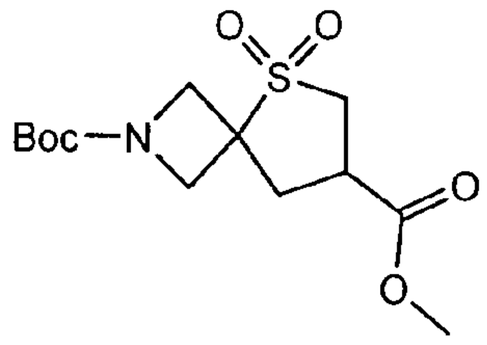
所得溶液 2 h。在真空下濃縮反應混合物得到呈黃色油狀之標題化合物（2.5 g，84%產率），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 188 $[M+H]^+$。

步驟 5：5-硫雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-2,7-二甲酸 2-第三丁酯 7-甲酯



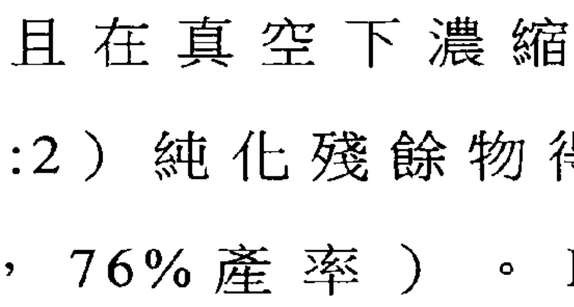
[0204] 將 5-硫雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-7-甲酸甲酯（2.5 g，13.35 mmol，1 當量）、二碳酸二第三丁酯（2.9 g，13.29 mmol，1.20 當量）、CH_2Cl_2（50 mL）及 Et_3N（3.4 g，33.60 mmol，3 當量）置於 100 mL 圓底燒瓶中。在 20℃下攪拌上述混合物 3 h 且隨後用 CH_2Cl_2（100 mL）稀釋。用鹽水（3 × 50 mL）洗滌混合物且經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾出固體且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，8:1）純化殘餘物得到呈白色固體之標題化合物（2.6 g，68%產率）。MS: (ES, *m/z*): 288 $[M+H]^+$。

步驟 6：5-硫雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-2,7-二甲酸 2-(第三丁酯)7-甲酯 5,5-二氧化物



[0205] 將 5-硫雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-2,7-二甲酸 2-第三丁酯 7-甲酯（2.6 g，9.05 mmol，1 當量）、CH_2Cl_2（50 mL）及 m-CPBA（4.6 g，26.66 mmol，3 當量）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 100 mL 圓底燒瓶中。在 20 ℃下攪拌所得溶液 4 h。用 CH_2Cl_2（100 mL）稀釋反應混合物，用 $NaHCO_3$ 飽和水溶液（50 mL）、$NaHSO_4$ 飽和水溶液（50 mL）及鹽水（2 × 50 mL）洗滌。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:2）純化殘餘物得到呈白色固體之標題化合物（2.2 g，76%產率）。MS: (ES, *m/z*): 320 $[M+H]^+$。

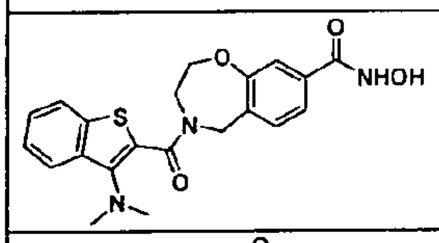
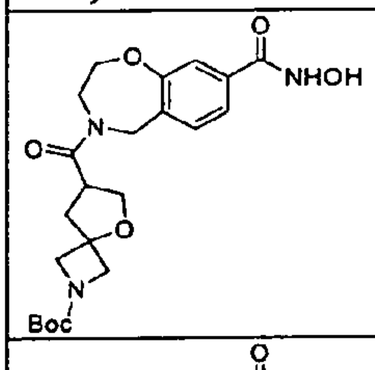
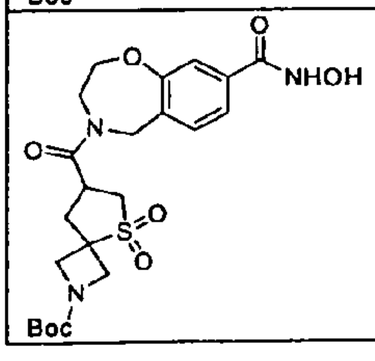
步驟 7：2-(第三丁氧基羰基)-5-硫雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-7-甲酸 5,5-二氧化物



[0206] 將 5-硫雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-2,7-二甲酸 2-

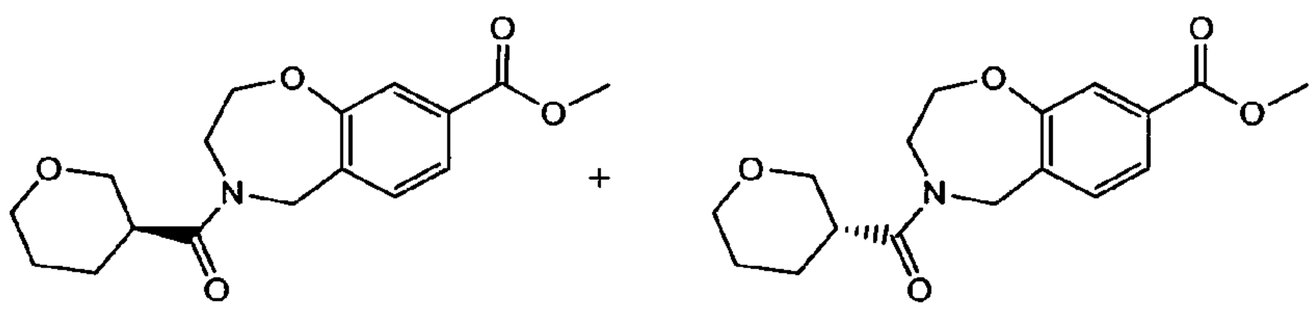
(第三丁酯)7-甲酯 5,5-二氧化物（500 mg，1.57 mmol，1當量）、THF/H_2O（10 mL，1:1）及 NaOH（125.4 mg，3.14 mmol，2 當量）置於 25 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 4 h。用 1 N HCl 將溶液之 pH 值調節至 6，隨後在真空下濃縮。用 CH_2Cl_2（3 × 10 mL）洗滌殘餘物，且在真空下濃縮有機層得到呈淡黃色固體之標題化合物（560 mg），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 206 $[M+H-Boc]^+$。

表 3：根據實例 4 至 8 之方法製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 412 $[M+H]^+$	11.18 (s, 1H), 7.90-7.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H) 7.88-7.89 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 5H), 4.83 (s,2H), 3.91-4.23 (m,4H), 2.67-2.77 (m, 6H)
	(ES, *m/z*): 447 $[M+H]^+$	11.17-11.19 (m, 1H), 8.40-9.35 (br, 1H), 7.30-7.54 (m, 3H), 4.60-4.73 (m, 2H), 3.44-4.17 (m, 11H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)
	(ES, *m/z*): 496 $[M+H]^+$	11.18-11.21 (m, 1H), 9.06 (br, 1H), 7.33-7.56 (m, 3H), 4.61-4.78 (m, 2H), 3.84-4.16 (m, 8H), 3.26-3.38 (m, 3H), 2.40-2.57 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)

實例 9-製備(S)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺及(R)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

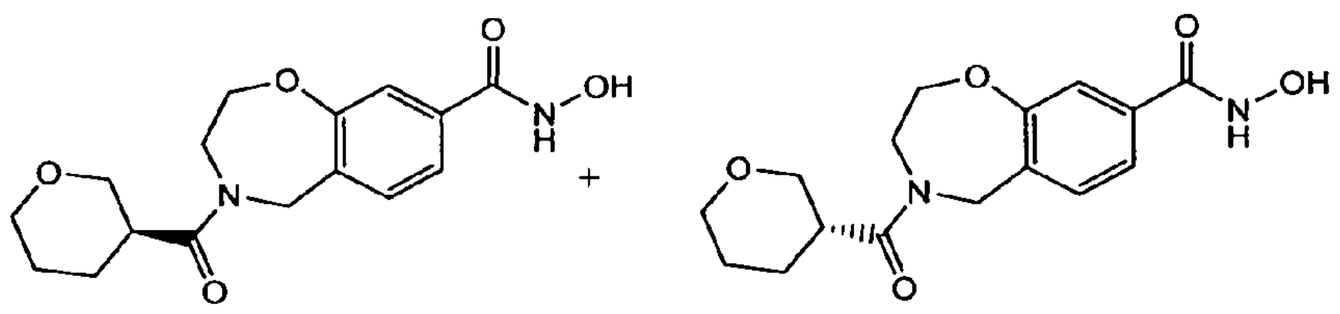
步驟 1：(S)-4-(四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯及(R)-4-(四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0207] 在室溫下攪拌 2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲酸甲酯（250 mg，1.21 mmol，1 當量）、四氫-2H-哌喃-3-甲酸（157 mg，1.21 mmol，1 當量）、DIEA（469 mg，3.63 mmol，3 當量）及 HATU（552 mg，1.45 mmol，1.2 當量）及於 DMF（4 mL）中之混合物隔夜。隨後藉由添加水（2 mL）淬滅反應物。用 CH_2Cl_2（3 × 10 mL）萃取所得溶液且用鹽水洗滌。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，且在真空下濃縮。藉由對掌性製備型 HPLC

（管柱：Chiralpak IA 2 × 25 cm，5 μm；移動相 A：己烷；移動相 B：EtOH；流動速率：20 mL/min；梯度：30% B 持續 26 min；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗外消旋混合物得到標題化合物之單一異構體。分離呈白色固體之第一溶離異構體（55 mg，14%產率）。MS: (ES, *m/z*): 320 $[M+H]^+$。分離呈白色固體之第二溶離異構體（55 mg，14%產率）。MS: (ES, *m/z*): 320 $[M+H]^+$。

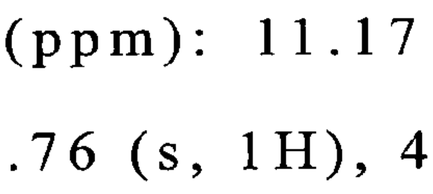
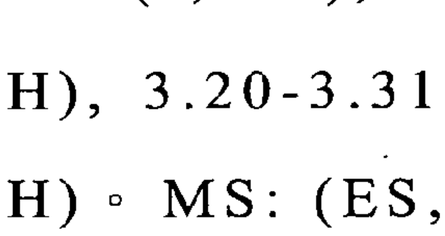
步驟 2：(S)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺及(R)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



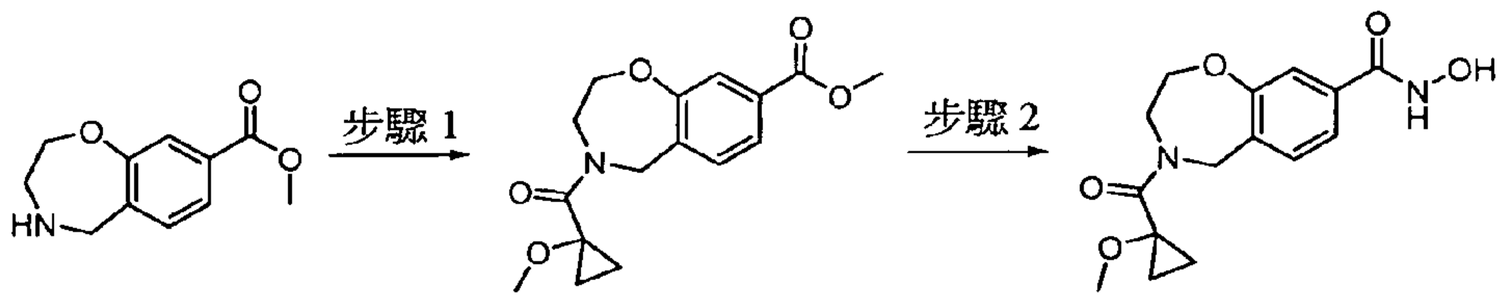
[0208] 在室溫下攪拌 4-(四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（55 mg，0.17 mmol，1 當量）於 MeOH/THF（1:4，2 mL）、1 N NaOH 水溶液（0.35 mL，2 當量）、NH_2OH（於水中 50%，569 mg，50 當量）中之溶液 1 h。用冰-水浴冷卻反應混合物至 0℃。用 6 N HCl 水溶液將溶液之 pH 值調節至 6。藉由製備型 HPLC（管柱：HSS C18 OBD，1.8 μm，2.1 × 50

mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN/0.05% TFA；流動速率：0.7 mL/min；梯度：5% B 至 95% B，在 2 min 內，保持 0.6 min；偵測器，UV 254 nm）純化粗產物。與來自步驟 1 之第一溶離異構體反應得到呈粉紅色固體之標題化合物（15.2 mg，28%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.17 (s, 1H), 9.00 (br, 1H), 7.26-7.52 (m, 3H), 4.76 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.11-4.18 (m, 2H), 3.31-3.91 (m, 4H), 3.20-3.29 (m, 2H), 2.80-2.98 (m, 1H), 1.44-1.79 (m, 4H)。MS: (ES, *m/z*): 321 $[M+H]^+$。與來自步驟 1 之第二溶離異構體反應得到呈粉紅色固體之標題化合物（15.8 mg，29%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.17 (s, 1H), 9.00 (br, 1H), 7.26-7.52 (m, 3H), 4.76 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.06-4.18 (m, 2H), 3.56-3.91 (m, 4H), 3.20-3.31 (m, 2H), 2.82-2.98 (m, 1H), 1.43-1.79 (m, 4H)。MS: (ES, *m/z*): 321 $[M+H]^+$。

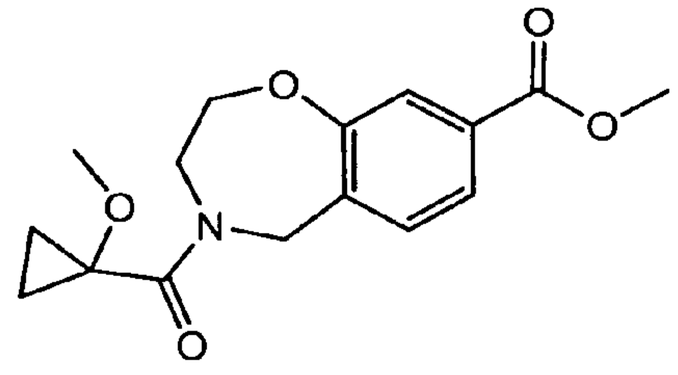
表 4：根據實例 9 之方法製備以下化合物。

結構	**實驗值 M+H**	**^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）**
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 307 $[M+H]^+$	11.18-11.16 (m, 1H), 9.01 (br, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 3.92-3.78 (m, 3H), 3.68-3.60 (m, 3H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 2H)
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 307 $[M+H]^+$	11.18-11.16 (m, 1H), 9.01 (br, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 3.92-3.78 (m, 3H), 3.68-3.60 (m, 3H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 2H)
在甲酯中間物處藉由製備型 HPLC（管柱：Chiralpak IA-3 0.46 × 5 cm，3 μm；移動相 A：己烷；移動相 B：EtOH；流動速率：20 mL/min；梯度：50% B 持續 25 min；偵測器，UV 254、220 nm）分離表 4 之化合物		

實例 10-製備 N-羥基-4-(1-甲氧基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



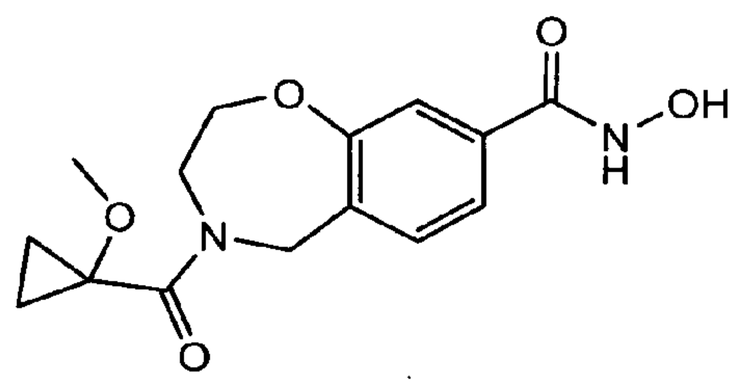
步驟 1：4-(1-甲氧基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0209] 在 0℃下向 1-甲氧基環丙烷-1-甲酸（50 mg，0.43 mmol，1 當量）於 DMF（2 mL）中之溶液中逐份添加 HATU（197 mg，0.52 mmol，1.2 當量），隨後添加 2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲酸甲酯（138 mg，0.43 mmol，1 當量）及 DIEA（167 mg，1.29 mmol，3 當量）。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。隨後藉由添加水（5 mL）淬滅反應物。用 EtOAc（3 × 10 mL）萃取所得溶液。用水（10 mL）及鹽水（10 mL）洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:1）純化殘餘物得到呈淡黃色油狀

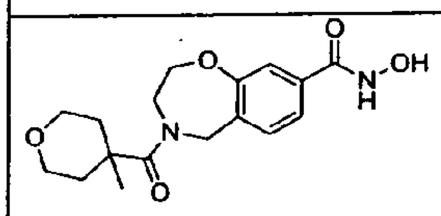
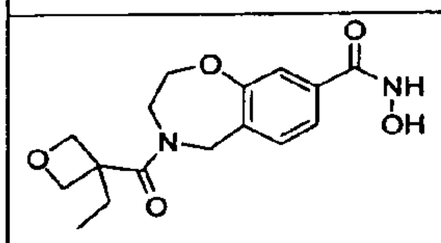
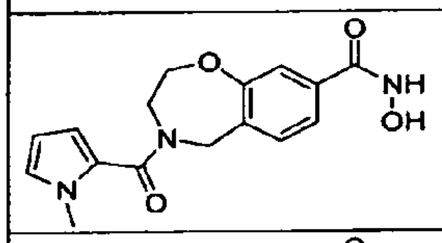
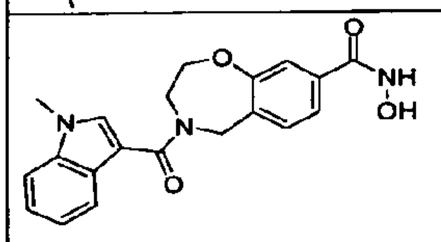
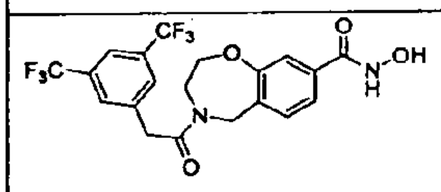
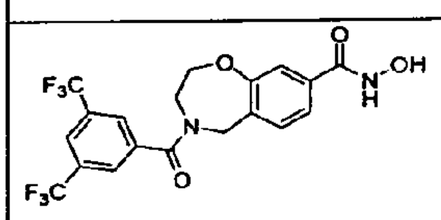
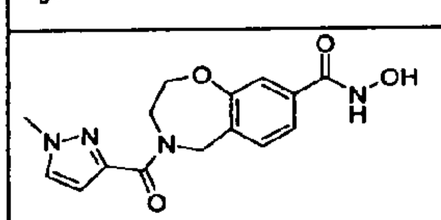
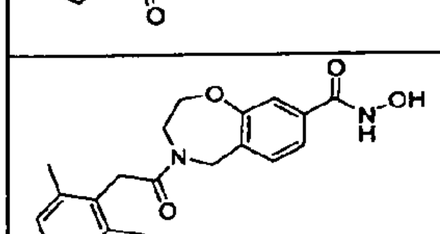
之標題化合物（20 mg，15%產率）。MS: (ES, *m/z*): 306 $[M+H]^+$。

步驟 2：N-羥基-4-(1-甲氧基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

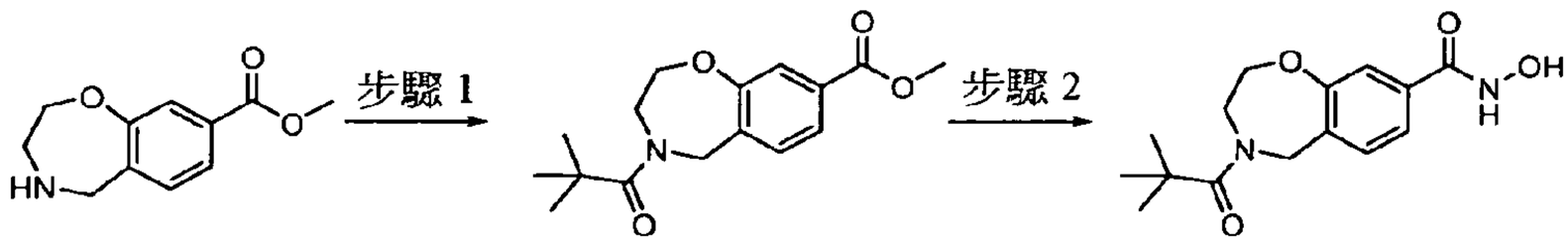


[0210] 向 4-(1-甲氧基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（20 mg，0.07 mmol，1 當量）於 MeOH/THF（1:4，1 mL）中之溶液中同時添加 6N NaOH 水溶液（0.13 mL，2 當量）、NH_2OH（於水中 50%，0.12mL，50 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 1 h。藉由製備型 HPLC（管柱 Sunfire C18 5 μm，19 × 100 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：6% B 至 48% B，在 8 min 內，保持 0.6 min；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈橙色固體之標題化合物（7.9 mg，39%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.17 (br, 1H), 9.01 (br, 1H), 7.47-7.25 (m, 3H), 5.03-4.53 (m, 2H), 4.66-4.29 (m, 3H), 3.95-3.78 (m, 1H), 3.20-2.80 (m, 3H), 0.98-0.75 (m, 4H)。MS: (ES, *m/z*): 307 $[M+H]^+$。

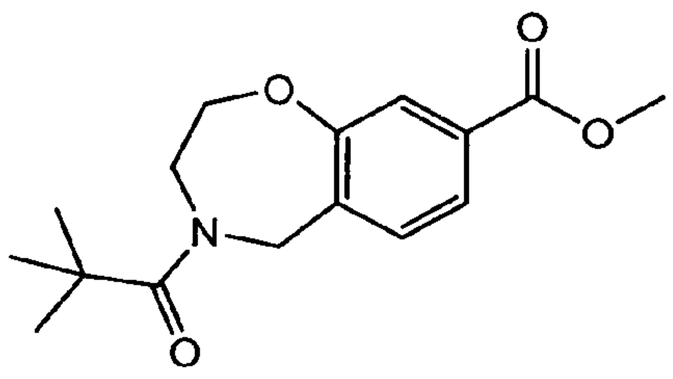
表 5：根據實例 10 之方法製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$	11.15 (br, 1H), 9.03 (br, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.20-4.18 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.21 (s, 3H)
	(ES, *m/z*): 321 $[M+H]^+$	11.18 (br, 1H), 9.03 (br, 1H), 7.46-7.27 (m, 3H), 4.78-4.60 (m, 3.5H), 4.45-4.35 (m, 0.5H), 4.36-4.21 (m, 3H), 4.22-4.13 (m, 1.5H), 3.92-3.83 (m, 0.5H), 3.46-3.37 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 2H), 0.81-0.66 (m, 3H)
	(ES, *m/z*): 316 $[M+H]^+$	11.20 (s, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.33-7.23 (br, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.04-6.02 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.26-4.25 (m, 2H), 4.00-3.99 (m, 2H), 3.58 (s, 3H)
	(ES, *m/z*): 366 $[M+H]^+$	11.28 (br, 1H), 8.79-8.467.72-7.69 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.49-43 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.92-6.46 (m, 1H), 5.04-5.00 (m, 2H), 4.65-4.62 (m, 2H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.64 (s, 3H)
	(ES, *m/z*): 463 $[M+H]^+$	11.19 (br,1H), 9.06-9.04 (br, 1H), 7.95-7.87 (m, 3H), 7.48-7.28 (m, 3H), 4.83 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.24-4.23 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.91-3.90 (m, 1H)
	(ES, *m/z*): 449 $[M+H]^+$	11.20 (br, 1H), 9.07 (br, 1H), 8.27-8.22 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.44-7.32, 6.82-6.80 (m, 3H), 4.82 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.73 (m, 1H)
	(ES, *m/z*): 317 $[M+H]^+$	11.17 (br, 1H), 9.04 (br, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.42-7.22 (m, 3H), 6.52-6.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.33-4.32 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 2H)
	(ES, *m/z*): 369 $[M+H]^+$	11.21 (br, 1H), 9.05 (br, 1H), 7.56-7.24 (m, 3H), 6.74-6.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.23-4.22 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 4.05-4.04 (m, 1H), 3.88-3.87 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 2H), 2.17-2.16 (m, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.85 (m, 4H)

實例 11-製備 N-羥基-4-特戊醯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



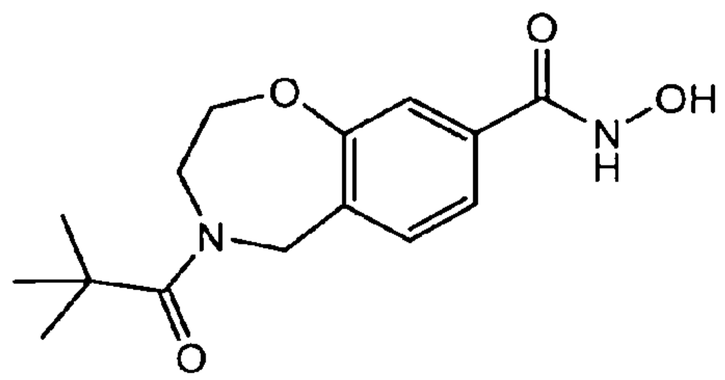
步驟 1：4-特戊醯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0211] 將 2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲酸甲酯（80 mg，0.39 mmol，1 當量）於 CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液及 Et_3N（118 mg，1.17 mmol，3 當量）置於 25 mL 圓底燒瓶中。此隨後為在攪拌下在 0℃ 下逐滴添加 2,2-二甲基丙醯氯（46.6 mg，0.39 mmol，1 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 30 min。隨後藉由添加水（2 mL）淬滅反應物。用 CH_2Cl_2 (3 × 10 mL)萃取混合物。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:1）純化殘餘物得到呈淡黃色固體之標題化合物（90 mg，80%產率）。MS: (ES, *m/z*): 292 $[M+H]^+$。

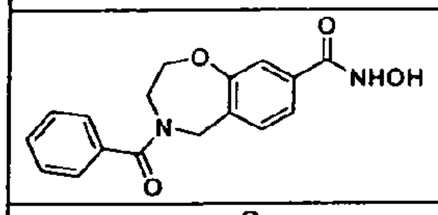
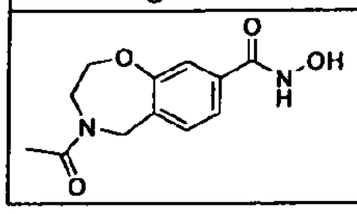
步驟 2：N-羥基-4-特戊醯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]

噁氮呼-8-甲醯胺

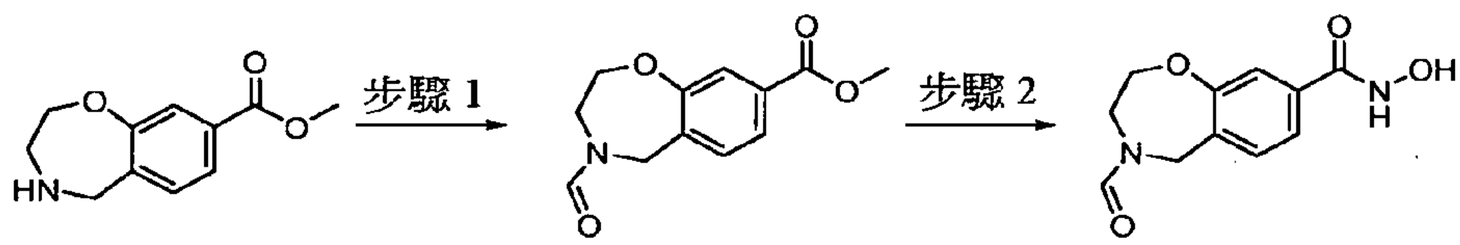


[0212] 將 4-特戊醯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（90 mg，0.31 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2 mL）、1 N NaOH 水溶液（0.62 mL，2 當量）及 NH_2OH（於水中 50%，510 mg，15.46 mmol，50 當量）中之溶液置於 25 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 1 h。在 0°下用 6 N HCl 水溶液將溶液之 pH 值調節至 6。藉由製備型 HPLC（管柱：HSS C18 OBD，1.8 μm，2.1 × 50 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN/0.05% TFA；流動速率：0.7 mL/min；梯度：5% B 至 95% B，在 2 min 內，保持 0.6 min；偵測器，UV 254 nm）純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物（34.2 mg，27%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.17 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.29-7.39 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.18-4.20 (t, J_1 = 4.8 HZ, J_2 = 9.2 Hz, 2H), 3.97-3.99 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.16 (s, 9H)。MS: (ES, m/z): 293 $[M+H]^+$。

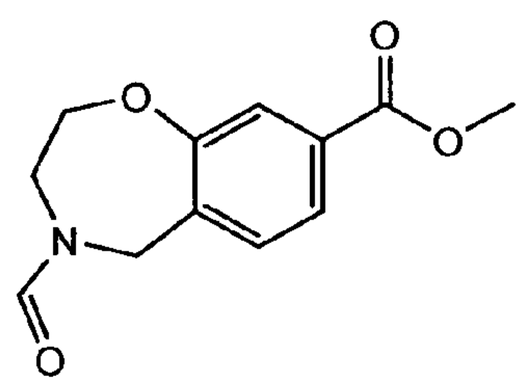
表 6：根據實例 11 之方法製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 313 $[M+H]^+$	11.20 (s, 1H), 7.13-7.45 (m, 8H), 4.79 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.15-4.29 (m, 3H), 3.99 (s, 1H)
	(ES, *m/z*): 251 $[M+H]^+$	11.16-11.18 (d, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.29-7.44 (m, 3H), 4.57-4.64 (d, 2H), 4.15-4.17 (t, 1H), 4.07-4.09 (t, 1H), 3.43 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 3H)

實例 12-製備 4-甲醯基-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺 2,2,2-三氟乙酸酯



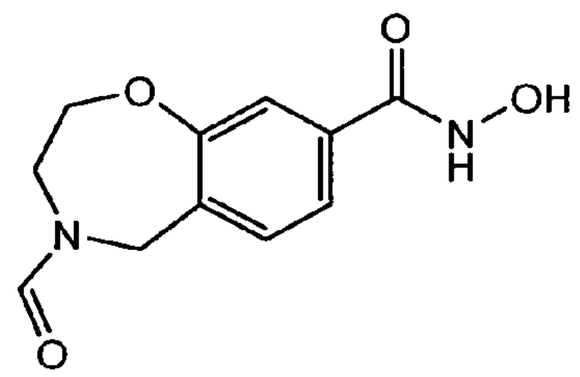
步驟 1：4-甲醯基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0213] 將 2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲酸甲酯（150 mg，0.47 mmol，1 當量）及甲酸乙酯（2 mL）置於 8 mL 瓶中。在油浴中在 60℃下攪拌所得溶液 16 h。在真空下濃縮所得混合物得到呈黃色油狀之標題化合物，其

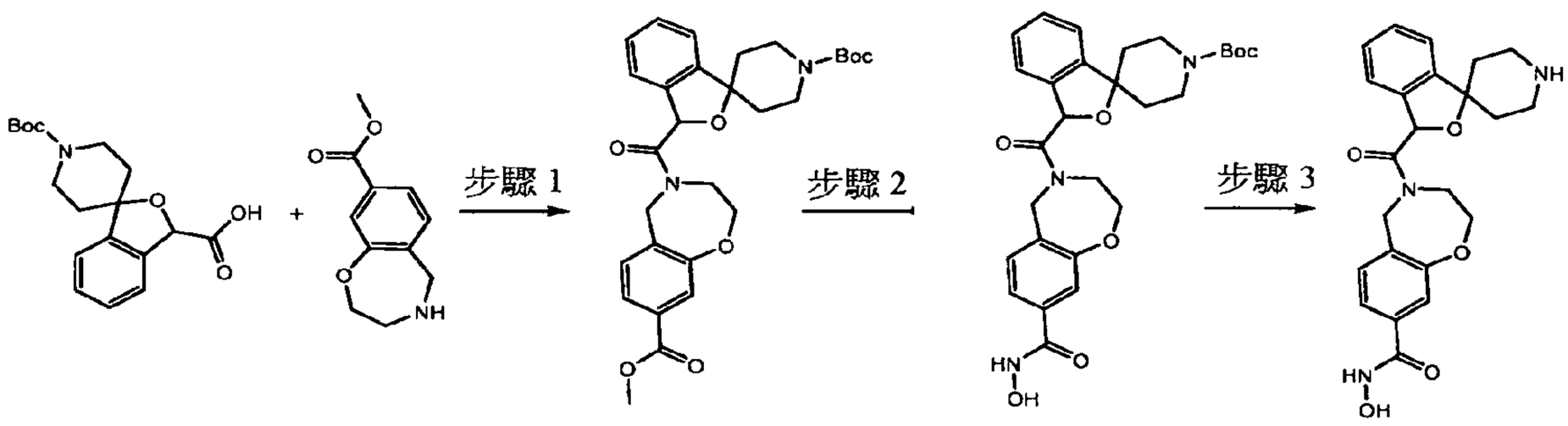
不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 236 $[M+H]^+$。

步驟 2：4-甲醯基-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

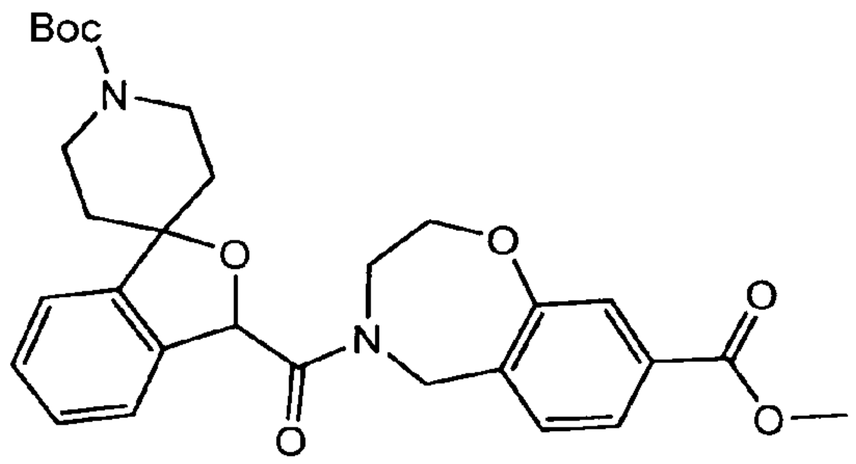


[0214] 將含 4-甲醯基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲酸甲酯（100 mg，0.43 mmol，1 當量）之 THF/MeOH（4:1，2 mL）、1 N NaOH 水溶液（0.85 mL，0.85 mmol，2 當量）及 NH_2OH（於水中 50%，0.85 mL，12.72 mmol，30 當量）置於 8 mL 瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由製備型 HPLC（管柱：XBridge RP C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：4% B 至 58% B，在 7 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈粉紅色固體之標題化合物（15 mg，10%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.19 (s, 1H), 10-10.11 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.20 (s, 0.4H), 8.04 (s, 0.6H), 7.33-7.43 (m, 3H), 4.61-4.64 (d, 0.9H), 4.52-4.55 (d, 1.2H), 4.10-4.14 (m, 2H), 3.76-3.78 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 237 $[M+H]^+$。

實例 13-製備 3-[8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呯-4-羰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯及 N-羥基-4-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲醯胺



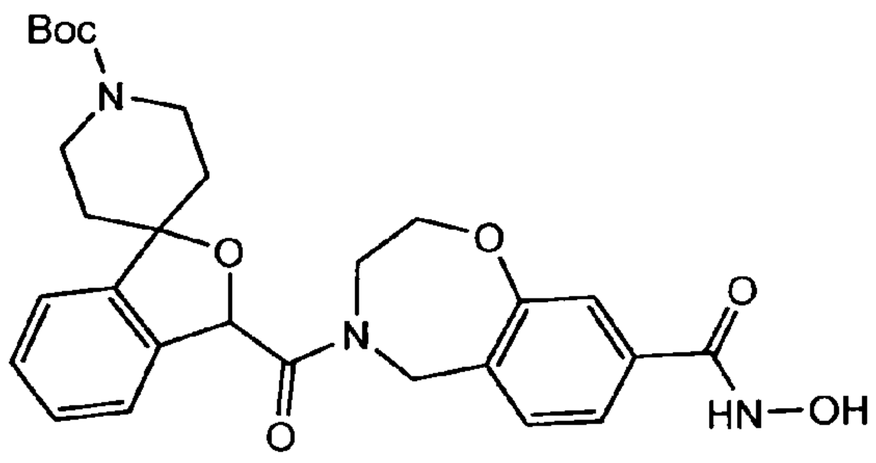
步驟 1：3-(8-(甲氧羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-4-羰基)-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯



[0215] 將 2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲酸甲酯（21 mg，0.1 mmol）、1'-(第三丁氧基羰基)-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-甲酸（33 mg，0.1 mmol）及氯仿（3

mL）置於 20 ml 閃爍瓶中。此隨後為在環境溫度下添加 DIEA（0.052 ml，0.3 mmol）及 DMC（20 mg，0.12 mmol）。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。隨後用 CH_2Cl_2（10 mL）稀釋反應物且用 75%鹽水溶液（20 mL）洗滌。使所得溶液通過 Isolute©相分離器，隨後濃縮至乾燥。殘餘物提供呈黃色半固體之標題化合物之定量產率，所述標題化合物不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 523 $[M+H]^+$。

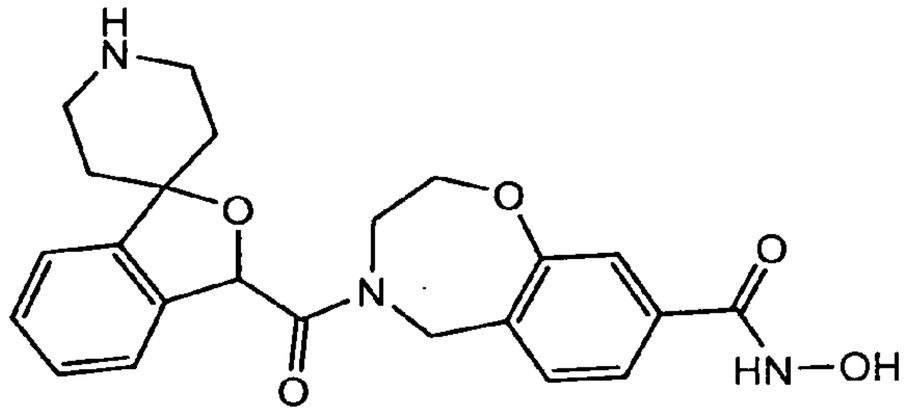
步驟 2：3-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-4-羰基)-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯



[0216] 在 20 ml 閃爍瓶中，使 3-(8-(甲氧羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-4-羰基)-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（52 mg，0.1 mmol）溶解於 MeOH/THF（1:1，1 mL）、NH_2OH（於水中 50%，0.5 ml，7.57 mmol）及 1 N NaOH 水溶液（0.5 mL，0.5 mmol）中。在環境溫度下攪拌所得溶液 2 小時，隨後濃

縮至乾燥。藉由製備型 HPLC（管柱：XBridge RP C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸；移動相 B：MeCN/0.05%甲酸；流動速率：23 mL/min；梯度：0% B 至 35% B，在 8 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 524 $[M+H]^+$。

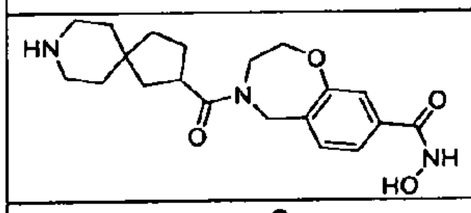
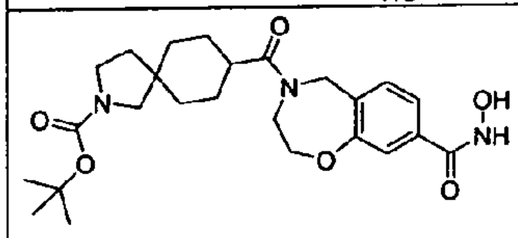
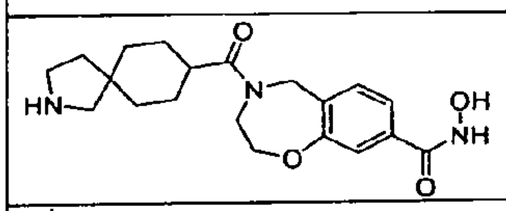
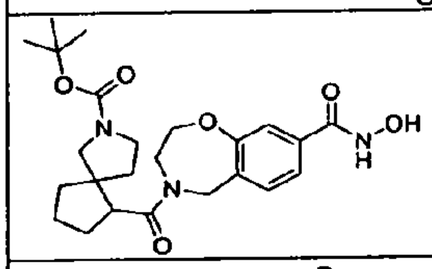
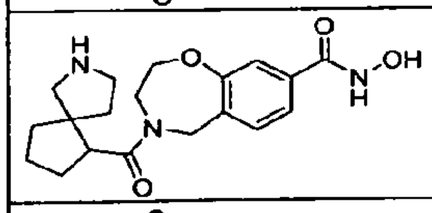
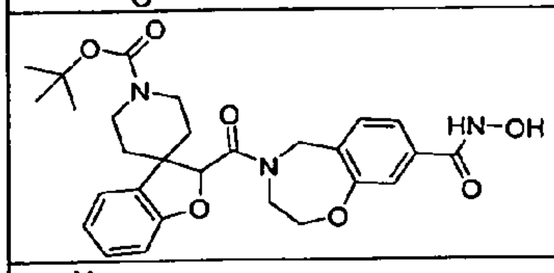
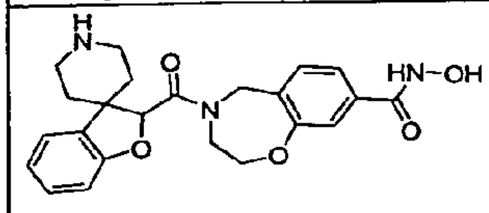
步驟 3：N-羥基-4-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲醯胺

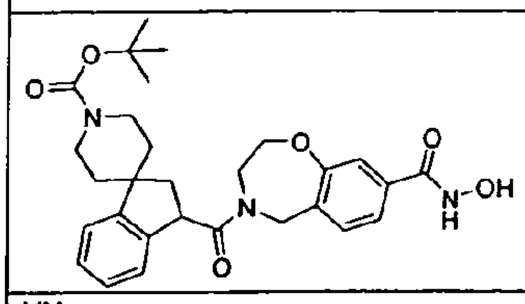
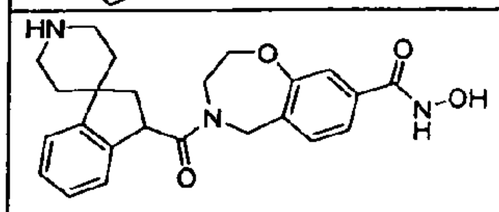
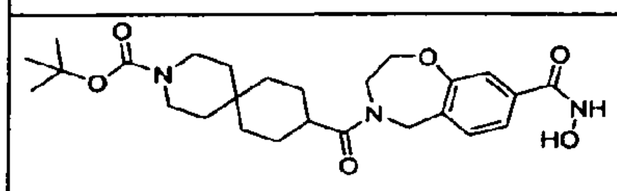
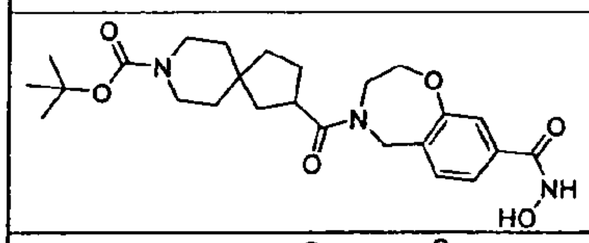
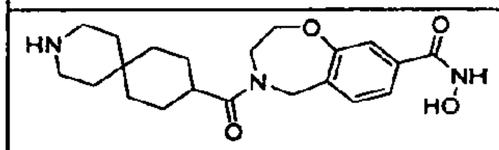


[0217] 在 20 ml 閃爍瓶中，使 3-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-4-羰基)-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯（40 mg，0.19 mmol）溶解於 CH_2Cl_2（2 mL）中，隨後添加 TFA（1 mL）。在環境溫度下攪拌所得溶液 1 h，隨後濃縮至乾燥。藉由製備型 HPLC（管柱：XBridge RP C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸；移動相 B：MeCN/0.1%甲酸；流動速率：23 mL/min；梯度：0% B 至 35% B，在 8 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈白

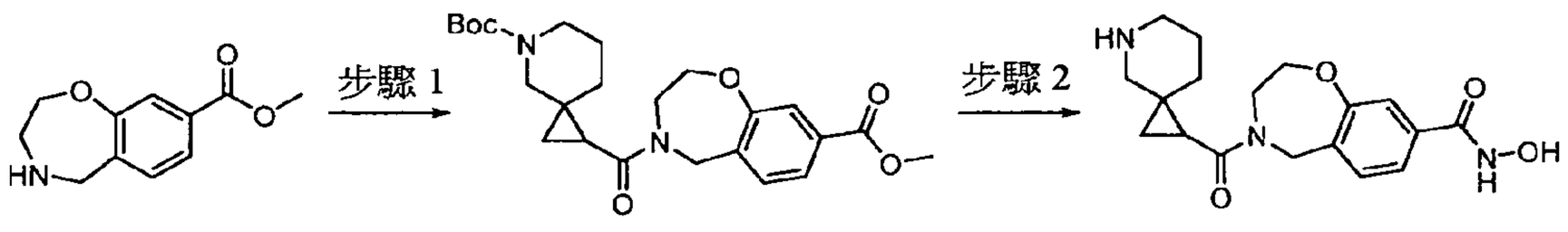
色固體之呈甲酸鹽形式之標題化合物（9 mg，28%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 6.93 - 7.63 (m, 7 H) 5.97 - 6.30 (m, 1 H) 4.46 - 4.81 (m, 1 H) 3.92 - 4.45 (m, 4 H) 2.57 - 3.18 (m, 6 H) 1.49 - 2.05 (m, 4 H)。MS: (ES, *m/z*): 424 $[M+H]^+$。

表 7：根據實例 13 之方法製備以下化合物。

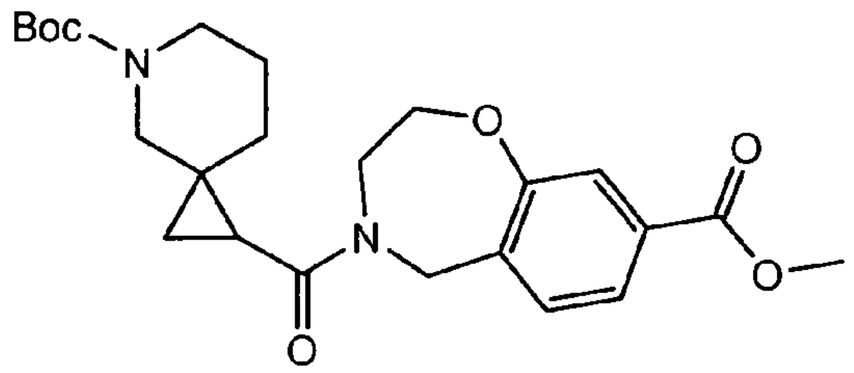
結構	**實驗值 M+H**	**^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)**
	(ES, *m/z*): 374 $[M+H]^+$	
	(ES, *m/z*): 474 $[M+H]^+$	10.88 - 11.41 (m, 1 H) 8.88 - 9.27 (m, 1 H) 7.24 - 7.55 (m, 3 H) 4.53 - 4.79 (m, 2 H) 3.99 - 4.27 (m, 2 H) 3.87 (br d, *J* = 15.54 Hz, 1 H) 3.24 (br s, 3 H) 2.96 (br d, *J* = 8.79 Hz, 2 H) 1.66 (q, *J* = 6.94 Hz, 2 H) 1.34 - 1.49 (m, 18 H)
	(ES, *m/z*): 374 $[M+H]^+$	
	(ES, *m/z*): 460 $[M+H]^+$	11.16 (br s, 1 H) 9.02 (br s, 1 H) 7.19 - 7.58 (m, 3 H) 4.73 (br s, 1 H) 4.03 (br s, 3 H) 3.65 (s, 1 H) 2.98 - 3.28 (m, 6 H) 1.67 (br d, *J* = 9.97 Hz, 5 H) 1.47 - 1.60 (m, 3 H) 1.28 - 1.46 (m, 9 H)
	(ES, *m/z*): 360 $[M+H]^+$	
	(ES, *m/z*): 524 $[M+H]^+$	
	(ES, *m/z*): 424 $[M+H]^+$	8.31 (s, 1 H) 7.21 - 7.60 (m, 4 H) 7.15 (td, *J* = 7.33, 3.52 Hz, 1 H) 6.89 (td, *J* = 7.33, 3.52 Hz, 1 H) 6.72 - 6.83 (m, 1 H) 5.53 - 5.60 (m, 1 H) 4.65 - 5.01 (m, 2 H) 4.19 - 4.58 (m, 4 H) 3.87 - 4.19 (m, 4 H) 2.80 - 3.26 (m, 4 H) 1.74 - 2.05 (m, 4 H)

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)
	(ES, *m/z*): 522 $[M+H]^+$	
	(ES, *m/z*): 422 $[M+H]^+$	8.40 (br s, 1 H) 6.69 - 7.62 (m, 7 H) 4.54 - 5.03 (m, 2 H) 3.98 - 4.31 (m, 3 H) 3.03 - 3.23 (m, 3 H) 2.62 - 3 (m, 3 H) 2.20 - 2.44 (m, 1 H) 1.83 - 2.18 (m, 2 H) 1.49 - 1.78 (m, 3 H)
	(ES, *m/z*): 488 $[M+H]^+$	11.17 (br s, 1 H) 9.05 (br s, 1 H) 7.19 - 7.51 (m, 3 H) 4.72 (s, 1 H) 4.58 (s, 1 H) 4.03 - 4.25 (m, 2 H) 3.86 (br d, *J* = 14.07 Hz, 2 H) 3.18 - 3.31 (m, 4 H) 2.71 (br d, *J* = 12.31 Hz, 1 H) 1.61 (br d, *J* = 10.55 Hz, 2 H) 1.32 - 1.51 (m, 14 H) 1.06 - 1.27 (m, 5 H)
	(ES, *m/z*): 474 $[M+H]^+$	11.15 (br s, 1 H) 9.06 (br s, 1 H) 7.28 - 7.51 (m, 3 H) 4.73 (s, 1 H) 4.59 (s, 1 H) 4.06 - 4.19 (m, 2 H) 3.88 (br d, *J* = 14.95 Hz, 2 H) 3.12 - 3.29 (m, 4 H) 1.56 - 1.83 (m, 3 H) 1.28 - 1.49 (m, 17 H)
	(ES, *m/z*): 388 $[M+H]^+$	

實例 14-製備 N-羥基-4-(5-氮雜螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲醯胺

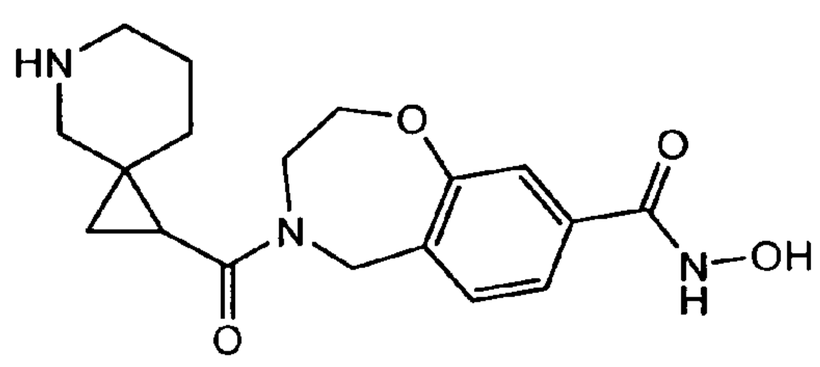


步驟 1：4-(5-(第三丁氧基羰基)-5-氮雜螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲酸甲酯。



[0218] 將 2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（15 mg，0.072 mmol，1 當量）、5-(第三丁氧基羰基)-5-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸（27.7 mg，0.109 mmol，1.5 當量）及二氯乙烷（1 mL）置於 1 打蘭瓶中。此隨後為在室溫下添加 Et_3N（18.3 mg，0.181 mmol，2.50 當量）及 DMC（18.36 mg，0.109 mmol，1.5 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。隨後藉由添加水（1 mL）淬滅反應物。用 CH_2Cl_2（2 × 1 mL）萃取所得溶液。在真空下濃縮有機層得到呈淡黃色油狀之標題化合物（16 mg，50%產率），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 445 $[M+H]^+$。

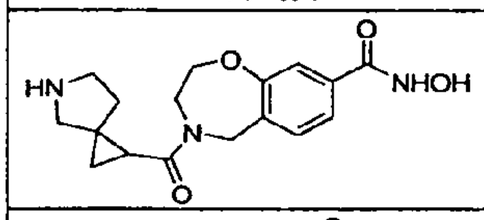
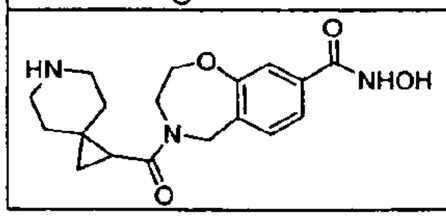
步驟 2：N-羥基-4-(5-氮雜螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



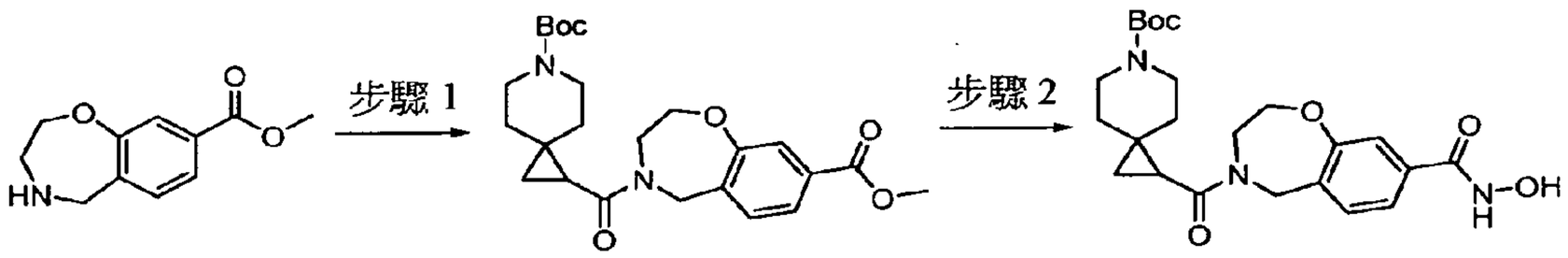
[0219] 使 4-(5-(第三丁氧基羰基)-5-氮雜螺[2.5]辛烷-

1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（16 mg，0.036 mmol，1當量）溶解於EtOAc（0.5 mL）中。此隨後為在室溫下添加 HCl（於二噁烷中 4M，90 μL，0.36 mmol，10當量）。在室溫下攪拌所得溶液4 h。在真空下濃縮溶液。使所得灰白色固體溶解於 MeOH/THF（1:4，0.5 mL）、NH_2OH（於水中 50%，24 mg，0.36 mmol，10當量）及 1 N NaOH 水溶液（0.072 mL，2當量）中。反應物之 pH 量測為約 11。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。藉由製備型 HPLC（管柱：XBridge RP C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸；移動相 B：MeCN/0.05%甲酸；流動速率：23 mL/min；梯度：5% B至35% B，在6.6 min內，保持0.9 min；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈灰白色固體之標題化合物（1.8 mg，15%產率）。MS: (ES, *m/z*): 346 $[M+H]^+$。

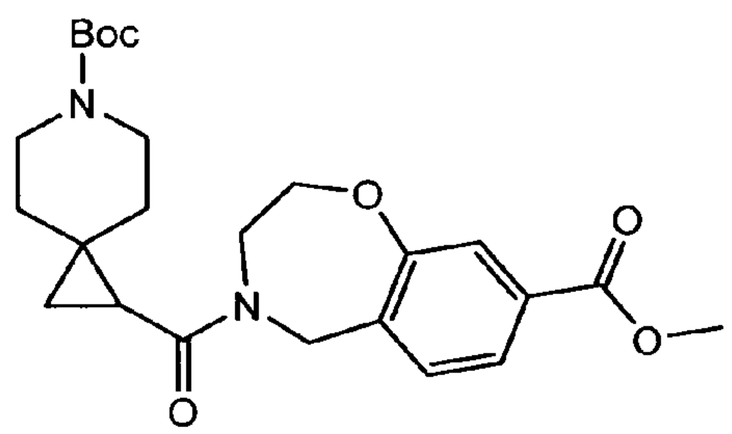
表8：根據實例14之方法製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H
	(ES, *m/z*): 332 $[M+H]^+$
	(ES, *m/z*): 346 $[M+H]^+$

實例 15-製備 1-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯

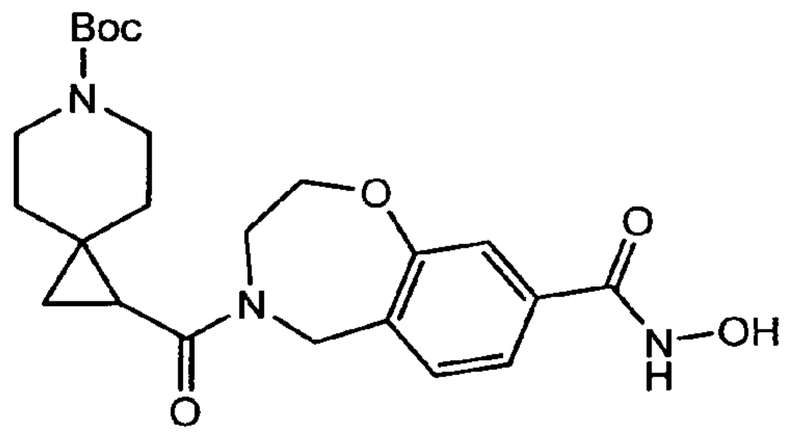


步驟 1：4-(6-(第三丁氧基羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



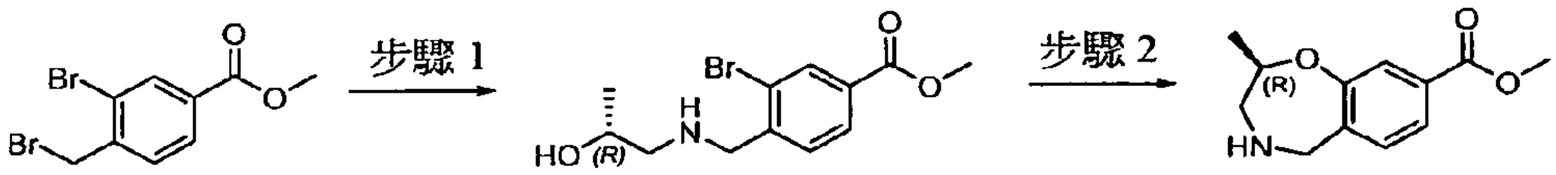
[0220] 將 2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（32 mg，0.072 mmol，1 當量）、5-(第三丁氧基羰基)-5-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲酸（22.1 mg，0.086 mmol，1.2 當量）及二氯乙烷（1 mL）置於 1 打蘭瓶中。此隨後為在室溫下添加 Et_3N（18.2 mg，0.18 mmol，2.50 當量）及 DMC（14.6 mg，0.086 mmol，1.2 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。隨後藉由添加水（1 mL）淬滅反應物。用 CH_2Cl_2（2 × 2 mL）萃取所得溶液。在真空下濃縮有機層得到呈黃色油狀之標題化合物（24 mg，34%產率），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 445 $[M+H]^+$。

步驟 2：1-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-4-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯

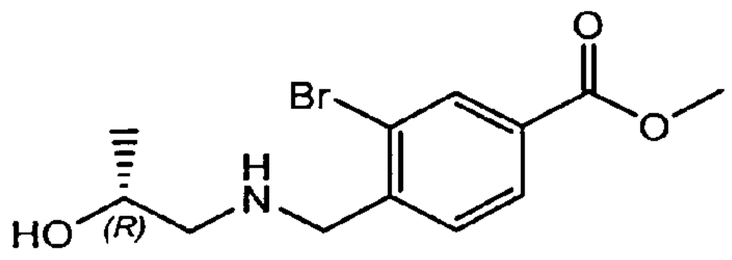


[0221] 使 4-(6-(第三丁氧基羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲酸酯（24 mg，0.053 mmol，1 當量）溶解於 MeOH/THF（1:4，0.5 mL）、NH_2OH（於水中 50%，35 mg，0.53 mmol，10 當量）及 1 N NaOH 水溶液（0.106 mL，2 當量）中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。藉由製備型 HPLC（管柱：XBridge RP C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸；移動相 B：MeCN/0.05%甲酸；流動速率：23 mL/min；梯度：25% B 至 65% B，在 6.6 min 內，保持 0.9 min；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈灰白色固體之標題化合物（2.4 mg，10%產率）。MS: (ES, *m/z*): 446 $[M+H]^+$。

實例 16-製備(R)-N-羥基-2-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲醯胺

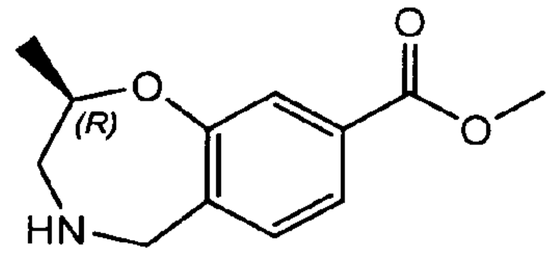


步驟 1：(R)-3-溴-4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



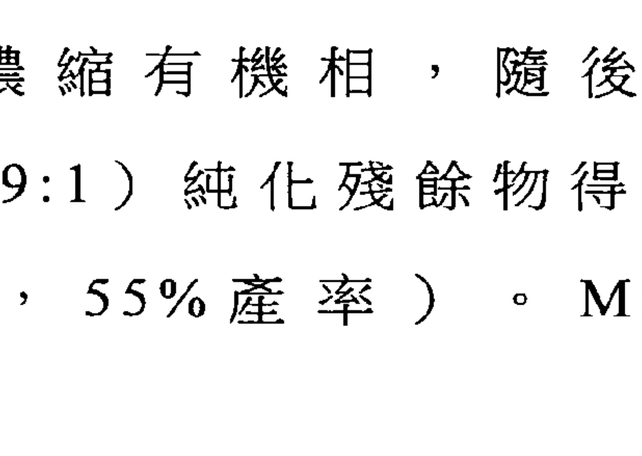
[0222] 將 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯（7 g，22.73 mmol，1 當量）於 MeCN（80 mL）中之溶液、碳酸鉀（4.69 g，33.93 mmol，1.50 當量）及(2R)-1-胺基丙-2-醇（1.7 g，22.63 mmol，1 當量）置於 250 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得混合物 3 h 且隨後在真空下濃縮。用 EtOAc（80 mL）稀釋殘餘物且用水（3 × 30 mL）洗滌所得溶液。在真空下濃縮有機相得到呈灰白色固體之標題化合物（3 g），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 302 $[M+H]^+$。

步驟 2：(R)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



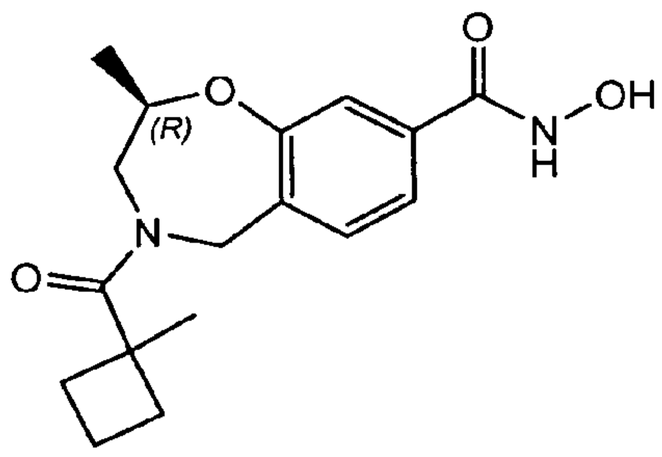
[0223] 將(R)-3-溴-4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯（2.75 g，9.10 mmol，1 當量）於異丙醇（32 mL）、碳酸鉀（2.53 g，18.31 mmol，2 當量）及 CuI（520 mg，2.73 mmol，0.30 當量）中之溶液置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 100 mL 圓底燒瓶中。在油浴中在 110℃下攪拌所得溶液 21 h。在真空下濃縮所得混合物且用 EtOAc（100 mL）稀釋殘餘物。用水（3 × 150 mL）洗滌所得混合物且濃縮有機相，隨後藉由矽膠層析法（CH_2Cl_2/MeOH，99:1）純化殘餘物得到呈棕色油狀之標題化合物（1.1 g，55%產率）。MS: (ES, *m/z*): 222 $[M+H]^+$。

步驟 3：(R)-2-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0224] 將 1-甲基環丁烷-1-甲酸（52 mg，0.46 mmol，1 當量）、DMF（4 mL）、HATU（205 mg，0.54 mmol，1.20 當量）、(R)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（100 mg，0.45 mmol，1 當量）及 DIEA（174 mg，1.35 mmol，3 當量）置於 8 mL 瓶中。在室溫下攪拌所得混合物 16 h 且隨後用水（20 mL）稀釋。用 EtOAc（2 × 20 mL）萃取所得溶液。合併有機層且濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:3）純化殘餘物得到呈黃色油狀之標題化合物（88 mg，61%產率）。MS: (ES, *m/z*): 318 $[M+H]^+$。

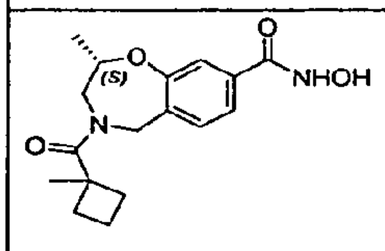
步驟 4：(R)-N-羥基-2-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



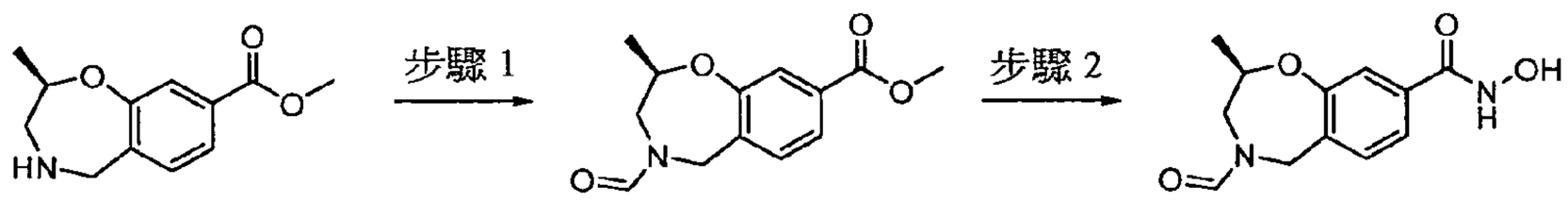
[0225] 將 (R)-2-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（88 mg，0.28 mmol，1 當量）及 THF/MeOH（4:1，2 mL）置於 8 mL 瓶中。此隨後為添加 NH_2OH（於水中 50%，0.55 mL，30 當量）及 1 N NaOH 水溶液（0.55 mL，2 當量）。在室溫下

攪拌所得溶液 3 h。藉由製備型 HPLC（管柱 XBridge XP C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN/0.05% TFA；流動速率：0.7 mL/min；梯度：5% B 至 40% B，在 7 min 內；偵測器，UV 254 nm）純化粗產物得到呈灰白色固體之標題化合物（53 mg，60%產率）。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.17 (br, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 4.82-4.60 (m, 1H), 4.49-4.21 (m, 2H), 4.11-4.00 (s, 1H), 3.51-3.36 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 3H), 1.57-1.54 (m, 1H), 1.33 (m, 6H)。MS: (ES, *m/z*): 319 $[M+H]^+$。

表 9：根據實例 16 之方法，使用(2S)-1-胺基丙-2-醇製備以下化合物。

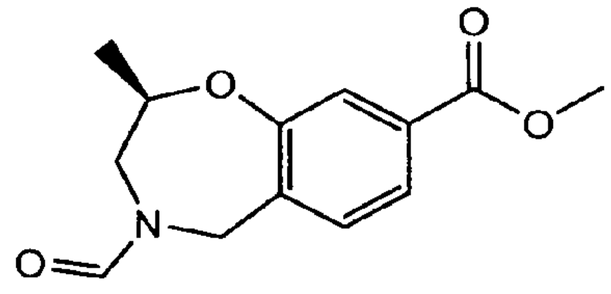
結構	**實驗值 M+H**	**^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）**
	(ES, *m/z*): 319 $[M+H]^+$	11.16 (br, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 4.82-4-62 (m, 1H) , 4.43-4.27 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.79-1.54 (m, 1H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.23 (m, 3H)

實例 17-製備(R)-4-甲醯基-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



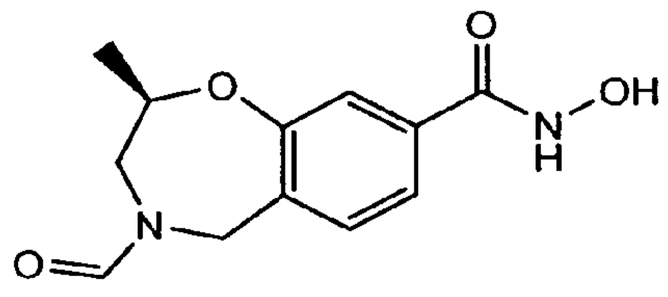
步驟 1：(R)-4-甲醯基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0226] 將(R)-2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲酸甲酯（80 mg，0.36 mmol，1 當量）及甲酸乙酯（2 mL，1 當量）置於 8 mL 瓶中。使所得溶液在油浴中回流持續 16 h。在真空下濃縮所得混合物得到呈黃色油狀之標題化合物，其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 250 $[M+H]^+$。

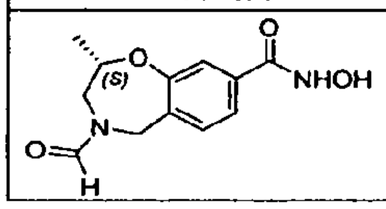
步驟 2：(R)-4-甲醯基-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



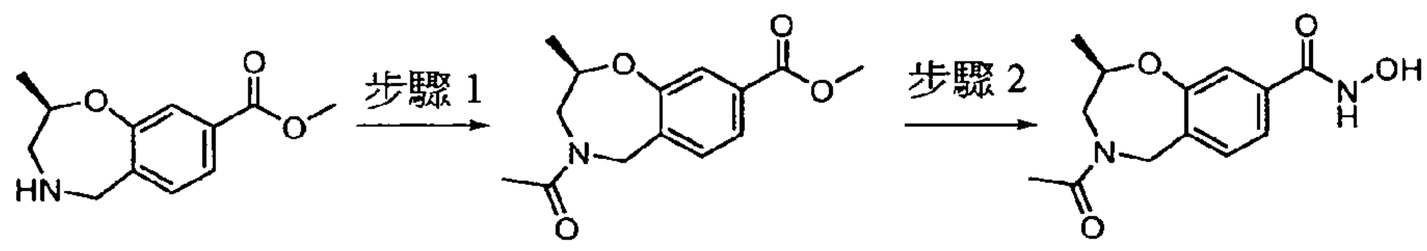
[0227] 將含(R)-4-甲醯基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（100 mg，0.40 mmol，1 當量）之 THF/MeOH（4:1，2 mL）置於 8 mL 瓶中。向上述溶液中添加 1 N NaOH 水溶液（0.8 mL，0.80 mmol，2 當量）及 NH_2OH（於水中 50%，0.8 mL，0.80 mmol，30 當

量）。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由製備型 HPLC（管柱：Waters XBridge XP C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN；流動速率：0.7 mL/min；梯度：5% B 至 53% B，在 7 min 內；偵測器，UV 254 nm）純化粗產物得到呈棕色固體之標題化合物（7.5 mg，7%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.18 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.43-7.32 (m, 3H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.32-4.28 (d, *J =14.4 Hz*, 1H), 4.06-3.81 (m, 2H), 3.49-3.40 (m, 1H), 1.28-1.26 (m, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 251 $[M+H]^+$。

表 10：根據實例 17 之方法，使用(S)-2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲酸甲酯製備以下化合物。

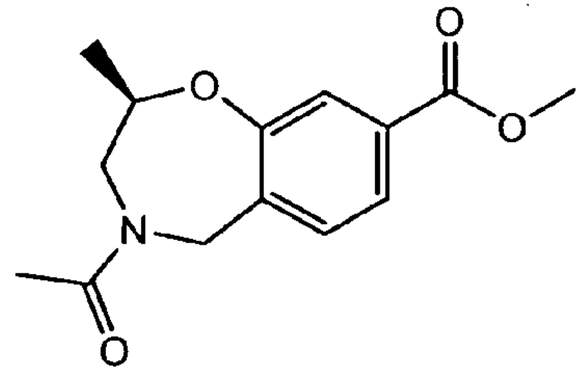
結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 251 $[M+H]^+$	11.17 (s, 1H), 9.01 (br, 1H), 7.43-7.32 (m, 3H), 4.73-4.71 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.11-3.80 (m, 3H), 3.68 (m, 1H), 1.26-1.29 (m, 3H)

實例 18-製備(R)-4-乙醯基-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



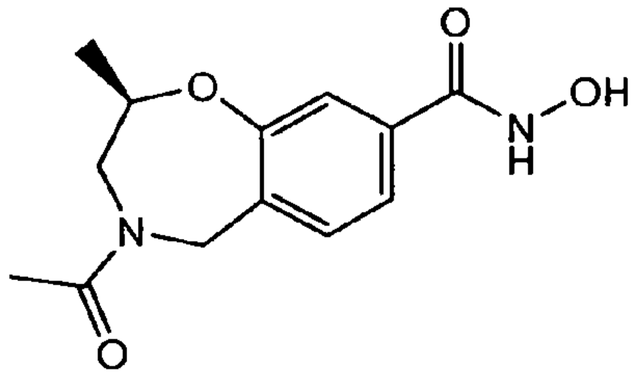
步驟 1：(R)-4-乙醯基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0228] 將(R)-2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲酸甲酯（80 mg，0.36 mmol，1 當量）於 CH_2Cl_2（2 mL）及三乙胺（110 mg，1.09 mmol，3 當量）中之溶液置於 8 mL 瓶中。此隨後為在攪拌下在 0℃下逐滴添加乙醯氯（31 mg，0.39 mmol，1.10 當量）於 CH_2Cl_2（0.5 mL）中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液 18 h。在真空下濃縮反應混合物得到呈綠色油狀之標題化合物，其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 264 $[M+H]^+$。

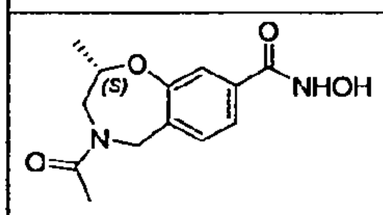
步驟 2：(R)-4-乙醯基-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



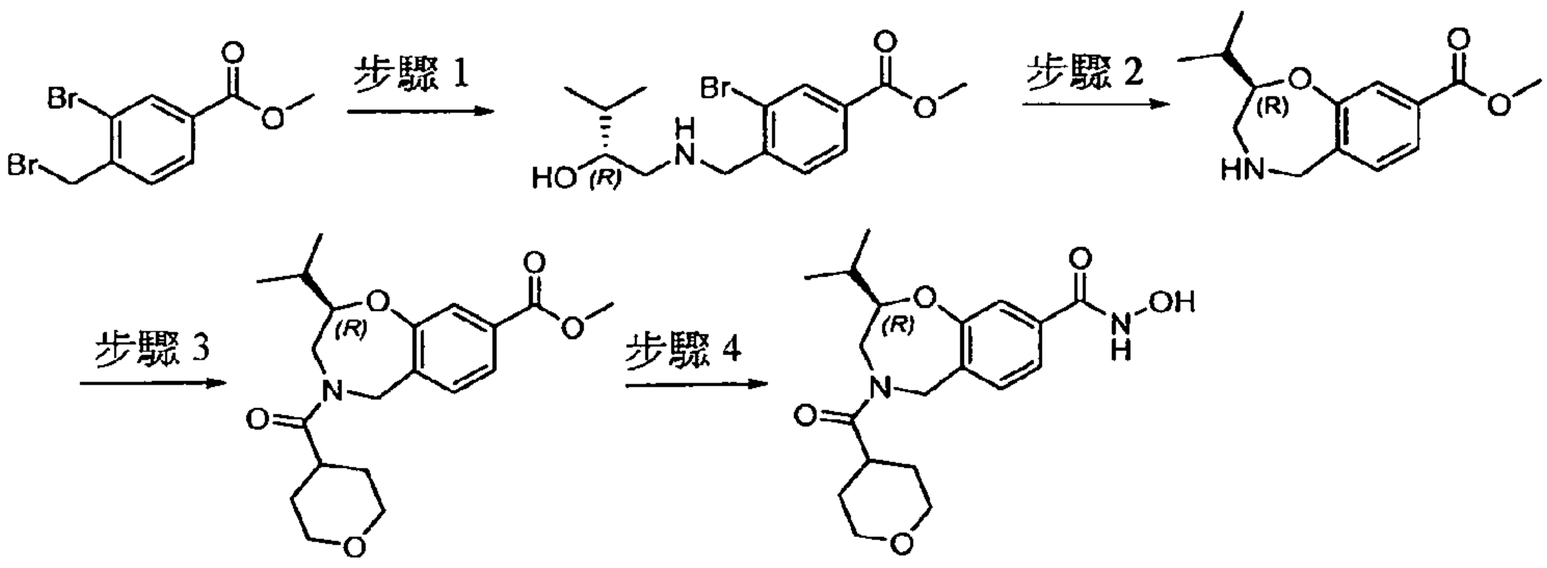
[0229] 將(R)-4-乙醯基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（90 mg，0.34 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2 mL）中之溶液置於 8 mL 瓶中。添加 1 N NaOH 水溶液（0.68 mL，2 當量）及 NH_2OH（於水中 50%，0.67 mL，30 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 14 h。藉由製備型 HPLC（管柱：Sunfire Prep C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：4% B 至 18% B，在 6 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈綠色油狀之標題化合物（12.5 mg，10%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.18-11.16 (br, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.42-7.25 (m, 3H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.53-4.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.12-3.86 (m, 2H), 3.42-3.41 (m, 1H), 2.01-1.98 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H), 1.31-1.25 (m, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 265 $[M+H]^+$。

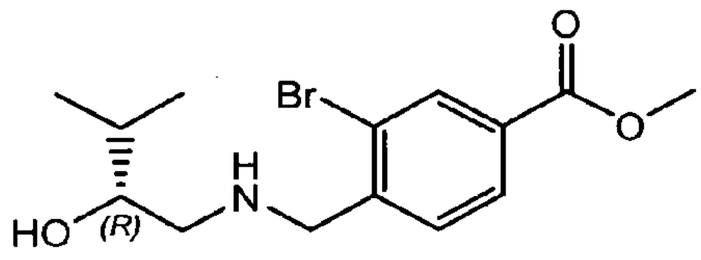
表 11：根據實例 18 之方法，使用(S)-2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲酸甲酯製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 265 $[M+H]^+$	11.17-11.15 (br, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.44-7.28 (m, 3H), 4.77-4.72 (m, 1H), 4.68-4.34 (m, 1H), 4.15-3.98 (m, 2H), 3.67-3.39 (m, 1H), 2.07-1.98 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H), 1.31-1.26 (m, 3H)

實例 19-製備(R)-N-羥基-2-異丙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



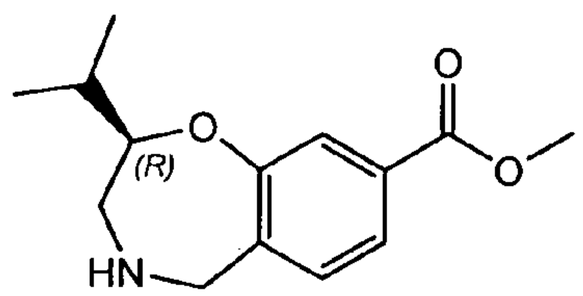
步驟 1：(R)-3-溴-4-(((2-羥基-3-甲基丁基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0230] 將(R)-1-胺基-3-甲基丁-2-醇（6.41 g，62.13 mmol，2 當量）、MeCN（100 mL）及 K_2CO_3（6.44 g，46.60 mmol，1.5 當量）置於 500 mL 圓底燒瓶中。此隨後為分幾批添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯（9.52 g，30.91 mmol，1 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 16 h。在真空下濃縮所得混合物。使殘餘物溶解於 EtOAc（200 mL）中且用 H_2O（2 × 100 mL）洗滌。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，且濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，3:2）純化殘餘物得到呈黃色固體之標題化合物（6.48 g，63%產率）。MS: (ES, *m/z*): 330 $[M+H]^+$。

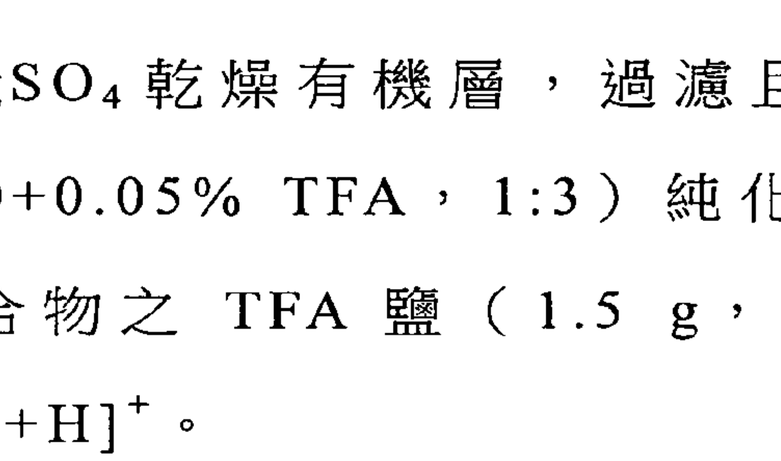
步驟 2：(R)-2-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼

-8-甲酸甲酯



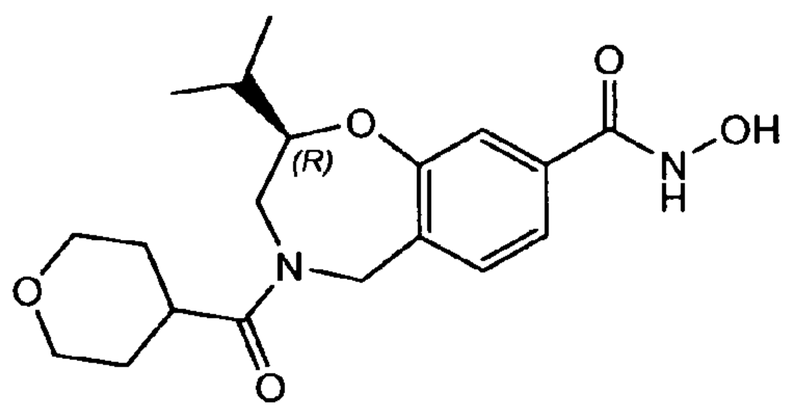
[0231] 將(R)-3-溴-4-(((2-羥基-3-甲基丁基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯（4.91 g，14.87 mmol，1 當量）、異丙醇（50 mL）、K_2CO_3（3.09 g，22.36 mmol，1.5 當量）及CuI（1.42 g，7.46 mmol，0.5當量）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 100 mL 壓力槽反應器中。在油浴中在 110 ℃下攪拌所得溶液 16 h。在真空下濃縮所得混合物。使殘餘物溶解於 CH_2Cl_2（200 mL）中且用 H_2O（3× 100 mL）洗滌。經無水 $MgSO_4$ 乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由 C18 層析（MeCN/H_2O+0.05% TFA，1:3）純化殘餘物得到呈綠色固體之標題化合物之 TFA 鹽（1.5 g，40%產率）。MS: (ES, *m/z*): 250 $[M+H]^+$。

步驟 3：(R)-2-異丙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0232] 將(R)-2-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯•TFA（100 mg，0.40 mmol，1 當量）及DMF（10 mL）置於 8 mL 瓶中。此隨後為在 0℃下添加四氫-2H-哌喃-4-甲酸（62.4 mg，0.48 mmol，1.2 當量）、HATU（183 mg，0.76 mmol，1.2 當量）及 DIEA（155 mg，1.20 mmol，3 當量）。在室溫下攪拌所得混合物 16 h 且隨後用 EtOAc（50 mL）稀釋。用 H_2O（5 × 50 mL）洗滌所得混合物。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，且濃縮得到呈黃色油狀之標題化合物（150 mg），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, m/z): 362 $[M+H]^+$。

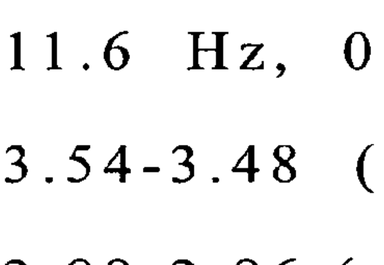
步驟 4：(R)-N-羥基-2-異丙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



[0233] 將(R)-2-異丙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（150 mg，0.42 mmol，1 當量）及 THF/MeOH（4:1，1.5 mL）置於 8 mL 瓶中。隨後同時添加 NH_2OH（於水中 50%，0.84 mL，12.73 mmol，30 當量）及 1 N NaOH 水溶液（0.84

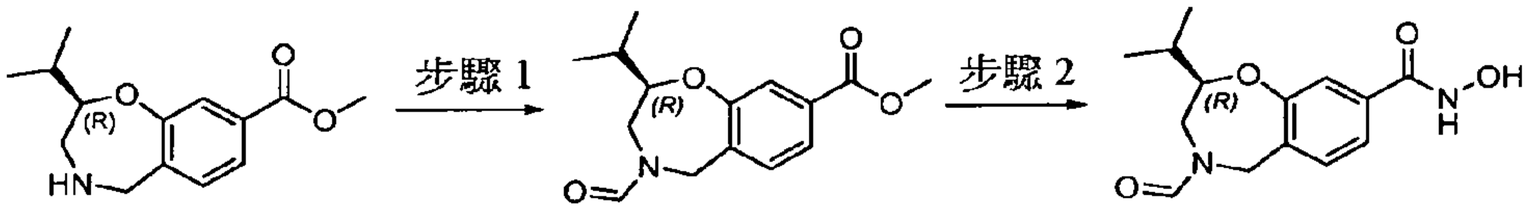
mL，0.82 mmol，2 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 16 h。藉由製備型 HPLC（管柱：Sunfire Prep C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：10% B 至 30% B，在 8 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈黃色固體之標題化合物（21.6 mg，13%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.20 (br, 1H), 7.52-7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.92-4.88 (d, *J* = 16.4 Hz, 0.5H), 4.80-4.76 (d, *J* = 14.8 Hz, 0.4H), 4.61-4.57 (d, *J* = 16.0 Hz, 0.5H), 4.40-4.36 (d, *J* =15.2 Hz, 0.4H), 4.15-4.12 (d, *J* = 11.6 Hz, 0.5H), 3.99-3.96 (d, *J* = 11.6 Hz, 0.5H), 3.80-3.78 (m, 2H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 2H), 2.98 (m, 0.5H), 2.88-2.86 (m, 0.4H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 1H), 1.22-1.19 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.08-1.02 (m, 6H)。MS: (ES, *m/z*): 363 $[M+H]^+$。

表 12：根據實例 19 之方法製備以下化合物。

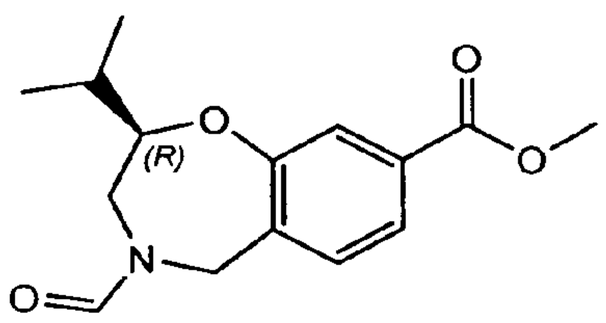
結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 347 $[M+H]^+$	11.19 (br, 1H), 7.39-7.28 (m, 3H), 4.78-4.64 (m, 1H), 4.44-4.36 (t, 1H), 3.90-3.64 (m, 2H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.59-1.56 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.08-1.03 (m, 6H)

實例 20-製備(R)-4-甲醯基-N-羥基-2-異丙基-2,3,4,5-四氫

苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

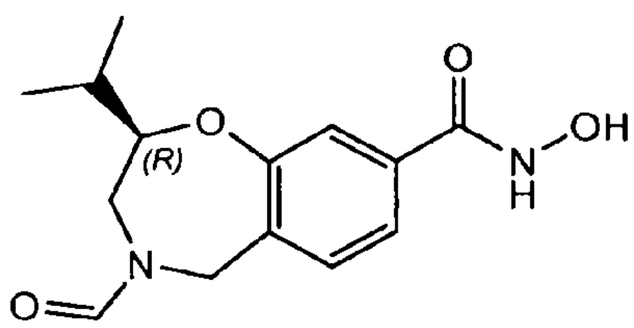


步驟 1：(R)-4-甲醯基-2-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



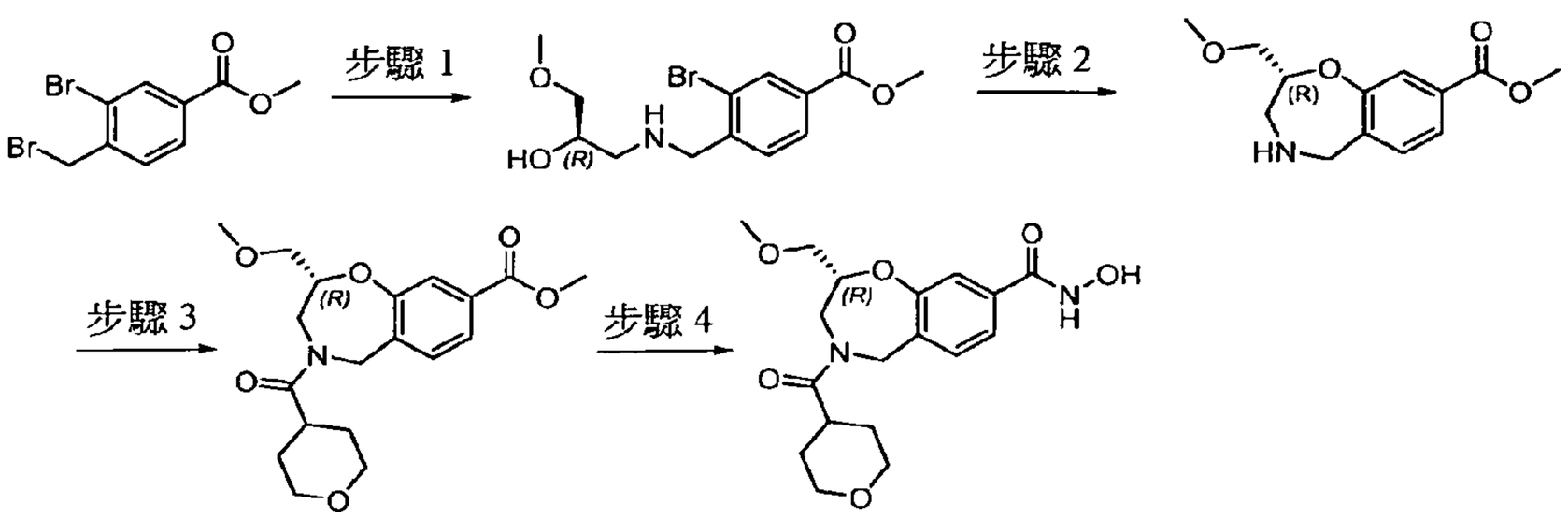
[0234] 將(R)-2-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯•TFA（80 mg，0.32 mmol，1當量）及甲酸乙酯（1.5 mL）置於8 mL瓶中。在油浴中在60℃下攪拌所得溶液16 h。在真空下濃縮所得混合物得到呈黃色油狀之標題化合物（90 mg），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 278 $[M+H]^+$。

步驟 2：(R)-4-甲醯基-N-羥基-2-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

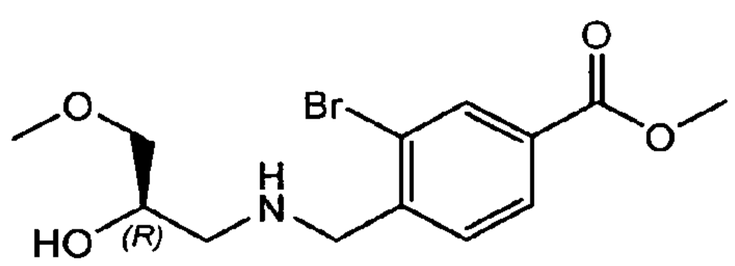


[0235] 將含(R)-4-甲醯基-2-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（89 mg，0.32 mmol，1當量）之 THF/MeOH（4:1，1.5 mL）置於 8 mL 瓶中。隨後同時添加 NH_2OH（於水中 50%，0.64 mL，9.70 mmol，30 當量）及 1 N NaOH 水溶液（0.64 mL，0.65 mmol，2 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由製備型 HPLC（管柱：Sunfire Prep C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：5% B 至 36% B，在 7 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物（11.3 mg，11%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.20 (br, 1H), 8.20 (s, 4H), 8.06 (s, 0.6H), 7.45-7.32 (m, 3H), 4.81-4.72 (m, 1H), 4.54-4.50 (d, *J* = 16.0 Hz, 0.4H), 4.30-4.27 (d, *J* = 14.8 Hz, 0.6H), 4.09-4.05 (d, *J* = 13.2 Hz, 0.4H), 3.90-3.83 (m, 0.6H), 3.61-3.49 (m, 1.5H), 3.43-3.37 (m, 0.5H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.09-1.03 (m, 6H)。MS: (ES, *m/z*): 279 $[M+H]^+$。

實例 21-製備(R)-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

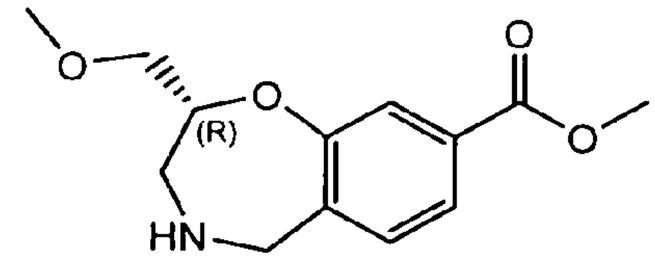


步驟 1：(R)-3-溴-4-(((2-羥基-3-甲氧基丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



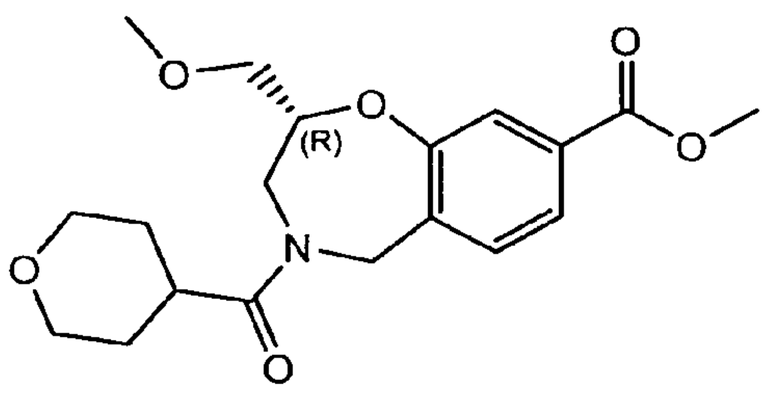
[0236] 將(R)-1-胺基-3-甲氧基丙-2-醇（5.7 g，54.22 mmol，1.1 當量）於 MeCN（150 mL）中之溶液及 K_2CO_3（10 g，72.46 mmol，1.5 當量）置於 500 mL 圓底燒瓶中。此隨後為在攪拌下在室溫下逐滴添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯（15.2 g，49.36 mmol，1 當量）於 MeCN（100 mL）中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物 16 h。在真空下濃縮所得混合物。用 H_2O（100 mL）稀釋殘餘物且用 EtOAc（3 × 100 mL）萃取。用 H_2O（2 × 100 mL）洗滌有機層且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:4）純化殘餘物得到呈黃色固體之標題化合物（6.4 g，39%產率）。MS: (ES, *m/z*): 332 $[M+H]^+$。

步驟 2：(R)-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



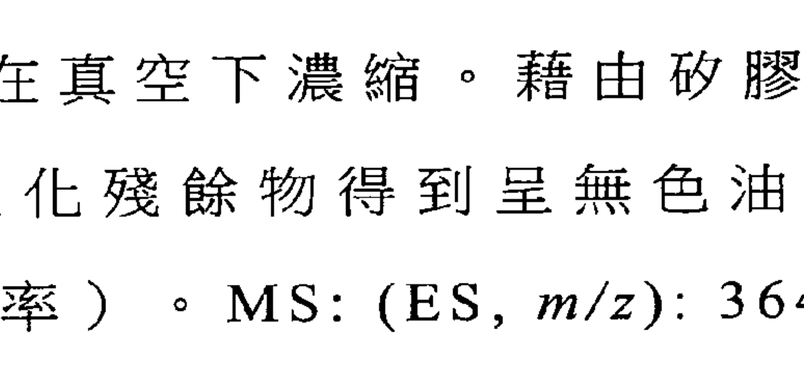
[0237] 將(R)-3-溴-4-(((2-羥基-3-甲氧基丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯（6.4 g，19.27 mmol，1 當量）於異丙醇（130 mL）中之溶液、K_2CO_3（4.01 g，29.06 mmol，1.5 當量）及 CuI（1.47 g，7.74 mmol，0.4 當量）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 150 mL 壓力槽反應器中。在油浴中在 110℃下攪拌所得溶液 16 h。在真空下濃縮所得混合物。用 H_2O（100 mL）稀釋殘餘物且用 CH_2Cl_2（3 × 100 mL）萃取。用 H_2O（2 × 100 mL）洗滌有機層且在真空下濃縮。藉由 C18 層析（$MeCN/H_2O$+0.05% TFA，88:12）純化殘餘物得到呈黃色固體之標題化合物之 TFA 鹽（3.5 g，50%產率）。MS: (ES, *m/z*): 252 $[M+H]^+$。

步驟 3：(R)-2-(甲氧基甲基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0238] 將(R)-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯•TFA（100 mg，0.27 mmol，1當量）於DMF（2 mL）中之溶液及HATU（125 mg，0.33 mmol，1.20當量）置於8 mL瓶中。此隨後為在攪拌下在0℃下逐滴添加四氫-2H-哌喃-4-甲酸（43 mg，0.33 mmol，1.2當量）於DMF（0.5 mL）中之溶液。在0℃下向此中添加DIEA（106 mg，0.82 mmol，3當量）。在室溫下攪拌所得混合物18 h且隨後用H_2O（10 mL）稀釋。用EtOAc（3 × 20 mL）萃取所得溶液。用H_2O（2 × 20 mL）及鹽水（20 mL）洗滌有機層，隨後經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，2:1）純化殘餘物得到呈無色油狀之標題化合物（94 mg，94%產率）。MS: (ES, *m/z*): 364 $[M+H]^+$。

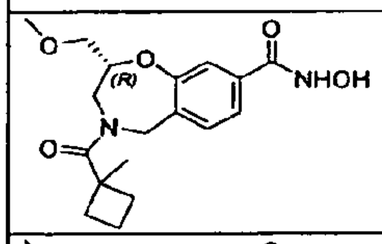
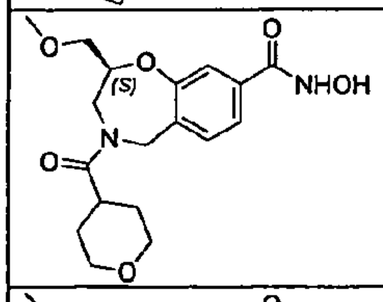
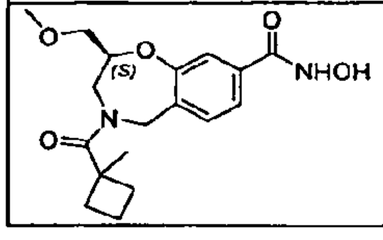
步驟4：(R)-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



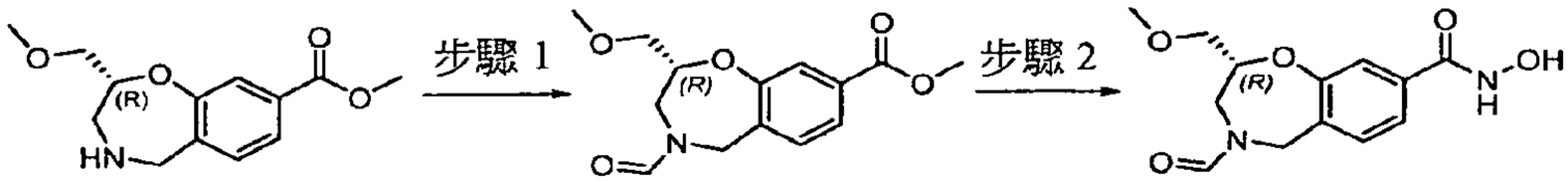
[0239] 將(R)-2-(甲氧基甲基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（94 mg，

0.26 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，3 mL）中之溶液置於 8 mL 瓶中。隨後同時添加 1 N NaOH 水溶液（0.52 mL，2.00 當量）及 NH_2OH（於 H_2O 中 50%，0.51 mL，30 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由製備型 HPLC（管柱：XBridge RP C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：23 mL/min；梯度：5% B 至 30% B，在 7 min 內；偵測器，UV 254 nm）純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物（27.7 mg，29%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.15 (br, 1H), 9.08 (br, 1H), 7.53-7.29 (m, 3H), 4.91-4.43 (m, 2H), 4.18-4.01 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.80-3.49 (m, 5H), 3.40-3.32 (m, 5H), 2.98-2.85 (m, 1H), 1.57-1.41 (m, 3H), 1.30-1.27 (m, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 365 $[M+H]^+$。

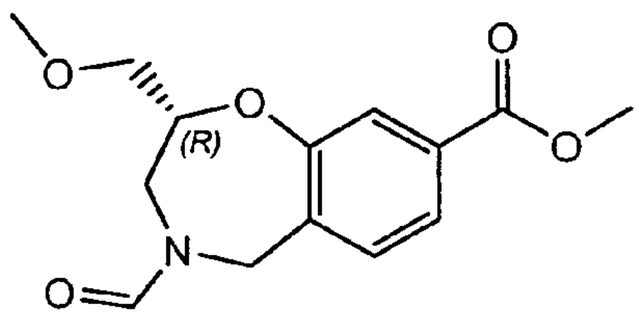
表 13：根據實例 21 之方法，適當時使用(S)-1-胺基-3-甲氧基丙-2-醇製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 349 $[M+H]^+$	11.18 (br, 1H), 9.02 (br, 1H), 7.40-7.30 (m, 3H), 4.81-4.68 (m, 1H), 4.38-4.13 (m, 2H), 3.76-3.47 (m, 4H), 3.35-3.32 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 3H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.33 (s, 3H)
	(ES, *m/z*): 365 $[M+H]^+$	11.18 (br, 1H), 9.03 (br, 1H), 7.53-7.29 (m, 3H), 4.91-4.43 (m, 2H), 4.19-4.09 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.93-3.51 (m, 5H), 3.41-3.32 (m, 5H), 2.99-2.87 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 3H), 1.30-1.27 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H)
	(ES, *m/z*): 349 $[M+H]^+$	11.18 (br, 1H), 9.03 (br, 1H), 7.40-7.30 (m, 3H), 4.81-4.68 (m, 1H), 4.44-4.13 (m, 2H), 3.76-3.48 (m, 4H), 3.35-3.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 3H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.33 (s, 3H)

實例 22-製備(R)-4-甲醯基-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

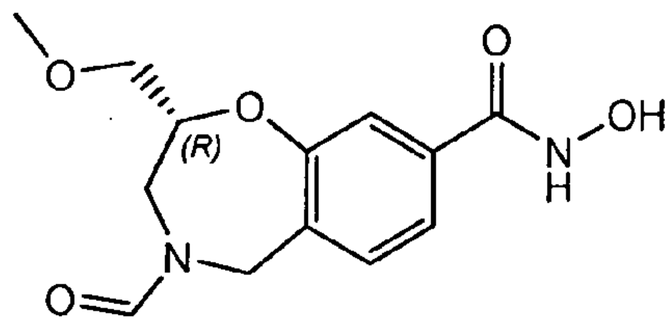


步驟 1：(R)-4-甲醯基-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



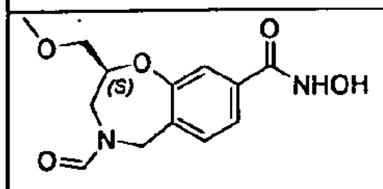
[0240] 使(R)-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯•TFA（100 mg，0.27 mmol，1當量）溶解於 CH_2Cl_2（2 mL）中且添加 Et_3N（28 mg，0.27 mmol，1 當量）。在真空下濃縮所得混合物。向 10 mL 密封管中添加殘餘物及甲酸乙酯（2.5 mL）。在油浴中在 60℃下攪拌所得溶液 18 h。在真空下濃縮混合物得到呈淡黃色油狀之標題化合物（70 mg），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 280 $[M+H]^+$。

步驟 2：(R)-4-甲醯基-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

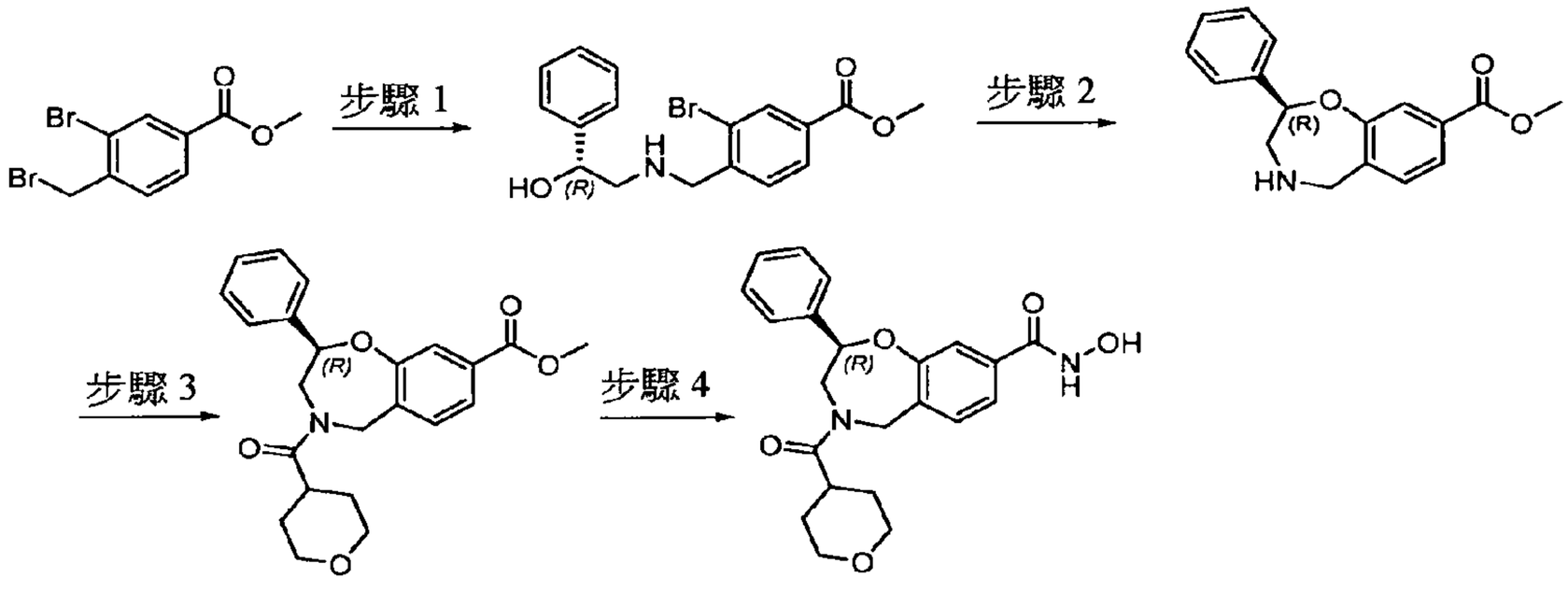


[0241] 將(R)-4-甲醯基-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（70 mg，0.25 mmol，1當量）於 THF/MeOH（4:1，2 mL）中之溶液置於 8 mL 瓶中。隨後同時添加 1 N NaOH 水溶液（0.50 mL，2當量）及 NH_2OH（於 H_2O 中 50%，0.50 mL，30 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由製備型 HPLC（管柱：XBridge RP C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：20 mL/min；梯度：5% B 至 15% B，在 7 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈棕色固體之標題化合物（7.5 mg，11%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.13 (br, 1H), 9.05-9.04 (br, 1H), 8.20-8.04 (d, 1H), 7.45-7.33 (m, 3H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.55-4.31 (m, 1H), 4.09-3.83 (m, 2H), 3.61-3.43 (m, 3H), 3.34-3.33 (d, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 281 $[M+H]^+$。

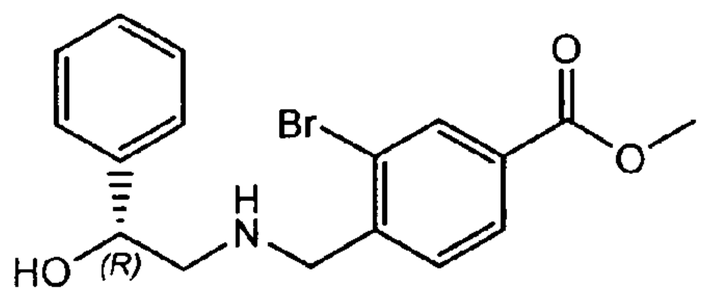
表 14：根據實例 22 之方法，使用(S)-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯•TFA 製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 281 $[M+H]^+$	11.18 (br, 1H), 9.08 (br, 1H), 8.21-8.04 (d, 1H), 7.45-7.34 (m, 3H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.56-4.32 (m, 1H), 4.09-3.84 (m, 2H), 3.62-3.44 (m, 3H), 3.34-3.33 (d, *J* = 3.60 Hz, 3H)

實例 23-製備(R)-N-羥基-2-苯基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

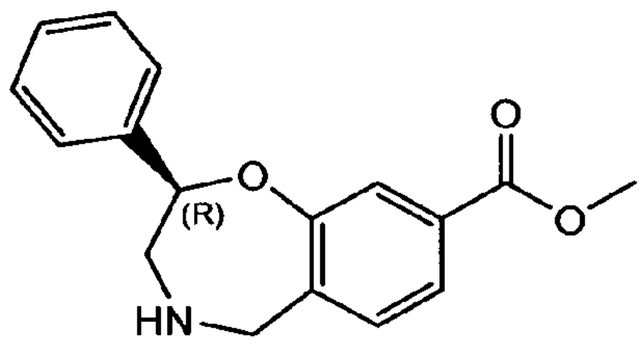


步驟 1：(R)-3-溴-4-(((2-羥基-2-苯基乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0242] 將(R)-2-胺基-1-苯基乙-1-醇（10 g，72.90 mmol，1.5 當量）於 MeCN（100 mL）中之溶液置於 500 mL 圓底燒瓶中，隨後添加 K_2CO_3（8.7 g，62.49 mmol，1.3 當量）。此隨後為緩慢添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯（15 g，48.71 mmol，1 當量）於 MeCN（120 mL）中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物隔夜且隨後在真空下濃縮。使殘餘物溶解於 EtOAc（350 mL）中且用 H_2O（3 × 100 mL）洗滌。在真空下濃縮有機層且藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:3）純化得到呈黃色固體之標題化合物（9.7 g，57%產率）。MS: (ES, *m/z*): 364 $[M+H]^+$。

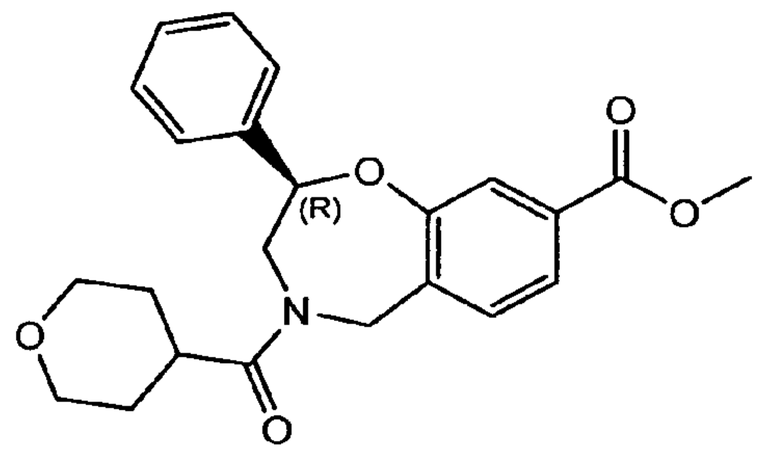
步驟 2：(R)-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲酸甲酯



[0243] 將(R)-3-溴-4-(((2-羥基-2-苯基乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯（4.0 g，10.98 mmol，1 當量）於異丙醇（80 mL）中之溶液置於 100 mL 密封管中，隨後添加 K_2CO_3（3.1 g，22.43 mmol，2 當量）。此隨後為添加 CuI（630 mg，3.31 mmol，0.3 當量）。在油浴中在 110℃下攪拌所得混合物隔夜。過濾出固體且在真空下濃縮濾液。

使殘餘物溶解於 EtOAc（300 mL）中且用 H_2O（3 × 150 mL）洗滌。在真空下濃縮有機層。使殘餘物溶解於 DMF 中且藉由 C18 層析（$MeCN/H_2O$+0.05% TFA，5%至 20%，在 15 min 內）純化得到呈白色固體之標題化合物之 TFA 鹽（1.9 g，61%產率）。MS: (ES, *m/z*): 284 $[M+H]^+$。

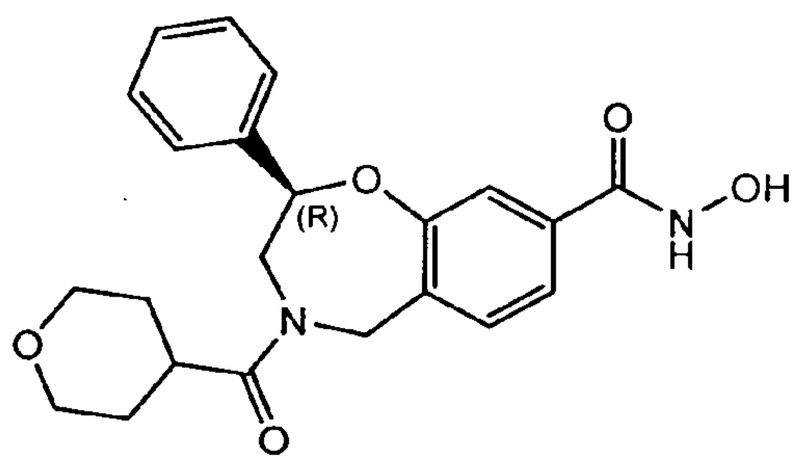
步驟 3：(R)-2-苯基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0244] 將(R)-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯•TFA（100 mg，0.77 mmol，1 當量）於 DMF（2.0 mL）中之溶液置於 8 mL 瓶中，隨後添加 HATU（114.8 mg，0.30 mmol，1.2 當量）及四氫-2H-哌喃-4-甲酸（39.3 mg，0.10 mmol，1.2 當量）。在 0℃下向此中添加 DIEA（97.2 mg，0.75 mmol，3 當量）。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。用 EtOAc（20 mL）稀釋反應物且用 H_2O（3 × 15mL）洗滌。在真空下濃縮有機層。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，3:2）純化殘餘物得到呈無色油狀之標題化合物（90 mg，30%產率）。MS: (ES, *m/z*):

396 $[M+H]^+$。

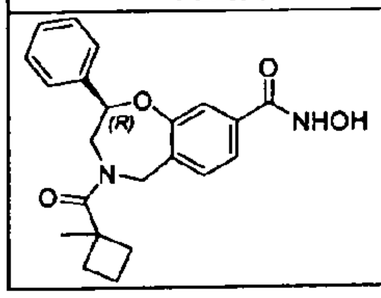
步驟 4：(R)-N-羥基-2-苯基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



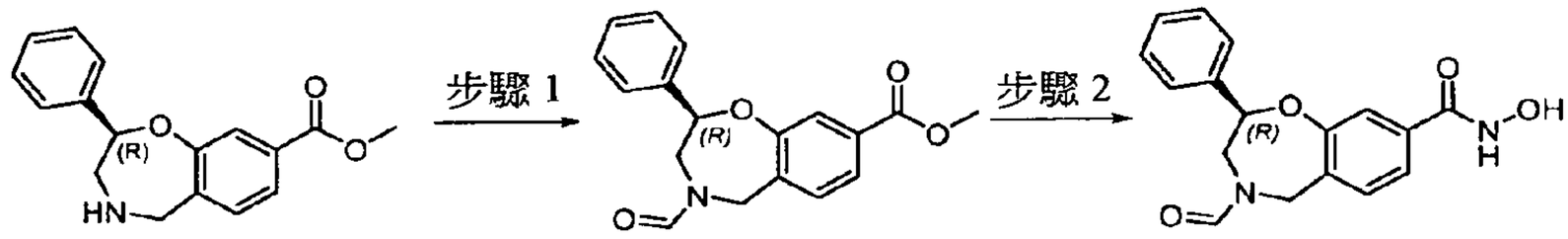
[0245] 將(R)-2-苯基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（90 mg，0.23 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2 mL）中之溶液置於 8 mL 瓶中，隨後同時添加 1 N NaOH 水溶液（0.48 mL，2 當量）及 NH_2OH（於 H_2O 中 50%，0.48 mL，30 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由製備型 HPLC（管柱：XBridge RP C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：30% B 至 70% B，在 7 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物（60.9 mg，67%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.16 (s,1H), 9.02 (s,1H), 7.61-7.35 (m,8H), 5.15-5.03 (m,1H), 4.95-4.90 (m,1H), 4.74-4.48 (m,1H), 4.29-4.08 (m,1H), 3.94-3.66 (m,3H), 3.45-3.32 (m,2H), 3.27-

2.87 (m,1H), 1.54-1.49 (m,4H)。MS: (ES, *m/z*): 397 $[M+H]^+$。

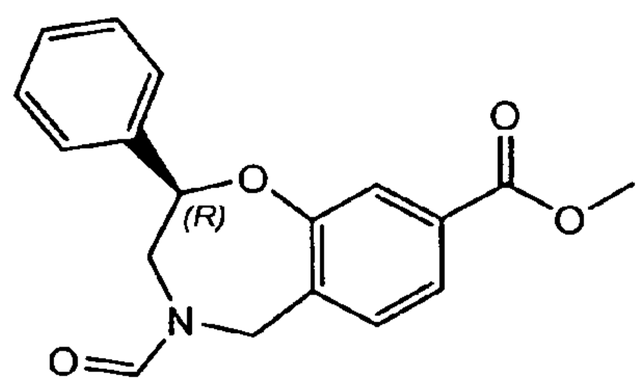
表 15：根據實例 23 之方法製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 381 $[M+H]^+$	11.15 (s,1H), 9.02 (s,1H), 7.51-7.35 (m,8H), 5.11 (m,1H), 4.98-4.94 (m,1H), 4.45-3.72 (m,2H), 2.50 (s,2H), 1.91-1.57 (m,4H), 1.35 (m,3H)

實例 24-製備(R)-4-甲醯基-N-羥基-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



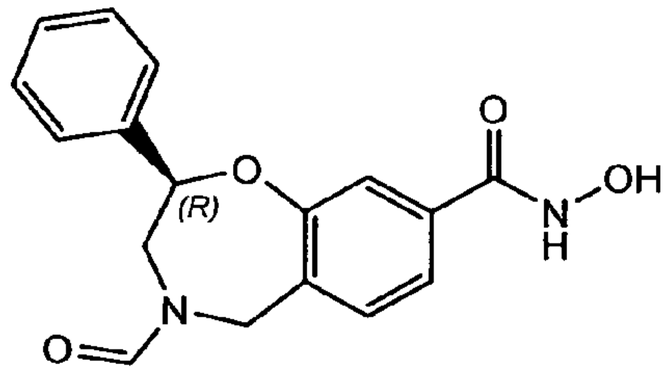
步驟 1：(R)-4-甲醯基-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0246] 將(R)-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯•TFA（110 mg，1.48 mmol，1 當量）於 CH_2Cl_2（2.0 mL）中之溶液置於 8 mL 瓶中。此隨後為添

加 Et_3N（27.6 mg，1 當量）。在真空下濃縮所得混合物。隨後添加甲酸乙酯（3.0 mL）。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，3:1）純化殘餘物得到呈黃色油狀之標題化合物（140 mg，30%產率）。MS: (ES, *m/z*): 312 $[M+H]^+$。

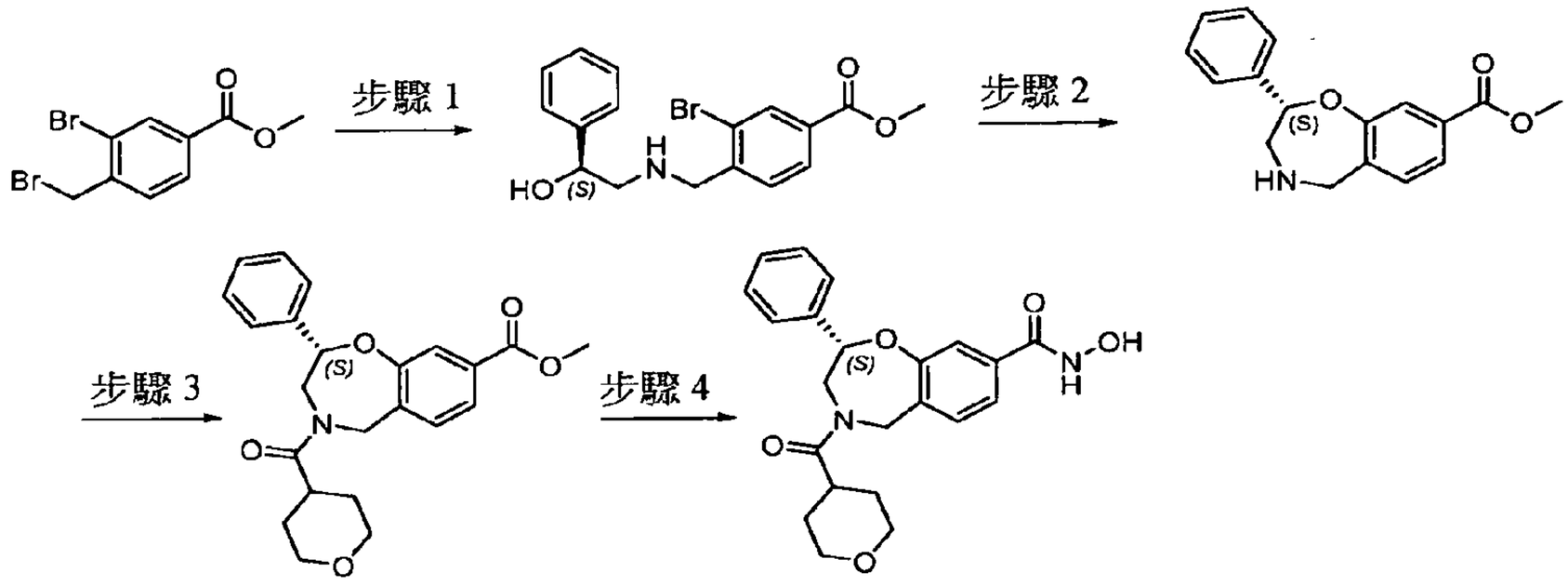
步驟 2：(R)-4-甲醯基-N-羥基-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



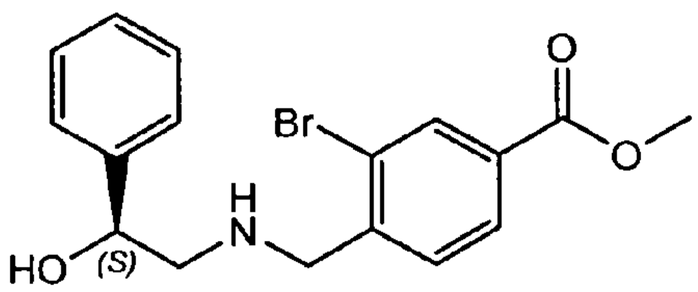
[0247] 將(R)-4-甲醯基-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（140 mg，0.45 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2.5 mL）中之溶液置於 8 mL 瓶中，隨後同時添加 1 N NaOH 水溶液（0.88 mL，2 當量）及 NH_2OH（於 H_2O 中 50%，0.88 mL，30 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由製備型 HPLC（管柱：XBridge RP C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：30% B 至 70% B，在 7 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物（60.9

mg，67%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.14 (br, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.27-8.15 (m, 1H), 7.57-7.38 (m, 8H), 4.99-4.86 (m, 2H), 4.66-4.37 (m, 1H), 4.33-4.02 (m, 1H), 3.81-3.57 (m, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 313 $[M+H]^+$。

實例 25-製備(S)-N-羥基-2-苯基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



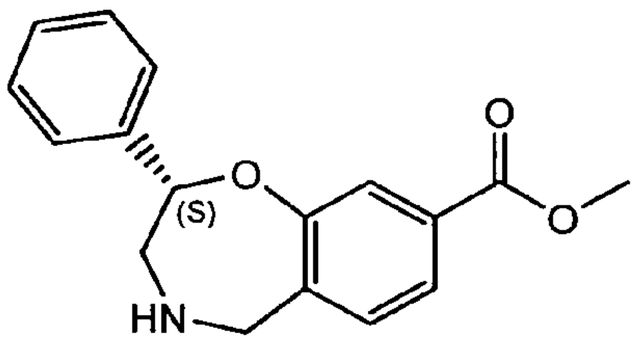
步驟 1：(S)-3-溴-4-(((2-羥基-2-苯基乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0248] 將(S)-2-胺基-1-苯基乙-1-醇（10 g，72.90 mmol，1.5 當量）於 MeCN（150 mL）中之溶液置於 500 mL 圓底燒瓶中，隨後添加 K_2CO_3（8.7 g，62.49 mmol，

1.3 當量）。此隨後為緩慢添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯（15 g，48.71 mmol，1 當量）於 MeCN（100 mL）中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物隔夜且隨後在真空下濃縮。用 H_2O（200 mL）稀釋溶液且用 EtOAc（3 × 200 mL）萃取。用 H_2O（2 × 200 mL）洗滌有機層且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:2）純化殘餘物得到呈白色固體之標題化合物（7.9 g，45%產率）。MS: (ES, *m/z*): 364 $[M+H]^+$。

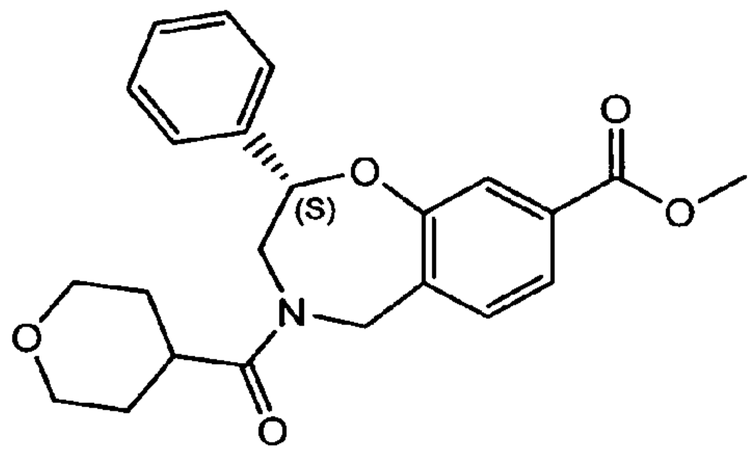
步驟 2：(S)-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0249] 將(S)-3-溴-4-(((2-羥基-2-苯基乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯（7.9 g，21.69 mmol，1 當量）於異丙醇（180 mL）中之溶液置於 100 mL 密封管中，隨後添加 K_2CO_3（4.49 g，32.54 mmol，1.5 當量）。此隨後為添加 CuI（1.24 g，6.53 mmol，0.3 當量）。在油浴中在 110℃下攪拌所得混合物隔夜。在真空下濃縮反應物且用 H_2O（150 mL）稀釋且用 CH_2Cl_2（3 × 100 mL）萃取。在真空下濃縮有機層。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:1）

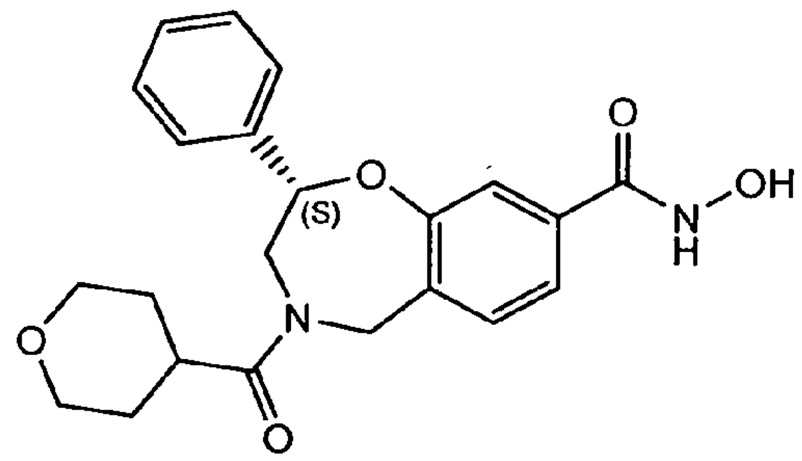
純化殘餘物得到呈棕色油狀之標題化合物（2.9 g，47%產率）。MS: (ES, *m/z*): 284 $[M+H]^+$。

步驟 3：(S)-2-苯基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



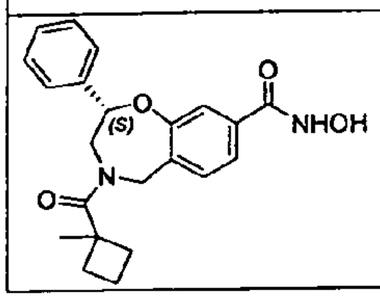
[0250] 在 8 mL 瓶中，將(S)-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（100 mg，0.35 mmol，1 當量）於 DMF（2.0 mL）中之溶液、HATU（161 mg，0.42 mmol，1.2 當量）及四氫-2H-哌喃-4-甲酸（46 mg，0.35 mmol，1 當量）及 DIEA（136 mg，1.05 mmol，3 當量）在室溫下攪拌隔夜。用 H_2O（10 mL）稀釋反應物且用 EtOAc（3 × 10 mL）萃取。用 H_2O（3 × 10 mL）洗滌有機層且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:3）純化殘餘物得到呈黃色油狀之標題化合物（100 mg，72%產率）。MS: (ES, *m/z*): 396 $[M+H]^+$。

步驟 4：(S)-N-羥基-2-苯基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

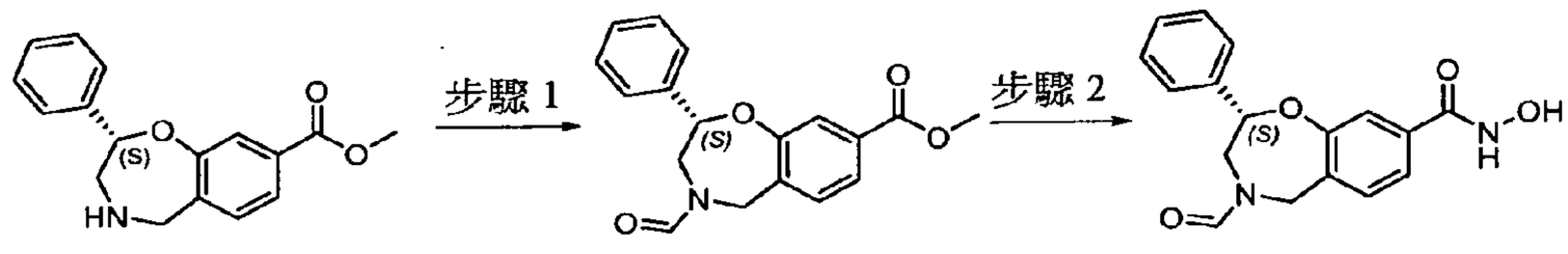


[0251] 將(S)-2-苯基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（100 mg，0.25 mmol，1當量）於THF/MeOH（4:1，2 mL）中之溶液置於8 mL瓶中，隨後同時添加1 N NaOH水溶液（0.42 mL，2當量）及NH_2OH（於H_2O中50%，0.42 mL，30當量）。在室溫下攪拌所得溶液2 h。藉由製備型HPLC（管柱：XBridge RP C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：20 mL/min；梯度：30% B至70% B，在10 min內；偵測器，UV 254 nm）純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物（54.3 mg，54%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.16 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.51-7.32 (m, 6H), 5.15-5.03 (m, 1H), 4.95-4.86 (m, 1H), 4.81-4.46 (m, 1H), 4.33-4.06 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 0.5H), 3.88-3.77 (m, 2H), 3.76-3.66 (m, 0.5H), 3.48-3.35 (m, 2H), 3.13-2.98 (m, 0.5H), 2.97-2.84 (m, 0.5H), 1.65-1.37 (m, 3H),1.31-1.20 (m, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 397 $[M+H]^+$。

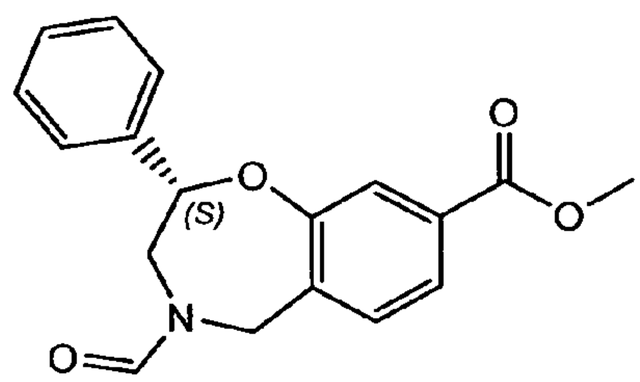
表 16：根據實例 25 之方法製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 381 $[M+H]^+$	11.16 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.51-7.35 (m, 8H), 5.26-5.08 (m, 1H), 5.03-4.79 (m, 1H), 4.56-4.41 (m, 1H), 4.11-3.62 (m, 2H), 2.49-2.18 (m, 2H), 1.98-1.53 (m, 4H), 1.41-1.28 (s, 3H)

實例 26-製備(S)-4-甲醯基-N-羥基-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



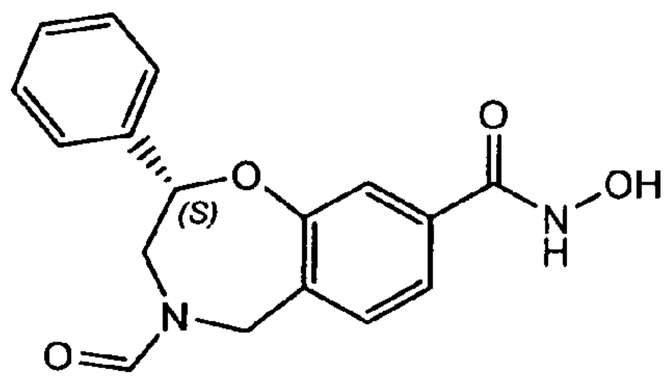
步驟 1：(S)-4-甲醯基-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0252] 將(S)-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（100 mg，0.35 mmol，1 當量）及甲酸乙酯（3 mL）置於 8 mL 瓶中。在油浴中在 61℃下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:3）純化殘餘物得到呈黃色油狀之標

題化合物（50 mg，46%產率）。MS: (ES, *m/z*): 312 $[M+H]^+$。

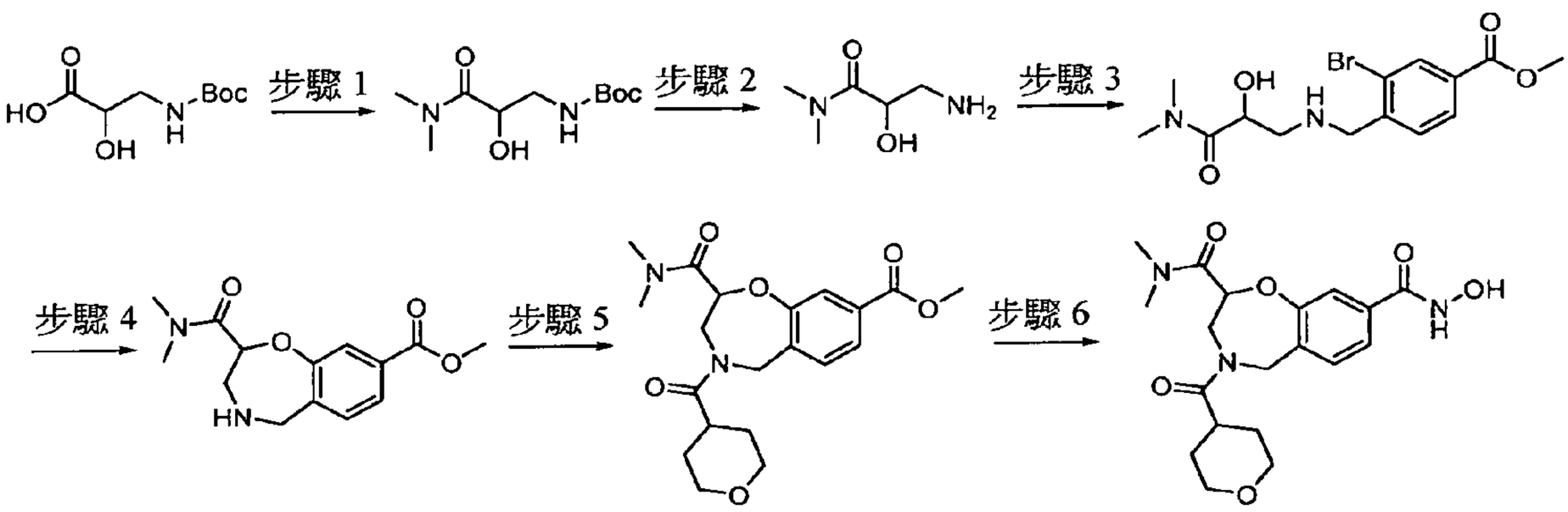
步驟 2：(S)-4-甲醯基-N-羥基-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



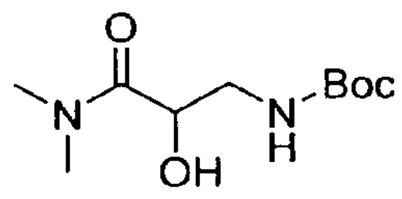
[0253] 將(S)-4-甲醯基-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（50 mg，0.16 mmol，1當量）於 THF/MeOH（4:1，1.5mL）中之溶液置於 8 mL 瓶中，隨後同時添加 1 N NaOH 水溶液（0.32 mL，2 當量）及 NH_2OH（於 H_2O 中 50%，0.31 mL，30 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由製備型 HPLC（管柱：XBridge RP C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：20 mL/min；梯度：30% B 至 70% B，在 10 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物（3.8 mg，8%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.38-10.89 (br, 1H), 9.23-8.89 (br, 1H), 8.27-8.13 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.48-7.38 (m, 5H), 5.01-4.86 (m, 2H), 4.66-4.33 (m, 1H), 4.23-4.03 (m, 1H), 3.81-3.58 (m, 1H)。MS:

(ES, *m/z*): 313 $[M+H]^+$。

實例 27-製備 N^8-羥基-N^2,N^2-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-2,8-二甲醯胺



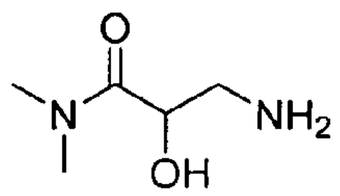
步驟 1：(3-(二甲胺基)-2-羥基-3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯



[0254] 將 3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-羥基丙酸（1 g，4.87 mmol，1 當量）於 CH_2Cl_2（24 mL）、二甲胺鹽酸鹽（800 mg，9.81 mmol，2 當量）及 4-二甲胺基吡啶（1.49 g，12.21 mmol，2.5 當量）中之溶液置於 25 mL 圓底燒瓶中。此隨後為在室溫下逐滴添加 N,N'-二環己基碳化二亞胺（1.51 g，7.33 mmol，1.5 當量）於 CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液且在此溫度下攪拌所得溶液 3 天。在真空

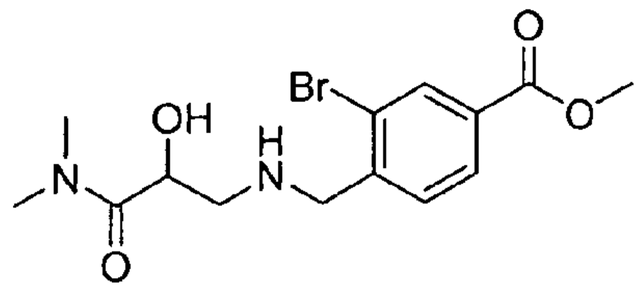
下濃縮所得混合物且用 Et_2O（20 mL）再溶解殘餘物。過濾出沈澱固體且在真空下濃縮濾液。用 EtOAc（20 mL）再溶解殘餘物且用 NH_4Cl 水溶液（3 × 10 mL）洗滌所得混合物。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，且在真空中移除溶劑得到呈棕色油狀之標題化合物（800 mg 粗物質），其不經進一步純化即使用。

步驟 2：3-胺基-2-羥基-N,N-二甲基丙醯胺



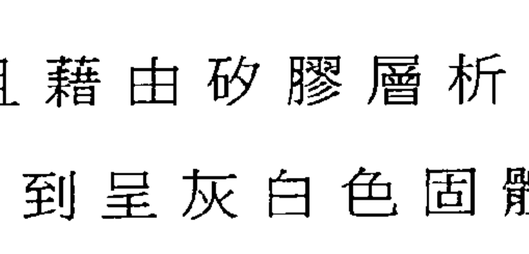
[0255] 將(3-(二甲胺基)-2-羥基-3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯（800 mg，3.44 mmol，1 當量）於 CH_2Cl_2（8 mL）中之溶液置於 25 mL 圓底燒瓶中。此隨後為在攪拌下在 0℃下逐滴添加 TFA（3 mL）。在室溫下攪拌所得溶液 6 h。在真空中移除溶劑且用 H_2O（2 mL）再溶解殘餘物。添加 2 N NaOH 水溶液以將 pH 值調節至 7 且在真空下濃縮所得混合物。用 EtOAc（20 mL）溶解殘餘物且過濾出固體。在真空下濃縮濾液得到呈淡黃色油狀之標題化合物（500 mg 粗物質）其不經進一步純化即使用。

步驟 3：3-溴-4-(((3-(二甲胺基)-2-羥基-3-側氧基丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0256] 將 3-胺基-2-羥基-N,N-二甲基丙醯胺（500 mg，3.78 mmol，2 當量）於 MeCN（8 mL）中之溶液及 K_2CO_3（389 mg，2.82 mmol，1.5 當量）置於 25 mL 圓底燒瓶中。此隨後為在室溫下逐滴添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯（618 mg，2.01 mmol，1 當量）於 MeCN（5 mL）中之溶液且在此溫度下攪拌所得溶液 24 h。在真空中移除溶劑且用 H_2O（10 mL）再溶解殘餘物。用 EtOAc（3 × 10 mL）萃取所得溶液且用 H_2O （2 × 10 mL）洗滌有機層。在真空中移除溶劑且藉由矽膠層析法（$MeOH/CH_2Cl_2$，1:13）純化殘餘物得到呈灰白色固體之標題化合物（80 mg，11%產率）。MS: (ES, *m/z*): 359 $[M+H]^+$。

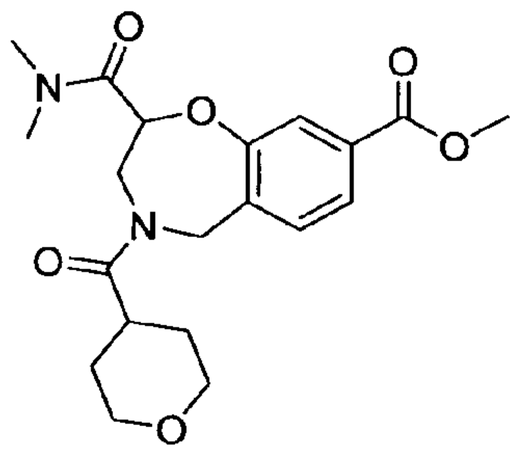
步驟 4：2-(二甲基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0257] 將 3-溴-4-(((3-(二甲胺基)-2-羥基-3-側氧基丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯（80 mg，0.22 mmol，1 當量）

於異丙醇（4 mL）中之混合物、K_2CO_3（46 mg，0.33 mmol，1.5當量）及CuI（13 mg，0.07 mmol，0.3當量）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 8 mL 密封管中。在120℃下攪拌所得溶液 17 h。冷卻至室溫之後，在真空下濃縮所得混合物。添加水且用 CH_2Cl_2（3 × 10 mL）萃取所得溶液。用 H_2O（2 × 10 mL）洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且過濾。在真空中移除溶劑且藉由矽膠層析法（MeOH/CH_2Cl_2，1:13）純化殘餘物得到呈無色油狀之標題化合物（30 mg，48%產率）。MS: (ES, *m/z*): 279 $[M+H]^+$。

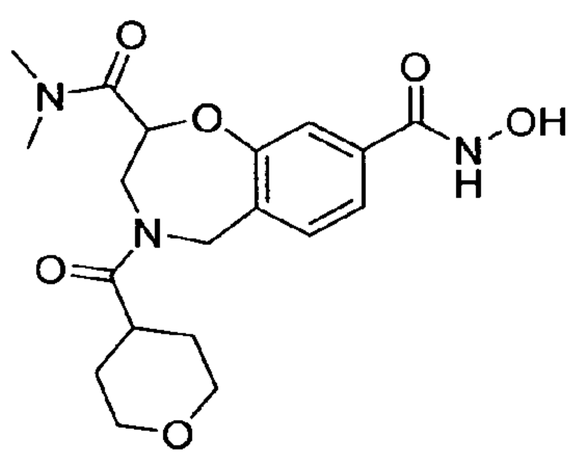
步驟 5：2-(二甲基胺甲醯基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0258] 將噁烷-4-甲酸（13 mg，0.10 mmol，1當量）於 DMF（1.5 mL）中之溶液及 HATU（45 mg，0.12 mmol，1.2當量）置於 8 mL 瓶中。此隨後為添加 2-(二甲基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（30 mg，0.11 mmol，1.00當量）於 DMF（0.5 mL）及

DIEA（38 mg，0.29 mmol，3 當量）中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液 17 h。添加水且用 EtOAc（2 × 10 mL）萃取所得溶液。用 H_2O（2 × 10 mL）及鹽水（2 × 10 mL）洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且過濾。在真空中移除溶劑且藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:3）純化殘餘物得到呈黃色油狀之標題化合物（15 mg，36%產率）。MS: (ES, *m/z*): 391 $[M+H]^+$。

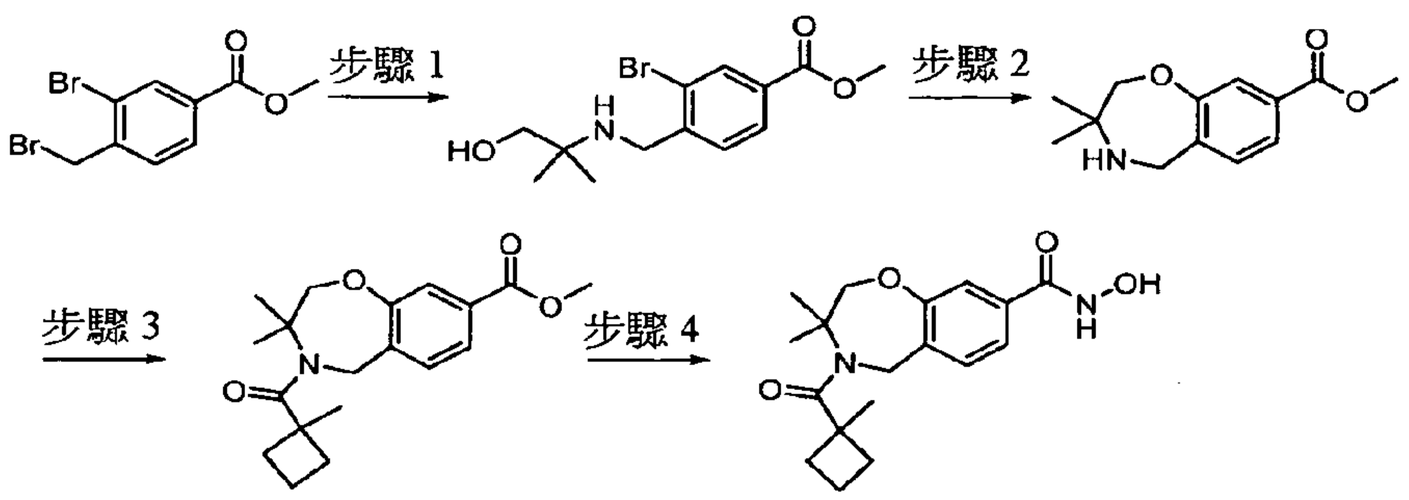
步驟 6：N^8-羥基-N^2,N^2-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-2,8-二甲醯胺



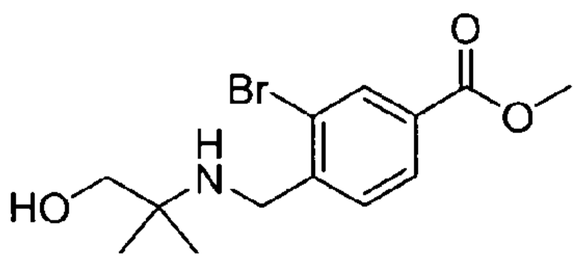
[0259] 將 2-(二甲基胺甲醯基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（15 mg，0.04 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，1.5 mL）中之溶液置於 8 mL 瓶中，隨後同時添加 NH_2OH（於水中50%，0.1 mL，30 當量）及 1 N NaOH 水溶液（0.1 mL，2 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 2 h，且藉由製備型 HPLC（管柱：Sunfire Prep C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN；流動

速率：25 mL/min；梯度：5% B 至 30% B，在 8 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈棕色油狀之標題化合物（3.7 mg，25%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.41-11.11 (br, 1H), 7.61-7.42 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 5.01-4.91 (m, 1H), 4.89-4.72 (m, 1H), 4.69-4.42 (m, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H) , 3.82-3.75 (m, 3H), 3.41-3.30 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 3H), 2.92-2.86 (m, 3H), 1.61-1.24 (m, 4H)。MS: (ES, *m/z*): 392[M+H]$^+$。

實例 28-製備 N-羥基-3,3-二甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

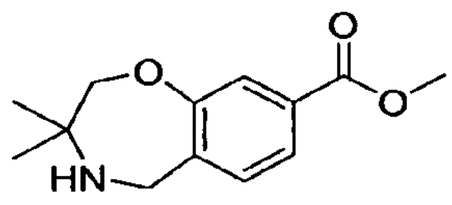


步驟 1：3-溴-4-[[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯



[0260] 將 2-胺基-2-甲基丙-1-醇（11.52 g，129.24 mmol，2 當量）於 MeCN（150 mL）中之溶液、K_2CO_3（13.40 g，97.10 mmol，1.5 當量）置於 500 mL 圓底燒瓶中。此隨後為在攪拌下在室溫下逐滴添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯（20 g，64.94 mmol，1 當量）於 MeCN（50 mL）中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液 16 h，隨後在真空下濃縮。用 H_2O（200 mL）稀釋殘餘物。用 EtOAc（3 × 200 mL）萃取所得溶液且合併有機層，用 H_2O（3 × 200 mL）洗滌，且濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:4）純化殘餘物得到呈灰白色固體之標題化合物（8.7 g，42%產率）。MS: (ES, *m/z*): 316 $[M+H]^+$。

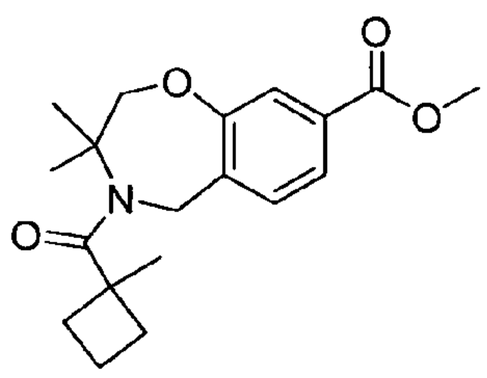
步驟 2：3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0261] 將 3-溴-4-[[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯（8.7 g，27.52 mmol，1 當量）於異丙醇（150 mL）中之溶液、K_2CO_3（5.7 g，41.30 mmol，1.5 當量）及 CuI（1.57 g，8.26 mmol，0.3 當量）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 250 mL 壓力槽反應器中。在油

浴中在 110℃下攪拌所得溶液隔夜，隨後在真空下濃縮。用 H_2O（200 mL）稀釋殘餘物。用 EtOAc（3 × 200 mL）萃取所得溶液且合併之有機層用 H_2O（3 × 200 mL）洗滌，且濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:2）純化殘餘物得到呈綠色油狀之標題化合物（3.9 g，60%產率）。1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 7.63-7.60 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.54-7.52 (s, 1H), 7.25-7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.94-3.89 (m, 5H), 1.23 (s, 6H)。MS: (ES, m/z): 236 $[M+H]^+$。

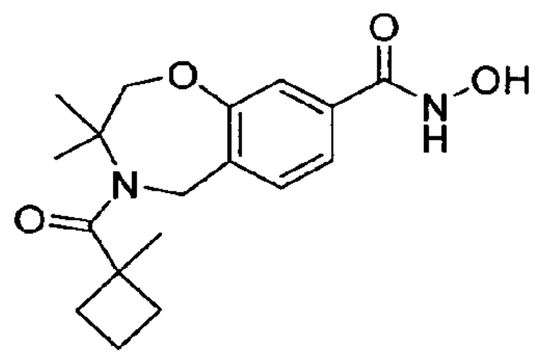
步驟 3：3,3-二甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0262] 將 3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（200 mg，0.85 mmol，1 當量）於 THF（3 mL）中之溶液及吡啶（336 mg，4.25 mmol，5 當量）置於 8 mL 瓶中。此隨後為在攪拌下逐滴添加 1-甲基環丁烷-1-羰基氯（120 mg，0.91 mmol，1 當量）於 THF（1 mL）中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液 17 h，隨後在真空下濃縮。用 H_2O（10 mL）稀釋殘餘物。用 EtOAc（3 × 10

mL）萃取所得溶液且合併之有機層用 H_2O（3 × 10 mL）洗滌，且濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:3）純化殘餘物得到呈黃色油狀之標題化合物（54 mg，19%產率）。MS: (ES, *m/z*): 332 $[M+H]^+$。

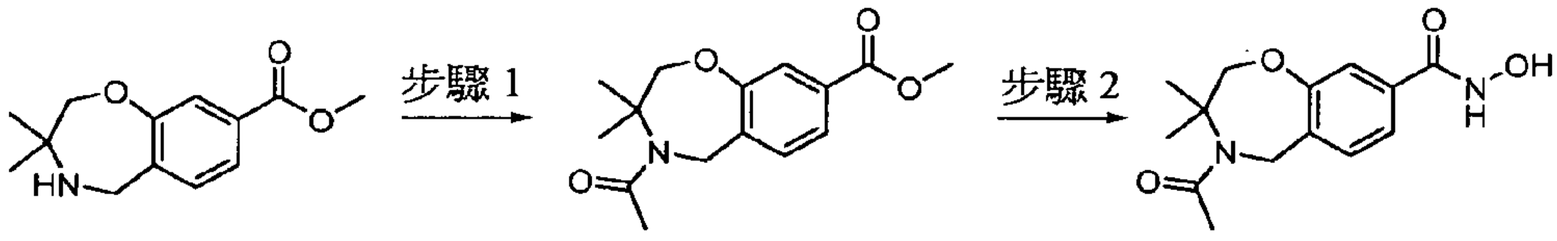
步驟 4：N-羥基-3,3-二甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲醯胺



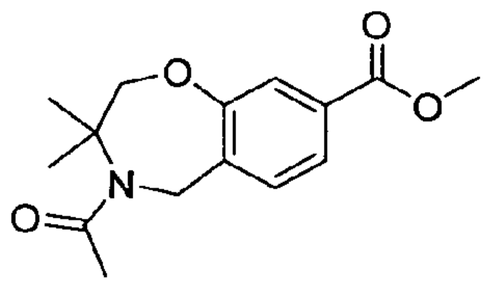
[0263] 將 3,3-二甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲酸甲酯（54 mg，0.16 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2 mL）中之溶液置於 8 mL 密封管中。此隨後為添加 NH_2OH（於水中 50%，0.33 mL，30 當量）。向此中添加 1 N NaOH 水溶液（0.33 mL，2 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由製備型 HPLC（管柱：XBridge C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN；流動速率：20 mL/min；梯度：15% B 至 41% B，在 10 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈淡粉紅色固體之標題化合物（13 mg，24%產率）。^{1}H-NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.13 (s, 1H), 7.26-7.19 (m, 3H), 4.51-4.22 (m, 4H),2.13-2.10 (s, 2H), 1.88-1.83 (s, 3H), 1.51-1.45 (m, 7H), 1.34 (s, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 333 $[M+H]^+$。

實例 29-製備 4-乙醯基-N-羥基-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



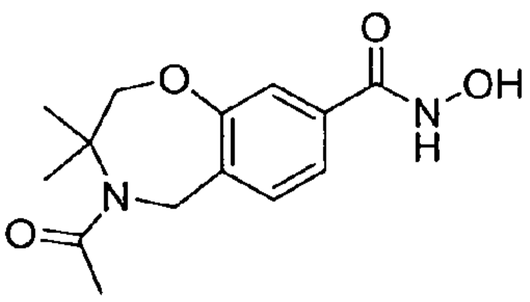
步驟 1：4-乙醯基-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0264] 將 3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（100 mg，0.43 mmol，1 當量）於 CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液及 Et_3N（172 mg，1.70 mmol，4 當量）置於 8 mL 瓶中。此隨後為在攪拌下在 0℃下逐滴添加乙醯氯（37 mg，0.47 mmol，1.1 當量）於 CH_2Cl_2（0.5 mL）中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液 18 h 且在真空下濃

縮。使殘餘物溶解於 CH_2Cl_2（30 mL）中且用 H_2O（3× 20 mL）洗滌。經無水 $MgSO_4$ 乾燥有機層，過濾，且濃縮得到呈綠色油狀之標題化合物（80 mg），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 278 $[M+H]^+$。

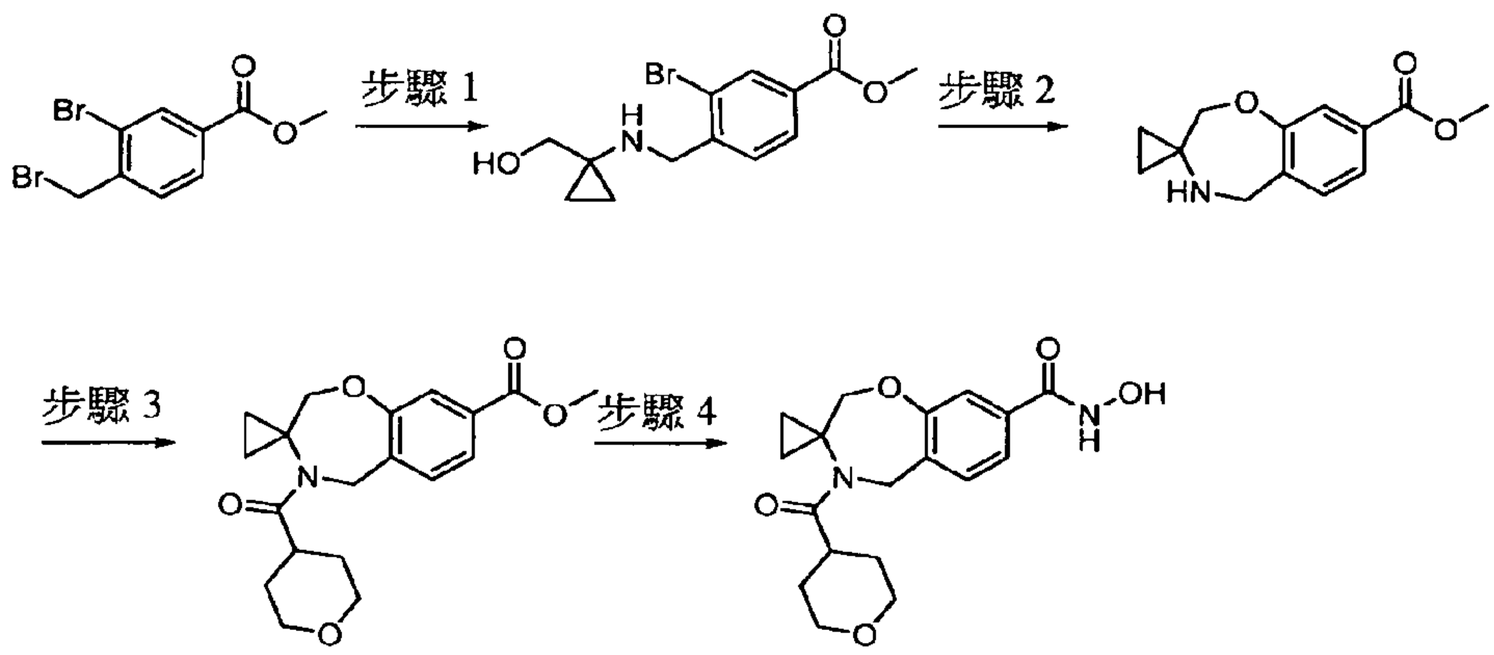
步驟 2：4-乙醯基-N-羥基-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



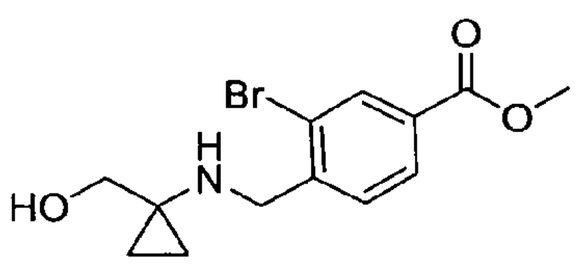
[0265] 將 4-乙醯基-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（171 mg，0.62 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2.5 mL）中之溶液，隨後 1 N NaOH 水溶液（1.23 mL，2 當量）及 NH_2OH（於 H_2O 中 50%，1.22 mL，30 當量）置於 8 mL 瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由製備型 HPLC（管柱：XBridge RP C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：4% B 至 23% B，在 6 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈棕色固體之標題化合物（41 mg，24%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.13 (br,

1H), 9.01 (br, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.44 (s, 6H)。MS: (ES, *m/z*): 279 $[M+H]^+$。

實例 30-製備 N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呼-3,1'-環丙烷]-8-甲醯胺



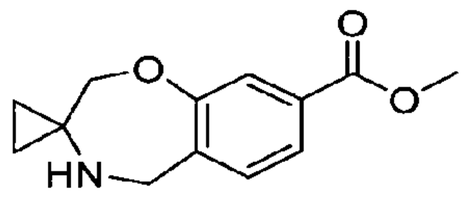
步驟 1：3-溴-4-(((1-(羥甲基)環丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0266] 將含(1-胺基環丙基)甲醇鹽酸鹽（6 g，48.55 mmol，2 當量）、K_2CO_3（11 g，79.59 mmol，3.5 當量）之 MeCN（120 mL）置於 500 mL 圓底燒瓶中，在室溫下攪拌混合物 10 min。此隨後為在 0℃下在攪拌下歷經 2 h

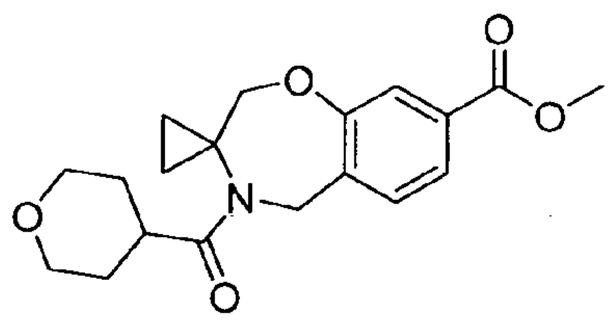
逐滴添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯（15 g，48.71 mmol，1 當量）於 MeCN（150 mL）中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:3）純化殘餘物得到呈黃色油狀之標題化合物（7 g，46%產率）。MS: (ES, *m/z*): 314,316 $[M+H]^+$。

步驟 2：4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呼-3,1'-環丙烷]-8-甲酸甲酯



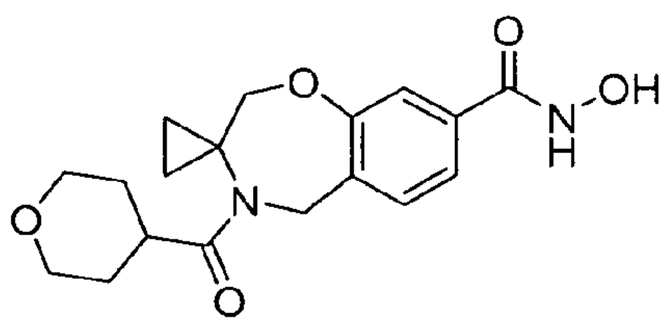
[0267] 將 3-溴-4-(((1-(羥甲基)環丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯（1.5 g，4.77 mmol，1 當量）、CuI（273 mg，1.43 mmol，0.3 當量）、K_2CO_3（992 mg，7.18 mmol，1.5 當量）於異丙醇（28 mL）中之溶液置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 40 mL 密封管中。在油浴中在 110℃下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物且用 CH_2Cl_2（150 mL）稀釋殘餘物。過濾出固體且在真空下濃縮濾液。藉由 C18 層析（$MeCN/H_2O$+0.05% TFA，1:4）純化殘餘物得到呈黃色固體之標題化合物（0.8 g，72%產率）。MS: (ES, *m/z*): 234 $[M+H]^+$。

步驟 3：4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呼-3,1'-環丙烷]-8-甲酸甲酯



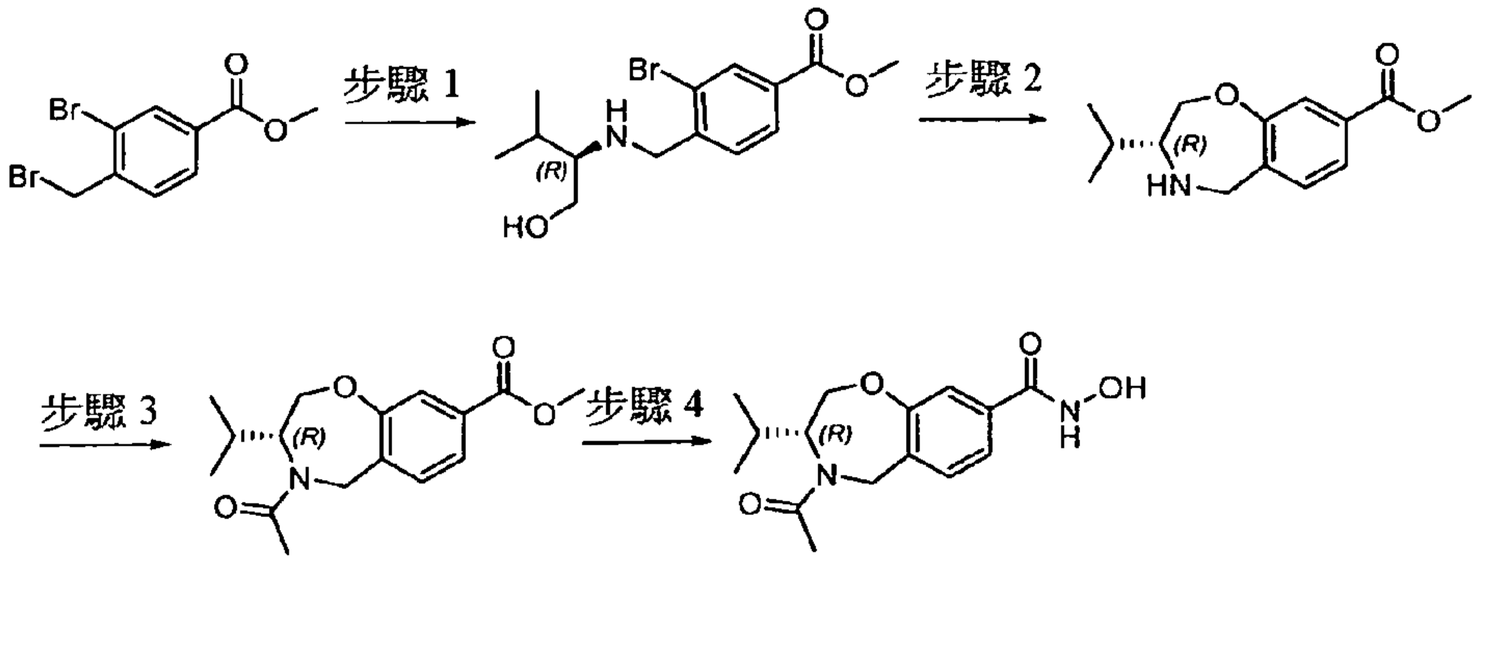
[0268] 將 4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呼-3,1'-環丙烷]-8-甲酸甲酯（130 mg，0.56 mmol，1 當量）於 CH_2Cl_2（10 mL）及吡啶（1 mL）中之溶液置於 100 mL 圓底燒瓶中。攪拌混合物 1 h 隨後添加噁烷-4-羰基氯（400 mg，2.69 mmol，4.83 當量）。在室溫下攪拌所得混合物隔夜且隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:1）純化殘餘物得到呈黃色固體之標題化合物（60 mg，31%產率）。MS: (ES, *m/z*): 346 $[M+H]^+$。

步驟 4：N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呼-3,1'-環丙烷]-8-甲醯胺

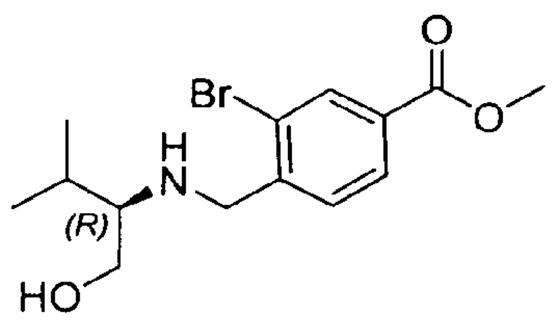


[0269] 將 4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呼-3,1'-環丙烷]-8-甲酸甲酯（60 mg，0.17 mmol，1 當量）、NH_2OH（於水中 50%，0.50 mL，44.56 當量）、1 N NaOH 水溶液（1.5 mL，8.82 當量）及 THF/MeOH（4:1，3 mL）置於 50 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。藉由製備型 HPLC（管柱：XBridge RP C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水 /0.05% 甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：20 mL/min；梯度：12% B 至 34% B，在 9 min 內；偵測器，UV 254 nm）純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物（21.5 mg，32%產率）。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.18 (br, 1H), 7.57-7.29 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.82-3.76 (m, 4H), 3.57-3.24 (m, 2H), 3.23-2.75 (m, 1H), 1.48-0.85 (m, 8H)。MS: (ES, *m/z*): 347 $[M+H]^+$。

實例 31-製備(R)-4-乙醯基-N-羥基-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

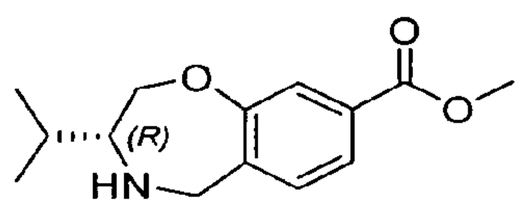


步驟 1：(R)-3-溴-4-(((1-羥基-3-甲基丁-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



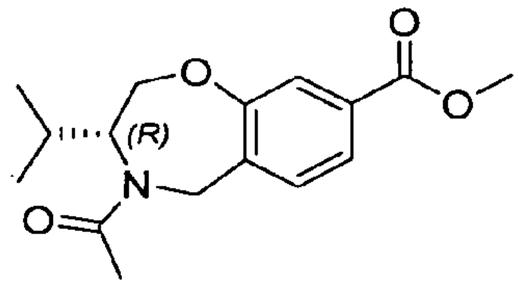
[0270] 將(R)-2-胺基-3-甲基丁-1-醇（23.33 g，226.15 mmol，2當量）於MeCN（300 mL）中之溶液置於1 L圓底燒瓶中。此隨後為在攪拌下逐滴添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯（35 g，113.65 mmol，1當量）於MeCN（200 mL）中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液15 h，隨後在真空下濃縮。用 H_2O（300 mL）稀釋殘餘物，用EtOAc（3 × 200 mL）萃取且濃縮合併之有機層。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:4）純化殘餘物得到呈灰白色固體之標題化合物（22 g，59%產率）。MS: (ES, m/z): 330 $[M+H]^+$。

步驟 2：(R)-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0271] 將(R)-3-溴-4-(((1-羥基-3-甲基丁-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯（13 g，39.37 mmol，1當量）於異丙醇（260 mL）中之溶液、K_2CO_3（8.16 g，59.13 mmol，1.5當量）及CuI（2.25 g，11.84 mmol，0.3當量）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之500 mL壓力槽反應器中。在油浴中在110℃下攪拌所得混合物24 h且隨後在真空下濃縮。用H_2O（300 mL）稀釋殘餘物，用CH_2Cl_2（3 × 300 mL）萃取。用H_2O（3 × 300 mL）洗滌合併之有機層且濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:1）純化殘餘物得到呈黃色油狀之標題化合物（4.9 g，50%產率）。1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 7.66-7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30-7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.52-4.22 (m, 1H), 4.07-3.94 (m, 2H), 3.94-3.84 (m, 3H), 3.81-3.62 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 1H) 1.09-0.91 (m, 6H)。MS: (ES, m/z): 250 $[M+H]^+$。

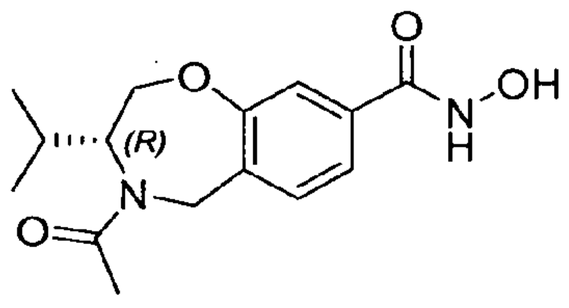
步驟 3：(R)-4-乙醯基-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0272] 將(R)-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（150 mg，0.60 mmol，1當量）於CH_2Cl_2

（3 mL）中之溶液及 Et_3N（243 mg，2.40 mmol，4 當量）置於 8 mL 瓶中。此隨後為在攪拌下在 0℃下逐滴添加乙醯氯（52 mg，0.66 mmol，1.1 當量）於 CH_2Cl_2（0.5 mL）中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液 18 h 且隨後在真空下濃縮。使殘餘物溶解於 CH_2Cl_2（30 mL）中，用 H_2O（3 × 20 mL）洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到呈黃色油狀之標題化合物（120 mg，68%產率）。MS: (ES, *m/z*): 292 $[M+H]^+$。

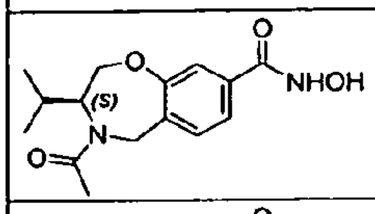
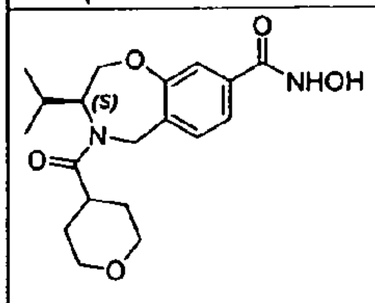
步驟 4：(R)-4-乙醯基-N-羥基-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



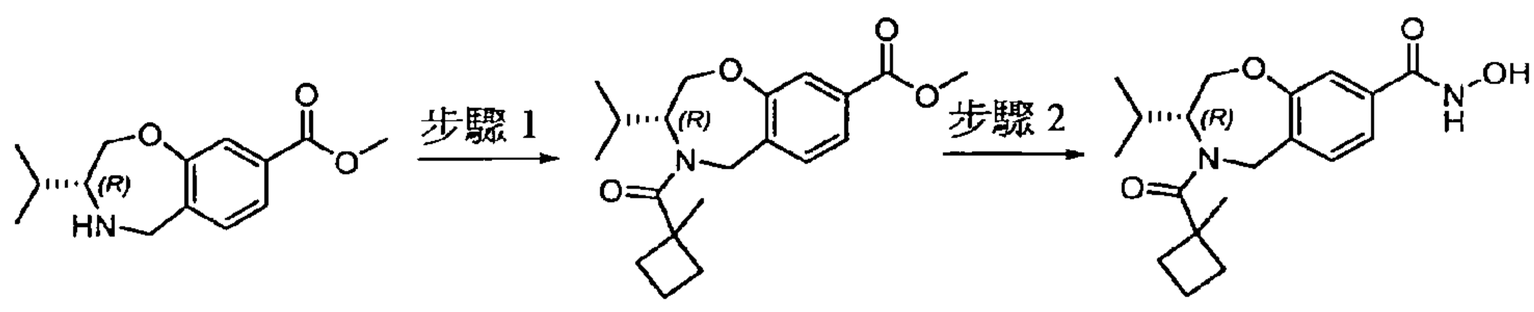
[0273] 將(R)-4-乙醯基-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（120 mg，0.41 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2 mL）中之溶液置於 8 mL 瓶中，隨後添加 1 N NaOH 水溶液（0.82 mL，2 當量）及 NH_2OH（於 H_2O 中 50%，0.82 mL，30 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由製備型 HPLC（管柱 Sunfire Prep C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05%

TFA；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：5% B 至 40% B，在 7 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈灰白色固體之標題化合物（81 mg，67%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.14 (br, 1H), 7.37-7.19 (m, 3H), 4.95-4.90 (d, *J* = 15.0 Hz, 0.3H), 4.80-4.75 (d, *J* = 15.0 Hz, 0.6H), 4.58- 4.47 (m, 1.4H), 4.36-4.22 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 0.7H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 3H), 1-0.98 (m, 6H)。MS: (ES, *m/z*): 293 $[M+H]^+$。

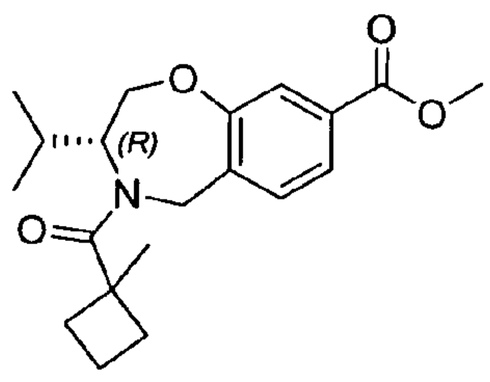
表 17：根據實例 31 之方法，使用(S)-2-胺基-3-甲基丁-1-醇製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 293 $[M+H]^+$	11.13 (s,1H), 7.41-7.11 (m, 3H), 4.98-4.72 (m, 1H), 4.62-4.41 (m, 2H), 4.39-4.17 (m, 2H), 2.11-1.88 (m, 4H), 1.08-0.81 (m, 6H)
	(ES, *m/z*): 363 $[M+H]^+$	11.17 (br, 1H), 9.01 (br, 1H), 7.43-7.17 (m, 3H), 4.92-4.77 (m, 2H), 4.57-4.55 (m, 0.6H), 4.38-4.28 (m, 2.4H), 4.08-4.01 (m, 0.4H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.81-3.65 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 1H), 3.14-3.11 (m, 0.6H), 2.95-2.92 (m, 0.4H), 2.76 (m, 0.6H), 2.01-1.72 (m, 1H), 1.70-1.23 (m, 3H), 1.02-0.81 (m, 6H), 0.71-0.68 (m, 1H)

實例 32-製備(R)-N-羥基-3-異丙基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

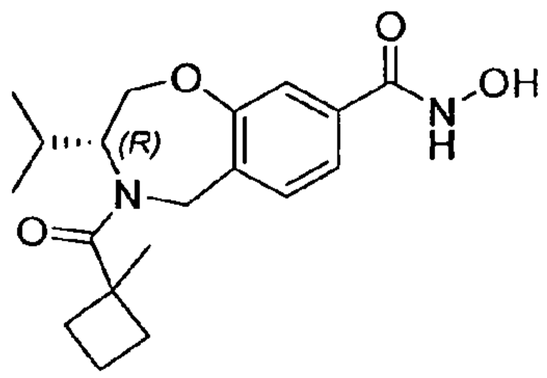


步驟 1：(R)-3-異丙基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



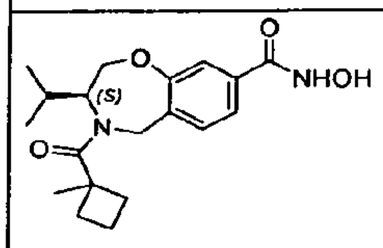
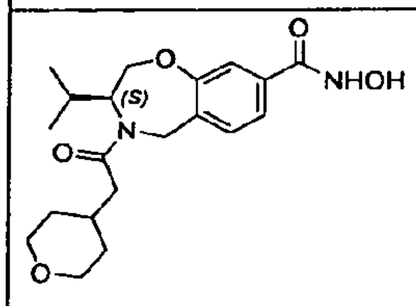
[0274] 將(R)-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（100 mg，0.40 mmol，1 當量）於 DMF（2 mL）中之溶液、HATU（184 mg，0.48 mmol，1.20 當量）、1-甲基環丁烷-1-甲酸（46 mg，0.40 mmol，1 當量）及 DIEA（156 mg，1.21 mmol，3 當量）置於 8 mL 瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 19 h。用 H_2O（10 mL）稀釋反應物且用 EtOAc（3 × 10 mL）萃取。用 H_2O（3 × 10 mL）洗滌合併之有機層且濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:4）純化殘餘物得到呈棕色油狀之標題化合物（75 mg，54%產率）。MS: (ES, *m/z*): 346 $[M+H]^+$。

步驟 2：(R)-N-羥基-3-異丙基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

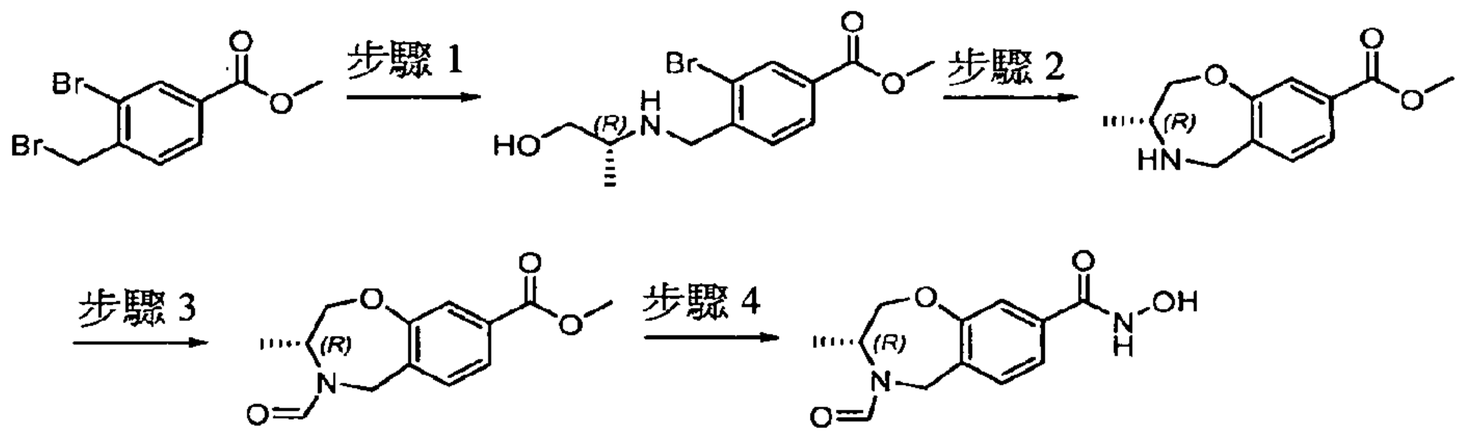


[0275] 將(R)-3-異丙基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（75 mg，0.22 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2 mL）中之溶液置於 8 mL 瓶中，隨後添加 NH_2OH（於水中 50%，0.43 mL，30 當量）及 1 N NaOH 水溶液（0.44 mL，2 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由製備型 HPLC（管柱 Sunfire Prep C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：5% B 至 70% B，在 7 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈粉紅色固體之標題化合物（45 mg，60%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.39-10.80 (br, 1H), 7.40-7.09 (m, 3H), 4.80-4.63 (m, 1H), 4.41-4.29 (m, 2H), 4.25-4.15 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.98-1.60 (m, 5H), 1.57-1.43 (m, 1H), 1.39-1.21 (m, 3H), 1.08-0.72 (m, 6H)。MS: (ES, *m/z*): 347 $[M+H]^+$。

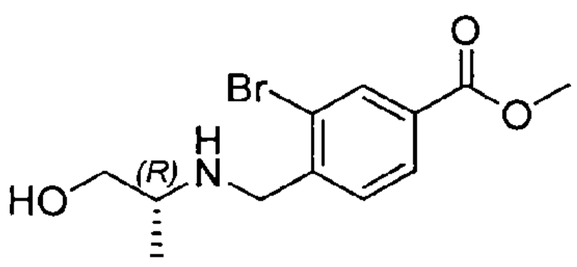
表18：根據實例32之方法，使用(S)-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 347 $[M+H]^+$	11.15 (br, 1H), 7.39-7.19 (m, 3H), 4.75-4.71 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.66-4.53 (m, 1H), 4.41-4.29 (m, 2H), 4.23-4.17 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.01-1.59 (m, 5H), 1.59-1.42 (m, 1H), 1.39-1.22 (m, 3H), 0.99-0.89 (m, 3H), 0.87-0.72 (m, 3H)
	(ES, *m/z*): 378 $[M+H]^+$	11.13 (br, 1H), 7.71 (br, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 4.98-4.89 (m, 0.3H), 4.81-4.55 (m, 2H), 4.34-4.28 (m, 2H), 3.98-3.87 (m, 0.3H), 3.76-3.72 (m, 1.3H), 3.66-3.63 (m, 0.7H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.49-2.30 (m, 1H), 2.27-2.09 (m, 0.3H), 1.89-1.79 (m, 2.7H), 1.54-1.38 (m, 1H), 1.32-1.28 (m, 1H), 1.14-1.09 (m, 1H), 0.99-0.90 (m, 4H), 0.86-0.80 (m, 3H)

實例 33-製備(R)-4-甲醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

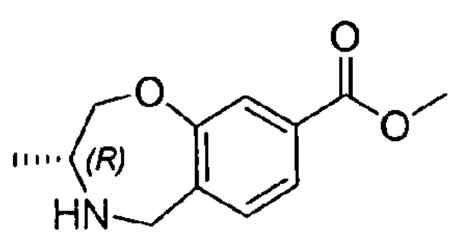


步驟 1：(R)-3-溴-4-(((1-羥基丙-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0276] 將(R)-2-胺基丙-1-醇（3.64 g，48.46 mmol，1當量）、MeCN（120 mL）、K_2CO_3（10.05 g，72.72 mmol，1.5當量）及3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯（15 g，48.71 mmol，1當量）置於250 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液3 h。在真空下濃縮所得混合物且用水（200 mL）稀釋。用EtOAc（2 × 300 mL）萃取所得溶液，乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:5）純化殘餘物得到呈灰白色固體之標題化合物（6.5 g，44%產率）。MS: (ES, *m/z*): 302 $[M+H]^+$。

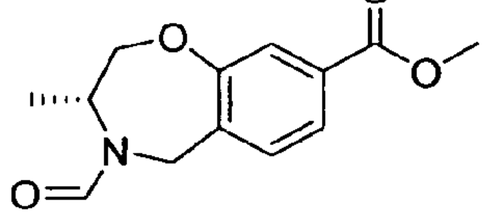
步驟 2：(R)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0277] 將(R)-3-溴-4-(((1-羥基丙-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯（4 g，13.24 mmol，1當量）、異丙醇（80 mL）、K_2CO_3（2.67 g，19.32 mmol，1.5當量）及CuI（760 mg，3.99 mmol，0.3當量）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之100 mL壓力槽反應器中。在油浴中在110℃下攪拌所得溶液16 h。在真空下濃縮所得混合物且用水（200 mL）稀釋。用CH_2Cl_2（2 × 200 mL）萃取所得溶液，乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油

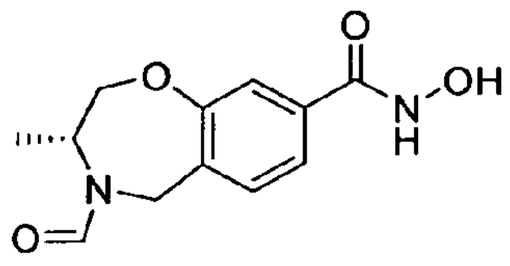
醚，1:2）純化殘餘物得到呈黃色油狀之標題化合物（2.1 g，72%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 9.30-9.15 (br, 1H), 7.74-7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 4.47-4.36 (m, 3H), 3.85-3.79 (s, 3H), 3.77-3.75 (m, 2H), 1.23-1.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 222 $[M+H]^+$。

步驟 3：(R)-4-甲醯基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



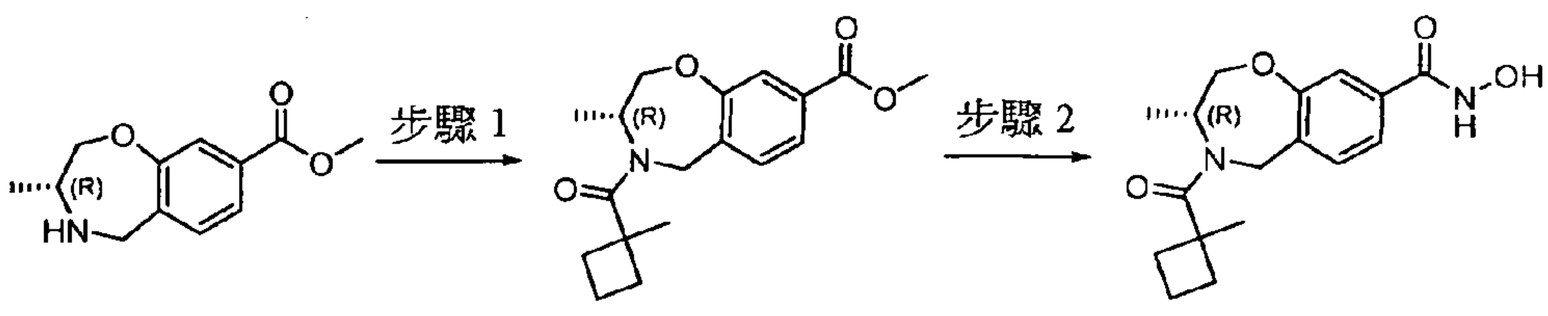
[0278] 將(R)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（94 mg，0.42 mmol，1當量）及甲酸乙酯（2 mL，1當量）置於8 mL瓶中。在油浴中在57℃下攪拌所得溶液20 h。在真空下濃縮混合物得到呈黃色油狀之標題化合物（100 mg），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 250 $[M+H]^+$。

步驟 4：(R)-4-甲醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

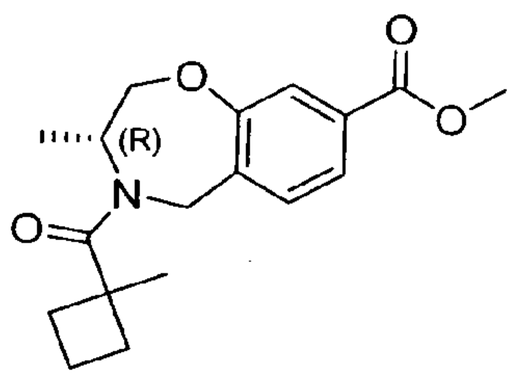


[0279] 將(R)-4-甲醯基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（100 mg，0.40 mmol，1 當量）及 THF/MeOH（4:1，2.5 mL）置於 8 mL 瓶中。向此中添加 1 N NaOH 水溶液（0.8 mL，2 當量）及 NH_2OH（於 H_2O 中 50%，0.8 mL，30 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由製備型 HPLC（管柱：Sunfire Prep C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN；流動速率：0.7 mL/min；梯度：5% B 至 24% B，在 6 min 內；偵測器：UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈灰白色固體之標題化合物（66 mg，45%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.14 (br, 1H), 8.15-8.13 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 3H), 4.91-4.79 (q, 1H), 4.68-4.43 (m, 2H), 4.39-4.11 (m, 3H), 1.23-1.09 (m, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 251 $[M+H]^+$。

實例 34-製備(R)-N-羥基-3-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

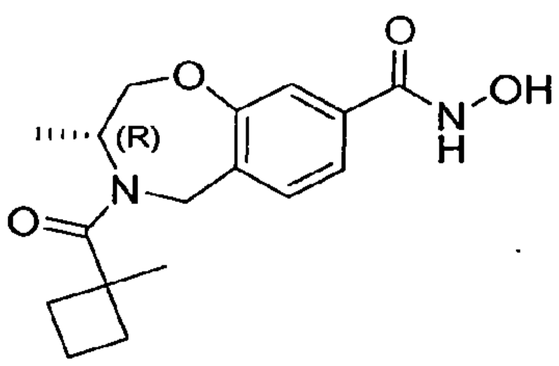


步驟 1：(R)-3-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



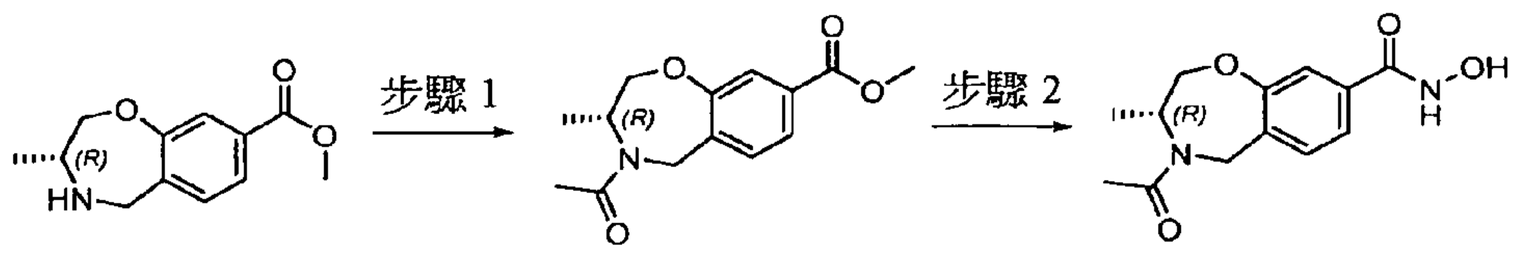
[0280] 將(R)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（100 mg，0.45 mmol，1 當量）於 DMF（13 mL）中之溶液、1-甲基環丁烷-1-甲酸（80 mg，0.70 mmol，1.2 當量）、HATU（150 mg，0.39 mmol，1.2 當量）及 DIEA（150 mg，1.16 mmol，3 當量）置於 20 mL 瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 10 h。在真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:5）純化殘餘物得到呈淡黃色油狀之標題化合物（80 mg，56%產率）。MS: (ES, *m/z*): 318 $[M+H]^+$。

步驟 2：(R)-N-羥基-3-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

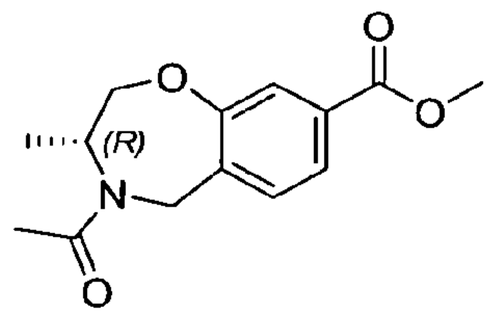


[0281] 將(R)-3-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（80 mg，0.25 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2.5 mL）中之溶液置於 10 mL 圓底燒瓶中。此隨後為添加 1 N NaOH 水溶液（0.50 mL，2 當量）及 NH_2OH（於水中 50%，0.50 mL，30 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由製備型 HPLC（管柱：XBridge XP C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN；流動速率：0.7 mL/min；梯度：12% B 至 47% B，在 12 min 內；偵測器：UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈淡黃色固體之標題化合物（41 mg，51%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.13 (br, 1H), 9.01 (br, 1H), 7.32-7.18 (m, 3H), 4.85-4.68 (m, 1.5 H), 4.41-4.37 (m, 0.5H), 4.28-4.06 (m, 3H), 2.50-2.43 (m, 0.6 H), 2.32-2.25 (m, 1 H), 1.96-1.73 (m, 3H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.34 (s, 1.4 H), 1.27 (s, 1.5 H), 1.21-1.20 (m, 1.4 H), 1-0.99 (m, 1.5 H)。MS: (ES, *m/z*): 319 $[M+H]^+$。

實例 35-製備(R)-4-乙醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

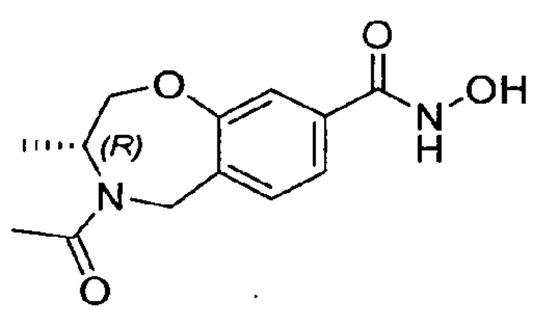


步驟 1：(R)-4-乙醯基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0282] 將(R)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（80 mg，0.24 mmol，1 當量）於 CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液及 Et_3N（96 mg，0.95 mmol，4 當量）置於 8 mL 瓶中，隨後在 0℃下逐滴添加乙醯氯（20 mg，0.25 mmol，1.1 當量）於 CH_2Cl_2（1 mL）中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液 18 h。在真空下濃縮所得混合物得到呈棕色油狀之標題化合物（60 mg），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 264 $[M+H]^+$。

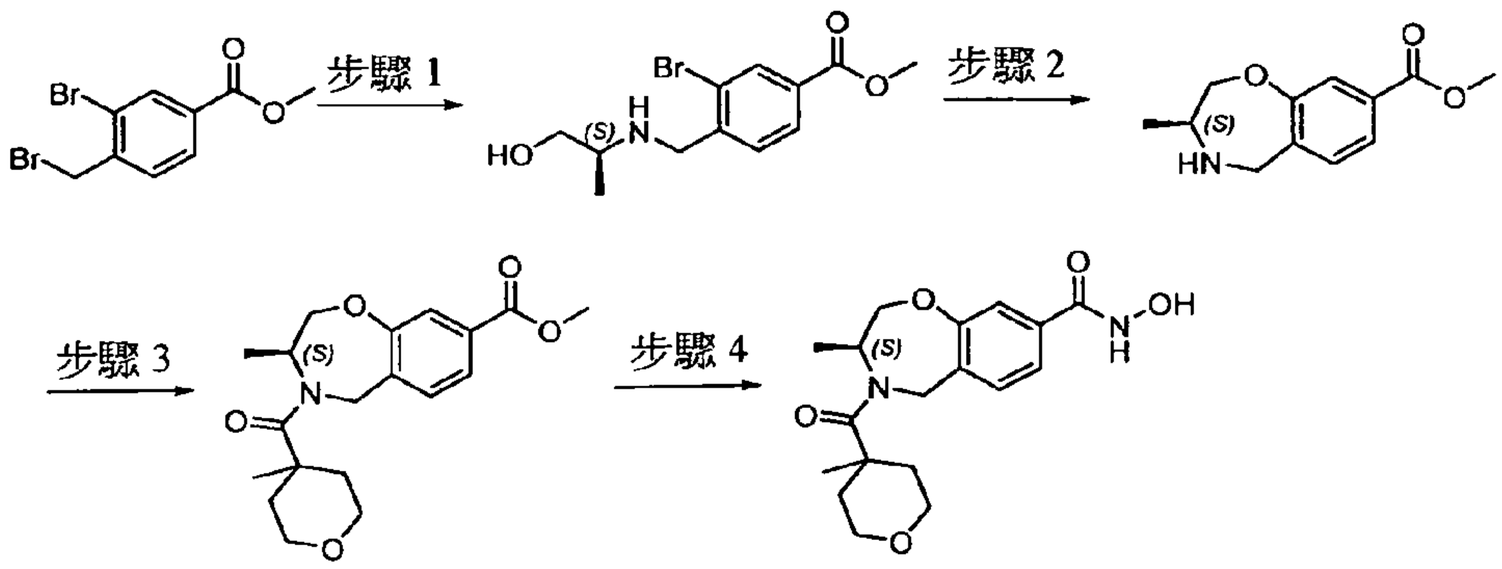
步驟 2：(R)-4-乙醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



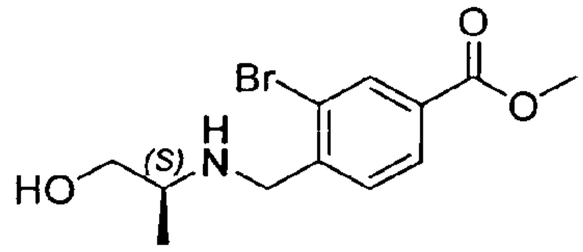
[0283] 將(R)-4-乙醯基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（60 mg，0.23 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，1.5 mL）中之溶液置於 8 mL 瓶中，隨後添加 1 N NaOH 水溶液（0.45 mL，2 當量）及 NH_2OH（於水中 50%，0.44 mL，30 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 14 h。藉由製備型 HPLC（管柱：Sunfire Prep C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：4% B 至 18% B，在 6 min 內；偵測器：UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈棕色油狀之標題化合物（12 mg，20%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.17 (br, 1H), 9 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 4H), 4.96-4.79 (m, 2H), 4.53-4.42 (m, 1H), 4.36-4.12 (m, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.20 (s, 2H), 1.21-1.19 (m, 1H), 1.18-1.08 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 265 $[M+H]^+$。

實例 36-製備(S)-N-羥基-3-甲基-4-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

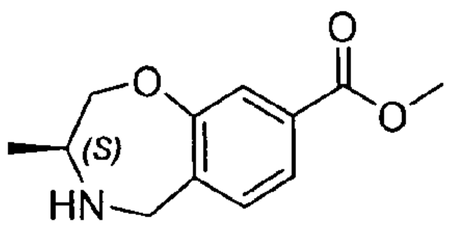


步驟 1：(S)-3-溴-4-(((1-羥基丙-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0284] 將 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯（10 g，32.47 mmol，1 當量）於 THF（150 mL）中之溶液、(S)-2-胺基丙-1-醇（2.4 g，31.95 mmol，1 當量）及 K_2CO_3（6.7 g，1.5 當量）置於 500 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 3 h，隨後在真空下濃縮。用 EtOAc/石油醚（1:10，20 mL）洗滌殘餘物得到呈灰白色固體之標題化合物（5 g，51%產率）。MS: (ES, *m/z*): 302 $[M+H]^+$。

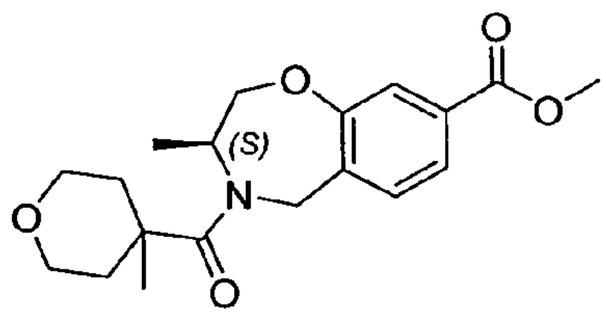
步驟 2：(S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0285] 將(S)-3-溴-4-(((1-羥基丙-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯（3.2 g，10.59 mmol，1 當量）於異丙醇（35 mL）中之溶液、K_2CO_3（2.20 g，15.92 mmol，1.5 當量）及 CuI（610 mg，3.20 mmol，0.3 當量）置於用惰性氮氣

氛圍淨化且維持之 100 mL 圓底燒瓶中。在油浴中在 110 ℃下攪拌所得溶液 19 h。在真空下濃縮所得混合物，用 EtOAc（300 mL）稀釋，且用 H_2O（3 × 100 mL）洗滌。濃縮有機相且藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:4）純化殘餘物得到呈淡黃色油狀之標題化合物（1 g，43%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 7.57-7.50 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.99-3.81 (m, 5H), 3.37-3.21 (m, 2H), 3.17-3.10 (s, 1H), 1.05-0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 222 $[M+H]^+$。

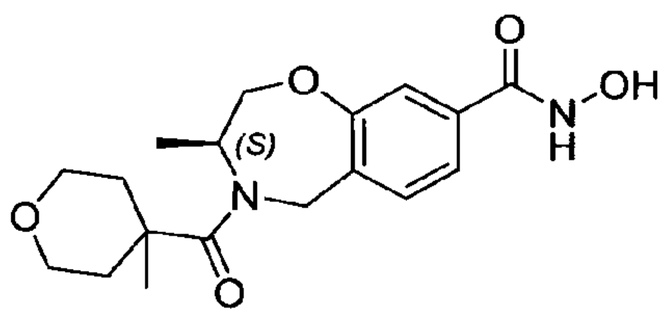
步驟 3：(S)-3-甲基-4-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0286] 將含(S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（100 mg，0.45 mmol，1 當量）之 DMF（2.0 mL）、HATU（205 mg，0.54 mmol，1.2 當量）、4-甲基四氫-2H-哌喃-4-甲酸（77.8 mg，0.54 mmol，1.2 當量）及 DIEA（174 mg，1.35 mmol，3 當量）置於 8 mL 瓶中。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。用 H_2O（20 mL）

稀釋混合物且用 EtOAc（3 × 20 mL）萃取。用 H_2O（3 × 20 mL）洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，2:3）純化殘餘物得到呈橙色油狀之標題化合物（52 mg，33%產率）。MS: (ES, *m/z*): 348 $[M+H]^+$。

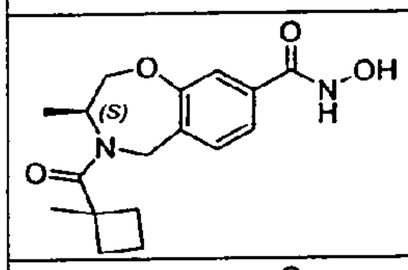
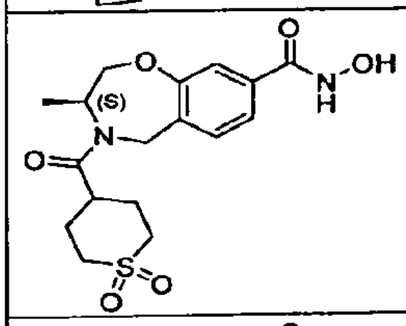
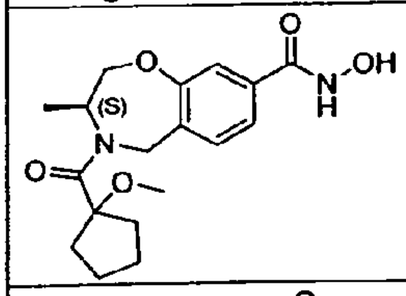
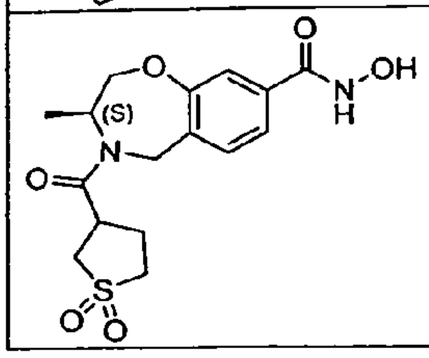
步驟 4：(S)-N-羥基-3-甲基-4-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

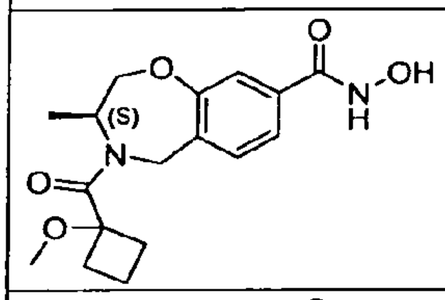
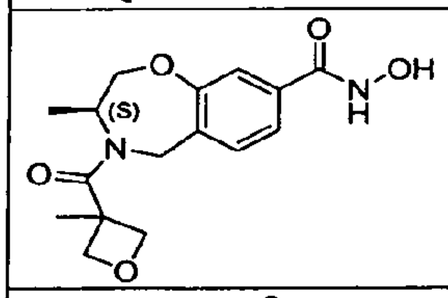
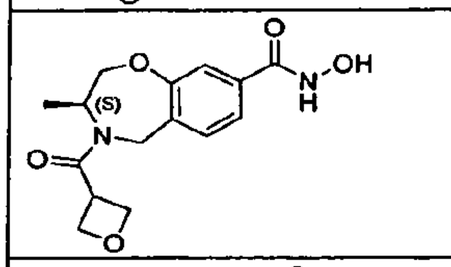
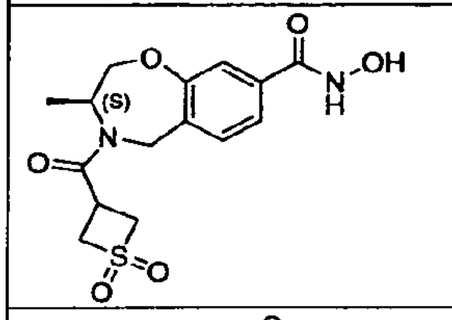
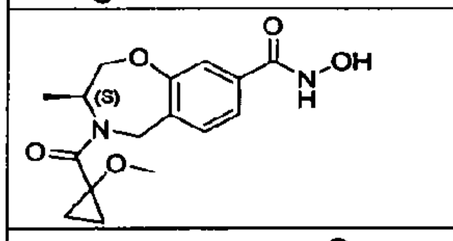
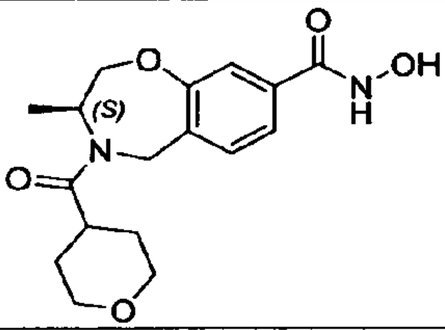
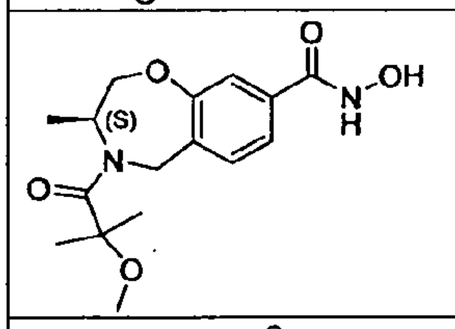
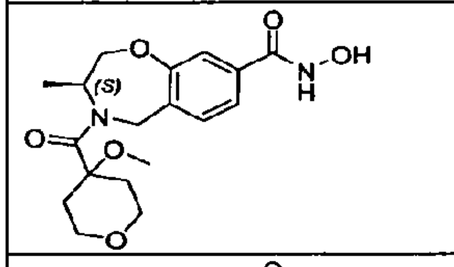
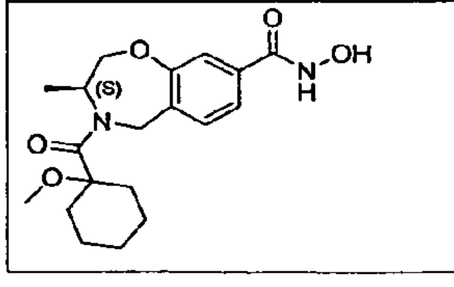


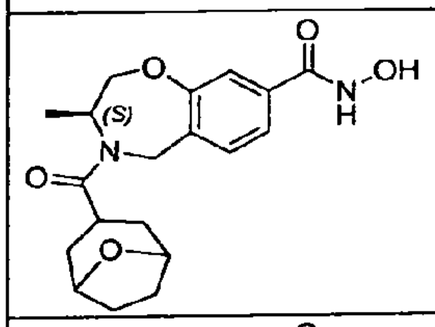
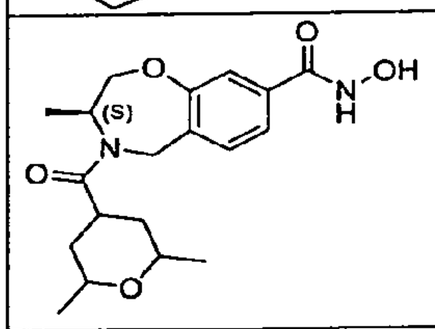
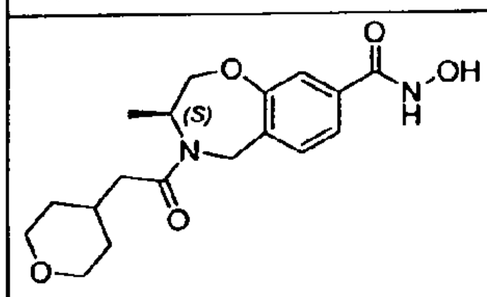
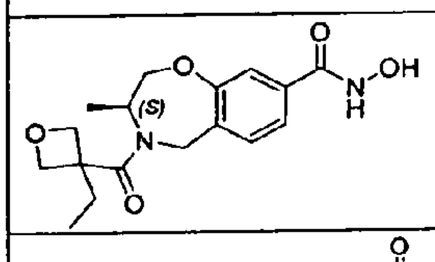
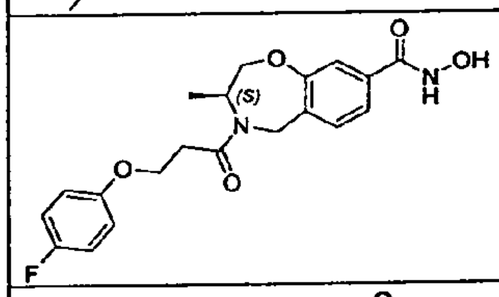
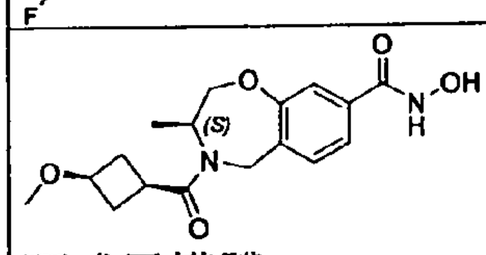
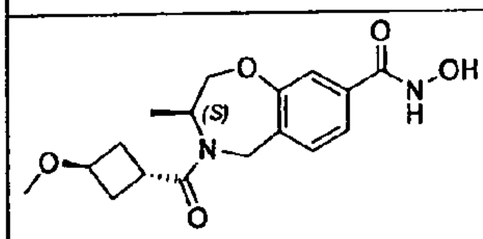
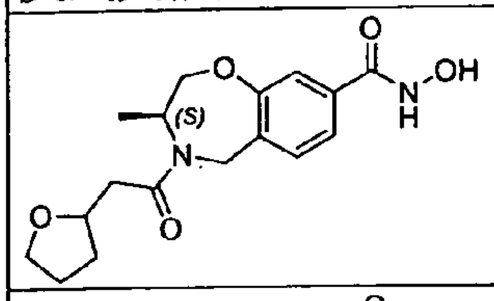
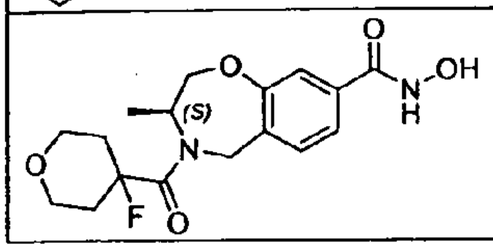
[0287] 將含(S)-3-甲基-4-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（52 mg，0.15 mmol，1 當量）之 THF/MeOH（4:1，2.0 mL）置於 8 mL 瓶中。隨後同時添加 1 N NaOH 水溶液（0.3 mL，2 當量）及 NH_2OH（於 H_2O 中 50%，0.3 mL，30 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由製備型 HPLC（管柱：Sunfire C18，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：5% B 至 35% B，在 8 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈橙色固體之標題化合物（20.7 mg，30%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm):

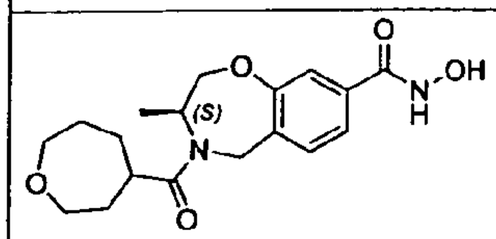
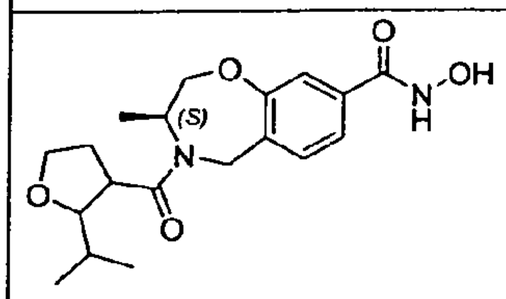
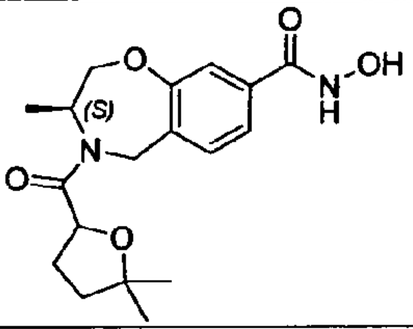
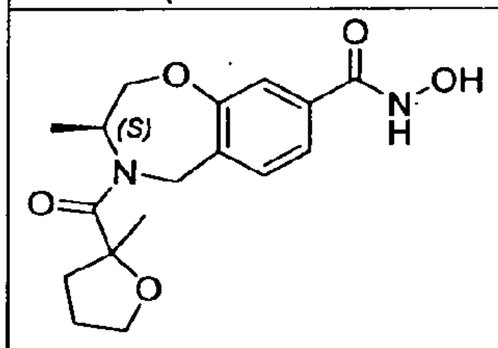
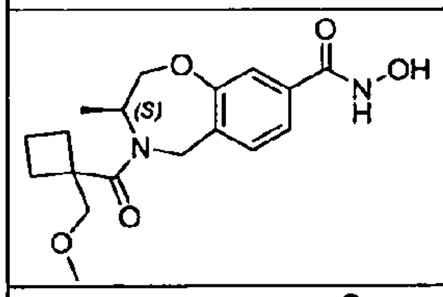
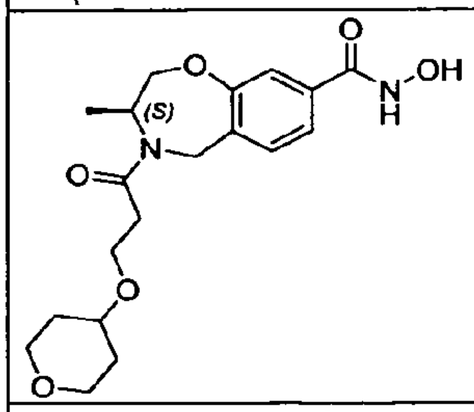
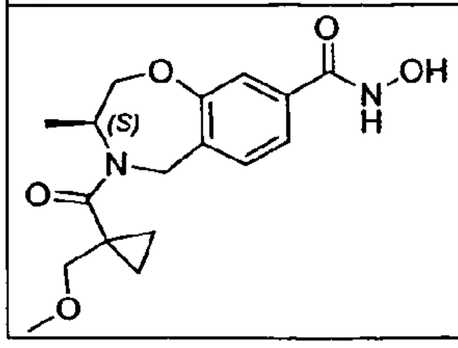
11.13 (s, 1H), 9.02-8.93 (br, 1H), 7.31-7.25 (s, 2H), 7.21-7.17 (s, 1H), 4.80-4.87 (m, 3H), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 1.96-1.93 (d, 2H), 1.47-1.35 (m, 2H), 1.210 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 349 $[M+H]^+$。

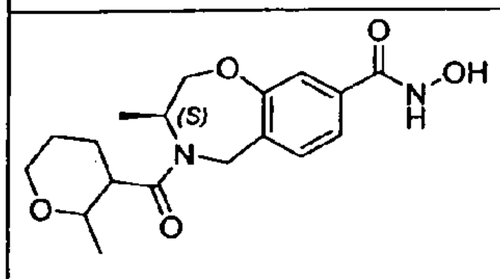
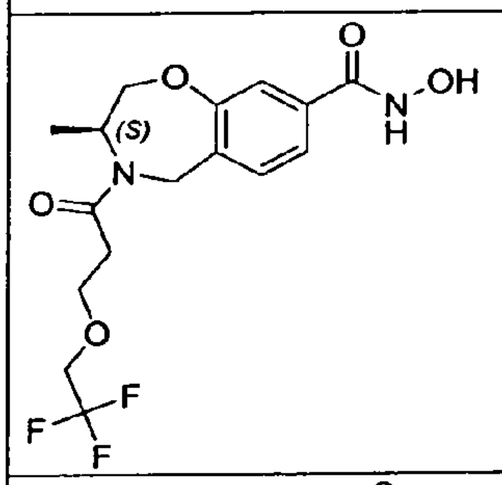
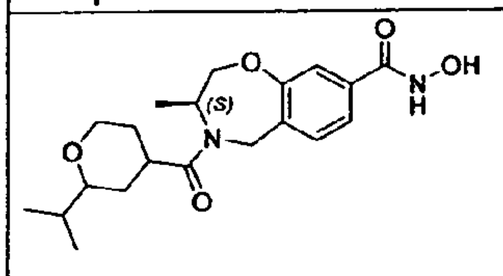
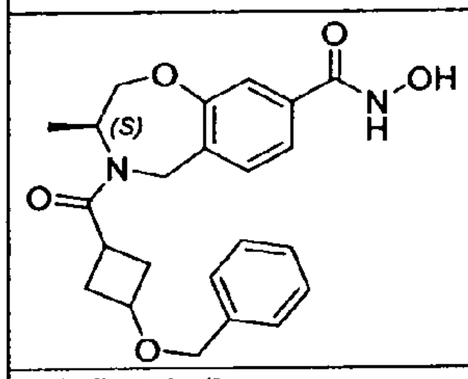
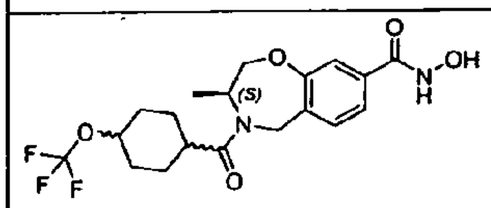
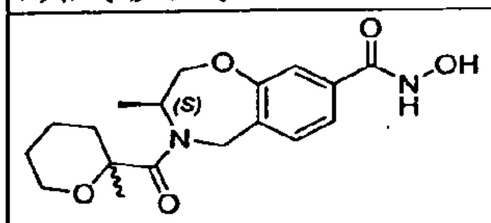
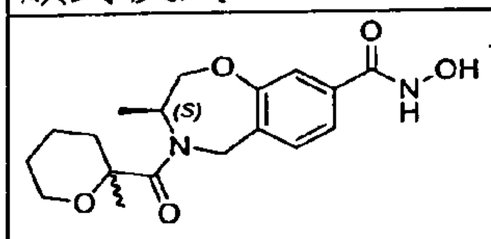
表19：根據實例36之方法，在此等修改下製備以下化合物：（1）在步驟3中，溶劑可為DMF、DMA或CH_2Cl_2；（2）在步驟3中，鹼可為DIEA或Et_3N；（3）在步驟4中，製備型HPLC管柱可為Sunfire C18，5 μm，19 × 150 mm，其使用TFA、甲酸或NH_4HCO_3作為水移動相A之添加劑；或管柱XBridge RP C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm，其使用TFA、甲酸或NH_4HCO_3作為水移動相A之添加劑。

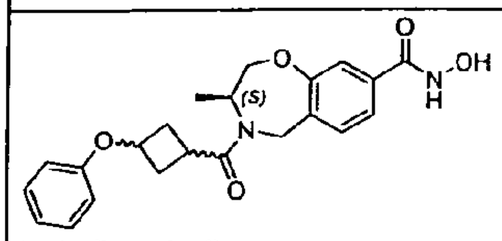
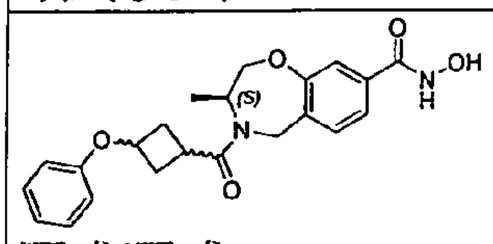
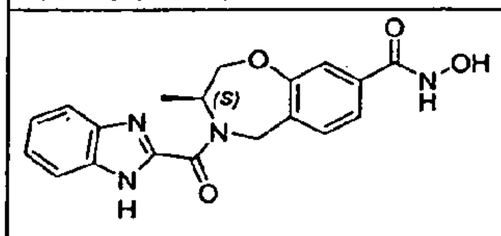
結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（300或400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 319 $[M+H]^+$	11.14 (s, 1H), 7.32-7.19 (m, 3H), 4.85-4.77 (m, 2H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.29-4.07 (m, 3H), 2.29-2.26 (d, *J* = 9 Hz 1H), 1.96-1.90 (m, 4H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 3H), 1.34-1.27 (m, 2H), 1.01-0.98 (m, 2H)
	(ES, *m/z*): 383 $[M+H]^+$	11.15 (br,1H), 9.50-8.47 (br, 1H), 7.44-7.16 (m, 3H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 3.28-2.92 (m, 5H), 2.11-1.97 (m, 2.5H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.30-1.27 (m, 0.5H), 1.21-1.05 (m, 3H)
	(ES, *m/z*): 349 $[M+H]^+$	11.14 (br, 1H), 9.01 (br, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.38-7.19 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.14-4.93 (m, 1H), 4.85-4.49 (m, 2H), 4.27-4.10 (m, 2H), 3.02 (s, 1.4H), 2.61 (s, 1.6H), 2.11-1.78 (m, 3H), 1.69-1.39 (m, 5H), 1.21 (m, 1.4H), 1.05 (m, 1.6H)
	(ES, *m/z*): 369 $[M+H]^+$	11.23-11.03 (m, 1H), 9.21-8.76 (br, 1H), 7.49-7.12 (m, 3H), 5.01-4.79 (m, 2H), 4.77-4.43 (m, 1H), 4.38-4.09 (m, 2H), 3.79-3.61 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 1H), 3.27-3.05 (m, 2H), 2.97-2.81 (m, 1H), 2.39-2.01 (m, 1H), 1.89-1.52 (m, 1H), 1.29-1.01 (m, 3H)

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（300 或 400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$	11.15 (br, 1H), 7.34-7.16 (m, 3H), 4.85-4.67 (m, 2H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.25-4.12 (m, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.50-2.33 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.49-1.44 (m, 1H), 1.19-1.06 (m, 3H)
	(ES, *m/z*): 321 $[M+H]^+$	11.16-11.14 (br,1H), 9.29-8.71 (br, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.21-7.20 (m, 1H), 4.94-4.71 (m, 3H), 4.48-4.44 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.35-4.06 (m, 4H), 3.79-3.75 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.54-1.50 (d, J = 16.0 Hz, 3H), 1.20-1.05 (m, 3H)
	(ES, *m/z*): 307 $[M+H]^+$	11.21-10.95 (s, 1H), 9.31-8.65 (br, 1H), 7.39-7.25 (m, 2H), 7.24-7.12 (s, 1H), 4.98-4.81 (m, 2H), 4.78-4.61 (m, 2H), 4.58-4.34 (m, 1H), 4.31-4.13 (m, 3H), 4.11-3.85 (m, 2H), 1.19-1.01 (m, 3H)
	(ES, *m/z*): 355 $[M+H]^+$	11.23-10.98 (s, 1H), 9.39-8.63 (br, 1H), 7.52-7.26 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 1H), 4.98-4.73 (m, 1H), 4.62-4.29 (m, 4H), 4.25-4.17 (m, 1H), 4.09-3.87 (m, 2H), 3.77-3.63 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 1H), 1.31-1.02 (m, 3H)
	(ES, *m/z*): 321 $[M+H]^+$	11.13 (br, 1H), 8.97 (br, 1H), 7.39-7.10 (m, 3H), 5.03-4.51 (m, 3H), 4.32-4.10 (m, 2H), 3.18 (s, 1.8H), 2.69 (s, 1.2H), 1.34-0.96 (m, 5H), 0.85-0.60 (m, 2H)
	(ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$	11.02 (br, 1H), 9.37-8.41 (br, 1H), 7.42-7.15 (m, 3H), 4.92-4.70 (m, 2H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.28-4.18 (m, 2H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1.5H), 3.15-3.09 (m, 0.5H), 2.87-2.77 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 1H), 1.42-1.35 (m, 1H), 1.21-1.19 (m, 1H), 1.04-1.03 (m, 2H)
	(ES, *m/z*): 323 $[M+H]^+$	11.31-10.88 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.27-7.12 (m, 2H), 5.35-5.09 (m, 1H), 4.92-4.45 (m, 2H), 4.28-4.09 (m, 2H), 3.21-2.98 (m, 1H), 2.87-2.67 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 4H), 1.25-1.19 (m, 1H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.09-0.99 (m, 2H)
	(ES, *m/z*): 365 $[M+H]^+$	11.15-11.21 (d, 2H), 9.05 (br, 1H), 7.34-7.17 (m, 3H), 5.36-5.22 (m, 1H), 4.87-4.49 (m, 2H), 4.22-4.09 (m, 2H), 3.61-3.46 (m, 4H), 2.68-2.50 (m, 3H), 1.93-1.56 (m, 4H), 1.23-1.06 (m, 3H)
	(ES, *m/z*): 363 $[M+H]^+$	11.15 (m, 1H), 8.96 (br, 1H), 7.37-7.14 (m, 3H), 5.42-5.21 (m, 1H), 4.84-4.45 (m, 2H), 4.23-4.10 (m, 2H), 3.06 (s, 1.4H), 2.67 (s, 1.6H), 1.99-1.58 (m, 3H), 1.57-1.29 (m, 6H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 1.4H), 1.22-1.11 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 1.6H)

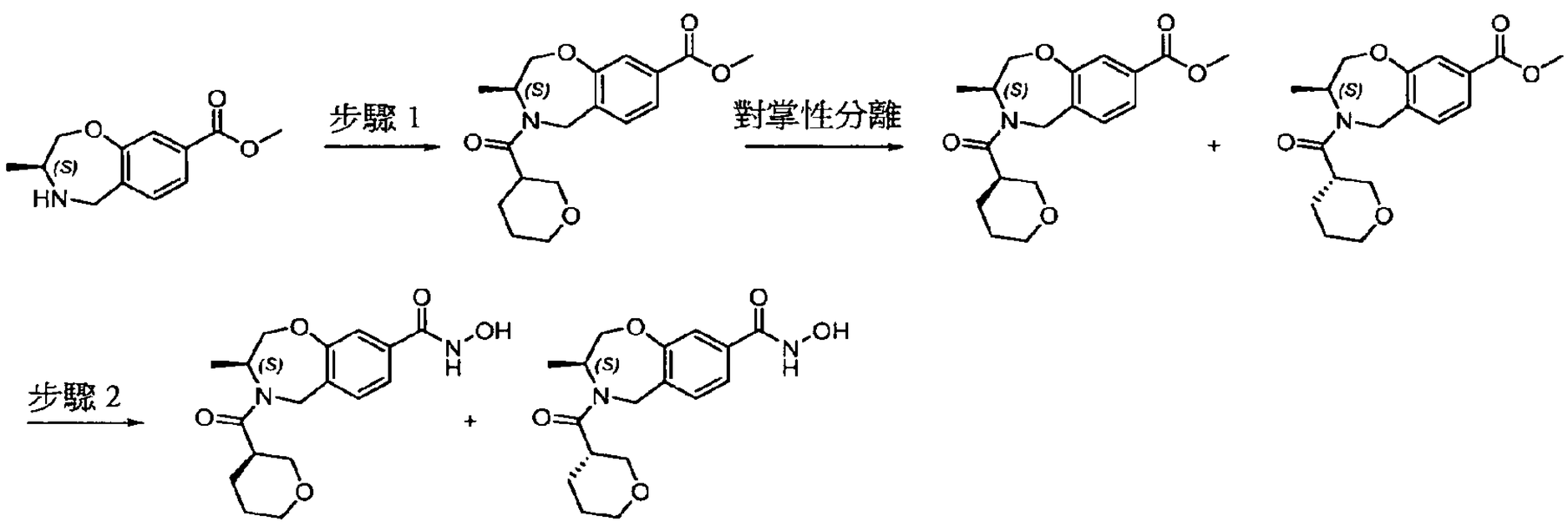
結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（300 或 400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 361 $[M+H]^+$	11.16 (br, 1H), 7.43-7.15 (m, 3H), 4.91-4.71 (m, 2H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.31-4.14 (m, 4H), 4.07-4.06 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 4H), 1.49-1.34 (m, 3H), 1.21-1.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.03-1.02 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 0.56-0.55 (m, 1H)
	(ES, *m/z*): 363 $[M+H]^+$	11.15 (br, 1H), 7.39-7.16 (m, 3H), 4.92-4.86 (m, 1.5H), 4.72-4.67 (m, 0.6H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.29-4.14 (m, 2H), 3.65-3.64 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 2.98-2.79 (m, 1H), 1.67-1.39 (m, 2H), 1.20-1.18 (m, 2H), 1.17-1.01 (m, 6H), 0.98-0.95 (m, 1H), 0.88-0.83 (m, 2H)
	(ES, *m/z*): 349 $[M+H]^+$	11.12 (br, 1H), 7.35-7.15 (m, 3H), 4.95-4.83 (m, 2H), 4.61-4.56 (d, *J* = 8.70 Hz, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H), 3.78-3.61 (m, 2H), 3.22-3.07 (m, 2H), 2.34-2.19 (m, 1H), 1.99-1.70 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 1H), 1.39-1.26 (m, 1H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.04-1.1.02 (d, *J* = 3.30 Hz, 2H), 0.85-0.80 (m, 1H)
	(ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$	11.20-10.00 (br, 1H), 9.50-8.45 (br, 1H), 7.34-7.19 (m, 3H), 4.93-4.77 (m, 2H), 4.69-4.67 (m, 1H), 4.48-4.08 (m, 5H), 3.81-3.31 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.20-1.02 (m, 3H), 0.77-0.66 (m, 3H)
	(ES, *m/z*): 389 $[M+H]^+$	11.25 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.18-7.02 (m, 2H), 6.92-6.79 (m, 2H), 4.99-4.85 (m, 2H), 4.67-4.61 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.54-4.48 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.31-4.05 (m, 4H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.85-2.71 (m, 1H), 2.38-2.22 (m, 1H), 1.22-11.05 (m, 3H)
 順式異構體	(ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$	11.10 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 1.5H), 7.24-7.22 (d, *J* = 8 Hz, 0.5H), 7.16-7.14 (m, 1H), 4.89-4.78 (m, 1.5H), 4.46-4.42 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.26-4.13 (m, 2.4H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.07-3.03 (d, *J* = 15.2 Hz, 3H), 2.91-2.82 (m, 0.5H), 2.73-2.65 (m, 0.6H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1.5H), 1.80-1.72 (m, 0.5H), 1.68-1.61 (m, 0.6H), 1.15-1.01 (m, 3H)
 反式異構體	(ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$	11.13 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.93-4.81 (m, 2H), 4.49-4.13 (m, 3H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.27 (s, 0.5H), 3.13-3.04 (m, 3.5H), 2.49-1.76 (m, 4H), 1.15-1.02 (m, 3H)
	(ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$	11.12 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.33-7.17 (m, 3H), 4.91-4.35 (m, 3H), 4.33-3.95 (m, 3H), 3.75-3.42 (m, 2H), 2.74-2.56 (m, 1H), 2.49-2.18 (m, 1H), 2.07-1.64 (m, 3H), 1.47-1.45 (m, 1H), 1.18-1.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 1.05-1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H)
	(ES, *m/z*): 353 $[M+H]^+$	11.12 (br, 1H), 9.00 (br, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.74-4.59 (m, 2H), 4.31-4.18 (m, 2H), 3.75-3.42 (m, 4H), 2.18-1.82 (m, 3H), 1.73-1.42 (m, 1H), 1.21-1.05 (m, 3H)

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（300 或 400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 349 $[M+H]^+$	11.15 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.40-7.22 (m, 2H), 7.19-7.15 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H),4.92-4.50 (m, 2H), 4.44-4.16 (m, 3H), 3.71-3.43 (m, 4H), 2.80-2.75 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.80-1.61 (m, 4H), 1.46-1.22 (m, 2H), 1.20-1.02 (m, 3H)
	(ES, *m/z*): 363 $[M+H]^+$	11.16 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.45-7.15 (m, 3H), 4.98-4.81 (m, 2H), 4.64-4.52 (m, 1H), 4.30-4.19 (m, 2H), 3.87-3.50 (m, 3H), 3.14-3.03 (m, 0.5H), 2.92-2.86 (m, 0.1H), 2.67-2.61 (m, 0.4H), 2.42-2.32 (m, 0.4H), 2.23-2.12 (m, 0.3H), 1.90-1.83 (m, 0.2H), 1.79-1.52 (m, 1.2H), 1.47-1.38 (m, 0.3H), 1.25-1.18 (m, 1.8H), 1.05-1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.91-0.88 (t, *J* = 5.6 Hz, 1.6H), 0.82-0.78 (m, 2H), 0.65-0.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.6H), 0.51-0.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 0.25-0.23 (d, *J* = 8 Hz, 1H)
	(ES, *m/z*): 349 $[M+H]^+$	7.33-7.24 (m, 3H), 5.00-4.92 (m, 2H), 4.86-4.68 (m, 2H), 4.62-4.48 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 2.29-1.71 (m, 4H), 1.37-1.26 (m, 4.7H), 1.23 (s, 0.5H), 1.19-1.12 (m, 3H), 0.89 (s, 1H)
	(ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$	11.14 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 3H), 5.59-5.54 (d, *J* = 20.0 Hz, 0.3H), 5.09-4.85 (m, 0.7H), 4.84-4.74 (m, 0.8H), 4.72-4.68 (m, 0.7H), 4.53-4.43 (m, 0.5H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.93-3.76 (m, 1H), 3.74-3.56 (m, 0.8H), 3.45-3.35 (m, 0.2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 0.5H), 1.57-1.46 (m, 0.5H), 1.44-1.30 (m, 2.5H), 1.29-1.18 (m, 1.5H), 1.15-0.97 (m, 3H)
	(ES, *m/z*): 349 $[M+H]^+$	11.15 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.35-7.22 (m, 3H), 4.84-4.09 (m, 5H), 3.63-3.34 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 3H), 2.42-1.78 (m, 5H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.25-0.99 (m, 3H)
	(ES, *m/z*): 379 $[M+H]^+$	11.10 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 4.89-4.44 (m, 3H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.74-3.60 (m, 4H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.80-2.10 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.23-1.02 (m, 3H)
	(ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$	11.13 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.33-7.19 (d, *J* = 52.8 Hz, 3H), 5.02-4.39 (m, 3H), 4.19 (s, 2H), 3.60-3.49 (d, *J* = 44 Hz, 1H), 3.18-3.01 (d, *J* = 68 Hz, 4H), 1.27-1.02 (m, 3H), 0.93-0.61 (m, 4H)

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（300 或 400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 349 $[M+H]^+$	11.16 (s, 1H), 7.37-7.16 (m, 3H), 5.83 (br, 1H), 4.95-4.78 (m, 2H), 4.71-4.39 (m, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.97-3.75 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.75-2.51 (m, 1H), 1.74-1.55 (m, 3H), 1.21-1.01 (m, 5H), 0.79-0.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 0.56-0.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H)
	(ES, *m/z*): 377 $[M+H]^+$	10.70 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.31-7.16 (m 3H), 4.96-4.32 (m, 3H), 4.28-4.14 (m 2H), 4.06-3.90 (m, 2H), 3.82-3.68 (m, 2H), 2.90-2.12 (m, 2H), 1.19-1.03 (m, 3H)
	(ES, *m/z*): 377 $[M+H]^+$	10.97 (s, 0.3H), 9.02 (s, 0.4H), 7.34-7.16 (m, 3H), 4.91-4.69 (m, 2H), 4.68-4.35 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 2H), 4.00-3.40 (m, 2H), 3.28-2.96 (m, 1H), 2.94-2.69 (m, 1H), 1.82-1.42 (m, 3H), 1.40-1.18 (m, 2H), 1.17-1.02 (m, 2H), 0.87-0.78 (m, 4H), 0.77-0.64 (m, 2H), 0.55-0.35 (m, 1H)
	(ES, *m/z*): 411 $[M+H]^+$	10.88 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.37-7.23 (m, 7H), 7.17 (m, 1H), 4.91-4.78 (m, 1H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 2H), 4.25-4.17 (m, 2H), 3.99-3.86 (m, 1H), 3.15-2.79 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.27-2.09 (m, 2H), 1.98-1.70 (m, 2H), 1.16-1.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.04-1.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H)
順式/反式	(ES, *m/z*): 417 $[M+H]^+$	7.39-7.26 (m, 3H), 5.06-4.92 (m, 2H), 4.76-4.59 (m, 1H), 4.56-4.50 (m, 2H), 2.78- 2.22 (m, 2H), 2.18-1.43 (m, 5H), 1.37-1.32 (m, 2H), 1.19-0.99 (m, 2H)
 順式/反式	(ES, *m/z*): 417 $[M+H]^+$	7.38-7.26 (m, 3H), 5.03-4.92 (m, 2H), 4.75-4.69 (m, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 4.29-4.19 (m, 3H), 2.78-2.54 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 2H), 1.18-1.16 (m, 2H)
 順式/反式	(ES, *m/z*): 349 $[M+H]^+$	11.09 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.32-7.16 (m, 3H), 5.18-5.12 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.78-4.50 (m, 2H), 4.25-4.09 (m, 2H), 3.45-3.43 (m, 1H), 2.73-2.15 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.37-1.33 (m, 4H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 2H)
 順式/反式	(ES, *m/z*): 349 $[M+H]^+$	11.14-11.10 (br s, 1H), 9.03-9.01 (br s, 1H), 7.32-7.14 (m, 3H), 5.75-5.69 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.98-4.88 (m, 2H), 4.32-4.15 (m, 2H), 3.87-3.65 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.27-2.07 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 3H), 1.35 (s, 2H), 1.25-1.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.19-1.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.17-1.09 (m, 2H), 0.95 (s, 2H)

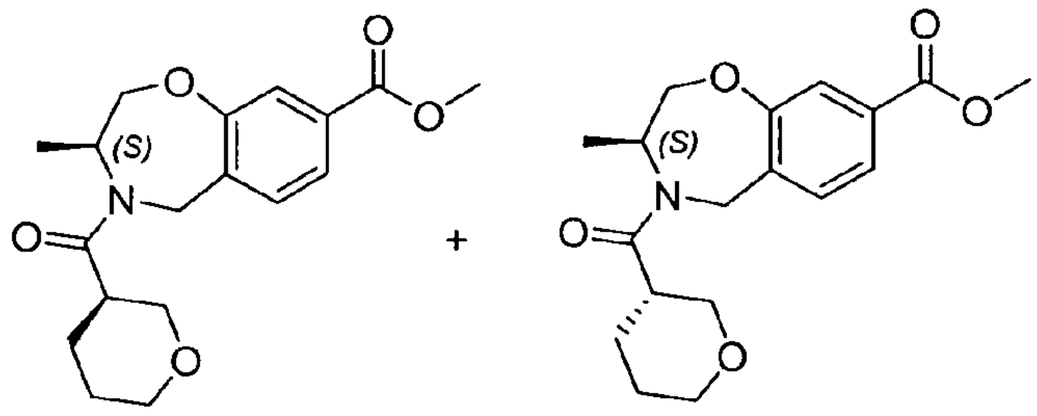
結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（300 或 400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
 順式/反式	(ES, *m/z*): 397 $[M+H]^+$	11.16 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.40-7.16 (m, 5H), 6.93-6.77 (m, 3H), 4.92-4.86 (d, 1H), 4.86-4.19 (m, 5H), 3.11-1.9 (m, 5H), 1.19-1.03 (m, 3H)
 順式/反式	(ES, *m/z*): 397 $[M+H]^+$	11.12 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.36-7.21 (m, 4H), 7.17 (s, 1H), 6.91-6.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.76-6.72 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.94-4.85 (m, 1.5H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.50-4.36 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 3.28-2.00 (m, 5H), 1.15-1.04 (m, 3H)
	(ES, *m/z*): 367 $[M+H]^+$	13.13 (br s, 3H), 8.37 (br s, 2H), 7.24-7.45 (m, 7H), 7.16-7.24 (m, 2H), 6.51 (br d, *J* = 16.7 Hz, 2H), 5.69 (br dd, *J* = 10.0, 5.3 Hz, 2H), 4.92-5.29 (m, 4H), 4.66-4.92 (m, 2H), 4.18-4.53 (m, 4H), 4.08 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.10-1.35 (m, 4H)

實例 37-製備(S)-N-羥基-3-甲基-4-((R)-四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺及(S)-N-羥基-3-甲基-4-((S)-四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



步驟 1：(S)-3-甲基-4-((R)-四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯及(S)-3-甲基-4-((S)-四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁

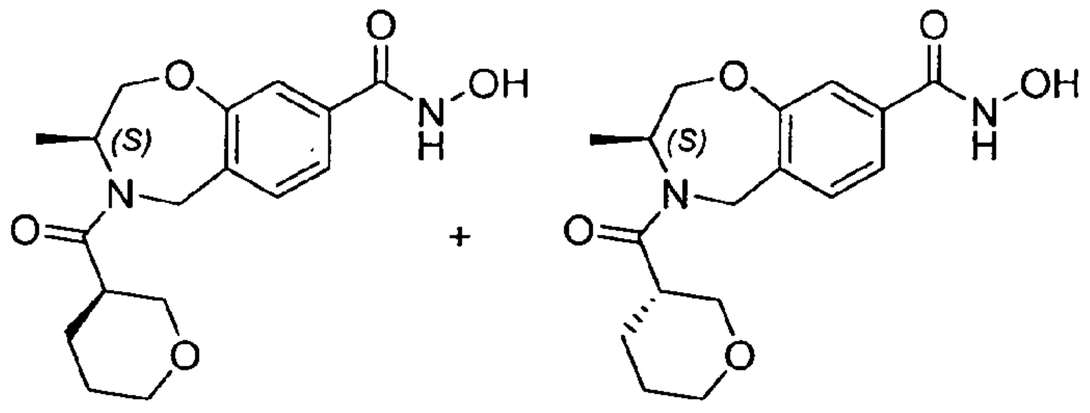
氮呼-8-甲酸甲酯



[0288] 將四氫-2H-哌喃-3-甲酸（106 mg，0.81 mmol，1 當量）於 DMF（3 mL）中之溶液、HATU（371 mg，0.98 mmol，1.2 當量）、(S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（180 mg，0.81 mmol，1 當量）及 DIEA（315 mg，2.44 mmol，3 當量）置於 8 mL 瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。隨後藉由添加 H_2O（5 mL）淬滅反應物且用 EtOAc（3 × 10 mL）萃取。用 H_2O（2 × 10 mL）洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:1）純化殘餘物。藉由對掌性製備型 HPLC（管柱 Chiralpak IB，5 μm，2 × 25 cm；移動相 A：己烷；移動相 B：EtOH；梯度：40% B，持續 22 min；偵測器，UV 254、220 nm）分離產物混合物得到呈灰白色固體之標題化合物（第一溶離異構體：60 mg，22%產率；第二溶離異構體：86 mg，32%產率）。MS: (ES, *m/z*): 334 $[M+H]^+$。

步驟 2：(S)-N-羥基-3-甲基-4-((R)-四氫-2H-哌喃-3-羰

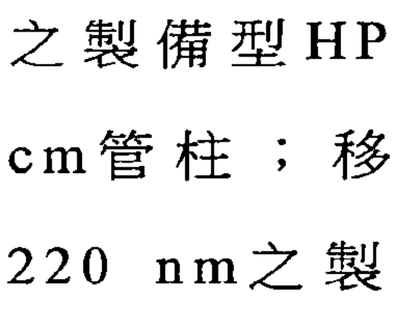
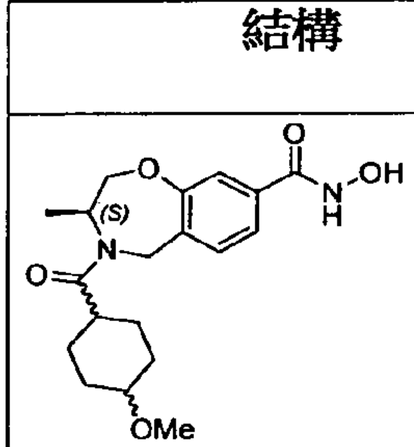
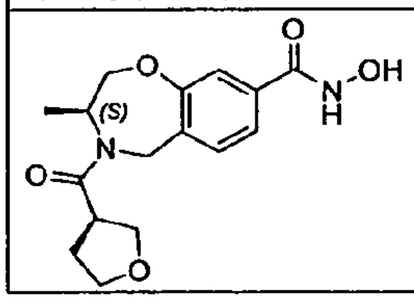
基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺及(S)-N-羥基-3-甲基-4-((S)-四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

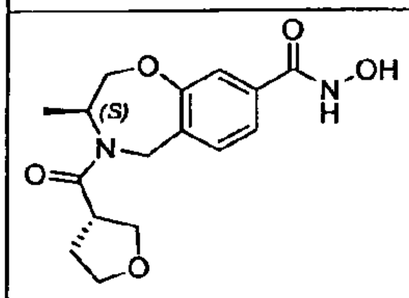
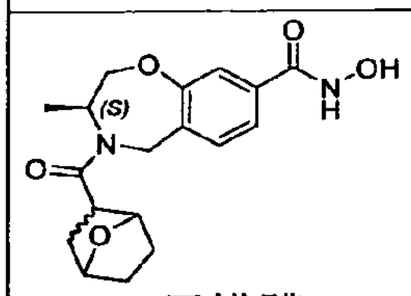
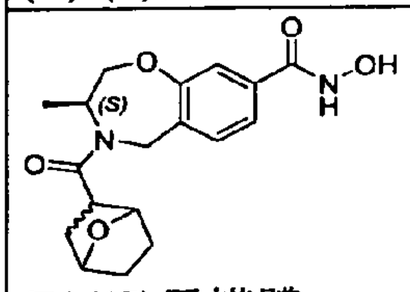
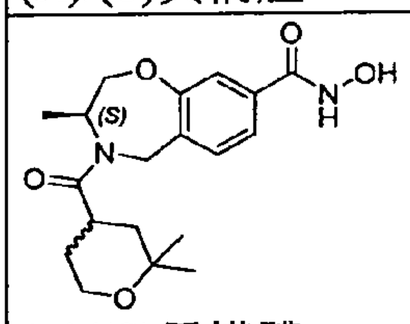
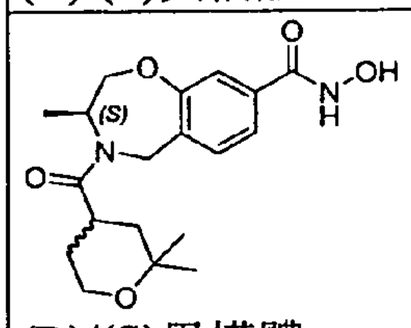
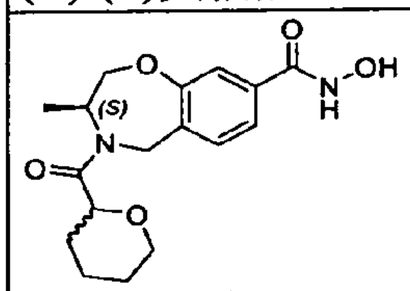
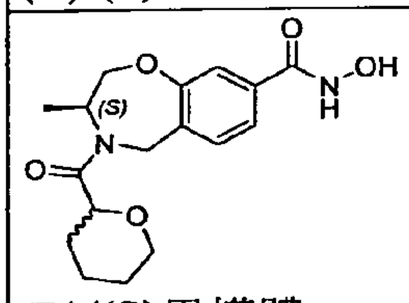


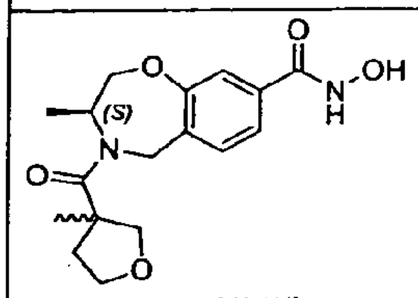
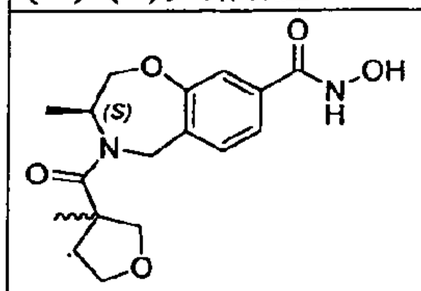
[0289] 將含來自步驟 1 之分離異構體中之每一者（60 mg，0.18 mmol；及 86 mg，0.26 mmol；1 當量）之 THF/MeOH（4;1，2 mL）置於 8 mL 瓶中。隨後同時添加 1 N NaOH 水溶液（2 當量）及 NH_2OH（於 H_2O 中 50%，30 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由製備型 HPLC（管柱：Xbridge RP C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：5% B 至 40% B，在 7 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈灰白色固體之標題化合物。來自與步驟 1 之第一溶離異構體之反應的產物：（30.3 mg，50%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.16 (br s, 1H), 7.50-7.10 (m, 3H), 4.96-4.72 (m, 2H), 4.56-4.41 (m, 1H), 4.32-4.15 (m, 2H), 3.92-3.75 (m, 2H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 1H), 1.90-1.52 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 1H), 1.13-0.95 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 335

$[M+H]^+$。來自與步驟 1 之第二溶離異構體之反應的產物：（31.3 mg，36%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.17 (br s, 1H), 7.46-7.13 (m, 3H), 4.96-4.84 (m, 1H), 4.85-4.76 (m, 0.5H), 4.71-4.65 (m, 0.5H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.33-4.15 (m, 2H), 3.85-3.71 (m, 1.5H), 3.42-3.35 (m, 0.5H), 3.30-3.07 (m, 2H), 2.87-2.65 (m, 1H), 1.97-1.76 (m, 1H), 1.70-1.34 (m, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 1.4H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 1.6H)。MS: (ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$。

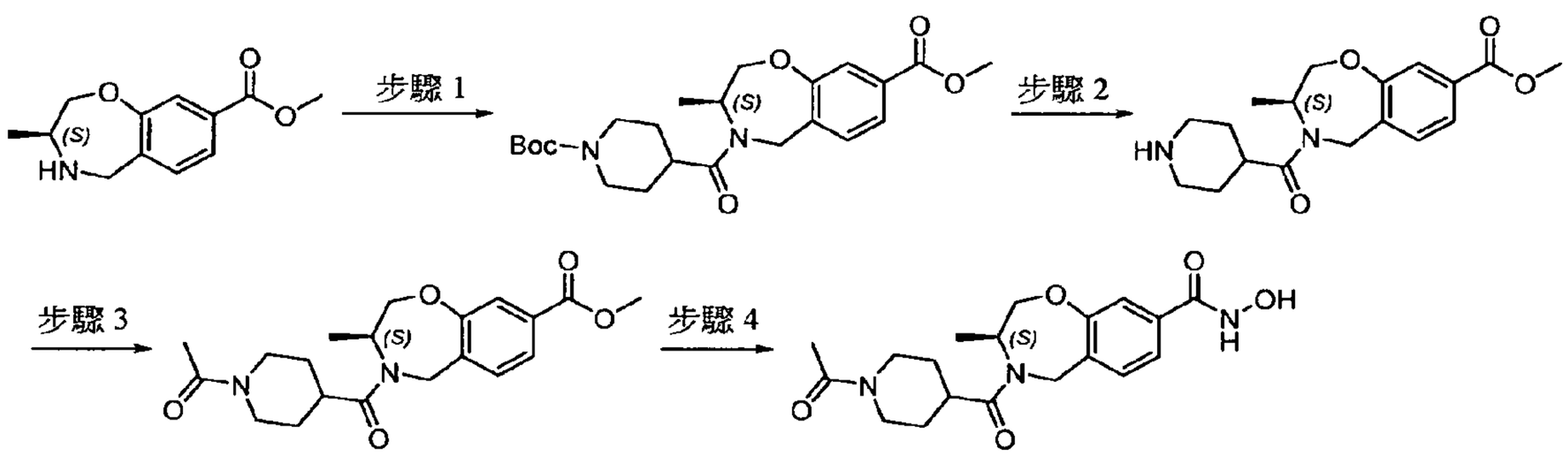
表20：根據實例37之方法，在此等修改下製備以下化合物：（1）在步驟1中，反應溶劑可為DMF或CH_2Cl_2；（2）在步驟1中，對掌性分離可藉由使用Chiralpak IB，5 μm，2 × 25 cm管柱或Chiralpak IC，5 μm，2 × 25 cm管柱之製備型HPLC；藉由使用Chiralpak AS-H，5 μm，5 × 25 cm管柱；移動相：50% CO_2、50% MeOH；偵測器，UV 220 nm之製備型SFC；或藉由矽膠製備型TLC（EtOAc/石油醚，1:1）進行；（3）在步驟2中，製備型HPLC管柱可為XBridge RP C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm，其使用甲酸作為水移動相A之添加劑；或管柱Sunfire C18，5 μm，19 × 150 mm，其使用NH_4HCO_3作為水移動相A之添加劑。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
 順式/反式	(ES, *m/z*): 363 $[M+H]^+$	11.14 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.47-7.11 (m, 3H), 4.94-4.62 (m, 2H), 4.50-4.37 (m, 1H), 4.33-4.10 (m, 2H), 3.22-3.19 (d, 3H), 3.09-2.94 (m, 1H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.84-1.60 (m, 2H), 1.55-1.30 (m, 1H), 1.30-1.07 (m, 4H), 1.06-0.81 (m, 3H)
 順式/反式	(ES, *m/z*): 363 $[M+H]^+$	11.13 (br, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.45-7.12 (m, 3H), 4.95-4.61 (m, 2H), 4.51-4.38 (m, 1H), 4.35-4.11 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.16-3.15 (d, 3H), 2.65-2.55 (m, 1H), 1.92-1.55 (m, 3H), 1.53-1.25 (m, 4H), 1.19 (m, 1.5 H), 1.18-1.10 (m, 0.5H), 1.03 (m, 1.5H), 0.75-0.62 (m, 0.5H)
	(ES, *m/z*): 321 $[M+H]^+$	11.18 (br s, 1H), 7.49-7.14 (m, 3H), 4.95-4.82 (m, 1.5H), 4.74-4.41 (m, 1.5H), 4.35-4.13 (m, 2H), 4.06-3.89 (m, 1H), 3.78-3.18 (m, 4H), 2.12-1.90 (m, 1H), 1.67-1.45 (m, 1H), 1.20-1.04 (m, 3H)

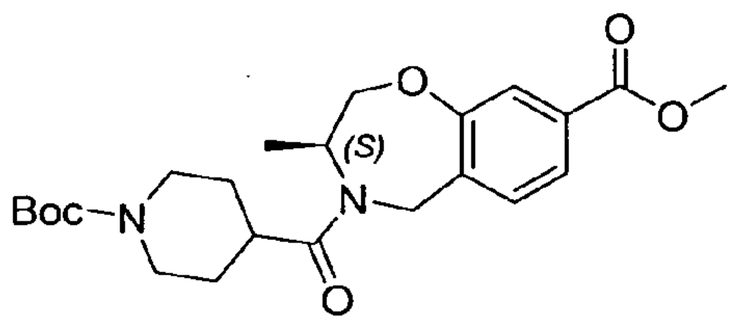
結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 321 $[M+H]^+$	11.12 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 7.38-7.22 (m, 2H), 7.16-7.15 (m, 1H), 4.92-4.71 (m, 1.5H), 4.66-4.50 (m, 0.5H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 2H), 3.84-3.82 (m, 0.5H), 3.74-3.73 (m, 0.5H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.20-3.19 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 0.5H), 1.75-1.70 (m, 0.5H), 1.17-1.02 (m, 3H)
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 347 $[M+H]^+$	10.90 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 7.36-7.16 (m, 3H), 4.91-4.17 (m, 7H), 2.85-2.82 (m, 1H), 1.70-1.39 (m, 6H), 1.22-1.04 (m, 3H)
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 347 $[M+H]^+$	11.15 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 7.48-7.17 (m, 3H), 4.96-4.90 (m, 2H), 4.72-4.66 (m, 2H), 4.51-4.16 (m, 2H), 3.84-2.70 (m, 2H), 2.00-1.79 (m, 1H), 1.52-1.03 (m, 8H)
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 363 $[M+H]^+$	11.11 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 7.40-7.25 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 4.92-4.49 (m, 3H), 4.32-4.15 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 1H), 1.49-1.42 (m, 2H), 1.32-1.78 (m, 3.5H), 1.12-1.03 (m, 4H), 0.96 (s, 2H), 0.88 (s, 0.5H)
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 363 $[M+H]^+$	11.09 (br s, 1H), 9.06 (br s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31-7.19 (m, 1H), 7.16-1.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.94-4.58 (m, 2H), 4.50-4.16 (m, 3H), 3.63-3.62 (m, 1H), 3.42-3.41 (m, 1H), 3.13-2.73 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 1.5H), 1.21-1.17 (m, 5H), 1.13 (s, 2H), 1.04-0.82 (m, 3H), 0.86-0.82 (m, 0.5H)
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$	11.15 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.18-7.33 (m, 3H), 4.93-3.78 (m, 7H), 3.52-3.45 (m, 1H), 1.74-1.38 (m, 5.5H), 1.38-1.02 (m, 3.5H)
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$	11.15 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.18-7.33 (m, 3H), 4.93-4.12 (m, 6H), 3.82-3.78 (m, 0.5H), 3.52-3.24 (m, 1.5H), 1.74-1.20 (m, 6H), 1.20-1.02 (m, 3H)

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$	11.07-11.12 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.42-7.18 (m, 3H), 4.94-4.43 (m, 3H), 4.24-4.15 (m, 2H), 4.12-3.67 (m, 4H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.28-1.17 (m, 6H)
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$	11.09 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 7.16-7.40 (m, 3H), 4.90-4.43 (m, 3H), 4.21-4.12 (m, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 2.48-2.26 (m, 0.5H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.83-1.60 (m, 0.5H), 0.89-1.32 (m, 6H)

實例 38-製備(S)-4-(1-乙醯基哌啶-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

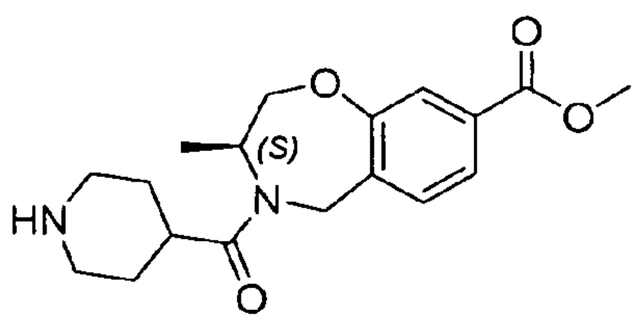


步驟 1：(S)-4-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0290] 將 1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸（311 mg，1.36 mmol，1.2 當量）置於 8 mL 瓶中。隨後在攪拌下在 0℃下添加 HATU（516 mg，1.36 mmol，1.2 當量）、含(S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（250 mg，1.13 mmol，1 當量）之 DMF（0.5 mL）及 DIEA（438 mg，3.39 mmol，3 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 18 h。用 H_2O（30 mL）稀釋反應物且用 EtOAc（3 × 30 mL）萃取。用 H_2O（3 × 20 mL）及鹽水（2 × 20 mL）依序洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮得到呈棕色固體之標題化合物（400 mg，82%產率）。MS：(ES, *m/z*): 433 $[M+H]^+$。

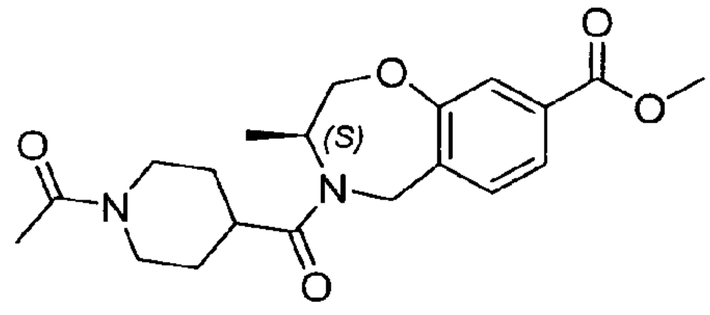
步驟 2：(S)-3-甲基-4-(哌啶-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0291] 將含(S)-4-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（400 mg，0.92 mmol，1 當量）之 CH_2Cl_2（1.5 mL）置於 8 mL 瓶中。此隨後為在攪拌下在 0℃下逐滴添加 TFA（1.5 mL）。在室溫下攪拌所得溶液 5 h，隨後在真空下濃縮。

使殘餘物溶解於 H_2O（30 mL）中且用 1 N NaOH 水溶液將 pH 調節至 9。用 EtOAc（3 × 30 mL）萃取所得溶液。用 H_2O（2 × 20 mL）及鹽水（2 × 20 mL）依序洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮得到呈棕色油狀之標題化合物（290 mg，94%產率）。MS: (ES, *m/z*): 333 $[M+H]^+$。

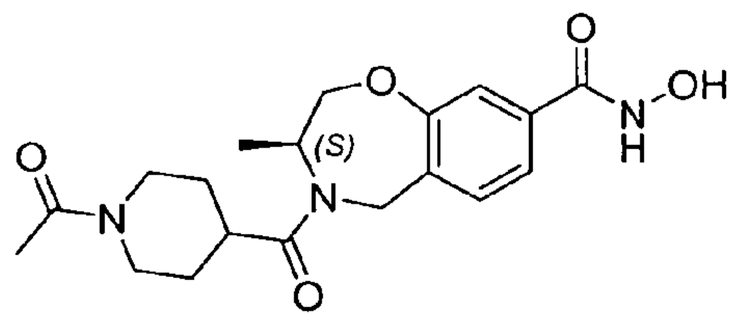
步驟 3：(S)-4-(1-乙醯基哌啶-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲酸甲酯



[0292] 將(S)-3-甲基-4-(哌啶-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲酸甲酯（100 mg，0.30 mmol，1 當量）於 CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液置於 8 mL 瓶中。在攪拌下在 0℃下向此中逐滴添加 Et_3N（121 mg，1.20 mmol，4 當量）及乙醯氯（26 mg，0.33 mmol，1.1 當量）於 CH_2Cl_2（0.5 mL）中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液 18 h，隨後在真空下濃縮。使殘餘物溶解於 CH_2Cl_2（30 mL）中且用 H_2O（3× 30 mL）洗滌。經無水 $MgSO_4$ 乾燥有機相，過濾，且在真空下濃縮得到呈棕色固體之標題化合物（100 mg，89%產率）。MS: (ES, *m/z*): 375

$[M+H]^+$。

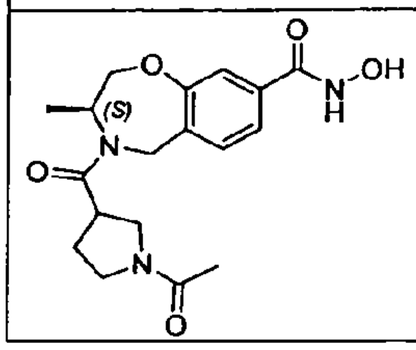
步驟 4：(S)-4-(1-乙醯基哌啶-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



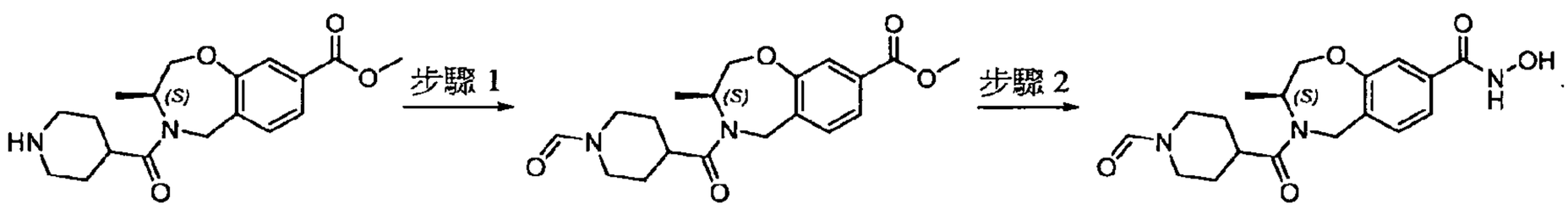
[0293] 將(S)-4-(1-乙醯基哌啶-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（100 mg，0.27 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2 mL）中之溶液置於 8 mL 瓶中，隨後同時添加 1 N NaOH 水溶液（0.53 mL，2 當量）及 NH_2OH 水溶液（於 H_2O 中 50%，0.53 mL，30 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由製備型 HPLC（管柱：Sunfire C18，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：5% B 至 40% B，在 8 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈灰白色固體之標題化合物（36.7 mg，28%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.18-8.62 (m, 1H), 7.44-7.16 (m, 3H), 4.92-4.76 (m, 2H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.34-4.14 (m, 3H), 3.82-3.61 (m, 1H), 3.11-3.09 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 3H), 1.64-1.56

(m, 2H), 1.40-1.29 (m, 1H), 1.24-1.03 (m, 3H), 0.92 (m, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 376 $[M+H]^+$。

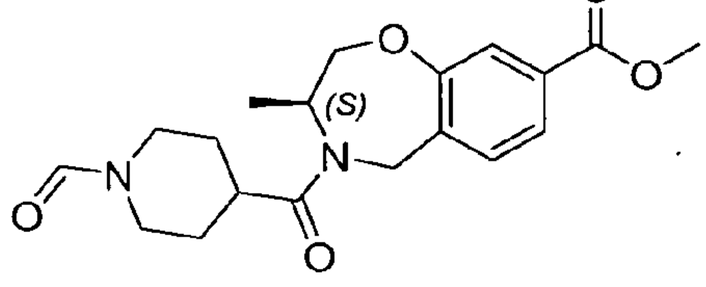
表 21：根據實例 38 之方法製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 362 $[M+H]^+$	11.16 (br s, 1H), 9.32-8.55 (br s, 1H), 7.41-7.17 (m, 3H), 4.92-4.73 (m, 2H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 2H), 3.65-3.53 (m, 1H), 3.52-3.36 (m, 3H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.17-1.98 (m, 1H), 1.94-1.92 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.69-1.47 (m, 1H), 1.23-1.04 (m, 3H)

實例 39-製備(S)-4-(1-甲醯基哌啶-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



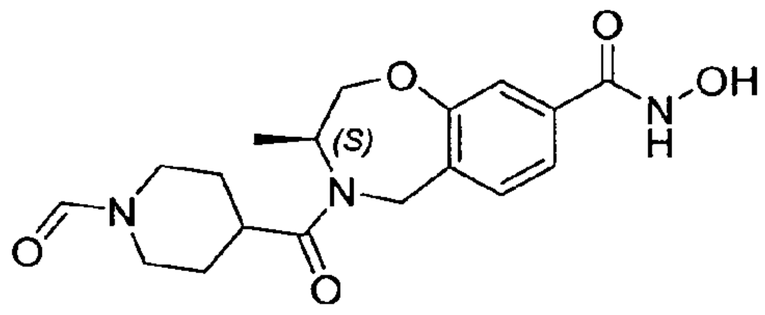
步驟 1：(S)-4-(1-甲醯基哌啶-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0294] 將含(S)-3-甲基-4-(哌啶-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（170 mg，0.51 mmol，1

當量）之甲酸乙酯（10 mL）置於 25 mL 圓底燒瓶中。在油浴中在 60℃下攪拌所得溶液 20 h，隨後在真空下濃縮。使殘餘物溶解於 EtOAc（20 mL）中且用 H_2O（2 × 20 mL）洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（$MeOH/CH_2Cl_2$，1:20）純化殘餘物得到呈無色油狀之標題化合物（79 mg，43%產率）。MS: (ES, *m/z*): 361 $[M+H]^+$。

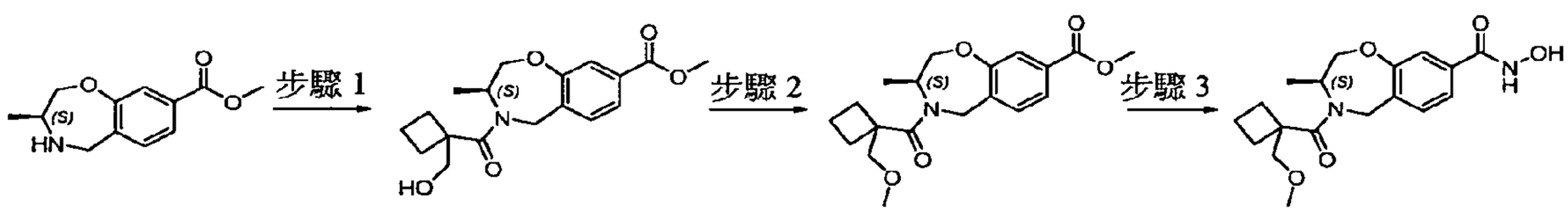
步驟 2：(S)-4-(1-甲醯基哌啶-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



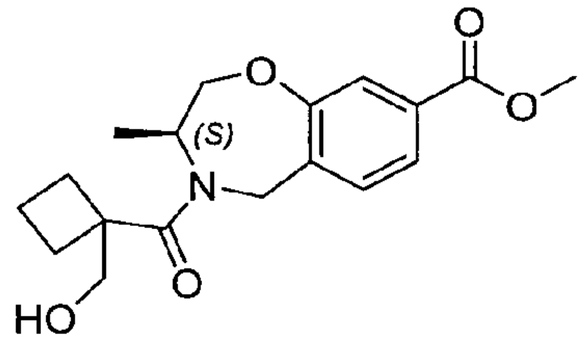
[0295] 將 (S)-4-(1-甲醯基哌啶-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（79 mg，0.22 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2 mL）中之溶液置於 8 mL 瓶中，隨後同時添加 NH_2OH 水溶液（於 H_2O 中 50%，0.43 mL，30 當量）及 1 N NaOH 水溶液（0.44 mL，2 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由製備型 HPLC（管柱：Sunfire C18，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：5% B 至 23% B，在 7 min 內；偵測器，

UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈淡粉紅色固體之標題化合物（11.2 mg，14%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.44-7.16 (m, 3H), 4.93-4.71 (m, 2H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.30-4.14 (m, 3H), 3.75-3.54 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.92-2.70 (m, 2H), 1.79-1.61 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 1H), 1.27-1.20 (m, 4H)。MS: (ES, m/z): 362 $[M+H]^+$。

實例 40-製備(S)-N-羥基-4-(3-(甲氧基甲基)氧雜環丁烷-3-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



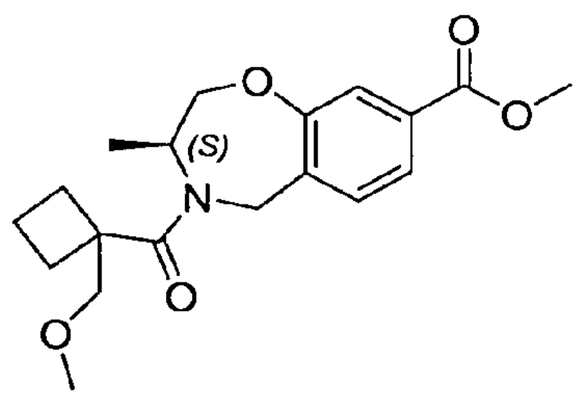
步驟 1：(S)-4-(1-(羥甲基)環丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0296] 在 0℃下將 3-(羥甲基)氧雜環丁烷-3-甲酸（36 mg，0.27 mmol，1 當量）於 DMF（2 mL）中之溶

液、HATU（155 mg，0.41 mmol，1.50 當量）、(S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（60 mg，0.27 mmol，1 當量）及 DIEA（175 mg，1.35 mmol，5 當量）置於 10 mL 瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。隨後藉由添加 H_2O（5 mL）淬滅反應物。用 EtOAc（3 × 10 mL）萃取所得溶液。用 H_2O（10 mL）及鹽水（10 mL）依序洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，2:1）純化殘餘物得到呈黃色油狀之標題化合物（50 mg，55%產率）。MS: (ES, *m/z*): 336 $[M+H]^+$。

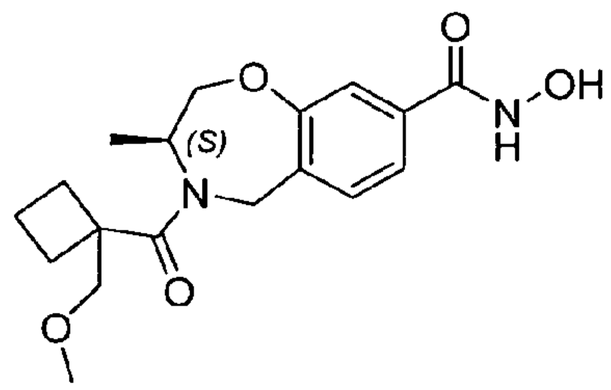
步驟 2：(S)-4-(1-(甲氧基甲基)環丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0297] 將(S)-4-(1-(羥甲基)環丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（40 mg，0.12 mmol，1 當量）於 THF（1 mL）中之溶液置於 10 mL 瓶中。此隨後為在 0℃下逐份添加氫化鈉（於油中之 60%分散液，7 mg，0.17 mmol，1.5 當量）。在攪拌下在 0℃下向此中逐滴添加碘甲烷（27 mg，0.19 mmol，1.6 當

量）。在室溫下攪拌所得溶液 30 min。隨後藉由添加 NH_4Cl 水溶液（2 mL）淬滅反應物。用 EtOAc（3 × 10 mL）萃取所得溶液。用 H_2O（10 mL）及鹽水（10 mL）依序洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:1）純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物（25 mg，60%產率）。MS: (ES, *m/z*): 350 $[M+H]^+$。

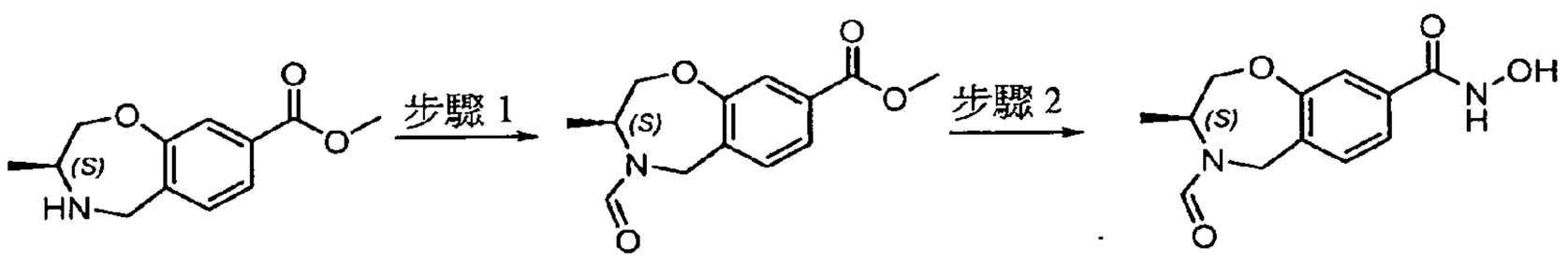
步驟 3：(S)-N-羥基-4-(3-(甲氧基甲基)氧雜環丁烷-3-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



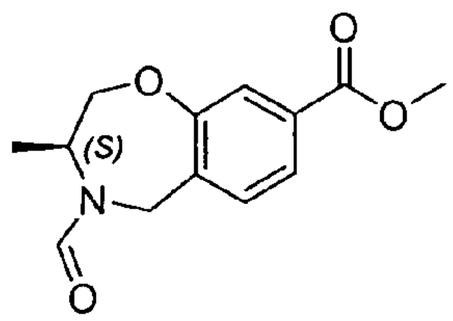
[0298] 將(S)-4-(1-(甲氧基甲基)環丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（25 mg，0.07 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2 mL）中之溶液置於 10 mL 瓶中，同時添加 1 N NaOH 水溶液（0.14 mL，2 當量）及 NH_2OH（於 H_2O 中 50%，0.14 mL，30 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 1 h。藉由製備型 HPLC（管柱：Sunfire C18，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：8% B 至 60% B，在 8 min 內；偵測器，

UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈灰白色固體之標題化合物（7.8 mg，31%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.86 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.70-4.59 (m, 1H), 4.49-4.32 (m, 3H), 4.29-4.19 (m, 1H), 4.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.95-3.71 (m, 2H), 3.66-3.48 (m, 1H), 3.26 (s, 1.5H), 3.16 (s, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 1.5H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 1.5H)。MS: (ES, m/z): 351 $[M+H]^+$。

實例 41-製備(S)-4-甲醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

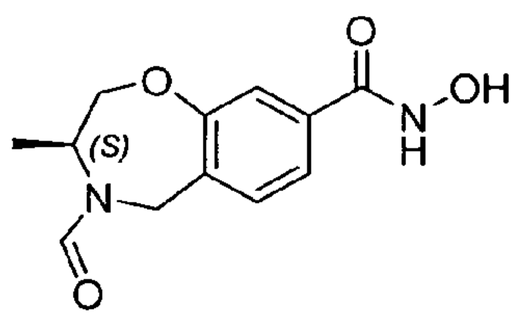


步驟 1：(S)-4-甲醯基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0299] 將(S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（100 mg，0.45 mmol，1 當量）及甲酸乙酯（2.5 mL，1 當量）置於 8 mL 瓶中。在油浴中在 57℃下攪拌所得溶液 16 h。在真空下濃縮所得混合物得到呈黃色油狀之標題化合物，其不經純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 250 $[M+H]^+$。

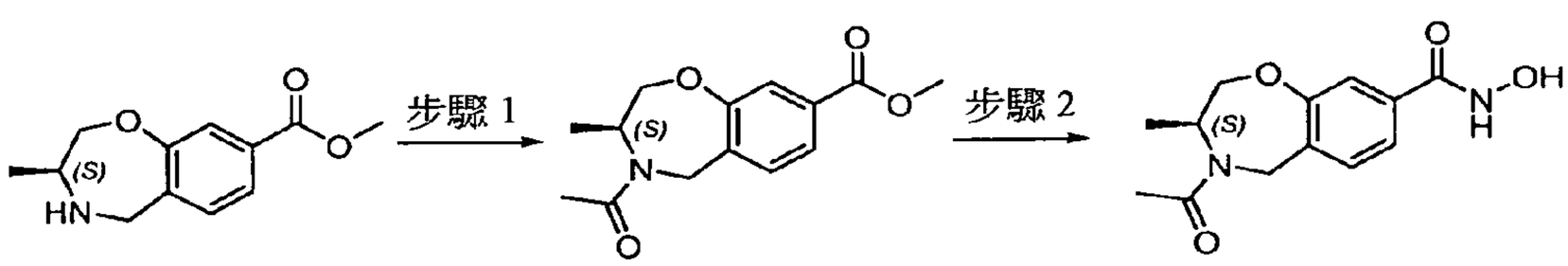
步驟 2：(S)-4-甲醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



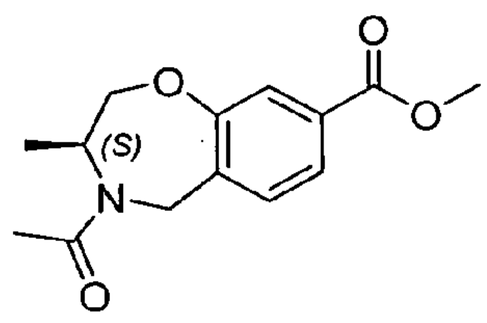
[0300] 將含(S)-4-甲醯基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（100 mg，0.40 mmol，1 當量）之 THF/MeOH（4:1，2.5 mL）置於 8 mL 瓶中。向此中添加 1 N NaOH 水溶液（0.8 mL，2 當量）及 NH_2OH（於 H_2O 中 50%，0.8 mL，30 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由製備型 HPLC（管柱：Xbridge XP C18，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN；流動速率：0.7 mL/min；梯度：5% B 至 46% B，在 7 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈灰白色固體之標題化合物（50.6 mg，35%產率）。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.15-8.13 (d, J =7.5 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 3H), 4.91-4.79 (q, 1H), 4.69-4.10 (m, 4H), 1.23-1.09 (m, 3H)。MS: (ES, m/z): 251 $[M+H]^+$。

實例 42-製備(S)-4-乙醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



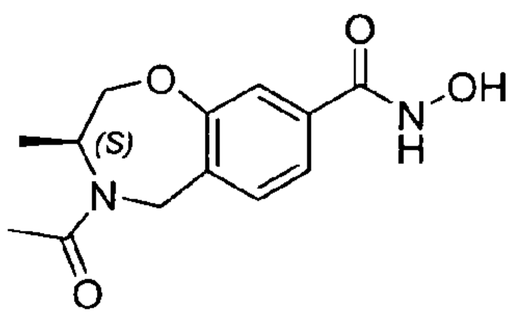
步驟 1：(S)-4-乙醯基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0301] 將(S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（80 mg，0.36 mmol，1 當量）於 CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液及 Et_3N（110 mg，1.09 mmol，3 當量）置於 8 mL 瓶中。此隨後為在 0℃下添加乙醯氯（31 mg，0.39 mmol，1.1 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 18 h 且

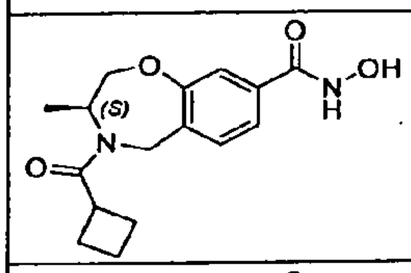
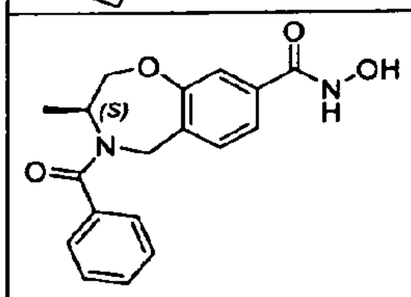
在真空下濃縮得到呈棕色油狀之標題化合物（90 mg），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 264 $[M+H]^+$。

步驟 2：(S)-4-乙醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

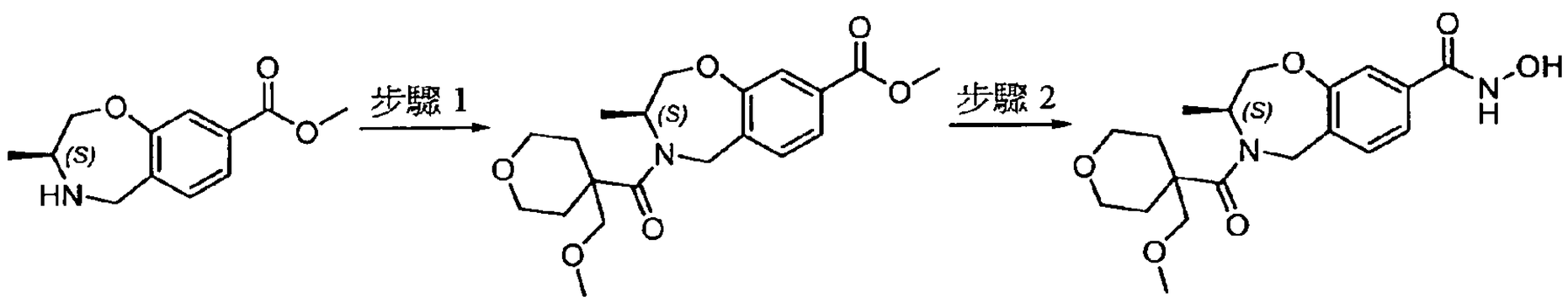


[0302] 將(S)-4-乙醯基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（90 mg，0.34 mmol，1當量）於 THF/MeOH（4:1，2 mL）中之溶液置於 8 mL 瓶中。隨後同時添加 1 N NaOH 水溶液（0.68 mL，2 當量）及 NH_2OH（於水中 50%，0.67 mL，30 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 14 h。藉由製備型 HPLC（管柱：Sunfire C18，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：4% B 至 18% B，在 6 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈灰白色固體之標題化合物（12.3 mg，10%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 3H), 4.91-4.79 (q, 1H), 4.69-4.10 (m, 4H), 1.23-1.09 (m, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 265 $[M+H]^+$。

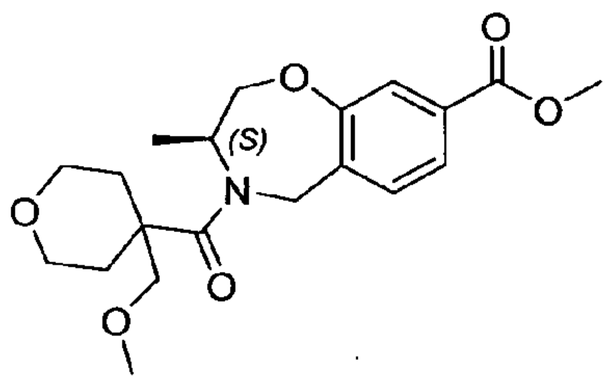
表 22：根據實例 42 之方法製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（300 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 305 $[M+H]^+$	11.11 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.86-4.79 (m, 2H), 4.46-4.17 (m, 3H), 3.36-3.32 (m, 2H), 2.18-1.70 (m, 6H), 1.15-1.01 (m, 3H)
	(ES, *m/z*): 327 $[M+H]^+$	11.17-11.16 (br s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 7.45-7.22 (m, 7H), 7.05-7.04 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.02-4.63 (m, 2H), 4.31-4.29 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.24-4.04 (m, 2H), 1.20-1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)

實例 43-製備(S)-N-羥基-4-(4-(甲氧基甲基)四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

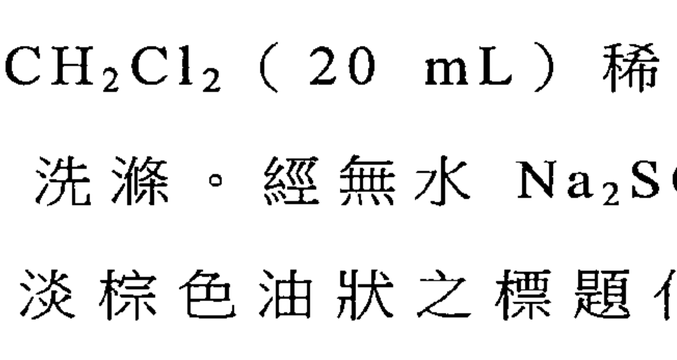


步驟 1：(S)-4-(1-(甲氧基甲基)環己烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0303] 將 4-(甲氧基甲基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸（100 mg，0.57 mmol，1.3 當量）於 CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液及催化劑 DMF（1 滴）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 25 mL 3 頸圓底燒瓶中。此隨後為在攪拌下在 0℃下逐滴添加乙二醯氯（110 mg，0.87 mmol，1.9 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 2 h 且隨後在真空下濃縮。使殘餘物溶解於 CH_2Cl_2（2 mL）中形成溶液 A。將(S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（100 mg，0.45 mmol，1 當量）於 CH_2Cl_2（4 mL）中之溶液及 Et_3N（136 mg，1.34 mmol，3 當量）置於另一 8 mL 瓶中。此隨後為在攪拌下在 0℃下逐滴添加溶液 A。在室溫下攪拌所得溶液 14 h。隨後用 CH_2Cl_2（20 mL）稀釋所得混合物且用 H_2O（2 × 15 mL）洗滌。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機相且在真空下濃縮得到呈淡棕色油狀之標題化合物（160 mg，94%產率）。MS: (ES, m/z): 378 $[M+H]^+$。

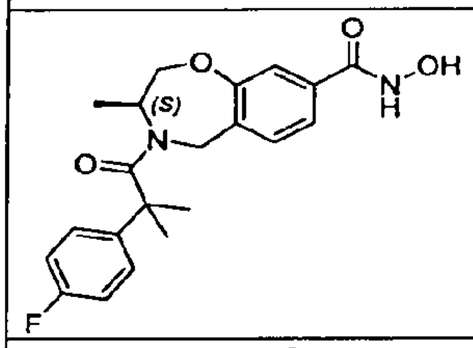
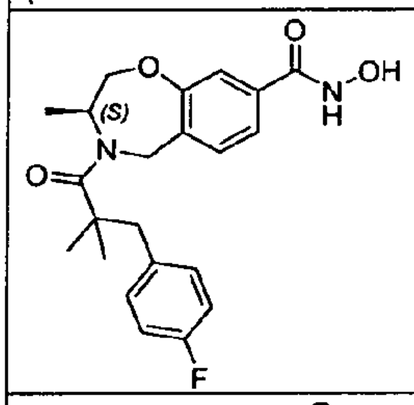
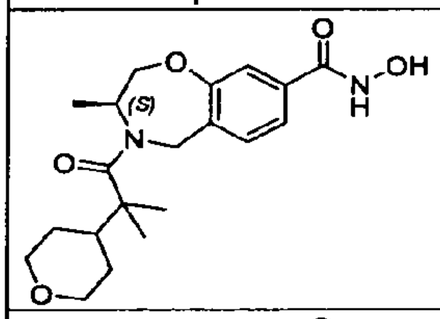
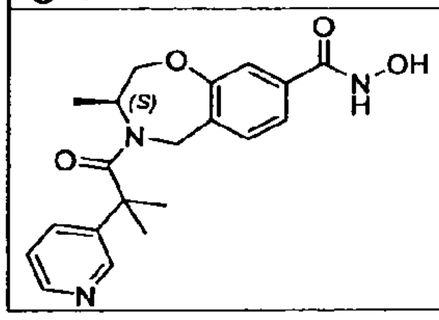
步驟 2：(S)-N-羥基-4-(4-(甲氧基甲基)四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



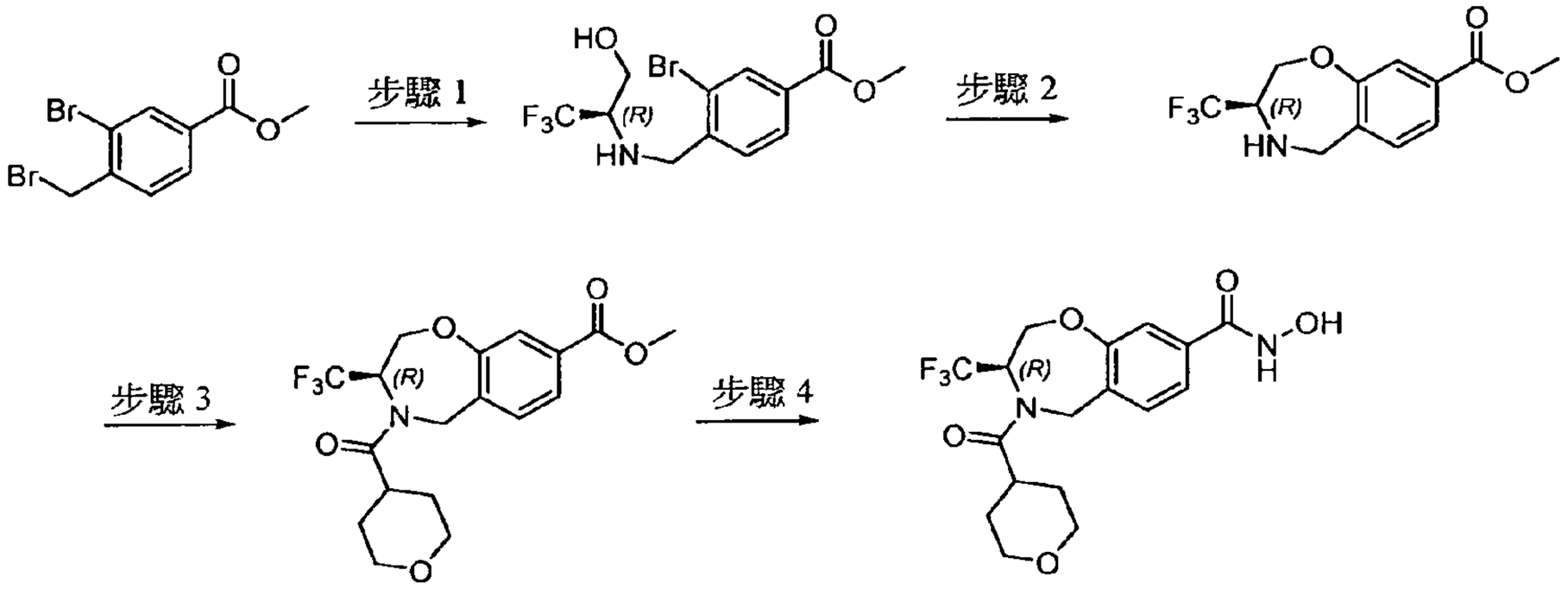
[0304] 將(S)-4-(1-(甲氧基甲基)環己烷-1-羰基)-3-甲

基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（100 mg，0.26 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，2.5 mL）中之溶液置於 8 mL 瓶中。隨後同時添加 NH_2OH（於 H_2O 中 50%，0.5 mL，30 當量）及 1 N NaOH 水溶液（0.53 mL，2 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由製備型 HPLC（管柱：Gemini-NX C18 110Å，AXIA 封裝，5 μm，21.2 × 150 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：20 mL/min；梯度：5% B 至 52% B，在 8 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈灰白色固體之標題化合物（8.8 mg，9%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.13 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.89-4.76 (m, 2H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 2H), 3.59-3.44 (m, 4H), 3.42-3.23 (m, 2H), 3.19-3.02 (m, 3H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 2H), 1.08-1.07 (d, J = 2.6 Hz, 3H)。MS: (ES, m/z): 379 $[M+H]^+$。

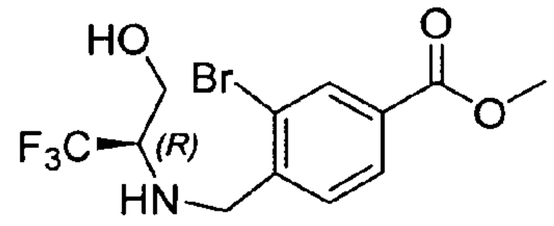
表23：根據實例43之方法，在此等修改下製備以下化合物：在步驟2中，製備型HPLC管柱可為XBridge RP C18 OBD，5 μm，19 ×150 mm或管柱Sunfire C18，5 μm，19 × 150 mm，其使用甲酸作為水移動相A之添加劑。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 387 $[M+H]^+$	11.10 (br, 1H), 8.99 (br, 1H), 7.31-6.98 (m, 6.5H), 6.41-6.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.5H), 4.84-4.81 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.46-4.32 (m, 1H), 4.21-3.82 (m, 3H), 1.41-1.37 (d, *J* = 17.5 Hz, 4H), 1.22 (s, 2H), 1.01-0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.57 (s, 1H)
	(ES, *m/z*): 401 $[M+H]^+$	11.09 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 7.32-7.31 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.98-6.95 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 4.86-4.81 (m, 3H), 4.28-4.16 (m, 2H), 2.99-2.96 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.76-2.73 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.20-1.07 (m, 9H)
	(ES, *m/z*): 377 $[M+H]^+$	11.12 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 7.33-7.15 (m, 3H), 4.80-4.76 (m, 3H), 4.23-4.09 (m, 2H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.21-1.71 (m, 1H), 1.50-0.62 (m, 14H)
	(ES, *m/z*): 370 $[M+H]^+$	11.03 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.46-8.29 (m, 2H), 7.42-7.04 (m, 4.5H), 6.31-6.30 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.5H), 4.85-4.81 (m, 1H), 4.51-4.33 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 0.5H), 4.05-3.82 (m, 2.5H), 1.49-1.22 (m, 6H), 1.08-1.01 (m, 2H), 0.52 (s, 1H)

實例44-製備(R)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



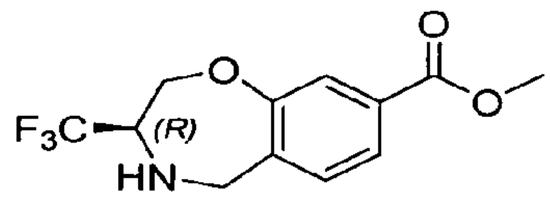
步驟 1：(R)-3-溴-4-(((1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0305] 將 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯（1.13 g，3.67 mmol，1 當量）於 MeCN/H_2O（1:1，10 mL）中之溶液及(2R)-2-胺基-3,3,3-三氟丙-1-醇鹽酸鹽（600 mg，3.62 mmol，1 當量）置於 50 mL 圓底燒瓶中。此隨後為在攪拌下在室溫下逐滴添加 K_2CO_3（1.5 g，10.87 mmol，3 當量）於 H_2O（4 mL）中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液 72 h 且隨後在真空下濃縮。藉由製備型 TLC（EtOAc/石油醚，1:3）純化殘餘物得到呈灰白色固體之標題化合物（200 mg）。MS: (ES, *m/z*): 356 $[M+H]^+$。

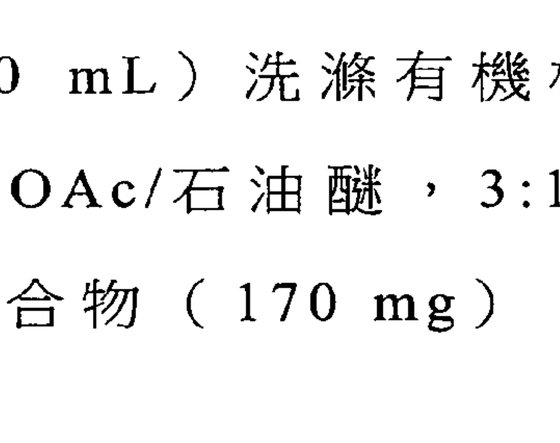
步驟 2：(R)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁

氮呼-8-甲酸甲酯



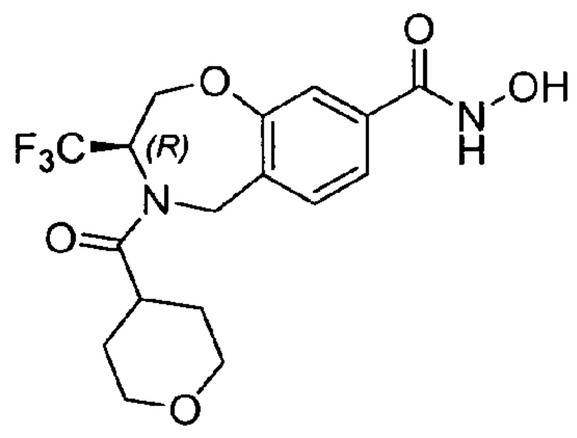
[0306] 將(R)-3-溴-4-(((1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯（200 mg，0.56 mmol，1當量）於異丙醇（10 mL）中之溶液、K_2CO_3（117 mg，0.85 mmol，1.5當量）及CuI（43 mg，0.23 mmol，0.4當量）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之25 mL密封管中。在油浴中在110℃下攪拌所得溶液 19 h。在真空下濃縮所得混合物。用 H_2O（20 mL）稀釋殘餘物且用 CH_2Cl_2（3 × 20 mL）萃取。用 H_2O（2 × 20 mL）洗滌有機相且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，3:10）純化粗產物得到呈綠色油狀之標題化合物（170 mg）。MS: (ES, *m/z*): 276 $[M+H]^+$。

步驟 3：(R)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0307] 將(R)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（25 mg，0.09 mmol，1 當量）、CH_2Cl_2（1.5 mL）、Et_3N（28 mg，0.28 mmol，3 當量）及四氫-2H-哌喃-4-羰基氯（16 mg，0.11 mmol，1.2 當量）置於 8 mL 瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 16 h。藉由製備型 TLC（EtOAc/石油醚，1:1）純化粗產物得到呈黃色油狀之標題化合物（35 mg，99%產率）。MS: (ES, *m/z*): 388 $[M+H]^+$。

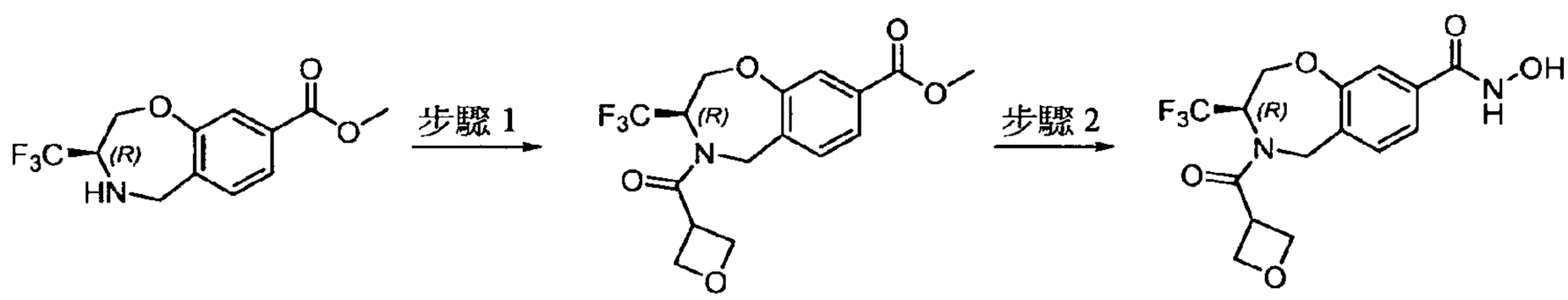
步驟 4：(R)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



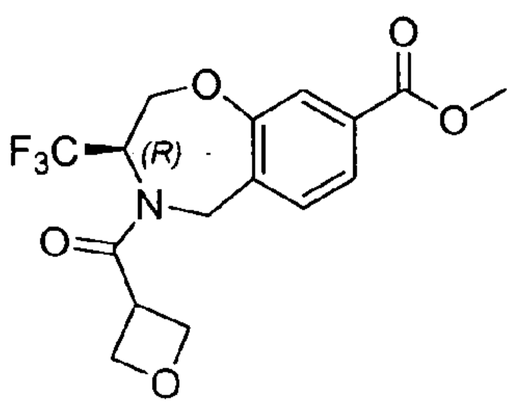
[0308] 將(R)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（35 mg，0.09 mmol，1 當量）及 THF/MeOH（4:1，1.5 mL）置於 8 mL 瓶中。隨後同時添加 NH_2OH（於水中 50%，0.18 mL，30 當量）及 1 N NaOH 水溶液（0.18 mL，2 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由製備型 HPLC（管柱：Xbridge C18，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：

水/0.05%甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：5% B 至 45% B，在 7 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈灰白色固體之標題化合物（15.4 mg，44%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.06 (br s, 1H), 7.49-7.23 (m, 3H), 5.70-5.50 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 1.7H), 4.88-4.76 (m, 1H), 4.60-4.53 (m, 1.3H), 3.90-3.61 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 1.3H), 3.16-3.05 (m, 0.7H), 2.99-2.90 (m, 1H), 1.75-1.48 (m, 2H), 1.37-1.20 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 389 $[M+H]^+$。

實例 45-製備(R)-N-羥基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

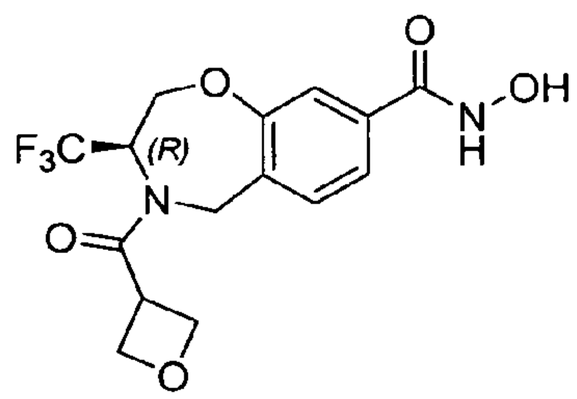


步驟 1：(R)-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0309] 將環丁烷甲酸（25 mg，0.25 mmol，1 當量）於 CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 10 mL 瓶（瓶 A）中，隨後在 0℃下添加乙二醯氯（13.1 mg，0.5 當量）且在室溫下攪拌 2 h。在瓶 B 中添加(R)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（30 mg，0.11 mmol，1 當量）及 Et_3N（50 mg，0.49 mmol，6 當量），隨後將瓶 A 之溶液逐滴轉移至瓶 B。在室溫下攪拌所得溶液 2 h，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:1）純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物（25 mg，28%產率）。MS: (ES, m/z): 360 $[M+H]^+$。

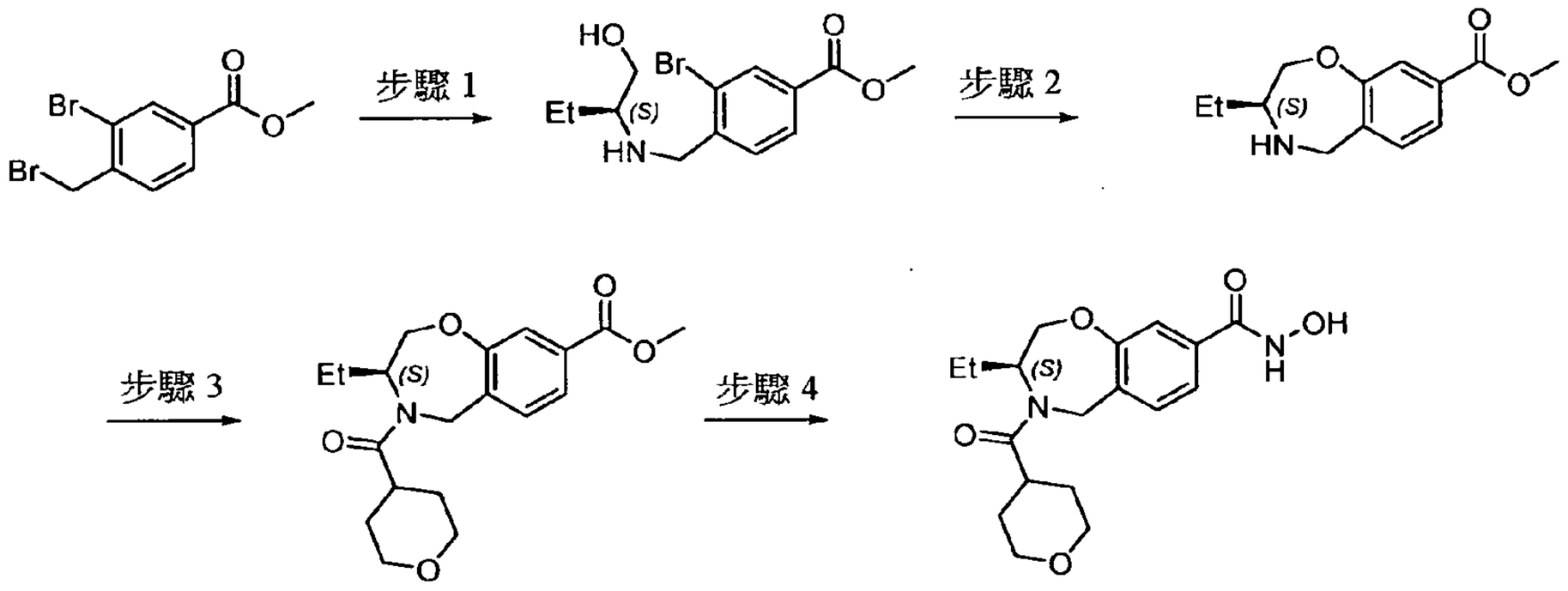
步驟 2：(R)-N-羥基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



[0310] 將(R)-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（35 mg，0.09 mmol，1 當量）及 THF/MeOH（4:1，3 mL）置於 10 mL 瓶中。隨後同時添加 NH_2OH（於水中 50%，0.14 mL，30

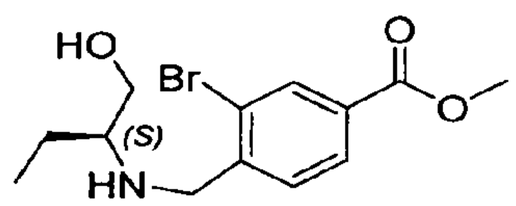
當量）及 1 N NaOH 水溶液（0.14 mL，2 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由製備型 HPLC（管柱：Sunfire Prep C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：20 mL/min；梯度：5% B 至 68% B，在 10 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈棕色油狀之標題化合物（12.3 mg，49%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.21 (br s, 1H), 9.06 (br s, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.46-4.44 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.46 (s, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 361 $[M+H]^+$。

實例 46-製備(S)-3-乙基-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



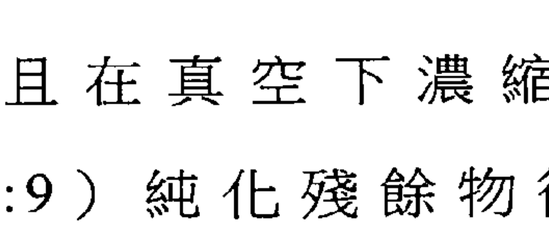
步驟 1：(S)-3-溴-4-(((1-羥丁-2-基)胺基)甲基)苯甲酸 5

甲酯



[0311] 將(2S)-2-胺基丁-1-醇（7 g，78.53 mmol，1.8當量）於 MeCN（150 mL）中之溶液、K_2CO_3（9 g，65.22 mmol，1.5 當量）及 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯（13.5 g，43.84 mmol，1 當量）於 MeCN（100 mL）中之溶液置於 500 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得混合物 14 h 且隨後在真空下濃縮。用 H_2O（200 mL）稀釋殘餘物且用 EtOAc（2 × 200 mL）萃取。用 H_2O（2 × 200 mL）洗滌合併之有機層且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:9）純化殘餘物得到呈灰白色固體之標題化合物（6.9 g，50%產率）。MS: (ES, *m/z*): 316 $[M+H]^+$。

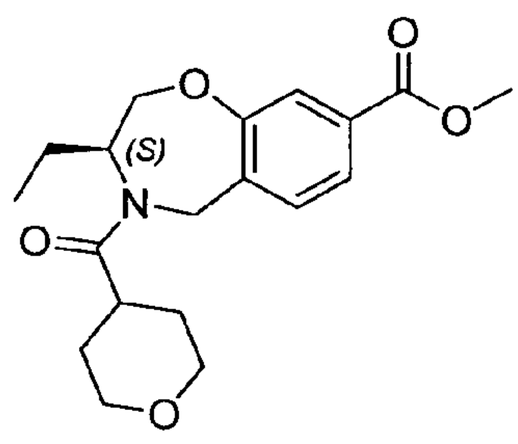
步驟 2：(S)-3-乙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0312] 將(S)-3-溴-4-(((1-羥丁-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯（6.9 g，21.82 mmol，1 當量）於異丙醇（130

mL）中之溶液、K_2CO_3（5.14 g，37.25 mmol，1.7當量）及 CuI（2.08 g，10.95 mmol，0.5當量）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 150 mL 壓力槽反應器中。在油浴中在110℃下攪拌所得混合物 20 h，隨後在真空下濃縮。用 H_2O（1 mL）稀釋殘餘物且用 CH_2Cl_2（3 × 100 mL）萃取。用 H_2O（3 × 100 mL）洗滌合併之有機層且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:3）純化殘餘物得到呈綠色油狀之標題化合物（2.1 g），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 236 $[M+H]^+$。

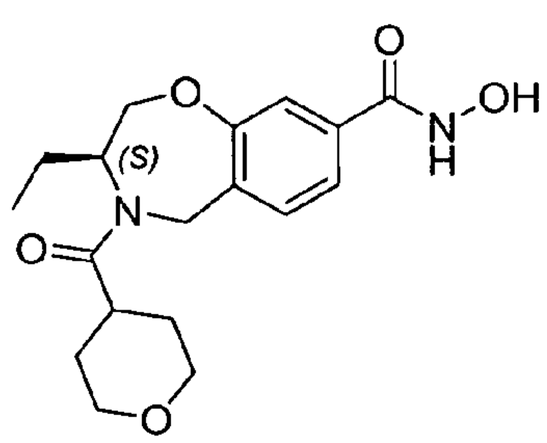
步驟 3：(S)-3-乙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0313] 將噁烷-4-甲酸（56 mg，0.43 mmol，1 當量）於 DMF（2.5 mL）中之溶液、HATU（120 mg，0.32 mmol，1.2 當量）、(S)-3-乙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（100 mg，0.43 mmol，1 當量）及 DIEA（164 mg，1.27 mmol，3 當量）置於 8 mL 瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 20 h。用 H_2O（10 mL）稀釋所得溶液且

用 EtOAc（3 × 10 mL）萃取。用 H_2O（2 × 10 mL）洗滌合併之有機層且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:2）純化殘餘物得到呈黃色油狀之標題化合物（100 mg，68%產率）。MS: (ES, *m/z*): 348 $[M+H]^+$。

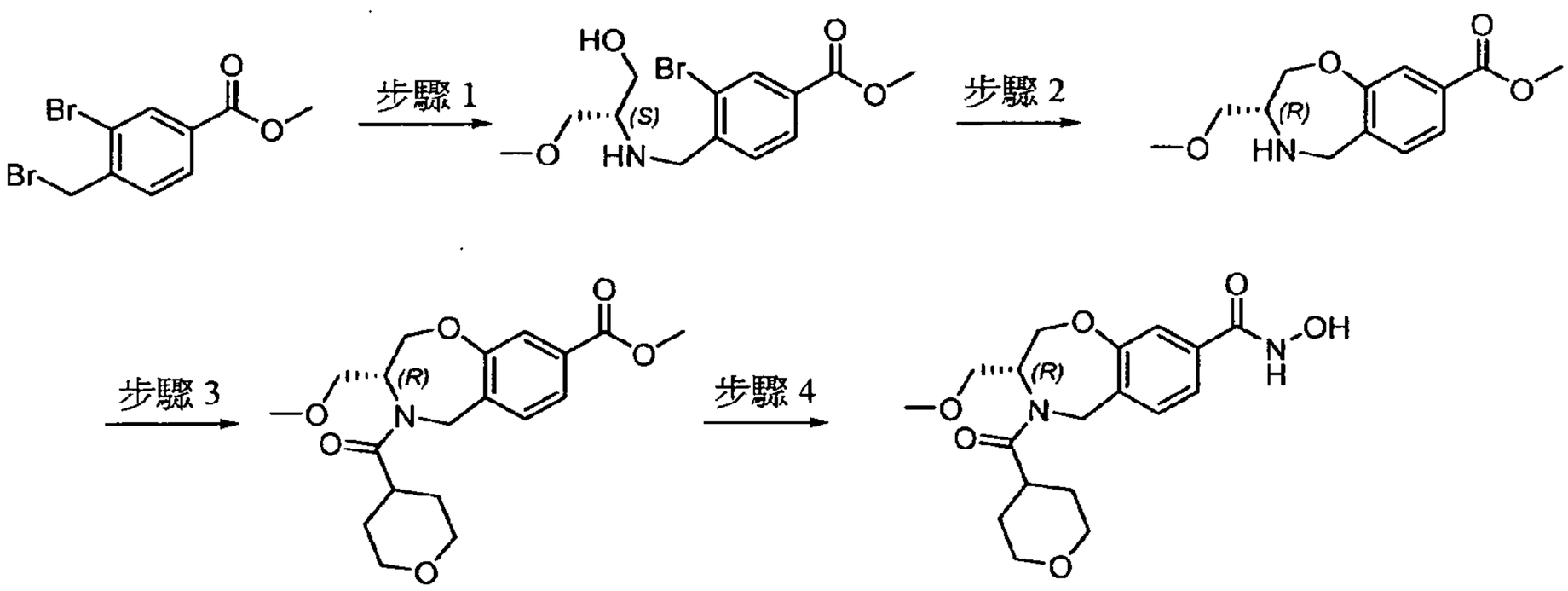
步驟 4：(S)-3-乙基-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



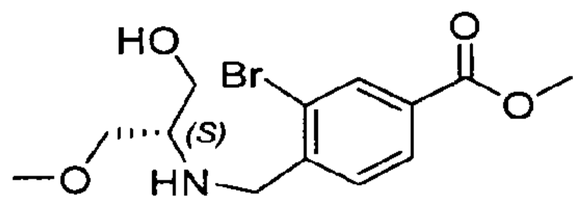
[0314] 將(S)-3-乙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（100 mg，0.29 mmol，1 當量）及 THF/MeOH（4:1，2 mL）置於 8 mL 瓶中。隨後同時添加 NH_2OH（於水中 50%，0.57 mL，30 當量）及 1 N NaOH 水溶液（0.58 mL，2 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由製備型 HPLC（管柱：Xbridge Prep C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：30 mL/min；梯度：15% B 至 60% B，在 12 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈灰白色固體之標題化合物（25.5 mg，25%產率）。^{1}H-NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.19 (s, 1H), 7.43-7.17 (m, 3H), 4.91-4.87 (m, 0.3H), 4.78-4.75 (m, 1.7H), 4.39-4.18 (m, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H) , 3.14-3.13 (m, 1H) , 2.93-2.89 (m, 0.3H) , 2.87-2.75 (m, 0.7H), 1.67-1.82 (m, 0.2H), 1.63-1.62 (m, 1.8H), 1.60-1.25 (m, 3H), 0.96 (m, 1H), 0.85-0.83 (m, 2H), 0.77-0.71 (m, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 349 $[M+H]^+$。

實例 47-製備(S)-3-乙基-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

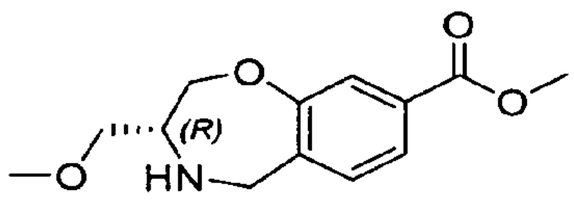


步驟 1：(S)-3-溴-4-(((1-羥基-3-甲氧基丙-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



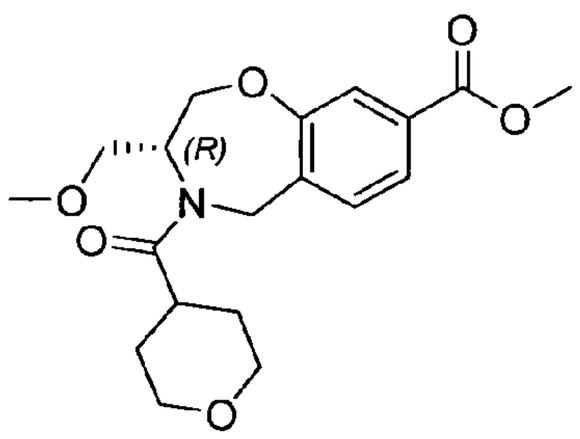
[0315] 將(2S)-2-胺基-3-甲氧基丙-1-醇鹽酸鹽（8.5 g，27.60 mmol，1 當量）、K_2CO_3（20.0 g，144.71 mmol，5 當量）於 MeCN（150 mL）中之溶液置於 500 mL 圓底燒瓶中。此隨後為在攪拌下在 0℃下逐滴添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯（15.0 g，105.93 mmol，2 當量）於 MeCN（100 mL）中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:1）純化殘餘物得到呈黃色固體之標題化合物（6.5 g，71%產率）。MS: (ES, *m/z*): 332, 334 $[M+H]^+$。

步驟 2：(R)-3-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



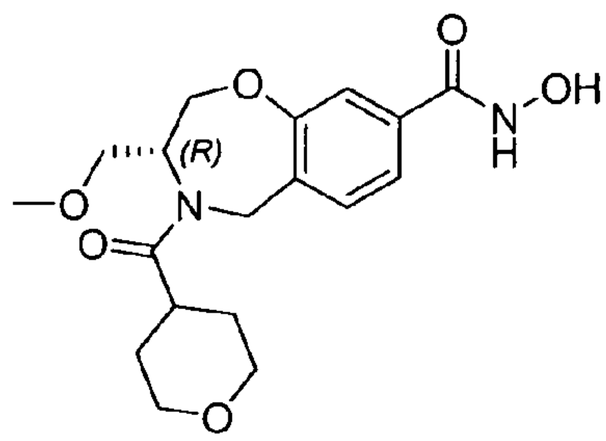
[0316] 將(S)-3-溴-4-(((1-羥基-3-甲氧基丙-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯（5.0 g，15.05 mmol，1 當量）於異丙醇（120 mL）中之溶液、K_2CO_3（3.13 g，22.48 mmol，1.5 當量）及 CuI（0.86 g，4.52 mmol，0.3 當量）置於 120 mL 密封管中。在油浴中在 110℃下攪拌所得混合物隔夜，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:1）純化殘餘物得到呈黃綠色油狀之標題化合物（1 g，26%產率）。MS: (ES, *m/z*): 252 $[M+H]^+$。

步驟 3：(R)-3-(甲氧基甲基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



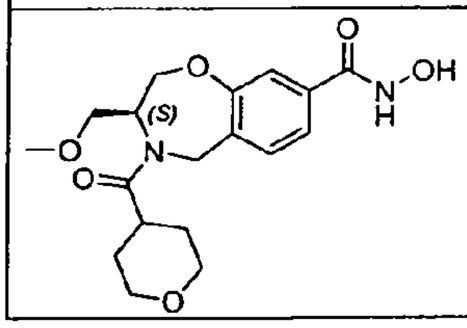
[0317] 將噁烷-4-甲酸（120 mg，0.92 mmol，1.5 當量）於 DMF（3 mL）中之溶液、DMTMM（332 mg，1.20 mmol，2 當量）及(R)-3-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（150 mg，0.60 mmol，1 當量）置於 10 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。藉由急驟製備型 HPLC（移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：MeCN；流動速率：45 mL/min；梯度：5% B 至 50% B，在 25 min 內；偵測器：220、254 nm）純化粗產物得到呈無色油狀之標題化合物（60 mg，28%產率）。MS: (ES, *m/z*): 364 $[M+H]^+$。

步驟 4：(R)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

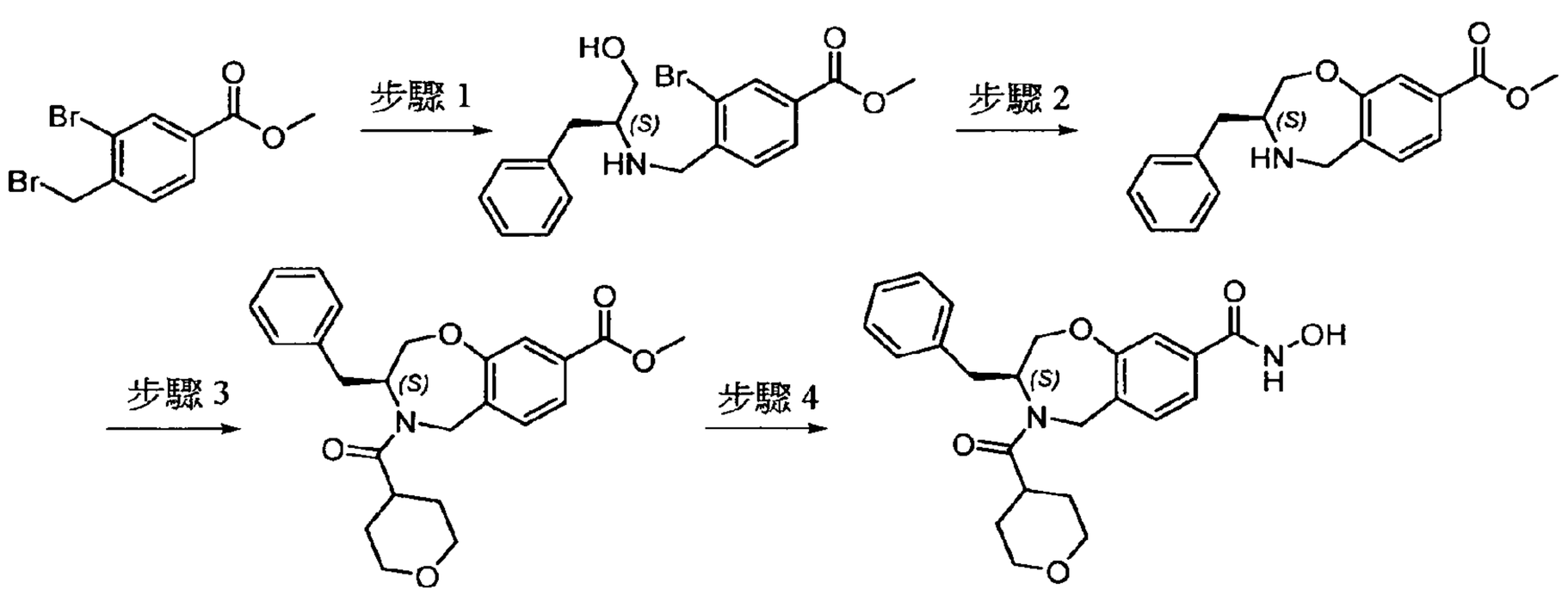


[0318] 將(R)-3-(甲氧基甲基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（60 mg，0.17 mmol，1 當量）及 THF/MeOH（3:1，4 mL）置於 8 mL 瓶中。隨後同時添加 NH_2OH（於水中 50%，1.0 mL，100 當量）及 1 N NaOH 水溶液（1.0 mL，6 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 1 h。藉由製備型 HPLC（管柱：Xbridge Prep C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水 /0.05% 甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：20 mL/min；梯度：12% B 至 34% B，在 9 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈黃色固體之標題化合物（22.7 mg，34%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.15 (br s, 1H), 7.40- 7.20 (m, 3H), 4.98-4.83 (m, 2H), 4.51-4.27 (m, 3H), 3.85-3.29 (m, 7H), 3.28-3.12 (m, 2H), 3.01-2.80 (m ,1H), 1.72-0.80 (m, 4H)。MS: (ES, *m/z*): 365 $[M+H]^+$。

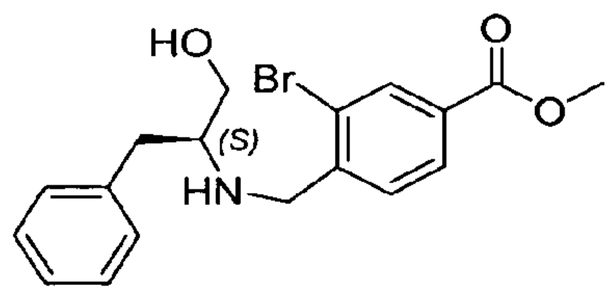
表 24：根據實例 47 之方法，使用步驟 1 中之(2R)-2-胺基-3-甲氧基丙-1-醇鹽酸鹽製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
	(ES, *m/z*): 365 $[M+H]^+$	11.15 (br s, 1H), 7.94 (br, 1H), 7.42-7.18 (m, 3H), 4.99-4.79 (m, 2H), 4.61-4.20 (m, 3H), 3.86-3.68 (m, 2H), 3.67-3.16 (m, 7H), 2.93-2.78 (m, 1H), 1.77-0.78 (m, 4H)

實例 48-製備(S)-3-苯甲基-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



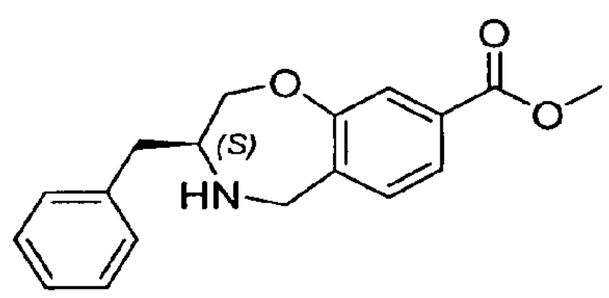
步驟 1：(S)-3-溴-4-(((1-羥基-3-苯基丙-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0319] 將(S)-2-胺基-3-苯基丙-1-醇（271 mg，1.79

mmol，1.30 當量）、K_2CO_3（572 mg，4.14 mmol，3.00 當量）及 MeCN（15 ml）置於 40 mL 閃爍瓶中。在冰-水浴中冷卻所得漿料至 0℃。隨後，歷經 10 min 逐滴添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯（425 mg，1.380 mmol，1.00 當量）於 MeCN（3 mL）中之溶液同時將內部溫度維持在 0℃下。移除冰浴且使所得漿料緩慢升溫至室溫。在室溫下繼續攪拌 16 h。在減壓下濃縮反應物以移除大部分 MeCN。將濃縮混合物分配於 EtOAc（10 mL）與 H_2O（5 ml）之間。用鹽水（5 mL）洗滌有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮得到呈黃色油狀之標題化合物（628 mg），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 379 $[M+H]^+$。

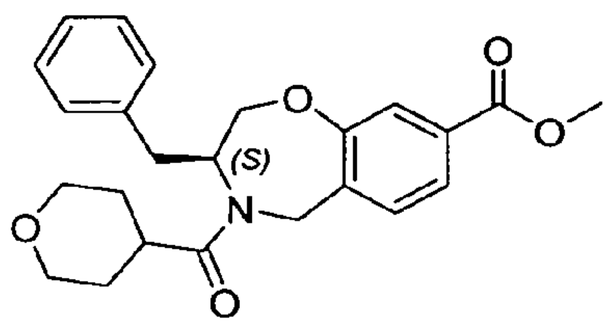
步驟 2：(S)-3-苯甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0320] 將含(S)-3-溴-4-(((1-羥基-3-苯基丙-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽（522 mg，1.39 mmol，1 當量）之異丙醇（5 mL）置於 40 mL 閃爍瓶中。添加 K_2CO_3（381 mg，2.76 mmol，2 當量）隨後添加 CuI（52.6 mg，0.276 mmol，0.2 當量）。加熱所得溶液至回流持續

18 h。經由矽藻土墊過濾所得混合物且用異丙醇（10 mL）洗滌。使濾液體積減少至約 5 mL 且在攪拌下向濾液中逐滴添加 10 N HCl（1.1 當量）。在冰浴中冷卻所得漿料 30 min，隨後過濾得到呈黃色固體之呈 HCl 鹽形式之標題化合物（252 mg，49.3%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 7.68-7.77 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.23-7.45 (m, 4H), 4.36-4.58 (m, 2H), 4.26 (br d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.74-4.05 (m, 4H), 3.42 (s, 1H), 3.07-3.27 (m, 2H), 2.90 (br dd, *J* = 13.6, 9.2 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 298 $[M+H]^+$。

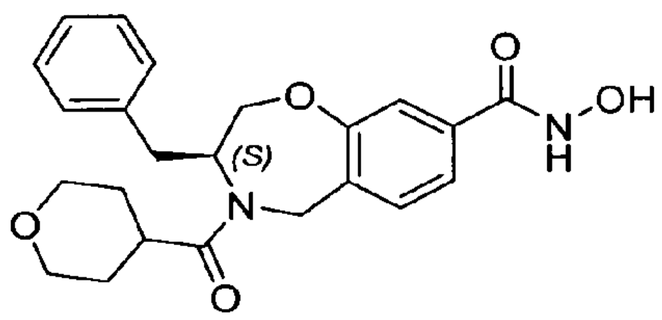
步驟 3：(S)-3-苯甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0321] 將(S)-3-苯甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯鹽酸鹽（50 mg，0.150 mmol，1 當量）、Et_3N（0.063 ml，0.449 mmol，3 當量）、四氫-2H-哌喃-4-甲酸（23.4 mg，0.180 mmol，1.2 當量）及二氯乙烷（3 mL）置於 4 mL 瓶中。隨後，添加 DMC（30.4 mg，0.180

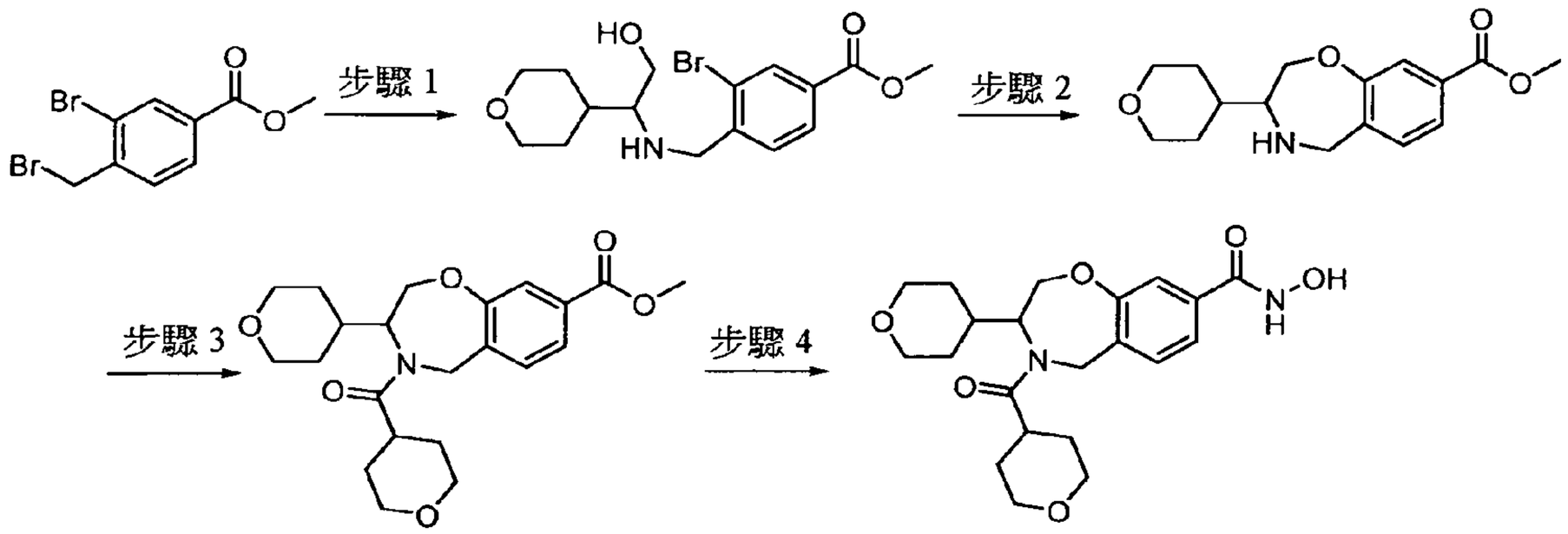
mmol，1.2 當量）且在室溫下攪拌所得溶液 4 小時。用 1 N NaOH 水溶液（1 mL）洗滌反應物。分離有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到標題化合物（61.4 mg，99%產率）。MS: (ES, *m/z*): 410 $[M+H]^+$。

步驟 4：(S)-3-苯甲基-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

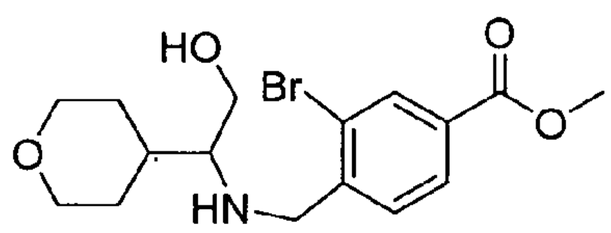


[0322] 將含(S)-3-苯甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（61.4 mg，0.150 mmol，1 當量）、NH_2OH（於水中 50%，0.198 ml，3 mmol，20 當量）及 1 N NaOH 水溶液（0.3 ml，0.3 mmol，2 當量）之 THF/MeOH（4:1，1.5 mL）溶液置於 4 ml 瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 1 h。濃縮反應物且藉由製備型 HPLC（管柱：Xbridge Prep C18 OBD，5 μm，19 × 50 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸；移動相 B：MeCN/0.1%甲酸；流動速率：23 mL/min；梯度：0% B 至 35% B，在 8 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化殘餘物得到標題化合物（16 mg，26%產率）。MS: (ES, *m/z*): 411 $[M+H]^+$。

實例 49-製備 N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



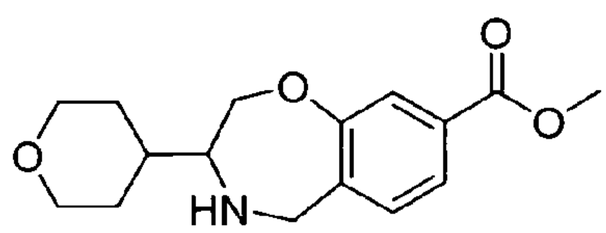
步驟 1：3-溴-4-(((2-羥基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0323] 將 2-胺基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醇（102 mg，0.705 mmol，1.3 當量）、K_2CO_3（225 mg，1.63 mmol，3 當量）及 MeCN（10 mL）置於 40 mL 閃爍瓶中。在冰-水浴中冷卻所得漿料至 0℃。隨後，歷經 10 分鐘逐滴添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯（167 mg，0.542 mmol，1 當量）於 MeCN（3 mL）中之溶液同時將內部溫度維持在 0℃下。移除冰浴且使所得漿料緩慢升溫至室溫。在室溫下繼續攪拌 16 小時。在減壓下濃縮反應物以移除大部分 MeCN。將濃縮混合物分配於 EtOAc（10

mL）與 H_2O（5 mL）之間。用鹽水（5 mL）洗滌有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮得到呈淡黃色油狀之標題化合物（265 mg），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 373 $[M+H]^+$。

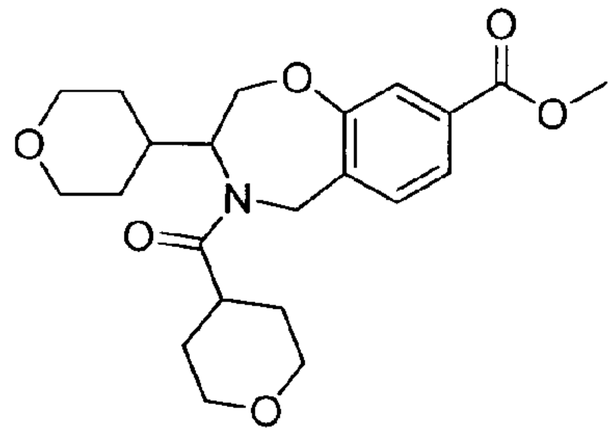
步驟 2：3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0324] 將含 3-溴-4-(((2-羥基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯（202 mg，0.542 mmol，1 當量）之異丙醇（5 mL）置於 40 mL 閃爍瓶中。添加 K_2CO_3（150 mg，1.08 mmol，2 當量）隨後添加 CuI（20.6 mg，0.108 mmol，0.2 當量）。加熱所得溶液至回流持續 18 h。經由矽藻土墊過濾所得混合物且用異丙醇（10 mL）洗滌。使濾液體積減少至約 5 mL 且在攪拌下向濾液中逐滴添加 10 N HCl（1.1 當量）。在冰浴中冷卻所得漿料 30 分鐘，隨後過濾得到呈黃色固體之呈 HCl 鹽形式之標題化合物（63.3 mg，36%產率）。MS: (ES, *m/z*): 292 $[M+H]^+$。

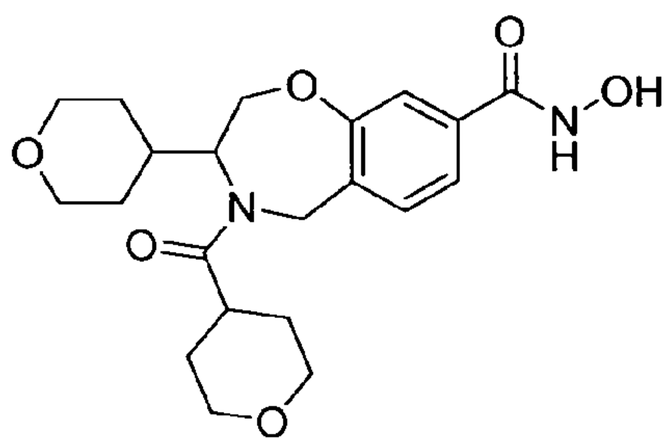
步驟 3：4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-(四氫-2H-哌喃-

4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



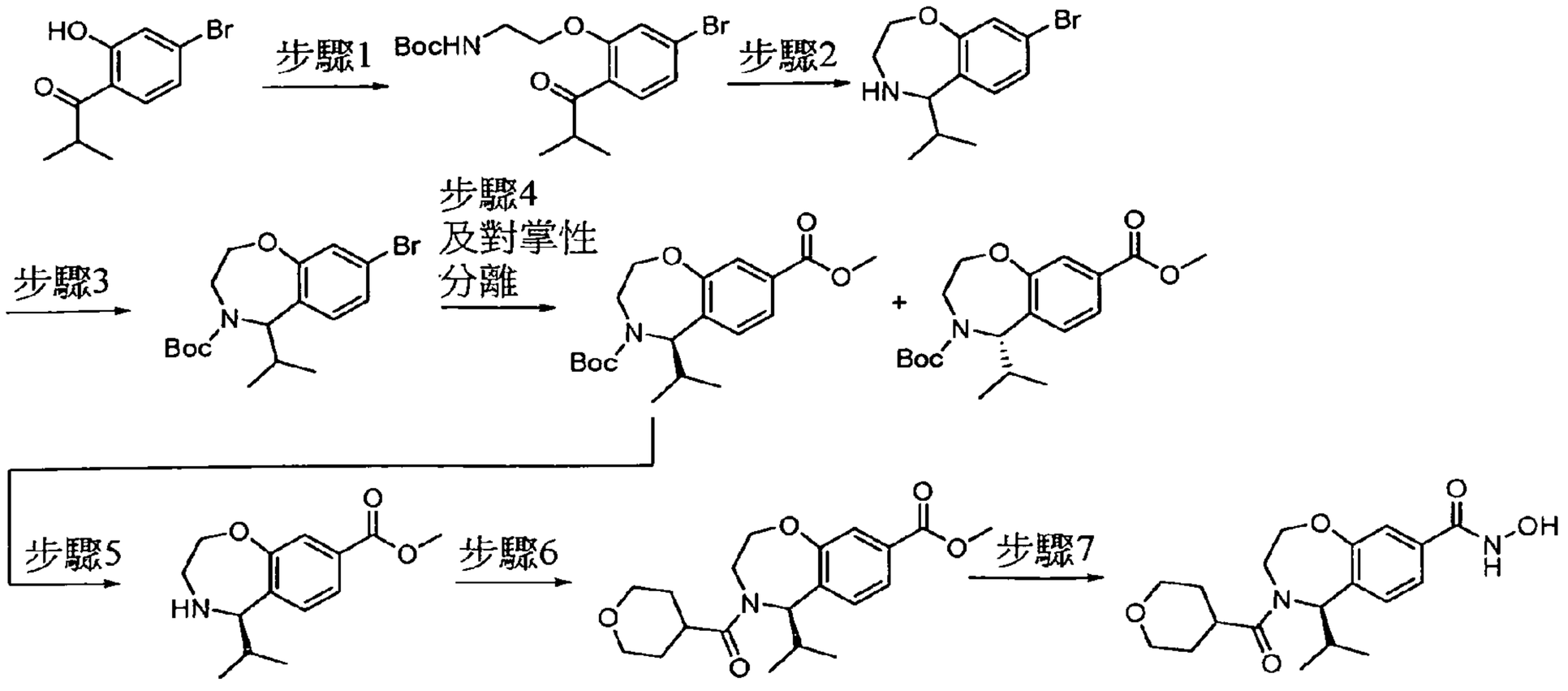
[0325] 將 3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯鹽酸鹽（20 mg，0.061 mmol，1 當量）、Et_3N（0.024 ml，0.183 mmol，3 當量）、四氫-2H-哌喃-4-甲酸（9.5 mg，0.073 mmol，1.2 當量）及二氯乙烷（3 mL）置於 4 mL 瓶中。隨後，添加 DMC（12.3 mg，0.073 mmol，1.2 當量）且在室溫下攪拌所得溶液 4 小時。用 1 N NaOH 水溶液（1 mL）洗滌反應物。分離有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到標題化合物（24.6 mg，99%產率）。MS: (ES, *m/z*): 404 $[M+H]^+$。

步驟 4：N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

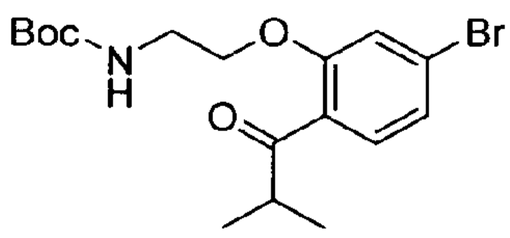


[0326] 將含 4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（24.6 mg，0.061 mmol，1 當量）、NH_2OH（於水中50%，0.198 ml，3 mmol，49 當量）及 1 N NaOH 水溶液（0.3 ml，0.3 mmol，4.92 當量）之 THF/MeOH（4:1，1.5 mL）溶液置於 4 ml 瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 1 h。濃縮反應物且藉由製備型 HPLC（管柱：Xbridge Prep C18 OBD，5 μm，19 × 50 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸；移動相 B：MeCN/0.1%甲酸；流動速率：23 mL/min；梯度：0% B 至 35% B，在 8 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化殘餘物得到標題化合物（16 mg，26%產率）。MS: (ES, *m/z*): 405 $[M+H]^+$。

實例 50-製備(R)-N-羥基-5-異丙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

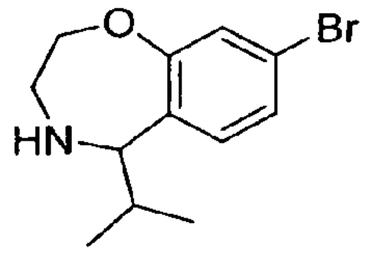


步驟 1：(2-(5-溴-2-異丁醯基苯氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯



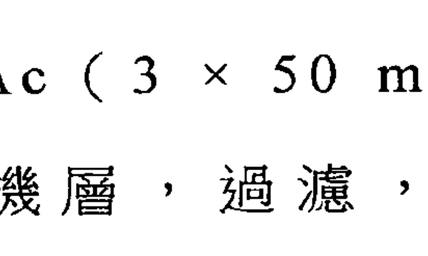
[0327] 將含 1-(4-溴-2-羥苯基)-2-甲基丙-1-酮（5 g，20.57 mmol，1 當量）之 DMF（30 mL）、K_2CO_3（9.2 g，66.57 mmol，3 當量）、碘化鉀（3.7 g，1 當量）及 N-(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯（6 g，26.77 mmol，1.2 當量）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 100 mL 3 頸圓底燒瓶中。在油浴中在 50℃下攪拌所得溶液隔夜。隨後藉由添加 H_2O（100 mL）淬滅反應物且用 EtOAc（3 × 50 mL）萃取。用鹽水（50 mL）洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:5）純化殘餘物得到呈黃色固體之標題化合物（3.5 g，44%產率）。MS: (ES, *m/z*): 286 [M-Boc+H]$^+$。

步驟 2：8-溴-5-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼



[0328] 將含(2-(5-溴-2-異丁醯基苯氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯（3 g，7.77 mmol，1 當量）之 CH_2Cl_2（10 mL）及 TFA（2 mL）置於 100 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，隨後在真空下濃縮。使殘餘物溶解於 MeOH（20 mL）中。用乙酸鈉飽和溶液將溶液之 pH 值調節至 7，隨後在真空下濃縮。向殘餘物中添加 MeOH（50 mL）及 $Na(CN)BH_3$（2.6 g，41.37 mmol，3 當量）。在室溫下攪拌所得混合物隔夜，隨後在真空下濃縮。添加 H_2O（50 mL），且用 EtOAc（3 × 50 mL）萃取溶液。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，且在真空下濃縮得到呈黃色油狀之標題化合物（3.5 g，87%產率）。MS: (ES, *m/z*): 270 $[M+H]^+$。

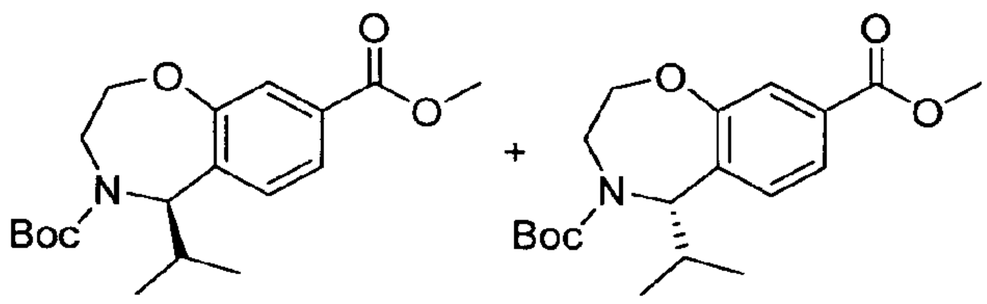
步驟 3：8-溴-5-異丙基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4(5H)-甲酸第三丁酯



[0329] 將含 8-溴-5-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼（3.5 g，12.95 mmol，1 當量）之 CH_2Cl_2（30

mL）、Et_3N（4 g，39.53 mmol，3 當量）及二碳酸二第三丁酯（5.5 g，25.20 mmol，2 當量）置於 100 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。隨後藉由添加 H_2O（50 mL）淬滅反應物且用 EtOAc（3 × 50 mL）萃取。用鹽水（50 mL）洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:5）純化殘餘物得到呈白色固體之標題化合物（2 g，42%產率）。MS: (ES, *m/z*): 370 $[M+H]^+$。

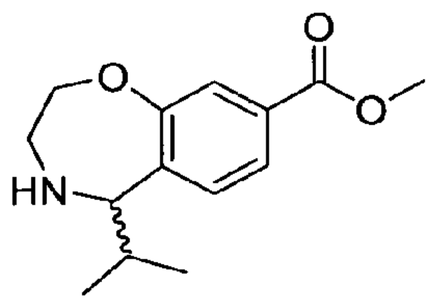
步驟 4：(R)-5-異丙基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲酸 4-(第三丁酯)8-甲酯及(S)-5-異丙基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲酸 4-(第三丁酯)8-甲酯



[0330] 將含 8-溴-5-(丙-2-基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-4-甲酸第三丁酯（1 g，2.70 mmol，1 當量）之 MeOH（60 mL）、Et_3N（820 mg，8.10 mmol，3 當量）及 $Pd(dppf)Cl_2$（330 mg，0.15 當量）置於 100 mL 壓力槽反應器中。向上述反應混合物中引入 CO（g）（60 atm）。在 130℃下攪拌所得混合物隔夜，隨後在真空下濃縮。隨後藉由添加 H_2O（30 mL）淬滅反應物且用

EtOAc（3 × 30 mL）萃取。用鹽水（50 mL）洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:5）純化殘餘物得到呈外消旋混合物之標題化合物。隨後藉由製備型 SFC（管柱：Phenomenex Lux Cellulose-4，5 μm，50 × 250 mm；移動相 A：85% CO_2、15% MeOH；流動速率：150 mL/min；偵測器，UV 220 nm）純化外消旋體得到呈白色固體之單一異構體（第一溶離異構體：200 mg，21%產率；第二溶離異構體：300 mg，32%產率）。MS: (ES, *m/z*): 350 $[M+H]^+$。

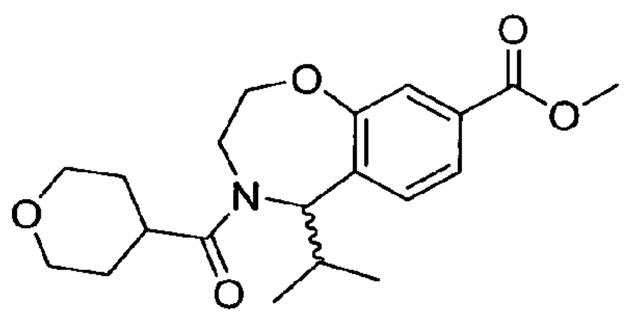
步驟 5：(R)-5-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0331] 將來自步驟 4 之第一溶離異構體（(R)-5-異丙基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲酸 4-(第三丁酯)8-甲酯）（200 mg，0.57 mmol，1 當量）、CH_2Cl_2（8 mL）及 TFA（2 mL）置於 50 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 3 h，隨後在真空下濃縮得到呈黃色油狀之呈 TFA 鹽形式之標題化合物（200 mg），其不經進

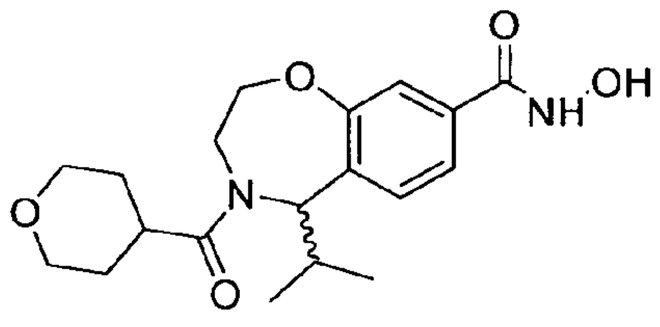
一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 250 $[M+H]^+$。

步驟 6：(R)-5-異丙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



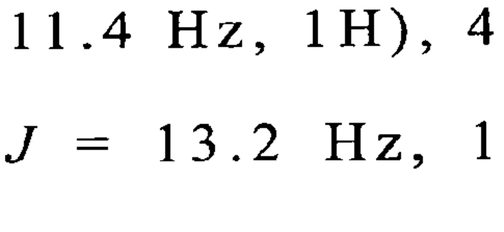
[0332] 將(R)-5-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯•TFA（100 mg，0.40 mmol，1 當量）、CH_2Cl_2（2 mL）、Et_3N（100 mg，0.99 mmol，4 當量）及噁烷-4-羰基氯（83 mg，0.56 mmol，2 當量）置於 10 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。隨後用 H_2O（30 mL）淬滅反應物且用 CH_2Cl_2（3 × 15 mL）萃取。用鹽水（20 mL）洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮得到呈黃色油狀之標題化合物（100 mg，69%產率）。MS: (ES, *m/z*): 362 $[M+H]^+$。

步驟 7：(R)-N-羥基-5-異丙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

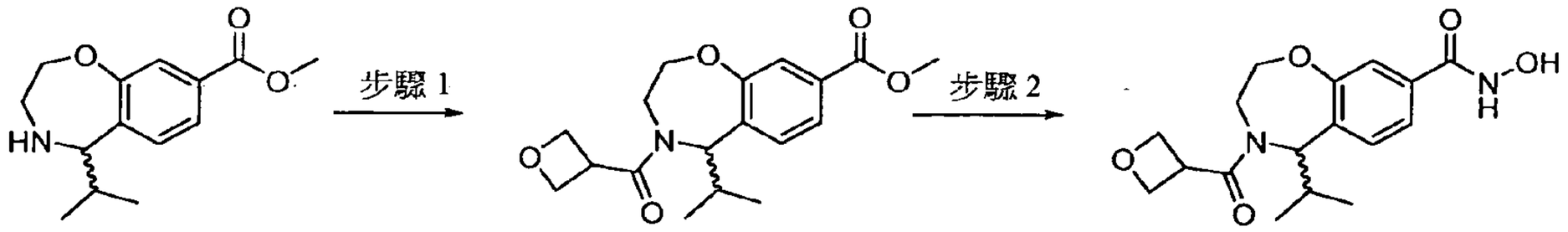


[0333] 將(R)-5-異丙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（100 mg，0.28 mmol，1當量）、MeOH/THF（1:4，2 mL）、NH_2OH（於水中50%，1.4 g，60當量）、1 N NaOH水溶液（0.6 mL，2當量）置於10 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液2 h。過濾出固體。藉由製備型HPLC（管柱：Sunfire C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相A：水/0.05%甲酸；移動相B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：15% B至39% B，在6 min內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物（21.2 mg，19%產率）。^{1}H-NMR (DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 11.20 (s, 1H), 7.51-7.22 (m, 3H), 5.14-5.11 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.62-4.58 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.43-4.39 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.12-3.66 (m, 3H), 3.63-3.27 (m, 3H), 3.21-2.91 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 1H), 1.65-1.18 (m, 4H), 0.93-0.82 (m, 3H), 0.67-0.60 (m, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 363 $[M+H]^+$。

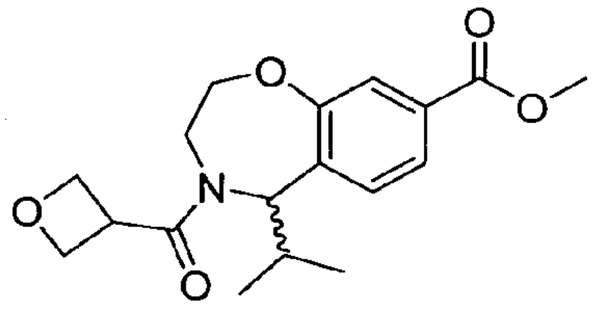
表25：根據實例50之方法，在步驟5中使用步驟4產物之第二溶離異構體製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（300 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 363 $[M+H]^+$	11.13 (s, 1H), 7.51-7.23 (m, 3H), 5.14-5.11 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.62-4.58 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.43-4.39 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.13-3.71 (m, 3H), 3.66-3.32 (m, 3H), 3.29-2.91 (m, 1H), 2.52-2.50 (m, 1H), 1.65-1.17 (m, 4H), 0.93-0.91 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 0.84-0.82 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 0.67-0.60 (m, 3H)

實例 51-製備(R)-N-羥基-5-異丙基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

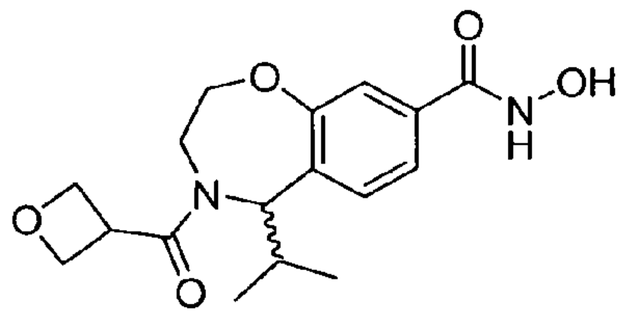


步驟 1：(R)-5-異丙基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



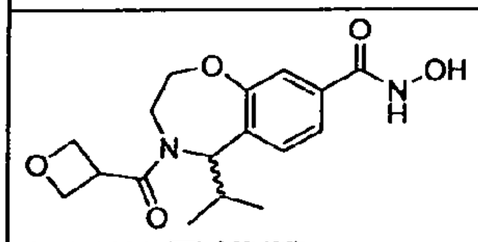
[0334] 將含來自實例 45 步驟 5 之產物（(R)-5-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯•TFA）（50 mg，0.20 mmol，1 當量）的 DMF（3 mL）、DIEA（103 mg，0.80 mmol，4 當量）、HATU（115 mg，0.30 mmol，1.5 當量）及氧雜環丁烷-3-甲酸（24 mg，0.24 mmol，1.2 當量）置於 10 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。隨後用 H_2O（20 mL）淬滅反應物且用 EtOAc（3 × 15 mL）萃取。用鹽水（20 mL）洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮得到呈黃色油狀之標題化合物（60 mg，90%產率）。MS: (ES, *m/z*): 334 $[M+H]^+$。

步驟 2：(R)-N-羥基-5-異丙基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

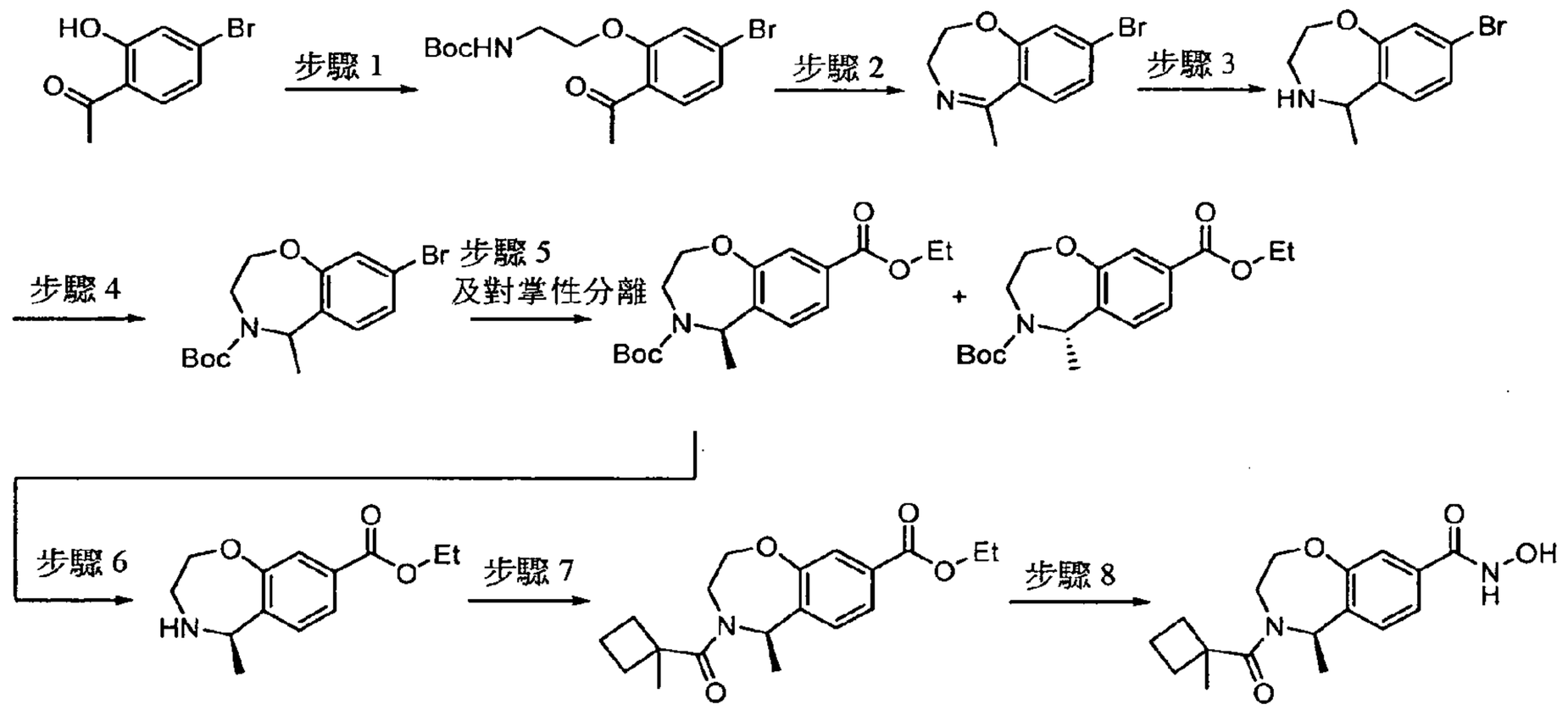


[0335] 將(R)-5-異丙基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（60 mg，0.18 mmol，1 當量）、MeOH/THF（1:4，1 mL）、NH_2OH（於水中 50%，711 mg，60 當量）、1 N NaOH 水溶液（0.4 mL，2 當量）置於 10 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。過濾出固體。藉由製備型 HPLC（管柱：Sunfire C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：5% B 至 60% B，在 8 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物（6.6 mg，11%產率）。^{1}H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 11.20 (br s, 1H), 9.06-9.05 (br s, 1H), 7.40-7.28 (m, 3H), 5.15-5.12 (d, *J* = 11.2 Hz, 0.5H), 4.90-4.87 (m, 0.5H), 4.76-4.55 (m, 4H), 4.49-4.15 (m, 3H), 3.92-3.89 (d, *J* = 10.8 Hz, 0.5H), 3.62-3.37 (m, 2.5H), 0.88-0.86 (m,3H), 0.64-0.60 (t, *J* = 7 Hz, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$。

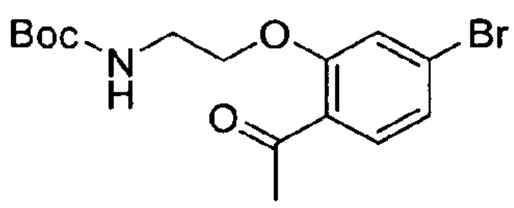
表 26：根據實例 51 之方法，使用實例 45 步驟 4 產物之第二溶離異構體製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$	11.19 (br s, 1H), 9.06-9.05 (br s, 1H), 7.43-7.28 (m, 3H), 5.15-5.12 (d, *J* = 11.6 Hz, 0.5H), 4.90-4.87 (m, 0.5H), 4.77-4.55 (m, 4H), 4.49-4.15 (m, 3H), 3.92-3.89 (d, *J* = 10.8 Hz, 0.5H), 3.64-3.38 (m, 2.5H), 0.88-0.86 (m, 3H), 0.64-0.60 (t, *J* = 7 Hz, 3H)

實例 52-製備(R)-N-羥基-5-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

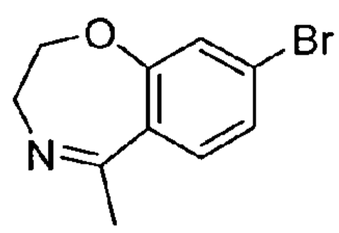


步驟 1：(2-(2-乙醯基-5-溴苯氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯



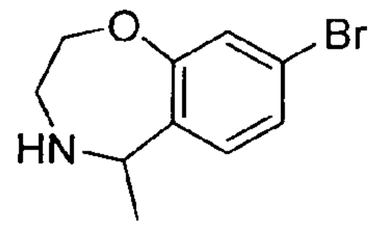
[0336] 將含 1-(4-溴-2-羥苯基)乙-1-酮（30 g，139 mmol，1 當量）之 DMF（150 mL）、K_2CO_3（29 g，209 mmol，1.5 當量）、碘化鉀（23.2 g，1 當量）及 N-(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯（47 g，209 mmol，1.5 當量）置於 500 mL 3 頸圓底燒瓶中。在 50℃下攪拌所得混合物隔夜。過濾出固體。用 H_2O（50 mL）淬滅濾液且用 EtOAc（5 × 100 mL）萃取。用鹽水（3 × 50 mL）洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。用 EtOAc/石油醚（1:10，100 mL）之溶液濕磨殘餘物得到呈灰白色固體之標題化合物（42 g，84%產率）。MS: (ES, *m/z*): 358 $[M+H]^+$。

步驟 2：8-溴-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼



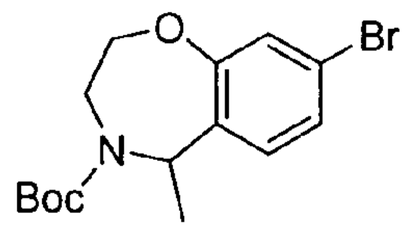
[0337] 將含 2-(2-乙醯基-5-溴苯氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯（23 g，64.20 mmol，1 當量）之 CH_2Cl_2（100 mL）及 TFA（25 mL）置於 500 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，隨後在真空下濃縮得到呈黃色固體之標題化合物（15.4 g），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 240 $[M+H]^+$。

步驟 3：8-溴-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼



[0338] 將 8-溴-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼（15.4 g，64.14 mmol，1 當量）於 MeOH（200 mL）中之溶液置於 500 mL 圓底燒瓶中。在 0℃下用無水 NaOAc 將溶液之 pH 值調節至 7。隨後在 0℃下添加 $NA(CN)BH_3$（18.1 g，288 mmol，4.5 當量）。在室溫下攪拌所得混合物 4 h 且在真空下濃縮。向殘餘物中添加 H_2O（50 mL）且藉由過濾收集固體得到呈白色固體之標題化合物（15 g）。MS: (ES, *m/z*): 242 $[M+H]^+$。

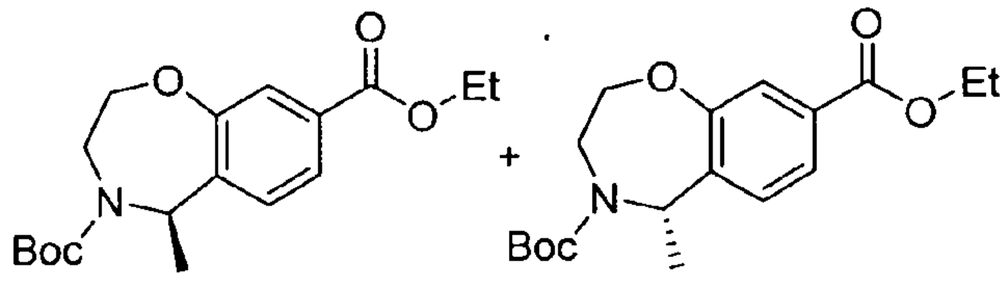
步驟 4：8-溴-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4(5H)-甲酸第三丁酯



[0339] 將含 8-溴-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4(5H)-甲酸第三丁酯（9 g，37.17 mmol，1 當量）之 CH_2Cl_2（80 mL）、Et_3N（11.25 g，111 mmol，3 當量）及二碳酸二第三丁酯（12.1 g，55.44 mmol，1.5 當量）置

於 500 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，隨後在真空下濃縮。藉由急驟製備型 HPLC（管柱：矽膠；移動相 A：石油醚，移動相 B：EtOAc；梯度：0% B 至 10% B，在 50 min 內；偵測器：254 nm）純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物（11 g，86%產率）。MS: (ES, *m/z*): 342 $[M+H]^+$。

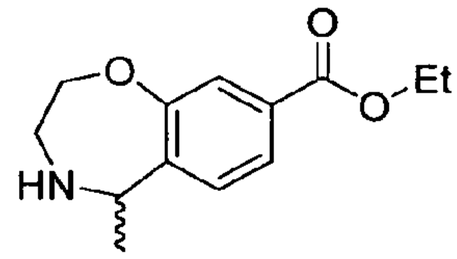
步驟 5：(R)-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲酸 4-(第三丁酯)8-乙酯及(S)-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲酸 4-(第三丁酯)8-乙酯



[0340] 將含 8-溴-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4(5H)-甲酸第三丁酯（2.5 g，7.33 mmol，1 當量）之 EtOH（25 mL）、Et_3N（2.22 g，22 mmol，3 當量）及 $Pd(dppf)Cl_2$（0.534 g，0.73 mmol，0.1 當量）置於 50 mL 密封管中。向上述反應混合物中引入 CO（g）（60 atm）。在 120℃下攪拌所得混合物隔夜，隨後在真空下濃縮。藉由急驟製備型 HPLC（管柱：矽膠；移動相 A：石油醚，移動相 B：EtOAc；梯度：0% B 至 10% B，在 30 min 內；偵測器：254 nm）純化粗產物得到呈外消旋混合物之標題化合物。隨後藉由製備型 SFC（管柱：

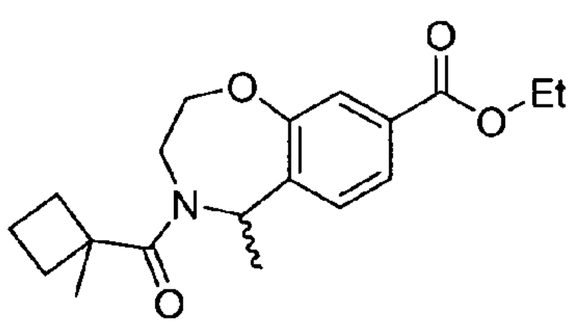
(R,R)WHELK-01 Kromasil，10 μm，21.1 × 250 mm；移動相 A：75% CO_2、25%異丙醇（0.2% N,N-二乙基苯胺）；流動速率：45 mL/min；偵測器，UV 254 nm）純化外消旋體得到呈淡黃色油狀之單一異構體（第一溶離異構體：540 mg，21.9%產率；第二溶離異構體：680 mg，27.7%產率）。MS: (ES, *m/z*): 336 $[M+H]^+$。

步驟 6：(R)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙酯



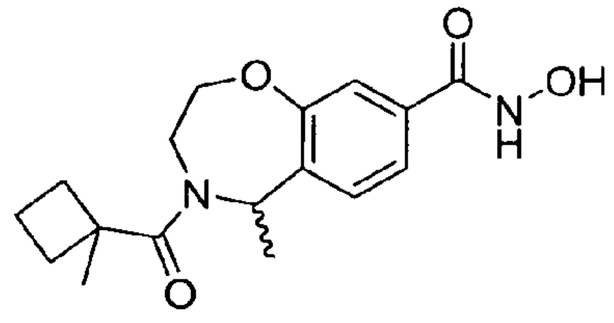
[0341] 將來自步驟 5 之第一溶離異構體（(R)-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲酸 4-(第三丁酯)8-乙酯）（540 mg，1.61 mmol，1 當量）、CH_2Cl_2（5 mL）及 TFA（2 mL）置於 25 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，隨後在真空下濃縮。藉由急驟製備型 HPLC（管柱：C18 矽膠；移動相 A：H_2O/0.05% TFA，移動相 B：MeCN；梯度：5% B 至 50% B，在 30 min 內；偵測器：254 nm）純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物（450 mg），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 236 $[M+H]^+$。

步驟 7：(R)-5-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙酯



[0342] 將(R)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙酯（100 mg，0.43 mmol，1 當量）、DMF（2 mL）、HATU（194 mg，0.51 mmol，1.2 當量）、DIEA（165 mg，1.28 mmol，3 當量）及 1-甲基環丁烷-1-甲酸（48.6 mg，0.43 mmol，1 當量）置於 50 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。隨後用 H_2O（2 mL）淬滅反應物且用 EtOAc（3 × 10 mL）萃取。用鹽水（3 × 5 mL）洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由急驟製備型 HPLC（管柱：C18 矽膠；移動相 A：石油醚，移動相 B：EtOAc；梯度：0% B 至 30% B，在 25 min 內；偵測器：254 nm）純化粗產物得到呈黃色油狀之標題化合物（90 mg，64%產率）。MS: (ES, *m/z*): 332 $[M+H]^+$。

步驟 8：(R)-N-羥基-5-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



[0343] 將(R)-5-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙酯（90 mg，0.27 mmol，1 當量）、MeOH/THF（1:4，1.5 mL）、NH_2OH（於水中 50%，1.077 g，16.2 mmol，60 當量）、1 N NaOH 水溶液（0.54 mL，2 當量）置於 25 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 5 h。在 0℃下用 6 N HCl 將溶液之 pH 值調節至 6。藉由製備型 HPLC（管柱：Sunfire C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：10% B 至 40% B，在 12 min 內；偵測器，UV 254 nm）純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物（44.8 mg，52%產率）。^{1}H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 5.72-4.84 (m, 1H), 4.60-4.38 (m, 1H), 3.83-3.56 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 3H), 1.61-1.20 (m, 7H)。MS: (ES, *m/z*): 319 $[M+H]^+$。

表 27：根據實例 52 之方法製備以下化合物。

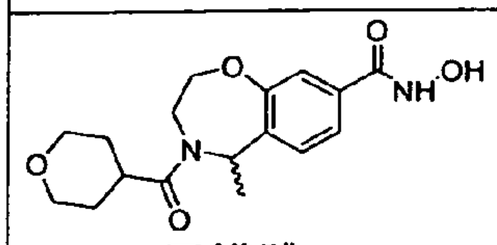
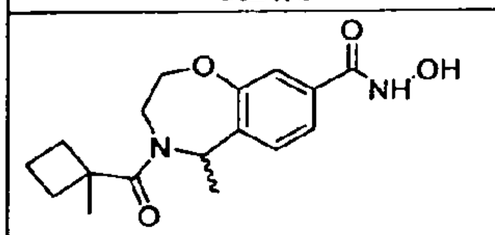
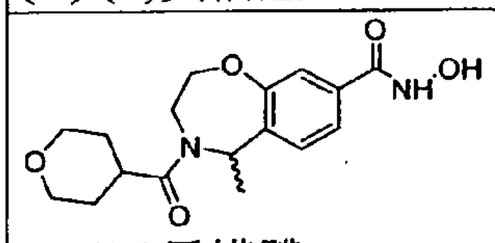
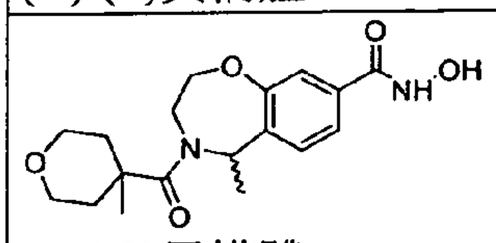
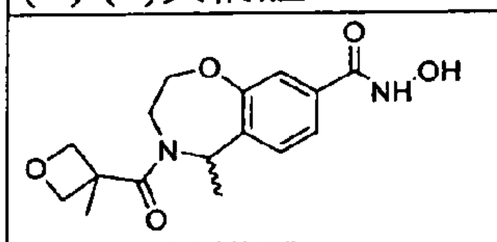
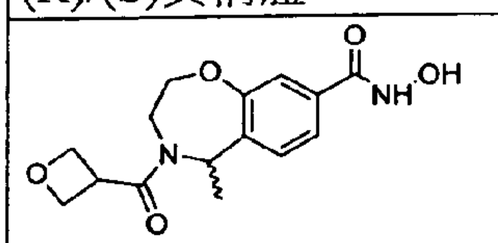
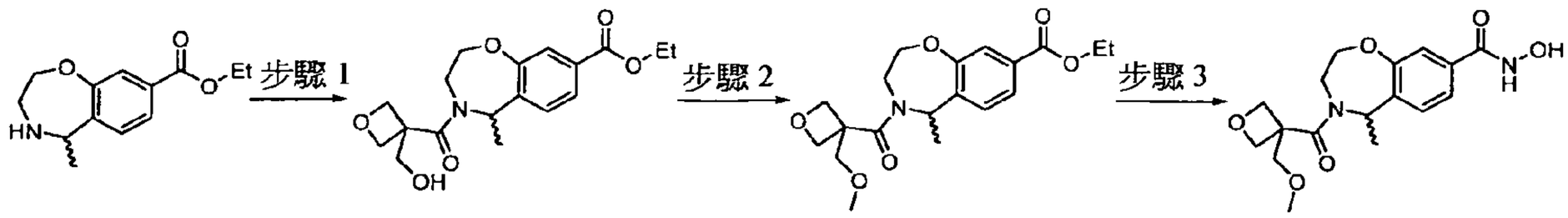
結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（300 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$	11.14 (br, 1H), 9.05 (br s, 1H), 7.56-7.30 (m, 3H), 5.74-5.38 (m, 1H), 4.56-4.06 (m, 2H), 3.88-3.33 (m, 4H), 3.11-2.87 (m, 1H), 1.62-1.19 (m, 7H)

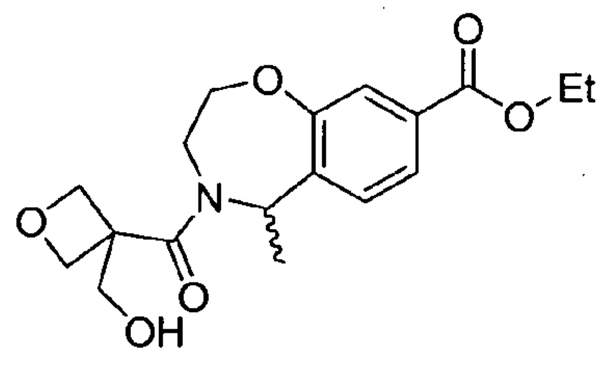
表 28：根據實例 52 之方法，使用步驟 5 產物之第二溶離異構體製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 319 $[M+H]^+$	11.15 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 5.72-4.37 (m, 1H), 4.39-4.37 (m, 2H), 3.80-3.56 (m, 2H), 2.50-2.22 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 3H), 1.61-1.30 (m, 7H)
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$	11.14 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.56-7.30 (m, 3H), 5.74-5.38 (m, 1H), 4.56-4.06 (m, 2H), 3.88-3.50 (m, 4H), 3.11-2.86 (m, 1H), 1.63-1.20 (m,7H)
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 349 $[M+H]^+$	11.16 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 3H), 5.60-5.56 (m, 1H), 4.39-4.30 (m, 2H), 3.81-3.36 (m, 6H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 5H), 1.14 (s, 3H)
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 321 $[M+H]^+$	11.17 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.41-7.32 (m, 3H), 5.74-5.72 (m, 0.5H), 4.81-4.72 (m, 1.5H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.45-4.33 (m, 2H), 4.26-4.21 (m, 1.5H), 3.87-3.70 (m, 1.5H), 3.36-3.01 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 6H)
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 307 $[M+H]^+$	11.30-10.60 (br s, 1H), 9.40-8.60 (br s, 1H), 7.46-7.31 (m, 3H), 5.77-5.71 (m, 0.5H), 4.87-4.84 (m, 0.5H), 4.73-4.10 (m, 6.5H), 3.76-3.60 (m, 1.5H), 3.45-3.38 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 3H)

實例 53-製備(S)-N-羥基-4-(3-(甲氧基甲基)氧雜環丁烷-3-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

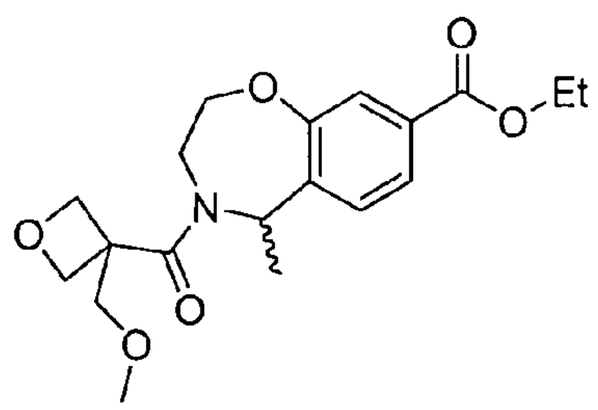


步驟 1：(S)-4-(3-(羥甲基)氧雜環丁烷-3-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙酯



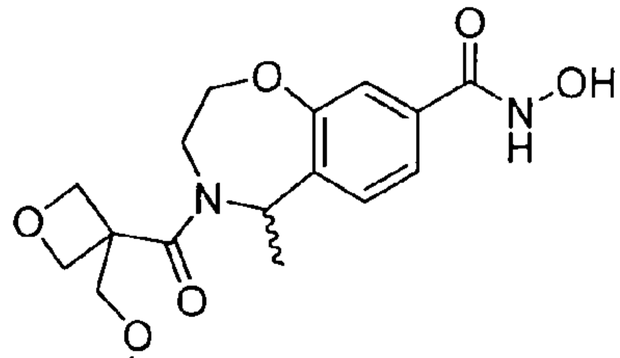
[0344] 將含(S)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙酯（來自實例 47 步驟 5 之第二溶離異構體）（150 mg，0.64 mmol，1 當量）之 DMF（5 mL）、HATU（269 mg，0.71 mmol，1.5 當量）、DIEA（413 mg，3.20 mmol，5 當量）及 3-(羥甲基)氧雜環丁烷-3-甲酸（84 mg，0.64 mmol，1 當量）置於 25 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。隨後用水淬滅反應物且用 EtOAc（3 × 10 mL）萃取。用鹽水（2× 5 mL）洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:4）純化殘餘物得到呈黃色油狀之標題化合物（160 mg，72%產率）。MS: (ES, m/z): 350 $[M+H]^+$。

步驟 2：(S)-4-(3-(甲氧基甲基)氧雜環丁烷-3-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙酯



[0345] 將(S)-4-(3-(羥甲基)氧雜環丁烷-3-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙酯（100 mg，0.29 mmol，1 當量）、THF（2 mL）及氫化鈉（17.2 mg，0.72 mmol，2.5 當量）置於 8 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌 30 min 之後，添加碘甲烷（65 mg，0.46 mmol，1.6 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。隨後在 0 ℃下用 NH_4Cl 水溶液淬滅反應物。藉由急驟製備型 HPLC（管柱：C18 矽膠；移動相 A：H_2O/0.05% TFA，移動相 B：MeCN；梯度：0% B 至 50% B，在 30 min 內；偵測器：254 nm）純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物（80 mg，83%產率）。MS: (ES, *m/z*): 364 $[M+H]^+$。

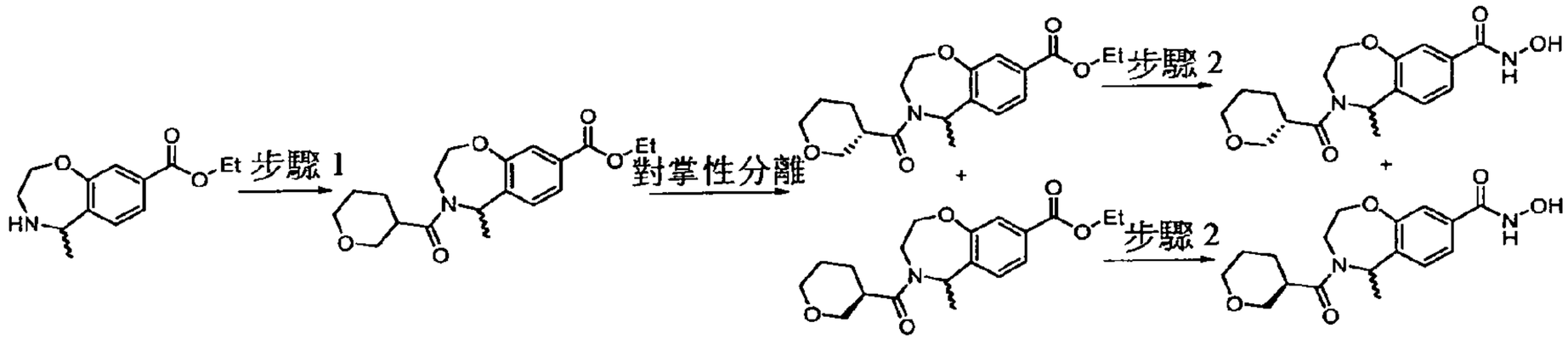
步驟 3：(S)-N-羥基-4-(3-(甲氧基甲基)氧雜環丁烷-3-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



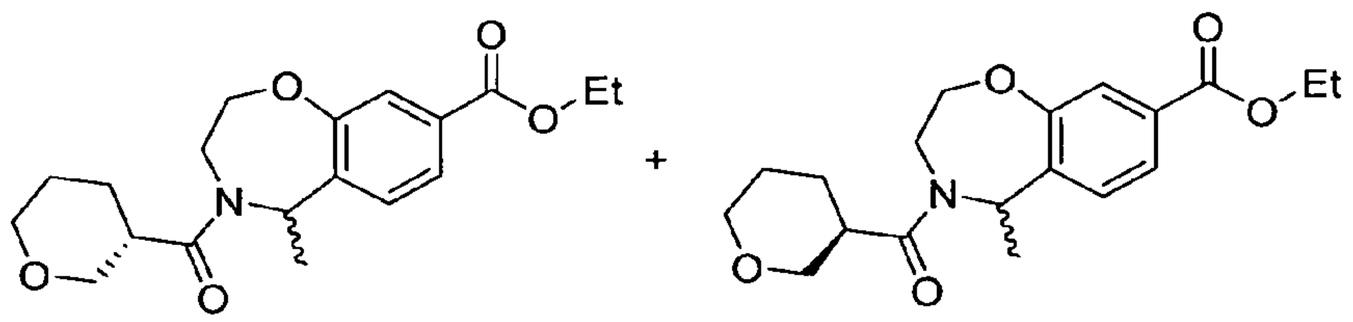
[0346] 將含(S)-4-(3-(甲氧基甲基)氧雜環丁烷-3-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙酯（80 mg，0.24 mmol，1當量）之DMA（1 mL）、氯甲酸異丙酯（36.5 mg，1當量）、4-甲基嗎啉（30.2 mg，0.30 mmol，1當量）、$NH_2OH•HCl$（20.6 mg，1當量）置於25 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。藉由製備型HPLC（管柱：Xbridge Prep C18 OBD，5 μm，19 × 50 mm；移動相A：水/0.05%甲酸；移動相B：MeCN；流動速率：23 mL/min；梯度：5% B至48% B，在7 min內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈灰白色固體之標題化合物（5.9 mg，7%產率）。^{1}H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 11.18 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.43-7.32 (m, 3H), 5.72-5.70 (m, 0.6H), 4.74-4.31 (m, 6H), 3.88-3.69 (m, 3.4H), 3.40-3.05 (m, 4H), 1.50-1.48 (d, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 351 $[M+H]^+$。

實例 54T-製備(S)-N-羥基-5-甲基-4-((S)-3-甲基四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺及(S)-N-羥基-5-甲基-4-((R)-3-甲基四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫

苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



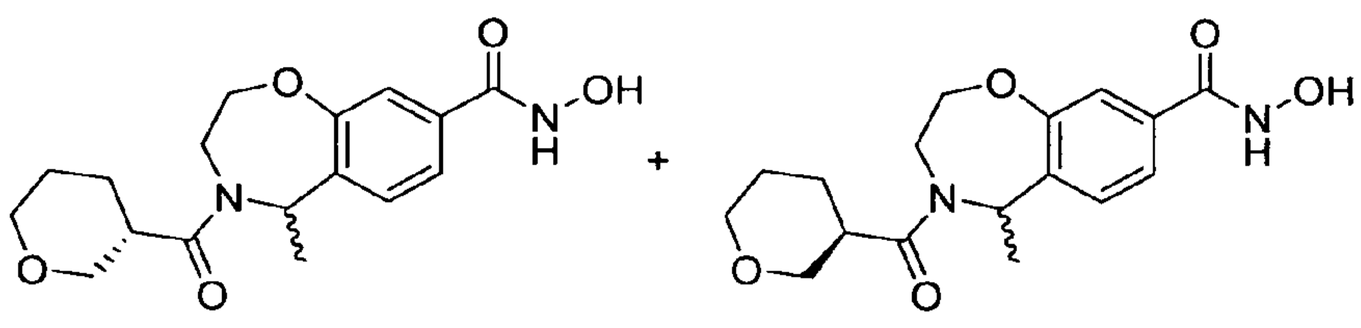
步驟 1：(S)-5-甲基-4-((S)-四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙酯及(S)-5-甲基-4-((R)-四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙酯



[0347] 將含(S)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙酯（來自實例 47 步驟 5 之第二溶離異構體）（200 mg，0.85 mmol，1 當量）之 DMF（4 mL）、HATU（388 mg，1.02 mmol，1.2 當量）、DIEA（330 mg，2.55 mmol，3 當量）及噁烷-3-甲酸（166 mg，1.28 mmol，1.5 當量）置於 8 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。隨後用水淬滅反應物。用 EtOAc（3 × 5 mL）萃取所得溶液。用鹽水（2× 5 mL）洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法

（EtOAc/石油醚，1:3）純化殘餘物得到呈黃色油狀之標題化合物之外消旋混合物（150 mg）。藉由對掌性製備型HPLC（管柱 Chiralpak IC，5 μm，2 × 25 cm；移動相A：己烷；移動相 B：EtOH；梯度：30% B，持續 21 min；流動速率：20 mL/min；偵測器，UV 254、220 nm）分離外消旋體得到呈黃色油狀之標題化合物之單一異構體（第一溶離異構體：20 mg，7%產率；第二溶離異構體：20 mg，7%產率）。MS: (ES, *m/z*): 348 $[M+H]^+$。

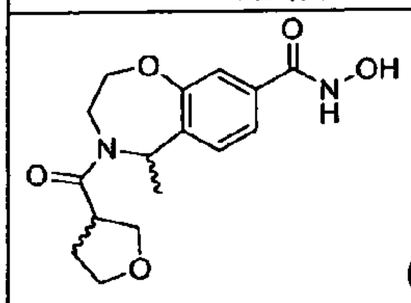
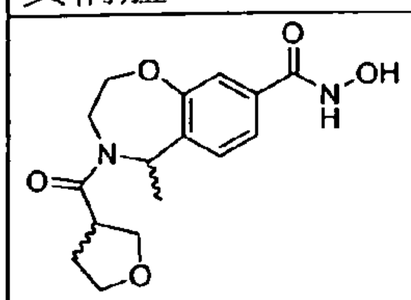
步驟 2：(S)-N-羥基-5-甲基-4-((S)-3-甲基四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺及(S)-N-羥基-5-甲基-4-((R)-3-甲基四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

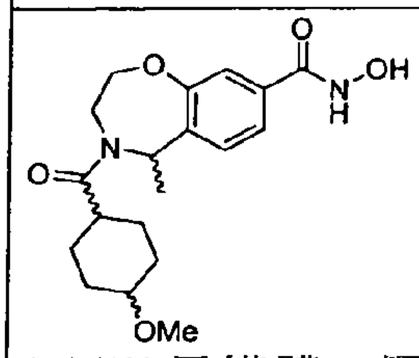
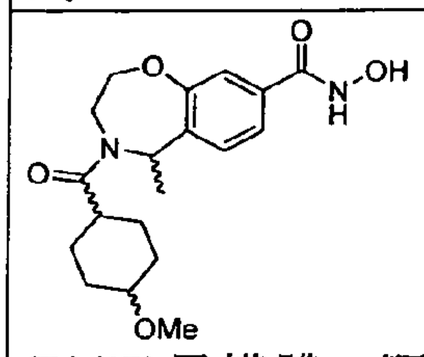
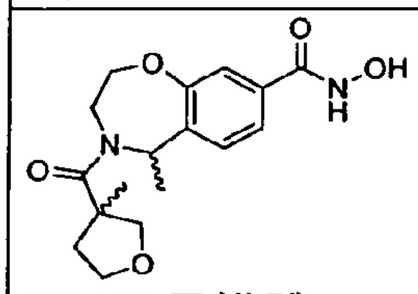
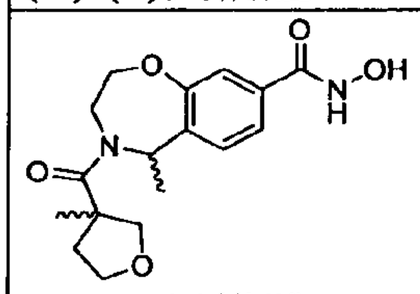
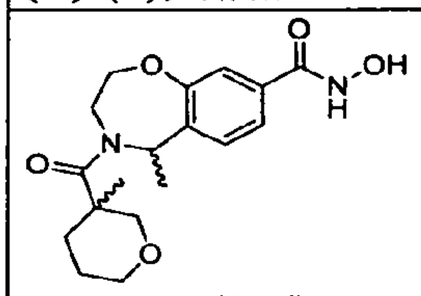
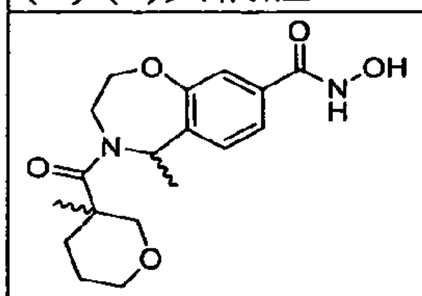


[0348] 將含來自步驟 1 之分離異構體中之每一者（20 mg，0.06 mmol；及 20 mg，0.06 mmol；1 當量）之THF/MeOH（4;1，1 mL）置於 8 mL 瓶中。隨後添加 1 N NaOH 水溶液（0.12 mL，2 當量）及 NH_2OH（於 H_2O 中 50%，475 mg，3.6 mmol，60 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 1 h。在 0℃下用 6 N HCl 將溶液之 pH 值調節至 6。

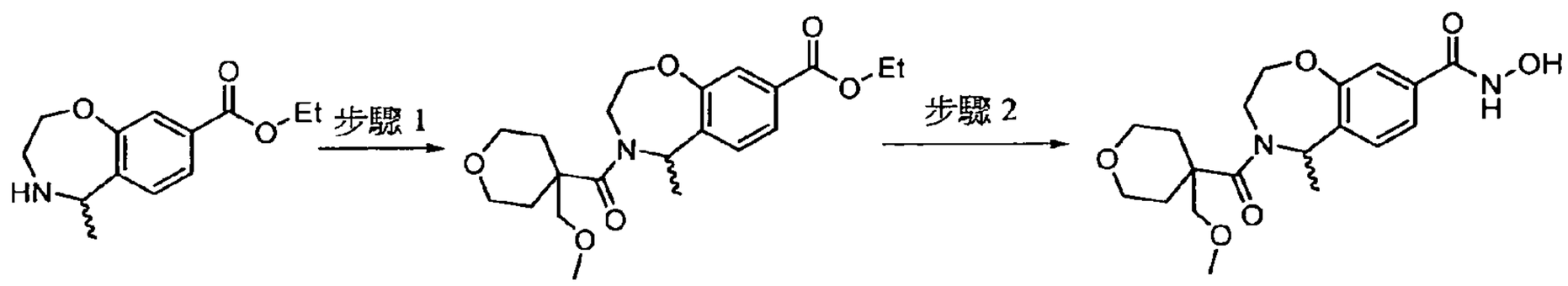
過濾出固體。藉由急驟製備型 HPLC（管柱：C18 矽膠，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：0.7 mL/min；梯度：5% B 至 60% B，在 7 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈灰白色固體之標題化合物。來自與步驟 1 之第一溶離異構體之反應的產物：（7.8 mg，41%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.05-9.04 (br s, 1H), 7.56-7.29 (m, 3H), 5.71-5.31 (m, 1H), 4.52-4.02 (m, 2H), 4.07-3.24 (m, 6H), 2.97-2.83 (m, 1H), 1.97-1.44 (m, 7H)。MS: (ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$。來自與步驟 1 之第二溶離異構體之反應的產物：（12 mg，66%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 7.53-7.29 (m, 3H), 5.72-5.40 (m, 1H), 4.53-4.02 (m, 2H), 3.89-3.23 (m, 6H), 3.11-2.80 (m, 1H), 1.89-1.43 (m, 7H)。MS: (ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$。

表 29：根據實例 54 之方法製備以下化合物。

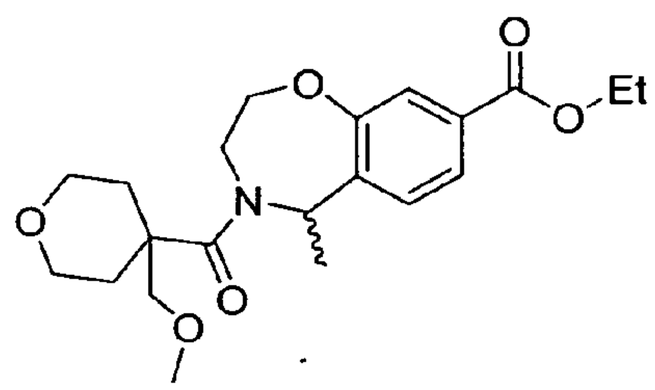
結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 321 $[M+H]^+$	11.12 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 7.56-7.31 (m, 3H), 5.74-5.36 (m, 1H), 4.57-4.02 (m, 2H), 3.93-3.33 (m, 7H), 2.23-1.90 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 3H)
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 321 $[M+H]^+$	11.13 (br s, 1H), 9.06 (br s, 1H), 7.56-7.31 (m, 3H), 5.75-5.32 (m, 1H), 4.53-3.53 (m, 8H), 3.35-3.33 (m, 1H), 2.08-1.79 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 3H)

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
 (R)/(S)異構體；順式/反式	(ES, *m/z*): 363 $[M+H]^+$	11.14 (br s, 1H), 7.54-2.29 (m, 3H), 5.73-5.33 (m, 1H), 4.54-4.01 (m, 2H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.53-3.21 (m, 1H), 3.22-3.21 (m, 3H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.78-2.50 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.58-1.10 (m, 8H)
 (R)/(S)異構體；順式/反式	(ES, *m/z*): 363 $[M+H]^+$	11.16 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 7.53-7.30 (m, 3H), 5.73-5.32 (m, 1H), 4.54-4.01 (m, 2H), 3.80-3.36 (m, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.83-2.62 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.63-1.38 (m, 8H), 1.26-1.03 (m, 1H)
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$	11.16 (br s, 1H), 9.05 (br, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 5.80-5.00 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 1H), 3.88-3.56 (m, 7H), 2.23 (br, 1H), 1.89 (br,1H), 1.52-1.50 (d, 3H), 1.28 (s, 3H)
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$	11.12 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 7.51-7.28 (m, 3H), 5.61-5.22 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 3.90-3.55 (m, 7H), 2.33-1.95 (m, 1H), 1.52-1.26 (m, 6H)
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 349 $[M+H]^+$	11.20 (br s, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 5.60-5.55 (m, 1H), 4.41-4.26 (m, 2H), 3.78-3.60 (m,. 4H), 3.38-3.29 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 4H), 1.22 (s, 3H)
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 349 $[M+H]^+$	11.18 (br s, 1H), 8.80-7.50 (br s, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 5.59-5.53 (m, 1H), 4.41-4.25 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 3H), 3.37-3.31 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.63-1.36 (m, 5H), 1.22 (s, 3H)

實例 55-製備(S)-N-羥基-4-(4-(甲氧基甲基)四氫-2H-哌喃-4-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



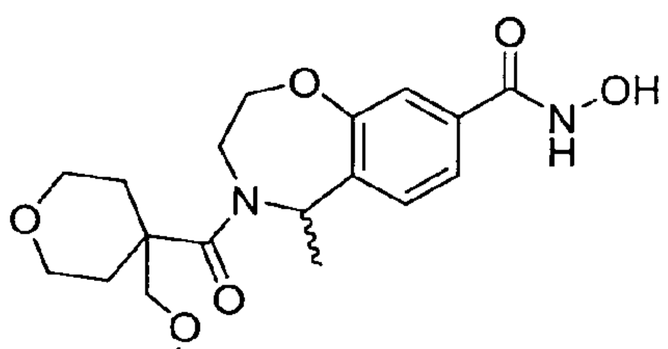
步驟 1：(S)-4-(4-(甲氧基甲基)四氫-2H-哌喃-4-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙酯



[0349] 將 1-(甲氧基甲基)環己烷-1-甲酸（147 mg，0.85 mmol，2 當量）、CH_2Cl_2（2 mL）、DMF（1 滴）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 50 mL 3 頸圓底燒瓶中，隨後在 0℃下添加乙二醯氯（2 mL），且在室溫下攪拌 2 h。蒸發溶劑得到 1-(甲氧基甲基)環己羰基氯。將 4-二甲胺基吡啶（51.7 mg，0.85 mmol，1 當量）、Et_3N（172 mg，1.70 mmol，4 當量）、(S)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙酯（來自實例 47 步驟 5 之第二溶離異構體）（100 mg，0.43 mmol，1 當量）及 CH_2Cl_2（2 mL）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之另一 50 mL 3 頸圓底燒瓶中。隨後在 0℃下逐滴添加 1-(甲氧基甲基)環己羰基氯於 CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。在室溫下再攪拌所得溶液 4 h，隨後在真空下濃縮。藉由急驟製備型 HPLC

（管柱：C18 矽膠；移動相 A：石油醚，移動相 B：EtOAc；梯度：0% B 至 20% B，在 30 min 內；偵測器：254 nm）純化粗產物得到呈黃色油狀之標題化合物（90 mg，54%產率）。MS: (ES, *m/z*): 392 $[M+H]^+$。

步驟 2：(S)-N-羥基-4-(4-(甲氧基甲基)四氫-2H-哌喃-4-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

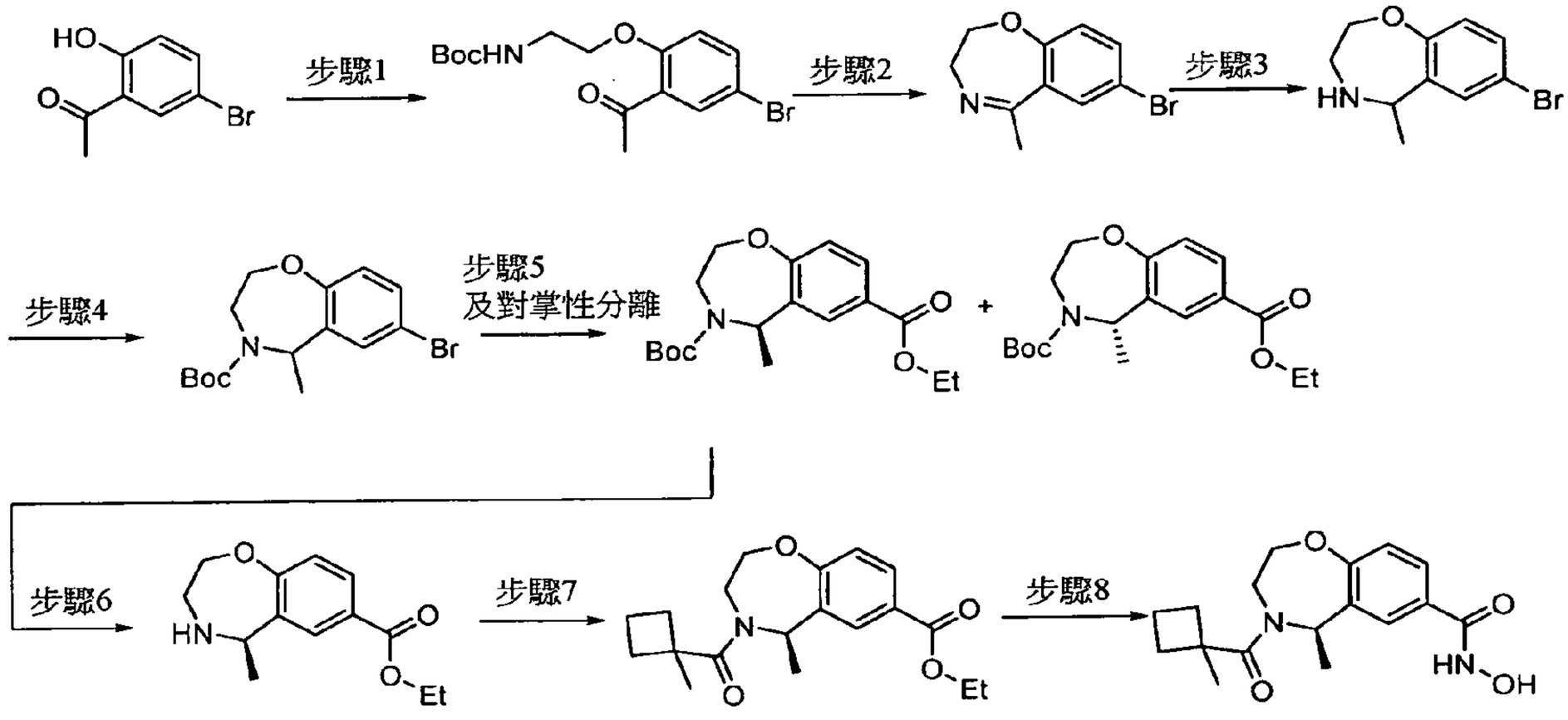


/

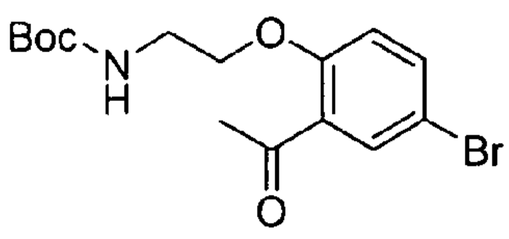
[0350] 將(S)-4-(4-(甲氧基甲基)四氫-2H-哌喃-4-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙酯（90 mg，0.23 mmol，1 當量）、THF/MeOH（4:1，5 mL）、NH_2OH（於水中 50%，910 mg，13.8 mmol，60 當量）、1 N NaOH 水溶液（0.46 mL，0.46 mmol，2 當量）置於 25 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 1.5 h。在 0℃下用 6 N HCl 將溶液之 pH 值調節至 6。藉由製備型 HPLC（管柱：Gemini-NX C18 110Å，AXIA 封裝，5 μm，21.2 × 150 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：20 mL/min；梯度：5% B 至 57% B，在 8 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物（19.7 mg，23%產率）。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.17 (s, 1H), 9.02 (br s,1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 5.58-5.56 (m, 1H), 4.40-4.31 (m,2H), 3.75-3.53 (m, 5H), 3.46-3.29 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.70-1.96 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 5H)。MS: (ES, *m/z*): 379 $[M+H]^+$。

實例 56-製備(R)-N-羥基-5-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺

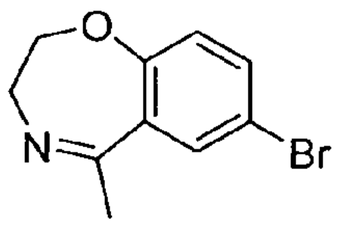


步驟 1：(2-(2-乙醯基-4-溴苯氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯



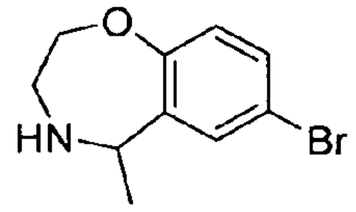
[0351] 將 1-(5-溴-2-羥苯基)乙-1-酮（30 g，139.51 mmol，1 當量）、K_2CO_3（29 g，209.83 mmol，3 當量）、碘化鉀（23.2 g，1 當量）及 N-(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯（37.5 g，167.34 mmol，1.2 當量）於 DMF（150 mL）中之溶液置於 500 mL 3 頸圓底燒瓶中。在油浴中在 50℃下攪拌所得溶液隔夜。冷卻反應混合物至 0℃且用 H_2O（50 mL）淬滅。用 CH_2Cl_2（2 × 100 mL）萃取所得溶液，用鹽水（5 × 100 mL）洗滌且經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾出固體且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠層析法（梯度 0-50% EtOAc/石油醚，歷經 50 min）純化粗產物，得到呈淡黃色固體之標題化合物（39 g，78%產率）。MS: (ES, *m/z*): 358 $[M+H]^+$。

步驟 2：7-溴-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼



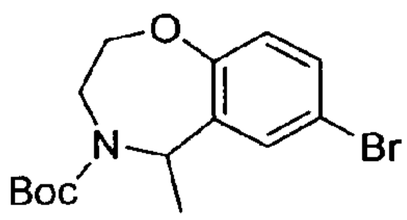
[0352] 將 N-[2-(2-乙醯基-4-溴苯氧基)乙基]胺基甲酸第三丁酯（20 g，55.83 mmol，1 當量）、CH_2Cl_2（100 mL）及 TFA（20 mL）置於 500 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物，得到呈紅色固體之標題化合物（20 g），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 240 $[M+H]^+$。

步驟 3：7-溴-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼



[0353] 將 7-溴-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼（10 g，38.74 mmol，1 當量）於 MeOH（100 mL）中之溶液置於 500 mL 圓底燒瓶中，在 0℃下用無水乙酸鈉將溶液之 pH 值調節至 7。隨後在 0℃下添加 $Na(CN)BH_3$（7.9 g，113.52 mmol，3 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。在真空下濃縮所得混合物，且添加 20 mL 水。藉由過濾收集固體，得到呈白色固體之標題化合物（7 g，75%產率），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 242 $[M+H]^+$。

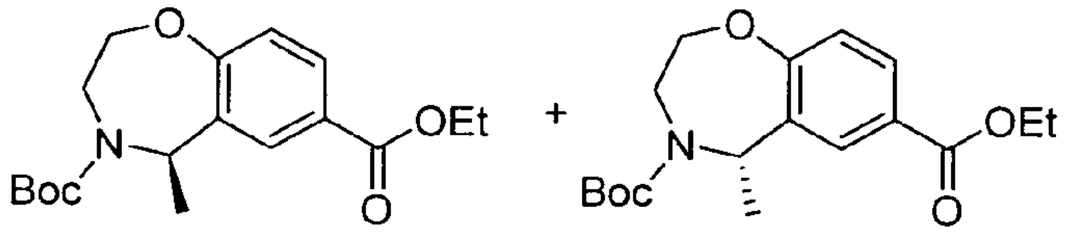
步驟 4：7-溴-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-4-甲酸第三丁酯



[0354] 將 7-溴-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼

（2 g，8.26 mmol，1 當量）、CH_2Cl_2（20 mL）、Et_3N（2.51 g，24.80 mmol，3 當量）、二碳酸二第三丁酯（2.71 g，12.42 mmol，1.5 當量）置於 50 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠層析法（梯度 0-30% EtOAc/石油醚，歷經 20 min）純化粗產物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物（2.4 g，85%產率）。MS: (ES, *m/z*): 342 $[M+H]^+$。

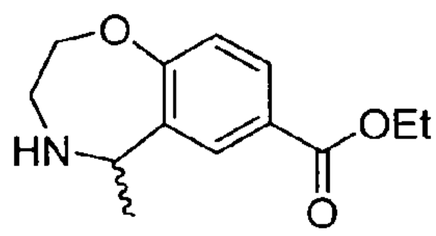
步驟 5：(R)-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,7(5H)-二甲酸 4-(第三丁酯)7-乙酯



[0355] 將 7-溴-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-4-甲酸第三丁酯（2.4 g，7.01 mmol，1 當量）、乙醇（40 mL）、Et_3N（2.1 g，20.75 mmol，3 當量）及 $Pd(dppf)Cl_2$（515.1 mg，0.70 mmol，0.1 當量）置於 50 mL 壓力槽反應器中。引入 CO（g）（60 atm）且在 120℃下攪拌所得溶液隔夜。過濾出固體且在真空下濃縮濾液，且藉由矽膠層析法（梯度 0-10% EtOAc/石油醚，歷經 30 min）純化得到標題化合物之外消旋混合物，其藉由製備型 SFC（管柱 Chiralpak IC OBD，5 μm，5 × 250 mm；移動相：75% CO_2、25%異丙醇；流動速率：170 mL/min；

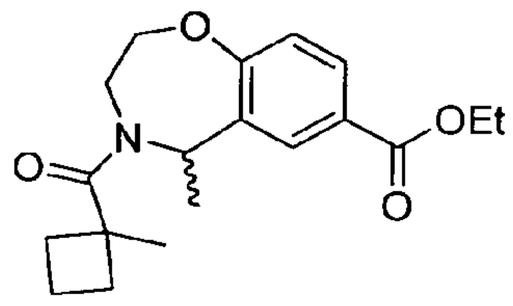
偵測器，UV 254、220 nm）分離得到呈淡黃色油狀之標題化合物之單一異構體（第一溶離異構體：440 mg，19%產率；第二溶離異構體：500 mg，21%產率）。MS: (ES, *m/z*): 336 $[M+H]^+$。

步驟 6：(R)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲酸乙酯



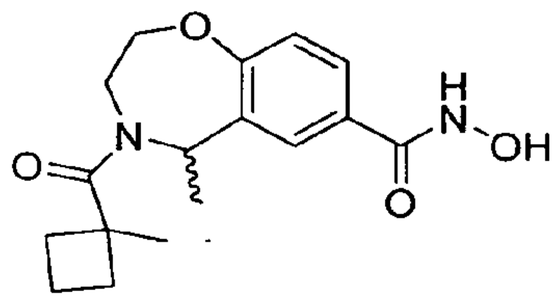
[0356] 將來自步驟 5 之第一溶離異構體（(R)-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,7(5H)-二甲酸 4-(第三丁酯)7-乙酯）（440 mg，1.31 mmol，1 當量）、CH_2Cl_2（5 mL）及 TFA（2 mL）置於 50 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（梯度 10-50% EtOAc/石油醚，歷經 30 min）純化粗產物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物（300 mg，97%產率）。MS: (ES, *m/z*): 236 $[M+H]^+$。

步驟 7：(R)-5-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲酸乙酯



[0357] 將 1-甲基環丁烷-1-甲酸（48.6 mg，0.43 mmol，1 當量）、DMF（2 mL）、(R)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲酸乙酯（100 mg，0.43 mmol，1 當量）、HATU（194.4 mg，0.51 mmol，1.2 當量）及 DIEA（165.2 mg，1.28 mmol，3 當量）置於 50 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。隨後用 H_2O（2 mL）淬滅反應物且用 EtOAc（3 × 10 mL）萃取。用鹽水（3 × 5 mL）洗滌合併之有機層，且經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（梯度 0-30% EtOAc/石油醚，歷經 25 min）純化殘餘物得到呈黃色油狀之標題化合物（80 mg，57%產率）。MS: (ES, *m/z*): 332 $[M+H]^+$。

步驟 8：(R)-N-羥基-5-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺



[0358] 將 (R)-5-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-

2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲酸乙酯（40 mg，0.12 mmol，1 當量）及 THF/MeOH（4:1，1.5 mL）置於 8 mL 圓底燒瓶中。此隨後為添加 1 N NaOH 水溶液（0.24 mL，2 當量）及 NH_2OH（於水中 50%，478 mg，60 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 2.5 h。用 6 N HCl 將溶液之 pH 值調節至 6。藉由製備型 HPLC（管柱：Sunfire Prep C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：5% B 至 35% B，在 7 min 內；偵測器：UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈灰白色固體之標題化合物（11 mg，22%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.22-11.10 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7-6.92 (d, 2H), 5.73-5.70 (d,2H), 4.94-4.83 (d, 1H), 4.67-4.60 (d, 1H), 4.40-4.37 (d, 2H), 3.86-3.57 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 3H), 1.63-1.1.45 (m, 4H), 1.36-1.33 (m, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 319 $[M+H]^+$。

表 30：根據實例 56 之方法製備以下化合物。

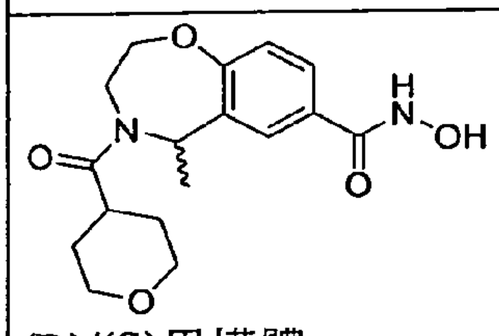
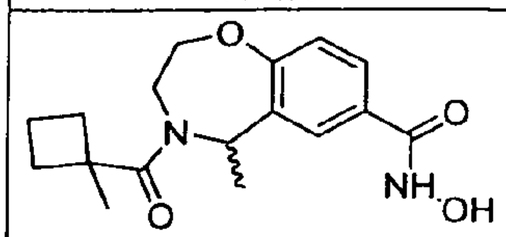
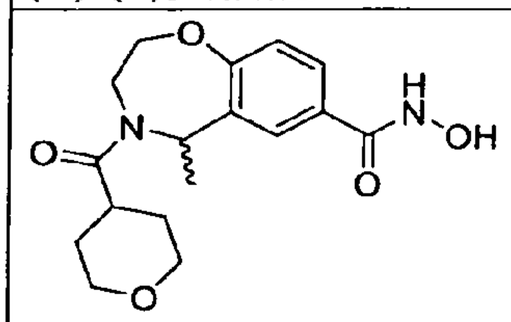
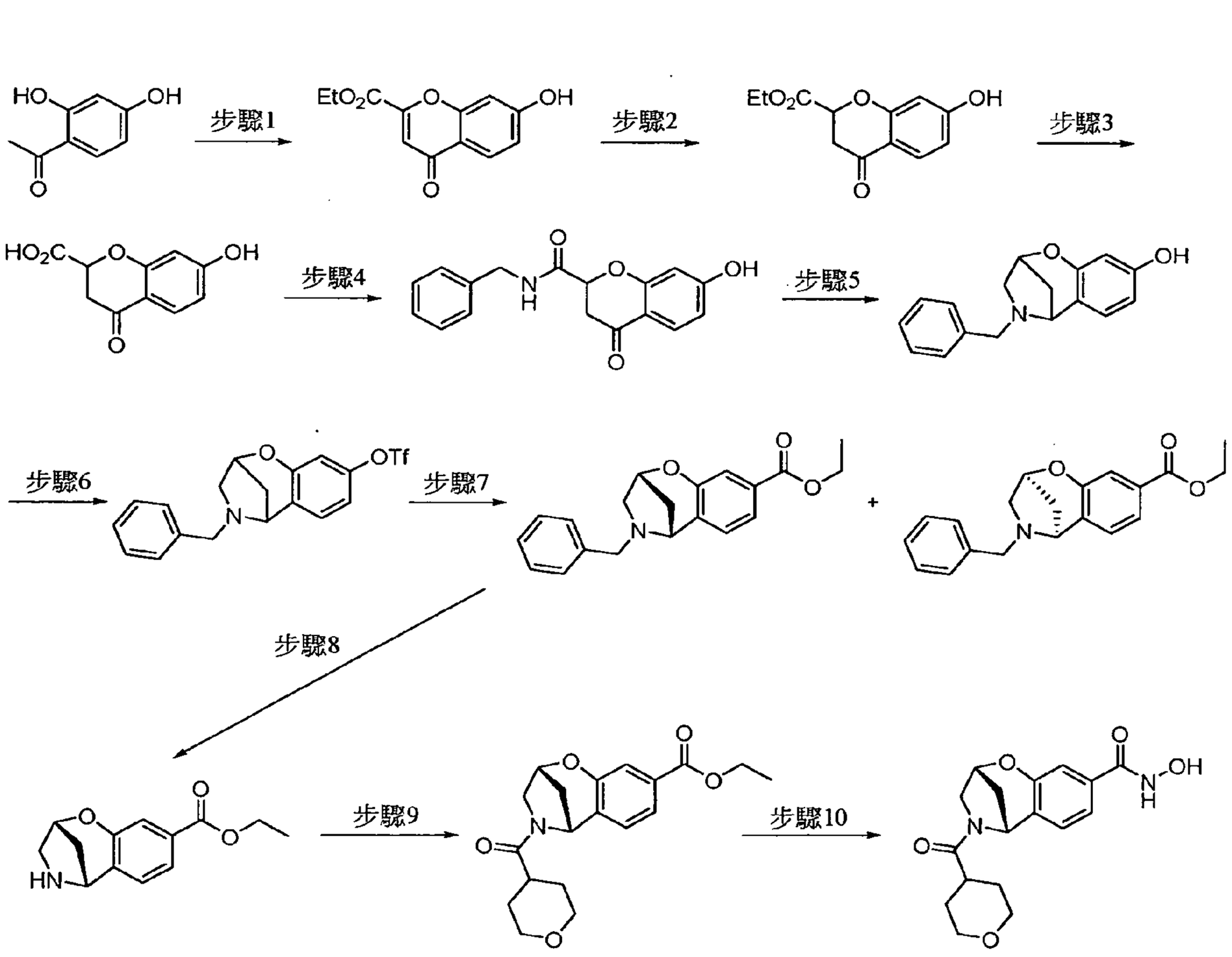
結構	**實驗值 M+H**	**^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）**
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$	11.25-11.12 (s, 1H), 8.99-8.94 (s, 1H), 7.87-7.67 (m, 1H), 7.67-7.55 (d, 1H), 7-6.98 (d, 1H), 5.78-5.37 (m, 1H), 4.55-4.09 (m, 2H), 3.88-3.70 (m, 4H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.17-2.87 (m,1H), 1.63-1.19 (m, 7H)

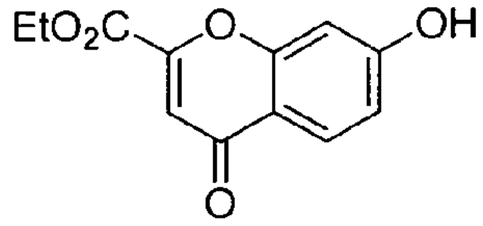
表 31：根據實例 56 之方法，使用步驟 5 產物之第二溶離異構體製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 319 $[M+H]^+$	11.22-11.10 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7-6.92 (d, 1H), 5.73-5.70 (m, 1H), 4.94-4.83 (d, 0.5H), 4.67-4.60 (m, 0.5H), 4.40-4.37 (m, 1H), 3.86-3.27 (m, 2H), 2.51-2.22 (m, 2H), 1.92-1.77 (m, 3H), 1.63-1.45 (m, 4H), 1.36-1.24 (m, 3H)
 (R)/(S)異構體	(ES, *m/z*): 335 $[M+H]^+$	11.25-11.12 (s, 1H), 9.50-8.50 (br, 1H), 7.87-7.67 (d, 1H), 7.67-7.55 (d,1H), 7.01-6.98 (d, 1H), 5.76-5.37 (m, 1H), 4.55-4.05 (m, 2H), 3.84-3.30 (m, 6H), 3.11-2.86 (m, 1H), 1.63-1.20 s(m, 7H)

實例 57-製備(2R,5R)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

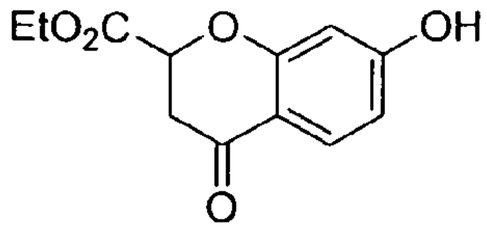


步驟 1：7-羥基-4-側氧基-4H-吃烯-2-甲酸乙酯



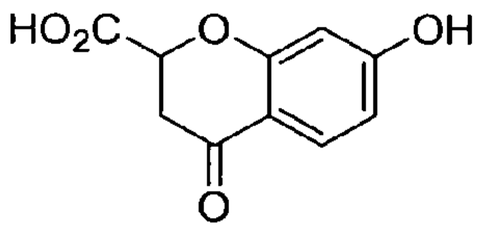
[0359] 將乙醇（300 mL）置於 1000 mL 圓底燒瓶中。此隨後為逐份添加鈉（18 g，783 mmol，6 當量）且在室溫下攪拌直至鈉完全溶解。向此中逐份添加 1-(2,4-二羥基苯基)乙-1-酮（20 g，131 mmol，1 當量）。在攪拌下向混合物中逐滴添加乙二酸二乙酯（56 g，383 mmol，3 當量）。在油浴中在 85℃下攪拌所得溶液 2 h。隨後在室溫下添加 6 N HCl（水溶液）且攪拌所得混合物 10 min。用 CH_2Cl_2（3 × 150 mL）萃取所得混合物，經無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。使殘餘物溶解於乙醇（200 mL）中。向溶液中添加濃 HCl（6 mL）。在油浴中在 85℃下攪拌所得溶液 2 h。藉由添加 EtOAc（50 mL）使產物沈澱。藉由過濾收集固體得到呈淡黃色固體之標題化合物（21 g，68%產率）。MS: (ES, *m/z*): 235 $[M+H]^+$。

步驟 2：7-羥基-4-側氧基吃烷-2-甲酸乙酯



[0360] 將 7-羥基-4-側氧基-4H-哌烯-2-甲酸乙酯（10 g，42.7 mmol，1 當量）於乙醇（600 mL）中之溶液及阮尼鎳（Raney nickel）（2 g）置於 1000 mL 壓力槽反應器（10 atm）中。引入氫氣且在油浴中在 80℃下攪拌所得溶液隔夜。過濾出固體。在真空下濃縮所得混合物且藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:3）純化得到呈白色固體之標題化合物（6 g，59%產率）。MS: (ES, *m/z*): 237 $[M+H]^+$。

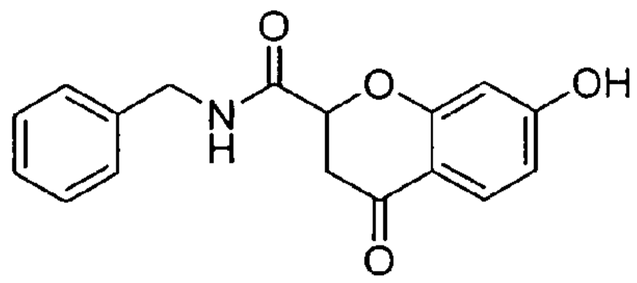
步驟 3：7-羥基-4-側氧基哌烷-2-甲酸



[0361] 將 7-羥基-4-側氧基哌烷-2-甲酸乙酯（12 g，50.8 mmol，1 當量）於 THF（50 mL）中之溶液置於 250 mL 圓底燒瓶中。此隨後為在攪拌下逐滴添加 NaOH（6.1 g，152 mmol，3 當量）於水（50 mL）中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液 4 h。用 3 N HCl 將溶液之 pH 值調節至 1。用 EtOAc（3 × 100 mL）萃取所得溶液，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在真空下濃縮得到呈淡黃色固體之標題化

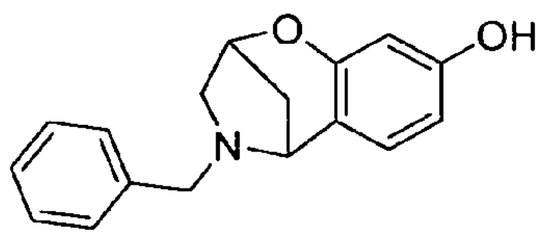
合物（10.5 g，99%產率）。MS: (ES, *m/z*): 209 $[M+H]^+$。

步驟 4：N-苯甲基-7-羥基-4-側氧基哌烷-2-甲醯胺



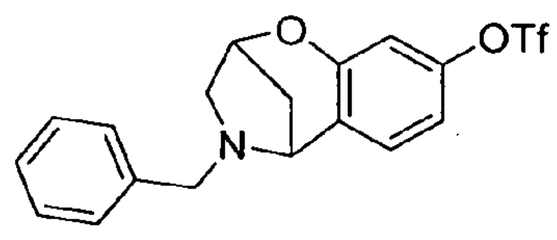
[0362] 將 7-羥基-4-側氧基哌烷-2-甲酸（10.5 g，50 mmol，1 當量）於 DMF（90 mL）中之溶液置於 250 mL 圓底燒瓶中。此隨後為逐份添加 HATU（23 g，60 mmol，1.2 當量）。在攪拌下向此中逐滴添加苯基甲胺（5.9 g，55 mmol，1.1 當量）及 DIEA（19.5 g，150 mmol，3 當量）。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。隨後藉由添加水（300 mL）淬滅反應物。用 EtOAc（3 × 400 mL）萃取所得溶液。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，在真空下濃縮且藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，2:1）純化得到呈白色固體之標題化合物（11 g，73%產率）。MS: (ES, *m/z*): 298 $[M+H]^+$。

步驟 5：4-苯甲基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[f][1,4]噁氮呼-8-醇



[0363] 將氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉溶液（Red-Al®）（14.6 g，51 mmol，3 當量，於甲苯中 70%）之溶液置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 500 mL 圓底燒瓶中。此隨後為在攪拌下在 0℃下逐滴添加 N-苯甲基-7-羥基-4-側氧基唌烷-2-甲醯胺（5 g，17 mmol，1 當量）於 THF（100 mL）中之溶液。在油浴中在 70℃下攪拌所得溶液 4 h。隨後藉由添加酒石酸鉀鈉四水合物（100 mL）之飽和水溶液淬滅反應物且用 EtOAc（3 × 150 mL）萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，在真空下濃縮且藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:2）純化得到呈淡黃色固體之標題化合物（1 g，22%產率）。MS: (ES, *m/z*): 268 $[M+H]^+$。

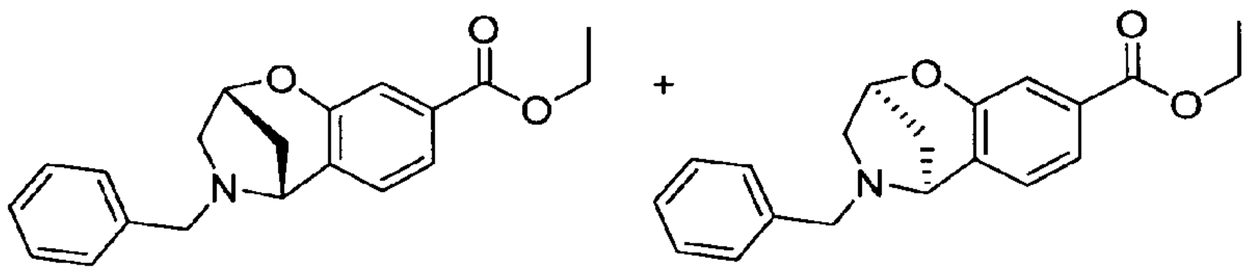
步驟 6：三氟甲磺酸 4-苯甲基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[f][1,4]噁氮呼-8-酯



[0364] 將 4-苯甲基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[f][1,4]噁氮呼-8-醇（1.5 g，5.61 mmol，1 當量）於 CH_2Cl_2（50 mL）中之溶液及三乙胺（1.1 g，10.89 mmol，2 當量）置於 100 mL 圓底燒瓶中。此隨後為在攪

拌下在 0℃下逐滴添加(三氟甲烷)磺醯基三氟甲磺酸酯（2.4 g，8.51 mmol，1.5 當量）。在 0℃下攪拌所得溶液 2 h。隨後藉由添加水（20 mL）淬滅反應物。用水（2 × 30 mL）洗滌所得混合物，經無水 $MgSO_4$ 乾燥，在真空下濃縮且藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:5）純化得到呈淡黃色油狀之標題化合物（1.2 g，54%產率）。MS: (ES, *m/z*): 400 $[M+H]^+$。

步驟 7：(2R,5R)-4-苯甲基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙酯及(2S,5S)-4-苯甲基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙酯

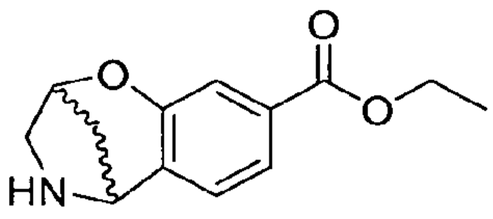


[0365] 將三氟甲磺酸 4-苯甲基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[f][1,4]噁氮呼-8-酯（2.2 g，5.51 mmol，1 當量）於乙醇（180 mL）中之混合物、三乙胺（1.7 g，16.80 mmol，3 當量）及 $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$（0.45 g，0.1 當量）置於用一氧化碳氛圍淨化且維持之 250 mL 壓力槽反應器（50 atm）中。在油浴中在 120℃下攪拌所得混合物隔夜。過濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。使殘餘物溶解於 EtOAc（100 mL）中，用水（2 × 100 mL）洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法

（EtOAc/石油醚，1:5）純化殘餘物得到呈淡黃色油狀之標題化合物之外消旋混合物（1.2 g，67%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 7.55-7.42 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 5H), 6.94-6.81 (m, 1H), 4.93-4.82 (m, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.99-3.83 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.35-2.11 (m, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 324 $[M+H]^+$。

[0366] 藉由製備型 SFC（管柱：Chiralpak AD-H，5 μm，5 × 25 cm；移動相 A：CO_2，移動相 B：MeOH（0.2% *N,N*-二乙基苯胺）；流動速率：150 mL/min；偵測器，UV 254 nm）分離 800 mg 外消旋混合物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物之單一異構體（第一溶離異構體：360 mg；第二溶離異構體：430 mg）。MS: (ES, *m/z*): 324 $[M+H]^+$。

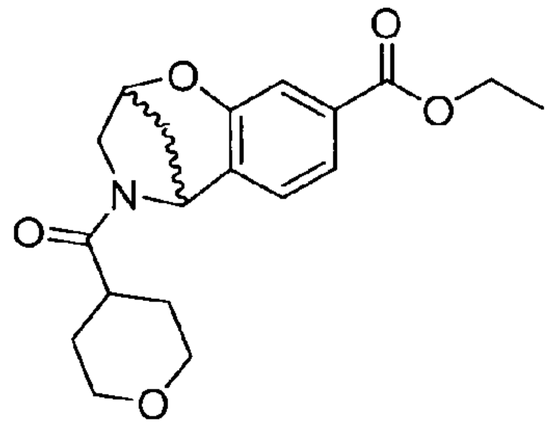
步驟 8：(2R,5R)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙酯



[0367] 將來自步驟 7 之第一溶離異構體（(2R,5R)-4-苯甲基-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙

酯）（80 mg，0.25 mmol，1 當量）於 MeOH（5 mL）中之溶液及鈀/碳置於用氫氣氛圍淨化且維持之 25 mL 圓底燒瓶中。引入氫氣且在室溫下攪拌所得溶液 3 h。過濾出固體。在真空下濃縮所得混合物得到呈淡黃色油狀之標題化合物（50 mg，87%產率）。MS: (ES, *m/z*): 234 $[M+H]^+$。

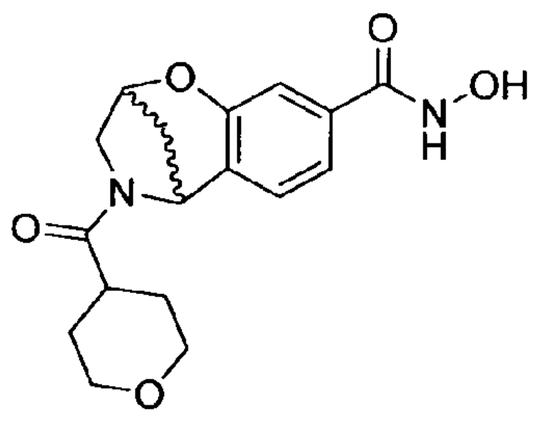
步驟 9：(2R,5R)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙酯



[0368] 將噁烷-4-甲酸（28 mg，0.22 mmol，1 當量）於 DMF（2 mL）中之溶液、HATU（98 mg，0.26 mmol，1.2 當量）、(2R,5R)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙酯（50 mg，0.21 mmol，1 當量）及 DIEA（89 mg，0.69 mmol，3 當量）置於 8 mL 瓶中。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。隨後用水（5 mL）淬滅反應物且用 EtOAc（3 × 15 mL）萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，2:1）純化殘餘物得到呈淡黃色油狀之

標題化合物（45 mg，61%產率）。MS: (ES, *m/z*): 346 $[M+H]^+$。

步驟 10：(2R,5R)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

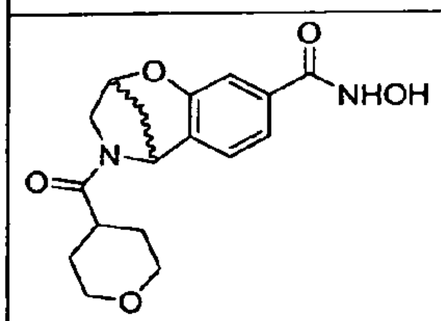


[0369] 將(2R,5R)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸乙酯（45 mg，0.13 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4:1，1 mL）中之溶液置於 8 mL 瓶中。同時添加 1 N NaOH（0.26 mL，2 當量）及 NH_2OH（於水中 50%，0.24 mL，30 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由製備型 HPLC（管柱：XBridge Prep C18 OBD，5 μm，19 × 150 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸，移動相 B：MeCN；梯度：5% B 至 26% B，在 8 min 內；偵測器：UV，254 nm、220 nm）純化粗產物，得到呈灰白色固體之標題化合物（7.8 mg，18%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.05 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 7.45-7.28 (m, 1H), 7.26-7.00 (m, 2H), 5.38-4.97 (m, 2H), 3.93-3.74 (m, 3H), 3.62-3.36 (m, 2H),

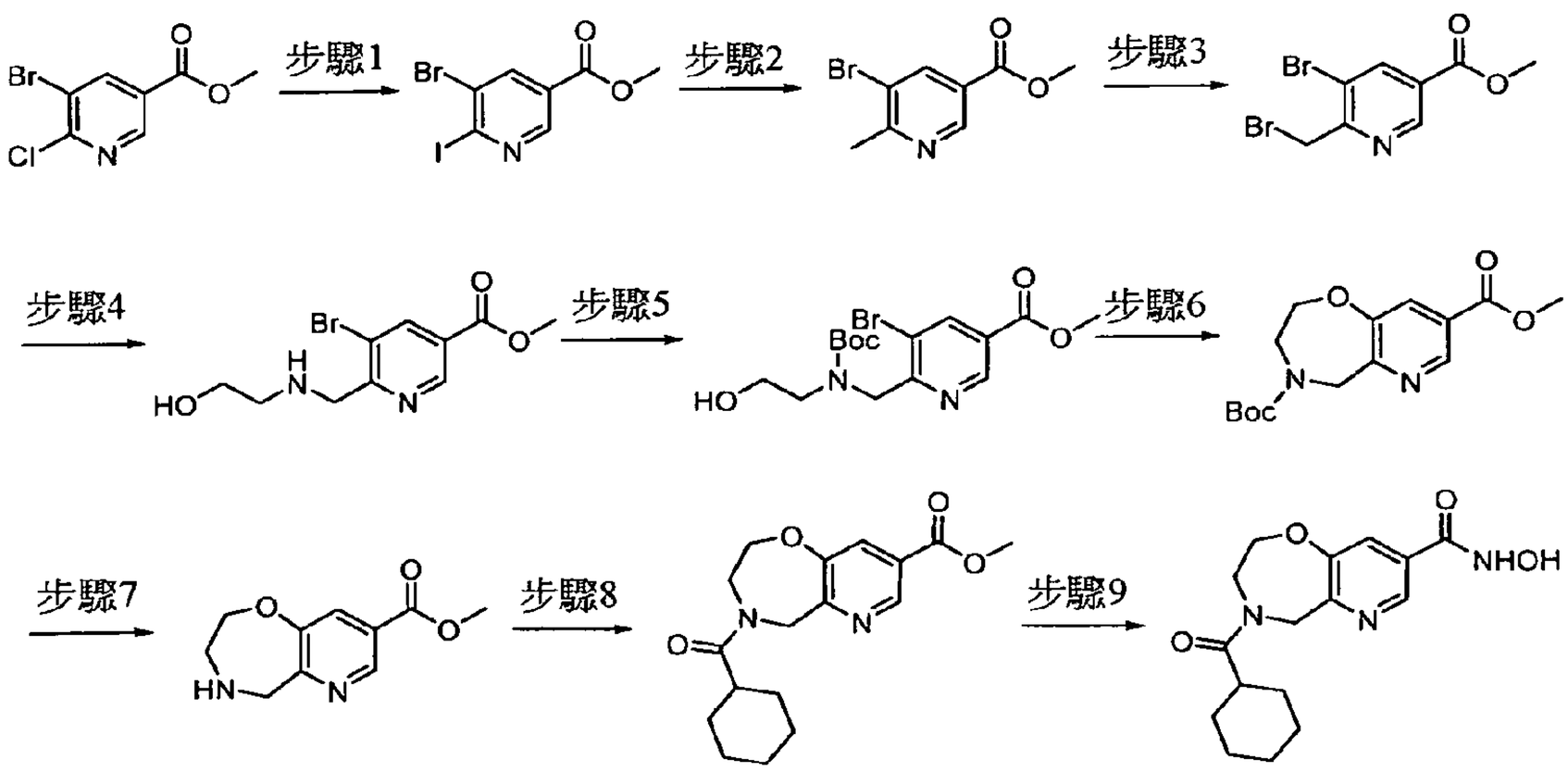
3.29-2.91 (m, 2H), 2.32-1.99 (m, 2H), 1.71-1.13 (m, 4H)。

MS: (ES, *m/z*): 333 $[M+H]^+$。

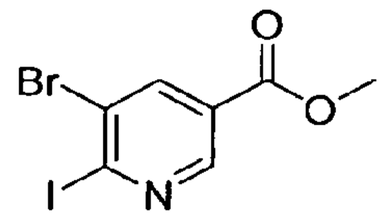
表 32：根據實例 57 之方法，使用步驟 7 產物之第二溶離異構體製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）
 (R)/(S)異構體	(ES, m/z): 333 $[M+H]^+$	11.10 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.39-7.20 (m, 2H), 7.18-7.01 (m, 2H), 5.30-5.07 (m, 2H), 3.88-3.76 (m, 3H), 3.64-3.43 (m, 2H), 3.43-3.01 (m, 1H), 2.31-2.02 (m, 2H), 1.64-1.16 (m, 4H)

實例 58-製備 4-(環己羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

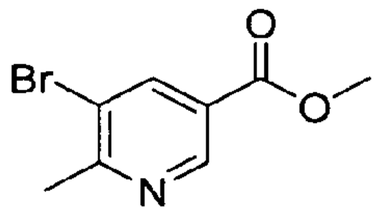


步驟 1：5-溴-6-碘吡啶-3-甲酸甲酯



[0370] 將 5-溴-6-氯吡啶-3-甲酸甲酯（11 g，43.92 mmol，1 當量）、MeCN（330 mL）、三甲基矽烷基碘化物（8.767 g，1 當量）及碘化鈉（19.7 g，3 當量）置於 1000 mL 圓底燒瓶中。在 25℃下攪拌所得混合物 4 h 且隨後濃縮。用 H_2O（300 mL）稀釋殘餘物。用 2 N NaOH 將溶液之 pH 值調節至 7。藉由過濾收集固體，得到呈黃色固體之標題化合物（16 g），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 250 $[M+H]^+$。

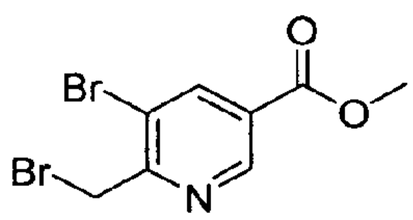
步驟 2：5-溴-6-甲基吡啶-3-甲酸甲酯



[0371] 將 5-溴-6-碘吡啶-3-甲酸甲酯（6 g，17.55 mmol，1 當量）、1,4-二噁烷（60 mL）、三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼雜環己烷（15 mL，於 THF 中 50%，3 當量）、$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$（1.44 g，0.1 當量）及碳酸鉀（7.34 g，53.10 mmol，3 當量）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 250 mL 3 頸圓底燒瓶中。在油浴中

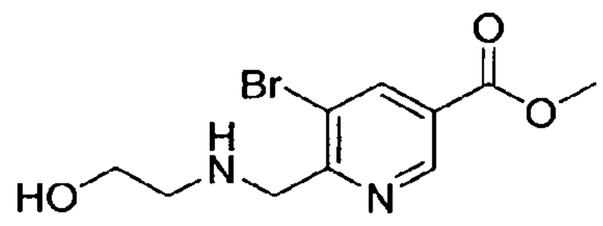
在 75℃下攪拌所得溶液 72 h。冷卻反應混合物至室溫。過濾出固體。用 EtOAc（100 mL）稀釋濾液，用鹽水（3 × 30 mL）洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:10）純化殘餘物，得到呈灰白色固體之標題化合物（3 g，74%產率）。MS: (ES, *m/z*): 230 $[M+H]^+$。

步驟 3：5-溴-6-(溴甲基)吡啶-3-甲酸甲酯



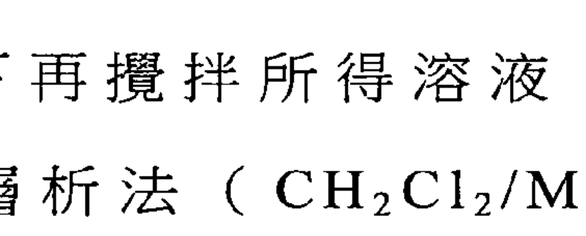
[0372] 將 5-溴-6-甲基吡啶-3-甲酸甲酯（3 g，13.04 mmol，1 當量）、CCl_4（60 mL）、NBS（2.435 g，13.68 mmol，1.05 當量）及過氧化苯甲醯（158 mg，0.62 mmol，0.05 當量）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 250 mL 3 頸圓底燒瓶中。在油浴中在 80℃下攪拌所得混合物 16 h。冷卻反應混合物至室溫。過濾出固體。濃縮濾液且用 EtOAc（150 mL）稀釋，用鹽水（3 × 50 mL）洗滌。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機相，過濾，且濃縮，得到呈棕色油狀之標題化合物（2.5 g），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 310 $[M+H]^+$。

步驟4：5-溴-6-[[(2-羥乙基)胺基]甲基]吡啶-3-甲酸甲酯



[0373] 將 MeCN（50 mL）、2-胺基乙-1-醇（990 mg，16.21 mmol，2 當量）及碳酸鉀（2.26 g，16.32 mmol，2 當量）置於 250 mL 圓底燒瓶中。此隨後為在攪拌下在 0℃下逐滴添加 5-溴-6-(溴甲基)吡啶-3-甲酸甲酯（2.5 g，4.86 mmol，1 當量，60%）於 MeCN（20 mL）中之溶液。在 0℃下再攪拌所得溶液 2 h。過濾出固體。濃縮濾液藉由矽膠層析法（CH_2Cl_2/MeOH，20:1）純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物（0.7 g，50%產率）。MS: (ES, *m/z*): 289 $[M+H]^+$。

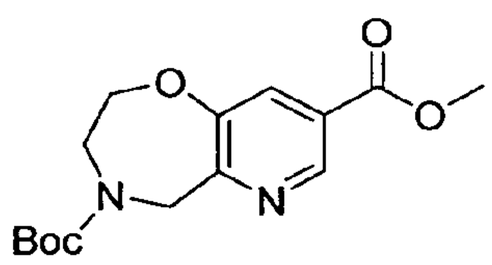
步驟 5：5-溴-6-(((第三丁氧基羰基)(2-羥乙基)胺基)甲基)菸鹼酸甲酯



[0374] 將 5-溴-6-[[(2-羥乙基)胺基]甲基]吡啶-3-甲酸

甲酯（500 mg，1.73 mmol，1 當量）、THF（10 mL）、二碳酸二第三丁酯（416 mg，1.91 mmol，1.10 當量）及 Et_3N（350 mg，3.47 mmol，2 當量）置於 25 mL 圓底燒瓶中。在 25℃下攪拌所得混合物 1 h，且隨後濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:3）純化殘餘物，得到呈黃綠色油狀之標題化合物（0.55 g，82%產率）。MS: (ES, *m/z*): 389 $[M+H]^+$。

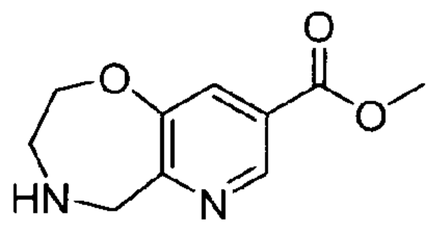
步驟 6：2,3-二氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲酸 4-(第三丁酯)8-甲酯



[0375] 將 $Pd(OAc)_2$（87 mg，0.39 mmol，0.05 當量）、Johnphos（0.184 g，0.08 當量）、Cs_2CO_3（3.784 g，11.61 mmol，1.5 當量）及 1,4-二噁烷（30 mL）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 100 mL 3 頸圓底燒瓶中。此隨後為添加 5-溴-6-(((第三丁氧基羰基)(2-羥乙基)胺基)甲基)菸鹼酸甲酯（3 g，7.71 mmol，1 當量）於 1,4-二噁烷（20 mL）中之溶液。在油浴中在 95℃下攪拌所得混合物 16 h。冷卻反應混合物至室溫，且用 EtOAc（50 mL）及 H_2O（50 mL）稀釋。用鹽水（3 × 50 mL）洗滌所得溶液。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機相，過濾，且濃縮。藉由矽

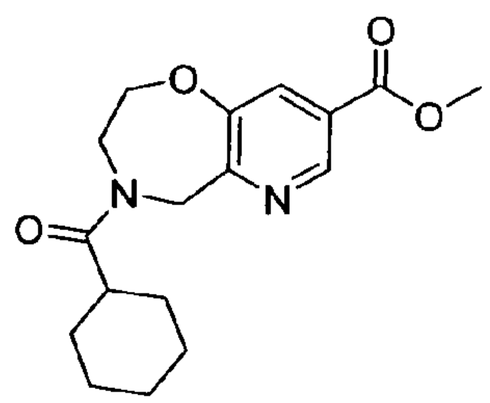
膠層析法（CH_2Cl_2/MeOH，20:1）純化殘餘物，得到呈橙色固體之標題化合物（1.2 g，50%產率）。MS: (ES, *m/z*): 309 $[M+H]^+$。

步驟 7：2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



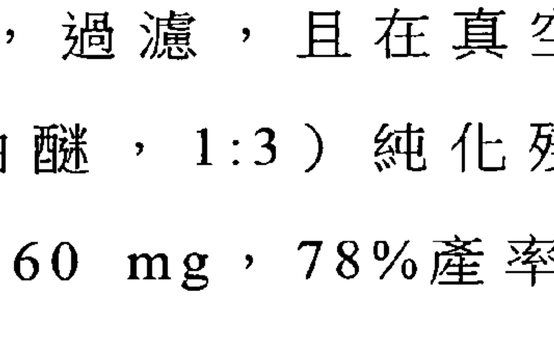
[0376] 將 2,3-二氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲酸 4-(第三丁酯)8-甲酯（1.2 g，3.89 mmol，1 當量）、CH_2Cl_2（40 mL）及 TFA（5 mL）置於 100 mL 圓底燒瓶中。在 25℃下攪拌所得溶液 2 h。用碳酸氫鈉將溶液之 pH 值調節至 7-8。經無水 Na_2SO_4 乾燥溶液，過濾，且濃縮。藉由矽膠層析法（CH_2Cl_2/MeOH，10:1）純化殘餘物，得到呈橙色固體之標題化合物（0.6 g，74%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 8.88 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.12-4.08 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.30-3.17 (t, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 209 $[M+H]^+$。

步驟 8：4-(環己羰基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0377] 將 2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（50 mg，0.24 mmol，1 當量）、CH_2Cl_2（2 mL）、環己羰基氯（38 mg，0.26 mmol，1.1 當量）及 Et_3N（72 mg，0.71 mmol，3 當量）置於 25 mL 圓底燒瓶中。在 25℃下攪拌所得混合物 1 h，且濃縮。用水（10 mL）稀釋殘餘物且用 CH_2Cl_2（3 × 10 ml）萃取。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:3）純化殘餘物得到呈淡黃色油狀之標題化合物（60 mg，78%產率）。MS: (ES, *m/z*): 319 $[M+H]^+$。

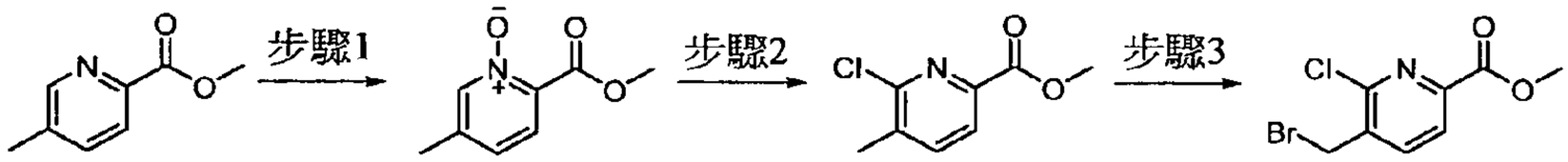
步驟 9：4-(環己羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

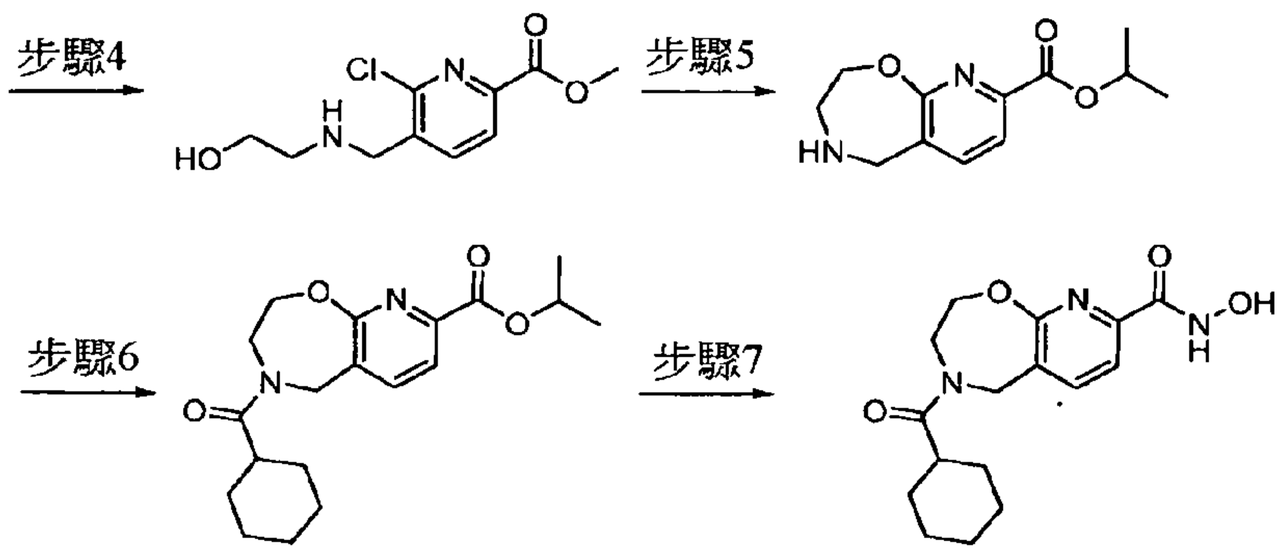


[0378] 將 4-(環己羰基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-

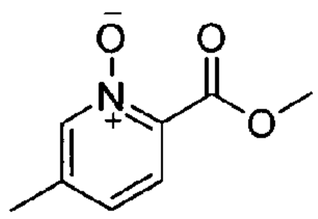
f][1,4]噁 氮 呼 -8-甲 酸 甲 酯（ 68 mg，0.21 mmol，1 當量）、THF/MeOH（4:1，2.5 mL）、1 N NaOH 水溶液（0.428 mL，2 當量）及 NH_2OH（於水中 50%，0.212 mL，30 當量）置於 10 mL 圓底燒瓶中。在 25℃下攪拌所得溶液 1 h。用 1 N HCl 將溶液之 pH 值調節至 6。藉由製備型 HPLC（管柱：HSS C18 OBD，1.8 μm，2.1 × 50 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN/0.05% TFA；流動速率：0.7 mL/min；梯度：5% B 至 95% B，在 2 min 內，保持 0.6 min；偵測器：UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈灰白色固體之標題化合物（47 mg，70%產率）。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.34 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 4.84 (d, 2H), 4.64 (t, 1H), 4.54 (t, 1H), 3.88 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 1.52 (s, 4H), 1.37 (s, 1H), 1.06-1.26 (m, 5H)。MS: (ES, *m/z*): 320 $[M+H]^+$。

實 例 59-製 備 4-(環 己 羰 基)-N-羥 基 -2,3,4,5-四 氫 吡 啶 并 [3,2-f][1,4]噁 氮 呼 -8-甲 醯 胺



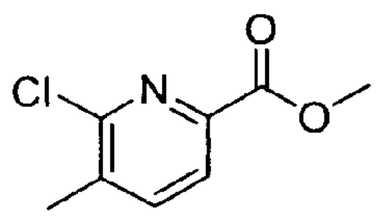


步驟 1：2-(甲氧羰基)-5-甲基吡啶 1-氧化物



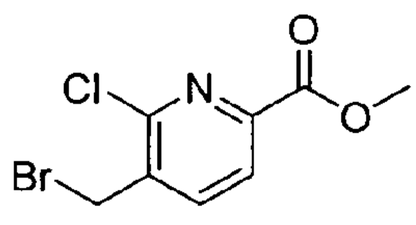
[0379] 將 5-甲基吡啶甲酸甲酯（43.7 g，289 mmol，1 當量）及 CH_2Cl_2（1 L）置於 3 L 3 頸圓底燒瓶中。此隨後為在 0℃ 下分幾批添加 3-氯苯-1-過氧甲酸（106 g，614 mmol，2 當量）。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。隨後用 Na_2SO_3 飽和水溶液（500 mL）淬滅反應物，且用 CH_2Cl_2（3 × 100 mL）萃取。用 $NaHCO_3$ 飽和水溶液（400 mL）洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。使粗產物自石油醚:CH_2Cl_2（20:1）再結晶，得到呈黃色固體之標題化合物（40 g，83%產率）。MS: (ES, *m/z*): 168 $[M+H]^+$。

步驟 2：6-氯-5-甲基吡啶-2-甲酸甲酯



[0380] 將 2-(甲氧羰基)-5-甲基吡啶 1-氧化物（10 g，59.82 mmol，1 當量）及氯仿（50 mL）置於 100 mL 圓底燒瓶中，隨後在攪拌下逐滴添加磷醯三氯（42.2 mL，9 當量）。在油浴中在 80℃下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物，且隨後用水（20 mL）淬滅。用 K_2CO_3（於水中 10%）將溶液之 pH 值調節至 7，且用 EtOAc（3 × 20 mL）萃取。用 H_2O（3 × 20 mL）洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（梯度 0-10% MeOH/CH_2Cl_2）純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物（7 g，57%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 7.96-8.02 (m, 2H), 3.88 (s, 1H),2.41-2.51 (m, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 186 $[M+H]^+$。

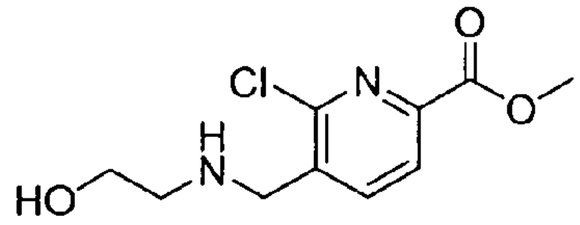
步驟 3：5-(溴甲基)-6-氯吡啶-2-甲酸甲酯



[0381] 將 6-氯-5-甲基吡啶-2-甲酸甲酯（4.2 g，22.63 mmol，1 當量）、過氧化苯甲醯（549.9 mg，2.27 mmol，0.1 當量）、NBS（4.04 g，22.70 mmol，1 當量）及 CCl_4（35 mL）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 100

mL 圓底燒瓶中。在油浴中在 80℃下攪拌所得混合物隔夜。在真空下濃縮反應物，且用水（20 mL）淬滅，隨後用 EtOAc（3 × 30 mL）萃取。用 H_2O（3 × 20 mL）洗滌合併之有機層，且經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（梯度 0-10% MeOH/CH_2Cl_2）純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物（2.5 g，38%產率）。MS: (ES, *m/z*): 265 $[M+H]^+$。

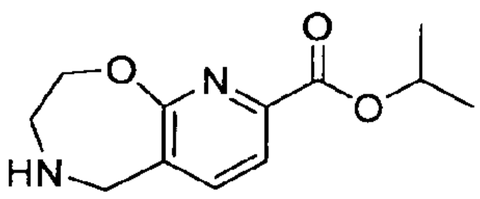
步驟 4：6-氯-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶甲酸甲酯



[0382] 將 2-胺基乙-1-醇（1.4 g，22.89 mmol，2 當量）於 MeCN（20 mL）中之溶液及 K_2CO_3（4.74 g，34.03 mmol，3 當量）置於 50 mL 圓底燒瓶中。此隨後為在攪拌下逐滴添加 5-(溴甲基)-6-氯吡啶-2-甲酸甲酯（3 g，11.34 mmol，1 當量）於 MeCN（10 mL）中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物 1 h。過濾出固體。在真空下濃縮濾液。藉由矽膠層析法（梯度 0-10% MeOH/CH_2Cl_2）純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物（1.5 g，49%產率）。MS: (ES, *m/z*): 245 $[M+H]^+$。

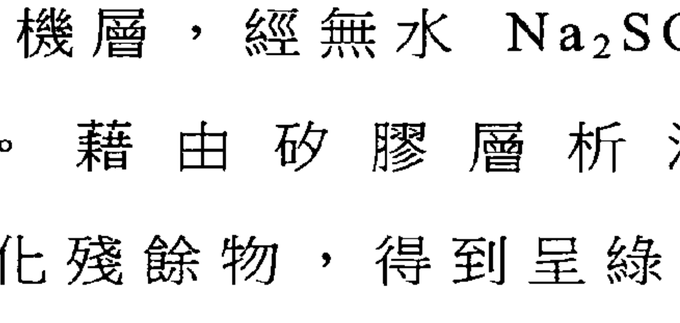
步驟 5：2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼-8-甲酸

異丙酯



[0383] 將 6-氯-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶甲酸甲酯（1 g，4.09 mmol，1 當量）、K_2CO_3（1.103 g，7.98 mmol，2 當量）、異丙醇（10 mL）及 CuI（156 mg，0.82 mmol，0.2 當量）置於 20 mL 密封管中。在油浴中在 110 ℃下攪拌所得溶液隔夜。隨後用水（10 mL）淬滅反應物，且用 EtOAc（3 × 10 mL）萃取。用 H_2O（3 × 10 mL）洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（梯度 0-10% $MeOH/CH_2Cl_2$）純化殘餘物，得到呈綠色固體之標題化合物（148 mg，14%產率）。MS: (ES, *m/z*): 237 $[M+H]^+$。

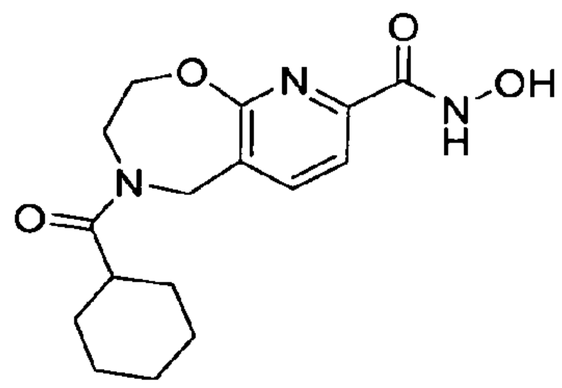
步驟 6：4-(環己羰基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼-8-甲酸異丙酯



[0384] 將 2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼-8-甲酸異丙酯（38 mg，0.16 mmol，1 當量）、環己羰基氯

（24.88 mg，0.17 mmol，1.05 當量）、CH_2Cl_2（10 mL）及 Et_3N（18 mg，0.18 mmol，1.1 當量）置於 10 mL 圓底燒瓶中。在 0℃下攪拌所得混合物 2 h。隨後用水（10 mL）淬滅反應物，且用 EtOAc（3 × 20 mL）萃取。用 H_2O（3 × 20 mL）洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（梯度 0-10% MeOH/CH_2Cl_2）純化殘餘物得到呈白色固體之標題化合物（20 mg，32%產率）。MS: (ES, *m/z*): 347 $[M+H]^+$。

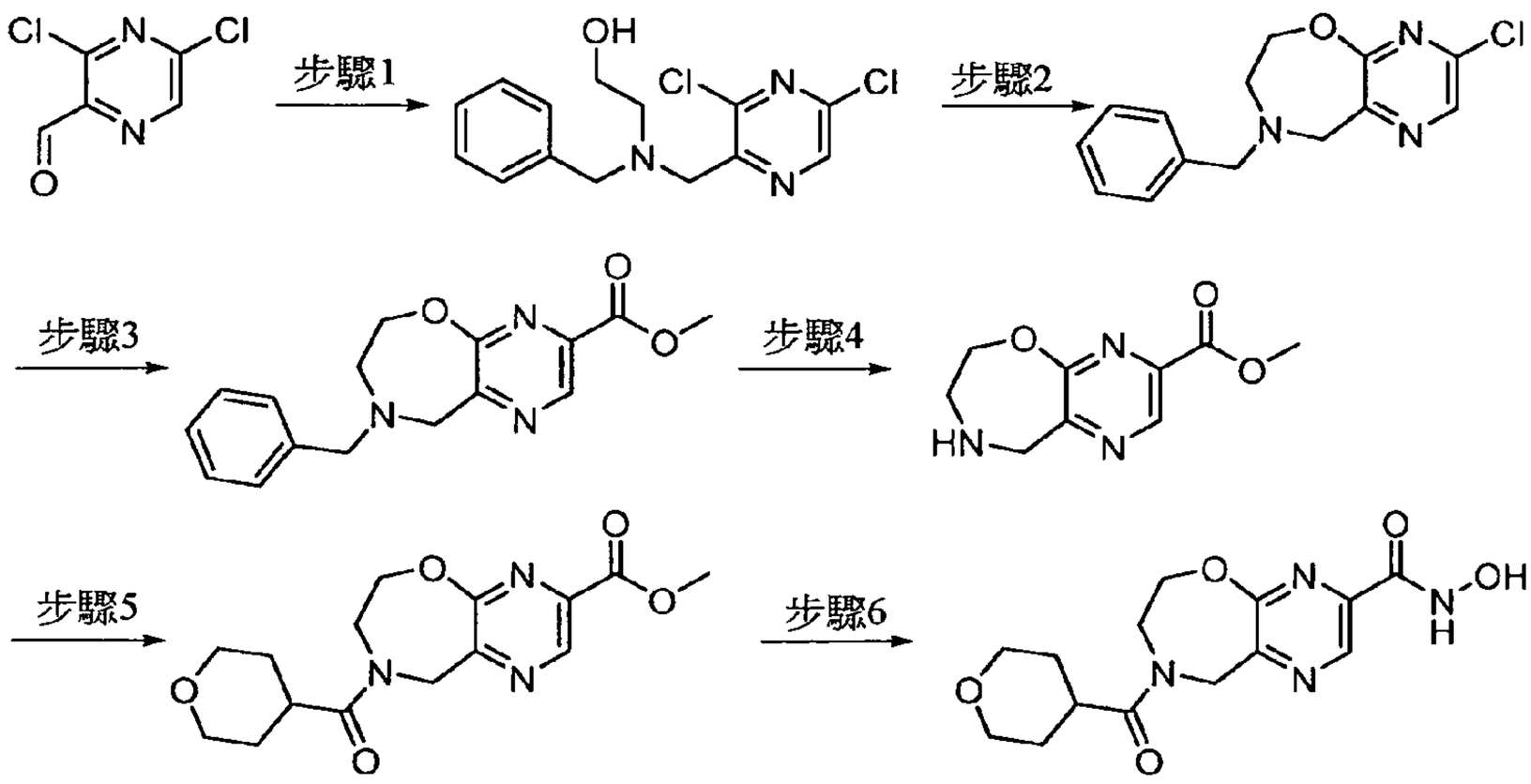
步驟 7：4-(環己羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



[0385] 將 4-(環己羰基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼-8-甲酸異丙酯（18 mg，0.05 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（2 mL，4:1）中之溶液、NH_2OH（於水中 50%，604 mg，9.15 mmol，176 當量）、1 N NaOH 水溶液（0.104 mL，2 當量）置於 8 mL 瓶中。在室溫下攪拌所得混合物 1 h，隨後冷卻至 0℃，且用 6 N HCl 將溶液之 pH 值調節至 6。藉由製備型 HPLC（管柱 HSS C18

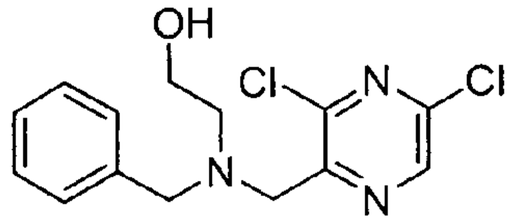
OBD，1.8 μm，2.1 × 50 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN/0.05% TFA；流動速率：0.7 mL/min；梯度：5% B 至 95% B，在 2 min 內，保持 0.6 min；偵測器：UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈粉紅色固體之標題化合物（8 mg，37%產率）。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.21 (s, 1H), 8.96-9.02 (br s, 1H), 8.03-8.05 (d, *J* = 8 Hz,1H), 7.64-7.62 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.60-7.66 (dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 16 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.65 (s, 1H) , 4.36-4.39 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 3.84-3.94 (d, *J* = 8 HZ, 2H), 2.61-2.67 (m, 1H), 1.60-1.65 (m, 4H), 1.04-1.38 (m, 6H)。MS: (ES, *m/z*): 320 $[M+H]^+$。

實例 60-製備 N-羥基-8-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-6,7,8,9-四氫吡嗪并[2,3-f][1,4]噁氮呼-3-甲醯胺



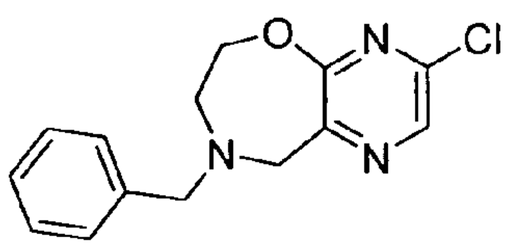
步驟 1：2-(苯甲基((3,5-二氯吡嗪-2-基)甲基)胺基)乙-

1-醇



[0386] 將 3,5-二氯吡嗪-2-甲醛（8 g，45.20 mmol，1 當量）、2-(苯甲基胺基)乙-1-醇（6.85 g，45.32 mmol，1 當量）、乙酸（13 mL）及 THF（200 mL）置於 500 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌溶液 30 min。在 0℃下向此中逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉（19.25 g，2 當量）。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。隨後用 H_2O（50 mL）淬滅反應物且用 EtOAc（3 × 50 mL）萃取。用鹽水（2× 50 mL）洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，4:1）純化殘餘物得到呈紅色油狀之標題化合物（6.71 g，48%產率）。MS: (ES, *m/z*): 312 $[M+H]^+$。

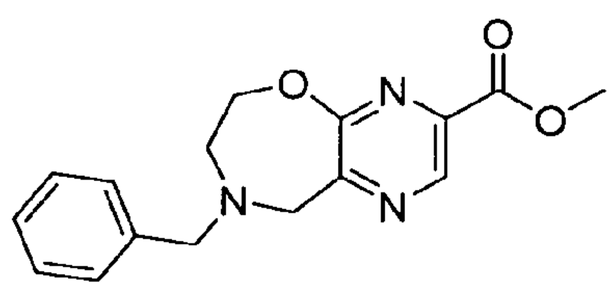
步驟 2：8-苯甲基-3-氯-6,7,8,9-四氫吡嗪并[2,3-f][1,4]噁氮呼



[0387] 將含 2-(苯甲基((3,5-二氯吡嗪-2-基)甲基)胺

基)乙-1-醇（6.7 g，21.46 mmol，1 當量）之 THF（200 mL）置於 250 mL 圓底燒瓶中。此隨後為在 0℃下逐份添加 t-BuOK（2.88 g，1.2 當量）。在冰浴中在 0℃下攪拌所得溶液 3 h。隨後用 H_2O（30 mL）淬滅反應物，且用 EtOAc（3 × 50 mL）萃取。用鹽水（2× 50 mL）洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:3）純化殘餘物得到呈棕色油狀之標題化合物（3.2 g，54%產率）。MS: (ES, *m/z*): 276 $[M+H]^+$。

步驟 3：8-苯甲基-6,7,8,9-四氫吡嗪并[2,3-f][1,4]噁氮呼-3-甲酸甲酯

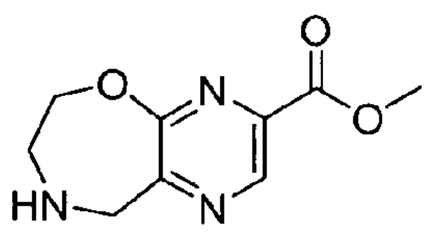


[0388] 將含 8-苯甲基-3-氯-6,7,8,9-四氫吡嗪并[2,3-f][1,4]噁氮呼（2 g，7.25 mmol，1 當量）之 MeOH（10 mL）、Et_3N（2.2 g，21.74 mmol，3 當量）及 $Pd(dppf)Cl_2$（520 mg，0.71 mmol，0.1 當量）置於 20 mL 壓力槽反應器中。向上述中引入 CO（g）（30 atm）。在油浴中在 90℃下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:2）純化殘餘物得到呈黃色油狀之標題化合物（1.7 g，78%產率）。

MS: (ES, *m/z*): 300 $[M+H]^+$。

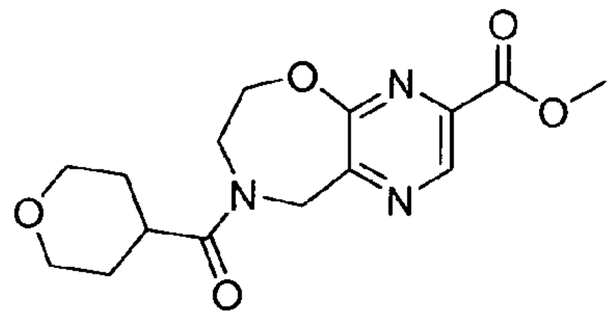
步驟 4：6,7,8,9-四氫吡嗪并[2,3-f][1,4]噁氮呼-3-甲酸甲酯

甲酯



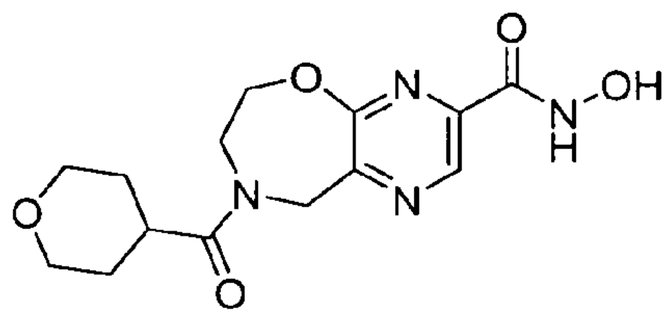
[0389] 將含 8-苯甲基-6,7,8,9-四氫吡嗪并[2,3-f][1,4]噁氮呼-3-甲酸甲酯（800 mg，2.67 mmol，1 當量）之 1,2-二氯乙烷（30 mL）置於用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 250 mL 3 頸圓底燒瓶中。此隨後為在 0℃下歷經 10 min 緩慢添加氯(1-氯乙氧基)甲酮（800 mg，5.60 mmol，2.09 當量）。在油浴中在 80℃下攪拌所得溶液 4 h。在真空下濃縮混合物。隨後向此中添加 MeOH（50 mL）。在油浴中在 80℃下攪拌所得溶液 1 h。藉由過濾收集固體。藉由自 MeOH 再結晶來純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物（500 mg，89%產率）。MS: (ES, *m/z*): 210 $[M+H]^+$。

步驟 5：8-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-6,7,8,9-四氫吡嗪并[2,3-f][1,4]噁氮呼-3-甲酸甲酯



[0390] 將 6,7,8,9-四氫吡嗪并[2,3-f][1,4]噁氮呼-3-甲酸甲酯（100 mg，0.48 mmol，1 當量）、Et_3N（144.8 mg，1.43 mmol，2.98 當量）、CH_2Cl_2（2 mL）置於 8 mL 瓶中。在攪拌下在 0℃下向此中逐滴添加噁烷-4-羰基氯（141.6 mg）。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。在真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠層析法（EtOAc/石油醚，1:3）純化殘餘物得到呈綠色固體之標題化合物（80 mg，52%產率）。MS: (ES, *m/z*): 322 $[M+H]^+$。

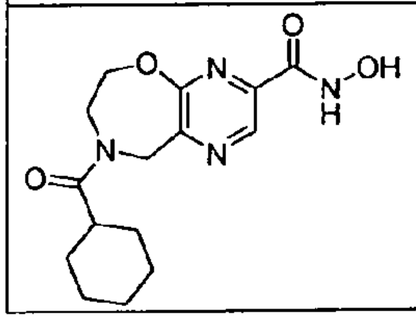
步驟 6：N-羥基-8-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-6,7,8,9-四氫吡嗪并[2,3-f][1,4]噁氮呼-3-甲醯胺



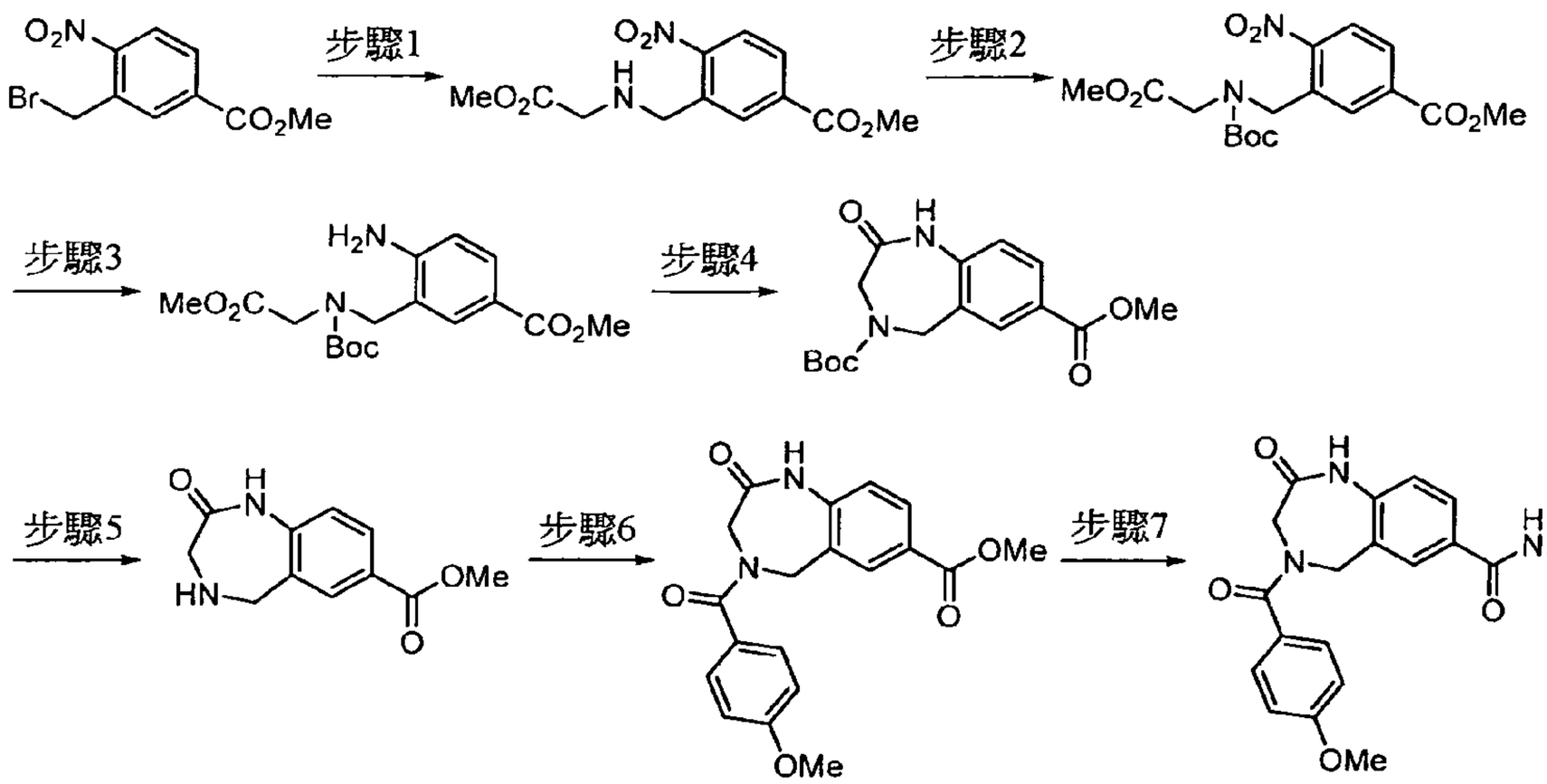
[0391] 將 8-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-6,7,8,9-四氫吡嗪并[2,3-f][1,4]噁氮呼-3-甲酸甲酯（80 mg，0.25 mmol，1 當量）、THF/MeOH（4:1，1.5 mL）、NH_2OH（於水中 50%，1.97 g，29.85 mmol，120 當量）、1 N NaOH 水溶液（0.50 mL，0.50 mmol，2 當量）置於 8 mL 瓶中。在室

溫下攪拌所得溶液 1 h。在 0℃下用 6 N HCl 將溶液之 pH 值調節至 6。藉由製備型 HPLC（管柱：Xbridge Prep C18 OBD，5 μm，19 × 50 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸；移動相 B：MeCN；流動速率：0.7 mL/min；梯度：5% B 至 20% B，在 7 min 內；偵測器，UV 254、220 nm）純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物（34 mg，38%產率）。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.45 (br s, 1H), 9.19 (br s,1H) ,8.71-8.68 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.63-4.57 (m, 2H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.99-2.82 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 3H), 1.28-1.25 (m, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 323 $[M+H]^+$。

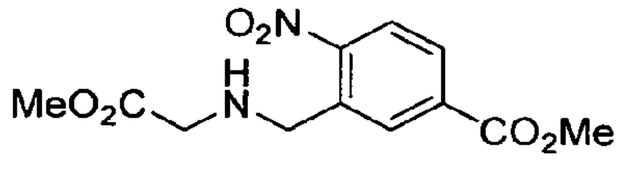
表 33：根據實例 60 之方法製備以下化合物。

結構	**實驗值 M+H**	**^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）**
	(ES, *m/z*): 321 $[M+H]^+$	11.52 (br s, 1H), 8.71-8.67 (d,1H), 4.97 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.63-4.56 (m, 2H), 3.99-3.89 (m, 2H), 2.66-2.62 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 4H), 1.35-1.11 (m, 6H)

實例 61-製備 N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲醯基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺



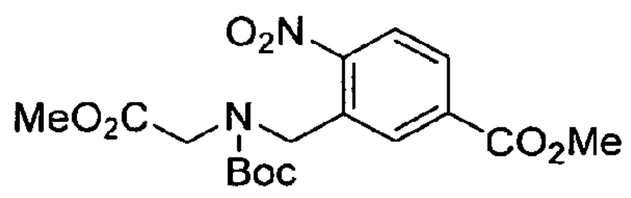
步驟 1：3-(((2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯



[0392] 將 2-胺基乙酸甲酯（12 g，135 mmol，1.5 當量）、3-(溴甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯（12 g，26 mmol，1 當量）、DIEA（32 mL，3 當量）及 DMF（120 mL）置於已用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 250 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 12 h。隨後藉由添加水淬滅反應物。用 EtOAc（3 × 100 mL）萃取所得溶液，且用鹽水（100 mL）洗滌合併之有機層。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機混合物，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（梯度 1:10 至 1:1 EtOAc/己烷）純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題

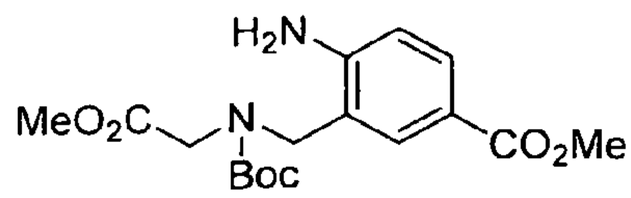
化合物（4.9 g，66%產率）。MS: (ES, *m/z*): 283 $[M+H]^+$。

步驟 2：3-(((第三丁氧基羰基)(2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯



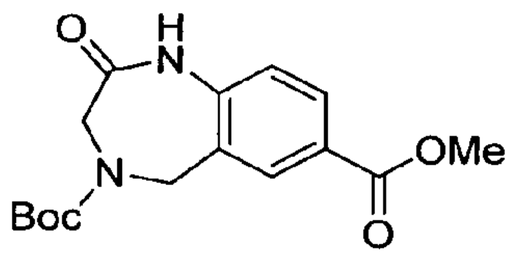
[0393] 將3-(((2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯（4.7 g，16.8 mmol，1當量）、CH_2Cl_2（100 mL）、二碳酸二第三丁酯（4.4 g，20.2 mmol，1.2當量）及4-二甲胺基吡啶（82 mg，0.67 mmol，0.04當量）置於100 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液4 h。在真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠層析法（梯度1:10至1:1 EtOAc/石油醚）純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物（2.8 g，44%產率）。MS: (ES, *m/z*): 283 $[M-Boc+H]^+$。

步驟 3：4-胺基-3-(((第三丁氧基羰基)(2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0394] 將 3-(((第三丁氧基羰基)(2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯（2.8 g，7.3 mmol，1當量）、MeOH（30 mL）及鈀/碳（280 mg）置於 100 mL 圓底燒瓶中。在室溫下在 H_2 氣囊下攪拌所得溶液 18 h。過濾出固體，且在減壓下濃縮濾液，得到呈棕色油狀之標題化合物（1.9 g，74%產率）。MS: (ES, *m/z*): 253 [M-Boc+H]$^+$。

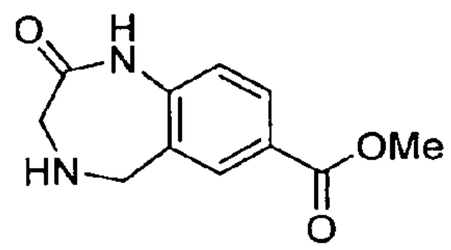
步驟 4：2-側氧基-1,2,3,5-四氫-4H-苯并[e][1,4]二氮呼-4,7-二甲酸 4-(第三丁酯)7-甲酯



[0395] 將 4-胺基-3-(((第三丁氧基羰基)(2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯（1.9 g，7.5 mmol，1當量）、THF（100 mL）及氫化鈉（239 mg，10 mmol，1.3 當量）置於已用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 250 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 4 h。將反應混合物傾入水/冰中，且用 EtOAc（3 × 150 mL）萃取。用鹽水（100 mL）洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。使粗產物自乙醚再結晶，得到呈白色固體之標題化合物（0.5 g，21%產率）。^{1}H-NMR (400

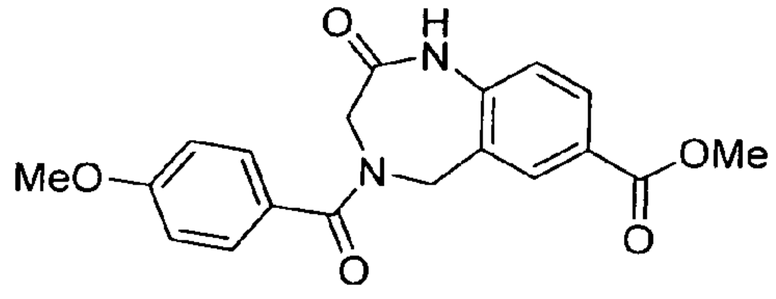
MHz, $CDCl_3$) δ(ppm): 10.34-10.41 (m, 1H), 7.76-7.79 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 1H), 4.27-4.53 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.20 (s, 6H)。

步驟 5：2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呯-7-甲酸甲酯



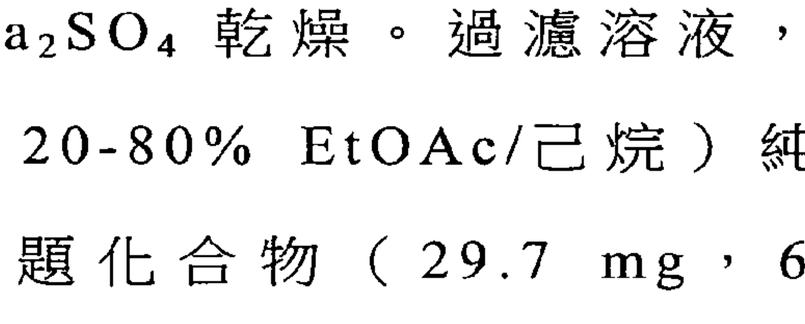
[0396] 將 2-側氧基-1,2,3,5-四氫-4H-苯并[e][1,4]二氮呯-4,7-二甲酸 4-(第三丁酯)7-甲酯（12 g，37 mmol，1當量）及含 4 N HCl 之二噁烷（360 mL）置於已用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 500 mL 圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液 6 h。在真空下濃縮所得混合物，且用乙醚（300 mL）洗滌，得到呈白色固體之呈 HCl 鹽形式之標題化合物（9.5 g，99%產率）。MS: (ES, *m/z*): 221 $[M+H]^+$。

步驟 6：4-(4-甲氧基苯甲醯基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呯-7-甲酸甲酯



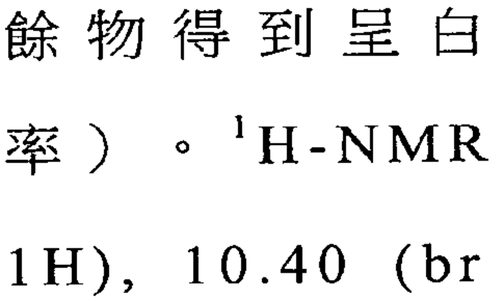
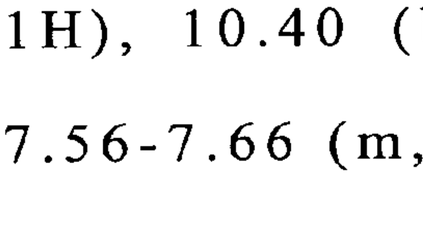
[0397] 向 4-甲氧基苯甲酸（20 mg，0.136 mmol，1 當量）於 1,2-二氯乙烷（1.4 mL）中之溶液中添加 DMC（27.7 mg，0.164 mmol，1.2 當量）、DIEA（60 μL，0.341 mmol，2.5 當量）及 2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲酸甲酯鹽酸鹽（35 mg，0.136 mmol，1 當量）。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物分配於 CH_2Cl_2 與水之間。分離各層。用鹽水洗滌有機層，且經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾溶液，且濃縮。藉由矽膠層析法（梯度 20-80% EtOAc/己烷）純化粗物質，得到呈白色固體之標題化合物（29.7 mg，62%產率）。MS: (ES, *m/z*): 355 $[M+H]^+$。

步驟 7：N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲醯基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺

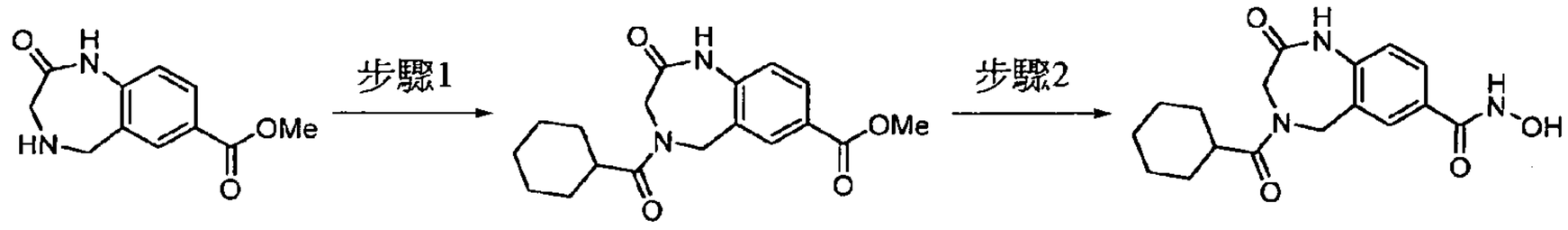


[0398] 向 4-(4-甲氧基苯甲醯基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呯-7-甲酸甲酯（29 mg，0.082 mmol，1 當量）於 MeOH/THF（1:4，1.6 mL）中之溶液中添加 NH_2OH（於 H_2O 中 50%，200 μL，3.27 mmol，40 當量）及 2 N NaOH 水溶液（82 μL，0.164 mmol，2 當量）。在室溫下攪拌反應物隔夜。添加額外 NH_2OH（於 H_2O 中 50%，90 μL）及 2 N NaOH 水溶液（90 μL）且在 30℃ 下攪拌反應物 2 天。用 2 N HCl 酸化反應物。濃縮混合物且藉由製備型 HPLC（管柱 XBridge RP C18 OBD，5 μM，19 × 50 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸；移動相 B：MeCN/0.1%甲酸；流動速率：20 mL/min；梯度：5% B 至 70% B，在 7 min 內；偵測器：UV 254、220 nm）純化殘餘物得到呈白色固體之標題化合物（4.9 mg，17%產率）。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.10 (br s, 1H), 10.40 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.56-7.66 (m, 1H), 7.31 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.28 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 356 $[M+H]^+$。

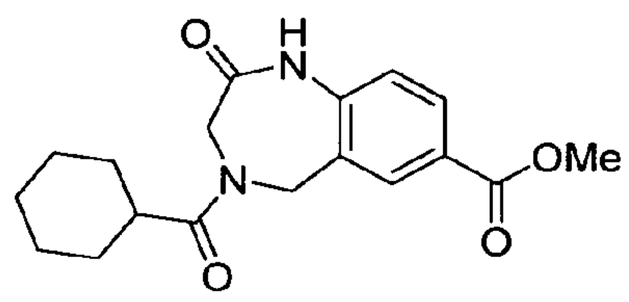
表 34：根據實例 61 之方法製備以下化合物。

結構	**實驗值 M+H**	**^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ（ppm）**
	(ES, *m/z*): 370 $[M+H]^+$	11.15 (br s, 1H), 10.26 (br s, 1H), 9 (br s, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.51-7.65 (m, 1H), 6.94-7.14 (m, 3H), 6.72-6.79 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.58-3.64 (m, 2H)
	(ES, *m/z*): 318 $[M+H]^+$	

實例 62-製備 4-環己羰基-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呯-7-甲醯胺

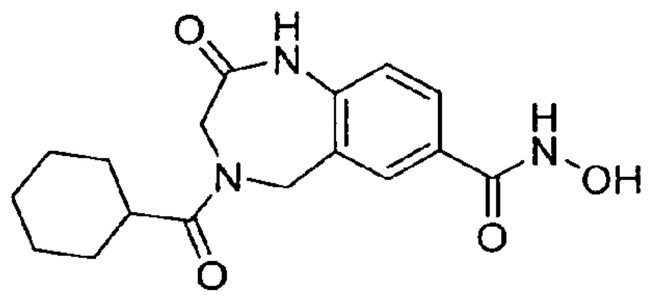


步驟 1：4-(環己羰基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呯-7-甲酸甲酯



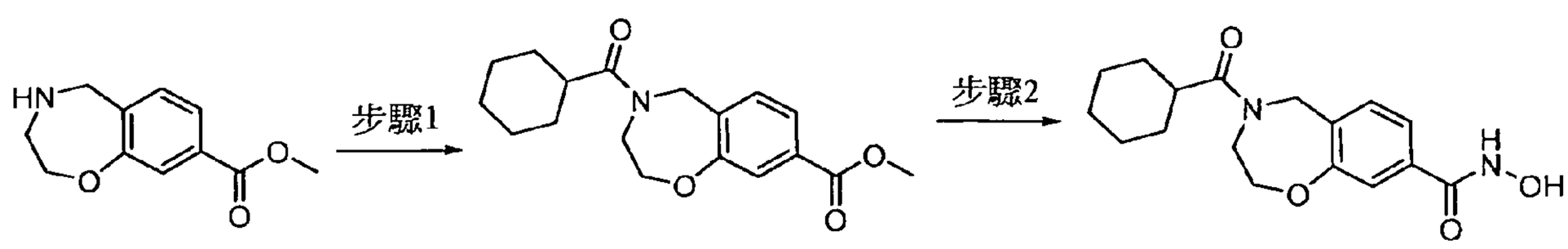
[0399] 向 2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呯-7-甲酸甲酯（62.5 mg，0.284 mmol，1 當量）於DMF（1.5 mL）中之溶液中添加環己甲酸（38.2 mg，0.298 mmol，1.05 當量）、DIEA（149 μL，0.851 mmol，3 當量）及 HBTU（124 mg，0.326 mmol，1.1 當量）。在室溫下攪拌反應混合物 3 h。添加水且藉由過濾收集形成之沈澱得到標題化合物（94 mg），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 331 $[M+H]^+$。

步驟 2：4-環己羰基-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呯-7-甲醯胺

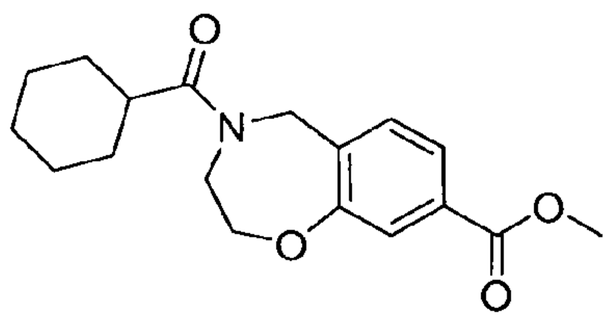


[0400] 向 4-(環己羰基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呯-7-甲酸甲酯（94 mg，0.285 mmol）於 MeOH（750 μL）及 THF（3 mL）中之溶液中添加 NH_2OH（於 H_2O 中 50%，1.48 mL，24.2 mmol，85 當量）及 2 N NaOH 水溶液（285 μL，0.569 mmol，2 當量）。在室溫下攪拌反應物 2 h 且藉由製備型 HPLC（管柱 XBridge RP C18 OBD，5 μM，19 × 50 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸；移動相 B：MeCN/0.1%甲酸；流動速率：20 mL/min；梯度：2% B 至 50% B，在 7 min 內；偵測器：UV 254、220 nm）直接純化得到標題化合物（1.7 mg，2%產率，歷經 2 個步驟）。MS: (ES, *m/z*): 332 $[M+H]^+$。

實例 63-製備 4-(環己羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲醯胺

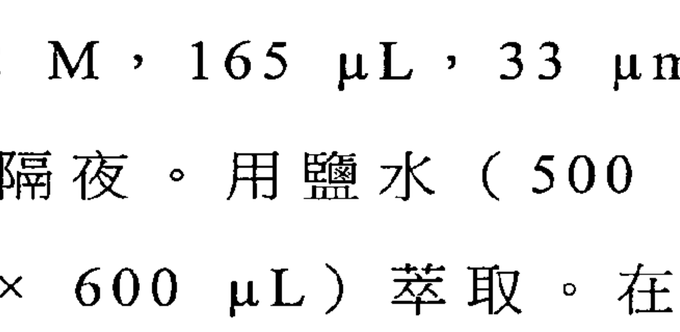


步驟 1：4-(環己羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0401] 向 2 mL 反應瓶中裝入 2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（於 1,2-二氯乙烷中 0.2 M，150 μL，30 μmol）及環己甲酸（於 N,N-二甲基乙醯胺/10% Et_3N 中 0.2 M，165 μL，33 μmol）。添加 DMC（於 1,2-二氯乙烷中 0.2 M，165 μL，33 μmol）之溶液且密封瓶且在室溫下震盪隔夜。用鹽水（500 μL）稀釋反應混合物且用 EtOAc（2 × 600 μL）萃取。在減壓下蒸發合併之有機層至乾燥。

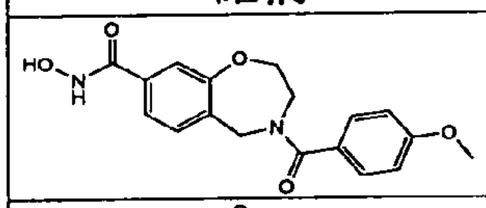
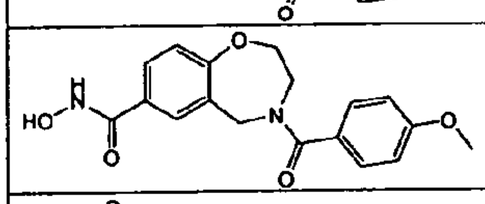
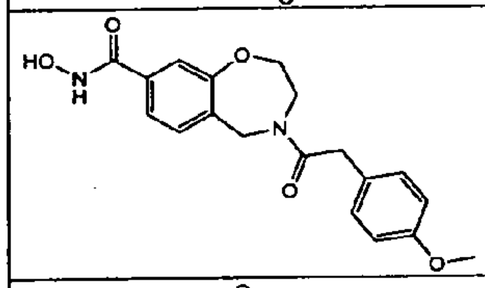
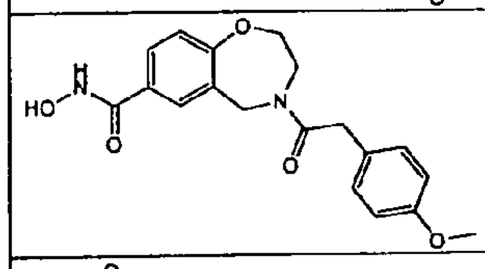
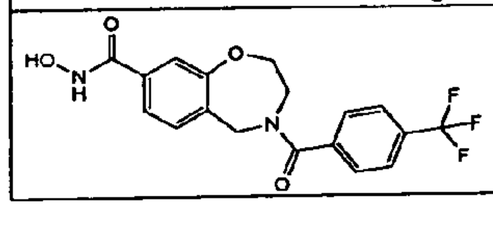
步驟 2：4-(環己羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

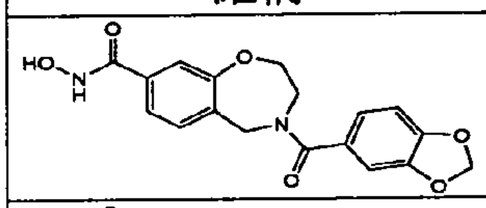
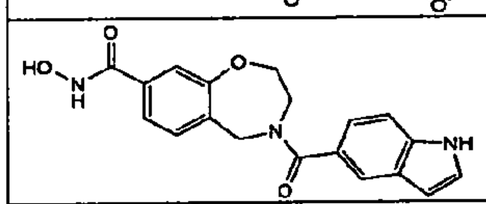
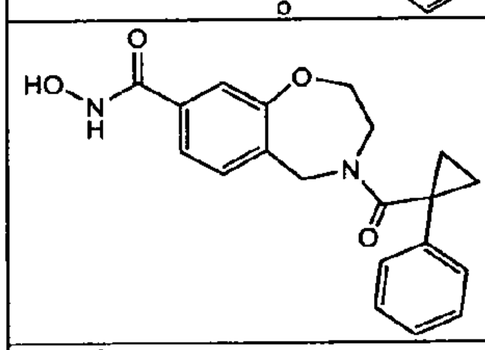
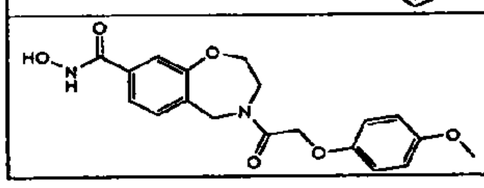


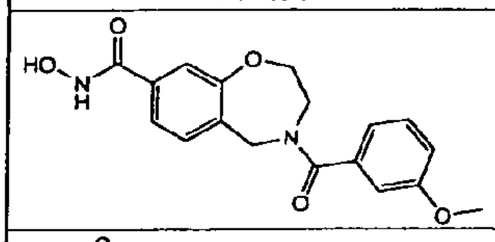
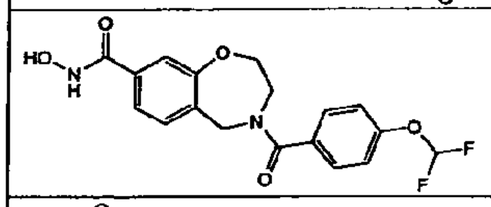
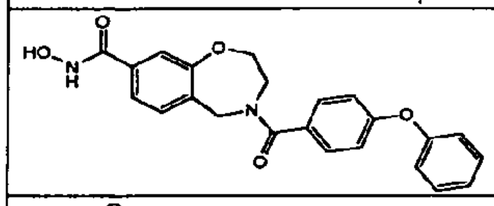
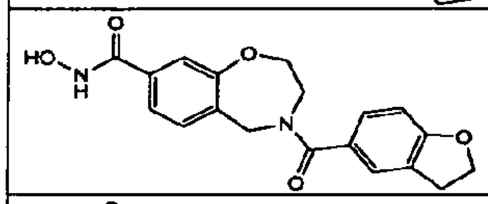
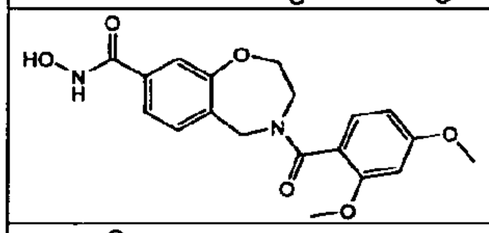
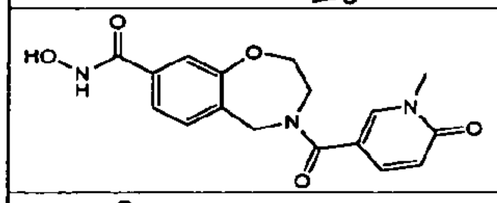
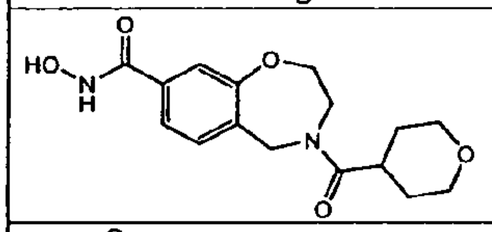
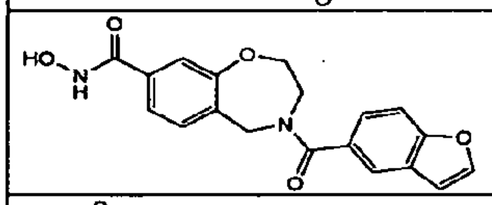
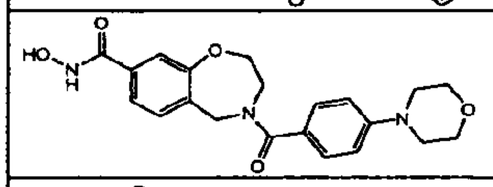
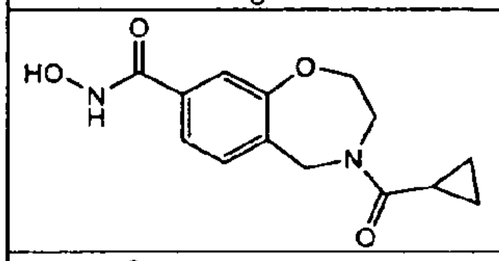
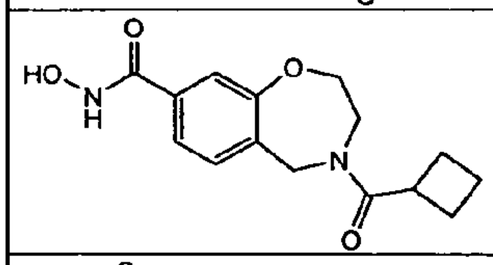
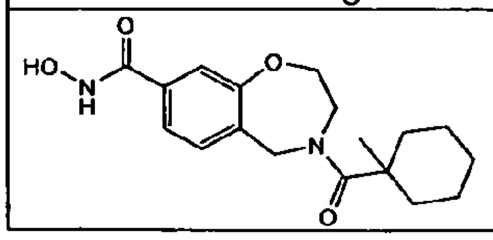
[0402] 向 4-(環己羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮

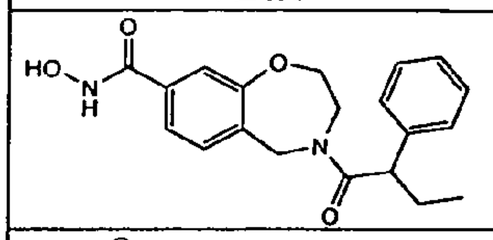
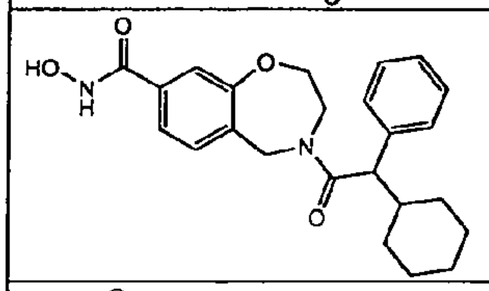
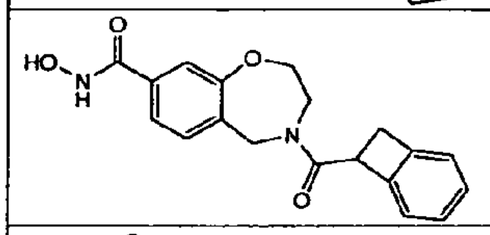
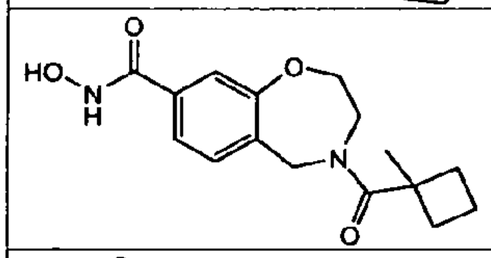
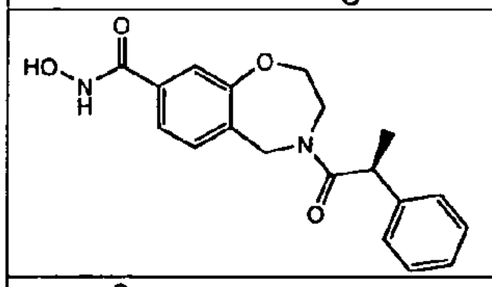
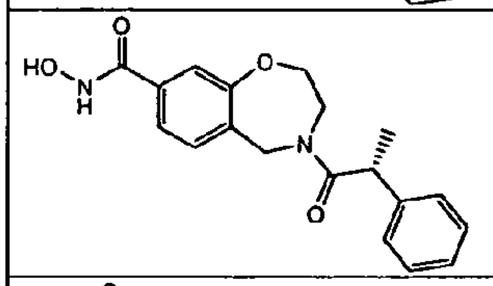
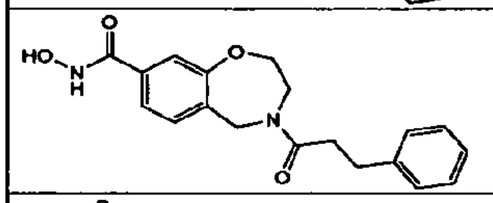
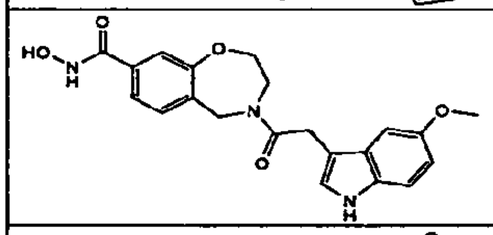
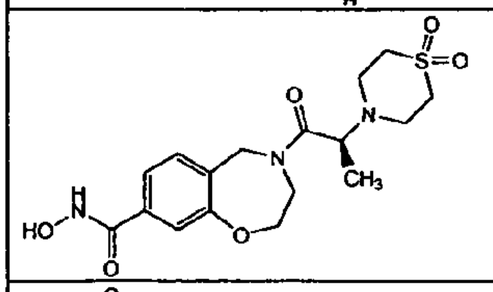
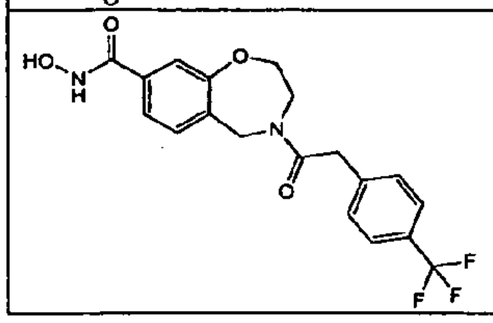
呼-8-甲酸甲酯之瓶中添加 THF/MeOH（3:1，180 μL）之混合溶劑且在 50℃下震盪其 15 min 以使殘餘物溶解。添加 NH_2OH（於水中 50%，125 μL）隨後添加 1 N NaOH 水溶液（85 μL）且密封瓶且在室溫下震盪隔夜。在減壓下蒸發溶劑且使殘餘物溶解於 DMSO（500 μL）中，隨後藉由 HPLC 純化產生標題化合物（1.9 mg，30%產率）。MS: (ES, *m/z*): 319 $[M+H]^+$。

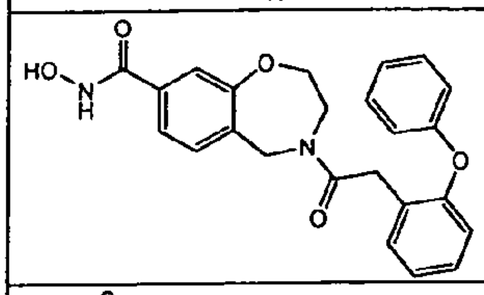
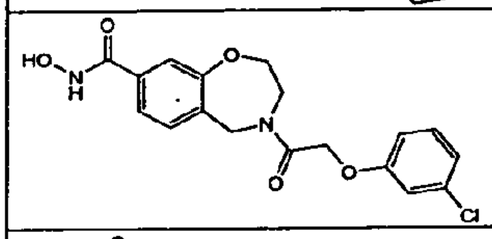
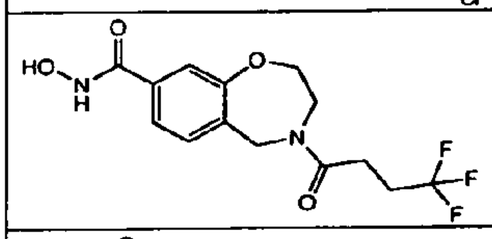
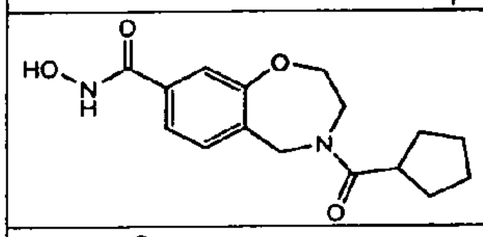
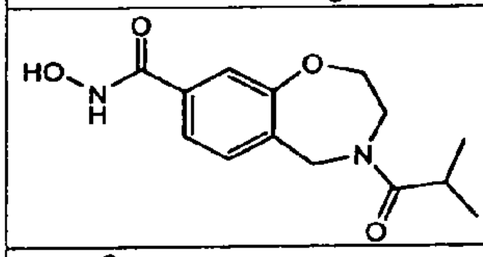
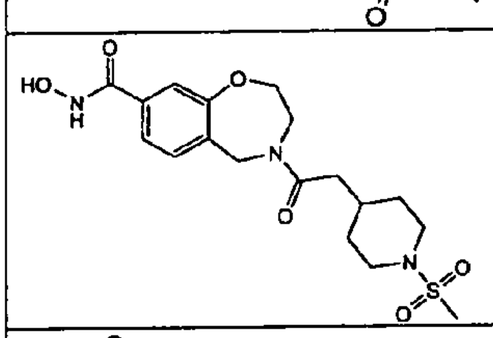
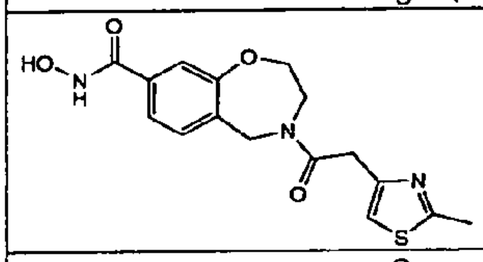
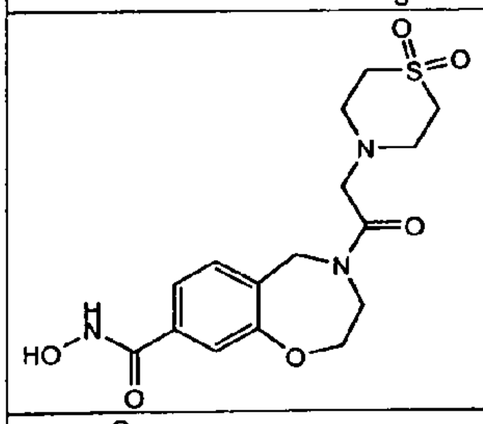
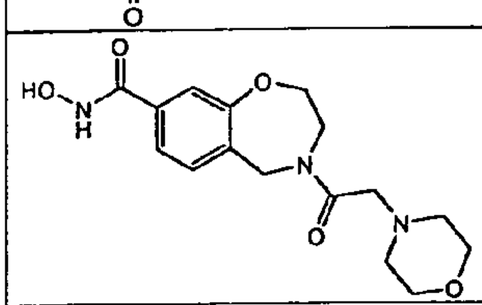
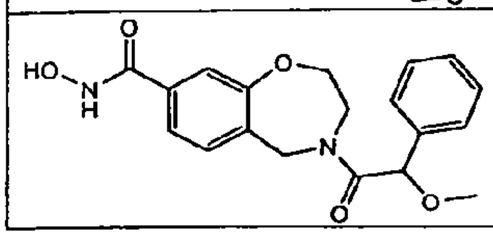
表35：藉由實例63之平行合成方法製備以下化合物。

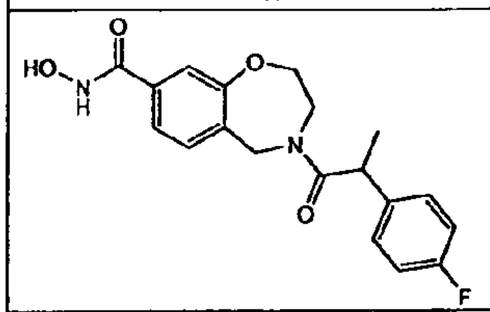
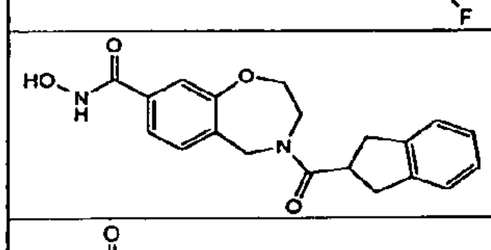
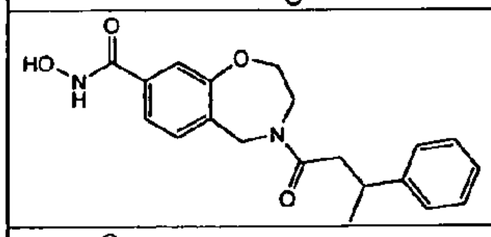
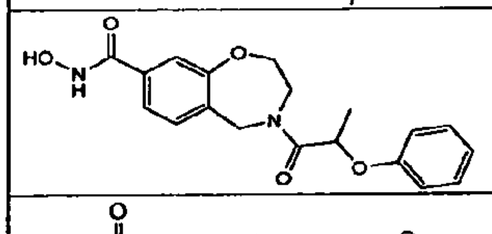
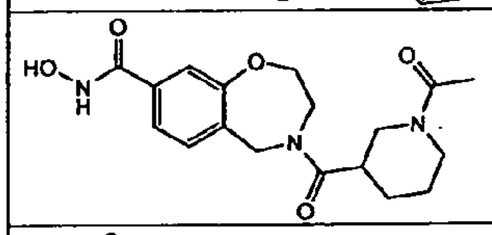
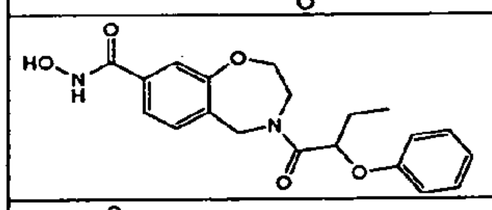
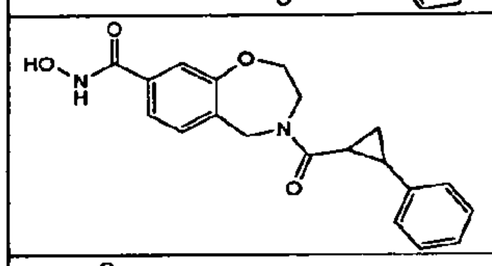
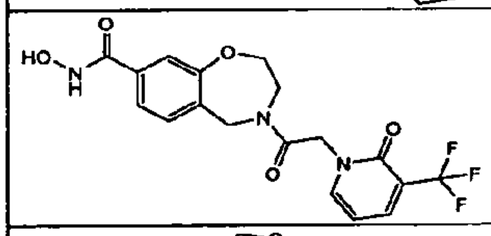
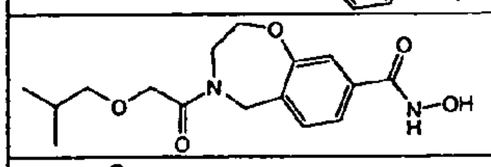
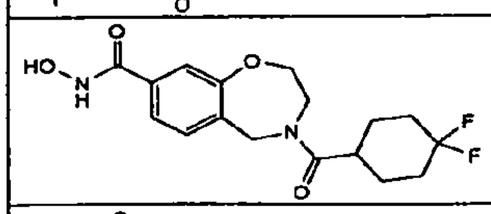
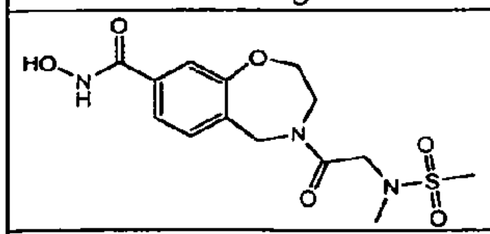
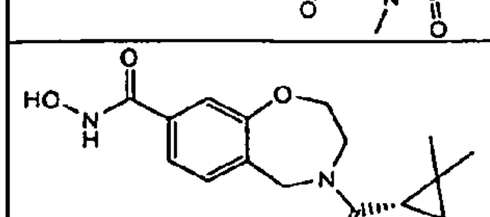
結構	實驗值 M+H（ES）
	343
	343
	357
	357
	381

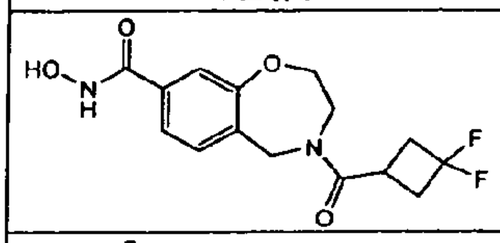
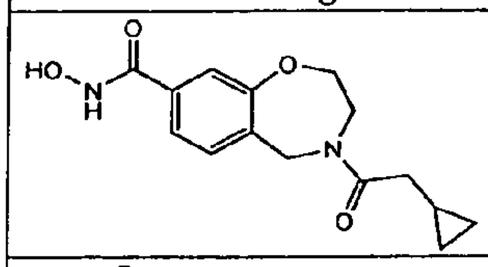
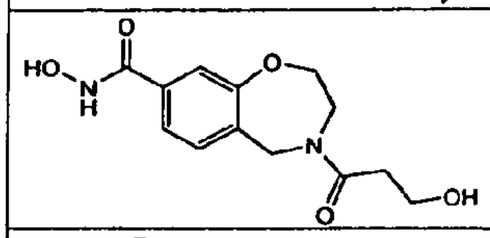
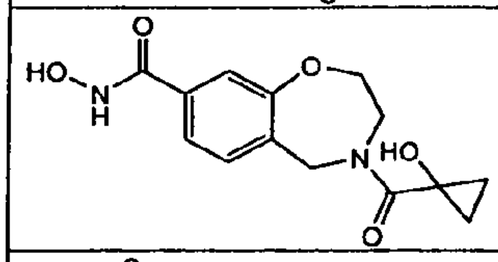
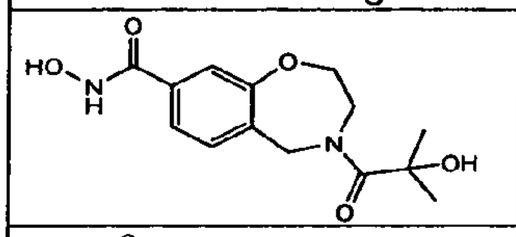
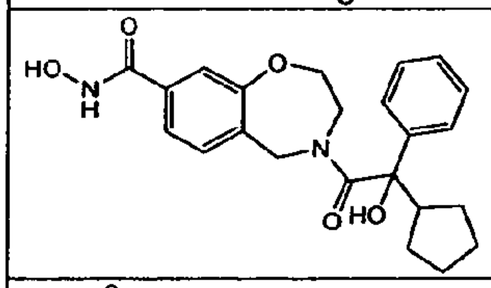
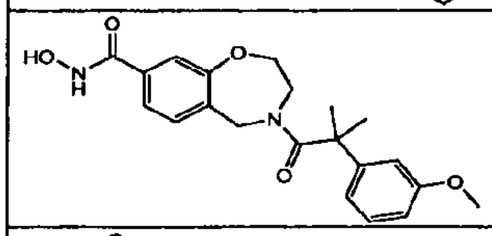
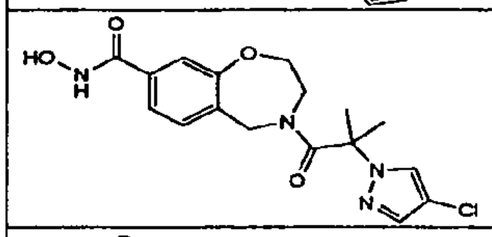
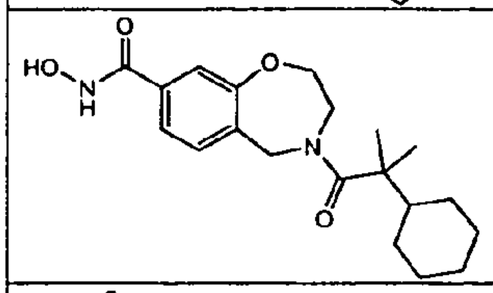
結構	實驗值 M+H（ES）
	357
	352
	353
	373

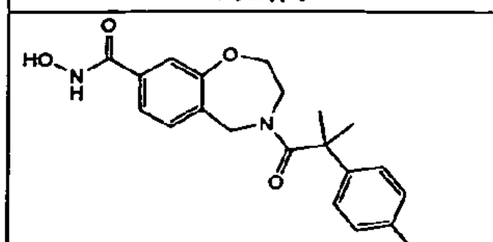
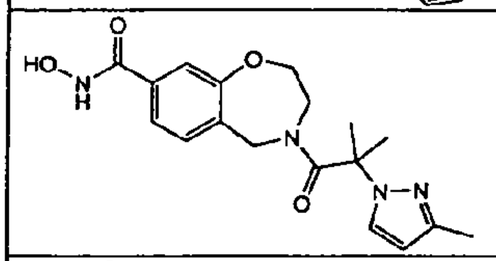
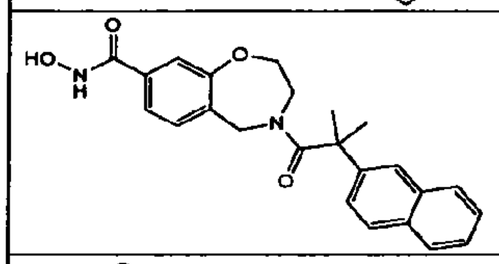
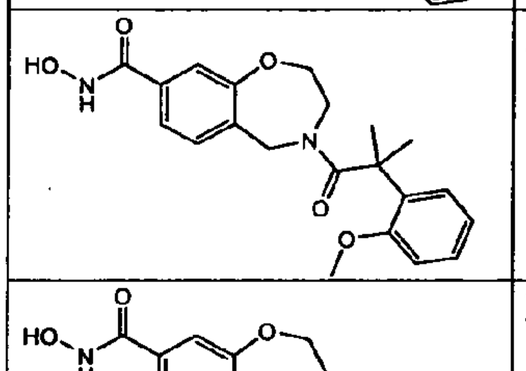
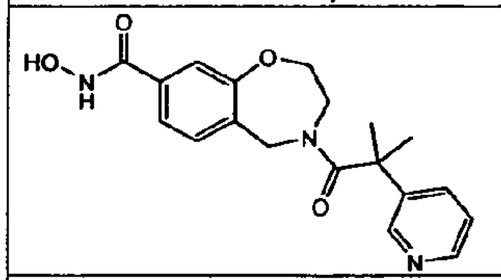
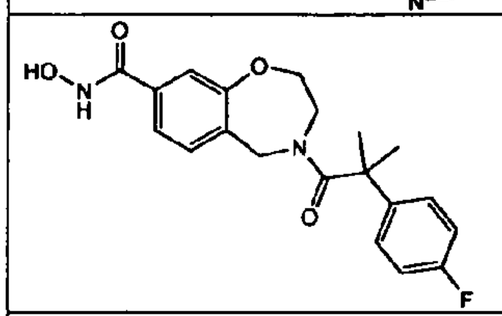
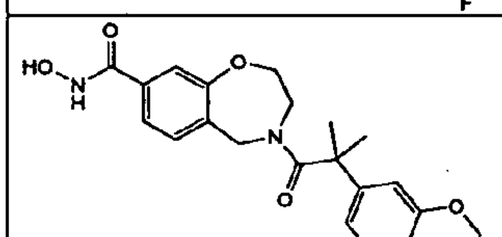
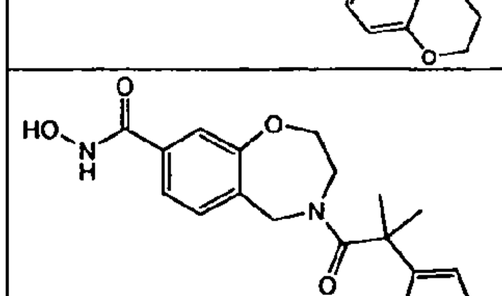
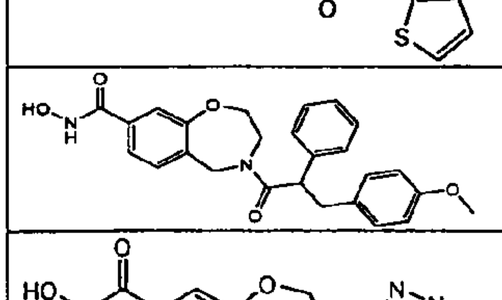
結構	實驗值 M+H（ES）
	343
	379
	405
	355
	373
	344
	321
	353
	398
	277
	291
	333

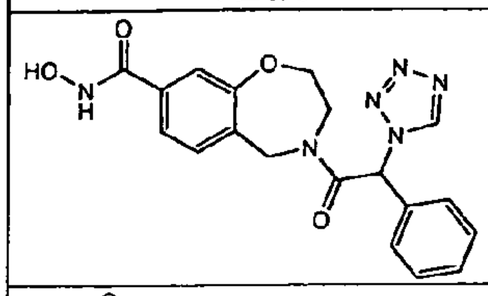
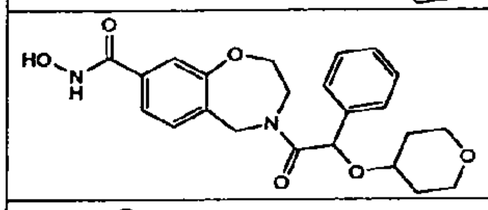
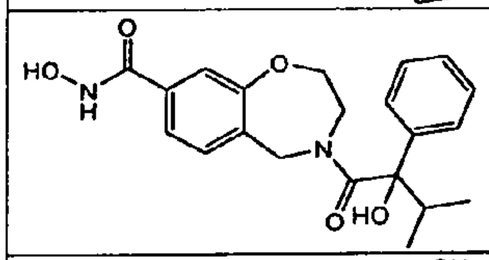
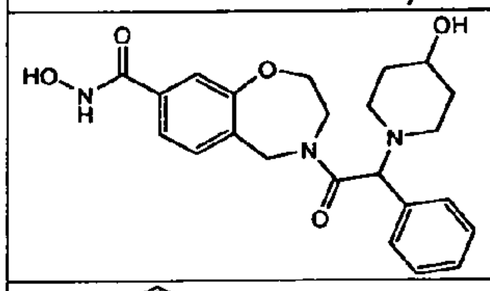
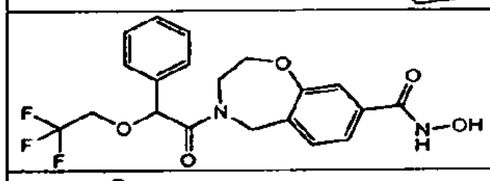
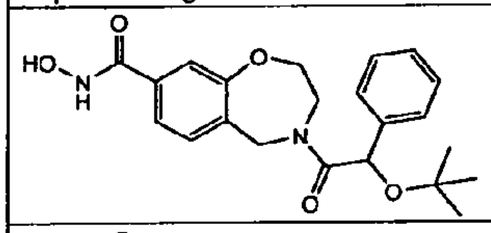
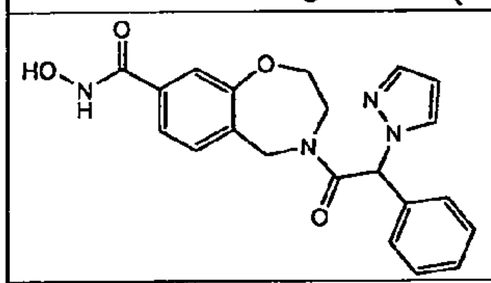
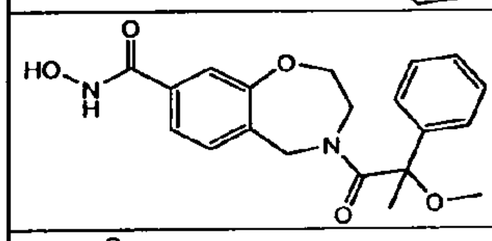
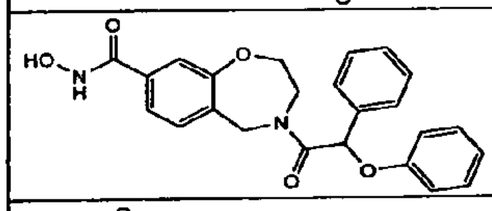
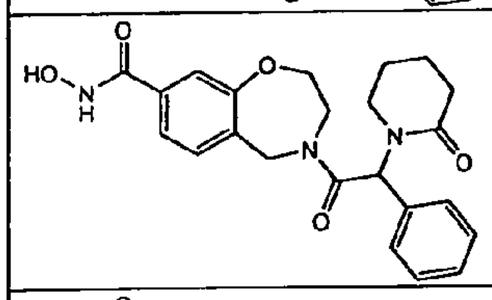
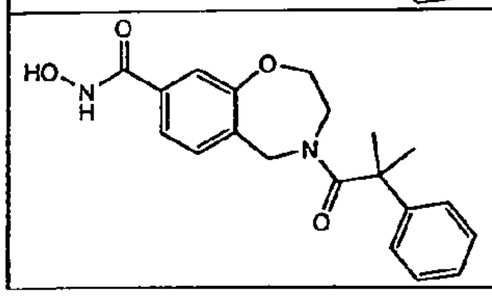
結構	實驗值 M+H（ES）
	355
	409
	339
	305
	341
	341
	341
	396
	398
	395

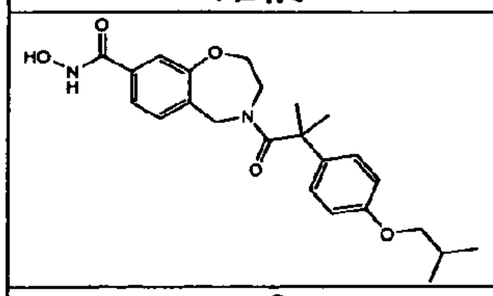
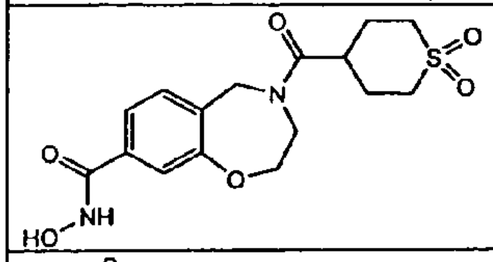
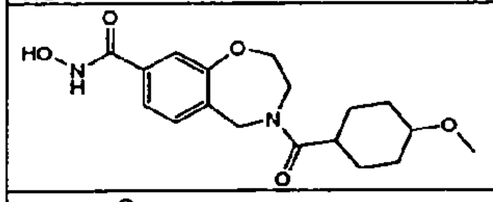
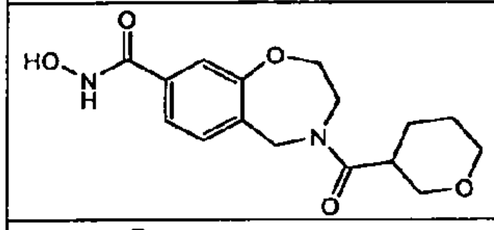
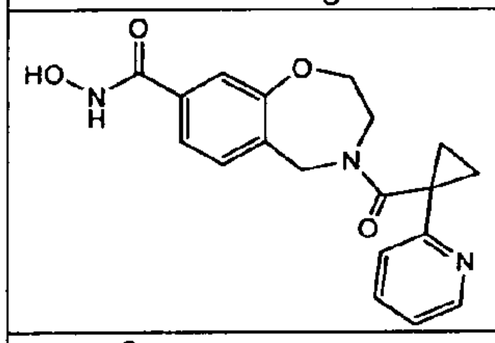
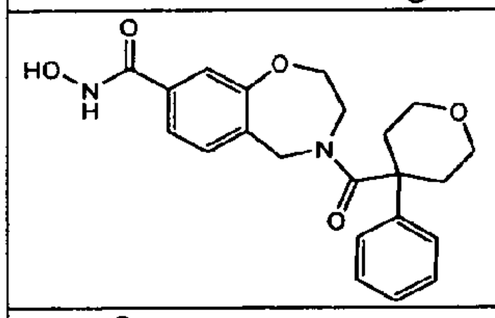
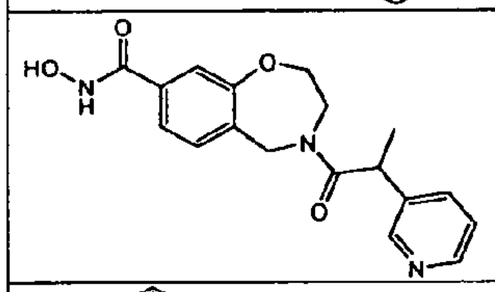
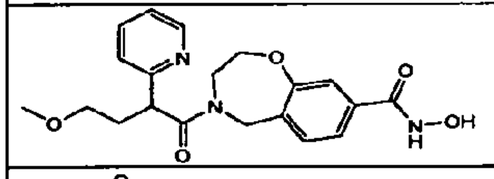
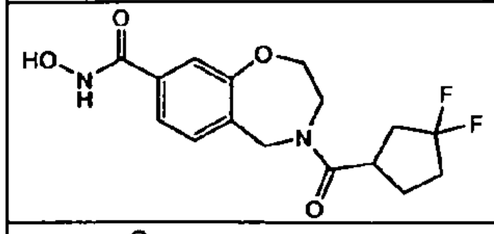
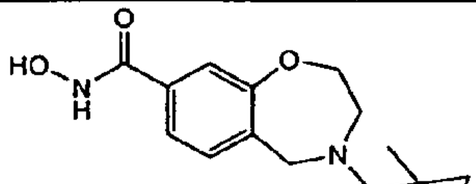
結構	實驗值 M+H（ES）
	419
	377
	333
	305
	279
	412
	348
	384
	336
	357

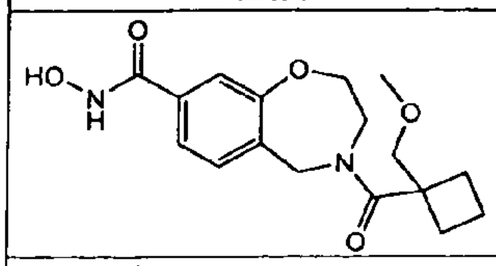
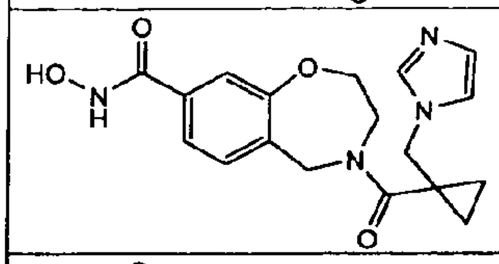
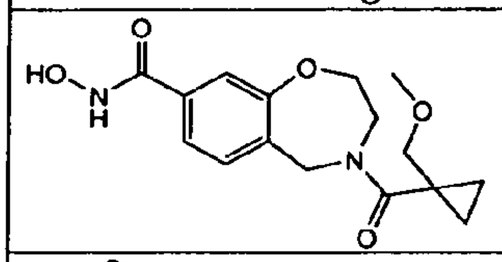
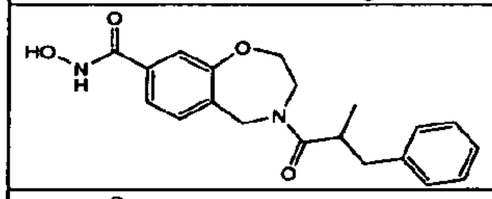
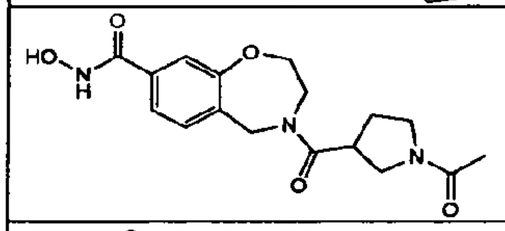
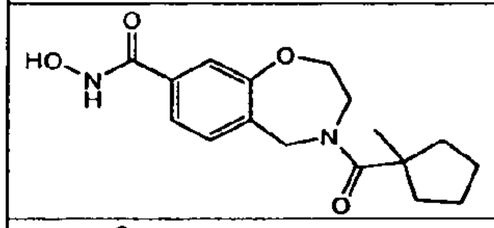
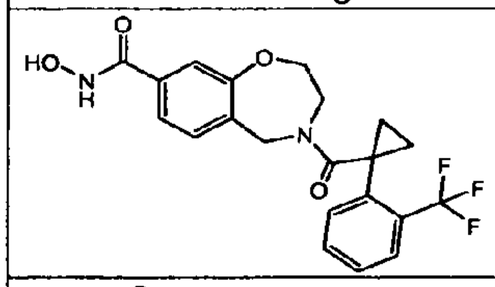
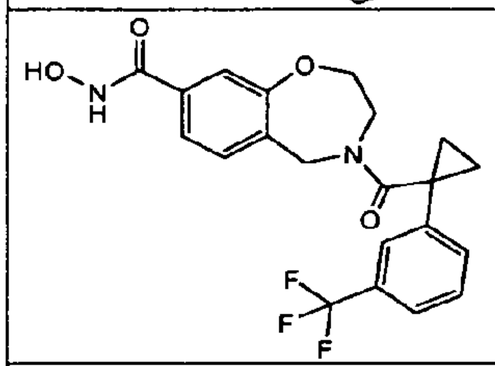
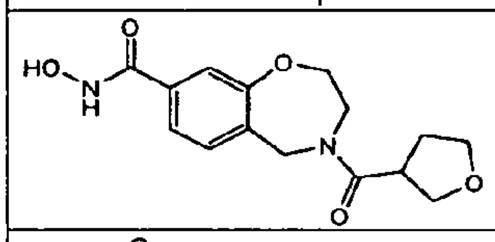
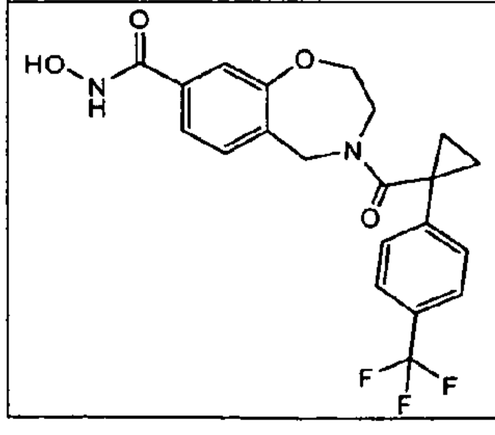
結構	實驗值 M+H（ES）
	359
	353
	355
	357
	362
	370
	353
	412
	323
	355
	358
	305

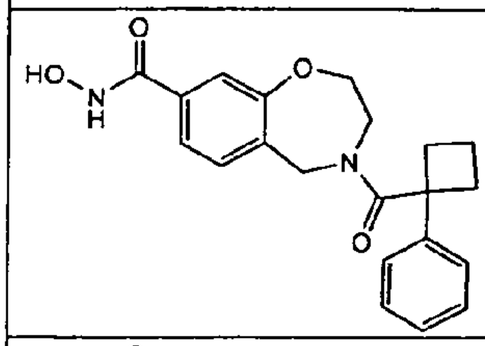
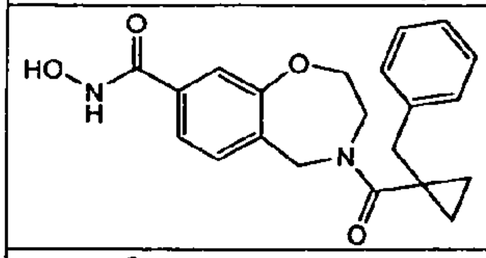
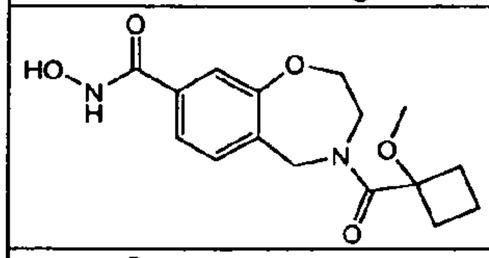
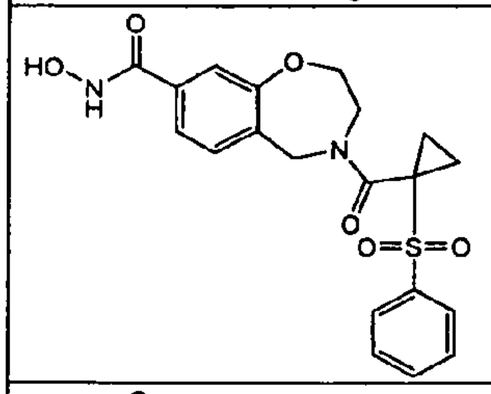
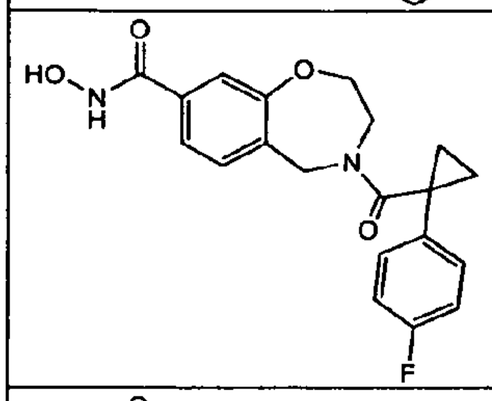
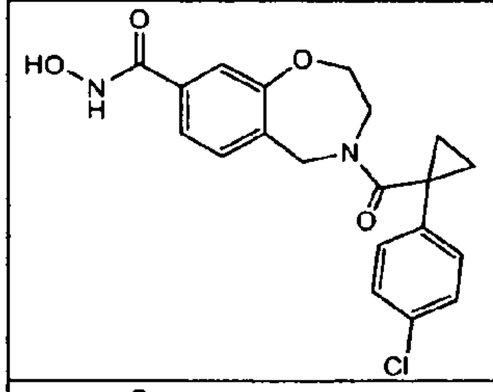
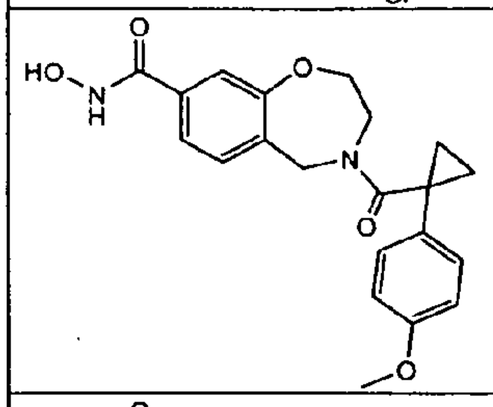
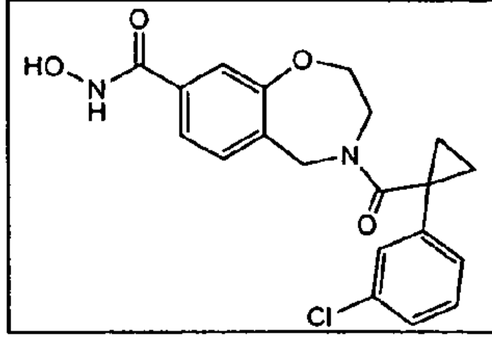
結構	實驗值 M+H（ES）
	327
	291
	281
	293
	295
	411
	385
	379
	361
	415

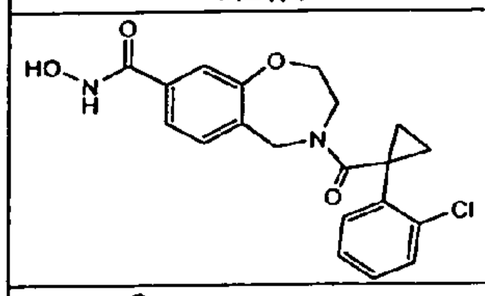
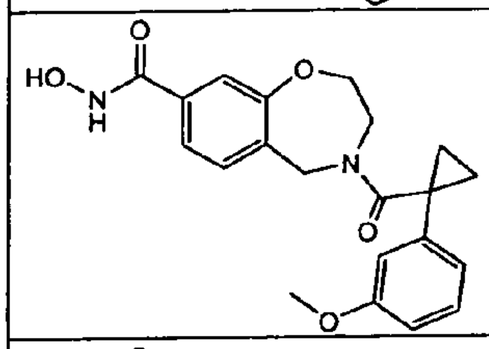
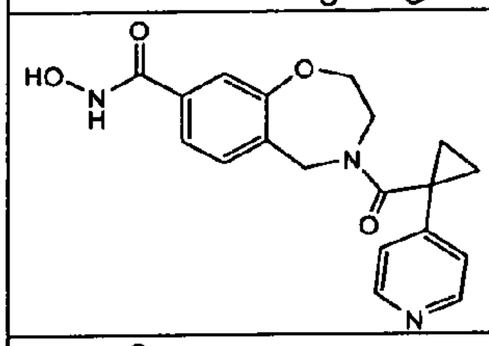
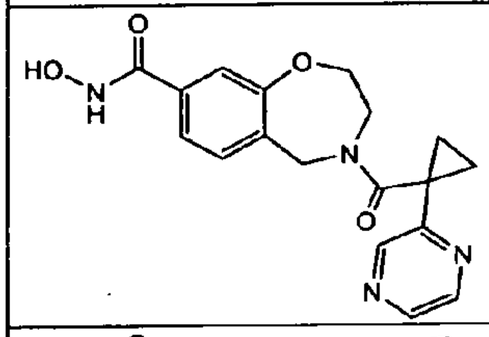
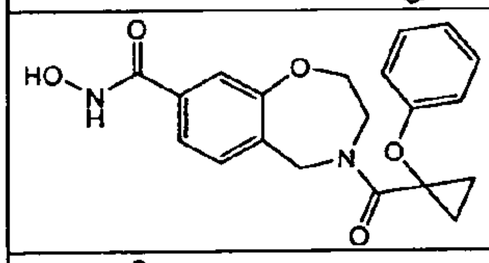
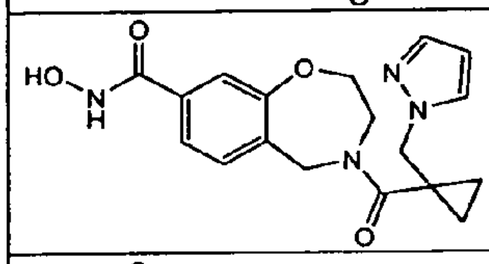
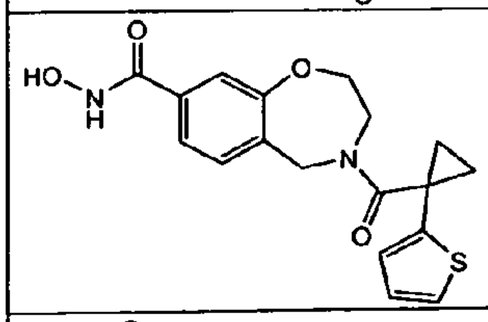
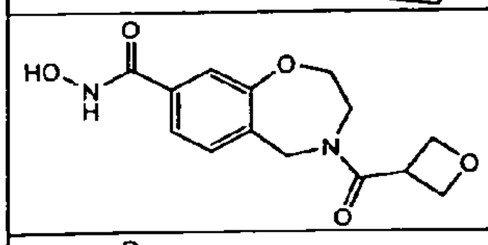
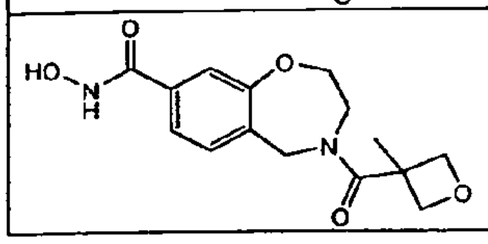
結構	實驗值 M+H（ES）
	431
	359
	405
	385
	356
	373
	413
	361
	447
	409

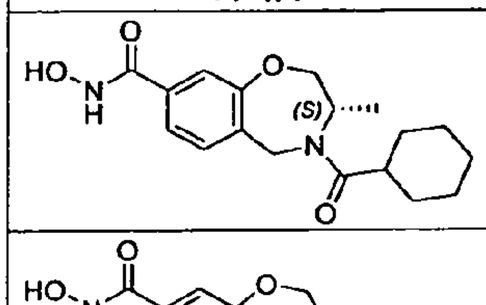
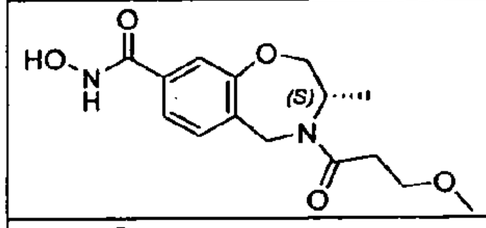
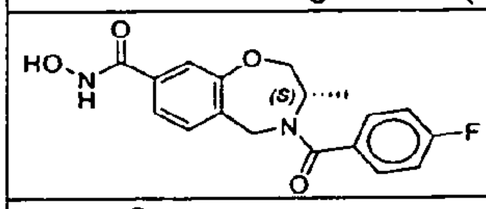
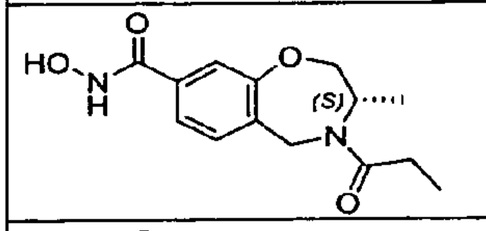
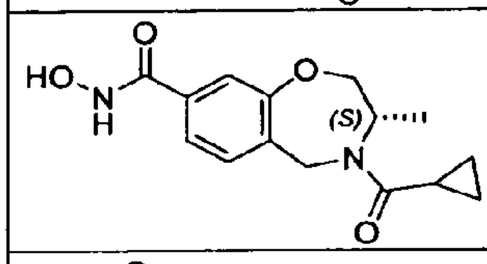
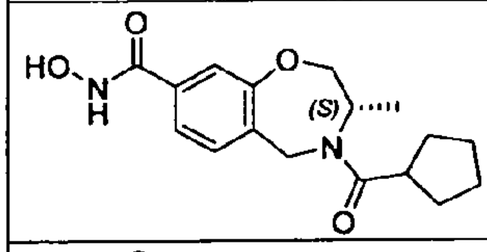
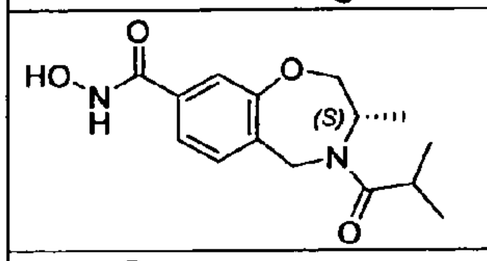
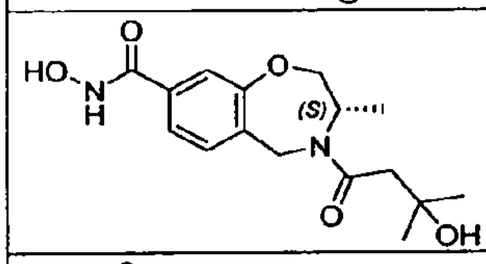
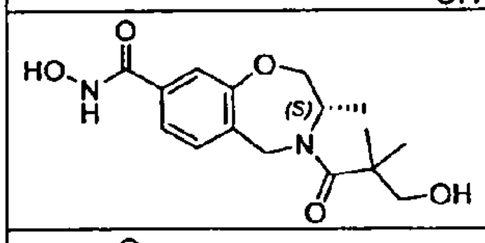
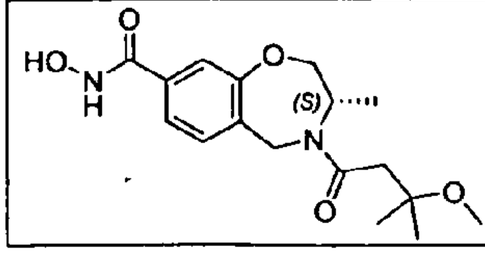
結構	實驗值 M+H（ES）
	395
	427
	385
	426
	425
	399
	393
	371
	419
	424
	355

結構	實驗值 M+H（ES）
	427
	369
	349
	321
	354
	397
	342
	386
	341
	291

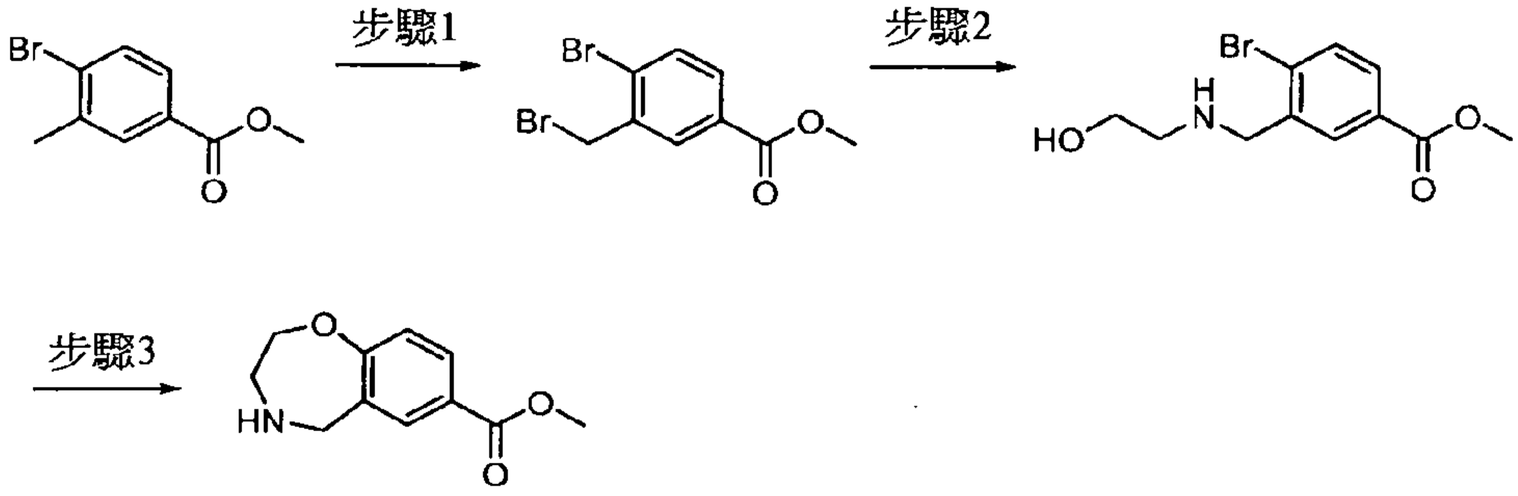
結構	實驗值 M+H（ES）
	335
	357
	321
	355
	348
	319
	421
	421
	307
	421

結構	實驗值 M+H（ES）
	367
	367
	321
	417
	371
	387
	383
	387

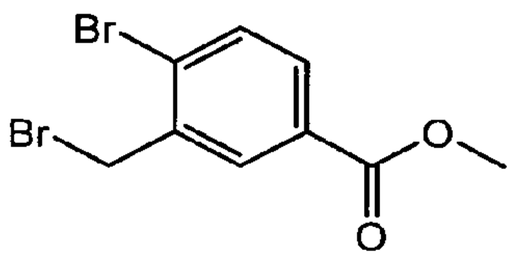
結構	實驗值 M+H（ES）
	387
	383
	354
	355
	369
	357
	359
	293
	307

結構	實驗值 M+H（ES）
	333
	309
	345
	279
	291
	319
	293
	323
	323
	337

實例 64-製備 2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲酸甲酯



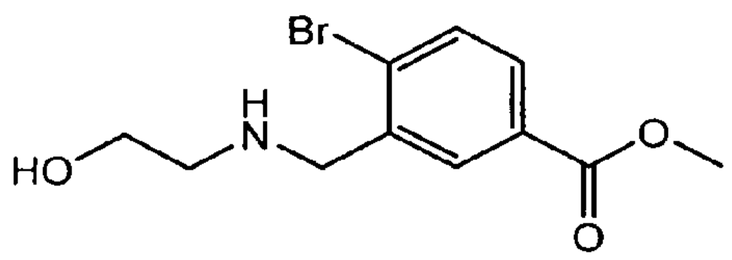
步驟 1：4-溴-3-(溴甲基)苯甲酸甲酯



[0403] 在 250 mL 3 三頸圓底燒瓶中向四氯化碳（80 mL）中添加 4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯（11.4 g，0.05 mol）。向所得溶液中依次及一次性添加 N-溴代丁二醯亞胺（9.3 g，0.053mol）及過氧化二苯甲醯（0.6 g，5 mol%）。隨後加熱所得懸浮液至回流持續 4 h。在冷卻至環境溫度後，過濾反應混合物，且用幾份四氯化碳洗滌濾餅。隨後在減壓下移除濾液，且將所得半固體分配於 EtOAc 與½碳酸鈉飽和水溶液之間。用水及鹽水洗滌有機層，且隨後經硫酸鎂乾燥。過濾溶液且在減壓下移除溶劑，得到 15.5 g 灰白色固體，其藉由矽膠層析法（0%至 6% EtOAc/己烷）純化得到標題化合物（9.5 g，61%產

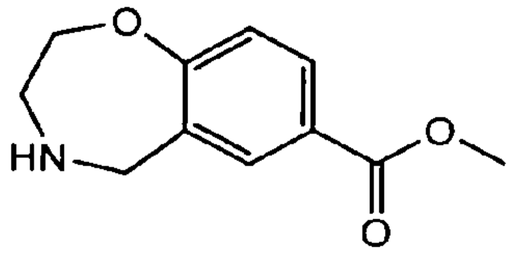
率）。

步驟 2：4-溴-3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0404] 在 500 mL 3 頸圓底燒瓶中向乙腈（80 mL）中添加乙醇胺（7.7 mL，0.125 mol）。向所得澄清溶液中一次性添加粉末狀碳酸鉀（3.5 g，0.025 mol），用更多乙腈（10 mL）洗滌。在冰-丙酮浴中冷卻所得懸浮液。藉助於超音波浴，使 4-溴-3-(溴甲基)苯甲酸甲酯（7.7 g，0.025 mol）溶解於乙腈（100 mL）中，且轉移至加料漏斗。歷經 1 h 將此溶液添加至攪拌懸浮液，期間溫度保持在 0℃以下。在完成添加之後，在冰溫度下攪拌反應混合物 3 h，隨後使其升溫至 10℃。蒸發全部反應混合物，且將所得殘餘物分配於 EtOAc 與水之間。用水洗滌有機層三次，且隨後用鹽水洗滌一次。在經硫酸鎂乾燥及過濾之後，在減壓下移除溶劑，獲得澄清油狀物，其在靜置後固化。將此置於高真空下，獲得標題化合物（5.8 g，80%產率），其不經進一步純化即使用。

步驟 3：2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲酸甲酯



[0405] 將 4-溴-3-(((2-羥乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯（1.0 g，0.0035 mol）、碳酸鉀（1.0 g，0.007 mol）及碘化銅(I)（0.13 g，20 mol%）連同磁性攪拌棒一起置於 80 mL 微波管中。添加預先脫氣之 2-丙醇（25 mL），且在 125℃下加熱所得懸浮液 2.5 h。再重複此製程兩次。合併三種反應物，過濾懸浮液，且用更多 2-丙醇洗滌濾餅。將濾液直接預吸收至矽膠上且其藉由矽膠層析法（0%至 10% EtOH + 5% NH_4OH/CH_2Cl_2）純化得到淺綠色油狀物（1.4 g）。藉由矽膠層析法（60%至 100% EtOAc + 5% Et_3N/己烷）進一步純化此物質，得到呈琥珀色油狀之標題化合物（1.0 g，46%產率）。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm): 7.81 - 7.87 (m, 2 H), 7.00 - 7.06 (m, 1 H), 4.05 - 4.11 (m, 2 H), 3.99 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.20 - 3.26 (m, 2 H)。MS: (APCI, *m/z*): 208 $[M+H]^+$。

實例 65-活體外組蛋白脫乙醯基酶分析

[0406] 使用電泳遷移率變動分析進行酶 HDAC6 分析。全長人類重組 HDAC6 蛋白質表現於桿狀病毒系統中且藉由親和性層析法純化。使酶促反應物以 25 μL 之總體積組裝於 384 孔盤中包含以下之反應緩衝液中：100 mM HEPES，pH 7.5，25 mM KCl，0.1%牛血清白蛋白，0.01%$_5$

Triton X-100，1% DMSO（來自化合物），2 μM 螢光標記之肽基質及酶。以 1 nM 之最終濃度添加酶。使用肽基質 RHKK(Ac)-NH2。在間隔 3×稀釋間隔之 12 個濃度下測試化合物。將陰性對照樣品（在不存在抑制劑下 0%抑制）及陽性對照樣品（100%抑制）一式四份地組裝於各分析盤中。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。

[0407] 在 LabChip® 3000 微流電泳儀器（Perkin Elmer/Caliper Life Sciences）上分析終止之分析盤。量測電泳分離之脫乙醯基化產物及基質肽的螢光強度。各樣品中之活性測定為產物與總和之比（PSR）：P/(S+P)，其中 P 為產物肽之峰值高度，且 S 為基質肽之峰值高度。使用以下方程式確定抑制%（P_{inh}）：

[0408] $P_{inh} = (PSR_{0\%} - PSR_{inh})/(PSR_{0\%} - PSR_{100\%}) \times 100$，其中 PSR_{inh} 為在存在抑制劑下產物總和比，$PSR_{0\%}$ 為在不存在抑制劑下平均產物總和比，且 $PSR_{100\%}$ 為在 100%抑制對照樣品中之平均產物總和比。藉由使用 XLfit 4 軟體用 4 參數劑量響應模型擬合抑制%曲線來確定抑制劑之 IC_{50} 值。

[0409] 如下表 36 中所闡述，IC_{50} 值定義如下：IC50 ≤ 0.1 μM（+++）；IC50 > 0.1 μM 及≤ 0.5 μM（++）；IC50 > 0.5 μM（+）。

表36：代表性化合物針對HDAC6之抑制濃度（IC_{50}）值。

ChemDraw IUPAC 名稱	**活性範圍**
4-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(2,6-二甲基苯甲醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
4-(8-氧雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(3-(丙胺基)苯并[b]噻吩-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
4-(3-(二甲胺基)苯并[b]噻吩-2-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
7-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-5-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁酯	++
7-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-5-硫雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁酯 5,5-二氧化物	++
(S)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(R)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(R)-N-羥基-4-(四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
4-苯甲醯基-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-特戊醯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
4-乙醯基-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
4-甲醯基-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
3-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯	++
N-羥基-4-(8-氮雜螺[4.5]癸烷-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
8-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-2-氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸第三丁酯	+++
N-羥基-4-(2-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
6-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-2-氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯	++
N-羥基-4-(2-氮雜螺[4.4]壬烷-6-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
2-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯	++
N-羥基-4-(2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++

3-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-2,3-二氫螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯	++
4-(2,3-二氫螺[茚-1,4'-哌啶]-3-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
9-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸第三丁酯	++
2-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯	++
N-羥基-4-(3-氮雜螺[5.5]十一烷-9-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(5-氮雜螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
N-羥基-4-(5-氮雜螺[2.4]庚烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
N-羥基-4-(6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
1-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯	++
(R)-N-羥基-2-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(R)-4-甲醯基-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(R)-4-乙醯基-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
(S)-4-乙醯基-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
(S)-N-羥基-2-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(S)-4-甲醯基-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-3,3-二甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
4-乙醯基-N-羥基-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(R)-4-乙醯基-N-羥基-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(R)-N-羥基-3-異丙基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
(S)-4-乙醯基-N-羥基-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(R)-4-甲醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(R)-N-羥基-3-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(R)-4-乙醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(1-甲氧基環戊烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++

(3S)-4-(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(1-甲氧基環丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(1,1-二氧離子基硫雜環丁烷-3-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(1-甲氧基環丙烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(2-甲氧基-2-甲基丙醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(1-甲氧基環己烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3S)-4-(8-氧雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3S)-4-(2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-甲醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-乙醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(S)-4-(1-乙醯基哌啶-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3S)-4-(1-乙醯基吡咯啶-3-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(R)-N-羥基-5-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-5-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺	++
(R)-N-羥基-5-甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-5-甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺	+
4-(環己羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(環己羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++

N-羥基-4-(2-(4-甲氧基苯基)乙醯基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺	+
N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲醯基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺	+
4-(環己羰基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺	+
4-(環己羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺	+
N-羥基-4-(2-(4-甲氧基苯基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
N-羥基-4-(2-(4-甲氧基苯基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺	+
N-羥基-4-(4-(三氟甲基)苯甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1H-吲哚-5-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-苯基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(2-(4-甲氧基苯氧基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(3-甲氧基苯甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(4-(二氟甲氧基)苯甲醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(4-苯氧基苯甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
4-(2,3-二氫苯并呋喃-5-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(2,4-二甲氧基苯甲醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
4-(苯并呋喃-5-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(4-(N-嗎啉基)苯甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(環丙烷羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(環丁烷羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-甲基環己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(2-苯基丁醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(2-環己基-2-苯基乙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
4-(雙環[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-7-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(2-苯基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(R)-N-羥基-4-(2-苯基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
N-羥基-4-(3-苯基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
4-(2-(1,1-二氧離子基硫代(N-嗎啉基))丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
N-羥基-4-(2-(4-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+

N-羥基-4-(2-(2-苯氧基苯基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
4-(2-(3-氯苯氧基)乙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(4,4,4-三氟丁醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(環戊烷羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-異丁醯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(2-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
N-羥基-4-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(2-(1,1-二氧離子基硫代(N-嗎啉基))乙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
N-羥基-4-(2-(N-嗎啉基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
N-羥基-4-(2-甲氧基-2-苯基乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(2-(4-氟苯基)丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(2,3-二氫-1H-茚-2-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(3-苯基丁醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(2-苯氧基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(1-乙醯基哌啶-3-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(2-苯氧基丁醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(2-苯基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(2-(2-側氧基-3-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(2-異丁氧基乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
4-(4,4-二氟環己烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(N-甲基-N-(甲磺醯基)甘胺醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(S)-4-(2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(2-環丙基乙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(3-羥基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
N-羥基-4-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
N-羥基-4-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(2-環戊基-2-羥基-2-苯基乙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
N-羥基-4-(2-(3-甲氧基苯基)-2-甲基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
4-(2-環己基-2-甲基丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++

4-(2-([1,1'-聯苯]-4-基)-2-甲基丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(2-甲基-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(2-甲基-2-(萘-2-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(2-(2-甲氧基苯基)-2-甲基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
N-羥基-4-(2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(2-(4-氟苯基)-2-甲基丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-甲基丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(2-甲基-2-(噻吩-2-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(3-(4-甲氧基苯基)-2-苯基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)-2-苯基乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(2-苯基-2-(1H-四唑-1-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(2-苯基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
N-羥基-4-(2-羥基-3-甲基-2-苯基丁醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
N-羥基-4-(2-(4-羥基哌啶-1-基)-2-苯基乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(2-苯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(2-(第三丁氧基)-2-苯基乙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(2-苯基-2-(1H-吡唑-1-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(2-甲氧基-2-苯基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(2-苯氧基-2-苯基乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(2-(2-側氧基哌啶-1-基)-2-苯基乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(2-甲基-2-苯基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(2-(4-異丁氧基苯基)-2-甲基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(4-甲氧基環己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-(吡啶-2-基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(4-苯基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(2-(吡啶-3-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++

N-羥基-4-(4-甲氧基-2-(吡啶-2-基)丁醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(3,3-二氟環戊烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-甲基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-(甲氧基甲基)環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
4-(1-((1H-咪唑-1-基)甲基)環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-(甲氧基甲基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(2-甲基-3-苯基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
4-(1-乙醯基吡咯啶-3-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(1-甲基環戊烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-(2-(三氟甲基)苯基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-(3-(三氟甲基)苯基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-苯基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
4-(1-苯甲基環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-甲氧基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-(苯磺醯基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
4-(1-(4-氟苯基)環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
4-(1-(4-氯苯基)環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-(4-甲氧基苯基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
4-(1-(3-氯苯基)環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
4-(1-(2-氯苯基)環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-(3-甲氧基苯基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-(吡啶-4-基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-(吡嗪-2-基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-苯氧基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(1-((1H-吡唑-1-基)甲基)環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-(噻吩-2-基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-8-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-6,7,8,9-四氫吡嗪并[2,3-f][1,4]噁氮呼-3-甲醯胺	++
8-(環己羰基)-N-羥基-6,7,8,9-四氫吡嗪并[2,3-f][1,4]噁氮呼-3-甲醯胺	+++

(R)-N-羥基-2-異丙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(R)-N-羥基-2-異丙基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(R)-4-甲醯基-N-羥基-2-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(R)-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(R)-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(R)-4-甲醯基-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(S)-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-甲醯基-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(R)-N-羥基-2-苯基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(R)-N-羥基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(R)-4-甲醯基-N-羥基-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-2-苯基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-甲醯基-N-羥基-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(R)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(R)-N-羥基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呼-3,1'-環丙烷]-8-甲醯胺	+++
(S)-3-乙基-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-((1s,4R)-4-甲氧基環己烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-((1r,4S)-4-甲氧基環己烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++

(S)-4-(1-甲醯基哌啶-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(3-(甲氧基甲基)氧雜環丁烷-3-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-((R)-四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-((S)-四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-((R)-四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-((S)-四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(S)-N-羥基-4-(4-(甲氧基甲基)四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(3-乙基氧雜環丁烷-3-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(3-(4-氟苯氧基)丙醯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-((1s,4R)-4-(三氟甲氧基)環己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-((1r,4S)-4-(三氟甲氧基)環己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-((1s,3R)-3-甲氧基環丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-((1r,3S)-3-甲氧基環丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(3-(苯甲氧基)環丁烷-1-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-(四氫呋喃-2-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(環己羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(3-甲氧基丙醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(4-氟苯甲醯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-丙醯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(環丙烷羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(環丁烷羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(環戊烷羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-異丁醯基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(3-羥基-3-甲基丁醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++

(S)-N-羥基-4-(3-羥基-2,2-二甲基丙醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(3-甲氧基-3-甲基丁醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(4-氟四氫-2H-哌喃-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3S)-N-羥基-3-甲基-4-(氧雜環庚烷-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-((S)-2-甲基四氫-2H-哌喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-((R)-2-甲基四氫-2H-哌喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(3S)-N-羥基-4-(2-異丙基四氫呋喃-3-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3S)-4-(5,5-二甲基四氫喃基-2-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-甲基四氫呋喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3S)-4-((2R)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3S)-4-((2S)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(1-(甲氧基甲基)環丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(3-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(S)-N-羥基-4-(1-(甲氧基甲基)環丙烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-((1r,3S)-3-苯氧基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-((1s,3R)-3-苯氧基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-((2R,3S)-2-甲基四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-((2S,4S)-2-異丙基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-苯甲醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(2-(4-氟苯基)-2-甲基丙醯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++

(S)-4-(3-(4-氟苯基)-2,2-二甲基丙醯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-((S)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-((R)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(R)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
(S)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-甲氧基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
4-(3-乙基氧雜環丁烷-3-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-甲基-1H-吡咯-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
4-(2-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)乙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(2-艸米基乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N8-羥基-N2,N2-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-2,8-二甲醯胺	++
(R)-N-羥基-5-異丙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
(R)-N-羥基-5-異丙基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
(S)-N-羥基-5-異丙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
(S)-N-羥基-5-異丙基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
(R)-N-羥基-5-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
(R)-N-羥基-5-甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
(S)-N-羥基-5-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-5-甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-5-甲基-4-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-5-甲基-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++

(S)-N-羥基-5-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(3-(甲氧基甲基)氧雜環丁烷-3-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-5-甲基-4-((S)-四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-5-甲基-4-((R)-四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-5-甲基-4-((S)-四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-5-甲基-4-((R)-四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-((1s,4R)-4-甲氧基環己烷-1-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-((1r,4S)-4-甲氧基環己烷-1-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-5-甲基-4-((R)-3-甲基四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-5-甲基-4-((S)-3-甲基四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-5-甲基-4-((R)-3-甲基四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-5-甲基-4-((S)-3-甲基四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(4-(甲氧基甲基)四氫-2H-哌喃-4-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(2R,5R)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(2S,5S)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-甲基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-((S)-四氫-2H-哌喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-((R)-四氫-2H-哌喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-((R)-3-甲基四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((S)-3-甲基四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺	++
(S)-3-苯甲基-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+

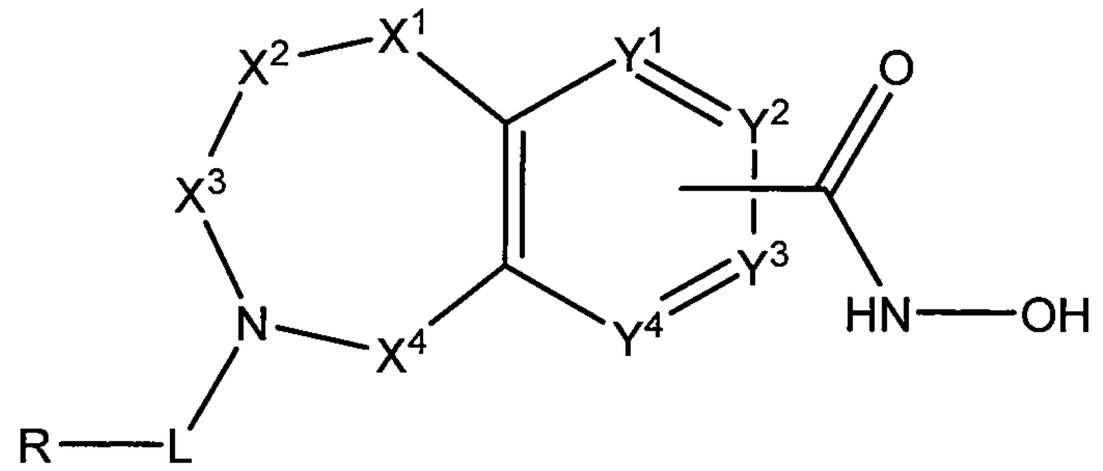
等效物

[0410] 儘管已結合上述特定實施例描述本發明，其許多替代方案、修改及其他變化將為一般技術者顯而易見。所有此等替代方案、修改及變化意欲屬於本發明之精神及範疇。

第 105103342 號　　民國 109 年 3 月 4 日修正

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，其中：

X^1 為 O；

X^2 及 X^4 各獨立地為 CR^1R^2；

X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$；

Y^1 及 Y^4 不鍵結至-C(O)NHOH 且各獨立地為 CR^1；

Y^2 及 Y^3 當不鍵結至-C(O)NHOH 時各獨立地為 CR^1，且 Y^2 及 Y^3 當鍵結至-C(O)NHOH 時為 C；

L 為-C(O)-，其中 L 經由羰基鍵結至環氮；

R 獨立地選自下列所組成之群組：$-C_4$-C_8 環烯基、$-C_3$-C_8 環烷基、$-C_5$-C_{12} 螺環、雜環基、螺雜環基、芳基及含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基，其中各環烯基、環烷基、螺環基、雜環基、螺雜環基、芳基或雜芳基視情況經一或多個選自下列所組成群組之取代基取代：-OH、鹵素、側氧基、$-NO_2$、-CN、$-R^1$、$-R^2$、$-OR^3$、$-NHR^3$、$-NR^3R^4$、$-S(O)_2NR^3R^4$、$-S(O)_2R^1$、$-C(O)R^1$、$-CO_2R^1$、$-NR^3S(O)_2R^1$、$-S(O)R^1$、$-S(O)NR^3R^4$、

-$NR^3S(O)R^1$、雜環基、芳基及含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基，其限制條件為 R 不經由氮原子鍵結至 L；

R^1 及 R^2 在每次出現時獨立地選自下列所組成群組：

芳基；

或 R^1 及 R^2 可與其兩者所連接之碳原子組合形成螺環基、螺雜環基或螺環烯基；

或 R^1 及 R^2 當在相鄰原子上時可與其兩者所連接之碳原子組合形成雜環基、環烷基、芳基、含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基或環烯基；

或 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時可與其兩者所連接之碳原子組合形成橋接環烷基或雜環烷基；

$R^{1'}$及 $R^{2'}$在每次出現時獨立地選自下列所組成群組：-H、-C_1-C_6 烷基、-C_2-C_6 烯基、-C_3-C_8 環烯基、-C_2-C_6 炔基、-C_3-C_8 環烷基、雜環基、-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 烷基及-$(CHR^5)_nNR^3R^4$，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環基視情況經一或多個選自下列所組成群組之取代基取代：-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、-$NR^3S(O)_2R^5$、-$S(O)R^5$、-$S(O)NR^3R^4$、-$NR^3S(O)R^5$、雜環基、芳基及含有 1 至 5 個

選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基；

或 $R^{1'}$及 $R^{2'}$可與其兩者所連接之碳原子組合形成螺環基、螺雜環基或螺環烯基；

或 $R^{1'}$及 $R^{2'}$可與相鄰原子上之 R^1 或 R^2 組合形成雜環基、環烷基、芳基、含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基或環烯基；

或 $R^{1'}$及 $R^{2'}$可與不相鄰原子上之 R^1 或 R^2 組合形成橋接環烷基或雜環烷基；

R^3 及 R^4 在每次出現時獨立地選自下列所組成群組：-H、-C_1-C_6 烷基、-C_2-C_6 烯基、-C_3-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 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基、-$S(O)_2N(C_1$-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 烷基及-$(CHR^5)_nN(C_1$-C_6 烷基$)_2$，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經一或多個選自下列所組成群組之取代基取代：-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)$S(O)R^5$、雜環基、芳基及含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基；

R^5 在每次出現時獨立地選自下列所組成群組：-H、

-C_1-C_6 烷基、-C_2-C_6 烯基、-C_3-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 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基、-OH、鹵素、-NO_2、-CN、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)$_2$、-S(O)$_2$NH(C_1-C_6 烷基)、-S(O)$_2$N(C_1-C_6 烷基)$_2$、-S(O)$_2$$C_1$-$C_6$ 烷基、-C(O)C_1-C_6 烷基、-$CO_2$$C_1$-$C_6$ 烷基、-N(C_1-C_6 烷基)$SO_2$$C_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)及-$(CH_2)_n$N(C_1-C_6 烷基)$_2$；

各 n 獨立地且在每次出現時為 0 至 6 之整數；及

各 m 獨立地且在每次出現時為 1 至 6 之整數。

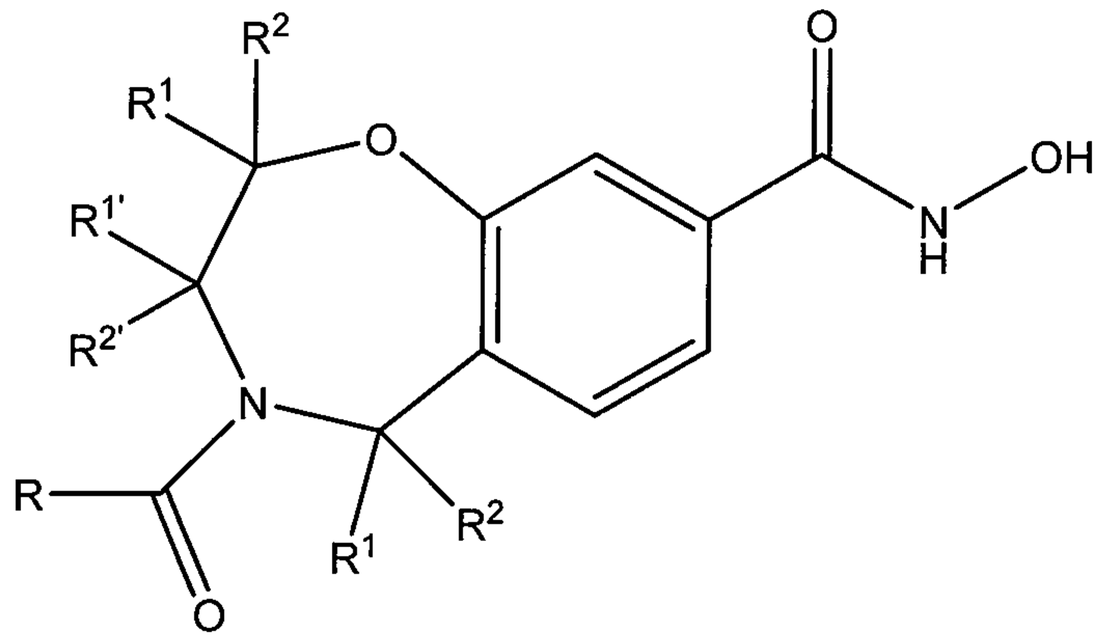
2.如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 X^4 為 CR^1R^2。

3.如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 Y^1 為 CR^1，Y^2 為 C，Y^3 為 CR^1，及 Y^4 為 CR^1。

4.如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 $R^{1'}$為-H 或-C_1-C_6 烷基；以及 $R^{2'}$為-H、雜環基、或視情況經一或多個選自鹵素、芳基、-OR^3 之取代基取代的-C_1-C_6 烷基。

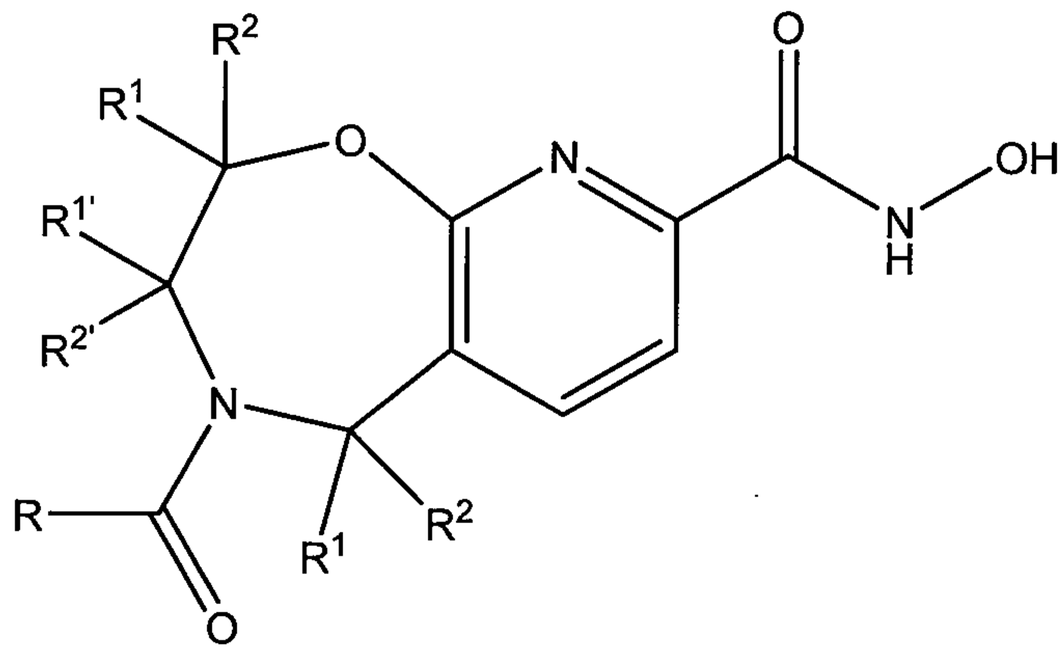
5.如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 X^2 為 CR^1R^2；R^1 為-H 或-C_1-C_6 烷基；及 R^2 為-H、-R^3、芳基、或視情況經一或多個選自側氧基、-OR^3、及-NR^3R^4 之取代基取代的-C_1-C_6 烷基。

6.如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中所述化合物為式 IA-1 化合物：



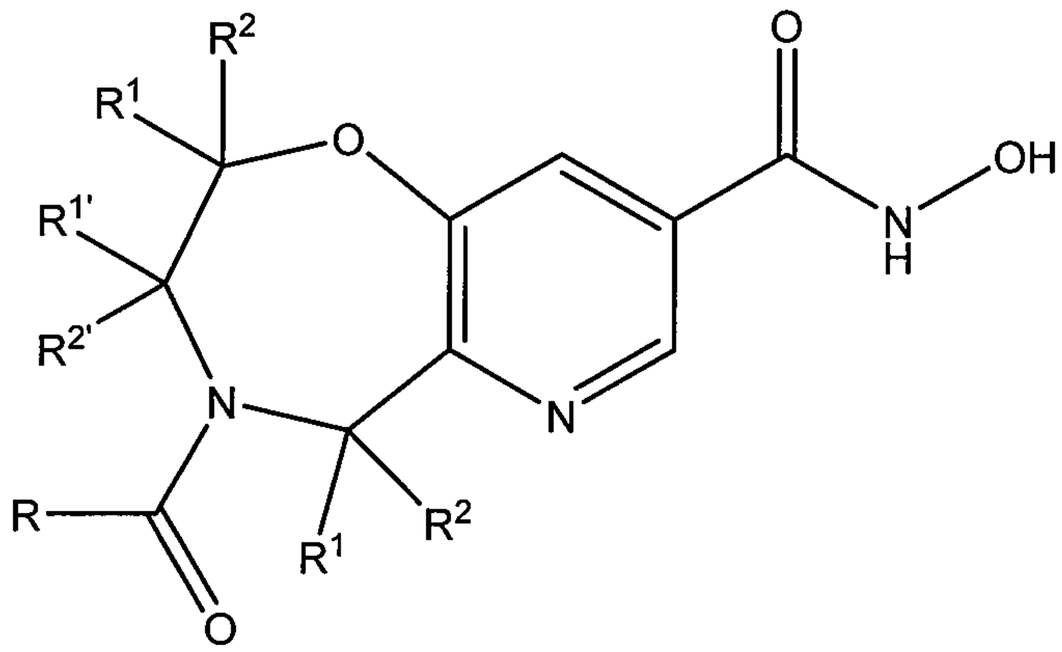
（IA-1）；

其中所述化合物為式 IA-2 化合物：



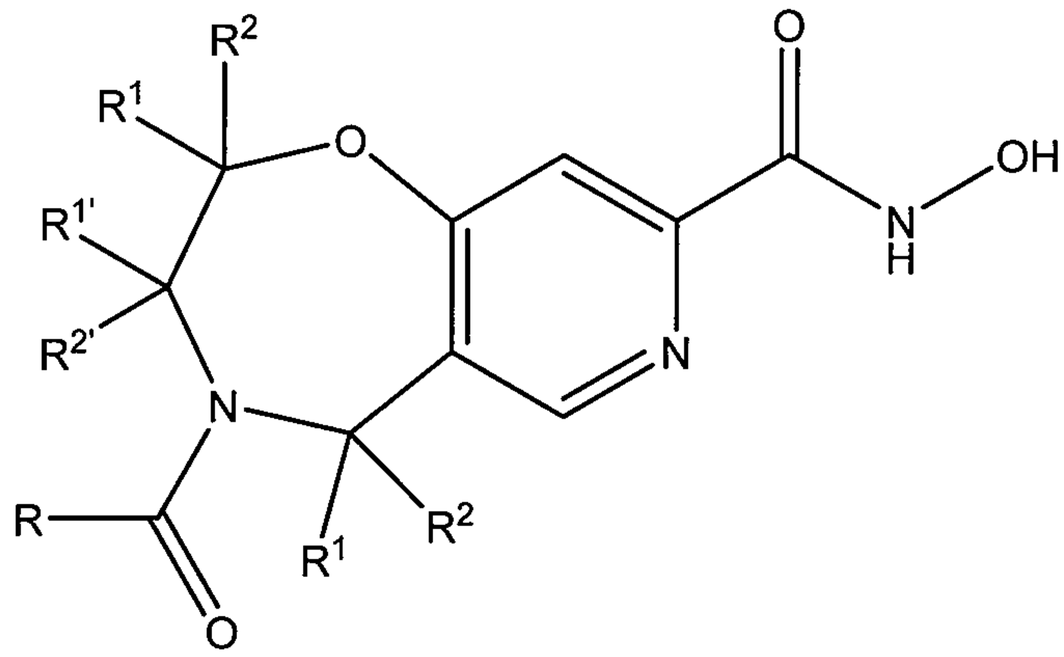
（IA-2）；

其中所述化合物為式 IA-3 化合物：



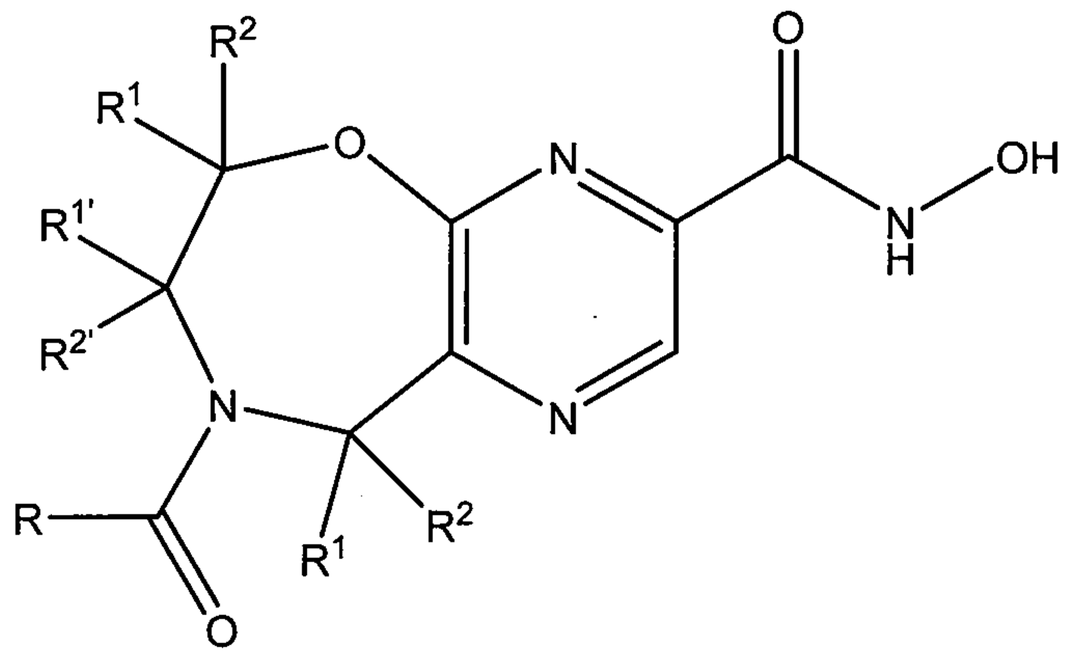
（IA-3）；

其中所述化合物為式 IA-4 化合物：



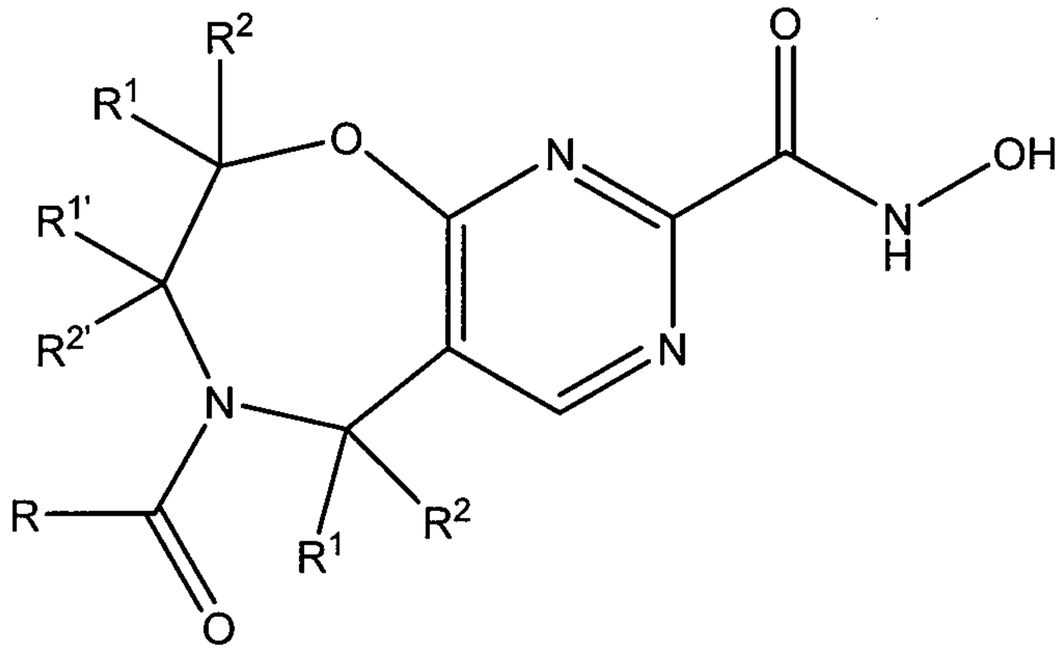
（IA-4）；

其中所述化合物為式 IA-5 化合物：



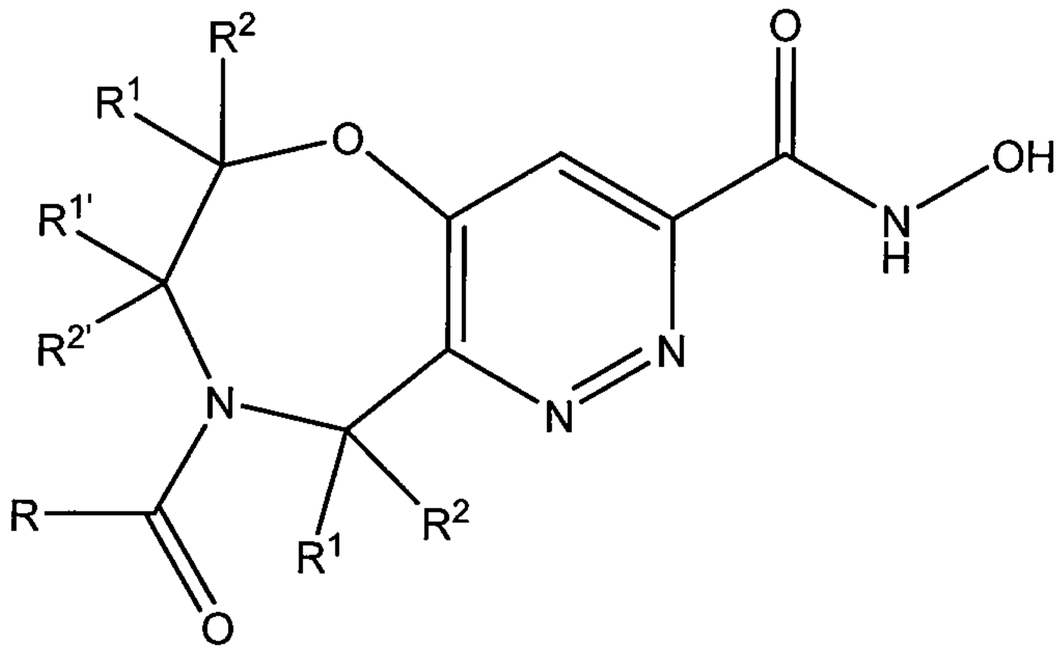
（IA-5）；

其中所述化合物為式 IA-6 化合物：



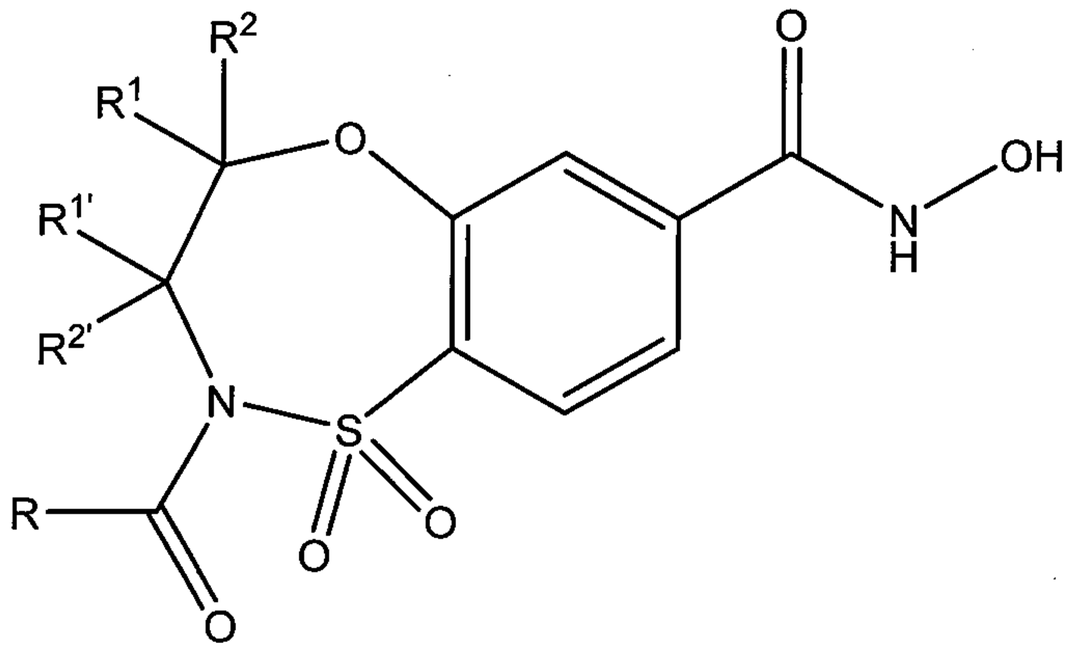
（IA-6）；

其中所述化合物為式 IA-7 化合物：



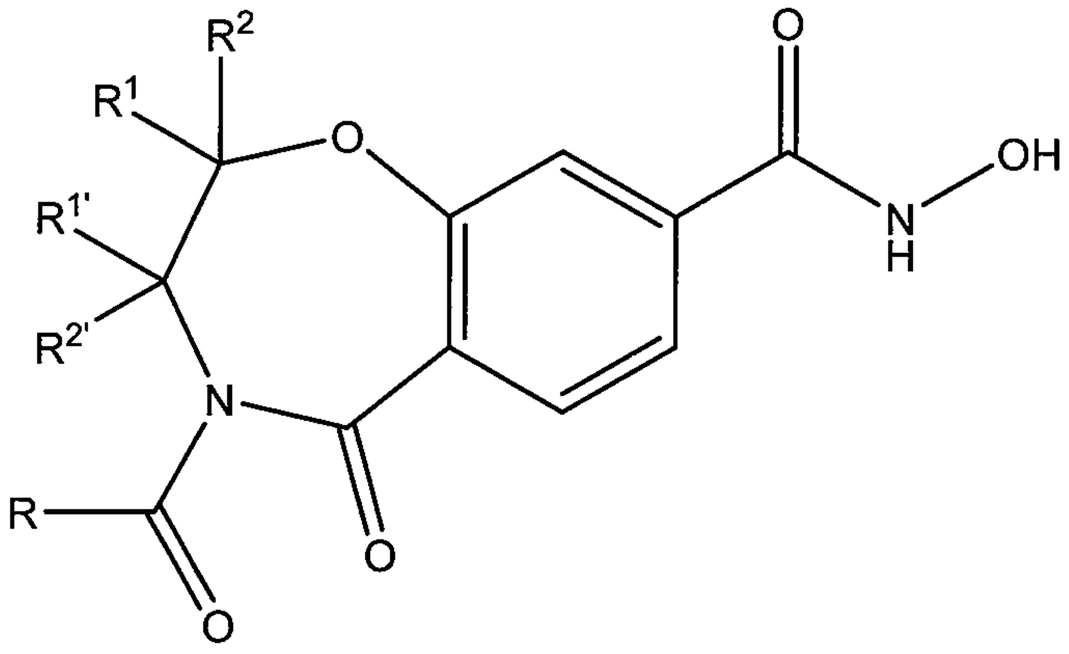
（IA-7）；

其中所述化合物為式 IA-9 化合物：



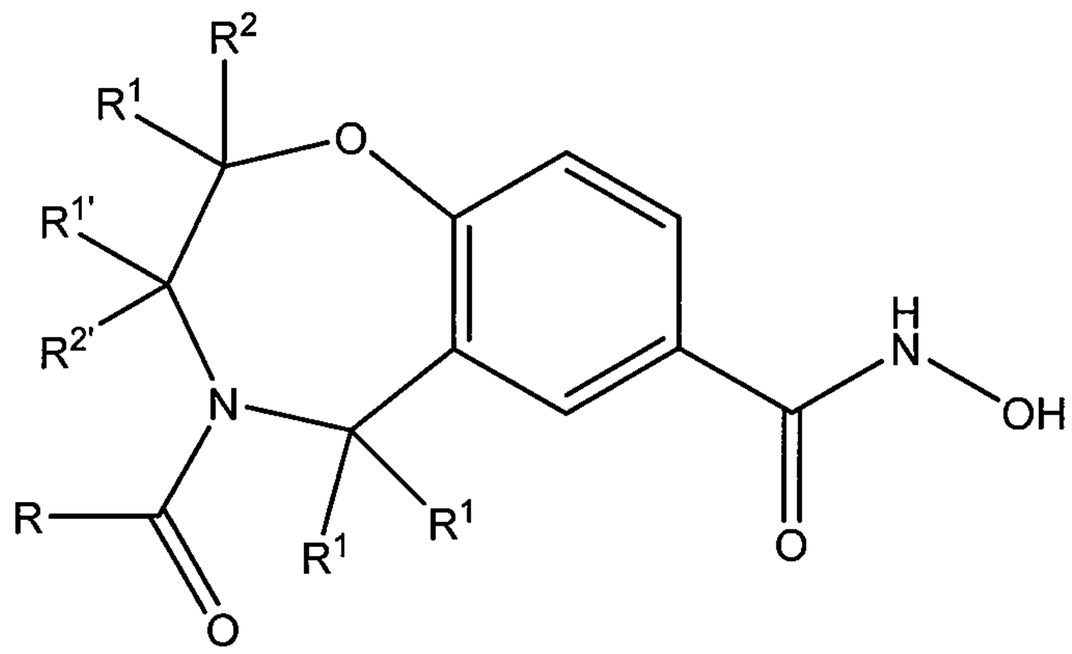
（IA-9）；或

其中所述化合物為式 IA-10 化合物：



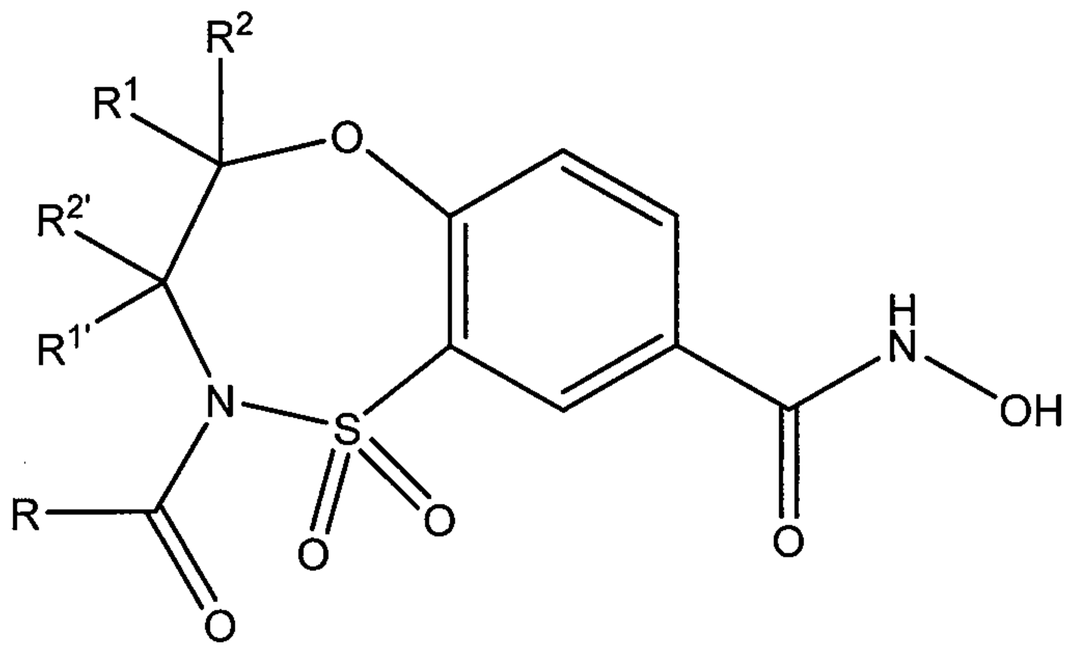
（IA-10）。

7.如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中所述化合物為式 IB-1 化合物：



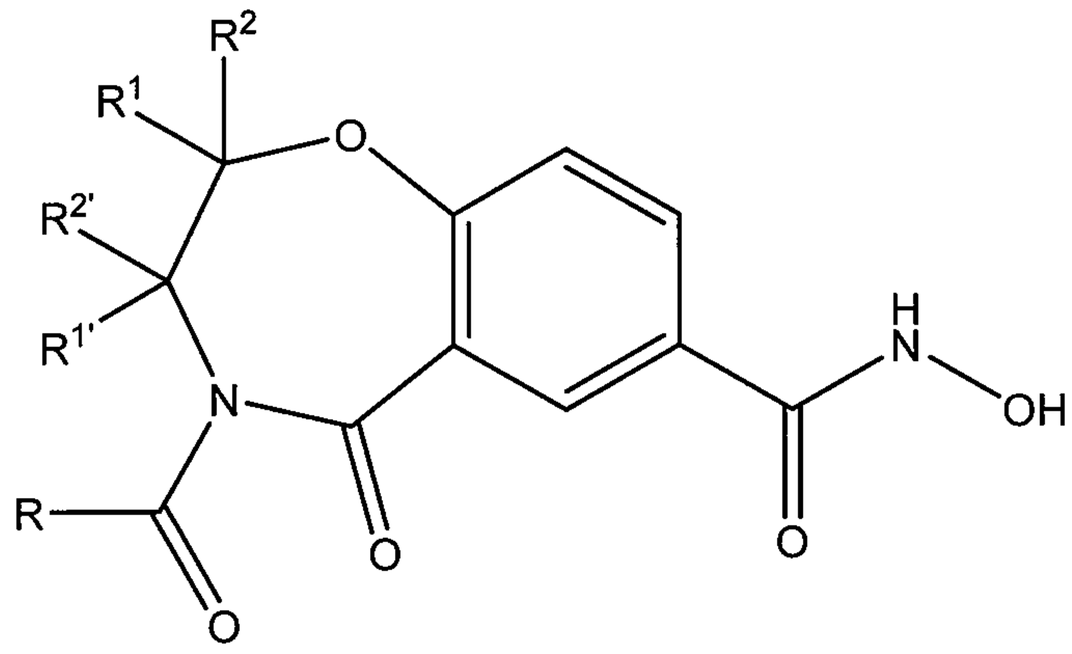
（IB-1）；

其中所述化合物為式 IB-3 化合物：



（IB-3）；或

其中所述化合物為式（IB-4）化合物：



（IB-4）。

8.一種化合物，其選自由以下組成之群：

4-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2,6-二甲基苯甲醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

N-羥基-4-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(8-氧雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(3-(丙胺基)苯并[b]噻吩-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(3-(二甲胺基)苯并[b]噻吩-2-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

7-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-5-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁酯；

7-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-5-硫雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁酯 5,5-二氧化物；

(S)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-苯甲醯基-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-特戊醯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-乙醯基-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-甲醯基-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

3-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯；

N-羥基-4-(8-氮雜螺[4.5]癸烷-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

8-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-2-氮雜螺[4.5]癸烷-2-甲酸第三丁酯；

N-羥基-4-(2-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

6-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-2-氮雜螺[4.4]壬烷-2-甲酸第三丁酯；

N-羥基-4-(2-氮雜螺[4.4]壬烷-6-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

2-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-

4-羰基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯；

N-羥基-4-(2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

3-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-2,3-二氫螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯；

4-(2,3-二氫螺[茚-1,4'-哌啶]-3-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

9-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸第三丁酯；

2-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸第三丁酯；

N-羥基-4-(3-氮雜螺[5.5]十一烷-9-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(5-氮雜螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(5-氮雜螺[2.4]庚烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(6-氮雜螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

1-(8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4-羰基)-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯；

(R)-N-羥基-2-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-4-甲醯基-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]

噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-4-乙醯基-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-乙醯基-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-2-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-甲醯基-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-3,3-二甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-乙醯基-N-羥基-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-4-乙醯基-N-羥基-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-異丙基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-乙醯基-N-羥基-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-4-甲醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-

四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-4-乙醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(1-甲氧基環戊烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-4-(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(1-甲氧基環丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(1,1-二氧離子基硫雜環丁烷-3-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(1-甲氧基環丙烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(2-甲氧基-2-甲基丙醯基)-3-甲基-

2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(4-甲基四氫-2H-哌嗪-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基四氫-2H-哌嗪-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(1-甲氧基環己烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-4-(8-氧雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-4-(2,6-二甲基四氫-2H-哌嗪-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-甲醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-乙醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(1-乙醯基哌啶-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-4-(1-乙醯基吡咯啶-3-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-5-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

(R)-N-羥基-5-甲基-4-(四氫-2H-哌嗪-4-羰基)-2,3,4,5-

四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

4-(環己羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(環己羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(4-甲氧基苯基)乙醯基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲醯基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

4-(環己羰基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

4-(環己羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(4-甲氧基苯基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(4-甲氧基苯基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-(三氟甲基)苯甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1H-吲哚-5-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-苯基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(4-甲氧基苯氧基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(3-甲氧基苯甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(4-(二氟甲氧基)苯甲醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-苯氧基苯甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2,3-二氫苯并呋喃-5-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2,4-二甲氧基苯甲醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(苯并呋喃-5-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]

噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-(N-嗎啉基)苯甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(環丙烷羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(環丁烷羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲基環己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-苯基丁醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-環己基-2-苯基乙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(雙環[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-7-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(2-苯基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(2-苯基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(3-苯基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙醯基)-

2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-(1,1-二氧離子基硫代(N-嗎啉基))丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(4-(三氟甲基)苯基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(2-苯氧基苯基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-(3-氯苯氧基)乙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4,4,4-三氟丁醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(環戊烷羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-異丁醯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-(1,1-二氧離子基硫代(N-嗎啉基))乙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(N-嗎啉基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-甲氧基-2-苯基乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-(4-氟苯基)丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2,3-二氫-1H-茚-2-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(3-苯基丁醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-苯氧基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(1-乙醯基哌啶-3-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-苯氧基丁醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-苯基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(2-側氧基-3-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-異丁氧基乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(4,4-二氟環己烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(N-甲基-N-(甲磺醯基)甘胺醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四

氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(3,3-二氟環丁烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-環丙基乙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(3-羥基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-羥基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-環戊基-2-羥基-2-苯基乙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(3-甲氧基苯基)-2-甲基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-環己基-2-甲基丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-([1,1'-聯苯]-4-基)-2-甲基丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-甲基-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙醯基)-

2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-甲基-2-(萘-2-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(2-甲氧基苯基)-2-甲基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-(4-氟苯基)-2-甲基丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-甲基丙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-甲基-2-(噻吩-2-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(3-(4-甲氧基苯基)-2-苯基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)-2-苯基乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-苯基-2-(1H-四唑-1-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-苯基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-羥基-3-甲基-2-苯基丁醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(4-羥基哌啶-1-基)-2-苯基乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-苯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-(第三丁氧基)-2-苯基乙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-苯基-2-(1H-吡唑-1-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-甲氧基-2-苯基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-苯氧基-2-苯基乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(2-側氧基哌啶-1-基)-2-苯基乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-甲基-2-苯基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(4-異丁氧基苯基)-2-甲基丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基環己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(吡啶-2-基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-苯基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-(吡啶-3-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基-2-(吡啶-2-基)丁醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(3,3-二氟環戊烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(甲氧基甲基)環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(1-((1H-咪唑-1-基)甲基)環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(甲氧基甲基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(1-乙醯基吡咯啶-3-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲基環戊烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(2-(三氟甲基)苯基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(3-(三氟甲基)苯基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-苯基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲醯胺；

4-(1-苯甲基環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲氧基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(苯磺醯基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲醯胺；

4-(1-(4-氟苯基)環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲醯胺；

4-(1-(4-氯苯基)環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(4-甲氧基苯基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲醯胺；

4-(1-(3-氯苯基)環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲醯胺；

4-(1-(2-氯苯基)環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呯-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(3-甲氧基苯基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(吡啶-4-基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(吡嗪-2-基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-苯氧基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(1-((1H-吡唑-1-基)甲基)環丙烷-1-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(噻吩-2-基)環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-8-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-6,7,8,9-四氫吡嗪并[2,3-f][1,4]噁氮呼-3-甲醯胺；

8-(環己羰基)-N-羥基-6,7,8,9-四氫吡嗪并[2,3-f][1,4]噁氮呼-3-甲醯胺；

(R)-N-羥基-2-異丙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-2-異丙基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-4-甲醯基-N-羥基-2-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-4-甲醯基-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-甲醯基-N-羥基-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-2-苯基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-4-甲醯基-N-羥基-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-2-苯基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-甲醯基-N-羥基-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呼-3,1'-環丙烷]-8-甲醯胺；

(S)-3-乙基-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-((1s,4R)-4-甲氧基環己烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-((1r,4S)-4-甲氧基環己烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(1-甲醯基哌啶-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(3-(甲氧基甲基)氧雜環丁烷-3-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((R)-四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((S)-四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((R)-四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((S)-四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(4-(甲氧基甲基)四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(3-乙基氧雜環丁烷-3-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(3-(4-氟苯氧基)丙醯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((1s,4R)-4-(三氟甲氧基)環己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((1r,4S)-4-(三氟甲氧基)環己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-((1s,3R)-3-甲氧基環丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-((1r,3S)-3-甲氧基環丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(3-(苯甲氧基)環丁烷-1-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-(四氫呋喃-2-基)乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(環己羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(3-甲氧基丙醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(4-氟苯甲醯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-丙醯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(環丙烷羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(環丁烷羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(環戊烷羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-異丁醯基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(3-羥基-3-甲基丁醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(3-羥基-2,2-二甲基丙醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(3-甲氧基-3-甲基丁醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(4-氟四氫-2H-哌喃-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-3-甲基-4-(氧雜環庚烷-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((S)-2-甲基四氫-2H-哌喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((R)-2-甲基四氫-2H-哌喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-4-(2-異丙基四氫呋喃-3-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-4-(5,5-二甲基四氫呋喃-2-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-甲基四氫呋喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-4-((2R)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-4-((2S)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(1-(甲氧基甲基)環丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(3-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(1-(甲氧基甲基)環丙烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((1r,3S)-3-苯氧基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((1s,3R)-3-苯氧基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((2R,3S)-2-甲基四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-((2S,4S)-2-異丙基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-苯甲醯基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(2-(4-氟苯基)-2-甲基丙醯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(3-(4-氟苯基)-2,2-二甲基丙醯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-((S)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-((R)-2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲氧基環丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(3-乙基氧雜環丁烷-3-羰基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲基-1H-吡咯-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(2-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)乙醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-艸米基乙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N8-羥基-N2,N2-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-2,8-二甲醯胺；

(R)-N-羥基-5-異丙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-5-異丙基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-異丙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-異丙基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-5-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-5-甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-(3-甲基氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(3-(甲氧基甲基)氧雜環丁烷-3-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-((S)-四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-((R)-四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-((S)-四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-((R)-四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-((1s,4R)-4-甲氧基環己烷-1-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-((1r,4S)-4-甲氧基環己烷-1-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-((R)-3-甲基四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-((S)-3-甲基四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-((R)-3-甲基四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-5-甲基-4-((S)-3-甲基四氫-2H-哌喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(4-(甲氧基甲基)四氫-2H-哌喃-4-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(2R,5R)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(2S,5S)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫-2,5-甲橋苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-甲基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((S)-四氫-2H-哌喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((R)-四氫-2H-哌喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((R)-3-甲基四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-((S)-3-甲基四氫呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-甲基環丁烷-1-羰基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

(S)-3-苯甲基-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-((三氟甲氧基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-3-((三氟甲氧基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-3,5-二甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-3,5-二甲基-4-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-6-氟-N-羥基-3-甲基-4-(四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；及

(S)-6-氟-N-羥基-3-甲基-4-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺，

或其醫藥上可接受之鹽。

9.如申請專利範圍第 8 項所述之化合物，其中該化合物為(S)-N-羥基-3-甲基-4-(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺。

10.一種醫藥組合物，其包括如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑。