



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201249786 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：100140449

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 11 月 04 日

(51)Int. Cl. : C07C259/06 (2006.01)

A61K31/16 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2010/11/10 美國

61/412,311

(71)申請人：爾察禎有限公司(美國) ACHAOGEN, INC. (US)

美國

(72)發明人：卡瑟 瑞米許 KASAR, RAMESH (US)；林賽爾 馬丁 雪瑞翰 LINSELL, MARTIN SHERINGHAM (GB)；艾基 詹姆士 布萊德里 AGGEN, JAMES BRADLEY (US)；盧青(珍妮) LU, QING (JANE) (US)；王丹 WANG, DAN (CA)；卻奇堤姆 CHURCH, TIM (US)；墨瑟 海恩斯 E MOSER, HEINZ E. (US)；佩登 菲利浦 A PATTEN, PHILLIP A. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：1 共 133 頁

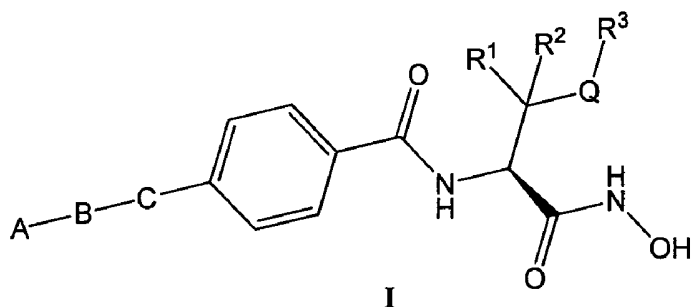
(54)名稱

抗菌劑

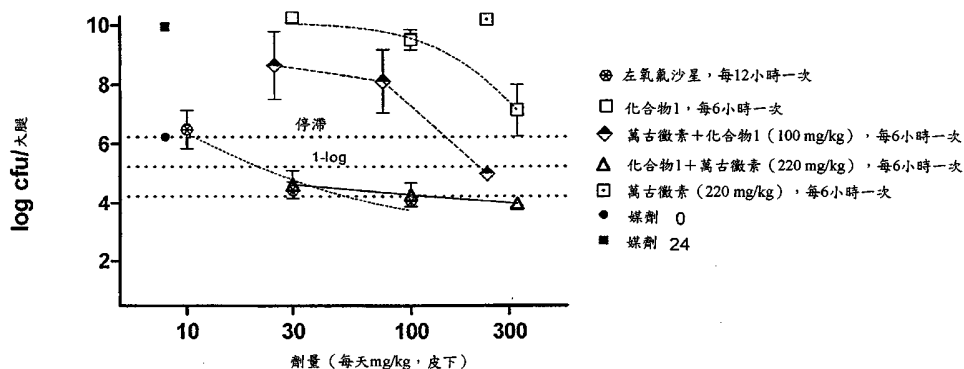
ANTIBACTERIAL AGENTS

(57)摘要

本發明提供式 I 之抗菌化合物：



以及其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽；包含該等化合物之醫藥組合物；藉由投與該等化合物治療細菌感染之方法；該等化合物在治療細菌感染中之用途及製備該等化合物之方法。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201249786 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：100140449

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 11 月 04 日

(51)Int. Cl. : C07C259/06 (2006.01)

A61K31/16 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2010/11/10 美國

61/412,311

(71)申請人：爾察禎有限公司(美國) ACHAOGEN, INC. (US)

美國

(72)發明人：卡瑟 瑞米許 KASAR, RAMESH (US)；林賽爾 馬丁 雪瑞翰 LINSELL, MARTIN SHERINGHAM (GB)；艾基 詹姆士 布萊德里 AGGEN, JAMES BRADLEY (US)；盧青(珍妮) LU, QING (JANE) (US)；王丹 WANG, DAN (CA)；卻奇堤姆 CHURCH, TIM (US)；墨瑟 海恩斯 E MOSER, HEINZ E. (US)；佩登 菲利浦 A PATTEN, PHILLIP A. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：1 共 133 頁

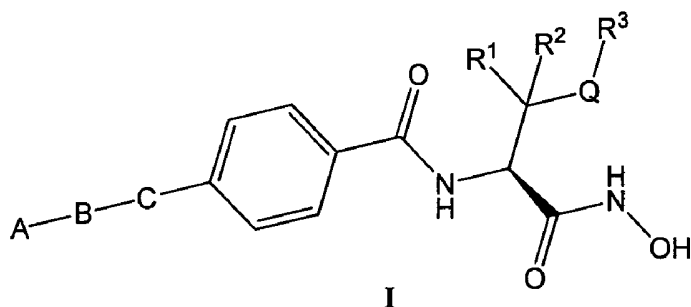
(54)名稱

抗菌劑

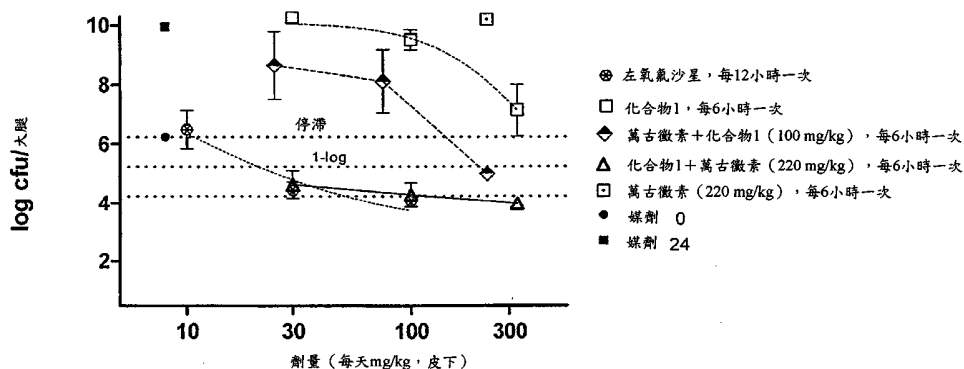
ANTIBACTERIAL AGENTS

(57)摘要

本發明提供式 I 之抗菌化合物：



以及其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽；包含該等化合物之醫藥組合物；藉由投與該等化合物治療細菌感染之方法；該等化合物在治療細菌感染中之用途及製備該等化合物之方法。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明大體而言係關於治療由革蘭氏陰性細菌(gram-negative bacteria)所引起之感染。更特定言之，本文所述之本發明係關於藉由抑制UDP-3-O-(R-3-羥基癸醯基)-N-乙醯葡萄糖胺去乙醯基酶(LpxC)之活性來治療革蘭氏陰性感染。本發明提供LpxC之小分子抑制劑、含有該等抑制劑之醫藥調配物、用該等醫藥調配物治療患者之方法及製備該等醫藥調配物及抑制劑之方法。本文所述之本發明係關於藉由單獨投與或與第二抗菌劑組合投與能抑制UDP-3-O-(R-3-羥基癸醯基)-N-乙醯葡萄糖胺去乙醯基酶(LpxC)之活性之化合物來治療革蘭氏陰性感染。

相關申請案之交叉引用

本申請案根據35 U.S.C.§119(e)主張2010年11月10日申請之美國臨時專利申請案第61/412,311號之權益，該申請案以全文引用的方式併入本文中。

政府利益聲明

本發明根據美國國防部(United States Department of Defense)授予之合同HDTRA1-07-C-0079在政府支持下進行。政府對本發明享有某些權利。

【先前技術】

在過去幾十年中，抗微生物抗性之頻率及其與嚴重傳染病之關聯已以驚人速率增長。抗菌抗性之問題伴隨存在對多種抗菌劑有抗性之菌株。因此，對新穎抗菌劑，尤其是

具有新穎作用機制之抗菌劑存在需要。先前未開發但高度保守之目標LpxC提供一個新的開發廣效抗菌小分子之機會，該等廣效抗菌小分子包含新一類應遭遇極小(若存在)天然存在之目標相關抗性之活性殺菌化學實體。LpxC(酶尿苷二磷酸-3-O-(R-羥基癸醯基)-N-乙醯葡萄糖胺去乙醯基酶)存在於所有相關革蘭氏陰性細菌物種中且與外膜生物合成中之第一關鍵步驟有關。因此，LpxC為生存所必需且為革蘭氏陰性細菌物種中之抗細菌活性呈現理想目標。

研究者已鑑別出一些靶向脂質A生物合成之具有抗菌活性之化合物。舉例而言，Jackman等人(J. Biol. Chem., 2000, 275(15), 11002-11009)；Wyckoff等人(Trends in Microbiology, 1998, 6(4), 154-159)；美國專利申請公開案第2001/0053555號(公開於2001年12月20日，對應於公開於1998年5月7日之國際PCT公開案第WO 98/18754號)；國際PCT公開案第WO 00/61134號(公開於2000年10月19日)；美國專利申請公開案第2004/0229955號(公開於2004年11月18日)；及國際PCT公開案第WO 2008/154642號(公開於2008年12月18日)均揭示具有抗菌性抗LpxC活性之化合物。此等LpxC抑制劑之商業性開發由於濃度處於或接近抗菌活性所需之濃度的此等化合物在哺乳動物中之毒性而複雜化。與具有抗LpxC活性之其他緊密相關化合物相比，本文所呈現之化合物的耐受性明顯更佳。

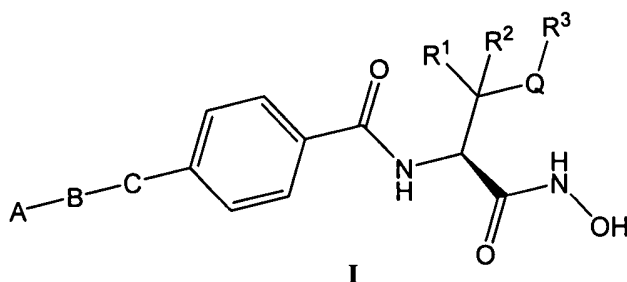
儘管在該領域已有進步，但仍需要具有活性以作為針對革蘭氏陰性細菌之殺菌劑且具有可接受之毒性/耐受性概

況之LpxC抑制劑。因此，本發明之一個目標為提供用於製備無毒抗菌劑及能夠抑制革蘭氏陰性細菌感染之其他藥物的化合物及該等化合物之組合。本發明之另一目標為提供抗菌劑與LpxC抑制劑之協同組合，其具有固有抗菌性質以及改良革蘭氏陰性細菌之外膜對其他抗菌劑之滲透性的能力。使用藥物之協同組合可具有許多優於習知單一化合物化學療法之優勢，包括較低使用劑量或較短治療時間使得藥物副作用降低、較快治癒感染使得住院期縮短、所防治之病原體的範圍增大及對抗生素產生抗性之發生率降低。

【發明內容】

本發明提供新穎化合物、包括該等化合物之醫藥調配物、抑制UDP-3-O-(R-3-羥基癸醯基)-N-乙醯葡萄糖胺去乙醯基酶(LpxC)之方法及治療革蘭氏陰性細菌感染之方法。

在一態樣中，本發明提供式I化合物：



及其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽，其中A為經取代之C₃-C₆環烷基，其中至少一個取代基為C₁-C₃一級醇；B不存在，或為-CH=CH-、-C≡C-或未經取代之苯基；C為-CH=CH-、-C≡C-或未經取代之苯基，其中若B為-CH=CH-，則C不會亦為-CH=CH-；R¹、R²及R³係獨立地選自氫及經取代或未經取代之C₁-C₃烷基，或R¹及R²連同其所連接

之碳原子一起形成未經取代之 C_3 - C_6 環烷基，或 R^2 及 R^3 連同其所連接之碳原子及Q一起形成具有5至8個環原子之經取代或未經取代之雜環，其中該雜環之1至2個環原子係選自N、O及S；且Q為O或NR，其中R為氫或未經取代之 C_1 - C_3 烷基。

在另一態樣中，本發明提供一種包含式I化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供一種包含有效量之式I之抗菌化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供一種抑制革蘭氏陰性細菌中去乙醯基酶，藉此影響細菌生長之方法，其包含向需要該抑制之患者投與式I之LpxC抑制化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。

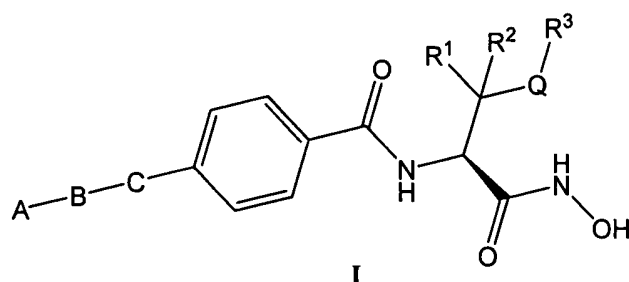
在另一態樣中，本發明提供一種抑制革蘭氏陰性細菌中LpxC，藉此調整細菌感染之毒性之方法，其包含向需要該抑制之患者投與式I之LpxC抑制化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療患有細菌感染之個體的方法，其包含向有需要個體投與抗菌有效量之式I化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。在治療方法之一更特定實施例中，細菌感染為革蘭氏陰性細菌感染。在一個該實施例中，細菌為綠膿假單胞菌(*Pseudomonas*

aeruginosa)、伯克霍爾德氏菌屬 (*Burkholderia*) (例如 洋葱伯克霍爾德菌 (*Burkholderia cepacia*))、腸桿菌科 (*Enterobacteriaceae*)、弗朗西絲菌屬 (*Francisellaceae*) (例如 土拉熱弗朗西絲菌 (*Francisella tularensis*))、沙雷氏菌屬 (*Serratia*)、變形桿菌屬 (*Proteus*)、克雷伯氏菌屬 (*Klebsiella*)、腸桿菌屬 (*Enterobacter*)、檸檬酸桿菌屬 (*Citrobacter*)、沙門氏菌 (*Salmonella*)、普羅威登斯菌屬 (*Providencia*)、耶氏桿菌屬 (*Yersinia*) (例如 鼠疫耶氏桿菌 (*Yersinia pestis*))、摩根氏菌屬 (*Morganella*) 或大腸桿菌 (*Escherichia coli*)。在一特定實施例中，細菌為綠膿假單胞菌、伯克霍爾德氏菌屬、弗朗西絲菌屬、腸桿菌屬、耶氏桿菌屬或大腸桿菌。在一個該實施例中，細菌為綠膿假單胞菌。在另一該實施例中，細菌為大腸桿菌。在另一實施例中，細菌為嗜麥芽窄食單胞菌 (*Stenotrophomonas maltophila*)、木糖氧化產鹼菌 (*Alcaligenes xylosoxidans*)、嗜血桿菌屬 (*Haemophilus*)、奈瑟菌屬 (*Neisseria species*)、西地西菌屬 (*Cedecea*) 或愛德華氏菌屬 (*Edwardsiella species*)。在另一特定實施例中，個體為哺乳動物，且在某些實施例中為人類。

本發明之一態樣提供包含 LpxC 之抑制劑及第二抗菌劑之醫藥組合物。在一實施例中，該第二抗菌劑係選自由以下組成之群：萬古黴素 (vancomycin)、利奈唑胺 (linezolid)、阿奇黴素 (azithromycin)、亞胺培南 (imipenem)、替考拉寧 (teicoplanin)、達托黴素 (daptomycin)、克林達黴素

(clindamycin)、利福平(rifampin)、頭孢噻肟(cefotaxime)、慶大黴素(gentamicin)、新生黴素(novobiocin)及特拉萬星(telavancin)。在一個該實施例中，第二抗菌劑為萬古黴素或利福平。在另一實施例中，LpxC抑制劑為式I化合物：



或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中A為經取代之C₃-C₆環烷基，其中至少一個取代基為C₁-C₃一級醇；B不存在，或為-CH=CH-、-C≡C-或未經取代之苯基；C為-CH=CH-、-C≡C-或未經取代之苯基，其中若B為-CH=CH-，則C不會亦為-CH=CH-；R¹、R²及R³係獨立地選自氫及經取代或未經取代之C₁-C₃烷基，或R¹及R²連同其所連接之碳原子一起形成未經取代之C₃-C₆環烷基，或R²及R³連同其所連接之碳原子及Q一起形成具有5至8個環原子之經取代或未經取代之雜環，其中該雜環之1至2個環原子係選自N、O及S；且Q為O或NR，其中R為氫或未經取代之C₁-C₃烷基。

本發明之另一態樣提供治療患有革蘭氏陰性細菌感染之患者之方法，其包含共同投與協同量，例如活體內協同量之抗菌劑及式I之LpxC抑制劑。在一實施例中，該抗菌劑係選自由以下組成之群：萬古黴素、利奈唑胺、阿奇黴素、亞胺培南、替考拉甯、達托黴素、克林達黴素、利福

平、頭孢噻肟、慶大黴素、新生黴素及特拉萬星。在一個該實施例中，抗菌劑為萬古黴素或利福平。

參考以下實施方式時將顯而易知本發明之此等及其他態樣。

【實施方式】

本發明提供新穎化合物、抑制革蘭氏陰性細菌中LpxC之方法及治療細菌感染之新穎方法。本文所提供之化合物可調配成適用於本發明方法之醫藥調配物及藥劑。本發明亦提供化合物在製備藥劑及醫藥調配物中之用途、化合物在抑制LpxC中之用途及化合物在治療個體細菌感染中之用途。本發明進一步提供治療革蘭氏陰性感染之組合物及方法，其係藉由單獨投與能夠抑制UDP-3-O-(R-3-羥基癸醯基)-N-乙醯葡萄糖胺去乙醯基酶(LpxC)之活性的化合物或與投與第二抗菌化合物組合來實現。

A. 定義

在整個本申請案中使用以下縮寫及定義：

「LpxC」為表示UDP-3-O-(R-3-羥基癸醯基)-N-乙醯葡萄糖胺去乙醯基酶之縮寫。

除非另外指出，否則如本文所用，以下定義應適用。

「烷基」係指具有1至10個碳原子且較佳1至6個碳原子之單價飽和脂族烴基。此術語包括例如直鏈及分支鏈烴基，諸如甲基(CH₃-)、乙基(CH₃CH₂-)、正丙基(CH₃CH₂CH₂-)、異丙基((CH₃)₂CH-)、正丁基(CH₃CH₂CH₂CH₂-)、異丁基((CH₃)₂CHCH₂-)、第二丁基((CH₃)(CH₃CH₂)CH-)、第三丁

基 $((\text{CH}_3)_3\text{C}-)$ 、正戊基 $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$ 及新戊基 $((\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-)$ 。

「**烷氧基**」係指基團 $-\text{O}-$ 烷基，其中烷基係如本文所定義。烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基及其類似基團。

「**胺基**」係指基團 $-\text{NH}_2$ 。

「**一級醇**」係指基團 $-\text{烷基}-\text{OH}$ ，其中羥基係連接至一級碳。實例包括 $-\text{CH}_2\text{OH}$ (羥甲基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (羥乙基) 及 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ (1-羥丙-2-基)。

「**烯基**」係指具有2至6個碳原子且較佳2至4個碳原子且具有至少1個且較佳1至2個乙烯基 $(>\text{C}=\text{C}<)$ 不飽和位點之直鏈或分支鏈烴基。該等基團例示為乙烯基、烯丙基及丁-3-烯-1-基。此術語中包括順式異構體及反式異構體或此等異構體之混合物。

「**炔基**」係指具有2至6個碳原子且較佳2至3個碳原子且具有至少1個且較佳1至2個乙炔系 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 不飽和位點之直鏈或分支鏈單價烴基。該等炔基之實例包含乙炔基 $(-\text{C}\equiv\text{CH})$ 及炔丙基 $(-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH})$ 。

「**羧基 (carboxyl)**」或「**羧基 (carboxy)**」係指 $-\text{COOH}$ 或其鹽。

「**氰基**」或「**腈**」係指基團 $-\text{CN}$ 。

「**環烷基**」係指具有單環之3至13個碳原子之環狀烷基。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環辛基

及其類似基團。

「胍基」係指基團 -NHC(=NH)NH_2 。

「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴及碘，且通常為氟或氯。

「羥基(hydroxy)」或「羥基(hydroxyl)」係指基團 -OH 。

「雜環」及「雜環基」係指具有單環且具有3至15個環原子，包括1至4個雜原子之飽和或不飽和基團。此等環原子係選自由氮、硫或氧組成之群。在一實施例中，雜環基團之氮及/或硫原子視情況氧化以提供N-氧化物、 -S(O)- 或 -SO_2 -部分。

「硝基」係指基團 -NO_2 。

「亞硝基」係指基團 -NO 。

「側氧基(oxo)」係指原子 $(=\text{O})$ 。

「經取代」係指一或多個氫經選自由以下組成之群的取代基置換之基團：烷氧基、鹽基、鹽胺基、鹽氧基、胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、甲脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、胍基、鹵基、羥基、硝基、 SO_3H 、磺鹽基、磺鹽基氧基、硫鹽基、硫醇及烷硫基，其中該等取代基係如本文所定義。在某些經取代之環狀基團中，「經取代」亦係指兩個氫經單個雙鍵氧原子(側氧基)或單個雙鍵硫原子(硫酮基)置換之基團。在一些實施例中，經取代之基團具有1至3個前述取代基。在其他實施例中，經取代之基團具有1至2個前述取代基。

「磺醯基」係指基團 $-\text{SO}_2$ -烷基、 $-\text{SO}_2$ -經取代之烷基、 $-\text{SO}_2$ -烯基、 $-\text{SO}_2$ -經取代之烯基，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基及經取代之炔基係如本文所定義。磺醯基包括諸如甲基- SO_2 -之基團。

「磺醯基氧基」係指基團 $-\text{OSO}_2$ -烷基、 $-\text{OSO}_2$ -經取代之烷基、 $-\text{OSO}_2$ -烯基、 $-\text{OSO}_2$ -經取代之烯基、 $-\text{OSO}_2$ -炔基、 $-\text{OSO}_2$ -經取代之炔基，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基及經取代之炔基係如本文所定義。

「硫醯基」係指基團 $\text{H}-\text{C}(\text{S})$ -、烷基- $\text{C}(\text{S})$ -、經取代之烷基- $\text{C}(\text{S})$ -、烯基- $\text{C}(\text{S})$ -、經取代之烯基- $\text{C}(\text{S})$ -、炔基- $\text{C}(\text{S})$ -及經取代之炔基- $\text{C}(\text{S})$ -，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基及經取代之炔基係如本文所定義。

「硫醇」係指基團 $-\text{SH}$ 。

「硫酮基」係指原子 $(=\text{S})$ 。

「烷硫基」係指基團 $-\text{S}$ -烷基，其中烷基係如本文所定義。在其他實施例中，硫可氧化成 $-\text{S}(\text{O})$ -。亞碲可以一或多種立體異構體形式存在。

除非另外指示，否則本文未明確定義之取代基的命名係藉由命名官能基之末端部分，之後朝向連接點命名相鄰官能基來達成。舉例而言，取代基「芳基烷氧基羰基」係指基團(芳基)-(烷基)- $\text{O}-\text{C}(\text{O})$ -。

通常，提及諸如氫或H之某一元素意謂包括該元素之所

有同位素。舉例而言，若取代基經定義包括氫或H，則其亦包括氘及氚。

本發明亦包括同位素標記之本發明化合物，該等同位素標記之本發明化合物與本文所揭示之化合物在結構上相同，但事實上，一或多個原子經具有與通常見於自然界之原子質量或質量數不同之原子質量或質量數的原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有前述同位素及/或其他原子之其他同位素之本發明化合物、其前藥及該等化合物及該等前藥之醫藥學上可接受之鹽在本發明之範疇內。本發明之某些同位素標記之化合物，例如併有諸如 ^3H 及 ^{14}C 之放射性同位素之化合物適用於藥物及/或基質組織分佈分析。氚化同位素(亦即 ^3H)及碳14同位素(亦即 ^{14}C)因其易於製備及可偵測而尤其較佳。此外，經諸如氘(亦即 ^2H)之較重同位素取代可由於較大之代謝穩定性而提供某些治療優勢，例如增加之活體內半衰期或降低之劑量需求，因此可在某些情況下較佳。本發明之同位素標記之化合物及其前藥一般可藉由進行已知或引用的程序且藉由以易獲得之同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

「立體異構體(stereoisomer)」係指具有相同原子連接性但具有不同原子空間排列的化合物。立體異構體包括順式-反式異構體、E及Z異構體、對映異構體及非對映異構

體。

「互變異構體」係指質子位置不同之分子替換形式，諸如烯醇-酮基及亞胺-烯胺互變異構體，或含有 $-N=C(H)-NH-$ 環原子排列之雜芳基之互變異構形式，諸如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑及四唑。一般技術者認為可能存在其他互變異構環原子排列。

「患者」係指人類及非人類動物，尤其是哺乳動物。

「醫藥學上可接受之鹽」係指化合物之醫藥學上可接受之鹽，該等鹽衍生自此項技術中熟知之多種有機及無機相對離子且包括(僅舉例而言)鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨及類似物；及(當分子含有鹼式官能基時)有機酸或無機酸之鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、灑石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、乙二酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽及其類似鹽。

「醫藥學有效量」及「治療有效量」係指足以治療特定病症或疾病或一或多種其症狀及/或預防該疾病或病症發生之化合物之量。

如本文所用，術語「協同作用」或「協同」意謂化合物在組合使用時之組合作用大於化合物個別使用時之相加作用。「協同作用」可定量定義為部分抑制濃度指數(FICI) ≤ 0.5 ，其中FICI定義為兩種化合物之組合中個別組分之部分抑制濃度(FIC)之總和，且FIC定義為組合中化合物之最低抑制濃度(MIC)除以單獨化合物之MIC之比率：

$$FICI = \left(\frac{MIC_{\text{組合中之藥物 A}}}{MIC_{\text{單獨藥物 A}}} \right) + \left(\frac{MIC_{\text{組合中之藥物 B}}}{MIC_{\text{單獨藥物 B}}} \right)$$

或者，「協同作用」，更特定言之「活體內協同作用」可定量定義為與單獨LpxC抑制劑或第二抗菌劑相比，組合使用之藥劑之靜態劑量(static dose)減少到至多1/2。在某些情況下，單獨一種藥劑可能決達不到靜態劑量。在該等情況下，若細菌生長可藉由組合投與兩種單獨不能達成停滯之化合物而停止(與感染後0小時所量測一致之24小時時之CFU負荷)，則組合為協同組合。

「共同投與」可呈單一調配物形式(組合例如本發明化合物與第二抗菌劑以及醫藥學上可接受之賦形劑，視情況於經設計為獨立控制兩種活性成分之各別釋放速率及持續時間之不同賦形劑混合物中分隔兩種活性成分)或藉由獨立投與含有活性劑之各別調配物來實現。「共同投與」進一步包括並行投與(同時投與本發明化合物及第二抗菌劑)及隨時間變化投與(在與投與第二抗菌劑不同之時間投與本發明化合物)，只要本發明化合物與第二抗菌劑在至少部分重疊之時間期間以治療上有效濃度均存在於身體中即可。

術語「抗菌劑」係指具有殺菌或抑菌活性之藥劑。術語「抑制生長」表示特定細菌群體之數目的增長速率降低。因此，該術語包括細菌群體增加但增加速率降低之情形，以及群體生長停止之情形，以及群體中細菌數減少或甚至群體消除之情形。若使用酶活性分析來篩選抑制劑，則可

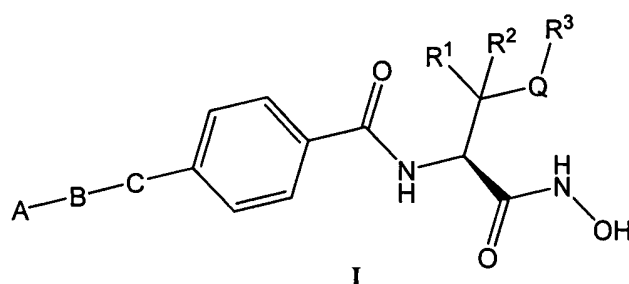
對化合物之攝取/流出、溶解度、半衰期等作出修改以使酶抑制與生長抑制關聯。抗菌劑活性不一定限於細菌，但亦可涵蓋針對寄生蟲、病毒及真菌之活性。

除非上下文另外需要，否則在整個說明書及隨後之申請專利範圍中，措詞「包含(comprise)」及其變體(諸如「包含(comprises)」及「包含(compriseing)」)將以開放、包含性意義來解釋，亦即解釋為「包括(但不限於)」。

在整個本說明書中提及「一實施例(one embodiment)」或「一實施例(an embodiment)」意謂結合該實施例所描述之特定特徵、結構或特性包括於本發明之至少一實施例中。因此，在整個本說明書中各處出現片語「在一實施例中」不一定均指相同實施例。另外，可在一或多個實施例中以任何適合方式組合特定特徵、結構或特性。

B. 化合物、組合物及其用途

在一態樣中，本發明提供式I化合物：

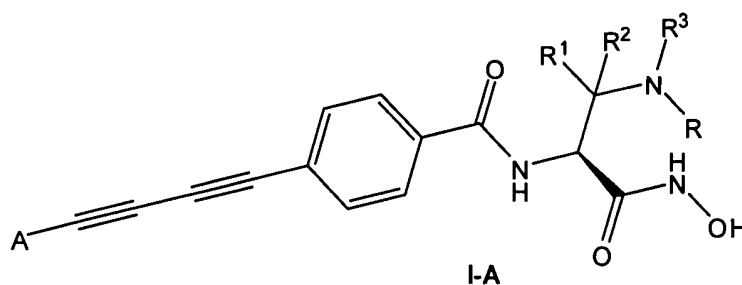


及其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽，其中A為經取代之C₃-C₆環烷基，其中至少一個取代基為C₁-C₃一級醇；B不存在，或為-CH=CH-、-C≡C-或未經取代之苯基；C為-CH=CH-、-C≡C-或未經取代之苯基，其中若B為-CH=CH-，則C不會亦為-CH=CH-；R¹、R²及R³係獨立地選自氫及

經取代或未經取代之 C_1 - C_3 烷基，或 R^1 及 R^2 連同其所連接之碳原子一起形成未經取代之 C_3 - C_6 環烷基，或 R^2 及 R^3 連同其所連接之碳原子及Q一起形成具有5至8個環原子之經取代或未經取代之雜環，其中該雜環之1至2個環原子係選自N、O及S；且Q為O或NR，其中R為氫或未經取代之 C_1 - C_3 烷基。

在某些實施例中，Q為NR，且在一些該等實施例中，Q為NH或 NCH_3 。在某些實施例中， R^1 、 R^2 及 R^3 係獨立地選自氫及經取代或未經取代之 C_1 - C_3 烷基，且在一些該等實施例中係選自氫及未經取代之 C_1 - C_3 烷基。在某些實施例中， R^1 及 R^2 獨立地為未經取代之 C_1 - C_3 烷基。在某些實施例中，A為經羥甲基取代之 C_3 - C_6 環烷基。在其他實施例中，B及C為 $-C\equiv C-$ 。

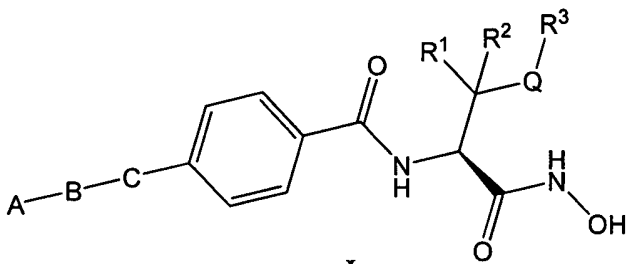
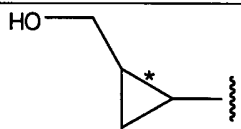
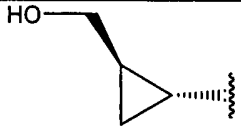
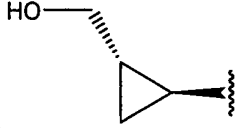
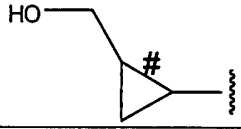
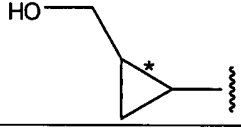
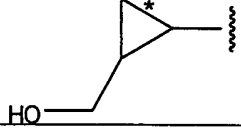
本發明之一態樣提供式I-A化合物：

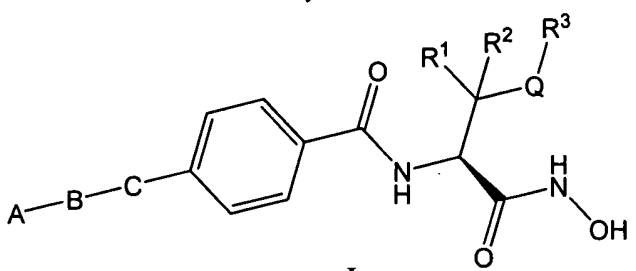
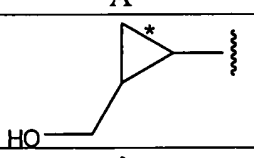
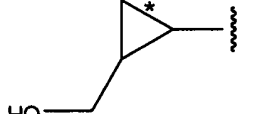
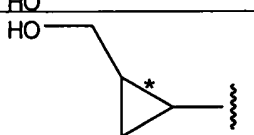
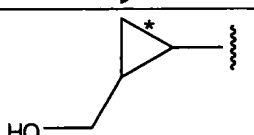
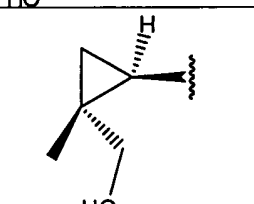
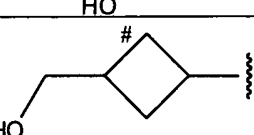
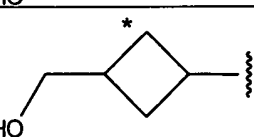
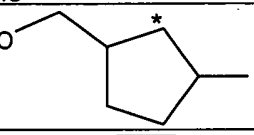
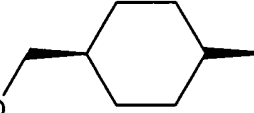
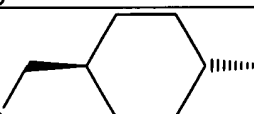


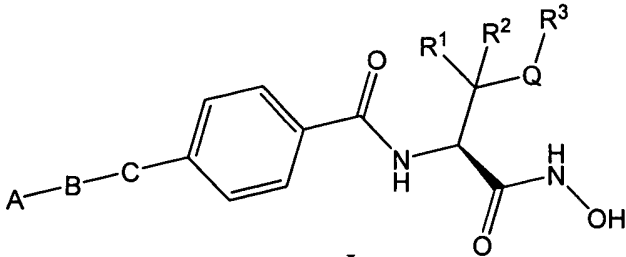
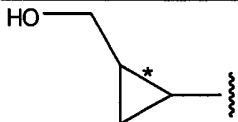
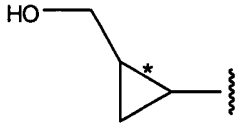
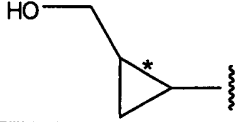
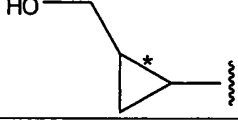
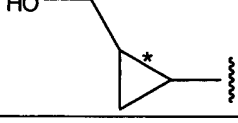
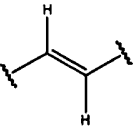
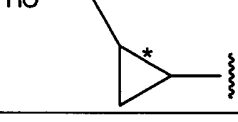
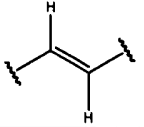
及其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽，其中A為經取代之 C_3 - C_6 環烷基，其中至少一個取代基為 C_1 - C_3 一級醇； R^1 、 R^2 及 R^3 係獨立地選自氫及經取代或未經取代之 C_1 - C_3 烷基，或 R^1 及 R^2 連同其所連接之碳原子一起形成 C_3 - C_6 環烷基，或 R^2 及 R^3 連同其所連接之碳原子及氮一起形成具有5至8個環原子之經取代或未經取代之雜環，其中雜環之1

至2個環原子係選自N、O及S；且R為氫或未經取代之C₁-C₃烷基。在某些實施例中，R¹、R²及R³係獨立地選自氫及經取代或未經取代之C₁-C₃烷基，且在一些該等實施例中係選自氫及未經取代之C₁-C₃烷基。在一實施例中，A為C₃-C₆環烷基，經C₁-C₃一級醇單取代。

本發明化合物包括表I中所列之化合物。某些表I中所示之化合物表示兩種非對映異構體之混合物。在該情況下，符號「*」表示兩個連接至環狀部分之部分彼此呈反式。符號「#」表示兩個連接至環狀部分之部分彼此呈順式。

表I							
							
	A	B	C	R ¹	R ²	R ³	Q
I-1		≡	≡	CH ₃	CH ₃	H	NH
I-2		≡	≡	CH ₃	CH ₃	H	NH
I-3		≡	≡	CH ₃	CH ₃	H	NH
I-4		≡	≡	CH ₃	CH ₃	H	NH
I-5		≡	苯基	CH ₃	CH ₃	H	NH
I-6		≡	≡	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH

表I  I							
	A	B	C	R ¹	R ²	R ³	Q
I-7		≡	≡	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	NH
I-8		≡	≡	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	NH
I-9		≡	≡	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NCH ₃
I-10		≡	≡	CH ₃	CH ₃	H	O
I-11		≡	≡	CH ₃	CH ₃	H	NH
I-12		≡	≡	CH ₃	CH ₃	H	NH
I-13		≡	≡	CH ₃	CH ₃	H	NH
I-14		≡	≡	CH ₃	CH ₃	H	NH
I-15		≡	≡	CH ₃	CH ₃	H	NH
I-16		≡	≡	CH ₃	CH ₃	H	NH
I-17		≡	≡	環丁基		H	NH

表I  I							
	A	B	C	R ¹	R ²	R ³	Q
I-18				環丁基		H	NH
I-19				環丁基		CH ₃	NCH ₃
I-20				H	N-嗎啉基		NH
I-21				H	N-嗎啉基		NCH ₃
I-22				CH ₃	CH ₃	H	NH
I-23				CH ₃	CH ₃	H	NH

*=反式 #=順式

本發明化合物可輕易地使用本文所述之方法或此項技術中熟知之其他方法合成。舉例而言，異羧胺酸或具有多種取代基之類似架構之合成廣泛查閱Kline, T.等人，「Potent, novel in vitro inhibitors of the *Pseudomonas aeruginosa* deacetylase LpxC」*J. Med Chem.* **2002**, 45(14), 3112-29；美國專利第5,925,659號；Pirrung, M. C.等人，「A Convenient Procedure for the Preparation of Amino Acid Hydroxamate from Esters」*J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8084-

8085 ; Nhu, K. 等人 , 「 A New and Efficient Solid Phase Synthesis of Hydroxamic Acids 」 *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7088-7089 ; 國際PCT公開案第WO98/18754號 ; Mellor, S. L., 等人 , 「 N-Fmoc-aminoxy-2-chlorotrityl Polystyrene Resin: A Facile Solid-phase Methodology for the Synthesis of Hydroxamic Acids 」 *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3311-3314 ; Khan, S. I. 等人 , 「 A Facile and Convenient Solid-phase Procedure for Synthesizing Nucleoside Hydroxamic Acids 」 *Tetrahedron. Lett.* **1998**, 39, 8031-8034 ; Zhang, Y. 等人 , 「 Design, Combinatorial Chemical Synthesis, and in vitro Characterization of Novel Urea Based Gelatinase Inhibitors 」 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2823-2826 ; Ito, Y. 等人 , 「 Synthetic Reactions by Complex Catalysts. XXXI, A Novel and Versatile Method of Heterocycle Synthesis 」 *J. Am Chem. Soc.* **1973**, 95, 4447-4448 ; Ito, Y. 等人 , 「 Synthetic Reactions by Complex Catalysts XXXV 」 *Syn. Commun.* **1974**, 4, 97-103 ; Witte, H. 等人 , 「 Cyclische Imidsaurester aus Nitrilen und Aminoalkoholen 」 *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 996-1009 ; Pattenden, G. 等人 , 「 Naturally Occurring Linear Fused Thiazoline-Thiazole Containing Metabolites: Total Synthesis of (-) Didehydromirabazole A, a Cytotoxic Alkaloid from Blue-Green Algae 」 *J. Chem. Soc. Perkin Trans* **1993**, 1, 1629-1636 ; Boyce, R. J. 等人 , 「 Total Synthesis of Thiagazole,

A Novel Naturally Occurring HIV-1 Inhibitor from Polyangium sp.」 *Tetrahedron* **1995**, 51, 7321-7330 ; Galeotti, N.等人,「Synthesis of Peptidyl Aldehydes from Thiazolines」 *Tetrahedron. Lett.* **1997**, 38, 2459-2462 ; Charette, A. B.等人,「Mild Method for the Synthesis of Thiazolines from Secondary and Tertiary Amides」 *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 908-909 ; Bergeron, R. J.等人,「Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogues」 *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2432-2440 ; Raman, P.等人,「Titanium (IV)-mediated Tandem Deprotection-cyclodehydration of Protected Cysteine N-Amides: Biomimetic Synthesis of Thiazoline- and Thiazole-containing Heterocycles」 *Org. Lett.* **2000**, 2, 3289-3292 ; Fernandez, X.等人,「Novel Synthesis of 2-Thioazolines」 *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3381-3384 ; 及 Wipf, P. 等人,「C. Thiolyis of Oxazolinenes: A New, Selective Method for the Direct Conversion of Peptide Oxazolines into Thiazolines」 *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6395-6398, 該等文獻以引用的方式併入本文中。

在另一態樣中,本發明提供一種包含式I化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的醫藥組合物。

在另一態樣中,本發明提供一種抑制革蘭氏陰性細菌中

去乙醯基酶，藉此影響細菌生長之方法，其包含向需要該抑制之患者投與式I化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種抑制革蘭氏陰性細菌中LpxC，藉此調整細菌感染之毒性之方法，其包含向需要該抑制之患者投與式I化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。在使用本發明化合物抑制LpxC之方法之某些實施例中，相對於LpxC，化合物之IC₅₀值小於或等於10 μM。在其他實施例中，IC₅₀值小於或等於1 μM，小於或等於0.1 μM，小於或等於0.050 μM，小於或等於0.030 μM，小於或等於0.025 μM，或小於或等於0.010 μM。

在另一態樣中，本發明提供一種治療患有革蘭氏陰性細菌感染之個體的方法，其包含向有需要個體投與抗菌有效量之式I化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。在一個該實施例中，細菌為綠膿假單胞菌、伯克霍爾德氏菌屬(例如洋蔥伯克霍爾德菌)、腸桿菌科、弗朗西絲菌屬(例如土拉熱弗朗西絲菌)、沙雷氏菌屬、變形桿菌屬、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、檸檬酸桿菌屬、沙門氏菌、普羅威登斯菌屬、耶氏桿菌屬(例如鼠疫耶氏桿菌)、摩根氏菌屬或大腸桿菌。在一特定實施例中，細菌為綠膿假單胞菌、伯克霍爾德氏菌屬、弗朗西絲菌屬、腸桿菌屬、耶氏桿菌屬或大腸桿菌。在一個該實施例中，細菌為綠膿假單胞菌。在另一該實施例中，細菌為大腸桿菌。在另一實施例中，細菌為嗜麥芽窄食單胞菌、木糖氧化產鹼菌、嗜血

桿菌屬、奈瑟菌屬、西地西菌屬或愛德華氏菌屬。

在某些實施例中，個體可為哺乳動物，且在一些實施例中為人類。

對本發明之治療敏感之細菌感染包括由以下引起之初次感染(primary infection)及共感染(co-infection)：細菌物種及一或多種其他感染物(infectious agent)，諸如細菌、病毒、寄生蟲及真菌。

本發明化合物可用於治療由內毒素之細菌產生，且特別是由革蘭氏陰性細菌及在脂多醣(LPS)或內毒素之生物合成中使用LpxC之細菌所引起之病狀。

本發明化合物亦適用於治療由脂質A及LPS或內毒素之細菌產生所引起或惡化之病狀，諸如敗血症、敗血性休克、全身發炎、局部發炎、慢性阻塞性肺病(COPD)及慢性支氣管炎之急性惡化(AECB)。對於此等病狀，治療包括投與本發明化合物或本發明化合物之組合，視情況連同第二藥劑，其中該第二藥劑為第二抗菌劑或非抗菌劑。

對於敗血症、敗血性休克、全身發炎、局部發炎、慢性阻塞性肺病(COPD)及慢性支氣管炎之急性惡化(AECB)，代表性非抗菌劑包括抗內毒素，包括內毒素受體結合抗體、內毒素結合抗體、抗CD14結合蛋白抗體、抗脂多醣結合蛋白抗體及酪胺酸激酶抑制劑。

在嚴重或慢性呼吸道感染之治療中，本發明化合物亦可與經由吸入投與之非抗菌劑一起使用。在此治療中所用之代表性非抗菌劑包括消炎性類固醇、非類固醇消炎劑、支

氣管擴張藥、黏液溶解藥、抗哮喘治療劑及肺液界面活性劑。詳言之，非抗菌劑可為舒喘寧(albuterol)、沙丁胺醇(salbuterol)、布地奈德(budesonide)、倍氯米松(beclomethasone)、地塞米松(dexamethasone)、奈多羅米(nedocromil)、倍氯米松、氟替卡松(fluticasone)、氟尼縮松(flunisolide)、曲安西龍(triamcinolone)、布洛芬(ibuprofen)、羅非昔布(rofecoxib)、萘普生(naproxen)、塞內昔布(celecoxib)、奈多羅米(nedocromil)、異丙托銨(ipratropium)、間羥異丙腎上腺素(metaproterenol)、吡布特羅(pirbuterol)、沙美特羅(salmeterol)、福莫特羅(formoterol)、茆達特羅(indacaterol)、支氣管擴張藥、黏液溶解藥、卡夫康坦(calfactant)、貝拉康坦(beractant)、阿法泊拉康坦(poractant alfa)、舒伐辛(surfaxin)或百慕時(pulmozyme)(亦稱為阿法鏈道酶(domase alfa))。

本發明化合物可單獨或與第二抗菌劑組合用以治療嚴重或慢性呼吸道感染，包括嚴重肺及醫院感染，諸如由以下所引起之感染：產氣腸桿菌(*Enterobacter aerogenes*)、陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*)、大腸桿菌、肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)、產酸克雷伯氏菌(*Klebsiella oxytoca*)、奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*)、黏質沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)、嗜麥芽窄食單胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、綠膿假單胞菌、洋葱伯克霍爾德菌、木糖氧化產鹼菌、腦膜膿毒性黃桿菌(*Flavobacterium meningosepticum*)、斯氏普羅威登斯菌

(*Providencia stuartii*) 及 弗氏檸檬酸桿菌 (*Citrobacter freundii*)；社區肺感染，諸如由以下所引起之感染：流感嗜血桿菌 (*Haemophilus Influenzae*)、退伍軍人桿菌屬 (*Legionella species*)、卡他莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*)、卡他布蘭漢氏菌 (*Branhamella catarrhalis*)、腸桿菌屬、克雷伯氏菌屬及變形桿菌屬；由諸如以下之其他細菌物種所引起之感染：奈瑟菌屬、志賀氏菌屬 (*Shigella species*)、沙門氏菌屬、幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*)、弧菌科 (*Vibrionaceae*) 及博德特菌屬 (*Bordetella species*)；以及由布魯菌屬 (*Brucella species*)、土拉熱弗朗西絲菌 (*Francisella tularensis*) 及 / 或鼠疫耶氏桿菌所引起之感染。

當用於治療感染革蘭氏陰性細菌感染之個體時，本發明化合物可用以使革蘭氏陰性細菌對第二抗菌劑之作用敏感。

本發明提供包括式I化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽的新穎化合物組合，以及治療感染革蘭氏陰性細菌之個體之方法。本文所提供之新穎組合可調配成適用於本發明方法之醫藥調配物及藥劑。本發明亦提供新穎組合在製備藥劑及醫藥調配物中之用途、該組合在治療患者之細菌感染中之用途。

將一種稱為棋盤分析之評估協同作用之經典方法用以預測抗菌劑之功效，且由 Scribner 等人 (1982, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 21(6):939-943) 及 Goodman 及

Gilman(1980, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 第6版, 第1097-1098頁)描述。棋盤分析涉及將抗生素個別地或以組合形式連續兩倍稀釋於培養液中, 接著用待測試之微生物對其進行接種。在培育之後, 測定個別使用及組合使用之各藥物之最低抑制濃度(MIC)(注意, MIC為抑制培養基中生長之最低藥物濃度)。協同作用由各藥物組合使用時之MIC降低來指示。拮抗作用由一或兩種藥物組合使用時之MIC提高來指示。評估協同作用之替代方法查閱 Greco等人, *Pharmacological Reviews* 47(2):331-285 (1995), 其以全文引用的方式併入本文中。

然而, 棋盤分析中之陽性結果, 亦即指示協同作用低於MIC不一定會產生活體內協同行為。美國專利申請公開案第2004-229955A1號報導紅黴素(erythromycin)與LpxC抑制劑(即針對大腸桿菌菌株ATCC 25922之N-[(1S)-1-(胺基甲基)-2-(羥胺基)-2側氧基乙基]-4-(4-{4-[(3甲基苯基)甲基]胺基}乙醯基)胺基]苯基}丁-1,3二炔基)苯甲醯胺)之間的強烈協同作用。國際PCT專利申請案第PCT/US2010/33910號證明紅黴素及多種LpxC抑制劑之組合顯示無活體內協同作用。

LpxC, 即革蘭氏陰性細菌中之必需基因, 編碼酶尿苷二磷酸-3-O-(R-羥基癸醯基)-N-乙醯葡萄糖胺去乙醯基酶。此酶催化生物合成脂質A(即作為所有革蘭氏陰性細菌之必需組分之脂多醣的脂質部分)中之早期關鍵步驟。高於MIC, 則預期LpxC抑制劑會破壞外膜, 因此允許其他抗菌

化合物滲透外膜。一旦此等藥劑已滲透外膜，其即可影響周質目標，如同用萬古黴素之情況一般，或其可接著擴散穿過內膜以與諸如核糖體(紅黴素)或核糖核酸聚合酶(利福平)之細胞內目標相互作用。在無LpxC抑制劑存在下，諸如萬古黴素之藥劑接近其目標之能力因外膜而大大降低。因此，不受理論束縛，咸信可能下伏於所觀測到之協同作用之生物化學機制為外膜對與LpxC抑制劑組合時的諸如萬古黴素之藥劑之滲透性增強。

在一實施例中，與式I化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽組合使用之第二抗菌劑為萬古黴素、利奈唑胺、阿奇黴素、亞胺培南、替考拉甯、達托黴素、克林達黴素、利福平、頭孢噻肟、慶大黴素、新生黴素或特拉萬星。在一個該實施例中，第二抗菌劑為萬古黴素、替考拉甯、利福平、阿奇黴素、特拉萬星或新生黴素。在一個該實施例中，第二抗菌劑為萬古黴素或利福平。在本發明之某些實施例中，投與低於治療劑量之第二抗菌劑及/或式I化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中低於治療劑量為單獨投與時不足以治療細菌感染之劑量。

本發明之醫藥組合物包含式I化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽連同一或多種醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑一起調配。如本文所用，術語「醫藥學上可接受之載劑」意謂無毒性之惰性固體、半固體或液體填充劑、稀釋劑、囊封材料或任何類型之調配助劑。可充當醫藥學上可接受之載劑的材料之一些實例為糖，諸如乳糖、葡萄

糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉狀黃耆；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油；紅花子油；芝麻油；橄欖油；玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無熱原質水；等張生理食鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇及磷酸鹽緩衝溶液以及其他無毒相容性潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)以及著色劑、釋放劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑根據調配者之判斷亦可存在於組合物中。可將本發明之醫藥組合物經口、經直腸、非經腸(如藉由靜脈內、肌肉內或皮下注射)、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如藉由散劑、軟膏或滴劑)、經頰或以經口或經鼻噴霧劑形式，或用於吸入之液體氣溶膠或乾粉調配物形式投與人類及其他動物。

經口投藥之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物外，液體劑型亦可含有通常用於此項技術中之惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、助溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(特別是棉籽油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇脂肪酸酯，及其混合

物。除惰性稀釋劑外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

可根據已知技術使用適合分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為於無毒、非腸胃可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用水、林格氏溶液、1%利多卡因(lidocaine)、U.S.P.及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油習用作溶劑或懸浮介質。為本發明之目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成之單酸甘油酯及二酸甘油酯。另外，在可注射劑之製備中使用脂肪酸，諸如油酸。

可注射調配物可例如經由細菌截留過濾器過濾來滅菌，或藉由在使用前併有呈可溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式之滅菌劑來滅菌。

為延長藥物作用，通常需要減緩來自皮下或肌肉內注射之藥物的吸收。此舉可藉由使用具有不良水溶性之晶體或非晶物質之液體懸浮液來達成。藥物吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體大小及晶形而定。或者，非經腸投藥之藥物形式之延遲吸收可藉由將藥物溶於或懸浮於油媒劑中來達成。藉由在可生物降解之聚合物(諸如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成藥物之微膠囊基質來製得可注射儲槽形式。視藥物與聚合物之比率及所用特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放速率。其他可生物降解之

聚合物的實例包括聚(原酸酯)及聚(酐)。亦可藉由將藥物覆埋入與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備儲槽式可注射調配物。

用於經直腸或經陰道投藥之組合物較佳為栓劑，該等栓劑可藉由將本發明化合物與適合非刺激性賦形劑或載劑(如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，該等賦形劑或載劑在環境溫度下為固體但在體溫下為液體，因此在直腸或陰道空腔中融化並釋放該活性化合物。

用於經口投藥之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒劑。在該等固體劑型中，活性化合物與至少一種諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣之醫藥學上可接受之惰性賦形劑或載劑及/或以下混合：a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如丙三醇；d)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶液阻滯劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g)濕潤劑，諸如乙醇(acetyl alcohol)及單硬脂酸甘油酯；h)吸附劑，諸如高嶺土(kaolin)及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖(lactose; milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之

賦形劑的填充軟明膠膠囊及硬明膠膠囊中的填充劑。

可以使用包衣及外殼(諸如腸溶衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣)來製備錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑之固體劑型。其可視情況含有乳濁劑，且亦可為僅在或優先在腸道之某一部分視情況以延遲方式釋放活性成分之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑的填充軟明膠膠囊及硬明膠膠囊中的填充劑。

抗菌化合物亦可與一種或多種如上所述之賦形劑一起呈微膠囊形式。可以使用包衣及外殼(諸如腸溶衣、釋放控制包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣)來製備錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑之固體劑型。在該等固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。如在正常實踐中，該等劑型亦可包含除惰性稀釋劑外之其他物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，該等劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有乳濁劑，且亦可為僅在或優先在腸道某一部分視情況以延遲方式釋放活性成分之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

用於局部投與或經皮投與本發明化合物之劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧劑、吸

入劑或貼片。在無菌條件下，將活性組分與醫藥學上可接受之載劑及任何所需之防腐劑或可能需要之緩衝劑混合。眼用調配物、滴耳劑及其類似物亦涵蓋於本發明之範疇內。

除本發明之活性化合物外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠亦可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃耆、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

本發明之組合物亦可經調配為液體氣溶膠或可吸入乾粉來傳遞。液體氣溶膠調配物可主要噴霧成可傳遞至末端及呼吸性細支氣管(其中細菌存在於患有諸如慢性支氣管炎及肺炎之支氣管感染的患者中)之粒度。病原菌通常存在於整個氣管直至支氣管、細支氣管及肺實質，尤其在末端及呼吸性細支氣管中。在感染惡化期間，細菌亦可存在於肺泡中。液體氣溶膠及可吸入乾粉調配物較佳在整個支氣管內樹中傳遞至末端細支氣管且最終傳遞至實質組織。

本發明之氣溶膠化調配物可使用諸如射流、振動多孔板或超音波噴霧器之氣溶膠形成器件(較佳經選擇為可形成質量中值平均直徑主要在1 μm 至5 μm 之間的氣溶膠粒子)進行傳遞。此外，調配物較佳具有平衡容積莫耳滲透濃度離子強度及氯化物濃度，及能將有效劑量之本發明化合物傳遞至感染部位之最小可氣溶膠化體積。另外，氣溶膠化調配物較佳不會消極地削弱氣管之功能性且不會引起不合乎需要之副作用。

適用於投與本發明氣溶膠調配物之氣溶膠化器件包括例如能夠將本發明調配物噴霧成粒度主要在1 pm至5 pm尺寸範圍內之氣溶膠之射流、振動多孔板、超音波噴霧器及受激勵乾粉吸入器。在本申請案中主要意謂所有所產生之氣溶膠粒子之至少70%，但較佳90%以上在1 μm至5 μm之範圍內。射流噴霧器藉由氣壓工作以將液體溶液打碎成氣溶膠小滴。振動多孔板噴霧器藉由使用由快速振動多孔板所產生之音波真空以將溶劑小滴擠壓穿過多孔板來工作。超音波噴霧器藉由將液體剪切成小氣溶膠小滴之壓電晶體來工作。可用多種適合器件，包括例如AeroNeb及AeroDose振動多孔板噴霧器(AeroGen, Inc., Sunnyvale, Calif.)、Sidestream7噴霧器(Medic-Aid Ltd., West Sussex, England)、Pari LC7及Pari LC Star7射流噴霧器(Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Va.)及Aerosonic(DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany)及UltraAire7(Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Ill.)超音波噴霧器。

本發明化合物亦可經調配用作除本發明化合物外亦可含有諸如以下之賦形劑的局部散劑及噴霧劑：乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或此等物質之混合物。噴霧劑可另外含有習用推進劑，諸如氯氟烴。

經皮貼片具有提供化合物至身體之控制傳遞之附加優勢。該等劑型可藉由於適合介質中溶解或分配化合物來製得。亦可使用吸收增強劑來增加化合物之透皮通量。可藉

由提供速率控制膜或將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制速率。

根據本發明之治療方法，藉由向患者(諸如人類或低等哺乳動物)投與治療有效量之式I化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽、用獲得所需結果所必需之量及時間來治療或預防患者之細菌感染。本發明化合物之「治療有效量」意謂足以用適用於任何醫療之合理收益/風險比治療細菌感染之化合物的量。然而，應瞭解，本發明之化合物及組合物之總日用量將由主治醫師在正確醫學判斷範疇內來決定。任何特定患者之特定治療有效劑量均將視多種因素而定，該等因素包括所治療之病症及該病症之嚴重度；所用特定化合物之活性；所用特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及膳食；投藥時間、投藥途徑及所用特定化合物之排泄速率；治療持續時間，與所用特定化合物組合或同時使用之藥物；及醫學技術中熟知之類似因素。

以單次劑量或分次劑量形式投與人類或其他哺乳動物之本發明化合物之總日劑量總計可為例如每公斤體重0.01 mg至200 mg，或更通常為每公斤體重0.1 mg至50 mg。在某些實施例中，投與人類或其他哺乳動物之總日劑量為每公斤體重1.0 mg至100 mg或每公斤體重5.0 mg至25 mg。單次劑量組合物可含有組成日劑量之量或其約量。一般而言，本發明之治療方案包含每天以單次劑量或多次劑量形式向需要該治療之患者投與約10 mg至約15 g本發明化合

物，更通常為100 mg至5 g，且甚至更通常每天以單次或多次劑量形式投與250 mg至1 g。

調配方法在此項技術中熟知且揭示於例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa.，第19版(1995)中。用於本發明之醫藥組合物可呈無菌、非熱解液體溶液或懸浮液、包覆包衣之膠囊、栓劑、凍乾散劑、經皮貼片形式或此項技術中已知之其他形式。

如本申請案中所用，「套組」包括含有醫藥組合物之容器，且亦可包括分隔容器，諸如分隔瓶或分隔箔包裝。該容器可呈在此項技術中已知之任何習知形狀或形式，其係由例如以下之醫藥學上可接受之材料製成：紙或紙板盒、玻璃或塑膠瓶或罐、可重密封袋(例如保存錠劑之「再充填物」以置於不同容器中)，或具有根據治療時程自包裝中按壓出之個別劑量的泡殼包裝。所用容器可視所涉及之精確劑型而定，例如習知之紙板盒通常不會用以保存液體懸浮液。可行的是可將一個以上之容器一起用於單一包裝中以出售單一劑型。舉例而言，錠劑可容納於瓶中，而該瓶又容納於盒子內。

該套組之實例為所謂泡殼包裝。泡殼包裝在包裝行業中已熟知且正廣泛用於包裝醫藥單位劑型(錠劑、膠囊及其類似劑型)。泡殼包裝通常由一片相對較硬之材料經較佳透明之塑膠材料箔覆蓋組成。在包裝過程期間，於塑膠箔中形成凹座。該等凹座具有待包裝之個別錠劑或膠囊之尺

寸及形狀或可具有容納多個待包裝之錠劑及/或膠囊之尺寸及形狀。接下來，將錠劑或膠囊相應地置於該等凹座中，且在該箔與凹座形成方向相反的面上，與塑膠箔相抵來密封該片相對較硬之材料。因此，必要時將錠劑或膠囊個別密封或共同密封於塑膠箔與該片之間的凹座中。較佳地，該片之強度使得錠劑或膠囊可藉由手工施壓於凹座上、藉此在該片中之凹座位置處形成開口而自泡殼包裝中移除。接著可經由該開口移除錠劑或膠囊。

可能需要提供一種書面記憶輔助物，其中該書面記憶輔助物之類型為含有用於醫師、藥劑師或其他健康照護提供者或個體之資訊及/或說明，例如呈以下形式：緊接於錠劑或膠囊之數字，藉此該等數字與應攝取所指定之錠劑或膠囊之療程天數對應，或含有相同類型資訊之卡片。該記憶輔助物之另一實例為印刷於卡片上之行事曆，例如如下「第一周、週一、週二...」等...「第二週、週一、週二...」等。記憶輔助物之其他變化將顯而易知。「日劑量」可為待於既定日服用之單一錠劑或膠囊或若干錠劑或膠囊。當套組含有各別組合物時，套組之一或多種組合物之日劑量可由一錠劑或膠囊組成，而套組之其他一或多種組合物之日劑量可由若干錠劑或膠囊組成。

套組之另一特定實施例為一種經設計按其預定用途一次一者分配日劑量的分配器。該分配器較佳裝備有記憶輔助物，以便進一步有助於療程內之順應性。該記憶輔助物之一實例為指示已分配之日劑量數目之機械計數器。該記憶

輔助物之另一實例為電池供電微晶片記憶體與以下耦接：
例如讀出最後日劑量之服用日期及/或提醒何時服用下一劑的液晶讀出器或聲訊提醒信號。

本發明套組除本發明化合物外亦可包括一或多種其他醫藥學活性化合物。舉例而言，其他化合物為第二抗菌劑。其他化合物可以與本發明化合物相同之劑型或以不同劑型投與。同樣地，其他化合物可與本發明化合物同時或不同時投與。

本發明化合物之組合物亦可與具有類似抗菌範圍之其他已知抗菌劑組合使用以(1)增強由此化合物之抗菌範圍覆蓋之嚴重革蘭氏陰性感染之治療，或(2)增加懷疑有多種生物體之嚴重感染中之覆蓋，其中除此化合物之外亦可能需要具有不同抗菌範圍之另一藥劑。可能藥劑包括胺基糖苷、青黴素(penicillin)、頭孢菌素(cephalosporin)、氟喹諾酮(fluoroquinolone)、巨環內酯(macrolide)、糖肽、脂肽及噁唑啉酮之成員。治療可涉及投與具有本發明化合物與第二抗菌化合物之組合物或投與本發明化合物之一種化合物，之後或之前投與第二抗菌劑。

上文可藉由參考以下實例更好地瞭解，該等實例為說明而呈現且不限制本發明概念之範疇。

實例

參考以下實例，本發明化合物藉由高效液相層析法(HPLC)使用具有2690分離模組之Waters Millenium層析系統(Milford, Mass)表徵。分析管柱為Alltima C-18逆相管

柱，4.6×250 mm，來自Alltech(Deerfield, Ill.)。使用通常以5%乙腈/95%水起始且於40分鐘之期間內進展至100%乙腈的梯度溶離。所有溶劑均含有0.1%三氟乙酸(TFA)。藉由在220 nm或254 nm下之紫外光(UV)吸收來偵測化合物。在一些情況下，藉由薄層層析(TLC)使用玻璃或塑膠襯底之矽膠板(諸如Baker-Flex矽膠1 B2-F可撓性薄片)來評估純度。TLC結果易於在紫外光下或藉由採用熟知之碘蒸氣及其他各種染色技術來視覺偵測。

質譜分析經以下兩個LCMS儀中之一者進行：Waters系統(Alliance HT HPLC及Micromass ZQ質譜儀；管柱：Eclipse XDB-C-18，2.1×50 mm；溶劑系統：含5-95%(或35-95%，或65-95%或95-95%)乙腈之水(含0.05% TFA)；流速0.8 mL/min；分子量範圍500至1500；錐孔電壓20 V；管柱溫度40℃)或Hewlett Packard系統(1100系列HPLC；管柱：Eclipse XDB-C18，2.1×50 mm；溶劑系統：含1-95%乙腈之水(含0.05% TFA)；流速0.4 mL/min；分子量範圍150至850；錐孔電壓50 V；管柱溫度30℃)。所有質量均報導為質子化母體離子之質量。

GCMS分析經Hewlett Packard儀(具有質量選擇性偵測器5973之HP6890系列氣相層析儀；注射器體積：1 µL；初始管柱溫度：50℃；最終管柱溫度：250℃；勻變時間：20分鐘；氣體流速：1 mL/min；管柱：5%苯基甲基矽氧烷，#HP 190915-443型，尺寸：30.0 m×25 m×0.25 m)進行。

核磁共振(NMR)分析由Varian 300 MHz NMR(Palo Alto,

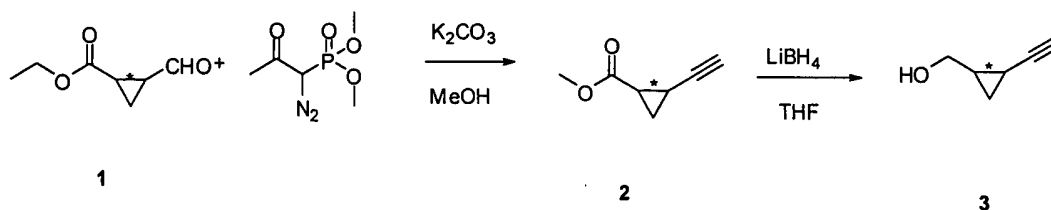
Calif.)進行。光譜參照物為TMS或該溶劑之已知化學位移。在高溫(例如75°C)下運作一些化合物樣品以促進樣品溶解度提高。

一些本發明化合物之純度藉由元素分析(Desert Analytics, Tucson, Ariz.)評估。

經Laboratory Devices Mel-Temp裝置(Holliston, Mass.)測定熔點。

使用Flash 40層析系統及KP-Sil, 60A(Biotage, Charlottesville, Va.)或藉由使用矽膠(230至400目)填充材料之急驟管柱層析, 或藉由使用C-18逆相管柱之HPLC來進行製備型分離。用於Flash 40 Biotage系統及急驟管柱層析之典型溶劑為二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯、己烷、丙酮、脛胺水溶液及三乙胺。用於逆相HPLC之典型溶劑為不同濃度之乙腈及水(含0.1%三氟乙酸)。

A. 合成N-((S)-3-胺基-1-(脛胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(脛甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-1)



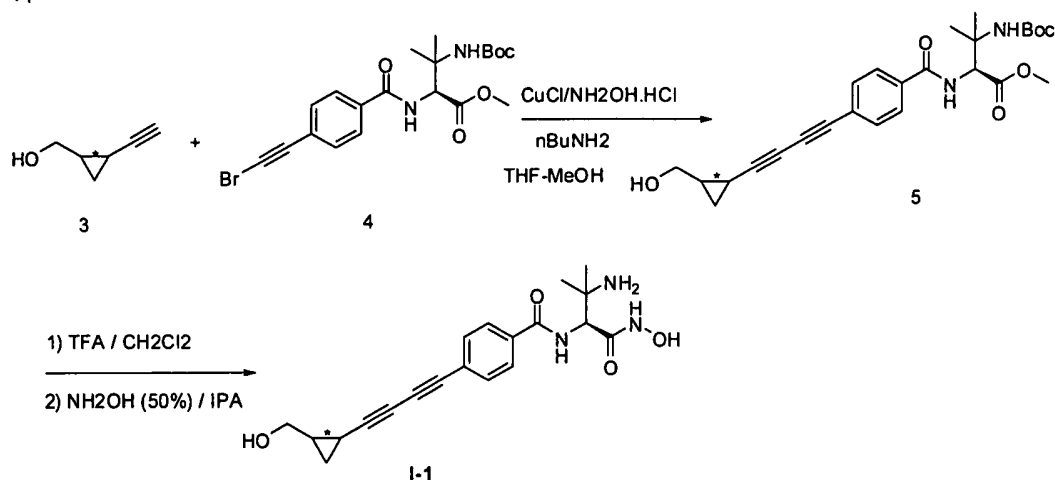
2-乙炔基環丙烷甲酸甲酯(2)

在N₂下將外消旋2-甲醯基環丙烷甲酸乙酯1(10 g, 70.3 mmol)及貝斯特曼大平試劑(Bestmann Ohira reagent)(16.4 g, 85 mmol)溶解於無水甲醇(100 ml)中。接著緩慢逐份添

加碳酸鉀(19.4 g, 141 mmol)且攪拌溶液18小時。在20℃下減壓移除溶劑，添加水(100 ml)且用二氯甲烷(2×200 ml)萃取產物，經硫酸鈉乾燥，且緩慢濃縮，得到藉由NMR確認之外消旋2-乙炔基環丙烷甲酸甲酯(4.16 g)。

(2-乙炔基環丙基)甲醇(3)

接著在氮氣下將硼氫化鋰(175 mg, 8.06 mmol)緩慢添加至含外消旋2-乙炔基環丙烷甲酸甲酯(1 g, 20.6 mmol)之無水THF(20 ml)中，且持續攪拌2小時。用幾滴乙酸淬滅反應混合物且移除溶劑。用乙酸乙酯(2×50 ml)萃取粗產物，經硫酸鈉乾燥且緩慢濃縮，得到呈黃色液體狀之外消旋(2-反-乙炔基環丙基)甲醇3(735 mg)且其以原樣用於下一步驟。



(2S)-3-((第三丁氧羰基胺基)-2-(4-((2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯(5)

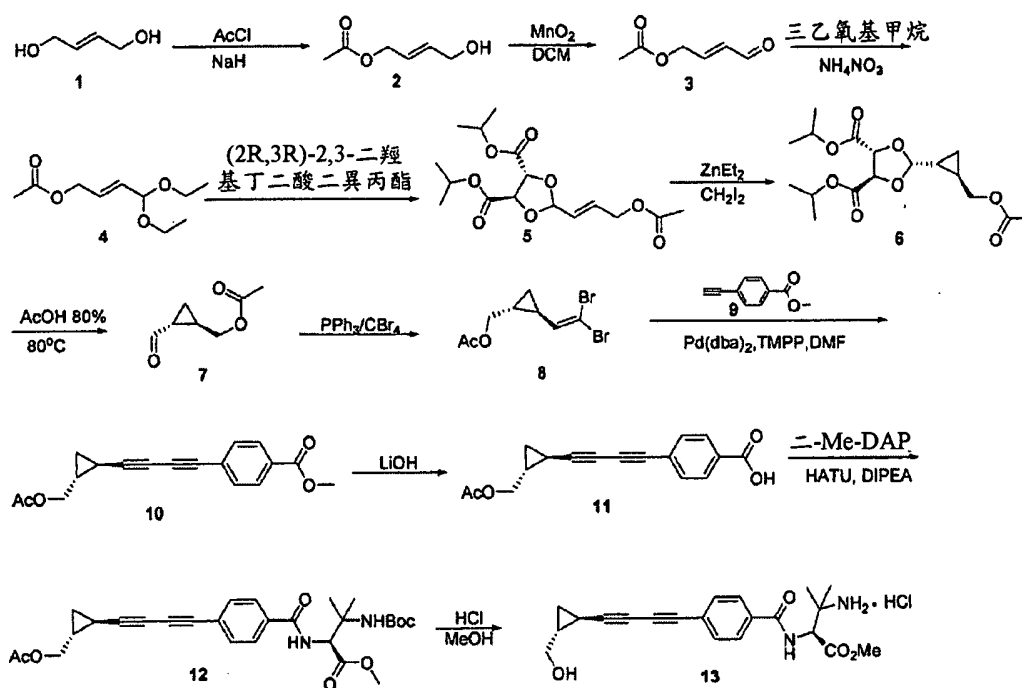
在氮氣下將CuCl(42 mg, 0.416 mmol)緩慢添加至攪拌之外消旋(2-反-乙炔基環丙基)甲醇(400 mg, 4.16 mmol)、2-(S)-(4-(溴乙炔基)苯甲醯胺基)-3-(第三丁氧羰基胺基)-3-甲基丁酸甲酯(1.9 g, 4.16 mmol)於THF(20 ml)、甲醇(10 ml)

與丁胺(10 ml)之混合物中之溶液中，之後添加幾個羥胺鹽酸鹽晶體(30 mg)。持續攪拌4小時。減壓移除溶劑，添加水(100 ml)且用乙酸乙酯(2×150 ml)萃取，經硫酸鈉乾燥，濃縮且經ISCO純化，得到432 mg (2-S)-3-(第三丁氧羰基胺基)-2-(4-((2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯。

I-1 : N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺

將(2-S)-3-(第三丁氧羰基胺基)-2-(4-((2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯 5(0.370 g, 0.814 mmol)溶解於二氯甲烷(25 ml)中，用TFA(2 ml)處理且攪拌20分鐘。減壓移除過量溶劑及TFA，得到脫除保護基之物質，再溶解於IPA(10 mL)中且用羥胺水溶液(50%，2 mL，過量)處理且保存於冰箱中2天。減壓移除過量溶劑，且藉由逆相HPLC純化粗產物，得到42 mg呈三氟乙酸鹽形式之I-1。LC-MS (M+1) 370，化學式： $C_{20}H_{23}N_3O_4$ ，精確質量：369.17。 1H NMR (DMSO- d_6), TFA鹽： δ 0.9 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.40(m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.90 (br.d, 1NH), 8.65 (d, 1NH), 9.1 (br.S, OH)。

B. 合成 N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1R,2R)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺 (I-2)



(E)-乙酸4-羥基丁-2-烯酯(2)

試劑	MW	當量	mol	g, mL
化合物1	88.05	1	3	264 g
NaH(60%)	24.00	1	3	120.0 g
CH ₃ COCl	78.50	1	3	235.5 g
THF				1.5 L

在 -20℃ 下向 (E)-丁-2-烯-1,4-二醇 1 (264 g, 3.0 mol) 於 1.5 L THF 中之溶液中逐份添加氫化鈉 (120 g, 3.0 mol)。添加後，混合物在 -20℃ 下持續攪拌 30 分鐘。接著逐滴添加乙醯氯 (235.5 g, 3 mol)，使混合物升溫至室溫且在室溫下再持續攪拌 3 小時。過濾混合物且用 THF 洗滌殘餘物。乾燥經合併之有機層且濃縮，得到粗物質 2，藉由矽膠管柱 (PE:EA=5:1 至 2:1) 純化，得到 210 g 呈無色油狀之 2。產率：54%。¹H NMR: CP-0005065-043 (CDCl₃, 400 MHz) δ: 5.85 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 4.67 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.26 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.10 (s, 1H), 2.06 (s, 3H)。

(E)-乙酸4-側氧基丁-2-烯酯(3)

試劑	MW	當量	mol	g, mL
化合物2	130.14	1	1.5	195 g
MnO ₂ (活性)	86.94	10	15	1305 g
DCM				3 L

向二氧化錳(活性, 1305 g, 15 mol)於2.5 L二氯甲烷中之懸浮液中逐份添加(E)-乙酸4-羥基丁-2-烯酯2(195 g)。混合物在室溫下持續攪拌48小時。過濾混合物且用二氯甲烷洗滌殘餘物。乾燥經合併之有機層且濃縮, 得到粗物質3, 藉由矽膠管柱(PE:EA=10:1至5:1)純化, 得到130 g呈無色油狀之3。產率: 64%。¹H NMR:CP-0005065-044(CDCl₃, 400 MHz) δ : 10.01 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.08 (m, 2H), 2.10 (s, 3H)。

(E)-乙酸4,4-二乙氧基丁-2-烯酯(4)

試劑	MW	當量	mol	g, mL
化合物3	128.13	1	0.75	96 g
三乙氧甲烷	148.20	1.2	0.90	133.2 g
NH ₄ NO ₃	79.90	0.05	0.038	3.0 g
EtOH				500 mL

向(E)-乙酸4-側氧基丁-2-烯酯3(96.0 g, 0.75 mol)及三乙氧甲烷(133.2 g, 0.9 mol)於500 ml乙醇中之溶液中添加硝酸銨(3.0 g, 0.038 mol), 混合物在室溫下持續攪拌15小時。用800 ml EtOAc稀釋混合物且用飽和碳酸氫鈉洗滌。用EtOAc(300 ml $\times$ 2)反萃取水層。乾燥經合併之有機層且濃縮得到140 g呈紅色油狀之粗物質4, 其未經進一步純化

即用於下一步驟。

(4R,5R,E)-2-(3-乙醯氧基丙-1-烯基)-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二甲酸二異丙酯(5)

試劑	MW	當量	mol	g, mL
化合物4	202.25	1	0.3	60.6 g
(2R,3R)-2,3-二羥基丁二酸二異丙酯	234.25	1.1	0.33	77.2 g
PPTS	251.09	0.05	0.015	3.8 g
苯				500 ml

向(E)-乙酸4,4-二乙氧基丁-2-烯酯4(60.6 g 0.3 mol)及(2R,3R)-2,3-二羥基丁二酸二異丙酯(77.2 g, 0.33 mol)於500 ml苯中之溶液中添加PPTS(3.8 g, 15 mmol)，加熱混合物至90℃以蒸餾出乙醇，維持15小時。使混合物冷卻至室溫且真空濃縮。藉由矽膠用(PE:EA=50:1至30:1)純化，獲得38.5 g呈無色油狀之5。產率：37.3%。GCMS:CP-0005065-070-2 (85%純)。

(4R,5R)-2-((1S,2R)-2-(乙醯氧基甲基)環丙基)-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二甲酸二異丙酯(6)

試劑	MW	當量	mol	g, mL
化合物5	344.36	1	0.1	34.4 g
ZnEt ₂ (1 M己烷溶液)		5	0.5	500 ml
CH ₂ I ₂	267.84	10	1	267.8 g
己烷				1.5 L

在氫氣下在-20℃下向(4R,5R,E)-2-(3-乙醯氧基丙-1-烯基)-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二甲酸二異丙酯5(34.4 g, 0.1 mol)於己烷(1.5 L)中之溶液中逐份添加二乙基鋅(1 M己烷溶液，500 mL)。添加後，低於-20℃下在強烈攪拌下逐滴

添加二碘乙烷。使混合物升溫至室溫且再持續攪拌8小時。藉由800 ml冷氯化銨水溶液淬滅反應混合物，接著用乙醚(800 ml×5)萃取。用硫代硫酸鈉水溶液、水、鹽水洗滌經合併之有機層，接著乾燥且濃縮，得到粗物質6，藉由矽膠管柱(PE:EA=30:1至10:1)純化得到16 g呈無色油狀之6。產率：44.7%。¹H NMR:PO5 (CDCl₃, 400 MHz) δ: 5.13 (m, 2H), 4.95 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.38 (s, 12H), 1.23 (m, 1H), 0.83 (m, 1H), 0.66 (m, 1H)。

乙酸((1*R*,2*R*)-2-甲醯基環丙基)甲酯(7)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物6	358.38	1	40	14.3 g
AcOH(80%)				140 mL

將(4*R*,5*R*)-2-((1*S*,2*R*)-2-(乙醯氧基甲基)環丙基)-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二甲酸二異丙酯6(14.3 g, 40 mmol)於140 ml 80%乙酸中之混合物加熱至80℃，且在此溫度下持續攪拌2小時。當TLC顯示剩餘少量6時，將混合物逐滴添加至300 ml飽和碳酸氫鈉中，接著用二氯甲烷(200 ml×3)萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥且濃縮，得到粗物質7，藉由矽膠管柱(PE:EA=10:1至5:1)純化得到3.5 g呈無色油狀之7。產率：62%。¹H NMR:CP-0005065-072 (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9.15 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.10(s,3H), 1.88 (m, 2H), 1.39 (m, 1H),

1.12 (m, 1H)。

乙酸((1R,2R)-2-(2,2-二溴乙烯基)環丙基)甲酯(8)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物7	142.15	1	21	3.00 g
CBr ₄	331.63	2	42	13.9 g
PPh ₃	262.29	4	84	22.0 g
DCM				120 mL

在 -20℃ 下在氬氣下向四溴化碳(13.9 g, 42 mmol)於 30 mL 二氯甲烷中之溶液中逐滴添加三苯膦(22.0 g, 84 mmol)於 50 mL 二氯甲烷中之溶液。混合物在此溫度下持續攪拌半小時，接著冷卻至 -78℃。逐滴添加乙酸((1R,2R)-2-甲醯基環丙基)甲酯 7(3.00 g, 21 mmol)於 40 mL 二氯甲烷中之溶液，再維持於該溫度下半小時。經 30 分鐘使混合物升溫至室溫。移除溶劑且藉由矽膠管柱(PE:EA=100:1 至 50:1)純化，得到 4.3 g 呈無色油狀之 8。產率：69%。¹H NMR:CP-0005065-075(CDCl₃, 400 MHz) δ: 5.85 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.98 (m, 2H), 2.09 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.88 (m, 2H)。

4-(((1R,2R)-2-(乙醯氧基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(10)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物8	297.97	1	14.5	4.3 g
化合物9	160.17	1.1	16.0	2.56 g
Pd ₂ dba ₂	575.22	0.01	0.15	86.3 mg
TMPP	352.24	0.04	0.58	204.2 mg
NEt ₃	101.19	3	43.5	4.35 g
DMF				100 mL

在氫氣下乙酸((1R,2R)-2-(2,2-二溴乙烯基)環丙基)甲酯 **8** (4.3 g, 14.5 mmol)、Pd₂dba₂ (86.3 mg, 0.15 mmol)、三(4-甲基苯基)膦 (204 mg, 0.58 mmol)、三乙胺 (4.35 g, 43.5 mmol) 於 DMF 100 mL 中之溶液用 4-乙炔基苯甲酸甲酯 **9** (2.64 g, 11 mmol) 處理。混合物在室溫下持續攪拌 5 小時。當 TLC 顯示剩餘少量化合物 **8** 時，用 EtOAc (300 mL) 稀釋反應物且用水 (3×100 mL) 洗滌，乾燥有機層且濃縮，得到粗物質 **10**，藉由矽膠管柱層析 (PE:EA=50:1 至 30:1) 純化，得到 2.0 g 呈黃色固體狀之 **10**。產率：46.5%，LCMS:CP-0005065-085-2 (ESI) m/z=297 (M+1) 純度：92.4% (214 nm)。

4-(((1R,2R)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸(11)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物 10	296.32	1	6.5	1.92 g
NaOH	40.10	10	65	2.60 g
THF				40 mL

將 4-(((1R,2R)-2-(乙醯氧基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯 **10** (1.92 g, 6.5 mmol) 溶解於 THF (40 mL) 中，接著添加氫氧化鈉 (2.60 g, 65 mmol) 於 10 mL 水中之溶液。混合物在室溫下持續攪拌 8 小時。當 LCMS 顯示剩餘少量化合物 **10** 時，減壓移除溶劑，用水 (50 mL) 稀釋殘餘物，將 pH 值調節至 4.0，用乙酸乙酯 (4×50 mL) 萃取，乾燥有機層且濃縮，得到 1.4 g 呈黃色固體狀之粗物質 **11**，其未經進一步純化即用於下一步驟。LCMS:CP-0005065-088-3 (ESI) m/z=241 (M+1) 純度：89% (214 nm)。產率：89%。

(S)-2-(4-(((1R,2R)-2-(乙醯氧基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-(第三丁氧羰基胺基)-3-甲基丁酸甲酯
(12)

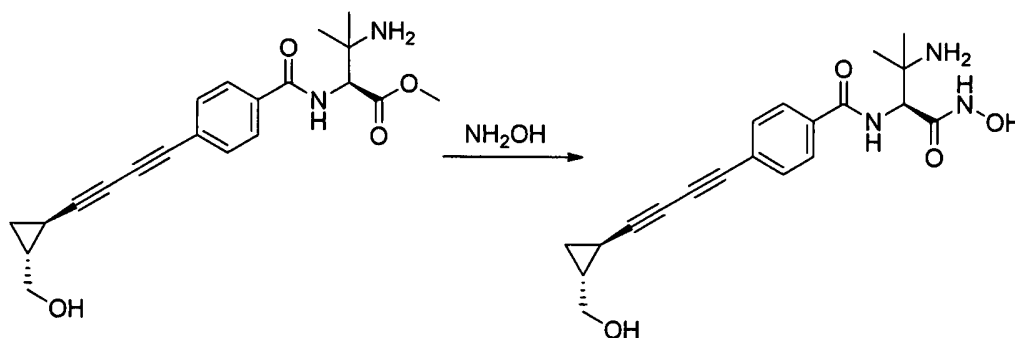
試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物11	240.25	1	5.0	1.20 g
Boc-二-Me-DAP	246.30	1.2	6.0	1.48 g
HATU	390.12	1.2	6.0	2.34 g
DIPEA	129.24	4	20	3.58 g
DMF				50 mL

4-(((1R,2R)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸11(1.20 g, 5.0 mmol)、HATU(2.34 g, 6 mmol)於50 mL DMF中之溶液中用(S)-2-胺基-3-(第三丁氧羰基胺基)-3-甲基丁酸甲酯(1.48 g, 6.0 mmol)及DIPEA(3.58 g, 20 mmol)處理。混合物在室溫下持續攪拌5小時。當LCMS顯示剩餘少量化合物11時，用EtOAc(100 mL)稀釋反應物，用5%氯化鋰(3×50 mL)洗滌，乾燥有機層且濃縮，得到呈黃色油狀之12。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=2:1)純化，得到2.0 g呈無色油狀之12，產率：70%，LCMS:CP-0005065-091-3 (ESI) m/z=469 (M+1)，純度：95% (214 nm)。

(S)-3-胺基-2-(4-(((1R,2R)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯鹽酸鹽(13)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物12	468.23	1	4.0	1.87 g
HCl(g)	36.5			
CH ₃ OH				50 mL

將(S)-2-(4-(((1R,2R)-2-(乙醯氧基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-(第三丁氧羰基胺基)-3-甲基丁酸甲酯 **12** (1.87 g, 4.0 mmol) 溶解於甲醇(50 mL)中，用乾燥 HCl_g 處理 10 分鐘。當 LCMS 顯示剩餘少量化合物 **12** 時，停止 HCl 流。減壓移除溶劑，且得到 1.45 g 呈黃色固體狀之 **13**。產率：91%，LCMS: CP-0005065-096-4-LCMSA019 (ESI) m/z = 369 (M+1)，純度：98% (214 nm)。¹H NMR: CP-0005065-096-4(DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 9.04 (d, J =6.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 3H), 7.98 (d, J =6.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J =6.8 Hz, 2H), 4.89 (d, J =6.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 0.94 (m, 2H)。



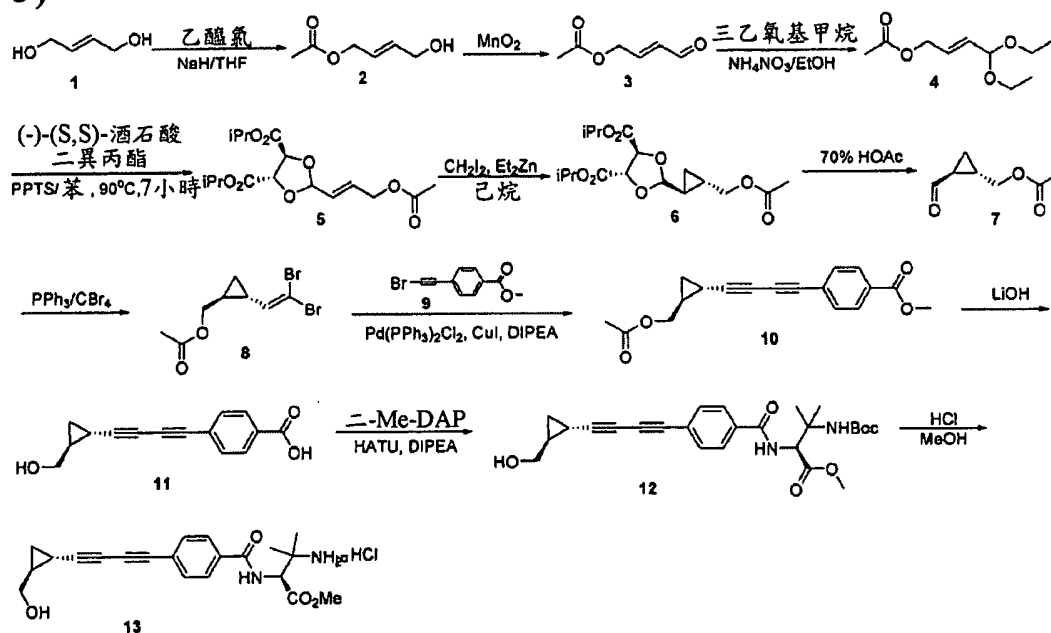
(S)-3-胺基-2-(4-(((1R,2R)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯鹽酸鹽 **13** (1.25 g, 3.1 mmol) 用異丙醇(10 mL)及 50% 羥胺水溶液(4.1 mL, 61.7 mmol, 20 當量)處理直至 LCMS 顯示處理顯著完成為止。

藉由逆相 HPLC(梯度為含 0 至 30% 乙腈之水(各自含有 0.1% TFA)，歷經 120 分鐘)純化粗物質，且彙集所需溶離份且凍乾，得到呈三氟乙酸鹽形式之 N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1R,2R)-2-(羥甲基)環

丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(白色固體, 647 mg, 1.3 mmol, 43%)。質譜資料: 預期值(M+1): 370.4, 觀測值: 370.2。質子NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$): 11.20 (s, 1H), 9.43 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H, $J=9.6$ Hz), 8.00 (br s, 3H), 7.89 (dd, 2H, $J=1.8, 6.6$ Hz), 7.60 (dd, 2H, $J=2.0, 6.8$ Hz), 8.66 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 3.39 (dd, 1H, $J=4.8, 11.6$ Hz), 3.22 (dd, 1H, $J=5.8, 11.4$ Hz), 1.39-1.46 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.84-0.93 (m, 2H)。

C. 合成 N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺

(I-3)



(4S,5S,E)-2-(3-乙醯氧基丙-1-烯基)-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二甲酸二異丙酯(5)

試劑	MW	當量	mol	g, mL
化合物4	202.25	1	0.37	75 g
(-)-(S,S)-酒石酸二異丙酯	234.25	1	0.37	86.8 g
PPTS	251.09	0.05	0.0185	4.66 g
苯				800 ml

向(E)-乙酸4,4-二乙氧基丁-2-烯酯4(75 g, 0.37 mol)及(-)-(S,S)-酒石酸二異丙酯(86.8 g, 0.3 mol)於800 ml苯中之溶液中添加PPTS(4.66 g, 0.0185 mol), 加熱混合物至9°C以蒸餾出乙醇, 維持15小時。使混合物冷卻至室溫且真空濃縮。蒸餾純化得到呈無色油狀之化合物5(50.0 g, 39%)。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz) δ:6.04-6.01 (m, 1H), 5.81-5.80 (m, 1H), 5.57 (d, J=8 Hz, 1H), 5.07-5.01 (m, 2H), 4.65 (d, J=4 Hz, 1H), 4.57 (d, J=4 Hz, 1H), 4.54-4.53 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.23-1.19 (m, 12H)。

(4S,5S)-2-((1R,2S)-2-(乙醯氧基甲基)環丙基)-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二甲酸二異丙酯(6)

試劑	MW	當量	mol	g, mL
化合物5	344.36	1	0.12	40 g
ZnEt ₂ (1 M己烷溶液)		10	1.20	1.16 L
CH ₂ I ₂	267.84	20	2.40	623 g
己烷				1.0 L

在氬氣下在-20°C下向(4S,5S,E)-2-(3-乙醯氧基丙-1-烯基)-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二甲酸二異丙酯5(40 g, 0.12 mol)於己烷(1.0 L)中之溶液中逐份添加二乙基鋅(1 M己烷溶液, 1.16 L)。添加後, 低於-20°C下在強烈攪拌下逐滴添加二碘甲烷(623 g, 2.40 mol)。使混合物升溫至室溫且再持續攪拌8小時。藉由800 ml冷氯化銨水溶液淬滅反應混合物, 接著用乙醚(800 ml×5)萃取。用硫代硫酸鈉水溶液、水、鹽水洗滌經合併之有機層, 接著乾燥且濃縮, 得到粗化合物6, 藉由矽膠管柱用含乙酸乙酯之石油醚(3%至

10% v/v)純化得到呈無色油狀之化合物6(20.0 g, 50%)。

^1H NMR: (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.15-5.08 (m, 2H), 4.95 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.40-1.37 (m, 1H), 1.31-1.28 (m, 12H), 1.24-1.22 (m, 1H), 0.85-0.82 (m, 1H), 0.68-0.63 (m, 1H)。

乙酸((1S,2S)-2-甲醯基環丙基)甲酯(7)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物6	358.38	1	55.80	20.0 g
AcOH(80%)				200 mL

加熱(4S,5S)-2-((1R,2S)-2-(乙醯氧基甲基)環丙基)-1,3-二氧雜環戊烷-4,5-二甲酸二異丙酯6(20.0 g, 55.8 mmol)於200 ml 80%乙酸中之混合物至80°C, 且在此溫度下持續攪拌2小時。當TLC顯示剩餘少量6時, 用水(150 mL)稀釋混合物, 用乙酸乙酯(200 ml $\times$ 3)萃取。用飽和碳酸氫鈉、水、鹽水洗滌經合併之有機層, 接著乾燥且濃縮, 得到粗化合物7, 藉由矽膠管柱用含乙酸乙酯之石油醚(8%至20% v/v)純化得到呈無色油狀之化合物7(3.0 g, 38%)。 ^1H NMR: (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.15 (d, $J=4.8$, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.38-1.36 (m, 1H), 1.12-1.09 (m, 1H)。

乙酸((1S,2S)-2-(2,2-二溴乙烯基)環丙基)甲酯(8)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物7	142.15	1	21.00	3.00 g
CBr ₄	331.63	2	42.00	13.90 g
PPh ₃	262.29	4	84.00	22.00 g
DCM				120 mL

在-20℃下在氬氣下向四溴化碳(13.9 g, 42.0 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中逐滴添加三苯膦(22.0 g, 84.0 mmol)於50 mL二氯甲烷中之溶液。混合物在此溫度下持續攪拌半小時，接著冷卻至-78℃。逐滴添加乙酸((1S,2S)-2-甲醯基環丙基)甲酯7(3.0 g, 21.0 mmol)於40 mL二氯甲烷中之溶液，再維持於該溫度下半小時。經30分鐘使混合物升溫至室溫。真空移除溶劑，且藉由矽膠管柱用石油醚純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物8(3.20 g, 51%)。藉由GC-MS確認。

4-(((1S,2S)-2-(乙醯氧基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(10)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物8	297.97	1	10.85	3.2 g
化合物9	160.17	1.1	15.20	2.43 g
Pd ₂ dba ₂	575.22	0.01	0.11	62.4 mg
TMPP	352.24	0.04	0.43	153 mg
NEt ₃	101.19	3	14.25	1.44 g
DMF				50 mL

在氬氣下乙酸((1S,2S)-2-(2,2-二溴乙烯基)環丙基)甲酯8(3.2 g, 10.85 mmol)、Pd₂dba₂(62.4 mg, 0.11 mmol)、三(4-甲基苯基)膦(153 mg, 0.43 mmol)、三乙胺(1.44 g,

14.25 mmol)於DMF(50 mL)中之溶液用4-乙炔基苯甲酸甲酯**9**(2.43 g, 15.2 mmol)處理。該混合物在室溫下持續攪拌隔夜。用EtOAc(300 mL)稀釋反應物，用水(3×100 mL)洗滌，乾燥經合併之有機層且濃縮，得到粗化合物**10**，藉由矽膠管柱層析用含乙酸乙酯之石油醚(3%至10% v/v)純化，得到呈黃色固體狀之化合物**10**(1.4 g, 46.5%)。LC-MS:297 [M+H]⁺。

4-(((1S,2S)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸(11)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物 10	296.32	1	4.72	1.4 g
NaOH	40.10	4	18.90	756 mg
THF				30 mL

向4-(((1S,2S)-2-(乙醯氧基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯**10**(1.4 g)於THF(30 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(75 mg, 18.9 mmol)於水(10 mL)中之溶液。該混合物在室溫下持續攪拌隔夜。此後，減壓移除溶劑，用水(50 mL)稀釋殘餘物，用1 M HCl將pH值調節至4.0，接著用EtOAc(4×50 mL)萃取，乾燥有機層且濃縮，得到呈黃色固體狀之化合物**11**(1.05 g, 93%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS:241 [M+H]⁺。

(S)-3-(第三丁氧羰基胺基)-2-(4-(((1S,2S)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯(12)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物11	240.25	1	4.38	1.05 g
Boc-二-Me-DAP	246.30	1	4.38	1.076 g
HATU	390.12	1.1	4.81	1.83 g
DIPEA	129.24	3	13.10	1.69 g
DMF				25 mL

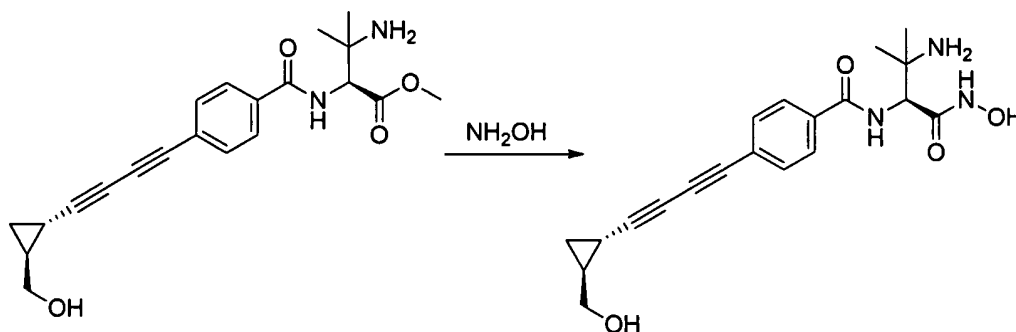
向 4-(((1S,2S)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸 11(1.05 g, 4.38 mmol)、HATU(1.83 g, 4.81 mmol)於 DMF(25 mL)中之溶液中添加(S)-2-胺基-3-(第三丁氧羰基胺基)-3-甲基丁酸甲酯(1.076 g, 4.38 mmol)及 DIPEA(1.69 g, 13.1 mmol)。混合物在室溫下持續攪拌5小時。此後，用水(20 mL)稀釋反應物，接著用乙酸乙酯(60 mL×3)萃取。用水及鹽水洗滌經合併之有機層，接著乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀之化合物 12(1.35 g, 65%)。LC-MS:469 [M+H]⁺。

(S)-3-胺基-2-(4-(((1S,2S)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯鹽酸鹽(13)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物12	468.23	1	2.78	1.3 g
HCl(g)				
CH ₃ OH				20 mL

將(S)-3-(第三丁氧羰基胺基)-2-(4-(((1S,2S)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯 12(1.3 g, 2.78 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液連接至HCl裝置。接著在室溫下攪拌反應物直至TLC指示起始物質完全消耗。之後，減壓濃縮溶液得到呈黃色固體狀之 13(1.1 g,

98%)。LC-MS:369 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$: ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ :9.04 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.38 (s, 3H), 7.98 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.88 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 0.95-0.90 (m, 2H)。

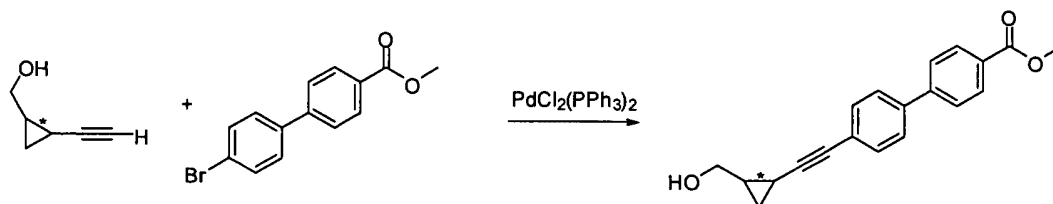


(S)-3-氨基-2-(4-(((1S,2S)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯鹽酸鹽 **13** (1.15 g, 2.8 mmol) 用異丙醇 (10 mL) 及 50% 羥胺水溶液 (3.8 mL, 56.8 mmol, 20 當量) 處理直至 LCMS 顯示處理顯著完成為止。

藉由逆相 HPLC (梯度為含 0% 至 30% 乙腈之水 (各自含有 0.1% TFA), 歷經 120 分鐘) 純化粗物質, 且彙集所需溶離份且凍乾, 得到呈三氟乙酸鹽形式之 N-((S)-3-氨基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺 (白色固體, 446 mg, 0.92 mmol, 33%)。質譜資料: 預期值 ($M+1$): 370.4, 觀測值: 370.2。質子 NMR (400 MHz, $\text{dmso-}d_6$): 11.20 (s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H, $J=9.6\text{Hz}$), 7.99 (br s, 3H), 7.89 (dd, 2H, $J=2.0, 6.8\text{Hz}$), 7.61 (dd, 2H, $J=1.6, 6.8\text{Hz}$), 4.66 (d, 1H, $J=9.6\text{Hz}$), 3.40 (dd, 1H, $J=5.0, 11.4\text{Hz}$), 3.22 (dd,

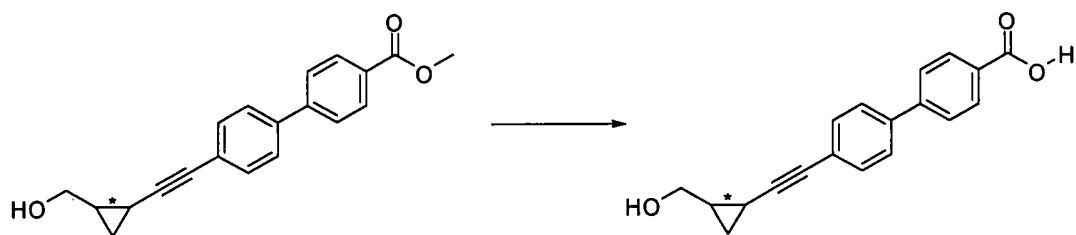
1H, J=5.8, 11.8Hz), 1.38-1.46 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 1H), 0.84-0.93 (m, 2H)。

D. 合成 N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4'-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)乙炔基)聯苯-4-甲醯胺 (I-5)

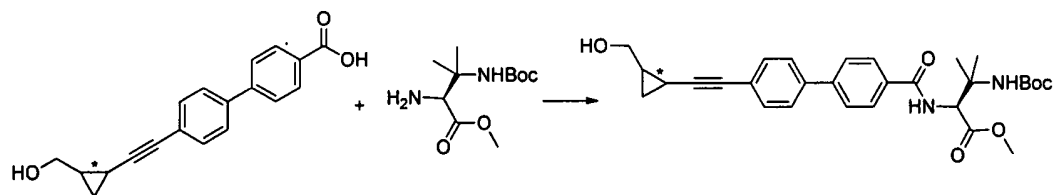


向圓底燒瓶中添加 4'-溴聯苯-4-甲酸甲酯 (2.0 g, 6.87 mmol, 1.0 當量)，之後添加外消旋 (2-反-乙炔基環丙基) 甲醇 (0.991 g, 10.30 mmol, 1.5 當量) 溶解於 THF (20 mL) 中之溶液。向此混合物中添加雙三苯膦二氯化鈀 (241 mg, 0.343 mmol, 0.05 當量)、碘化銅 (I) (131 mg, 0.687 mmol, 0.1 當量)，接著添加三乙胺 (6.87 mL, 49.3 mmol, 7.18 當量)。在 75°C 下攪拌反應物約 2 小時。使反應物冷卻至室溫，濾出固體，用 THF 沖洗。將溶液置於冷凍箱中 5 天。濃縮直至乾燥。添加 DCM 且形成沈澱。過濾沈澱，用極少量 DCM 沖洗。TLC 顯示沈澱主要含有產物 (約 1.5 g 固體)。用含 10% EtOAc 之己烷 (5 mL) 濕磨，吸移出溶劑，TLC 顯示固體含有產物及液體移除起始物質-溴化物及一些基本雜質。再添加含 10% EtOAc 之己烷 (5 mL)，且攪拌 30 分鐘，過濾，用含 10% EtOAc 之己烷 (5 mL) 沖洗，且乾燥固體。得到 900 mg 粗 4'-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)乙炔

基)聯苯-4-甲酸甲酯。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.82-0.85 (m, 2H), 1.35-1.43 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.40-3.42 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.65-4.67 (t, 1H), 7.43-7.45 (d, 2H), 7.67-7.70 (d, 2H), 7.80-7.82 (d, 2H), 7.99-8.01 (d, 2H)。

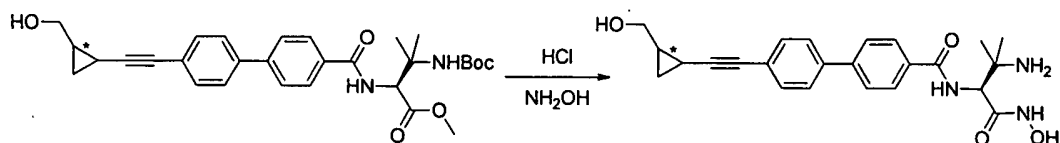


將4'-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)乙炔基)聯苯-4-甲酸甲酯(900 mg, 2.94 mmol, 1.0當量)溶解於甲醇(5 mL)、DMF(2 mL)及THF(5 mL)中。在室溫下添加1.0 M NaOH(4.41 mL, 4.407 mmol, 1.5當量)。攪拌反應物4天。濃縮反應物，以移除MeOH及THF，用6 N HCl(約5 mL)酸化pH值至約3。用EtOAc(3×50 mL)萃取，合併有機層，用飽和NaCl洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮。得到890 mg 4'-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)乙炔基)聯苯-4-甲酸。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.79-0.88 (m, 2H), 1.34-1.44 (m, 2H), 3.22-3.26 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 7.42-7.44 (d, 2H), 7.66-7.68 (d, 2H), 7.76-7.78 (d, 2H), 7.97-7.99 (d, 2H), 8.10 (s, 1H)。



將(S)-2-胺基-3-(第三丁氧羰基胺基)-3-甲基丁酸甲酯

(150 mg, 0.609 mmol, 1.0 當量)及4'-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)乙炔基)聯苯-4-甲酸(178 mg, 0.609 mmol, 1.0 當量)溶解於DMF(2 mL)中。向此混合物中添加DIPEA(0.266 mL, 1.523 mmol, 2.5 當量), 接著添加HATU(278 mg, 0.731 mmol, 1.2 當量)。在室溫下攪拌此混合物約48小時。使反應物於1 M檸檬酸與乙酸乙酯之間分配。用半飽和氯化鈉、飽和碳酸氫鈉, 接著用飽和氯化鈉洗滌有機物, 經硫酸鎂乾燥且蒸發至乾燥。得到370 mg粗(S)-3-(第三丁氧羰基胺基)-2-(4'-(((1S,2S)-2-(羥甲基)環丙基)乙炔基)聯苯-4-基甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯。LCMS M+1 預期值=521.3, 觀測值=521.3。

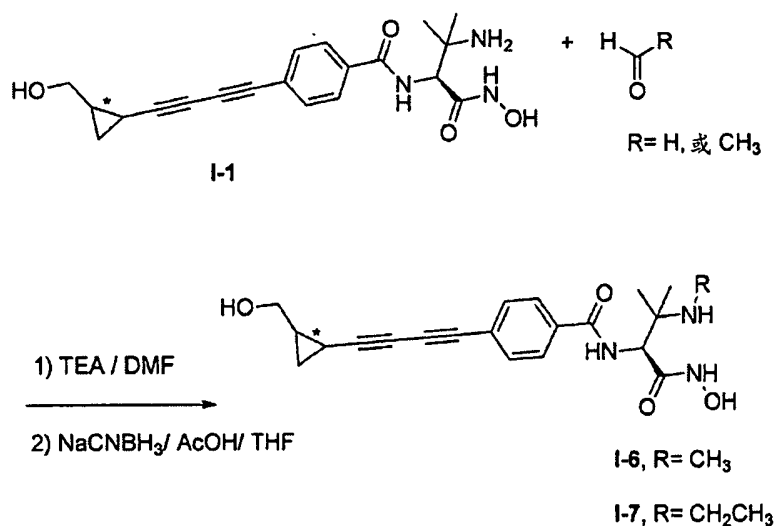


將(S)-3-(第三丁氧羰基胺基)-2-(4'-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)乙炔基)聯苯-4-基甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯(粗物質)溶解於甲醇(1 mL)中。在室溫下添加含4.0 M HCl之二噁烷(1.283 mL, 5.13 mmol, 8.43 當量)。在90分鐘之後反應完成(HPLC)。在0°C下於旋轉蒸發器上濃縮反應物。向此添加IPA(1 mL), 接著添加羥胺溶液(0.804 mL, 12.18 mmol, 20 當量)。將燒瓶置於4°C下約120小時。反應物濃縮(使反應物保持在0°C下)成膠黏物質。向此添加水(3 mL)及ACN(0.5 mL)。在0°C下使用TFA(3 mL)酸化。再添加水(1 mL)及ACN(1 mL)。藉由RP HPLC(1" 管柱, 25 mL/min, 含0.1% TFA之水/ACN, 在10% B下平衡)純化。

使用注射過濾器(2×6.5 mL)加載於1"管柱(10 mL/min, 5% B)上。經1分鐘勻變至25 mL/min。10% B歷時15分鐘, 接著經80分鐘10%至70% B, 產物在41分鐘至48分鐘溶離。合併所需溶離份, 冷凍且置於冷凍乾燥器(lyo)上。得到105 mg N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4'-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)乙炔基)聯苯-4-甲醯胺(I-5), TFA。LCMS M+1 預期值=422.2, 觀測值=422.2。

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.80-0.88 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.36-1.44 (m, 2H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 4.65-4.71 (m, 2H), 7.44-7.46 (d, 2H), 7.68-7.71 (d, 2H), 7.79-7.81 (d, 2H), 7.97-7.99 (d, 2H), 8.46-8.48 (d, 1H), 9.22 (s, 1H), 11.21 (br, 1H)。

E. 合成 N-((S)-1-(羥胺基)-3-甲基-3-(甲胺基)-1-側氧基丁-2-基)-4'-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-6)及 N-((S)-1-(羥胺基)-3-(2-羥基乙胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4'-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-7)

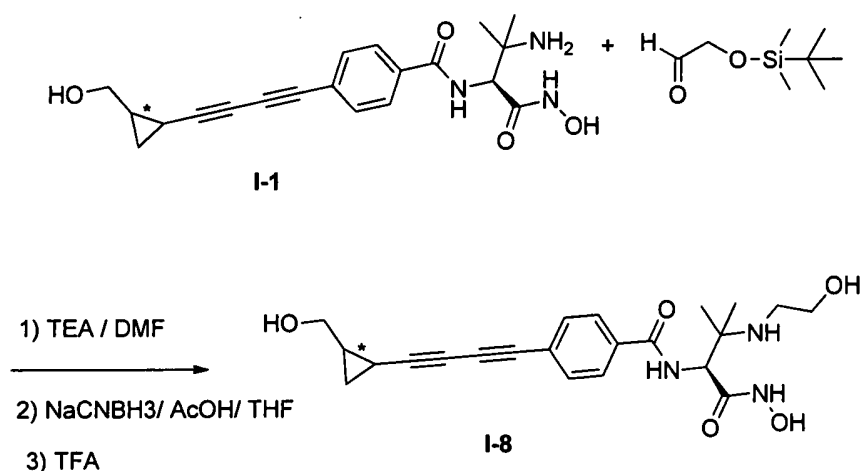


於250 mL圓底燒瓶中添加含N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-1)(1.2 g, 3.25 mmol)、三乙胺(2 mL, 14.35 mmol)及甲醛(0.2 g, 6.66 mmol)之DMF(20 mL), 得到黃色溶液。攪拌反應混合物3小時。用正丁胺(2 mL)淬滅過量甲醛。在室溫下在0°C下添加氰基硼氫化鈉(570 mg, 14.3 mmol)及乙酸(4 mL)。藉由LCMS檢查反應混合物。移除溶劑之後, 藉由HPLC純化產物, 得到440 mg N-((S)-1-(羥胺基)-3-甲基-3-(甲胺基)-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺I-6。LC-MS (M+1) 384; 化學式: $C_{21}H_{25}N_3O_4$, 精確質量: 383.18。 1H NMR (DMSO- d_6), TFA鹽: δ 0.88 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.44 (m, 1H), 2.51 (s, H), 3.39 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 4.7 (br.d, 1H), 4.84 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.51 (br.m, 1NH) 8.64 (d, 1NH), 9.23 (s, NH), 11.17 (s, OH)。

於250 mL圓底燒瓶中添加含N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-1)(1 g, 2.71 mmol)、三乙胺(0.377 mL, 2.71 mmol)及乙醛(0.119 g, 2.71 mmol)之DMF(20 mL), 得到黃色溶液。攪拌反應混合物3小時。在室溫下添加氰基硼氫化鈉(570 mg, 14.3 mmol)及乙酸(2 mL)。藉由LCMS檢查反應混合物。濃縮反應混合物且藉由HPLC純化產物, 得到642 mg N-((S)-1-(羥胺基)-3-(2-羥基乙胺基)-3-

甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺 I-7。LC-MS (M+1) 398; 化學式: $C_{22}H_{27}N_3O_4$, 精確質量: 397.20。 1H NMR (DMSO- d_6), TFA鹽: δ 0.85 (m, 2H), 1.14(t, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.44 (m, 1H), 2.96(br.m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 4.64(br.d, 1H), 4.85 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.59 (br.m, 1NH), 8.45(brt, 1NH), 9.23 (s, NH), 11.15 (s, OH)。

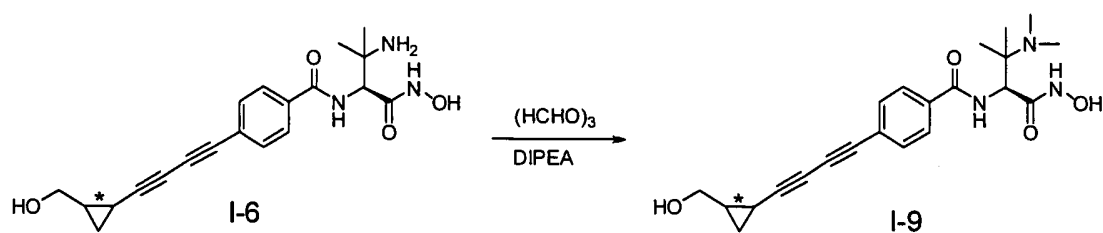
F. 合成 N-((S)-1-(羥胺基)-3-(2-羥基乙胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺 (I-8)



於 250 mL 圓底燒瓶 (t=g) 中添加含 N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺 (1 g, 2.71 mmol) 及三乙胺 (0.377 ml, 2.71 mmol) 之 DMF (20 ml), 得到黃色溶液。添加 2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙醛 (0.494 g, 2.83 mmol)。攪拌反應混合物 18 小時, 濃縮至乾燥。將殘餘物

溶解於THF(15 ml)中且在室溫下添加乙酸(2 ml)及氟基硼氫化鈉(600 mg, 15 mmol)。藉由LCMS檢查反應混合物。在室溫下攪拌2小時之後，添加TFA(5 ml)且再攪拌3小時。由LCMS確認反應完成，且濃縮反應物，且經HPLC純化產物，得到370 mg N-((S)-1-(羥氨基)-3-(2-羥基乙胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺 I-8。LC-MS (M+1) 414；化學式： $C_{22}H_{27}N_3O_5$ ，精確質量：413.20； 1H NMR (DMSO- d_6), TFA鹽： δ 0.88 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.44 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 4.64(br.d, 1H), 4.90 (d, 1H), 5.25(br. S, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.59 (br.m, 1NH), 8.71 (d, 1NH), 9.26 (s, NH), 11.19 (s, OH)。

G. 合成 N-((S)-3-(二甲胺基)-1-(羥氨基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺 (I-9)

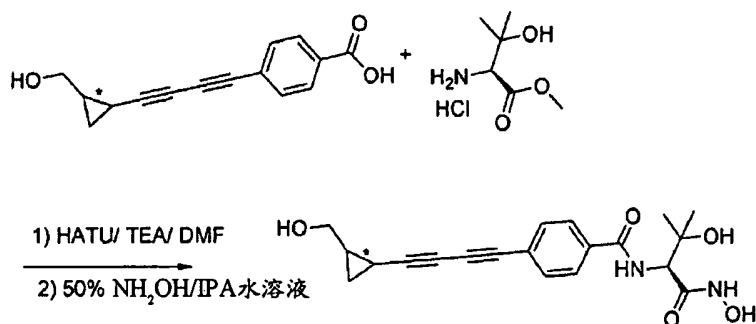


將 N-((S)-3-胺基-1-(羥氨基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-((2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(300 mg, 0.81 mmol)溶解於 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中且在室溫下用三聚甲醛(732 mg, 8.1 mmol, 10當量)及 *N,N*-二異丙基乙胺(0.56 mL, 3.3 mmol, 4當量)處理16小時。引入三氟

乙酸 (1.3 mL, 16.2 mmol, 20 當量) 及 氰基硼氫化鈉 (101 mg, 1.6 mmol, 2 當量)。

藉由逆相 HPLC 純化粗物質，且彙集所需溶離份且凍乾，得到呈三氟乙酸鹽形式之 N-((S)-3-(二甲胺基)-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺 (白色固體, 2.9 mg, 5.3 μ mol, 0.7%)。質譜資料：預期值 (M+1)：398.5，觀測值：398.2。質子 NMR (400 MHz, $\text{dms-}d_6$): 11.16 (s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 8.68 (d, 1H, $J=10.0$ Hz), 7.94 (dd, 2H, $J=1.6, 8.0$ Hz), 7.59 (dd, 2H, $J=1.8, 8.2$ Hz), 5.06 (d, 1H, $J=9.6$ Hz), 3.4 (峰經水模糊), 3.21 (dd, 1H, $J=5.2, 11.2$ Hz), 2.75 (d, 3H, $J=5.6$ Hz), 2.73 (d, 3H, $J=5.2$ Hz), 1.48 (s, 3H), 1.39-1.45 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 0.85-0.91 (m, 2H)。

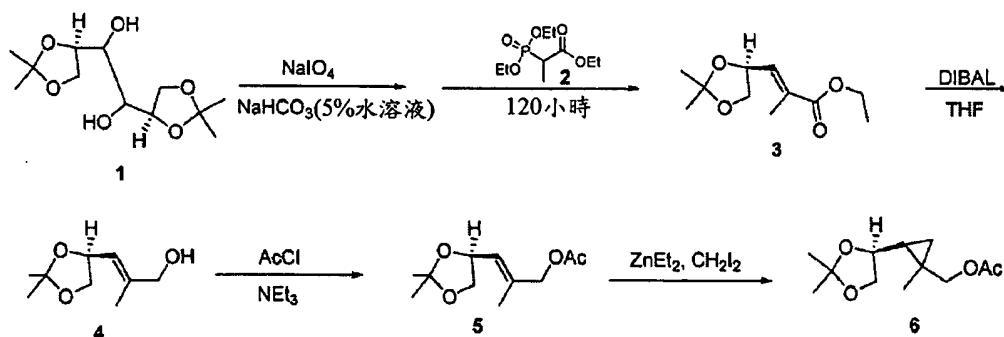
H. 合成 N-((S)-3-羥基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺 (I-10)

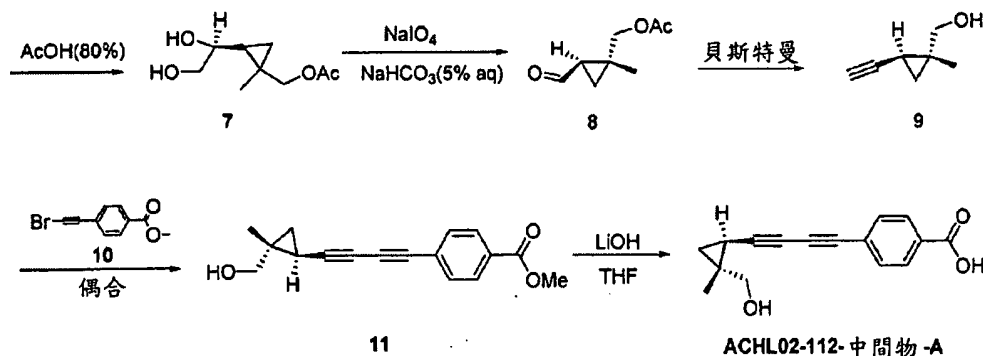


在室溫下向攪拌之 4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸 (750 mg, 3.12 mmol)、HATU (570 mg,

1.5 mmol)及DIEA(3.4 ml, 過量)於DMF(30 ml)中之溶液中添加(S)-2-胺基-3-羥基-3-甲基丁酸甲酯鹽酸鹽(402 mg, 1.5 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時, 之後用水(50 ml)稀釋。用乙酸乙酯(100 ml×3)及鹽水(20 ml)萃取溶液。經MgSO₄乾燥有機層且蒸發。將所得產物(1.3 g)溶解於IPA(20 mL)中且用NH₂OH(10 mL, 過量)處理, 且在室溫下攪拌3天。移除過量溶劑, 且經逆相HPLC純化粗產物, 得到178 mg N-((S)-3-羥基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺 I-10; LC-MS (M+1) 371; 化學式: C₂₀H₂₂N₂O₅, 精確質量: 370.15。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.88 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.44 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 4.34(d, 1H), 4.84 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.6 (d, 1NH), 8.88(br.s, NH), 10.57 (s, OH)。

I. 合成 N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1S,2R)-2-(羥甲基)-2-甲基環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺 (I-11)





**(S,E)-3-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)-2-甲基丙烯
酸乙酯(3)**

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物1	262.30	1	49.6	13.0 g
NaIO ₄	213.89	1.2	59.5	12.7 g
化合物2	238.22	2	99.2	23.0 g
K ₂ CO ₃	138.15	2.1	103.6	14.3 g
NaHCO ₃ (5%水溶液)				60 mL

在室溫下向攪拌之二丙酮D-甘露糖醇1(13.0 g, 49.6 mmol)於碳酸氫鈉(5%水溶液, 60 ml)中之溶液中逐滴添加過碘酸鈉(12.74 g, 59.5 mmol)之飽和溶液。添加後, 混合物在室溫下持續攪拌2小時。接著添加2-(二乙氧基磷鹽基)丙酸乙酯2(23.0 g, 99.2 mmol), 之後添加碳酸鉀(14.3 g, 103.6 mmol), 混合物在室溫下再持續攪拌120小時。將混合物添加至500 ml水中, 用EtOAc(300 mL×3)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層, 濃縮且接著用PE:EA(30/1)層析, 得到5.5 g呈無色油狀之所需化合物3, 產率: 51.8%。

(S,E)-3-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)-2-甲基丙-2-烯-1-醇(4)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物3	214.26	1	25	5.35 g
DIBALH	1 M之甲苯溶液	2	50	50 mL
THF				150 mL

在氫氣下在0℃下向(S,E)-3-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)-2-甲基丙烯酸乙酯**3**(5.35 g, 5 mmol)於150 ml THF中之溶液中逐滴添加DIBAL-H(50 mL, 50 mmol)之溶液。添加後，混合物在0℃下持續攪拌3小時。當TLC顯示剩餘少量化合物**3**時，用30 ml氨水淬滅反應，且與300 ml 二氯甲烷一起再攪拌1小時。過濾混合物，且用THF洗滌殘餘物，乾燥經合併之有機層且濃縮，得到粗物質**4**，藉由矽膠管柱用PE:EA=10:1至5:1純化，獲得3.0 g呈無色油狀之化合物**4**，產率：70%。

乙酸(S,E)-3-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)-2-甲基烯丙酯(5)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物4	172.22	1	17	2.92 g
NEt ₃	101.19	2.5	42.5	4.3 g
AcCl	78.5	2	34	2.7 g
THF				100 mL

向(S,E)-3-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)-2-甲基丙-2-烯-1-醇**4**(2.92 g, 17 mmol)於100 ml THF中之溶液中添加三乙胺(4.3 g, 42.5 mmol)。接著在氫氣下在0℃下逐滴添加乙醯氯(2.7 g, 34 mmol)。添加後，混合物在0℃下持續攪拌3小時。當TLC顯示剩餘少量化合物**4**時，將反應物傾入150 ml水中。用EtOAc(50 mL×3)萃取。經無水硫酸

鈉乾燥經合併之有機層，濃縮且接著用 PE:EA(10/1)層析，得到 3.4 g 呈無色油狀之所需化合物 5，產率：89%。

乙酸((反)-2-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)-1-甲基環丙基)甲酯(6)

試劑	MW	當量	mol	g, mL
化合物5	214.26	1	15	3.2 g
Et ₂ Zn	1 M 己烷溶液	5	75	75 mL
CH ₂ I ₂	267.84	10	150	40 g
己烷				200 mL

在氬氣下在 -20℃ 下向乙酸(S,E)-3-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)-2-甲基烯丙酯 5(3.2 g, 15 mmol) 於 200 mL 己烷中之溶液中逐份添加二乙基鋅(1 M 己烷溶液, 75 mL)。添加之後，低於 -20℃ 下在強烈攪拌下逐滴添加二碘甲烷(40 g, 150 mol)。混合物在低於 -20℃ 下再持續攪拌 8 小時，且使其升溫至室溫，且再持續攪拌 8 小時。藉由 100 ml 冷 NH₄Cl 水溶液淬滅反應混合物，接著用乙醚(100 ml×5)萃取。用硫代硫酸鈉水溶液、水、鹽水洗滌經合併之有機層，接著乾燥且濃縮，得到粗物質 6，藉由矽膠管柱(PE:EA=30:1 至 20:1)純化得到 3.0 g 呈無色油狀之 6。產率：88%。

乙酸((反)-2-((S)-1,2-二羥乙基)-1-甲基環丙基)甲酯(7)

試劑	MW	當量	mol	g, mL
化合物6	228.28	1	13	2.97 g
AcOH(80%)				30 mL

乙酸((反)-2-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)-1-

甲基環丙基)甲酯 6(2.97 g, 13 mmol)於 30 ml 80% 乙酸中之混合物在室溫下持續攪拌 15 小時。當 TLC 顯示剩餘少量 6 時，將混合物逐滴添加至 300 ml 飽和碳酸氫鈉水溶液中。接著用二氯甲烷(200 ml×3)萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥且濃縮，得到粗物質 7，藉由矽膠管柱(PE:EA=3:1 至 1:1)純化得到 1.5 g 呈無色油狀之化合物 7。產率：62%。

乙酸((反)-2-甲醯基-1-甲基環丙基)甲酯(8)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物 7	188.22	1	7.5	1.41 g
NaIO ₄	213.89	1.2	9	1.93 g
NaHCO ₃ (5%水溶液)				20 mL

在室溫下向攪拌之乙酸((反)-2-((S)-1,2-二羥乙基)-1-甲基環丙基)甲酯 7(1.41 g, 7.5 mmol)於 20 ml 碳酸氫鈉(5%水溶液)中之溶液中逐滴添加過碘酸鈉(1.93 g, 9 mmol)飽和溶液。添加後，混合物在室溫下持續攪拌 2 小時。當 TLC 顯示剩餘少量 7 時，將混合物添加至 50 ml 水中，用 EtOAc(100 mL×3)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，濃縮且接著用 PE:EA(20/1)層析，得到 1.0 g 呈無色油狀之所需化合物 8，產率：85%。

((反)-2-乙炔基-1-甲基環丙基)甲醇(9)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物 8	156.08	1	5	780 mg
貝斯特曼試劑(Bestmann reagent)	192.11	1.5	7.5	1.44 g
K ₂ CO ₃	138.46	3	15	2.07 g
CH ₃ OH				15 mL

向乙酸((反)-2-甲醯基-1-甲基環丙基)甲酯**8**(780 mg, 5 mmol)於15 mL 甲醇中之溶液中添加貝斯特曼試劑(1.44 g, 7.5 mmol)及碳酸鉀(2.07 g, 15 mmol), 混合物在室溫下持續攪拌5小時。當TLC顯示剩餘少量**8**時, 用水(20 mL)稀釋反應混合物。用乙醚(20 mL×3)萃取, 乾燥經合併之有機層且濃縮, 得到粗物質**9**, 藉由矽膠管柱(PE:Et₂O=10:1至5:1)純化, 得到400 mg呈無色油狀之**9**。產率: 73%。

4-(((反)-2-(羥甲基)-2-甲基環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(11)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物 9	110.17	1	3.6	400 mg
化合物 10	239.07	1	3.6	870 mg
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	700.13	0.05	0.18	126 mg
CuI	190.23	0.1	0.36	68.4 mg
i-Pr ₂ NH	101.19	3	10.8	1.09 g
THF				20 mL

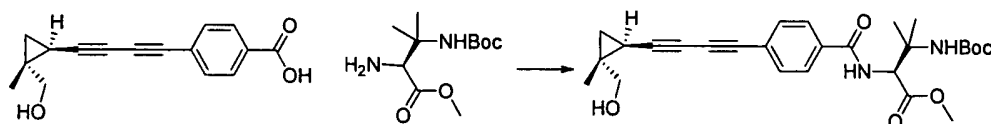
在氬氣下((反)-2-乙炔基-1-甲基環丙基)甲醇**9**(400 mg, 3.6 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(126 mg, 0.18 mmol)、CuI(68.4 mg, 0.36 mmol)、DIPEA(1.09 g, 10.8 mmol)於20 mL THF中之溶液中用4-(溴乙炔基)苯甲酸甲酯**10**(870 mg, 3.6 mmol)處理。混合物在室溫下持續攪拌5小時。當TLC顯示剩餘少量化合物**9**時, 減壓移除溶劑, 用水(50 mL)稀釋殘餘物, 用二氯甲烷(3×50 mL)萃取, 乾燥有機層且濃縮, 得到呈紅色油狀之粗物質**11**, 藉由矽膠管柱層析(PE:EA=20:1至10:1)純化得到430 mg呈黃色固體狀之**11**。

產率：40%。

4-(((1S,2R)-2-(羥甲基)-2-甲基環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸(ACHL02-112-中間物-A)

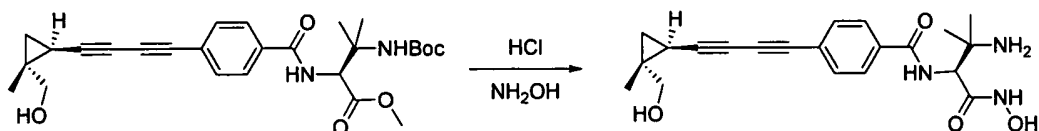
試劑	MW	當量	Mmol	g, mL
化合物11	268.31	1	1.5	400 mg
LiOH H ₂ O	40.10	4	6	240 mg
THF/H ₂ O(V/V=4:1)				20 mL

向攪拌之4-(((反)-2-(羥甲基)-2-甲基環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯**11**(400 mg, 1.5 mmol)於16 ml THF中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(240 mg, 6 mmol)於4 mL水中之溶液。添加後，混合物在室溫下持續攪拌15小時。當LCMS顯示剩餘少量化合物**11**時，將混合物添加至50 mL水中。在0℃下用1 M HCl將pH值調節至3.0，用EtOAc(100 mL×3)萃取。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，濃縮得到370 mg呈黃色粉末狀之所需化合物，產率：92%。
LCMS: CP-0004344-006-3-03665-LCMSA035(ESI)m/z=255 (M+1)。¹H NMR: CP-0004344-006-3 (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ:13.1 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.22 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.66 (m, 1H)。



將(S)-2-胺基-3-(第三丁氧羰基胺基)-3-甲基丁酸甲酯(347 mg, 1.408 mmol, 1.0當量)及4-(((1S,2R)-2-(羥甲基)-

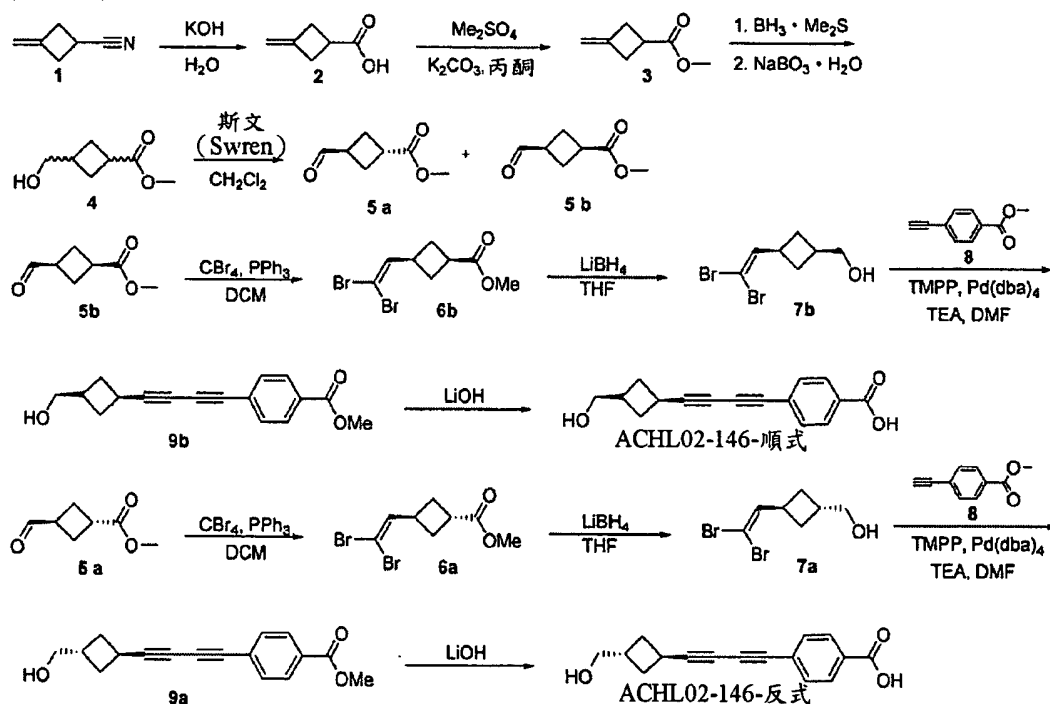
2-甲基環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸(358 mg, 1.408 mmol, 1.0當量)溶解於DMF(3 mL)中。向此添加DIPEA(0.615 mL, 3.52 mmol, 2.5當量), 接著添加HATU(642 mg, 1.689 mmol, 1.2當量)。在室溫下攪拌此混合物約16小時。使反應物於1 M檸檬酸與乙酸乙酯之間分配。用半飽和氯化鈉、飽和碳酸氫鈉, 接著用飽和氯化鈉洗滌有機物, 經硫酸鎂乾燥且蒸發至乾燥。得到912 mg粗(S)-3-(第三丁氧羰基胺基)-2-(4-(((1S,2R)-2-(羥甲基)-2-甲基環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯。LCMS $M+1$ 預期值=483.2, 觀測值=483.2。



將(S)-3-(第三丁氧羰基胺基)-2-(4-(((1S,2R)-2-(羥甲基)-2-甲基環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯(粗物質)溶解於甲醇(1 mL)中。在室溫下添加含4.0 M HCl之二噁烷(2.97 mL, 11.86 mmol, 8.43當量)。在60分鐘之後反應完成(HPLC)。在0°C下於旋轉蒸發器上濃縮反應物。向此添加IPA(2 mL), 接著添加羥胺溶液(1.859 mL, 28.1 mmol, 20當量)。將燒瓶置於4°C下約40小時。反應物濃縮(使反應物保持在0°C下)成膠黏物質。向此添加水(3 mL)及ACN(0.5 mL)。在0°C下使用TFA(3 mL)酸化。再添加水(1 mL)及ACN(1 mL)。藉由RP HPLC(2"管柱, 50 mL/min, 含0.1% TFA之水/ACN, 在5% B下平衡)純化。使用注射過濾器(2×6.5 mL)加載於2"管柱(10 mL/min, 5% B)

上。經1分鐘勻變至50 mL/min。經66分鐘5%至30% B，在25% B下產物溶離。合併所需溶離份，冷凍且置於冷凍乾燥器上。得到410 mg N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1S,2R)-2-(羥甲基)-2-甲基環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-11)，TFA。LCMS M+1預期值=384.2，觀測值=384.2。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.61-0.64 (t, 1H), 1.02-1.06 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.55-1.60 (m, 1H), 3.17-3.29 (m, 2H), 4.65-4.67 (d, 1H), 7.61-7.63 (d, 2H), 7.88-7.90 (d, 2H), 7.98 (s, 2H), 8.53-8.56 (d, 1H), 9.21 (br, 1H), 11.19 (s, 1H)。

J. 合成 N-((S)-3-氨基-1-(羧氨基)-3-甲基-1-侧氧基丁-2-基)-4-(((1,3-顺)-3-(羧甲基)环丁基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺 (I-12) 及 N-((S)-3-氨基-1-(羧氨基)-3-甲基-1-侧氧基丁-2-基)-4-(((1,3-反)-3-(羧甲基)环丁基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺 (I-13)



3-亞甲基環丁烷甲酸(2)

試劑	MW	當量	mol	g, mL
化合物1	93	1.0	0.3	27.9 g
KOH	56	5.0	1.5	84 g
EtOH				200 mL
H ₂ O				200 mL

3-亞甲基環丁烷甲腈1(27.9 g, 0.3 mol)於乙醇(200 mL)及水(200 mL)中之溶液用氫氧化鉀(84 g, 1.5 mol)處理。攪拌所得混合物且加熱至105℃維持4小時。減壓移除乙醇。使殘餘物冷卻至0℃, 且將pH值調節至1至2, 接著用乙酸乙酯萃取, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且移除溶劑。(30.2 g, 產率=90%)。

3-亞甲基環丁烷甲酸甲酯(3)

試劑	MW	當量	mol	g, mL
化合物2	112	1.0	0.260	29.12 g
Me ₂ SO ₄	126	1.2	0.312	39.312 g
K ₂ CO ₃	138	2.0	0.520	70.2 g
丙酮				500 mL

加熱3-亞甲基環丁烷甲酸2(29.12 g, 0.26 mol)、碳酸鉀(70.2 g, 0.52 mol)、丙酮(500 mL)及硫酸二甲酯(39.312 g, 0.312 mol)之混合物至回流, 維持2小時。使反應混合物冷卻至室溫且過濾。減壓移除溶劑。用矽膠層析純化殘餘物, 得到呈無色油狀之所需產物。(27.5 g, 產率=84%)。

3-(羥甲基)環丁烷甲酸甲酯(4)

試劑	MW	當量	mol	g, mL
化合物3	126	1.0	0.210	26.46 g
BH ₃ THF(1 M THF溶液)		0.3	0.070	70.0 mL
THF				130 mL
NaOH(3 M)	40			30 mL
H ₂ O ₂ (30%)	34	1.0	0.210	34.0 g

乾燥三頸燒瓶裝入3-亞甲基環丁烷甲酸甲酯3(24.46 g, 0.21 mol)及無水THF(130 mL)，且冷卻至-10℃，接著經由注射器逐滴添加硼烷-THF錯合物(70.0 mL)。在室溫下攪拌所得混合物4小時，且冷卻至-20℃至-10℃；添加甲醇，攪拌15分鐘。依序添加氫氧化鈉(3 M 30 mL)及過氧化氫(34.0 g, 0.210 mol)。攪拌混合物2小時且添加飽和亞硫酸鈉溶液(100 mL)。用水稀釋反應混合物，接著用乙酸乙酯萃取，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，移除溶劑且用矽膠層析純化殘餘物。(28.73 g, 95%)。

(反)-3-甲醯基環丁烷甲酸甲酯(5a)及(順)-3-甲醯基環丁烷甲酸甲酯(5b)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物4	144	1.0	69.4	10 g
乙二醯二氯	128	2.0	139	17.8 g
DMSO	78	4.0	278	21.7 g
DCM				650 mL
TEA	101	10.0	700	71 g

在-78℃下向乙二醯氯(17.8 g, 139 mmol, 2.0當量)於CH₂Cl₂(450 mL)中之溶液中緩慢添加含DMSO(21.7 g, 278

mmol, 4.0 當量)之二氯甲烷(50 mL)。在30分鐘之後, 在-78℃下逐滴添加含3-(羥甲基)環丁烷甲酸甲酯4(10 g, 69.4 mmol, 1.0 當量)之二氯甲烷(150 mL)。在-78℃下再攪拌混合物2小時, 且接著在-78℃下添加三乙胺(70 g, 700 mmol, 10.0 當量)。20分鐘之後, 使混合物升溫至室溫, 且添加飽和NH₄Cl水溶液。分離各層, 且用二氯甲烷(3×200 mL)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層, 乾燥(硫酸鈉), 過濾且濃縮, 得到呈順式與反式異構體之混合物的粗產物。藉由二氧化矽管柱純化得到**5a**(反式, 3.1 g)及**5b**(順式, 2.9 g)。

(順)-3-(2,2-二溴乙烯基)環丁烷甲酸甲酯(6b)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物 5a	142	1.0	20.40	2.9 g
PPh ₃	262	4.0	81.80	21.41 g
CBr ₄	332	2.0	40.90	13.56 g
DCM				200 mL

在低於-20℃下在氬氣下向四溴化碳(13.56 g, 40.89 mmol, 2.0 當量)於40 mL二氯甲烷中之溶液中逐滴添加三苯膦(21.41 g, 81.80 mmol, 4.0 當量)於80 mL二氯甲烷中之溶液。混合物在-20℃下持續攪拌30分鐘, 接著冷卻至-78℃。逐滴添加含(順)-3-甲醯基環丁烷甲酸甲酯**5b**(2.9 g, 20.40 mmol, 1.0 當量)之80 mL二氯甲烷, 且在-78℃下再持續攪拌1小時。使混合物升溫至室溫。將反應混合物逐滴添加至攪拌之300 mL PE中。過濾混合物且用PE洗滌殘餘物。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層, 且濃縮得到目標

化合物，藉由矽膠管柱純化。(2.3 g，產率=37%)。

((順)-3-(2,2-二溴乙烯基)環丁基)甲醇(7b)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物 6b	298	1.0	8.4	2.5 g
LiBH ₄	22	1.1	9.2	203 mg
THF				10 mL

在0℃下向化合物**6b**(2.5 g, 8.4 mmol, 1.0當量)溶解於THF(10 mL)中之溶液中添加硼氫化鋰(203 mg)。反應混合物在室溫下持續攪拌3小時，添加水(5 mL)且用乙酸乙酯萃取。乾燥經合併之乙酸乙酯層且減壓濃縮。藉由矽膠管柱用PE:EA=5:1純化粗產物。(1.88 g，產率=83%)。

4-(((順)-3-(羥甲基)環丁基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(9b)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物 7b	270	1.0	6.9	1.88 g
化合物 8	160	1.4	9.7	1.56 g
TMPP	352	0.04	0.28	98 mg
Pd(dba) ₄	916	0.01	0.069	64 mg
DMF				30 mL
TEA	101	3.0	20.9	2.11 g

在氮氣氛圍下向((順)-3-(2,2-二溴乙烯基)環丁基)甲醇**7b**(1.88 g, 6.9 mmol, 1.0當量)、4-乙炔基苯甲酸甲酯**8**(1.56 g, 9.7 mmol, 1.4當量)、三(4-甲基苯基)膦(98 mg, 0.28 mmol, 0.04當量)、Pd(dba)₄(64 mg, 0.069 mmol, 0.01當量)於無水DMF(30 mL)中之混合物中添加三乙胺(2.11 g, 20.9 mmol, 3.0當量)。反應混合物在80℃下持續攪拌15小時。LCMS監測反應。接著用NH₄Cl水溶液

稀釋反應混合物，且用乙酸乙酯萃取。用水、鹽水洗滌經合併之乙酸乙酯層且乾燥。減壓蒸發溶劑得到粗物質，藉由矽膠管柱用PE:EA=5:1純化。(450 mg，產率=24%)。

4-(((順)-3-(羥甲基)環丁基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸 (ACHL02-146-順式)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物9a	268	1.0	1.68	450 mg
LiOH H ₂ O	42	4.0	6.72	282 mg
THF				20 mL

向4-(((順)-3-(羥甲基)環丁基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯9b(450 mg，1.0當量)於THF(200 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(282 mg，4.0當量)，接著混合物在25℃下反應5小時。接著移除反應溶劑且用3 N HCl中和至pH值5至6，用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌經合併之乙酸乙酯層且乾燥。蒸發溶劑獲得目標化合物。(400 mg，產率=94%)。

(反)-3-(2,2-二溴乙烯基)環丁烷甲酸甲酯(6a)

試劑	MW	當量	Mmol	g, mL
化合物5a	142	1.0	16.90	2.4 g
PPh ₃	262	4.0	67.60	17.7 g
CBr ₄	332	2.0	33.80	11.2 g
DCM				200 mL

在低於-20℃下在氬氣下向四溴化碳(11.2 g，33.80 mmol，2.0當量)於40 mL二氯甲烷中之溶液中逐滴添加三苯膦(17.7 g，67.60 mmol，4.0當量)於80 mL二氯甲烷中之溶液。混合物在-20℃下持續攪拌30分鐘，接著冷卻至

-78℃。逐滴添加含(反)-3-甲醯基環丁烷甲酸甲酯 **5a**(2.4 g, 16.90 mmol, 1.0當量)之80 mL二氯甲烷, 且在-78℃下再持續攪拌1小時。使混合物升溫至室溫, 逐滴添加反應混合物至攪拌之300 mL PE中。過濾且用PE洗滌殘餘物。經硫酸鈉乾燥經合併之有機層且濃縮得到目標化合物, 藉由矽膠管柱純化。(2.5 g, 產率=50%)。

((反)-3-(2,2-二溴乙烯基)環丁基)甲醇(7a)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物 6a	298	1.0	8.4	2.5 g
LiBH ₄	22	1.1	9.2	203 mg
THF				10 mL

在0℃下向(反)-3-(2,2-二溴乙烯基)環丁烷甲酸甲酯 **6a**(2.5 g, 8.4 mmol, 1.0當量)溶解於THF(10 mL)中之溶液中添加硼氫化鋰(203 mg)。反應混合物在室溫下持續攪拌3小時, 添加水(5 mL)且用乙酸乙酯萃取。乾燥經合併之乙酸乙酯層且減壓濃縮。藉由矽膠管柱用PE:EA=5:1純化粗物質。(1.70 g, 產率=75%)。

4-(((反)-3-(羥甲基)環丁基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(9a)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物 7a	270	1.0	6.3	1.70 g
化合物 8	160	1.4	8.8	1.41 g
TMPP	352	0.04	0.25	89 mg
Pd(dba) ₄	916	0.01	0.063	58 mg
DMF				30 mL
TEA	101	3.0	18.9	1.91 g

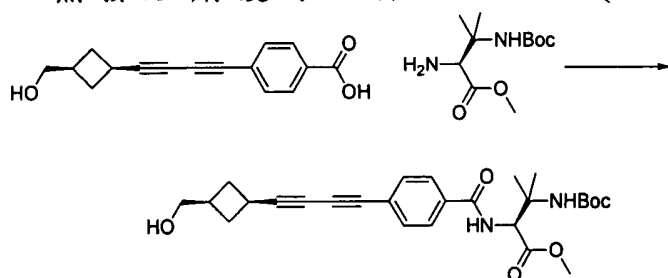
在氮氣下向((反)-3-(2,2-二溴乙烯基)環丁基)甲醇 **7a**

(1.70 g, 6.3 mmol, 1.0 當量)、化合物 **8** (1.41 g, 8.8 mmol, 1.4 當量)、三(4-甲基苯基)膦 (89 mg, 0.25 mmol, 0.04 當量)、Pd(dba)₄ (58 mg, 0.063 mmol, 0.01 當量) 於無水 DMF (30 mL) 中之混合物中添加三乙胺 (1.91 g, 18.9 mmol, 3.0 當量)。反應混合物在 80°C 下持續攪拌 15 小時。LCMS 監測反應。用 NH₄Cl 水溶液稀釋反應混合物，且用乙酸乙酯萃取。用水、鹽水洗滌經合併之乙酸乙酯層且乾燥。減壓蒸發溶劑得到粗物質，藉由矽膠管柱用 PE:EA=5:1 純化。(550 mg, 產率=33%)。

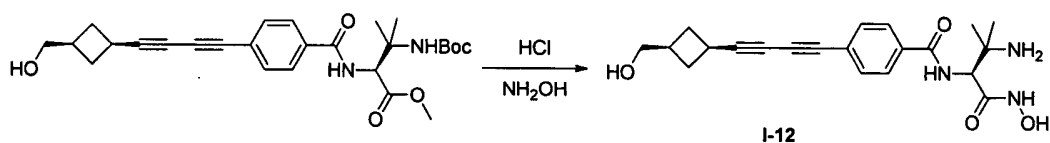
4-(((反)-3-(羥甲基)環丁基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸 (ACHL02-146-反式)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物 9a	268	1.0	2.05	550 mg
LiOH H ₂ O	42	4.0	8.21	345 mg
THF				20 mL

向 4-(((反)-3-(羥甲基)環丁基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯 **9a** (550 mg, 1.0 當量) 於 THF (20 mL) 中之溶液中添加單水合氫氧化鋰 (345 mg, 4.0 當量)，接著混合物在 25°C 下反應 5 小時。接著移除反應溶劑且用 3 N HCl 中和至 pH 值 5 至 6，用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌經合併之乙酸乙酯層且乾燥。蒸發溶劑獲得目標化合物。(340 mg, 產率=65%)。

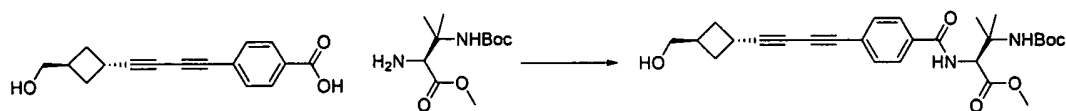


將(S)-2-胺基-3-(第三丁氧羰基胺基)-3-甲基丁酸甲酯(387 mg, 1.573 mmol, 1.0當量)及4-(((1,3-順)-3-(羥甲基)環丁基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸(400 mg, 1.573 mmol, 1.0當量)溶解於DMF(3 mL)中。向此添加DIPEA(0.687 mL, 3.93 mmol, 2.5當量), 接著添加HATU(718 mg, 1.888 mmol, 1.2當量)。在室溫下攪拌此混合物約16小時。使反應物於1 M檸檬酸與乙酸乙酯之間分配。用半飽和氯化鈉、飽和碳酸氫鈉, 接著用飽和氯化鈉洗滌有機物, 經硫酸鎂乾燥且蒸發至乾燥。得到1.035 g粗(S)-3-(第三丁氧羰基胺基)-2-(4-(((1,3-順)-3-(羥甲基)環丁基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯。LCMS M+1 預期值=483.2, 觀測值=483.2。



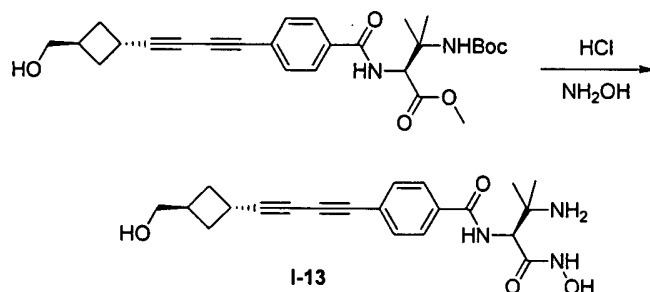
將(S)-3-(第三丁氧羰基胺基)-2-(4-(((1,3-順)-3-(羥甲基)環丁基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯(粗物質)溶解於甲醇(1 mL)中。在室溫下添加含4.0 M HCl之二噁烷(3.3 mL, 13.26 mmol, 8.43當量)。在60分鐘之後反應完成(HPLC)。在0°C下於旋轉蒸發器上濃縮反應物。向此添加IPA(2 mL), 接著添加羥胺溶液(2 mL, 31.5 mmol, 20當量)。將燒瓶置於4°C下24小時。反應物濃縮(使反應物保持在0°C下)成膠黏物質。向此添加水(3 mL)及ACN(0.5 mL)。在0°C下使用TFA(3 mL)酸化。再添加水(1 mL)及

ACN(1 mL)。藉由RP HPLC(2"管柱, 50 mL/min, 含0.1% TFA之水/ACN, 在5% B下平衡)純化。使用注射過濾器(2×6.5 mL)加載於2"管柱(10 mL/min, 5% B)上。經1分鐘勻變至50 mL/min。經55分鐘5%至35% B, 在24.5%至26% B下產物溶離。合併所需溶離份, 冷凍且置於冷凍乾燥器上。得到460 mg N-((S)-3-胺基-1-(羥氨基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,3-順)-3-(羥甲基)環丁基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺, TFA。LCMS M+1 預期值=384.2, 觀測值=384.2。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.25 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.81-1.88 (m, 2H), 2.23-2.34 (m, 3H), 3.08-3.15 (m, 1H), 3.30-3.31 (d, 1H), 4.54 (br, 1H), 4.65-4.67 (d, 1H), 7.61-7.64 (d, 2H), 7.89-7.91 (d, 2H), 7.99 (s, 2H), 8.54-8.56 (d, 1H), 9.22 (br, 1H), 11.20 (s, 1H)。



將(S)-2-胺基-3-(第三丁氧羰基胺基)-3-甲基丁酸甲酯(329 mg, 1.377 mmol, 1.0當量)及4-(((1,3-反)-3-(羥甲基)環丁基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸(340 mg, 1.377 mmol, 1.0當量)溶解於DMF(3 mL)中。向此添加DIPEA(0.584 mL, 3.34 mmol, 2.5當量), 接著添加HATU(610 mg, 1.605 mmol, 1.2當量)。在室溫下攪拌此混合物約16小時。使反應物於1 M檸檬酸與乙酸乙酯之間分配。用半飽和氯化鈉、飽和碳酸氫鈉, 接著用飽和氯化鈉洗滌有機物, 經硫酸鎂乾燥且蒸發至乾燥。得到990 mg粗(S)-3-(第三丁氧羰基

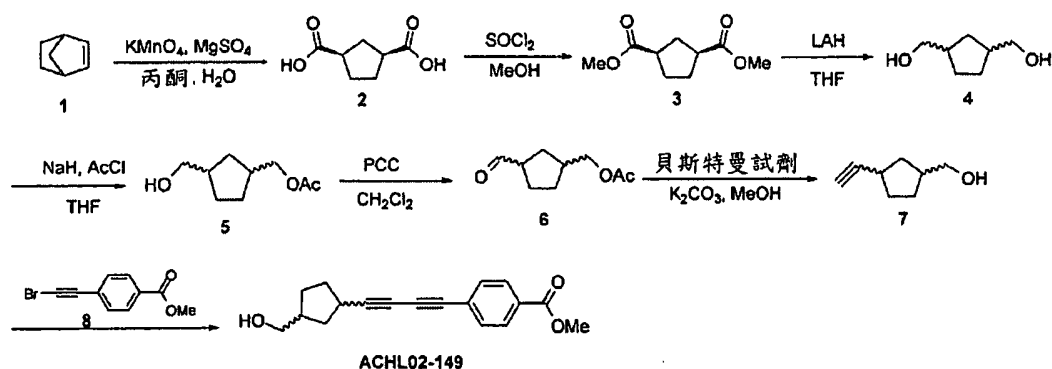
基胺基)-2-(4-(((1,3-反)-3-(羥甲基)環丁基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯。LCMS M+1預期值=483.2，觀測值=483.2。



將(S)-3-(第三丁氧羰基胺基)-2-(4-(((1,3-反)-3-(羥甲基)環丁基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯(粗物質)溶解於甲醇(1 mL)中。在室溫下添加含4.0 M HCl之二噁烷(2.82 mL, 11.27 mmol, 8.43當量)。在60分鐘之後反應完成(HPLC)。在0℃下於旋轉蒸發器上濃縮反應物。向此添加IPA(2 mL)，接著添加羥胺溶液(1.77 mL, 26.7 mmol, 20當量)。將燒瓶置於4℃下96小時。接著將反應物濃縮(使反應物保持在0℃下)成膠黏物質。向此添加水(3 mL)及ACN(0.5 mL)。在0℃下使用TFA(3 mL)酸化溶液。再添加水(1 mL)及ACN(1 mL)。藉由RP HPLC(2"管柱, 50 mL/min, 含0.1% TFA之水/ACN, 在5% B下平衡)純化化合物；使用注射過濾器(2×7 mL)加載於2"管柱(10 mL/min, 5%B)上；經1分鐘勻變至50 mL/min且經55分鐘5%至35% B。在22.9%至25.5% B下產物溶離。合併所需溶離份，冷凍且置於冷凍乾燥器上。該製程得到410 mg N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,3-反)-3-(羥甲基)環丁基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺，TFA。LCMS

M+1, 預期值=384.2, 觀測值=384.2。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.25 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 2.07-2.11 (t, 4H), 2.40-2.43 (m, 1H), 3.22-3.26 (m, 1H), 3.37-3.38 (d, 1H), 4.57 (br, 1H), 4.65-4.67 (d, 1H), 7.62-7.64 (d, 2H), 7.89-7.91 (d, 2H), 7.97 (s, 2H), 8.54-8.56 (d, 1H), 9.21 (br, 1H), 11.19 (s, 1H)。

K. 合成 N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,3-反)-3-(羥甲基)環戊基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺 (I-14)



(順)-環戊烷-1,3-二甲酸(2)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物1	94	1.0	106	10 g
KMnO ₄	158	2.8	297	47 g
MgSO ₄	120	0.33	35.4	4.3 g
H ₂ O				500 mL
丙酮				15 mL

向冷卻至 5℃ 之攪拌之高錳酸鉀 (47 g, 0.297 mol) 及硫酸鎂 (4.3 g, 35.4 mmol) 於水 (500 mL) 中之懸浮液中整份添加雙環[2.2.1]庚-2-烯 1 (10 g, 0.106 mol) 於丙酮 (15 mL) 中之溶液 (5℃ 至 40℃)。移除冰浴且再攪拌反應物 2 小時。此

後，過濾混合物且用亞硫酸氫鈉處理濾液且用 1 N HCl 酸化至 pH=2。接著用乙酸乙酯 (800 mL×3) 萃取且用水 (1 L)、鹽水 (1 L) 洗滌經合併之有機層，乾燥，濃縮得到呈白色固體狀之目標化合物 2 (7.5 g, 46%)，其未經純化即用於下一步驟。

(順)-環戊烷-1,3-二甲酸二甲酯(3)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物2	158	1.0	47.5	7.5 g
SOCl ₂	119	4.0	190	22.6 g
MeOH				200 mL

在冰浴下向攪拌之(順)-環戊烷-1,3-二甲酸2 (7.5 g, 47.5 mmol) 於甲醇 (200 mL) 中之溶液中添加亞硫酰氯 (22.6 g, 0.19 mol)。接著加熱反應混合物至回流隔夜。此後，濃縮混合物得到呈黃色油狀之化合物3 (8.3 g, 94%)，其未經純化用於下一步驟。藉由 GC-MS 確認。

環戊烷-1,3-二基二甲醇(4)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物2	186	1	44.6	8.3 g
LiAlH ₄	38	2.0	89.2	3.4 g
THF				150 ml

在冰浴下向攪拌之 LAH (3.4 g, 89.2 mmol) 於 THF (100 mL) 中之溶液中添加 (順)-環戊烷-1,3-二甲酸二甲酯 3 (8.3 g, 44.6 mmol) 於 THF (50 mL) 中之溶液。接著在室溫下攪拌反應混合物隔夜。此後，用水 (6.5 mL) 稀釋混合物，接著過濾且濃縮濾液，用矽膠層析 (PE:EA=2:1) 純化殘餘物

得到呈黃色油狀之化合物 4(4.0 g, 69%)。H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 0.53-0.50 (m, 1H), 0.96-1.00 (m, 2H), 1.29-1.35 (m, 2H), 1.47-1.54 (m, 1H), 1.66-1.73 (m, 2H), 2.98-3.01 (m, 4H), 4.29 (s, 1H)。

乙酸3-(羥甲基)環戊基)甲酯(5)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物4	130	1.0	31	4.0 g
AcCl	78	1.0	34	2.7 g
NaH(60%)	24	0.9	28	1.1 g
THF				60 mL

在冰浴下向攪拌之環戊烷-1,3-二基二甲醇 4(4.0 g, 31 mmol)於 THF(60 mL)中之溶液中添加 NaH(60%)(1.1 g, 28 mol)。接著在冰浴下攪拌反應混合物 0.5 小時，接著將乙醯氯(2.7 g, 34 mmol)添加至反應混合物中。且在室溫下攪拌混合物隔夜。此後，用水(1.0 mL)稀釋混合物，接著過濾且濃縮濾液，用矽膠層析純化殘餘物得到呈黃色油狀之化合物 5(1.7 g, 25%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 0.84-0.87 (m, 1H), 1.28-1.31 (m, 2H), 1.62-1.65 (m, 2H), 1.80-1.83 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 2.10-2.18 (m, 1H), 3.26-3.29 (m, 2H), 3.89 (d, $J=8$, 2H), 4.43 (s, 1H)。

乙酸(3-甲醯基環戊基)甲酯(6)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物5	172	1	9.9	1.7 g
PCC	215	3.0	29.7	6.4 g
CH ₂ Cl ₂				50 ml

向攪拌之乙酸(3-(羥甲基)環戊基)甲酯 **5** (1.7 g, 9.9 mmol) 於 CH_2Cl_2 (50 mL) 中之溶液中逐份添加 PCC (6.4 g, 29.7 mmol)。接著在室溫下攪拌反應混合物隔夜。此後，濃縮混合物，用矽膠層析 (PE:EA=6:1) 純化殘餘物得到呈黃色油狀之化合物 **6** (0.7 g, 44%)。

(3-乙炔基環戊基) 甲醇 (7)

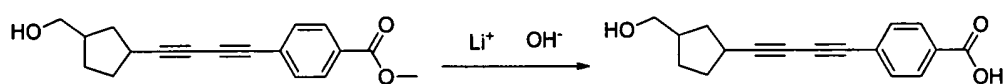
試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物 6	170	1.0	4.1	0.7 g
貝斯特曼試劑(80%)	192	1.5	6.15	1.18 g
K_2CO_3	138	1.5	6.15	0.85 g
MeOH				50 mL

向攪拌之乙酸(3-甲醯基環戊基)甲酯 **6** (0.7 g, 4.1 mmol) 於 MeOH (50 mL) 中之溶液中添加碳酸鉀 (0.85 g, 6.15 mmol) 及貝斯特曼試劑 (1.18 g, 6.15 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。此後，用水 (50 mL) 稀釋混合物，用乙醚 (80 mL×3) 萃取且乾燥經合併之有機層，用矽膠層析 (PE:EA=2:1) 純化濃縮之殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物 **7** (0.31 g, 60%)。

4-((3-(羥甲基)環戊基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯 (ACHL02-149)

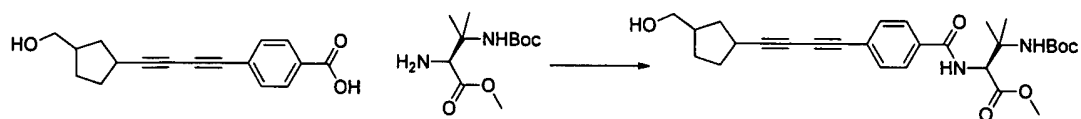
試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物 7	124	1.0	2.42	0.3 g
化合物 8	240	1.2	2.9	0.7 g
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	701	0.03	0.1	70 mg
CuI	191	0.1	0.242	46 mg
DIPEA	129	3.0	7.26	936 g
THF				60 mL

在氮氣下，在室溫下將DIPEA(936 mg, 7.26 mmol)逐滴添加至(3-乙炔基環戊基)甲醇7(0.3 g, 2.42 mmol)、4-(溴乙炔基)苯甲酸甲酯8(0.7 g, 2.9 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(70 mg, 0.1 mmol)及CuI(46 mg, 0.242 mmol)於THF(60 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。LCMS監測反應。用水(60 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(80 mL×3)萃取。用飽和NH₄Cl水溶液、水及鹽水洗滌乙酸乙酯層。乾燥之後，減壓濃縮乙酸乙酯溶液。用矽膠管柱(PE:EA=5:1)純化殘餘物，獲得化合物ACHL02-149(呈順式與反式異構體之混合物)(140 mg, 25%)。H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.95 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=8 Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.61 (d, *J*=4 Hz, 1H), 3.53 (d, *J*=8 Hz, 1H), 2.89-2.87 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 1H)。

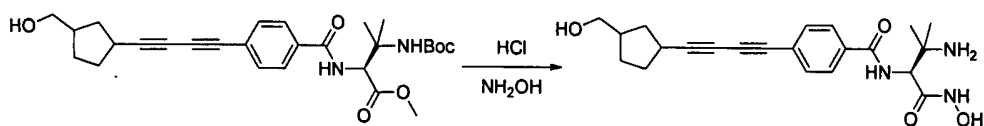


將4-((3-(羥甲基)環戊基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(115 mg, 0.407 mmol, 1.0當量)溶解於MeOH(5 mL)中，之後添加氫氧化鋰(29.3 mg, 1.222 mmol, 3.0當量)及水(5 mL)。在室溫下攪拌此混合物約72小時。濃縮反應物以移除MeOH，用6 N HCl(約5 mL)酸化pH值至約3。用EtOAc(3×50 mL)萃取，合併有機層，用飽和NaCl洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮。得到0.14 g粗4-((3-(羥甲基)環戊基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸。

基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸。LCMS M+1，預期值=269.1，觀測值=269.1。



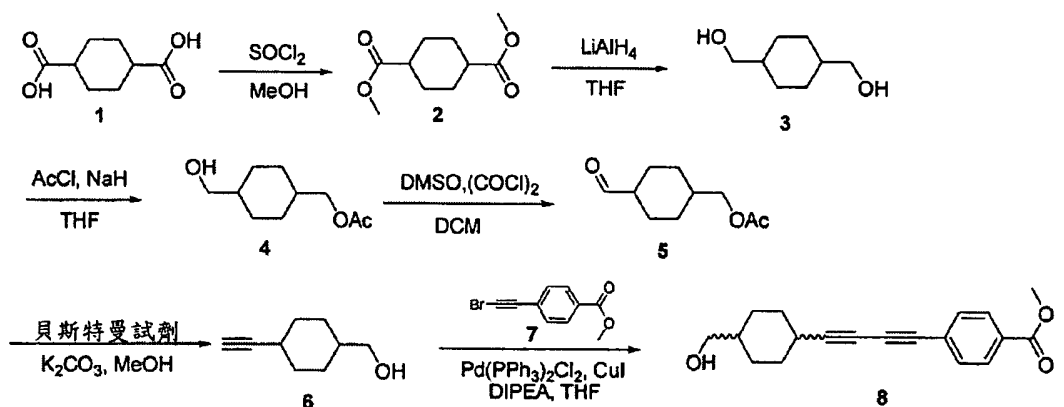
將(S)-2-胺基-3-(第三丁氧羰基胺基)-3-甲基丁酸甲酯(100 mg, 0.406 mmol, 1.0當量)及4-((3-(羥甲基)環戊基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸(粗物質)(理論109 mg, 0.406 mmol, 1.0當量)溶解於DMF(1 mL)中。向此添加DIPEA(0.177 mL, 1.016 mmol, 2.5當量)，接著添加HATU(185 mg, 0.488 mmol, 1.2當量)。在室溫下攪拌此混合物約16小時。使反應物於1 M檸檬酸與乙酸乙酯之間分配。用半飽和氯化鈉、飽和碳酸氫鈉，接著用飽和氯化鈉洗滌有機物，經硫酸鎂乾燥且蒸發至乾燥。得到500 mg粗(S)-3-(第三丁氧羰基胺基)-2-(4-((3-(羥甲基)環戊基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯。LCMS M+1，預期值=497.3，觀測值=497.2。



將(2S)-3-(第三丁氧羰基胺基)-2-(4-((3-(羥甲基)環戊基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯(粗物質)溶解於甲醇(1 mL)中。在室溫下添加含4.0 M HCl之二噁烷(0.857 mL, 3.43 mmol, 8.43當量)。在3小時之後反應完成(HPLC)。在0℃下於旋轉蒸發器上濃縮反應物。向此添加IPA(1 mL)，接著添加羥胺溶液(0.537 mL, 8.14 mmol，

20當量)。將燒瓶置於4℃下168小時。反應物濃縮(使反應物保持在0℃下)成膠黏物質。向此添加水(3 mL)及ACN(0.5 mL)。在0℃下使用TFA(3 mL)酸化。再添加水(1 mL)及ACN(1 mL)。藉由RP HPLC(1"管柱, 20 mL/min, 含0.1% TFA之水/ACN, 在5% B下平衡)純化。使用注射過濾器(2×8 mL)加載於1"管柱(10 mL/min, 5% B)上。經1分鐘勻變至20 mL/min。經80分鐘5%至19% B, 在19% B下產物溶離。合併所需溶離份, 冷凍且置於冷凍乾燥器上。得到145 mg N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-((3-(羥甲基)環戊基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺 I-14, TFA。LCMS M+1, 預期值=398.2, 觀測值=398.2。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.25 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.38-1.45 (m, 1H), 1.53-1.77 (m, 2H), 1.88-2.17 (m, 3H), 2.83-2.91 (m, 1H), 3.21-3.38 (m, 4H), 4.52 (br, 1H), 4.65-4.67 (d, 1H), 7.61-7.63 (d, 2H), 7.88-7.90 (d, 2H), 7.97 (s, 2H), 8.53-8.56 (d, 1H), 9.21 (br, 1H), 11.19 (s, 1H)。

L. 合成 N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,4-順)-4-(羥甲基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺 (I-15) 及 N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,4-反)-4-(羥甲基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺 (I-16)



步驟1：環己烷-1,4-二甲酸二甲酯(2)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物1	172	1.0	290.7	50 g
SOCl ₂	119	4.0	1162.8	138 g
MeOH				500 mL

於冰鹽浴中冷卻甲醇(500 mL)且逐滴添加亞硫醯氯(138 g, 4.0 當量)。向HCl於甲醇中之所得溶液中添加環己烷-1,4-二甲酸1(50 g, 1.0 當量)且反應混合物回流1小時。TLC監測反應。蒸發溶劑且用水稀釋殘餘物，用乙酸乙酯萃取。用NaHCO₃溶液、鹽水洗滌乙酸乙酯層且經Na₂SO₄乾燥。蒸發溶劑獲得目標化合物(56.4 g, 97%)。

步驟2：環己烷-1,4-二基二甲醇(3)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物2	200	1	150.0	30 g
LiAlH ₄	38	3.0	450.0	17.1 g
THF				200 mL

在0°C下，向LiAlH₄於THF中之冰冷懸浮液中逐滴添加環己烷-1,4-二甲酸二甲酯2之溶液。反應混合物在室溫下持續攪拌30分鐘。TLC監測反應。添加12當量水(32.4 mL)以淬滅反應。過濾反應混合物，且濃縮濾液。用Et₂O稀釋殘

餘物，經 Na_2SO_4 乾燥。移除 Et_2O 以收集目標化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟(19.9 g, 92%)。

步驟3：乙酸(4-(羥甲基)環己基)甲酯(4)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物3	144	1.0	138.2	19.9 g
AcCl	78	1.0	138.2	10.78 g
NaH(60%)	24	1.0	138.2	5.53 g
THF				150 mL

在 0°C 下向NaH及環己烷-1,4-二基二甲醇3於THF中之冰冷懸浮液中逐滴添加AcCl。反應物在 15°C 下持續攪拌3小時。TLC監測反應。添加1當量 H_2O (2.5 mL)以淬滅反應。過濾反應混合物，且用乙酸乙酯稀釋濾液。用鹽水(5 mL)洗滌乙酸乙酯層，經 Na_2SO_4 乾燥。減壓移除溶劑。用矽膠管柱(DCM:MeOH=50:1至10:1)純化殘餘物獲得目標化合物(8.6 g, 33%)。

步驟4：乙酸(4-甲醯基環己基)甲酯(5)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物4	186	1.0	46.24	8.6 g
$(\text{COCl})_2$	128	2.0	92.47	11.8 g
DMSO	78	4.0	184.95	14.4 g
DCM				200 mL
TEA	101	8.0	369.92	37.36 g

在 -78°C 下向乙二醯氯於DCM(60 mL)中之溶液中逐滴添加含DMSO之DCM(60 mL)。30分鐘之後，在 -78°C 下逐滴添加含乙酸(4-(羥甲基)環己基)甲酯4之DCM(80 mL)。在 -78°C 下再攪拌反應混合物2小時，接著在 -78°C 下逐滴添加

TEA以淬滅反應。使反應混合物升溫至室溫。用DCM稀釋反應混合物，且用飽和氯化銨水溶液及鹽水洗滌。乾燥DCM層且濃縮。用矽膠管柱(DCM)純化殘餘物，獲得目標化合物(9.0 g，仍因二氯甲烷而潤濕)。

步驟5：(4-乙炔基環己基)甲醇(6)

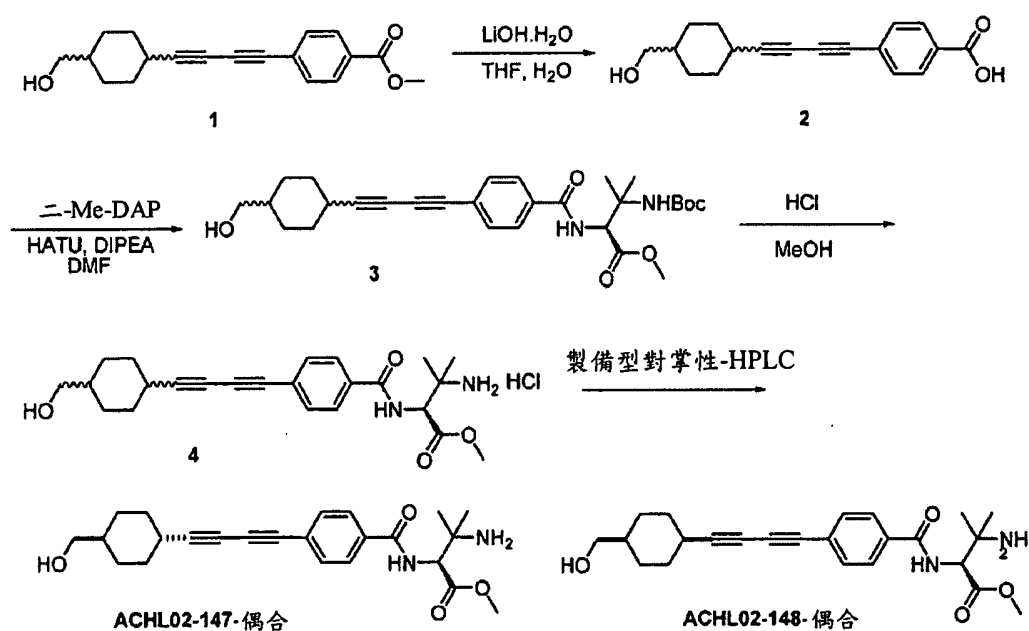
試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物5	184	1.0	46.2	8.5 g
貝斯特曼試劑(80%)	192	1.3	60.0	11.56 g
K ₂ CO ₃	138	3.0	138.6	19.04 g
MeOH				100 mL

在0°C下向乙酸(4-甲醯基環己基)甲酯5(8.5 g，1.0當量)、K₂CO₃(19.04 g，3.0當量)於CH₃OH(100 mL)中之混合物中添加貝斯特曼試劑(11.56 g，1.3當量，80%)。將混合物在室溫下攪拌15小時。TLC監測反應。用水稀釋混合物，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，Na₂SO₄乾燥，減壓濃縮。用矽膠管柱(PE:EA=3:1)純化粗物質，獲得目標化合物(2.6 g，40%)。

步驟6：4-((4-(羥甲基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(8)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物6	138	1.0	10.14	1.4 g
化合物7	240	1.2	12.17	2.9 g
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	701	0.03	0.304	213 mg
CuI	191	0.1	1.014	194 mg
DIPEA	129	3.0	30.43	3.92 g
THF				150 mL

在氮氣下，在室溫下將DIPEA(3.92 g, 3.0當量)逐滴添加至(4-乙炔基環己基)甲醇**6**(1.4 g, 1.0當量)、4-(溴乙炔基)苯甲酸甲酯**7**(2.9 g, 1.2當量)、PdCl₂(PPh₃)₂(213 mg, 0.03當量)及CuI(194 mg, 0.1當量)於THF(150 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。LCMS監測反應。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(300 mL)萃取。用飽和NH₄Cl水溶液、水及鹽水洗滌乙酸乙酯層。乾燥之後，減壓濃縮乙酸乙酯溶液。用矽膠管柱(PE:EA=5:1至3:1)純化殘餘物獲得目標化合物(呈順式與反式異構體之混合物, 1.2 g, 40%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.959-7.937 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.682-7.660 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.421-4.395(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 3.860(s, 3H), 3.207-3.179(t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.085 (s, 1H), 1.980-1.941 (m, 2H), 1.747-1.708 (m, 2H), 1.366-1.328 (m, 3H), 0.935-0.897 (m, 2H)。



4-((4-(羥甲基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸(2)

試劑	MW	當量	Mmol	g , mL
化合物1	296	1	4.1	1.2 g
LiOH.H ₂ O	42	3	12.3	517 mg
THF				20 mL
H ₂ O				5 mL

向4-((4-(羥甲基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯1(1.2 g, 4.1 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(517 mg, 12.3 mmol)於水(5 mL)中之溶液。該混合物在室溫下持續攪拌隔夜。此後，減壓移除溶劑，用水(40 mL)稀釋殘餘物，用1 M HCl將pH值調節至4.0，接著用乙酸乙酯(3×60 mL)萃取。乾燥有機層且濃縮得到呈黃色固體狀之4-((4-(羥甲基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸2(1.0 g, 93%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS:283 [M+H]⁺。

(S)-3-(第三丁氧羰基胺基)-2-(4-((4-(羥甲基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯(3)

試劑	MW	當量	mmol	g , mL
化合物2	282	1	3.72	1.05 g
Boc-二-Me-DAP	246	1	3.72	915 mg
HATU	380	1.1	4.1	1.55 g
DIPEA	129	3	11.2	1.44 g
DMF				25 mL

向4-((4-(羥甲基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸2(1.05 g, 3.72 mmol)、HATU(1.55 g, 4.1 mmol)於DMF(25 mL)中之溶液中添加(S)-2-胺基-3-(第三丁氧羰基胺基)-3-甲基

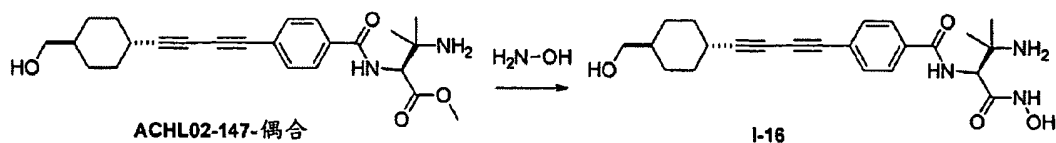
丁酸甲酯 (915 mg, 3.72 mmol) 及 DIPEA (1.44 g, 11.2 mmol)。混合物在室溫下持續攪拌 5 小時。此後，用水 (20 mL) 稀釋反應物，接著用乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取。用水，接著用鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥且濃縮，用矽膠層析 (PE:EA 2:1) 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之 (S)-3-(第三丁氧羰基胺基)-2-(4-((4-(羥甲基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯 3 (1.6 g, 85%)。LC-MS: 511 [M+H]⁺。455 [M-56]。

(S)-3-胺基-2-(4-((4-(羥甲基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯鹽酸鹽 (4)

試劑	MW	當量	mmol	g, mL
化合物 3	510	1	3.14	1.6 g
HCl(g)				
CH ₃ OH				20 mL

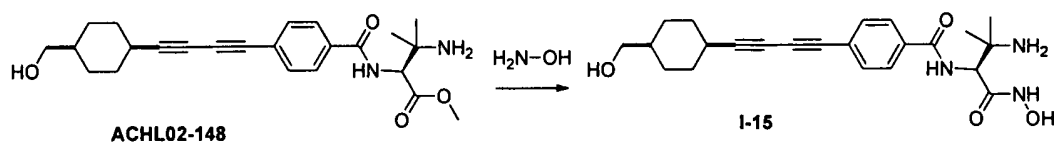
將 (S)-3-(第三丁氧羰基胺基)-2-(4-((4-(羥甲基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯 3 (1.6 g, 3.14 mmol) 於甲醇 (20 mL) 中之溶液連接至 HCl 裝置。接著在室溫下攪拌反應物直至 TLC 指示起始物質完全消耗。之後，減壓濃縮溶液，得到呈黃色固體狀之 (S)-3-胺基-2-(4-((4-(羥甲基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯鹽酸鹽 4 (1.4 g, 99%)。LC-MS: 411 [M+H]⁺。藉由對掌性 HPLC 分離順式及反式異構體得到 (S)-3-胺基-2-(4-(((1,4-順)-4-(羥甲基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯 (ACHL02-148-偶合, 90 mg) 作為峰 1 及 (S)-3-胺基-2-(4-(((1,4-反)-4-(羥甲基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲

醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯(ACHL02-147-偶合, 750 mg)作為峰2。



將(S)-3-胺基-2-(4-(((1,4-反)-4-(羥甲基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯(750 mg, 1.827 mmol, 1.0 當量)添加至圓底燒瓶中。向此添加IPA(6 mL), 音波處理懸浮液5分鐘, 接著添加THF(2 mL)形成溶液。添加羥胺溶液(2.4 mL, 36.5 mmol, 20當量), 且將燒瓶置於4℃下約96小時。反應物濃縮(反應物維持在0℃下)以移除IPA及THF。在0℃下使用TFA(4 mL)酸化。再添加ACN(2 mL)。藉由RP HPLC(2"管柱, 50 mL/min, 含0.1% TFA之水/ACN, 在10% B下平衡)純化。使用注射過濾器(3×8 mL)加載於2"管柱(10 mL/min, 10% B)上。經1分鐘勻變至50 mL/min。經60分鐘10%至40% B, 在30.5%至35% B下產物溶離。合併所需溶離份, 冷凍且置於冷凍乾燥器上。得到706 mg N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,4-反)-4-(羥甲基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺I-16, TFA。LCMS M+1, 預期值=412.2, 觀測值=412.2。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.84-0.94 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.32-1.36 (m, 1H), 1.68-1.72 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H), 2.39-2.42 (m, 1H), 3.15-3.18 (m, 2H), 4.38-4.40 (t, 1H), 4.65-4.67 (d, 1H), 7.62-7.64 (d, 2H),

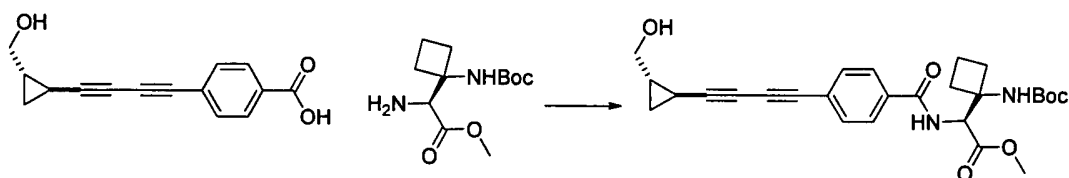
7.89-7.91 (d, 2H), 7.98 (br, 2H), 8.54-8.56 (d, 1H), 9.22 (br, 1H), 11.21 (br, 1H)。



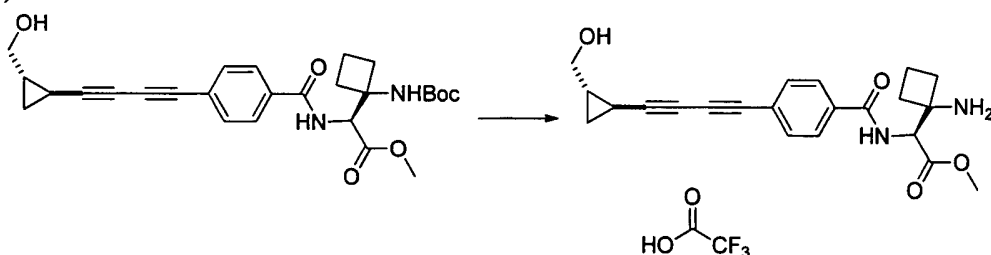
將(S)-3-胺基-2-(4-(((1,4-順)-4-(羥甲基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯(90 mg, 0.219 mmol, 1.0當量)添加至圓底燒瓶中。向此添加IPA(0.5 mL), 渦動溶液2分鐘, 接著添加羥胺溶液(0.29 mL, 4.38 mmol, 20當量)且將燒瓶置於4°C下約72小時。反應物濃縮(反應物維持在0°C下)以移除IPA。在0°C下使用TFA(3 mL)酸化。添加乙腈(0.5 mL)。藉由RP HPLC(1"管柱, 25 mL/min, 含0.1% TFA之水/ACN, 在10%B下平衡)純化。使用注射過濾器(7 mL)加載於1"管柱(10 mL/min, 10% B)上。經1分鐘均變至25 mL/min。經90分鐘10%至40% B, 在25.5%至28% B下產物溶離。合併所需溶離份, 冷凍且置於冷凍乾燥器上。得到53 mg N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,4-順)-4-(羥甲基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺I-15, TFA。LCMS M+1, 預期值=412.2, 觀測值=412.2。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.20-1.35 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.47-1.59 (m, 4H), 1.71-1.75 (m, 2H), 2.97-2.99 (m, 1H), 3.21-3.22 (d, 2H), 4.30 (br, 1H), 4.65-4.68 (d, 1H), 7.64-7.66 (d, 2H), 7.89-7.91 (d, 2H), 7.98 (br, 2H), 8.54-8.56 (d, 1H), 9.22 (br,

1H), 11.20 (s, 1H)。

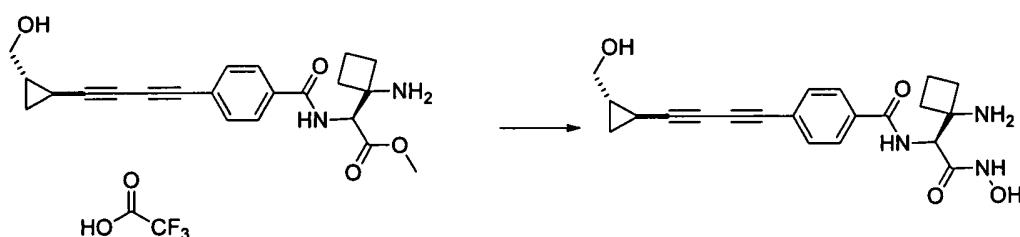
M. 合成 N-((S)-1-(1-胺基環丁基)-2-(羥氨基)-2-側氧基乙基)-4-(((反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺三氟乙酸鹽 (I-17) 及 N-((S)-1-(1-胺基環丁基)-2-(羥氨基)-2-側氧基乙基)-4-(((順)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺三氟乙酸鹽 (I-18)



將 4-(((反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸 (205 mg, 0.85 mmol, 1 當量) 及 (S)-2-胺基-2-(1-(第三丁氧羰基)環丁基)乙酸甲酯 (220 mg, 0.85 mmol, 1 當量) 溶解於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (3 mL) 中。添加 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.45 mL, 2.6 mmol, 3 當量)，之後添加 HATU (356 mg, 0.94 mmol, 1.1 當量)。混合物在室溫下維持 2.5 小時，接著於 1 M 檸檬酸與乙酸乙酯之間分配。用 1 M 檸檬酸、飽和碳酸氫鈉，接著用飽和氯化鈉洗滌有機物，經硫酸鎂乾燥且蒸發至乾燥，得到 (S)-2-(1-(第三丁氧羰基)環丁基)-2-(4-(((反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)乙酸甲酯 (550 mg 粗物質, 134%，未經進一步純化即使用)。



將(S)-2-(1-(第三丁氧羰基氨基)環丁基)-2-(4-(((反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)乙酸甲酯(550 mg粗物質, 1.1 mmol)溶解於二氯甲烷(6 mL)中且在室溫下用6 mL三氟乙酸處理10分鐘。移除揮發物且自二氯甲烷再蒸發殘餘物, 得到呈三氟乙酸鹽形式之(S)-2-(1-氨基環丁基)-2-(4-(((反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)乙酸甲酯, 其未經進一步純化即使用。



將以上反應中所獲得之粗(S)-2-(1-氨基環丁基)-2-(4-(((反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)乙酸甲酯三氟乙酸鹽溶解於異丙醇(2 mL)中且在4℃下用50%羥胺水溶液(2 mL)處理20小時。移除揮發物且將殘餘物溶解於用三氟乙酸酸化之水/乙腈中。藉由逆相HPLC(2"管柱, 50 mL/min, 含0.1% TFA之水/ACN, 在2%下平衡)使用以下梯度純化該物質:

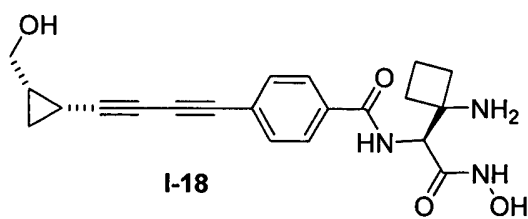
2%, 10分鐘

2-15%, 5分鐘

15-45%, 300分鐘

在58分鐘與78分鐘之間產物溶離, 且凍乾所需溶離份以獲得呈三氟乙酸鹽形式之N-((S)-1-(1-氨基環丁基)-2-(羥氨基)-2-側氧基乙基)-4-(((反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔

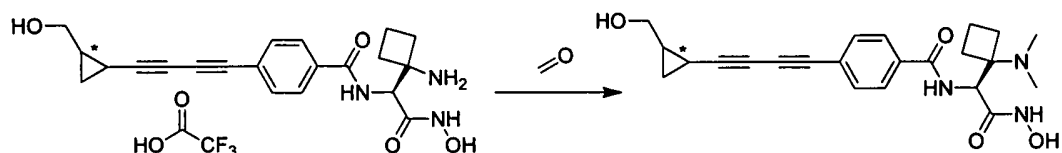
基)苯甲醯胺(白色固體, 120 mg, 0.24 mmol, 自4-(((反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸為28%)。質譜資料: 預期值(M+1): 382.4, 觀測值: 382.1。質子NMR (400 MHz, dmso- d_6): 11.3 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, J=8.8Hz), 8.17 (br s, 3H), 7.86 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.63 (d, 2H, J=8.4Hz), 4.92 (d, 1H, J=9.2Hz), 4.69 (t, 1H, J=5.8Hz), 3.40 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 4H), 1.89 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.39-1.46 (m, 2H), 0.84-0.93 (m, 2H)。再純化不純溶離份後再獲得80 mg。



分別將主要含有N-((S)-1-(1-胺基環丁基)-2-(羥胺基)-2-側氧基乙基)-4-(((順)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(主要異構體中之雜質)之溶離份凍乾且在相同梯度下再純化。彙集所需溶離份且凍乾, 得到呈三氟乙酸鹽形式之N-((S)-1-(1-胺基環丁基)-2-(羥胺基)-2-側氧基乙基)-4-(((順)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(3.2 mg, 8.4 μ mol, 自4-(((反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸為1%)。質譜資料: 預期值(M+1): 382.4, 觀測值: 382.1。質子NMR (400 MHz, dmso- d_6): 11.30 (bs s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, J=9.2 Hz), 8.16 (br s, 3H), 7.86 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.65 (d, 2H, J=7.6 Hz), 4.92 (d, 1H, J=9.2 Hz), 4.70 (t, 1H, J=5.2 Hz), 3.49 (m, 1H), 3.40 (m,

1H), 2.12-2.22 (m, 4H), 1.82-1.95 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.36 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 0.58 (m, 1H)。

N. 合成 N-((S)-1-(1-(二甲胺基)環丁基)-2-(羥氨基)-2-側氧基乙基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺 (I-19)



將 N-((S)-1-(1-胺基環丁基)-2-(羥氨基)-2-側氧基乙基)-4-(((反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺三氟乙酸鹽 I-17 (80 mg, 0.16 mmol, 1 當量) 溶解於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (800 μ L) 中且在室溫下用三聚甲醛 (48.5 mg, 1.1 mmol, 10 當量) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (56 μ L, 0.32 mmol, 2 當量) 處理 21 小時。添加氰基硼氫化鈉 (30 mg, 0.48 mmol, 3 當量)，之後添加甲醇 (800 μ L) 及乙酸 (28 μ L, 0.48 mmol, 3 當量)。混合物在室溫下保持 3 天，接著再添加氰基硼氫化鈉及乙酸 (28 μ L)。再處於室溫下一天之後，再添加 28 μ L 乙酸。再處於室溫下一天之後，藉由逆相 HPLC (1" 管柱, 20 mL/min, 含 0.1% TFA 之水/乙腈, 在 2% 下平衡) 使用以下梯度純化該物質：

2%，5 分鐘

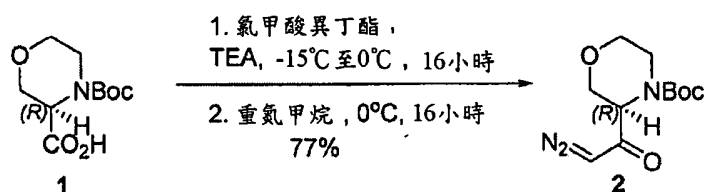
2-18%，5 分鐘

18-98%，80 分鐘

彙集所需溶離份且凍乾得到呈三氟乙酸鹽形式之 N-((S)-

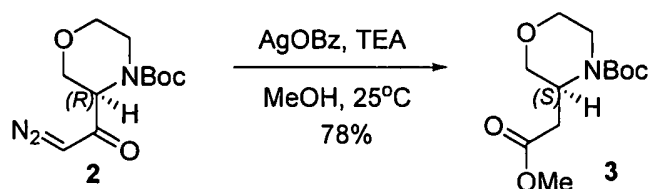
1-(1-(二甲胺基)環丁基)-2-(羥胺基)-2-側氧基乙基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(63 mg, 0.12 mmol, 74%)。質譜資料：預期值(M+1)：410.5，觀測值：410.2。質子NMR (400 MHz, dms o - d_6): 11.29 (s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.95 (d, 1H, J =9.2 Hz), 7.88 (d, 2H, J =8.4 Hz), 7.61 (d, 2H, J =8.4 Hz), 5.05 (d, 1H, J =9.2 Hz), 4.7 (br s, 1H), 3.40 (dd, 1H, J =5.2, 11.6 Hz), 3.22 (dd, 1H, J =6.4, 11.2 Hz), 2.76 (d, 3H, J =4.4 Hz), 2.68 (d, 3H, J =4.4 Hz), 2.33-2.42 (m, 3H), 1.62-1.78 (m, 2H), 1.37-1.46 (m, 2H), 0.84-0.92 (m, 2H)。

O. 合成 N-((S)-2-(羥胺基)-1-((S)-嗎啉-3-基)-2-側氧基乙基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺 (I-20)

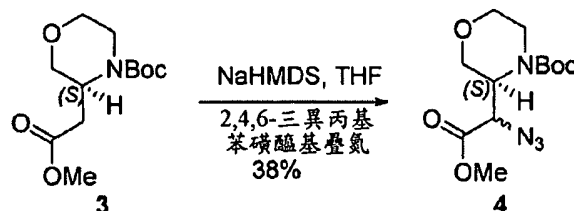


在 -16°C 下向預先冷卻之(R)-4-(第三丁氧羰基)嗎啉-3-甲酸1(5 g, 0.02162 mol)於無水乙醚(160 mL)中之懸浮液中逐滴添加三乙胺(3.91 mL, 0.0281 mol)，且在5分鐘之後，在-15°C下用氯甲酸異丁酯(3.37 mL, 0.02600 mol)緩慢處理所得混合物持續30分鐘，接著在-15°C至6°C下攪拌反應混合物16小時(隔夜)，LCMS監測反應過程，過濾，用乙醚(30 mL×2)洗滌固體，將濾液轉移至下一步驟。在0至7°C下用重氮甲烷(0.24 mol)於乙醚(480 mL)中之溶液處

理上述濾液16小時(隔夜)，接著用冰醋酸(5 mL)、水(50 mL)淬滅反應，且用碳酸氫鈉(50 mL×2)、鹽水(50 mL)洗滌有機層，用乙醚(200 mL×2)再萃取水層，經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾，濃縮得到粗殘餘物，藉由矽膠層析(含20%乙酸乙酯之石油作為溶離劑)純化，得到4.56 g呈黃色固體狀之(R)-3-(2-重氮乙醯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯2(純度87%，LCMS，254 nm)，產率：77%，2個步驟。

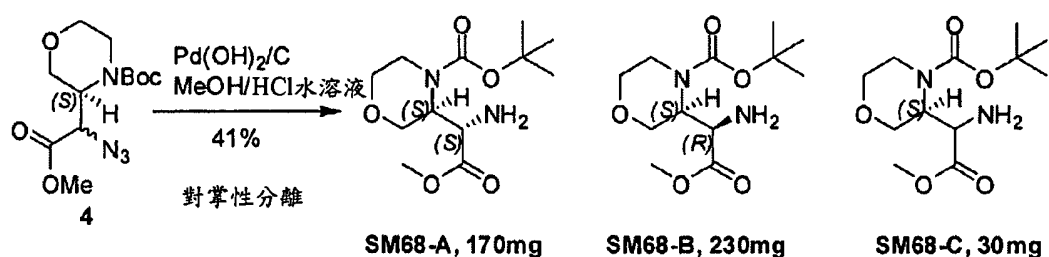


向預先冷卻之(R)-3-(2-重氮乙醯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯2(4.55 g，17.824 mmol)及苯甲酸銀(25 mg、0.11 mmol)於甲醇(30 mL)中之懸浮液中逐滴添加三乙胺(250 μ L，1.78 mmol)，且在25 $^\circ$ C下在黑暗中攪拌懸浮液16小時(隔夜，油浴)，接著過濾，蒸發濾液至乾燥且藉由矽膠層析(含10%乙酸乙酯之石油作為溶離劑)純化殘餘物，得到3.34 g呈無色固體狀之(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯3，產率：78%。



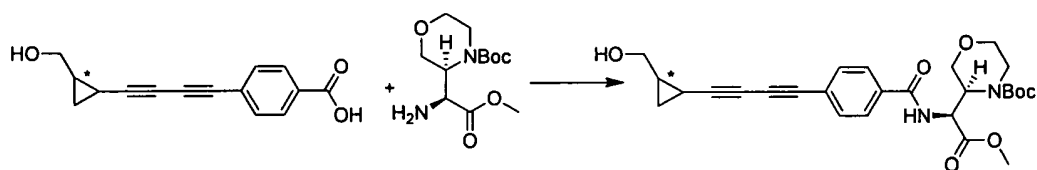
在-100 $^\circ$ C下向預先冷卻之(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯3(2.737 g，0.0106 mol)於THF(100

mL) 中之溶液中緩慢添加 NaHMDS(8.15 mL, 0.0159 mol), 且在 -100°C 下攪拌所得懸浮液 1 小時, 接著緩慢添加 2,4,6-三異丙基苯磺醯基疊氮(trisilylazide; 5.99 g, 0.0170 mol) 於 THF(10 mL) 中之溶液(維持內部溫度低於 -100°C), 且在 -100°C 下再持續攪拌 1 小時。快速添加冰醋酸(3.18 g, 0.0530 mol) 以淬滅反應, 且使反應混合物升溫至室溫, 攪拌 3 小時, 最終用 DCM(200 mL $\times$ 2) 稀釋且用飽和 NaHCO_3 (100 mL)、鹽水(100 mL) 及水(100 mL) 洗滌。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層, 過濾, 濃縮得到粗殘餘物, 藉由逆相層析(梯度: 含 10% 乙腈之水歷時 5 分鐘, 在 3 分鐘內增至含 30% 乙腈之水, 含 30% 乙腈之水歷時 3 分鐘, 含 30% 至 45% 乙腈之水歷時 3 分鐘, 含 45% 乙腈之水歷時 5 分鐘; 流速: 30 mL/min) 純化, 得到 1.22 g 呈白色固體狀之 (S)-3-(1-疊氮基-2-甲氧基-2-側氧基乙基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 **4**(兩種非對映異構體之混合物), 產率: 38%。



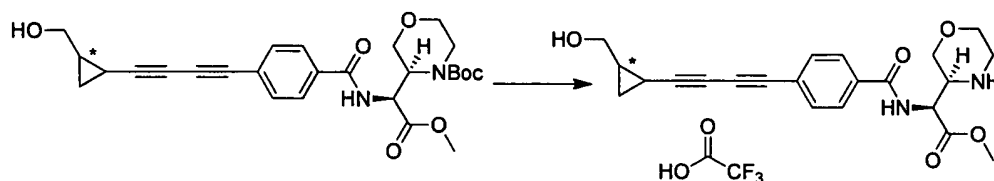
將 (S)-3-(1-疊氮基-2-甲氧基-2-側氧基乙基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 **4**(1.2 g, 4 mmol)、 $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (200 mg, 15 重量%)、2 M HCl (2 mL, 4 mmol) 於 EtOAc/MeOH(20 mL/3 mL) 中之混合物脫氣且在 30°C 下在 1 個大氣壓下用氫氣處理 16 小時。過濾混合物, 且用 EtOAc(20 mL) 洗滌固體。用水

(20 mL)、飽和 NaHCO_3 (20 mL, 以調節至 $\text{pH} \geq 8$) 洗滌經合併之有機物, 接著經無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮得到粗殘餘物, 藉由逆相層析(梯度: 含 10% 乙腈之水歷時 5 分鐘, 3 分鐘內增至含 30% 乙腈之水, 含 30% 乙腈之水歷時 3 分鐘, 含 30% 至 45% 乙腈之水歷時 3 分鐘, 含 45% 乙腈之水歷時 5 分鐘; 流速: 30 mL/min) 純化。接著對純化之殘餘物進行對掌性分離, 得到 (S)-3-((S)-1-胺基-2-甲氧基-2-側氧基乙基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (SM68-A, 170 mg, 黃色油狀物); (S)-3-((R)-1-胺基-2-甲氧基-2-側氧基乙基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (SM68-B, 230 mg, 黃色固體); 及 30 mg 呈黃色油狀之 SM68-C, 總產率: 41%。

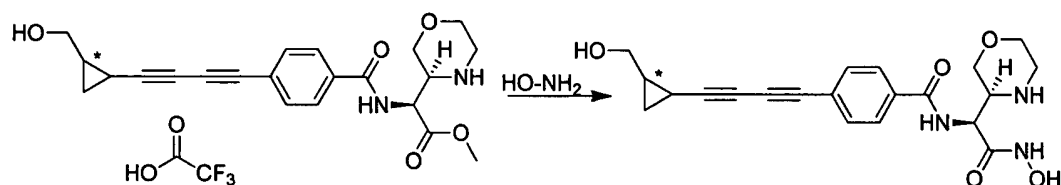


將 4-(((反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸 (140 mg, 0.58 mmol) 及 (S)-3-((S)-1-胺基-2-甲氧基-2-側氧基乙基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (160 mg, 0.58 mmol) 溶解於 DMF (2 mL) 中。添加 *N,N*-二異丙基乙胺 (255 μL , 1.46 mmol), 之後添加 HATU (266 mg, 0.70 mmol)。反應在室溫下維持 30 分鐘, 接著於 1 M 檸檬酸與乙酸乙酯之間分配。用 1 M 檸檬酸、飽和碳酸氫鈉, 接著用飽和氯化鈉洗滌有機物, 經硫酸鎂乾燥且蒸發至乾燥。獲得 380 mg 粗 (S)-3-((S)-1-(4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-2-甲氧基-2-側氧基乙基)嗎啉-4-甲酸第三

丁酯。



將(S)-3-(((S)-1-(4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-2-甲氧基-2-側氧基乙基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(粗物質, 380 mg)溶解於二氯甲烷(4 mL)中, 添加三氟乙酸(4 mL)。在室溫下5分鐘之後, 用10 mL二氯甲烷稀釋混合物且蒸發。由此獲得之(S)-2-(4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-2-((S)-嗎啉-3-基)乙酸甲酯 2,2,2-三氟乙酸鹽以粗物質形式用於下一步驟。



將(S)-2-(4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-2-((S)-嗎啉-3-基)乙酸甲酯 2,2,2-三氟乙酸鹽(來自上述反應之粗物質)溶解於異丙醇(1 mL)中, 且添加羥胺水溶液(50%, 1 mL)。溶液在4°C下維持18小時, 接著蒸發。添加水且用TFA酸化混合物。藉由RP HPLC(2"管柱, 50 mL/min, 含0.1% TFA之水/ACN, 在2%下平衡)純化粗物質:

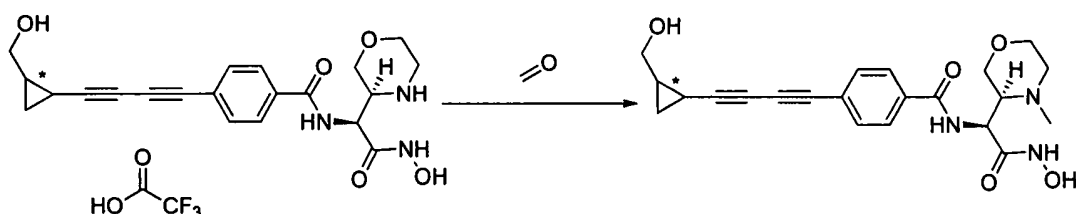
2%, 10分鐘

2-11%, 5分鐘

11-41%，300分鐘

在88分鐘至99分鐘所需化合物溶離。凍乾所需溶離份直至得到呈三氟乙酸鹽形式之N-((S)-2-(羥胺基)-1-((S)-嗎啉-3-基)-2-側氧基乙基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺 **I-20** (白色固體, 118 mg, 0.30 mmol, 自4-(((反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸為52%)。質譜資料：預期值(M+1)：398.2，觀測值：398.1。質子NMR (400 MHz, *dmso-d*₆): 11.17 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 8.83 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.89 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.62 (d, 2H, J=8.0 Hz), 4.69 (br s, 1H), 4.63 (t, 1H, J=8.8 Hz), 3.83-3.86 (m, 2H), 3.60-3.66 (m, 2H), 3.50 (t, 1H, J=11.0 Hz), 3.39 (m, 1H), 3.20-3.23 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 1.39-1.45 (m, 2H), 0.87-0.92 (m, 2H)。

P. 合成 N-((S)-2-(羥胺基)-1-((S)-4-甲基嗎啉-3-基)-2-側氧基乙基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺 (I-21)



將N-((S)-2-(羥胺基)-1-((S)-嗎啉-3-基)-2-側氧基乙基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺三氟乙酸鹽 **I-20** (10 mg, 20 μ mol) 溶解於DMF (100 μ L) 中。添加三聚甲醛 (5.9 mg, 200 μ mol)，之後添加 *N,N*-二異丙基

乙胺(6.8 μL , 39 μmol)。在室溫下攪拌混合物19小時。添加氰基硼氫化鈉(3.7 mg, 59 μmol)、甲醇(100 μL)及乙酸(4.5 μL , 78 μmol)且在室溫下再攪拌混合物3天。藉由RP HPLC(2"管柱, 50 mL/min, 含0.1% TFA之水/ACN, 在2%下平衡)純化混合物:

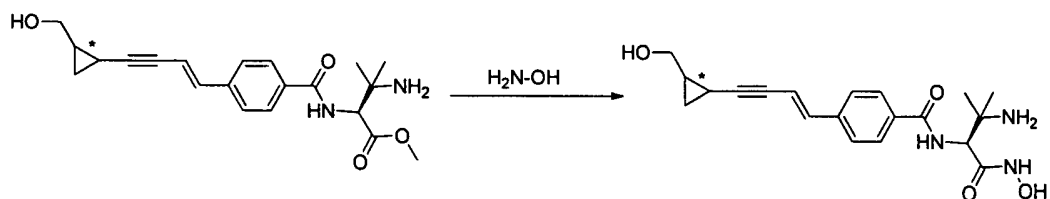
2%, 10分鐘

2-15%, 5分鐘

15-95%, 80分鐘

在23分鐘與24分鐘之間產物溶離。凍乾所需溶離份得到呈三氟乙酸鹽形式之N-((S)-2-(羥氨基)-1-((S)-4-甲基嗎啉-3-基)-2-側氧基乙基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(7.0 mg, 13 μmol , 68%)。質譜資料: 預期值(M+1): 411.2, 觀測值: 412.2。

Q. 合成 N-((S)-3-胺基-1-羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-((E)-4-(1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1-烯-3-炔基)苯甲醯胺(I-22)



將(S)-3-胺基-2-(4-(E)-4-(1S,2S)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1-烯-3-炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯(400 mg, 1.08 mmol, 1.0當量)添加至圓底燒瓶中。向此添加異丙醇(2.0 mL), 渦動溶液2分鐘, 於冰浴中冷卻燒瓶, 接著添加羥胺溶液(1.4 mL, 21.60 mmol, 20當量)且將燒瓶置於4°C下約

48小時。濃縮反應物(在0℃下)以移除異丙醇，且接著在0℃使用TFA(3 mL)酸化。再添加水(15 mL)及ACN(3 mL)。藉由逆相HPLC(2"管柱，50 mL/min，含0.1% TFA之水/ACN，在2% B下平衡)純化產物。使用注射過濾器(24 mL)以10 mL/min，2% B加載管柱，且接著經1分鐘勻變至50 mL/min。經73分鐘運作2% B至95% B之梯度。合併所需溶離份，冷凍且置於冷凍乾燥器上。反應得到177 mg N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-((E)-4-((1,2-反)2-(羥甲基)環丙基)丁-1-烯-3-炔基)苯甲醯胺 I-22，TFA。LCMS M+1，預期值=372.2，觀測值=372.2。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.77-0.81 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.34-1.37 (m, 1H), 3.20-3.24 (dd, 1H), 3.37-3.41 (dd, 1H), 4.65-4.67 (d, 1H), 6.43-6.47 (d, 1H), 6.87-6.91 (d, 1H), 7.55-7.57 (d, 2H), 7.84-7.86 (d, 2H), 7.99 (br, 2H), 8.38-8.41 (d, 1H), 9.22 (br, 1H), 11.20 (s, 1H)。

R. 抗微生物活性

細菌篩選及培養

在35℃下於環境空氣中經米勒希爾頓瓊脂(Mueller-Hinton agar)(Beckton Dickinson, Franklin Lakes, NJ)由-70℃冷凍儲備液培養細菌分離株隔夜繼代。所測試之臨床分離株獲自美國及國外多個地理位置不同之醫院(Focus Diagnostics, Herndon, VA and JMI, North Liberty, IA)。品質控制菌株來自美國菌種保存中心(ATCC; Rockville, Md.)。

敏感性測試

藉由培養液微量稀釋方法根據臨床及實驗室標準研究所 (Clinical and Laboratory Standards Institute ; CLSI) 準則測定最低抑制濃度 (MIC)。簡言之，將生物體懸浮液調節至 0.5 個麥克法蘭標準 (McFarland standard)，得到在每毫升 3×10^5 與 7×10^5 個群落形成單位 (CFU) 之間之最終接種菌。在無菌陽離子調節米勒希爾頓培養液 (Beckton Dickinson) 中製造藥物稀釋液及接種菌。將 100 μ L 接種菌體積添加至含有具有藥物之 2 倍連續稀釋液之 100 μ L 培養液的孔中。所有接種之微量稀釋盤均在環境空氣中在 35°C 下培育 18 至 24 小時。在培育之後，將防止可見生長 ($OD_{600} \text{ nm} < 0.05$) 之最低藥物濃度記錄為 MIC。根據 CLSI 準則，藉由使用實驗室品質控制菌株及左氧氟沙星 (levofloxacin)，即一種具有界定 MIC 範圍之化合物來監測分析效能。通常，本發明化合物之 MIC 值為 0.03 至 16 μ g/mL。為此，某些代表性化合物之資料示於以下表 II 中。

表 II
最低抑制濃度 (MIC)

化合物編號	APAE001	AECO001	APAE002	AKPN001
I-1	A	A	A	A
I-2	A	A	A	A
I-3	A	A	A	A
I-4	A	A	A	A
I-5	A	A	A	A
I-6	A	A	A	A
I-7	A	A	A	A
I-8	A	A	A	A
I-9	A	A	A	A
I-10	A	A	A	A

I-11	A	A	A	A
I-12	A	A	A	A
I-13	A	A	A	A
I-14	A	A	A	A
I-15	A	A	A	A
I-16	A	A	A	A
I-17	A	A	A	A
I-18	A	A	A	A
I-19	A	A	A	A
I-20	A	A	A	A
I-21	B	A	A	B
I-22	A	A	A	A
I-23	A	A	A	A

MIC 關鍵字：

A=MIC 為 2.0 µg/mL 或 小於 2.0 µg/mL

B=MIC 大於 2.0 µg/mL 至 16.0 µg/mL

C=MIC 大於 16.0 µg/mL

*AECO001 為大腸桿菌 ATCC25922；APAE001 為綠膿假單胞菌 ATCC27853；AKPN001 為肺炎克雷伯氏菌 ATCC43816；APAE002 為表現正常流出活性程度之綠膿假單胞菌之臨床分離株。

S. 活體內耐受性

各化合物經由皮下注射投與小鼠。小鼠在 18 至 28°C 及約 50% 濕度下群居 (每籠五隻)，且對其餵食標準齧齒動物食物。使其自由取用水及食物。對小鼠投與每公斤體重不大於 20 mL 之皮下劑量。

一組三隻小鼠接受皮下注射單次劑量之測試化合物，該化合物係含在由 15% 坎普的索 (Captisol) 之 20 mM 乙酸鹽緩衝液 (pH 5) 組成之調配物中，每天投與 50、100、200、400 或 600 mg/kg。在背部肩胛間區域進行皮下注射。將 10 至

20 mL/kg之體積注射至此區域中。將針平行於皮膚表面插至針尖處於皮下囊袋內之深度。在活塞上施加輕微但穩定之壓力，以排送注射器之內含物。

給藥後在以下多個時點進行觀測：30秒至1分鐘、5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、75分鐘、90分鐘、105分鐘、2小時及之後每個小時，直至動物顯示接近基線之恢復徵兆，或直至給藥後4小時(視何者先到達即可)為止。若動物看起來警惕、正常及有反應，則監測小鼠之最小時間範圍為給藥後30分鐘。若動物顯示毒性效應，則對其進行嚴密監測直至其顯示接近基線之恢復徵兆或直至給藥後4小時(視何者先到達即可)為止。動物在給藥之後維持72小時以便臨床觀測，包括監測存活及活動程度。觀測需考慮到中樞神經系統窘迫症之症狀(諸如發作、昏睡、仰臥、不動症、過動症)、神經肌肉異常(諸如運動失調、抽動(twitching)、抽搐(convulsion)、四肢張開、跳或踢)、自主症狀(諸如流涎、流淚、排尿、排便、立毛或斜視)、呼吸窘迫(諸如呼吸困難或呼吸急迫、抑鬱、喘息或喘氣)、定型化行為(諸如反覆咀嚼、繞圈、踱步(pacing)、理毛(grooming)、嗅聞、頭移動或弓背姿態)及行為異常(諸如逃避行為或濕狗樣抖動)。

已知化合物No_{alc}(其合成及活性係揭示於國際PCT公開案第2008/06676號中；化合物91-12)已顯示當在小鼠中皮下注射時小鼠之最大耐受劑量小於50 mg/kg，而藉由皮下注射需要30 mg/kg之劑量作為在小鼠中針對肺炎克雷伯氏

菌之靜態劑量。與此已知化合物之不同之處僅在於經羥甲基取代之環丙基之本發明化合物 I-1 具有與 No_alc 抗微生物活性相當之抗微生物活性，但在哺乳動物中具有實質上較佳之耐受性(當皮下注射至小鼠中時，最大耐受劑量為約 200 mg/kg)。

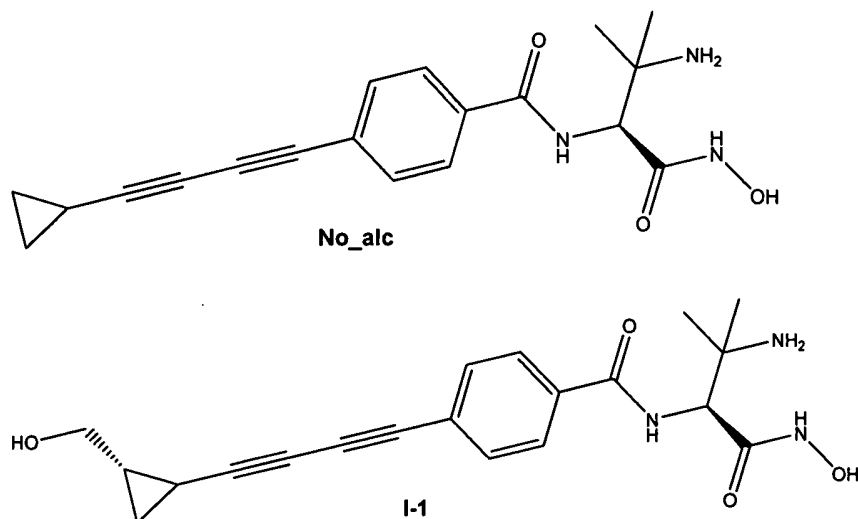


表 III 提供皮下給藥小鼠之觀測結果。耐受性藉由臨床觀察表徵。A 類歸為無或有少許諸如以下之中毒症狀之動物：當移動時偶然短暫暫停、輕微呼吸困難或快速恢復(例如在 10 分鐘內)之輕微昏睡。B 類歸為顯示諸如以下之一些中毒症狀之動物：移動時暫停較久、具有較長恢復時間(長達 1 小時)之輕微昏睡，在此期間動物仍能走來走去。C 類歸為具有諸如以下之中度至重度中毒症狀之動物：昏睡、伏臥、伴有斜視及呼吸困難之昏睡、嚴重抽動(跳、踢)或逃避行為。最終，當臨床觀測時間(長達給藥後 72 小時)內存在任何致死效應(包括需要安樂死之瀕死狀態)時歸為 D 類。

表 III

活體內耐受性

化合物	50 mg/kg	100 mg/kg	200 mg/kg	400 mg/kg	600 mg/kg
No_alc	B	B(n=2) C(n=1)	C	C	
I-1			A	B	C
I-5		A	A(n=1) B(n=2)	C	
I-6			A	C	C
I-7			A	B(n=1) C(n=2)	C
I-8			A	B(n=1) C(n=2)	C
I-9			A	C	
I-12		A	A(n=1) B(n=2)	C	C
I-13		A	B	C	C(n=1) D(n=2)
I-14		A	B(n=2) C(n=1)	C(n=2)	

T. 與第二抗菌劑之協同作用

在 35°C 下於環境空氣中經米勒希爾頓瓊脂 (Beckton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) 由肺炎克雷伯氏菌 (ATCC 43816) 之 -70°C 冷凍儲備液培養細菌分離株隔夜繼代。藉由培養液微量稀釋方法，根據臨床及實驗室標準研究所 (CLSI) 準則測定最低抑制濃度 (MIC)。簡言之，將生物體懸浮液調節至 0.5 個麥克法蘭標準，得到在每毫升 3×10^5 與 7×10^5 個群落形成單位 (CFU) 之間之最終接種菌。在無菌陽離子調節米勒希爾頓培養液 (Beckton Dickinson) 中製造藥物稀釋液及接種菌。將 100 μ L 接種菌體積添加至含有具有藥物之 2 倍連續稀釋液之 100 μ L 培養液的孔中。所有接種之微量稀釋盤均在環境空氣中在 35°C 下培育 18 至 24 小時。在培育之後，將防止可見生長 ($OD_{600 \text{ nm}} < 0.05$) 之最低藥物

濃度記錄為MIC。

用指定藥劑與N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-1)之組合進行標準棋盤分析。表IV提供根據標準技術計算之FICI。化合物I-1與萬古黴素、替考拉寧、紅黴素、阿奇黴素、利福平及新生黴素具有活體外協同作用。

表 IV

FICI

抗生素	FICI(化合物I-1)
萬古黴素	≤ 0.4
替考拉寧	≤ 0.5
紅黴素	0.3
阿奇黴素	0.2
利福平	0.1
新生黴素	0.3
特拉萬星	> 2.0
達托黴素	> 2.0
利奈唑胺	> 1.5
克林達黴素	0.6
左氧氟沙星	1.0
頭孢吡普(Ceftobiprole)	1.0
頭孢噻肟	1.0
健大黴素(Gentamycin)	0.5

在中性白血球減少大腿活體內功效模型中檢驗N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-1)與萬古黴素之活體內協同作用。基本上如Craig及其他人所述運作該

模型(參見 Gudmundsson 等人,「Murine Thigh Infection Model」, **Handbook of Animal Models of Infection**, M. A. Sande及 O. Zak 編; London: Academic Press, 1999, 第137-144頁)。簡言之,在感染之前,用2劑環磷醯胺使得小鼠中性白血球減少,接著在大腿中,使用 10^3 至 10^5 CFU肺炎克雷伯氏菌(ATCC 43816)之接種菌進行肌肉內感染。在感染後2小時及14小時兩次投與作為陰性對照物之單獨抗生素或媒劑。在實驗期間均維持動物中性白血球減少,以使白血球對感染之作用減至最小,以便由微生物讀出值量測藥物與細菌之活體內相互作用。在感染後24小時,收集大腿,均質化且進行塗鋪,以量測每條大腿存活之CFU數目。感染後2小時亦自動物子群收集大腿,以記錄在即將首次接受抗生素處理(預處理)之前存在之CFU。靜態劑量(其定義為使24小時時之CFU負荷與感染後0小時所量測之CFU負荷一致時的所需劑量)係藉由Prizm(GraphPad軟體)中之標準方法,由劑量反應曲線來計算。

此等研究之目的為定量評估I-1與候選協同劑之組合是否可在此活體內功效模型中,使菌數下降幅度大於各單獨藥劑之降幅總和。

對於肺炎克雷伯氏菌ATCC43816感染之治療,萬古黴素顯示與LpxC抑制劑之顯著活體內協同作用。如圖1中所示,每天用220 mg/kg萬古黴素單獨治療感染小鼠時,未使CFU顯著減少。然而,當與化合物I-1共同給藥時,LpxC抑制劑之靜態劑量顯著降低(圖1及表V)。

表 V

藥物	給藥方案	劑量 (mg/kg)	平均Log ₁₀ CFU ^a		平均Log ₁₀ CFU相對減少	
			2小時	26小時	2小時	26小時
媒劑	每8小時一次	-	n.d.	9.95	-3.71	0.00
左氧氟沙星	每12小時一次	10	n.d.	6.48	-0.25	3.46
		30	n.d.	4.44	1.79	5.50
		100	n.d.	4.07	2.17	5.88
I-1	每6小時一次	30	n.d.	10.26	-4.02	-0.31
		100	n.d.	9.51	-3.27	0.44
		300	n.d.	7.13	-0.89	2.82
I-1+ 萬古黴素	每6小時一次	30+220	n.d.	4.63	1.61	5.32
		100+220	n.d.	4.28	1.95	5.67
		300+220	n.d.	3.98	2.26	5.97
萬古黴素+ I-1	每6小時一次	25+100	n.d.	8.65	-2.41	1.30
		75+100	n.d.	8.11	-1.87	1.84
		220+100	n.d.	4.99	1.25	4.96
萬古黴素	每6小時一次	220	n.d.	10.21	-3.97	-0.26
2小時對照物	n/a	-	6.24	n.d.	0.00	3.71

總而言之，此等數據顯示萬古黴素證明驚人之與N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-1)之活體內協同作用。

應瞭解，本發明之有機化合物可顯示互變異構現象。由於本說明書內之化學結構僅可表示一種可能之互變異構形式，因此應瞭解，本發明涵蓋所繪結構之任何互變異構形式。

此外，儘管本文已出於說明之目的顯示及描述了本發明之特定實施例，但當然應瞭解，本發明不限於該等特定實施例，此係因為熟習此項技術者可尤其根據上述教示在不

背離本發明之精神及範疇之情況下進行修改之故。因此，本發明除如由隨附申請專利範圍所限制之外不受限制。

本說明書所參考之所有美國專利、美國專利申請公開案、美國專利申請案、國外專利、國外專利申請案及非專利公開案均以全文引用的方式併入本文中，其引用程度與本說明書不會不一致。

【圖式簡單說明】

圖 1 說明在鼠類大腿模型中，菌株 ATCC 43816 (AKPN001) 中化合物 I-1 與萬古黴素之總日劑量及活體內協同作用。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100140449

※申請日：100.11.4

※IPC 分類：C07C 254/06 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

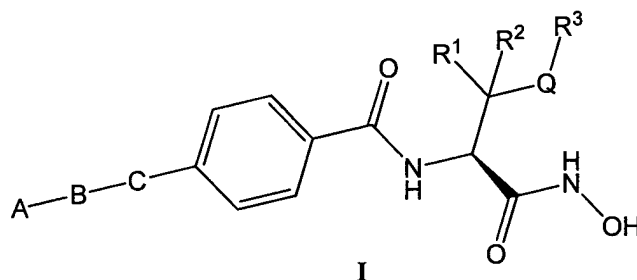
一、發明名稱：(中文/英文)

抗菌劑

ANTIBACTERIAL AGENTS

二、中文發明摘要：

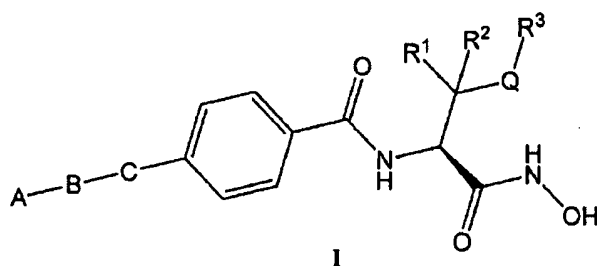
本發明提供式I之抗菌化合物：



以及其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽；包含該等化合物之醫藥組合物；藉由投與該等化合物治療細菌感染之方法；該等化合物在治療細菌感染中之用途及製備該等化合物之方法。

三、英文發明摘要：

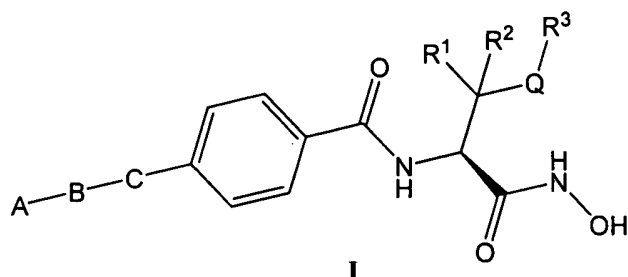
Antibacterial compounds of Formula I are provided:



as well as stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts thereof; pharmaceutical compositions comprising such compounds; methods of treating bacterial infections by the administration of such compounds; use of such compounds in the treatment of bacterial infections and processes for the preparation of such compounds.

七、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物，



或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中

A為經取代之C₃-C₆環烷基，其中至少一個取代基為C₁-C₃一級醇；

B不存在，或為-CH=CH-、-C≡C-或未經取代之苯基；

C為-CH=CH-、-C≡C-或未經取代之苯基，其中若B為-CH=CH-，則C不會亦為-CH=CH-；

R¹、R²及R³係獨立地選自氫及經取代或未經取代之C₁-C₃烷基，或

R¹及R²連同其所連接之碳原子一起形成未經取代之C₃-C₆環烷基，或

R²及R³連同其所連接之碳原子及Q一起形成具有5至8個環原子之經取代或未經取代之雜環，其中該雜環之1至2個環原子係選自N、O及S；且

Q為O或NR，其中R為氫或未經取代之C₁-C₃烷基。

2. 如請求項1之化合物，其中Q為NR。

3. 如請求項1或2之化合物，其中R¹、R²及R³係獨立地選自氫及經取代或未經取代之C₁-C₃烷基。

4. 如請求項1或2中任一項之化合物，其中R¹、R²及R³係獨

立地選自氫及未經取代之 C_1 - C_3 烷基。

5. 如請求項1或2中任一項之化合物，其中 R^1 及 R^2 獨立地為未經取代之 C_1 - C_3 烷基。
6. 如請求項1或2中任一項之化合物，其中A為經羥甲基取代之 C_3 - C_6 環烷基。
7. 如請求項1或2中任一項之化合物，其中B為 $-C\equiv C-$ 且C為 $-C\equiv C-$ 。
8. 如請求項1之化合物，其中該化合物為：

N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-1)；

N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1R,2R)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-2)；

N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1S,2S)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-3)；

N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-順)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-4)；

N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4'-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)乙炔基)聯苯-4-甲醯胺(I-5)；

N-((S)-1-(羥胺基)-3-甲基-3-(甲胺基)-1-側氧基丁-2-

基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-6)；

N-((S)-1-(羥胺基)-3-(2-羥基乙胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-7)；

N-((S)-1-(羥胺基)-3-(2-羥基乙胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-8)；

N-((S)-3-(二甲胺基)-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-9)；

N-((S)-3-羥基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-10)；

N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1S,2R)-2-(羥甲基)-2-甲基環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-11)；

N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,3-順)-3-(羥甲基)環丁基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-12)；

N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,3-反)-3-(羥甲基)環丁基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-13)；

N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-

((1,3-反)-3-(羥甲基)環戊基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-14) ;

N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,4-順)-4-(羥甲基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-15) ;

N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,4-反)-4-(羥甲基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-16) ;

N-((S)-1-(1-胺基環丁基)-2-(羥胺基)-2-側氧基乙基)-4-(((反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺三氟乙酸鹽(I-17) ;

N-((S)-1-(1-胺基環丁基)-2-(羥胺基)-2-側氧基乙基)-4-(((順)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺三氟乙酸鹽(I-18) ;

N-((S)-1-(1-(二甲胺基)環丁基)-2-(羥胺基)-2-側氧基乙基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-19) ;

N-((S)-2-(羥胺基)-1-((S)-嗎啉-3-基)-2-側氧基乙基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-20) ;

N-((S)-2-(羥胺基)-1-((S)-4-甲基嗎啉-3-基)-2-側氧基乙基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-21) ;

N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-

((E)-4-((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1-烯-3-炔基)苯甲醯胺(I-22)；或

N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-((E)-4-((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1-烯-3-炔基)苯甲醯胺(I-23)。

9. 如請求項8之化合物，其中該化合物為：

N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-1)；

N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4'-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)乙炔基)聯苯-4-甲醯胺(I-5)；

N-((S)-1-(羥胺基)-3-甲基-3-(甲胺基)-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-6)；

N-((S)-1-(羥胺基)-3-(2-羥基乙胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-7)；

N-((S)-1-(羥胺基)-3-(2-羥基乙胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-8)；

N-((S)-3-(二甲胺基)-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-9)；

N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,3-順)-3-(羥甲基)環丁基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-12)；

N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,3-反)-3-(羥甲基)環丁基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-13)；或

N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,3-反)-3-(羥甲基)環戊基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-14)。

10. 如請求項9之化合物，其中該化合物為：

N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-1)；

N-((S)-3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4'-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)乙炔基)聯苯-4-甲醯胺(I-5)；

N-((S)-1-(羥胺基)-3-甲基-3-(甲胺基)-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-6)；

N-((S)-1-(羥胺基)-3-(2-羥基乙胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-7)；

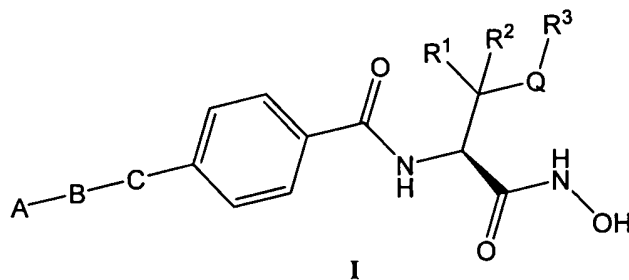
N-((S)-1-(羥胺基)-3-(2-羥基乙胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)

苯甲醯胺(I-8)；或

N-((S)-3-(二甲胺基)-1-(羥胺基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-4-(((1,2-反)-2-(羥甲基)環丙基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(I-9)。

11. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。
12. 一種如請求項1至10中任一項之化合物或如請求項11之醫藥組合物的用途，其用於製造治療患有細菌感染之個體的藥劑。
13. 如請求項11之用途，其中該細菌感染為革蘭氏陰性細菌感染(gram-negative bacterial infection)。
14. 如請求項13之用途，其中該革蘭氏陰性細菌感染為綠膿假單胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、伯克霍爾德氏菌屬(*Burkholderia*)、腸桿菌科(*Enterobacteriaceae*)、弗朗西絲菌屬(*Francisellaceae*)、沙雷氏菌屬(*Serratia*)、變形桿菌屬(*Proteus*)、克雷伯氏菌屬(*Klebsiella*)、腸桿菌屬(*Enterobacter*)、檸檬酸桿菌屬(*Citrobacter*)、沙門氏菌(*Salmonella*)、普羅威登斯菌屬(*Providencia*)、耶氏桿菌屬(*Yersinia*)、摩根氏菌屬(*Morganella*)或大腸桿菌(*Escherichia coli*)。
15. 如請求項14之用途，其中該革蘭氏陰性細菌感染為綠膿桿菌綠膿假單胞菌、伯克霍爾德氏菌屬、弗朗西絲菌屬、腸桿菌屬、耶氏桿菌屬或大腸桿菌。

16. 如請求項15之用途，其中該革蘭氏陰性細菌感染為綠膿假單胞菌。
17. 如請求項15之用途，其中該革蘭氏陰性細菌感染為大腸桿菌。
18. 一種醫藥組合物，其包含第二抗菌劑及式I化合物，



或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中

A為經取代之 C_3 - C_6 環烷基，其中至少一個取代基為 C_1 - C_3 一級醇；

B不存在，或為 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 或未經取代之苯基；

C為 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 或未經取代之苯基，其中若B為 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ，則C不會亦為 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ；

R^1 、 R^2 及 R^3 係獨立地選自氫及經取代或未經取代之 C_1 - C_3 烷基，或

R^1 及 R^2 連同其所連接之碳原子一起形成未經取代之 C_3 - C_6 環烷基，或

R^2 及 R^3 連同其所連接之碳原子及Q一起形成具有5至8個環原子之經取代或未經取代之雜環，其中該雜環之1至2個環原子係選自N、O及S；且

Q為O或NR，其中R為氫或未經取代之 C_1 - C_3 烷基。

19. 如請求項18之醫藥組合物，其中該抗菌劑為萬古黴素

(vancomycin)或利福平(rifampin)。

20. 如請求項18之醫藥組合物，其中該組合證明活體內協同作用。
21. 一種如請求項1至10中任一項之化合物或如請求項11之醫藥組合物的用途，其用於製造抑制革蘭氏陰性細菌中之去乙酰基酶的藥劑。
22. 如請求項21之用途，其中該革蘭氏陰性細菌為綠膿假單胞菌、伯克霍爾德氏菌屬、腸桿菌科、弗朗西絲菌屬、沙雷氏菌屬、變形桿菌屬、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、檸檬酸桿菌屬、沙門氏菌、普羅威登斯菌屬、耶氏桿菌屬、摩根氏菌屬或大腸桿菌。
23. 一種如請求項1至10中任一項之化合物或如請求項11之醫藥組合物的用途，其用於製造抑制革蘭氏陰性細菌中LpxC的藥劑。

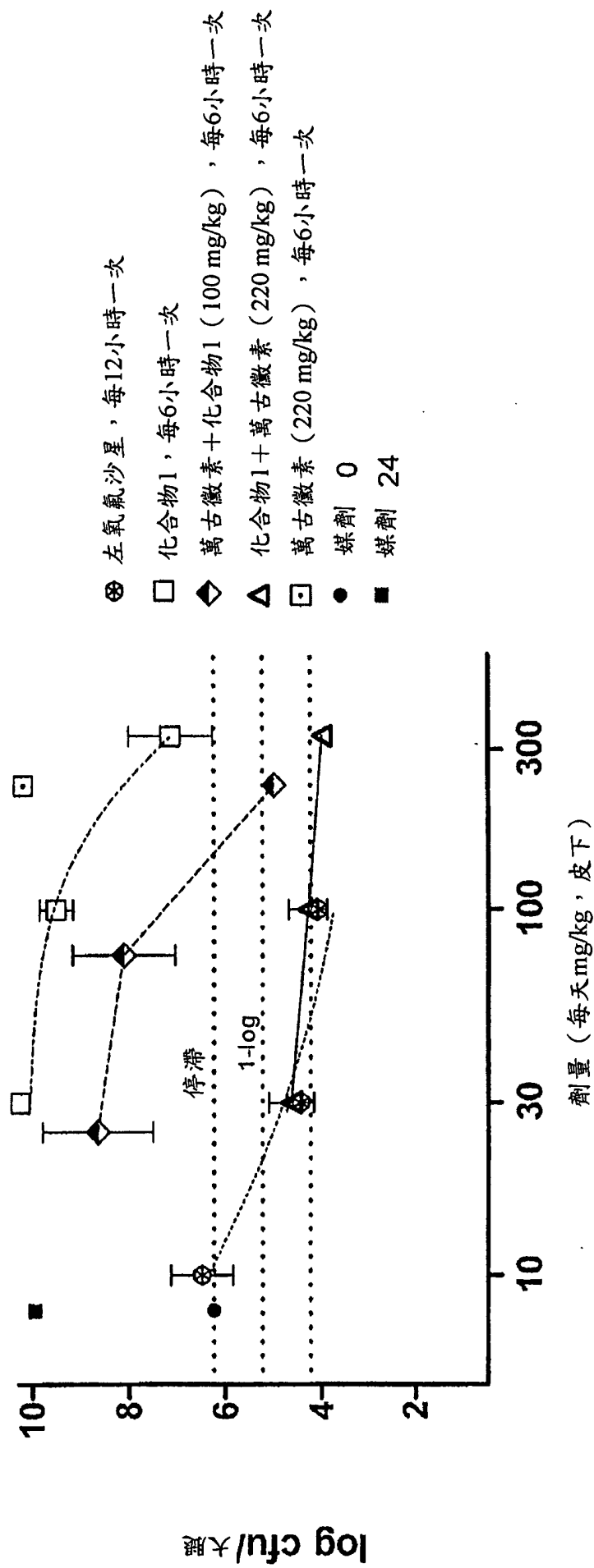


圖1

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

