



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I519508 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：103100835

(22)申請日：中華民國 97 (2008) 年 06 月 12 日

(51)Int. Cl.：

C07C259/06 (2006.01)

C07D267/10 (2006.01)

C07D333/24 (2006.01)

A61K31/166 (2006.01)

A61K31/381 (2006.01)

A61K31/551 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2007/06/12

美國

60/943,494

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

美國

(72)發明人：摩斯 海茲 MOSER, HEINZ (CH)；盧 慶 LU, QING (US)；佩登 菲利浦 A
 PATTEN, PHILLIP A. (US)；王 丹 WANG, DAN (CA)；卡瑟 瑞米許 KASAR,
 RAMESH (US)；卡朵 史蒂芬 KALDOR, STEPHEN (US)；佩特森 布萊恩 D
 PATTERSON, BRIAN D. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2004/062601A2

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 472 頁

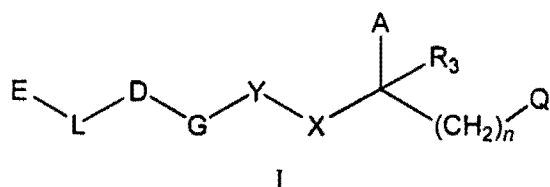
(54)名稱

抗菌劑

ANTIBACTERIAL AGENTS

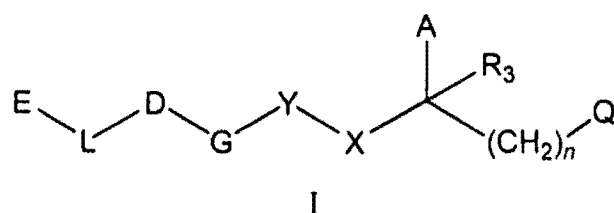
(57)摘要

本發明係提供式(I)抗細菌化合物：



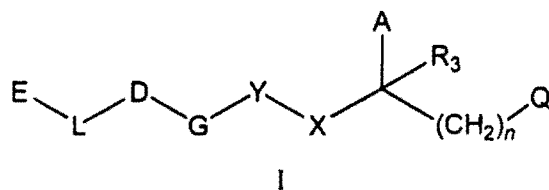
以及其立體異構物、藥學上可接受之鹽、酯及前體藥物；包含此種化合物之醫藥組合物；藉由投予此種化合物治療細菌感染之方法；及製備此種化合物之方法。

Antibacterial compounds of formula (I) are provided:



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

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：

103100835 (由97.12.19 56分審)

※ 申請日：

97.6.12

※ IPC 分類：

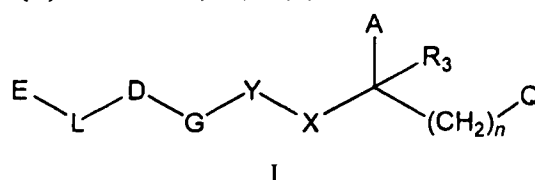
C07C 259/06 (2006.01)
 C07D 267/10 (2006.01)
 C07D 333/24 (2006.01)
 A61K 31/166 (2006.01)
 A61K 31/381 (2006.01)
 A61K 31/551 (2006.01)
 A61P 31/04 (2006.01)

【發明名稱】

抗菌劑

【中文】

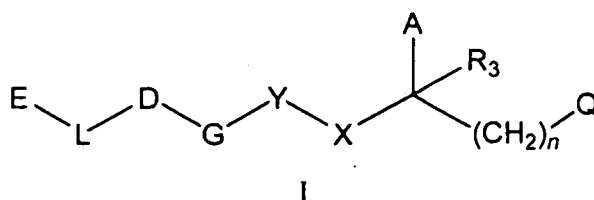
本發明係提供式(I)抗細菌化合物：



以及其立體異構物、藥學上可接受之鹽、酯及前體藥物；包含此種化合物之醫藥組合物；藉由投予此種化合物治療細菌感染之方法；及製備此種化合物之方法。

【英文】

Antibacterial compounds of formula (I) are provided:



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

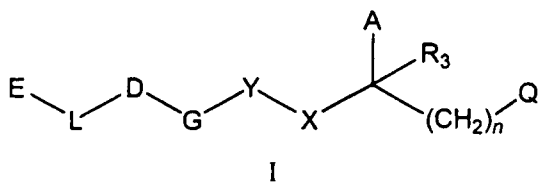
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

抗菌劑

【技術領域】

本發明係一般性地關於治療因革蘭陰性細菌所造成之感染。更明確言之，本文中所述之本發明係關於藉由抑制UDP-3-O-(R-3-羥基癸醯基)-N-乙醯葡萄糖胺脫乙醯酶(LpxC)之活性以治療革蘭陰性感染。本發明係提供LpxC之小分子抑制劑，含有此種抑制劑之醫藥配方，以此種醫藥配方治療病患之方法，及製備此種醫藥配方與抑制劑之方法。該抑制劑可單獨及併用其他抗細菌劑，用以治療病患之革蘭陰性感染。

本申請案係主張2007年6月12日提出申請之美國臨時專利申請案號60/943,494在35 U.S.C.§119(e)下之權益。前述申請案係以其全文併於本文供參考。

【先前技術】

於過去數十年來，抗微生物劑抗藥性及其與嚴重傳染性疾病結合之頻率已在令人擔憂之速率下增加。在病院病原中抗藥性之漸增普及率係特別地令人感到挫折。在美國每年發生超過2百萬病院感染中，50至60%係因細菌之抗微生物劑抗藥性菌種所造成。此高比率之抗藥性係增加與病院感染有關聯之發病率、死亡率及成本。在美國，病院感染係被認為會助長或造成每年超過77,000個死亡，且每年花費大約\$50億至\$100億。在革蘭陽性生物體中，最重要之抗藥性病原為對二甲氧基苯青黴素-(甲苯異噁唑青黴素-)具抗藥性之金黃色葡萄球菌、對 β -內醯胺具抗藥性與多重藥物抗藥性之肺炎球菌屬及對萬古黴素具抗藥性之腸球菌屬。革蘭陰性抗藥性之重要原因包括在肺炎克雷伯氏菌、大

腸桿菌及奇異變形菌中之經擴大範圍之 β -內醯胺酶(ESBL)，在腸桿菌屬物種與弗氏檸檬酸桿菌中之高含量第三代頭孢菌素(Amp C) β -內醯胺酶抗藥性，及在綠膿假單胞菌、不動桿菌屬及嗜麥芽 *Stenotrophomonas*中所發現之多重藥物抗藥性基因(參閱Jones, R.N., "在病院病原中之抗藥性型式：於過去數年間之趨勢" *Chest.*, **2001**, 119 (補充2), 397S- 404S)。

抗細菌劑抗藥性之問題係因對多重抗細菌劑具抗藥性之菌株之存在而被加深。例如，對氟基喹啉酮類具抗藥性之綠膿假單胞菌單離物係實質上全部對其他抗細菌劑具抗藥性(參閱Sahm, D.F.等人, "氟基喹啉酮類抵抗革蘭陰性桿菌之目前活性使用集中化活體外測試與電子監視之評估" *抗微生物劑與化學療法*, **2001**, 45, 267-274)。

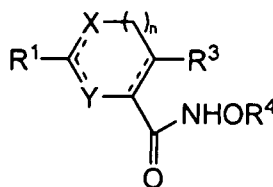
因此，有需要新穎抗細菌劑，特別是具有新穎作用機制之抗細菌劑。於醫藥工業上之大部份抗細菌劑發現努力係針對有效抵抗革蘭陽性細菌之藥物發展。但是，亦有需要新穎革蘭陰性抗細菌劑。革蘭陰性細菌對大數目之抗細菌劑與化學治療劑一般係比革蘭陽性細菌較具抗藥性。近來報告之天然來源抗細菌劑之調查顯示超過90%缺乏抵抗大腸桿菌之活性，惟其對於革蘭陽性細菌具活性。革蘭陰性細菌之外部細胞膜係藉由充作有效滲透性障壁，助長此固有抗藥性，因為狹窄菌素通道會限制親水性溶質之穿透，且脂多糖小葉狀物之低流動性會減緩親脂性溶質之向內擴散。第二種機制亦助長革蘭陰性細菌之固有抗藥性。最近之研究顯示多重藥物射流泵，有時伴隨著不尋常寬廣之專一性，係充作此第二種因素，以造成革蘭陰性細菌之一般固有抗藥性。當其表現程度係由於生理調節或基因改變之結果而被提高時，其可不斷地對極多種抗微生物劑產生令人印象深刻之抗藥性程度(參閱Nikaido H., "因革蘭陰性多藥物射流泵所造成之抗細菌劑抗藥性" *臨床傳染性疾病*, **1998**, 27 (補充1), S32-41)。

在歷史上，抗微生物劑之大部份發展已相對地較具經驗性。活性化合物已一般性地經由篩檢土壤、污水、水及其他天然物質，以偵測會產生抗微生物之生物體，或藉由篩檢各種化學化合物而被發現。一旦已發現前導候選者且測得其化學結構，即製成一系列類似物，以確認最適宜化合物，供進一步臨床發展。一種較合理之研究途徑係涉及界定新穎標的，譬如負責決定性細胞必要活性之基因或酵素功能。一旦此已被達成，即可發展功能或基因產物之抑制劑或阻斷劑。

為確認關於新穎革蘭陰性抗細菌劑之可能標的，已進行針對確認綠膿假單胞菌中之所有必要與重要基因之研究。在經確認之必要基因中，係為LpxC，其會使酵素尿核苷二磷醯基-3-O-(R-羥基癸醯基)-N-乙醯葡萄糖胺脫乙醯酶(LpxC)編碼。此酵素為在合成脂質A上之第一個關鍵步驟，該脂質A為脂多糖之脂質部份，其係為所有革蘭陰性細菌之一種必要成份。因此其係為關於新穎抗細菌劑之吸引人標的。

為了可作為抗細菌劑使用，LpxC抑制劑不僅必須自多種細菌抑制LpxC之酵素活性，而且必須克服革蘭陰性細菌之固有抗藥性機制，如上文所述(意即，其必須穿透外部細胞膜，且相對較不容易感受到多藥物射流泵)。

迄今，研究人員已確認具有抗細菌活性之少數化合物，其係以脂質A生物合成為標的。例如，頒予Patchett等人之國際PCT公報案號WO 97/42179係揭示下式化合物：



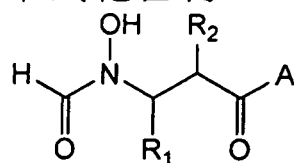
此化合物具有抵抗某些革蘭陰性生物體例如大腸桿菌之活性，但針對其他醫學上重要之革蘭陰性細菌例如綠膿假單胞菌未具活性。後續研究已發現關於其抵抗特定醫學上重要革蘭陰性細菌之不活性之主

要原因係為其抑制綠膿假單胞菌LpxC之貧乏能力；藉由主要多藥物射流泵之射流，或不能夠穿透外部細胞膜，並非重要因素。

Jackman等人(*J. Biol. Chem.*, **2000**, 275(15), 11002-11009)討論在革蘭陰性細菌之環境中脂質A生物合成之機制，且揭示LpxC之新穎含異脛肪酸酯抑制劑種類。Wyckoff等人(*微生物學上之趨勢*, **1998**, 6(4), 154-159)係討論LpxC在脂質A生物合成上之角色，及其在調節上之角色，且揭示會抑制細菌生長之數種嘮啉異脛肪酸。但是，Wyckoff等人亦討論可取得之脫乙酰酶抑制劑作為抵抗假單胞菌屬之殺菌劑之缺點，且指出在此領域中必須進行更多研究工作。

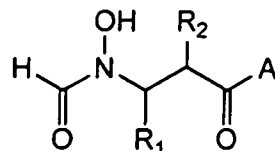
美國專利申請案公報2001/0053555 (2001年12月20日公告，相應於1998年5月7日公告之國際PCT公報案號WO 98/18754)係揭示意圖潛在地可作為金屬蛋白酶抑制劑使用之脛胺、異脛肪酸、脛基脲及脛基磺醯胺化合物之結合庫，而美國專利6,281,245係請求一種抑制脫乙酰酶之方法，其方式是投予得自揭示於美國專利申請案公報2001/0053555中之結合庫之脛胺化合物之一。與前述專利公報有關者為國際PCT公報案號WO 99/57097 (1999年11月11日公告)，其係揭示一種固相合成化合物之脛胺化合物庫之方法。

頒予英國Biotech醫藥有限公司之國際PCT公報案號WO 00/61134 (2000年10月19日公告)係揭示下式化合物：



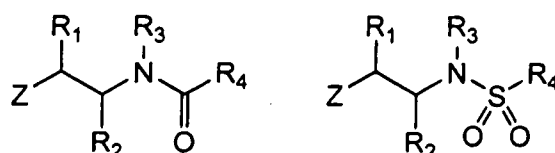
此化合物可作為抗微生物劑使用，且咸認具有殺細菌活性，其係至少部份由於細菌多肽脫乙酰酶之胞內抑制所致。

在頒予英國Biotech醫藥有限公司之較早期國際PCT公報案號WO 99/39704 (1999年8月12日公告)中，係揭示下式化合物：



此化合物可作為抗微生物劑使用，用以抵抗革蘭陰性與革蘭陽性細菌。

De Novo醫藥公司於國際PCT公報案號WO 02/50081 (2002年6月27日公告)中揭示某些抗細菌劑與抗原生動物劑，具有下文所示之化學式：



此專利公報討論抗細菌活性係至少部份由於細菌多肽脫甲醯酶之胞內抑制所致。

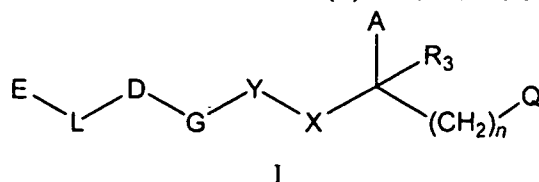
又最近，具有抵抗革蘭陰性細菌感染活性之某些化合物係被揭示於美國專利申請案公報2004/0229955 (2004年11月18日公告)中。

雖然在此領域上已有進展，但仍然需要LpxC抑制劑，其具有作為抵抗革蘭陰性細菌之殺菌劑之活性。因此，本發明之一項目的係為提供化合物及此種化合物之組合，供使用於製備能夠抑制革蘭陰性細菌感染之抗細菌劑及其他醫藥。

【發明內容】

本發明係提供新穎化合物，包含該化合物之醫藥配方，抑制UDP-3-O-(R-3-羥基癸醯基)-N-乙醯葡萄糖胺脫乙醯酶(LpxC)之方法，及治療革蘭陰性細菌感染之方法。

於一方面，本發明係提供具有下式(I)之化合物：



包括其立體異構物、藥學上可接受之鹽、酯及前體藥物。

在第一項具體實施例中，本發明係提供式(I)化合物，其中：
E係選自包括：

- (1) H，
- (2)經取代或未經取代之 C_1-C_6 -烷基，
- (3)經取代或未經取代之 C_2-C_6 -烯基，
- (4)經取代或未經取代之 C_2-C_6 -炔基，
- (5)經取代或未經取代之 C_3-C_{10} -環烷基，
- (6)經取代或未經取代之芳基，
- (7)經取代或未經取代之雜環基，及
- (8)經取代或未經取代之雜芳基；

L為不存在，或選自包括：

- (1)經取代或未經取代之 C_1-C_6 -烷基，
- (2) $-(NR^{3L})_{0-1}-(CH_2)_{0-4}-NR^{3L}-(CH_2)_{0-4}-$ ，
- (3) $-(NR^{3L})_{0-1}-C(R^{1L}, R^{2L})-NR^{3L}-C(R^{1L}, R^{2L})-$ ，
- (4) $-C(R^{1L}, R^{2L})-O-C(R^{1L}, R^{2L})-$ ，
- (5) $-(CH_2)_{0-4}-NR^{3L}-C(R^{1L}, R^{2L})-CONH-(CH_2)_{0-4}-$ ，
- (6) $-CO-C(R^{1L}, R^{2L})-NHCO-$ ，
- (7) $-CONR^{3L}-$ ，
- (8) $-NR^{3L}CO-$ ，
- (9) $-NR^{3L}-$ ，
- (10) $-SO_2NR^{3L}-$ ，
- (11) $-NR^{3L}-C(=O)-NR^{3L}-$ ，
- (12)經取代或未經取代之 C_3-C_{10} -環烷基，
- (13)經取代或未經取代之芳基，
- (14)經取代或未經取代之雜環基，及
- (15)經取代或未經取代之雜芳基，

其中：

各 R^{1L} 、 R^{2L} 及 R^{3L} 係獨立選自包括：

- (a) H，
- (b) 經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基，
- (c) 被芳基取代之 C_1 - C_6 -烷基，
- (d) 被雜環基取代之 C_1 - C_6 -烷基，及
- (e) 被雜芳基取代之 C_1 - C_6 -烷基，

或 R^{1L} 與 R^{3L} 和彼等所連接之原子一起可形成經取代或未經取代之雜環，具有3至8個環原子，其中該雜環之1-2個環原子係選自N、O及S；

D為不存在，或選自包括：

- (1) 經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} -環烷基，
- (2) 經取代或未經取代之芳基，
- (3) 經取代或未經取代之雜環基，及
- (4) 經取代或未經取代之雜芳基；

G係選自包括：

- (1) $-NR^{1G}C(=O)-$ ，
- (2) $-C(=O)NR^{1G}-$ ，
- (3) $-(CH_2)_{0-4}NHCH_2C(=O)NR^{1G}-$ ，
- (4) $-CR^{2G}=CR^{2G}-$ ，
- (5) $-S(=O)-$ ，
- (6) $-SO_2-$ ，
- (7) $-C(R^{3G})_2-S(=O)-$ ，
- (8) $-S(=O)-C(R^{3G})_2-$ ，
- (9) $-C(R^{3G})_2-SO_2-$ ，
- (10) $-SO_2-C(R^{3G})_2-$ ，
- (11) $-CR^{3G}=CR^{3G}-CR^{3G}=CR^{3G}-$ ，

(12) $-\text{C}(\text{R}^{3\text{G}})_2-$,

(13) $-\text{CR}^{3\text{G}}=\text{CR}^{3\text{G}}-\text{C}\equiv\text{C}-$,

(14) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CR}^{3\text{G}}=\text{CR}^{3\text{G}}-$,

(15) $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-$,

(16) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(=\text{O})-$,

(17) 經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} -環烷基 ,

(18) 經取代或未經取代之芳基 ,

(19) 經取代或未經取代之雜環基 , 及

(20) 經取代或未經取代之雜芳基 ,

其中 :

$\text{R}^{1\text{G}}$ 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基 ;

各 $\text{R}^{2\text{G}}$ 係獨立選自包括 H、鹵原子及經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基 , 且至少一個 $\text{R}^{2\text{G}}$ 不為 H ; 及

$\text{R}^{3\text{G}}$ 係選自包括 H、鹵原子及經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基 ;

Y 為不存在 , 或選自包括 :

(1) 經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} -環烷基 ,

(2) 經取代或未經取代之芳基 ,

(3) 經取代或未經取代之雜環基 , 及

(4) 經取代或未經取代之雜芳基 ;

X 係選自包括 :

(1) $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}_4-$,

(2) $-\text{C}_1$ - C_6 -烷基- $(\text{C}=\text{O})\text{NR}_4-$,

(3) $-\text{C}_2$ - C_6 -烯基- $(\text{C}=\text{O})\text{NR}_4-$,

(4) $-\text{C}_2$ - C_6 -炔基- $(\text{C}=\text{O})\text{NR}_4-$,

(5) $-\text{CH}_2\text{NR}_4-$,

(6) $-\text{SO}_2\text{NR}_4-$,

(7) $-S(=O)NR_4-$,

(8) $-NR_4C(=O)-$, 及

(9) $-NR_4-$,

或X與A和彼等所連接之原子一起可形成雜環，具有5至8個環原子，其中該雜環之1-2個環原子係選自N、O及S，

或當Y為雙環狀經取代或未經取代之雜環基或雜芳基時，則X為不存在；

R_3 為H或經取代或未經取代之 C_1-C_6 -烷基，或 R_3 與A和彼等所連接之原子一起可形成經取代或未經取代之3-10員環烷基或雜環，具有3至10個環原子，其中該雜環之1-4個環原子係選自N、O及S；

R_4 為(1) H或經取代或未經取代之 C_1-C_6 -烷基，或(2) R_4 與A和彼等所連接之原子一起可形成經取代或未經取代之雜環，具有3至8個環原子，其中該雜環之1-2個環原子係選自N、O及S，或(3) R_4 與Y和彼等所連接之原子一起形成雙環狀經取代或未經取代之雜環基或雜芳基；

n為整數0-6；

A係選自包括：

(1) H，

(2) $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a}, R^{2a})(CH_2)_{0-4}OR^{3a}$ ，

(3) $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a}, R^{2a})N(R^{4a}, R^{5a})$ ，

(4) $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a}, R^{2a})N(R^{4a})COR^{3a}$ ，

(5) $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a}, R^{2a})NHCON(R^{4a}, R^{5a})$ ，

(6) $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a}, R^{2a})NHC(=NH)N(R^{4a}, R^{5a})$ ，

(7) $-CH(R^{1a}, R^{2a})$ ，

(8) $-C\equiv CH$ ，

(9) $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a}, R^{2a})CN$ ，

(10) $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a}, R^{2a})CO_2R^{3a}$ ，

(11) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{R}^{1a}, \text{R}^{2a})\text{CON}(\text{R}^{4a}, \text{R}^{5a})$,

(12) 經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} -環烷基 ,

(13) 經取代或未經取代之芳基 ,

(14) 經取代或未經取代之雜環基 , 及

(15) 經取代或未經取代之雜芳基 ,

其中 :

各 R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} 及 R^{5a} 係獨立選自包括 :

(a) H ,

(b) 鹵原子 ,

(c) 經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基 ,

(d) 經取代或未經取代之芳基 ,

(e) 經取代或未經取代之雜環基 , 及

(f) 經取代或未經取代之雜芳基 ,

或 R^{4a} 與 R^{5a} 和彼等所連接之 N 原子一起可形成經取代或未經取代之雜環 , 具有 5 至 8 個環原子 , 其中該雜環之 1-2 個環原子係選自 N、O 及 S ;

Q 為不存在 , 或選自包括 :

(1) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_1, \text{R}_2)$,

(2) $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_1, \text{R}_2)$,

(3) $-\text{N}(\text{OH})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_1, \text{R}_2)$,

(4) $-\text{CH}(\text{OH})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_1, \text{R}_2)$,

(5) $-\text{CH}[\text{N}(\text{R}^{2q}, \text{R}^{3q})]\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_1, \text{R}_2)$,

(6) $-\text{CHR}^{1q}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_1, \text{R}_2)$,

(7) $-\text{CO}_2\text{H}$,

(8) $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{4q}$,

(9) $-\text{SO}_2\text{NH}_2$,

(10) $-\text{N}(\text{OH})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1q}$,

(11) $-\text{N}(\text{OH})\text{SO}_2\text{R}^{4q}$,

(12) $-\text{NHSO}_2\text{R}^{4q}$,

(13) $-\text{SH}$,

(14) $-\text{CH}(\text{SH})(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_1, \text{R}_2)$,

(15) $-\text{CH}(\text{SH})(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CO}_2\text{H}$,

(16) $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CO}_2\text{H}$,

(17) $-\text{CH}(\text{SH})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{1q}$,

(18) $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)\text{SO}_2\text{NH}_2$,

(19) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SH})\text{NHCOR}^{1q}$,

(20) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SH})\text{NHSO}_2\text{R}^{4q}$,

(21) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SR}^{5q})\text{CO}_2\text{H}$,

(22) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SH})\text{NHSO}_2\text{NH}_2$,

(23) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$,

(24) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{NHSO}_2\text{NH}_2$,

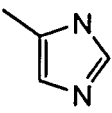
(25) $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$,

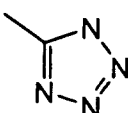
(26) $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CONH}_2$,

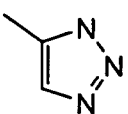
(27) $-\text{OSO}_2\text{NHR}^{5q}$,

(28) $-\text{SO}_2\text{NHNH}_2$,

(29) $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$,

(30)  ,

(31)  ,

(32)  , 及

(33) $-N(OH)C(=O)CR_1R_2$,

其中：

R_1 係選自包括：

- (1) -H ,
- (2) -OH ,
- (3) $-OC_1-C_6$ -烷基 ,
- (4) $-N(R^{2q}, R^{3q})$, 及
- (5) 經取代或未經取代之 C_1-C_6 -烷基 ;

R_2 係選自包括：

- (1) H ,
- (2) 經取代或未經取代之 C_1-C_6 -烷基 ,
- (3) 經取代或未經取代之 C_2-C_6 -烯基 ,
- (4) 經取代或未經取代之 C_2-C_6 -炔基 ,
- (5) 經取代或未經取代之芳基 ,
- (6) 經取代或未經取代之雜環基 , 及
- (7) 經取代或未經取代之雜芳基 ,

或 R_1 與 R_2 和彼等所連接之 N 原子一起可形成經取代或未經取代之雜環，具有 3 至 10 個環原子，其中該雜環之 1-4 個環原子係選自 N、O 及 S；且

各 R^{1q} , R^{2q} , R^{3q} , R^{4q} 及 R^{5q} 係獨立選自包括 H 與 C_1-C_6 烷基。

在第二項具體實施例中，本發明係提供式(I)化合物，其中：

E 係選自包括：

- (1) H ,
- (2) 經取代或未經取代之 C_1-C_6 -烷基 ,
- (3) 經取代或未經取代之 C_2-C_6 -烯基 ,
- (4) 經取代或未經取代之 C_2-C_6 -炔基 ,

- (5)經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} -環烷基，
- (6)經取代或未經取代之芳基，
- (7)經取代或未經取代之雜環基，及
- (8)經取代或未經取代之雜芳基；

L為不存在，或選自包括：

- (1)經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基，
- (2) $-(NR^{3L})_{0-1}-(CH_2)_{0-4}-NR^{3L}-(CH_2)_{0-4}-$ ，
- (3) $-(NR^{3L})_{0-1}-C(R^{1L}, R^{2L})-NR^{3L}-C(R^{1L}, R^{2L})-$ ，
- (4) $-C(R^{1L}, R^{2L})-O-C(R^{1L}, R^{2L})-$ ，
- (5) $-(CH_2)_{0-4}-NR^{3L}-C(R^{1L}, R^{2L})-CONH-(CH_2)_{0-4}-$ ，
- (6) $-CO-C(R^{1L}, R^{2L})-NHCO-$ ，
- (7) $-CONR^{3L}-$ ，
- (8) $-NR^{3L}CO-$ ，
- (9) $-NR^{3L}-$ ，
- (10) $-SO_2NR^{3L}-$ ，
- (11) $-NR^{3L}-C(=O)-NR^{3L}-$ ，
- (12)經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} -環烷基，
- (13)經取代或未經取代之芳基，
- (14)經取代或未經取代之雜環基，及
- (15)經取代或未經取代之雜芳基，

其中：

各 R^{1L} 、 R^{2L} 及 R^{3L} 係獨立選自包括：

- (a) H，
- (b)經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基，
- (c)被芳基取代之 C_1 - C_6 -烷基，
- (d)被雜環基取代之 C_1 - C_6 -烷基，及

(e)被雜芳基取代之 C_1-C_6 -烷基，

或 R^{1L} 與 R^{3L} 和彼等所連接之原子一起可形成經取代或未經取代之雜環，具有3至8個環原子，其中該雜環之1-2個環原子係選自N、O及S；

D為不存在，或選自包括：

(1)經取代或未經取代之 C_3-C_{10} -環烷基，

(2)經取代或未經取代之芳基，

(3)經取代或未經取代之雜環基，及

(4)經取代或未經取代之雜芳基；

G係選自包括：

(1) $-(CH_2)_{0-4}-O-(CH_2)_{0-4}-$ ，

(2) $-(CH_2)_{0-4}-S-(CH_2)_{0-4}-$ ，

(3) $-(CH_2)_{0-4}-NR^{1G}-(CH_2)_{0-4}-$ ，

(4) $-C(=O)-$ ，

(5) $-NR^{1G}C(=O)-$ ，

(6) $-C(=O)NR^{1G}-$ ，

(7) $-(CH_2)_{0-4}NHCH_2C(=O)NR^{1G}-$ ，

(8) $-C\equiv C-$ ，

(9) $-C\equiv C-C\equiv C-$ ，

(10) $-CR^{2G}=CR^{2G}-$ ，

(11) $-S(=O)-$ ，

(12) $-SO_2-$ ，

(13) $-C(R^{3G})_2-S(=O)-$ ，

(14) $-S(=O)-C(R^{3G})_2-$ ，

(15) $-C(R^{3G})_2-SO_2-$ ，

(16) $-SO_2-C(R^{3G})_2-$ ，

(17) $-CR^{3G}=CR^{3G}-CR^{3G}=CR^{3G}-$ ，

(18) $-\text{C}(\text{R}^{3\text{G}})_2-$,

(19) $-\text{CR}^{3\text{G}}=\text{CR}^{3\text{G}}-\text{C}\equiv\text{C}-$,

(20) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CR}^{3\text{G}}=\text{CR}^{3\text{G}}-$,

(21) $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-$,

(22) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(=\text{O})-$,

(23) 經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} -環烷基 ,

(24) 經取代或未經取代之芳基 ,

(25) 經取代或未經取代之雜環基 , 及

(26) 經取代或未經取代之雜芳基 ,

其中 :

$\text{R}^{1\text{G}}$ 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基 ;

各 $\text{R}^{2\text{G}}$ 與 $\text{R}^{3\text{G}}$ 係獨立選自包括 H、鹵原子及經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基 ;

Y 為不存在 , 或選自包括 :

(1) 經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} -環烷基 ,

(2) 經取代或未經取代之芳基 ,

(3) 經取代或未經取代之雜環基 , 及

(4) 經取代或未經取代之雜芳基 ;

X 係選自包括 :

(1) $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}_4-$,

(2) $-\text{C}_1$ - C_6 -烷基- $(\text{C}=\text{O})\text{NR}_4-$,

(3) $-\text{C}_2$ - C_6 -烯基- $(\text{C}=\text{O})\text{NR}_4-$,

(4) $-\text{C}_2$ - C_6 -炔基- $(\text{C}=\text{O})\text{NR}_4-$,

(5) $-\text{CH}_2\text{NR}_4-$,

(6) $-\text{SO}_2\text{NR}_4-$,

(7) $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}_4-$,

(8) $-\text{NR}_4\text{C}(=\text{O})-$ ，及

(9) $-\text{NR}_4-$ ，

或X與A和彼等所連接之原子一起可形成雜環，具有5至8個環原子，其中該雜環之1-2個環原子係選自N、O及S，

或當Y為雙環狀經取代或未經取代之雜環基或雜芳基時，則X為不存在；

R_3 為H或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基，或 R_3 與A和彼等所連接之原子一起可形成經取代或未經取代之3-10員環烷基或雜環，具有3至10個環原子，其中該雜環之1-4個環原子係選自N、O及S；

R_4 為(1) H或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基，或(2) R_4 與A和彼等所連接之原子一起可形成經取代或未經取代之雜環，具有3至8個環原子，其中該雜環之1-2個環原子係選自N、O及S，或(3) R_4 與Y和彼等所連接之原子一起形成雙環狀經取代或未經取代之雜環基或雜芳基；

n為整數0-6；

A係選自包括：

(1) $-\text{C}(\text{R}^{1a}, \text{R}^{2a})\text{OR}^{3a}$ ，

(2) $-\text{C}(\text{R}^{1a}, \text{R}^{2a})\text{N}(\text{R}^{4a}, \text{R}^{5a})$ ，

(3) 經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} -環烷基，

(4) 經取代或未經取代之芳基，

(5) 經取代或未經取代之雜環基，及

(6) 經取代或未經取代之雜芳基，

其中：

各 R^{1a} 與 R^{2a} 係獨立選自包括經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基；

各 R^{3a} 、 R^{4a} 及 R^{5a} 係獨立選自包括：

(a) H，

(b) 鹵原子，

(c)經取代或未經取代之 C_1-C_6 -烷基，

(d)經取代或未經取代之芳基，

(e)經取代或未經取代之雜環基，及

(f)經取代或未經取代之雜芳基，

或 R^{4a} 與 R^{5a} 和彼等所連接之N原子一起可形成經取代或未經取代之雜環，具有5至8個環原子，其中該雜環之1-2個環原子係選自N、O及S；且

當A為 $-C(R^{1a}, R^{2a})OR^{3a}$ 時，化合物不為2-{[(4'-乙基-1,1'-聯苯-4-基)羰基]胺基}-3-羥基-3-甲基丁酸、4'-乙基-N-{2-羥基-1-[(羥胺基)羰基]-2-甲基丙基}-1,1'-聯苯基-4-羧醯胺或N-{2-羥基-1-[(羥胺基)羰基]-2-甲基丙基}-4-(苯基乙炔基)苯甲醯胺；

Q為不存在，或選自包括：

(1) $-C(=O)N(R_1, R_2)$ ，

(2) $-NHC(=O)N(R_1, R_2)$ ，

(3) $-N(OH)C(=O)N(R_1, R_2)$ ，

(4) $-CH(OH)C(=O)N(R_1, R_2)$ ，

(5) $-CH[N(R^{2q}, R^{3q})]C(=O)N(R_1, R_2)$ ，

(6) $-CHR^{1q}C(=O)N(R_1, R_2)$ ，

(7) $-CO_2H$ ，

(8) $-C(=O)NHSO_2R^{4q}$ ，

(9) $-SO_2NH_2$ ，

(10) $-N(OH)C(=O)R^{1q}$ ，

(11) $-N(OH)SO_2R^{4q}$ ，

(12) $-NHSO_2R^{4q}$ ，

(13) $-SH$ ，

(14) $-CH(SH)(CH_2)_{0-1}C(=O)N(R_1, R_2)$ ，

(15) $-\text{CH}(\text{SH})(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CO}_2\text{H}$,

(16) $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CO}_2\text{H}$,

(17) $-\text{CH}(\text{SH})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{1q}$,

(18) $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)\text{SO}_2\text{NH}_2$,

(19) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SH})\text{NHCOR}^{1q}$,

(20) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SH})\text{NHSO}_2\text{R}^{4q}$,

(21) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SR}^{5q})\text{CO}_2\text{H}$,

(22) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SH})\text{NHSO}_2\text{NH}_2$,

(23) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$,

(24) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{NHSO}_2\text{NH}_2$,

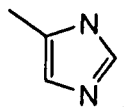
(25) $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$,

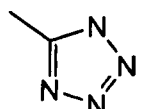
(26) $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CONH}_2$,

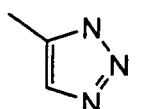
(27) $-\text{OSO}_2\text{NHR}^{5q}$,

(28) $-\text{SO}_2\text{NHNH}_2$,

(29) $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$,

(30)  ,

(31)  ,

(32)  , 及

(33) $-\text{N}(\text{OH})\text{C}(=\text{O})\text{CR}_1\text{R}_2$,

其中 :

R_1 係選自包括 :

(1) $-\text{H}$,

(2) $-\text{OH}$,

(3) $-\text{OC}_1-\text{C}_6$ -烷基，

(4) $-\text{N}(\text{R}^{2q}, \text{R}^{3q})$ ，及

(5) 經取代或未經取代之 C_1-C_6 -烷基；

R_2 係選自包括：

(1) H，

(2) 經取代或未經取代之 C_1-C_6 -烷基，

(3) 經取代或未經取代之 C_2-C_6 -烯基，

(4) 經取代或未經取代之 C_2-C_6 -烯基，

(5) 經取代或未經取代之芳基，

(6) 經取代或未經取代之雜環基，及

(7) 經取代或未經取代之雜芳基，

或 R_1 與 R_2 和彼等所連接之 N 原子一起可形成經取代或未經取代之雜環，具有 3 至 10 個環原子，其中該雜環之 1-4 個環原子係選自 N、O 及 S；且

各 R^{1q} , R^{2q} , R^{3q} , R^{4q} 及 R^{5q} 係獨立選自包括 H 與 C_1-C_6 烷基。

於另一方面，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含式 (I) 化合物，及藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

於另一方面，本發明係提供一種醫藥組合物或配方，其包含有效量之式 (I) 化合物，及藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

於另一方面，本發明係提供一種在革蘭陰性細菌中抑制脫乙酰酶，藉以影響細菌生長之方法，其包括對需要此種抑制之病患投予式 (I) 化合物。

於另一方面，本發明係提供一種抑制 LpxC，藉以調制細菌感染之毒性之方法，其包括對需要此種抑制之病患投予式 (I) 化合物。

於另一方面，本發明係提供一種治療具有革蘭陰性細菌感染之病患之方法，其包括對有需要之病患投予抗細菌上有效量之式 (I) 化合物。

物，伴隨著藥學上可接受之載劑。在治療方法之一項更特定具體實施例中，病患為哺乳動物，而在某些具體實施例中為人類。

於另一方面，本發明係提供一種對被發酵性或非發酵性革蘭陰性細菌感染之病患投予抑制量之式(I)化合物之方法。在對被發酵性或非發酵性革蘭陰性細菌感染之病患投予抑制量之式(I)化合物之方法之一項更特定具體實施例中，革蘭陰性細菌係選自包括綠膿假單胞菌、嗜麥芽 *Stenotrophomonas*、*Burkholderia cepacia*、*xylosoxidans* 產鹼菌、不動桿菌屬、腸桿菌屬、嗜血桿菌屬、弗朗西絲氏菌屬(土拉熱弗朗西絲氏菌)及奈瑟氏球菌屬物種。

於另一方面，本發明係提供一種對被革蘭陰性細菌感染之病患投予抑制量之式(I)化合物之方法，該細菌譬如腸桿菌屬之一個成員，其係選自包括生物體，譬如沙雷氏菌屬、變形菌屬、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、檸檬酸細菌屬、沙門桿菌屬、普羅威登斯菌屬、耶爾森氏菌屬(鼠疫耶爾森氏菌)、摩根氏菌屬、*Cedecea* 及愛德華氏菌屬物種與大腸桿菌。

於另一方面，本發明係提供一種共同投予式(I)化合物與其他治療劑之方法，該治療劑係針對其抵抗被治療症狀之特定實用性經選擇。例如，式(I)化合物可與其他抗細菌劑合併使用。式(I)化合物會增進革蘭陰性細菌對現存抗細菌劑種類之敏感性。目前揭示之化合物與其他抗細菌劑之組合係在本發明之範圍內。此種抗細菌劑包括但不限於紅黴素、利福平(rifampicin)、喹啉酮酸、羧苄青黴素、桿菌肽、環絲胺酸、磷黴素及萬古黴素。

本發明之此等及其他方面將在參考下文詳細說明時變得明白。

發明詳述

除非內文另有需要，否則在整個本專利說明書與下文請求項中，字詞"包含"及其變型，譬如"包含"與"包括"係欲以開放內含意義解釋，

意即為"包括但不限於"。

在整個本專利說明書中對"一項具體實施例"或"具體實施例"之指稱係意謂伴隨著具體實施例所述之特定特徵、結構或特性係被包含在本發明之至少一個具體實施例中。因此，措辭"於一項具體實施例中"或"於具體實施例中"在整個本專利說明書之不同位置中出現未必全部指稱相同具體實施例。再者，特定特徵、結構或特性可以任何適當方式合併在一或多個具體實施例中。

本發明係提供新穎化合物，在革蘭陰性細菌中抑制LpxC之方法，及治療細菌感染之新穎方法。本文中所提供之化合物可被調配成醫藥配方與藥劑，其可用於本發明之方法中。本發明亦提供化合物於製備藥劑與醫藥配方上之用途，化合物於抑制LpxC上之用途，及化合物在病患中，於治療細菌感染上之用途。

下列縮寫與定義係在整個本申請案中使用：

"LpxC"為表示UDP-3-O-(R-3-羥基癸醯基)-N-乙醯葡萄糖胺脫乙醯酶之縮寫。

一般而言，指稱某一元素，譬如氫或H，係意謂包括該元素之所有同位素。例如，若取代基係被定義為包含氫或H，則其亦包含氘與氚。

"烷基"係指僅由碳與氫原子所組成之直鏈或分枝狀、飽和烴鏈基團，且具有一至十二個碳原子，較佳為一至八個碳原子(C₁-C₈-烷基)或一至六個碳原子(C₁-C₆-烷基)。因此，該措辭包括直鏈烷基，譬如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一基、十二基等。該措辭亦包括直鏈烷基之分枝鏈異構物，包括但不限於下述，其係以實例方式提供：-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH(CH₂CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-C(CH₂CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH₂CH(CH₂CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₃、

-CH₂C(CH₂CH₃)₃、-CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、
-CH₂CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)₂、
-CH₂CH₂C(CH₃)₃、-CH₂CH₂C(CH₂CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂、
-CH(CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)₂、-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃)
等。

"烯基"係指僅由碳與氫原子所組成，含有至少一個雙鍵之直鏈或分枝狀、不飽和烴鏈基團，且具有二至十二個碳原子，較佳為二至八個碳原子(C₂-C₈-烯基)或二至六個碳原子(C₂-C₆-烯基)。代表性烯基包括但不限於乙烯基、-CH=CH(CH₃)、-CH=C(CH₃)₂、-C(CH₃)=CH₂、-C(CH₃)=CH(CH₃)、-C(CH₂CH₃)=CH₂、環己烯基、環戊烯基、環己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基等。

"炔基"係指僅由碳與氫原子所組成，含有至少一個參鍵及視情況至少一個雙鍵之直鏈或分枝狀、不飽和烴鏈基團，且具有二至十二個碳原子，較佳為二至八個碳原子(C₂-C₈-炔基)或二至六個碳原子(C₂-C₆-炔基)。代表性炔基包括但不限於-C≡CH、-C≡C(CH₃)、-C≡C(CH₂CH₃)、-CH₂C≡CH、-CH₂C≡C(CH₃)、-CH₂C≡C(CH₂CH₃)等。

"烷氧基"係指式-OR_a基團，其中R_a為如上文定義含有一至十二個碳原子之烷基、烯基或炔基。除非本專利說明書中另有明確述及，否則烷氧基可視情況經取代。

"烷胺基"係指式-NHR_a或-NR_aR_a基團，其中各R_a係獨立為如上文定義含有一至十二個碳原子之烷基、烯基或炔基。除非本專利說明書中另有明確述及，否則烷胺基可視情況經取代。

"硫基烷基"係指式-SR_a基團，其中R_a為如上文定義含有一至十二個碳原子之烷基、烯基或炔基。除非本專利說明書中另有明確述及，否則硫基烷基可視情況經取代。

"芳基"係指僅由氫與碳原子所組成，且含有6至19個碳原子之芳族單環狀或多環狀烴環系統，其中此環系統可為部份或完全飽和，例如苯基、聯苯基、蔥基、萘基等。

"環烷基"係指僅由碳與氫原子所組成之非芳族單環狀或多環狀烴基，其可包含經稠合或橋接之環系統，具有三至十五個碳原子，較佳係具有三至十個碳原子(C₃-C₁₀-環烷基)，且其係為飽和或不飽和。單環狀基團包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚、環辛基等。多環狀基團包括例如金剛烷、正萘烷、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環并[2.2.1]庚烷基等。

"雜芳基"或"雜芳基環"係指5-至18-員芳族環基團，其包含三至十七個碳原子與一至十個選自包括氮、氧及硫之雜原子。對本發明之目的而言，雜芳基可為單環狀、雙環狀或多環狀環系統，其可包含經稠合或橋接之環系統；在雜芳基中之氮、碳或硫原子可視情況被氧化；而氮原子可視情況被四級化。雜芳基包括例如一氮七圓烯基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡嗪基、苯并二氧伍圓烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧氮七圓烯基、1,4-苯并二氧陸圓基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并-1,3-二氧伍圓烯基、苯并二氧陸圓烯基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并硫苯基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、二苯并呋喃基、二苯并苯硫基、呋喃基、呋喃酮基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡嗪基、異吡嗪基、二氫吡嗪基、異吡嗪基、異噻啉基、吡嗪基、異噁唑基、萘基、喹啉基、噁二唑基、2-氧一氮七圓烯基、噁唑基、1-苯基-1H-吡咯基、啡基、啡噻基、啡噁基、吡基、喋啶基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡基、噻啶基、噻基、吡咯基、噻啉基、噻啉基、噻基、異噻啉基、四氫噻啉基、噻唑基、噻二

唑基、三唑基、四唑基、三吡基、硫苯基(意即噻吩基)等。

"雜環"包括"雜環基"與"雜芳基"兩者。

"雜環基"係指3-至18-員非芳族環基團，其包含二至十七個碳原子與一至十個選自包括氮、氧及硫之雜原子。除非本專利說明書中另有明確述及，否則雜環基可為單環狀、雙環狀或多環狀環系統，其可包含經稠合或橋接之環系統；

及在雜環基中之氮、碳或硫原子可視情況被氧化；氮原子可視情況被四級化；且雜環基可為部份或完全飽和。雜環基包括例如二氧伍園基、噻吩基[1,3]二硫陸園基、十氫異喹啉基、二氫咪唑基、四氫咪唑基、異噻唑啉基、異四氫嘧啶基、嗎福啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、環氧乙烷基、2-酮基六氫吡啶基、2-酮基六氫吡啶基、2-酮基四氫吡咯基、四氫嘧啶基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、4-六氫吡啶酮基、四氫吡咯基、四氫吡啶基、吡啶基、噻唑啉基、四氫呋喃基、三硫陸園基、四氫呋喃基、硫代嗎福啉基、硫基嗎福啉基、1-酮基-硫代嗎福啉基、1,1-二酮基-硫代嗎福啉基等。

代表性雜芳基與雜環基包括但不限於：不飽和3至8員環，含有1至4個氮原子，譬如但不限於吡咯基、二氫吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氫吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、三唑基(例如4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基等)、四唑基(例如1H-四唑基、2H四唑基等)；飽和3至8員環，含有1至4個氮原子，譬如但不限於四氫吡咯基、四氫咪唑基、六氫吡啶基、六氫吡啶基；縮合不飽和雜環族基團，含有1至4個氮原子，譬如但不限於吡啶基、異吡啶基、二氫吡啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、異喹啉基、吡唑基、苯并三唑基；不飽和3至8員環，含有1至2個氧原子與1至3個氮原子，譬如但不限於嘧啶基、異嘧啶基、嘧二唑基(例如1,2,4-嘧二唑基、1,3,4-嘧二唑基、1,2,5-嘧二唑基等)；飽和3至8員環，含有1至2個氧原子與1至3

個氮原子，譬如但不限於嗎福啉基；不飽和縮合雜環族基團，含有1至2個氧原子與1至3個氮原子，例如苯并呋唑基、苯并呋二唑基、苯并呋吡基(例如2H-1,4-苯并呋吡基等)；不飽和3至8員環，含有1至3個硫原子與1至3個氮原子，譬如但不限於噻唑基、異噻唑基、噻二唑基(例如1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基等)；飽和3至8員環，含有1至2個硫原子與1至3個氮原子，譬如但不限於噻唑啉基；飽和與不飽和3至8員環，含有1至2個硫原子，譬如但不限於噻吩基、二氫二硫陸圓烯基、二氫二硫酮基、四氫噻吩、四氫硫代呋喃；不飽和縮合雜環，含有1至2個硫原子與1至3個氮原子，譬如但不限於苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻吡基(例如2H-1,4-苯并噻吡基等)、二氫苯并噻吡基(例如2H-3,4-二氫苯并噻吡基等)，不飽和3至8員環，含有氧原子，譬如但不限於呋喃基；不飽和縮合雜環，含有1至2個氧原子，譬如苯并二氧伍圓烯基(例如1,3-苯并二氧伍圓烯基等)；不飽和3至8員環，含有氧原子與1至2個硫原子，譬如但不限於二氫氧硫陸圓烯基；飽和3至8員環，含有1至2個氧原子與1至2個硫原子，譬如1,4-氧硫陸圓；不飽和縮合環，含有1至2個硫原子，譬如苯并噻吩基、苯并二硫陸圓烯基；及不飽和縮合雜環，含有氧原子與1至2個氧原子，譬如苯并氧硫陸圓烯基。雜環基亦包括上文所描述者，其中在環內之一或多個S原子係雙結合至一或兩個氧原子(亞砷類與砷類)。例如，雜環基包括四氫噻吩、四氫噻吩氧化物及四氫噻吩1,1-二氧化物。較佳雜環基含有5或6個環員。更佳雜環基包括嗎福啉、六氫吡啶、六氫吡啶、四氫吡咯、咪唑、吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、四唑、硫代嗎福啉、硫代嗎福啉，其中硫代嗎福啉之S原子係結合至一或多個O原子，吡咯、高六氫吡啶、四氫呋唑-2-酮、四氫吡咯-2-酮、呋唑、吡啶、噻唑、異呋唑、呋喃及四氫呋喃。

於本文中使用的"經取代"一詞係意謂任何上述基團(意即烷基、烯

基、炔基、烷基、烷氧基、烷硫基、芳基、環烷基、雜芳基及/或雜環基)，其中至少一個氫原子係被對非氫原子之鍵結置換，該非氫原子譬如但不限於：鹵原子，譬如F、Cl、Br及I；在基團譬如羥基、烷氧基及酯基中之氧原子；在基團譬如硫醇基、烷基與芳基硫化物基團、砷基團、磺醯基及亞砷基團中之硫原子；在基團譬如胺類、醯胺類、烷基胺類、二烷基胺類、芳基胺類、烷基芳基胺類、二芳基胺類、N-氧化物、醯亞胺類及烯胺中之氮原子；在基團譬如三烷基矽烷基、二烷基芳基矽烷基、烷基二芳基矽烷基及三芳基矽烷基中之矽原子；及在各種其他基團中之其他雜原子。"經取代"亦意謂任何上述基團，其中一或多個鍵結係被對雜原子之較高階鍵結(例如雙-或參鍵)置換，該雜原子譬如在酮基、羰基、羧基及酯基中之氧；及在基團譬如亞胺類、肟類、腙類及肟類中之氮。"經取代"進一步意謂任何上述基團，其中一或多個鍵結係被對烷基、烯基、炔基、胺基、芳基、氰基、環烷基、鹵素、雜芳基、雜環基、羥基、亞胺基、硝基、酮基或硫酮基之鍵結置換。例如，"經取代"包括任何上述基團，其中一或多個氫原子係被 $-\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{OR}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{SO}_2\text{R}_h$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{OR}_g$ 、 $-\text{SR}_g$ 、 $-\text{SOR}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}_g$ 、 $=\text{NSO}_2\text{R}_g$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ 置換。

"經取代"亦意謂任何上述基團，其中一或多個氫原子係被 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ 置換。於前文中， R_g 與 R_h 為相同或不同，且獨立為氫、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷胺基、烷硫基、芳基、環烷基、雜環基及/或雜芳基。此外，前文取代基亦可視情況被一或多個上述取代基取代。

例如，代表性經取代之烷基包括三氟甲基。代表性雜芳基與雜環基包括2-甲基苯并咪唑基、5-甲基苯并咪唑基、5-氯基苯并噻唑基、1-甲基六氫吡啶基及2-氯基吡啶基。代表性經取代之芳基包括甲苯基與

經苯基。其他代表性取代基包括直鏈與分枝鏈烷基、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{NHCOCH}_3$ 。

"胺基"係指 $-\text{NH}_2$ 基團。

"氰基"係指 $-\text{CN}$ 基團。

"鹵素"係指溴基、氯基、氟基或碘基。

"羥基"係指 $-\text{OH}$ 基團。

"亞胺基"係指 $=\text{NH}$ 取代基。

"硝基"係指 $-\text{NO}_2$ 基團。

"酮基"係指 $=\text{O}$ 取代基。

"硫酮基"係指 $=\text{S}$ 取代基。

"稠合"係指本文中所述之任何環結構，其係稠合至本發明化合物中之現有環結構。當稠合環為雜環基環或雜芳基環時，於現有環結構上之任何碳原子，其變成稠合雜環基環或稠合雜芳基環之一部份，可被氮原子置換。

關於羥基、胺基及氫硫基之"經保護"一詞係指此等官能基之形式，其係以熟諳此藝者所已知之保護基保護，而免於不想要反應，譬如如有機合成之保護基，Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY (第3版, 1999)中所提出者，其可使用其中所提出之程序添加或移除。經保護羥基之實例包括但不限於矽烷基醚類，譬如經由羥基與試劑之反應所獲得者，該試劑譬如但不限於第三-丁基二甲基-氯基矽烷、三甲基氯基矽烷、三異丙基氯基矽烷、三乙基氯基矽烷；經取代之甲基與乙基醚類，譬如但不限於甲氧基甲基醚、甲基硫基甲基醚、苄氧基甲基醚、第三-丁氧基甲基醚、2-甲氧基乙氧基甲基醚、四氫吡喃基醚類、1-乙氧基乙基醚、烯丙基醚、苄基醚；酯類，譬如但不限於苯甲醯基甲酸酯、甲酸酯、醋酸酯、三氯醋酸酯及三氟醋酸

酯。經保護胺基之實例包括但不限於醯胺類，譬如甲醯胺、乙醯胺、三氟乙醯胺及苯甲醯胺；醯亞胺類，譬如鄰苯二甲醯亞胺與二硫基琥珀醯亞胺；及其他。經保護氫硫基之實例包括但不限於硫醚類，譬如S-苄基硫醚與S-4-甲基吡啶硫醚；經取代之S-甲基衍生物，譬如半硫基、二硫基及胺基硫基縮醛；及其他。

"藥學上可接受之鹽"一詞包括與無機鹼、有機鹼、無機酸、有機酸或鹼性或酸性胺基酸之鹽。作為無機鹼之鹽，本發明包括例如鹼金屬，譬如鈉或鉀；鹼土金屬，譬如鈣與鎂或鋁；及氨。作為有機鹼之鹽，本發明包括例如三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺及三乙醇胺。作為無機酸類之鹽，本發明包括例如鹽酸、氫硼酸、硝酸、硫酸及磷酸。作為有機酸類之鹽，本發明包括例如甲酸、醋酸、三氟醋酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲烷磺酸、苯磺酸及對-甲苯磺酸。作為鹼性胺基酸之鹽，本發明包括例如精胺酸、離胺酸及鳥胺酸。酸性胺基酸包括例如天門冬胺酸與麩胺酸。

於本文中使用之"藥學上可接受之酯"一詞係指酯類，其係於活體內水解，且包括易在人類體中分解，而留下母體化合物或其鹽者。適當酯基包括例如衍生自藥學上可接受之脂族羧酸類者，特別是烷酸、烯酸、環烷酸及烷二酸，其中各烷基或烯基部份基團係有利地具有不超過6個碳原子。特定酯類之代表性實例包括但不限於甲酸酯、醋酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯及乙基琥珀酸酯。

於本文中使用之"藥學上可接受之前體藥物"一詞，係指本發明化合物之前體藥物，其係在安全可靠醫學判斷之範圍內，適用於與人類及低等動物之組織接觸，而無不當毒性、刺激性、過敏性回應等，伴隨著合理利益/風險比，且對於其所意欲之用途有效，以及在可能之情況下，為本發明化合物之兩性離子形式。"前體藥物"一詞係指會在活

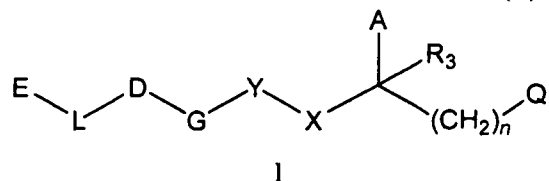
體內迅速地轉變，以產生上式母體化合物之化合物，例如經由在血液中水解。充分討論係被提供於T. Higuchi與V. Stella，前體藥物作為新穎傳輸系統，A.C.S.論集系列第14卷，與在Edward B. Roche編著，在藥物設計中之生物可逆載劑，美國醫藥協會與Pergamon出版社，1987內，此兩者均併於本文供參考。

"抗細菌劑"一詞係指在實驗室中經合成或改質之藥劑，其具有無論是殺菌或制菌活性。關於此點，"活性"劑係抑制綠膿假單胞菌及其他革蘭陰性細菌之生長。"抑制生長"一詞表示在特定細菌群集數目上之增加速率係被降低。因此，此術語包括其中細菌群集係增加但在經降低速率下之狀況，以及其中群集生長係被停止之狀況，以及其中細菌在群集中之數目係被降低或群集甚至是被消除之狀況。若酵素活性檢測係用以篩檢抑制劑，則吾人可在吸收/流出、溶解度、半生期等之上對化合物作修改，以使酵素抑制與生長抑制產生關聯。抗細菌劑之活性未必受限於細菌，而是亦可涵蓋抵抗寄生蟲、病毒及真菌之活性。

本發明亦包括以同位素方式標識之LpxC抑制劑，其係於結構上與本文所揭示者相同，惟以下事實除外，一或多個原子係被一個具有原子質量或質量數不同於通常在天然上所發現之原子質量或質量數之原子所置換。可被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，譬如個別為 ^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、其前體藥物及該化合物與該前體藥物之藥學上可接受鹽，係在本發明之範圍內。某些以同位素標識之本發明化合物，例如於其中併入放射性同位素譬如 ^3H 與 ^{14}C 者，係可用於藥物及/或受質組織分佈檢測中。經氘化，意即 ^3H ，與碳-14，意即 ^{14}C 同位素，係為特佳，因其易於製備與可偵測性。再者，以較重質同位素譬如氘(意即 ^2H)之取代，可提供由於較大代謝安定性所造成之某些

治療利益，例如增加之活體內半生期或降低之劑量需要量，且因此在一些情況中可能較佳。以同位素方式標識之本發明化合物與其前體藥物通常可以下述方式製成，進行已知或參考之程序，及以容易取得之以同位素方式標識之試劑取代未以同位素方式標識之試劑。

如上述，於一方面，本發明係提供具有下式(I)之化合物：



包括其立體異構物、藥學上可接受之鹽、酯及前體藥物。

在第一項具體實施例中，本發明係提供式(I)化合物，其中：

E係選自包括：

- (1) H，
- (2)經取代或未經取代之C₁-C₆-烷基，
- (3)經取代或未經取代之C₂-C₆-烯基，
- (4)經取代或未經取代之C₂-C₆-炔基，
- (5)經取代或未經取代之C₃-C₁₀-環烷基，
- (6)經取代或未經取代之芳基，
- (7)經取代或未經取代之雜環基，及
- (8)經取代或未經取代之雜芳基；

L為不存在，或選自包括：

- (1)經取代或未經取代之C₁-C₆-烷基，
- (2) -(NR^{3L})₀₋₁-(CH₂)₀₋₄-NR^{3L}-(CH₂)₀₋₄-，
- (3) -(NR^{3L})₀₋₁-C(R^{1L},R^{2L})-NR^{3L}-C(R^{1L},R^{2L})-，
- (4) -C(R^{1L},R^{2L})-O-C(R^{1L},R^{2L})-，
- (5) -(CH₂)₀₋₄-NR^{3L}-C(R^{1L},R^{2L})-CONH-(CH₂)₀₋₄-，
- (6) -CO-C(R^{1L},R^{2L})-NHCO-，

(7) $-\text{CONR}^{3\text{L}}-$,

(8) $-\text{NR}^{3\text{L}}\text{CO}-$,

(9) $-\text{NR}^{3\text{L}}-$,

(10) $-\text{SO}_2\text{NR}^{3\text{L}}-$,

(11) $-\text{NR}^{3\text{L}}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{3\text{L}}-$,

(12) 經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} -環烷基 ,

(13) 經取代或未經取代之芳基 ,

(14) 經取代或未經取代之雜環基 , 及

(15) 經取代或未經取代之雜芳基 ,

其中 :

各 $\text{R}^{1\text{L}}$ 、 $\text{R}^{2\text{L}}$ 及 $\text{R}^{3\text{L}}$ 係獨立選自包括 :

(a) H ,

(b) 經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基 ,

(c) 被芳基取代之 C_1 - C_6 -烷基 ,

(d) 被雜環基取代之 C_1 - C_6 -烷基 , 及

(e) 被雜芳基取代之 C_1 - C_6 -烷基 ,

或 $\text{R}^{1\text{L}}$ 與 $\text{R}^{3\text{L}}$ 和彼等所連接之原子一起可形成經取代或未經取代之

雜環 , 具有 3 至 8 個環原子 , 其中該雜環之 1-2 個環原子係選自 N 、 O 及 S ;

D 為不存在 , 或選自包括 :

(1) 經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} -環烷基 ,

(2) 經取代或未經取代之芳基 ,

(3) 經取代或未經取代之雜環基 , 及

(4) 經取代或未經取代之雜芳基 ;

G 係選自包括 :

(1) $-\text{NR}^{1\text{G}}\text{C}(=\text{O})-$,

(2) $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{G}}-$,

- (3) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{G}}-$,
- (4) $-\text{CR}^{2\text{G}}=\text{CR}^{2\text{G}}-$,
- (5) $-\text{S}(=\text{O})-$,
- (6) $-\text{SO}_2-$,
- (7) $-\text{C}(\text{R}^{3\text{G}})_2-\text{S}(=\text{O})-$,
- (8) $-\text{S}(=\text{O})-\text{C}(\text{R}^{3\text{G}})_2-$,
- (9) $-\text{C}(\text{R}^{3\text{G}})_2-\text{SO}_2-$,
- (10) $-\text{SO}_2-\text{C}(\text{R}^{3\text{G}})_2-$,
- (11) $-\text{CR}^{3\text{G}}=\text{CR}^{3\text{G}}-\text{CR}^{3\text{G}}=\text{CR}^{3\text{G}}-$,
- (12) $-\text{C}(\text{R}^{3\text{G}})_2-$,
- (13) $-\text{CR}^{3\text{G}}=\text{CR}^{3\text{G}}-\text{C}\equiv\text{C}-$,
- (14) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CR}^{3\text{G}}=\text{CR}^{3\text{G}}-$,
- (15) $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-$,
- (16) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(=\text{O})-$,
- (17) 經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} -環烷基 ,
- (18) 經取代或未經取代之芳基 ,
- (19) 經取代或未經取代之雜環基 , 及
- (20) 經取代或未經取代之雜芳基 ,

其中：

$\text{R}^{1\text{G}}$ 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基；

各 $\text{R}^{2\text{G}}$ 係獨立選自包括 H、鹵原子及經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基，且至少一個 $\text{R}^{2\text{G}}$ 不為 H；及

$\text{R}^{3\text{G}}$ 係選自包括 H、鹵原子及經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基；

Y 為不存在，或選自包括：

- (1) 經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} -環烷基，
- (2) 經取代或未經取代之芳基，

(3)經取代或未經取代之雜環基，及

(4)經取代或未經取代之雜芳基；

X係選自包括：

(1) $-(C=O)NR_4-$ ，

(2) $-C_1-C_6$ -烷基- $-(C=O)NR_4-$ ，

(3) $-C_2-C_6$ -烯基- $-(C=O)NR_4-$ ，

(4) $-C_2-C_6$ -炔基- $-(C=O)NR_4-$ ，

(5) $-CH_2NR_4-$ ，

(6) $-SO_2NR_4-$ ，

(7) $-S(=O)NR_4-$ ，

(8) $-NR_4C(=O)-$ ，及

(9) $-NR_4-$ ，

或X與A和彼等所連接之原子一起可形成雜環，具有5至8個環原子，其中該雜環之1-2個環原子係選自N、O及S，

或當Y為雙環狀經取代或未經取代之雜環基或雜芳基時，則X為不存在；

R_3 為H或經取代或未經取代之 C_1-C_6 -烷基，或 R_3 與A和彼等所連接之原子一起可形成經取代或未經取代之3-10員環烷基或雜環，具有3至10個環原子，其中該雜環之1-4個環原子係選自N、O及S；

R_4 為(1) H或經取代或未經取代之 C_1-C_6 -烷基，或(2) R_4 與A和彼等所連接之原子一起可形成經取代或未經取代之雜環，具有3至8個環原子，其中該雜環之1-2個環原子係選自N、O及S，或(3) R_4 與Y和彼等所連接之原子一起形成雙環狀經取代或未經取代之雜環基或雜芳基；

n為整數0-6；

A係選自包括：

(1) H，

- (2) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{R}^{1a}, \text{R}^{2a})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^{3a}$,
- (3) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{R}^{1a}, \text{R}^{2a})\text{N}(\text{R}^{4a}, \text{R}^{5a})$,
- (4) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{R}^{1a}, \text{R}^{2a})\text{N}(\text{R}^{4a})\text{COR}^{3a}$,
- (5) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{R}^{1a}, \text{R}^{2a})\text{NHCON}(\text{R}^{4a}, \text{R}^{5a})$,
- (6) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{R}^{1a}, \text{R}^{2a})\text{NHC}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^{4a}, \text{R}^{5a})$,
- (7) $-\text{CH}(\text{R}^{1a}, \text{R}^{2a})$,
- (8) $-\text{C}\equiv\text{CH}$,
- (9) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{R}^{1a}, \text{R}^{2a})\text{CN}$,
- (10) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{R}^{1a}, \text{R}^{2a})\text{CO}_2\text{R}^{3a}$,
- (11) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{R}^{1a}, \text{R}^{2a})\text{CON}(\text{R}^{4a}, \text{R}^{5a})$,
- (12) 經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} -環烷基 ,
- (13) 經取代或未經取代之芳基 ,
- (14) 經取代或未經取代之雜環基 , 及
- (15) 經取代或未經取代之雜芳基 ,

其中：

各 R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} 及 R^{5a} 係獨立選自包括：

- (a) H ,
- (b) 鹵原子 ,
- (c) 經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基 ,
- (d) 經取代或未經取代之芳基 ,
- (e) 經取代或未經取代之雜環基 , 及
- (f) 經取代或未經取代之雜芳基 ,

或 R^{4a} 與 R^{5a} 和彼等所連接之 N 原子一起可形成經取代或未經取代之雜環 , 具有 5 至 8 個環原子 , 其中該雜環之 1-2 個環原子係選自 N、O 及 S ;

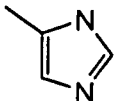
Q 為不存在 , 或選自包括：

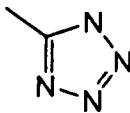
- (1) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_1, \text{R}_2)$,
- (2) $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_1, \text{R}_2)$,
- (3) $-\text{N}(\text{OH})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_1, \text{R}_2)$,
- (4) $-\text{CH}(\text{OH})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_1, \text{R}_2)$,
- (5) $-\text{CH}[\text{N}(\text{R}^{2q}, \text{R}^{3q})]\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_1, \text{R}_2)$,
- (6) $-\text{CHR}^{1q}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_1, \text{R}_2)$,
- (7) $-\text{CO}_2\text{H}$,
- (8) $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{4q}$,
- (9) $-\text{SO}_2\text{NH}_2$,
- (10) $-\text{N}(\text{OH})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1q}$,
- (11) $-\text{N}(\text{OH})\text{SO}_2\text{R}^{4q}$,
- (12) $-\text{NHSO}_2\text{R}^{4q}$,
- (13) $-\text{SH}$,
- (14) $-\text{CH}(\text{SH})(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_1, \text{R}_2)$,
- (15) $-\text{CH}(\text{SH})(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CO}_2\text{H}$,
- (16) $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CO}_2\text{H}$,
- (17) $-\text{CH}(\text{SH})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{1q}$,
- (18) $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)\text{SO}_2\text{NH}_2$,
- (19) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SH})\text{NHCOR}^{1q}$,
- (20) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SH})\text{NHSO}_2\text{R}^{4q}$,
- (21) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SR}^{5q})\text{CO}_2\text{H}$,
- (22) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SH})\text{NHSO}_2\text{NH}_2$,
- (23) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$,
- (24) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{NHSO}_2\text{NH}_2$,
- (25) $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$,
- (26) $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CONH}_2$,

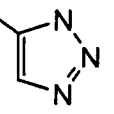
(27) $-\text{OSO}_2\text{NHR}^{5q}$,

(28) $-\text{SO}_2\text{NHNH}_2$,

(29) $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$,

(30)  ,

(31)  ,

(32)  , 及

(33) $-\text{N}(\text{OH})\text{C}(=\text{O})\text{CR}_1\text{R}_2$,

其中：

R_1 係選自包括：

(1) $-\text{H}$,

(2) $-\text{OH}$,

(3) $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$,

(4) $-\text{N}(\text{R}^{2q}, \text{R}^{3q})$, 及

(5) 經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$;

R_2 係選自包括：

(1) H ,

(2) 經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$,

(3) 經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基}$,

(4) 經取代或未經取代之 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-烯基}$,

(5) 經取代或未經取代之芳基 ,

(6) 經取代或未經取代之雜環基 , 及

(7) 經取代或未經取代之雜芳基 ,

或 R_1 與 R_2 和彼等所連接之 N 原子一起可形成經取代或未經取代之

雜環，具有3至10個環原子，其中該雜環之1-4個環原子係選自N、O及S；且

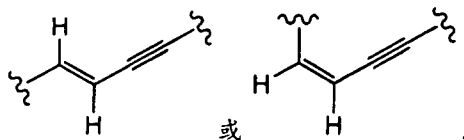
各 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 及 R^{5a} 係獨立選自包括H與 C_1 - C_6 烷基。

在上述具體實施例之某些具體實施例中，G係選自包括：

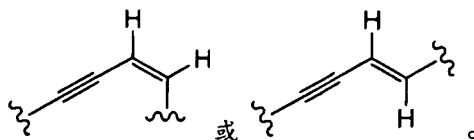
- (1) $-C\equiv C-$ ，
- (2) $-C\equiv C-C\equiv C-$ ，
- (3) $-CR^{3G}=CR^{3G}-C\equiv C-$ ，及
- (4) $-C\equiv C-CR^{3G}=CR^{3G}-$ 。

例如，G可為 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-C\equiv C-$ 、 $-CH=CH-C\equiv C-$ 或 $-C\equiv C-CH=CH-$ 。

在其中G為 $-CH=CH-C\equiv C-$ 之具體實施例中，G可具有下列結構之一：



而在其中G為 $-C\equiv C-CH=CH-$ 之具體實施例中，G可具有下列結構之一：



在上述具體實施例之某些具體實施例中，X為 $-(C=O)NR_4-$ 。

例如，X可為 $-(C=O)NH-$ 。

在上述具體實施例之某些具體實施例中，Q為 $-(C=O)N(R_1, R_2)$ 。例如，Q可為 $-(C=O)NHOH$ 。

在上述具體實施例之某些具體實施例中， n 為0。

在上述具體實施例之某些具體實施例中， R_3 為H。

在上述具體實施例之某些具體實施例中，Y為經取代或未經取代之芳基。例如，Y可為經取代或未經取代之苯基。

在上述具體實施例之某些具體實施例中，A係選自包括：

- (1) $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a}, R^{2a})(CH_2)_{0-4}OR^{3a}$ ，

(2) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{R}^{1a}, \text{R}^{2a})\text{N}(\text{R}^{4a}, \text{R}^{5a})$ ，及

(3) $-\text{CH}(\text{R}^{1a}, \text{R}^{2a})$ 。

例如，A可為 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CHCH}_3\text{OH}$ 、 $-\text{CHCH}_3\text{NH}_2$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ，或A可為 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 。

在上述具體實施例之其他某些具體實施例中，A係選自包括：

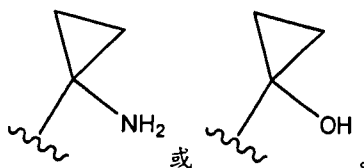
(1)經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} -環烷基，

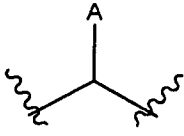
(2)經取代或未經取代之芳基，

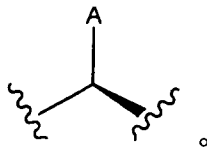
(3)經取代或未經取代之雜環基，及

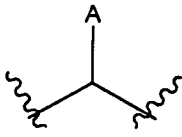
(4)經取代或未經取代之雜芳基。

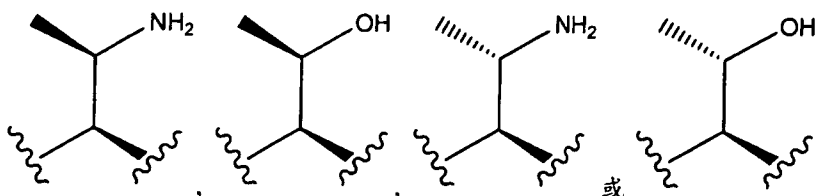
例如，A可為：



在上述具體實施例之某些具體實施例中， R_3 為H，且  具有下列結構：



例如，當A為 $-\text{CHCH}_3\text{OH}$ 或 $-\text{CHCH}_3\text{NH}_2$ 時， 具有下列結構之一：



在上述具體實施例之某些具體實施例中，D係存在。例如，D可為經取代或未經取代之雜芳基(例如，雜芳基係選自包括：



在上述具體實施例之其他某些具體實施例中，D為不存在。

在上述具體實施例之其他某些具體實施例中，L為不存在。

E係選自包括：

- L為不存在，或選自包括：

- (1) 經取代或未經取代之 C_1-C_6 -烷基，
- (2) $-(NR^{3L})_{0-1}-(CH_2)_{0-4}-NR^{3L}-(CH_2)_{0-4}-$ ，
- (3) $-(NR^{3L})_{0-1}-C(R^{1L}, R^{2L})-NR^{3L}-C(R^{1L}, R^{2L})-$ ，
- (4) $-C(R^{1L}, R^{2L})-O-C(R^{1L}, R^{2L})-$ ，
- (5) $-(CH_2)_{0-4}-NR^{3L}-C(R^{1L}, R^{2L})-CONH-(CH_2)_{0-4}-$ ，
- (6) $-CO-C(R^{1L}, R^{2L})-NHCO-$ ，
- (7) $-CONR^{3L}-$ ，
- (8) $-NR^{3L}CO-$ ，
- (9) $-NR^{3L}-$ ，
- (10) $-SO_2NR^{3L}-$ ，
- (11) $-NR^{3L}-C(=O)-NR^{3L}-$ ，
- (12) 經取代或未經取代之 C_3-C_{10} -環烷基，
- (13) 經取代或未經取代之芳基，
- (14) 經取代或未經取代之雜環基，及
- (15) 經取代或未經取代之雜芳基，

其中：

各 R^{1L} 、 R^{2L} 及 R^{3L} 係獨立選自包括：

- (a) H，
- (b) 經取代或未經取代之 C_1-C_6 -烷基，
- (c) 被芳基取代之 C_1-C_6 -烷基，
- (d) 被雜環基取代之 C_1-C_6 -烷基，及
- (e) 被雜芳基取代之 C_1-C_6 -烷基，

或 R^{1L} 與 R^{3L} 和彼等所連接之原子一起可形成經取代或未經取代之雜環，具有 3 至 8 個環原子，其中該雜環之 1-2 個環原子係選自 N、O 及 S；

D 為不存在，或選自包括：

- (1) 經取代或未經取代之 C_3-C_{10} -環烷基，

- (2)經取代或未經取代之芳基，
- (3)經取代或未經取代之雜環基，及
- (4)經取代或未經取代之雜芳基；

G係選自包括：

- (1) $-(CH_2)_{0-4}-O-(CH_2)_{0-4}-$ ，
- (2) $-(CH_2)_{0-4}-S-(CH_2)_{0-4}-$ ，
- (3) $-(CH_2)_{0-4}-NR^{1G}-(CH_2)_{0-4}-$ ，
- (4) $-C(=O)-$ ，
- (5) $-NR^{1G}C(=O)-$ ，
- (6) $-C(=O)NR^{1G}-$ ，
- (7) $-(CH_2)_{0-4}NHCH_2C(=O)NR^{1G}-$ ，
- (8) $-C\equiv C-$ ，
- (9) $-C\equiv C-C\equiv C-$ ，
- (10) $-CR^{2G}=CR^{2G}-$ ，
- (11) $-S(=O)-$ ，
- (12) $-SO_2-$ ，
- (13) $-C(R^{3G})_2-S(=O)-$ ，
- (14) $-S(=O)-C(R^{3G})_2-$ ，
- (15) $-C(R^{3G})_2-SO_2-$ ，
- (16) $-SO_2-C(R^{3G})_2-$ ，
- (17) $-CR^{3G}=CR^{3G}-CR^{3G}=CR^{3G}-$ ，
- (18) $-C(R^{3G})_2-$ ，
- (19) $-CR^{3G}=CR^{3G}-C\equiv C-$ ，
- (20) $-C\equiv C-CR^{3G}=CR^{3G}-$ ，
- (21) $-C(=O)-C\equiv C-$ ，
- (22) $-C\equiv C-C(=O)-$ ，

(23)經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} -環烷基，

(24)經取代或未經取代之芳基，

(25)經取代或未經取代之雜環基，及

(26)經取代或未經取代之雜芳基，

其中：

R^{1G} 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基；

各 R^{2G} 與 R^{3G} 係獨立選自包括H、鹵原子及經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基；

Y為不存在，或選自包括：

(1)經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} -環烷基，

(2)經取代或未經取代之芳基，

(3)經取代或未經取代之雜環基，及

(4)經取代或未經取代之雜芳基；

X係選自包括：

(1) $-(C=O)NR_4-$ ，

(2) $-C_1-C_6$ -烷基- $-(C=O)NR_4-$ ，

(3) $-C_2-C_6$ -烯基- $-(C=O)NR_4-$ ，

(4) $-C_2-C_6$ -炔基- $-(C=O)NR_4-$ ，

(5) $-CH_2NR_4-$ ，

(6) $-SO_2NR_4-$ ，

(7) $-S(=O)NR_4-$ ，

(8) $-NR_4C(=O)-$ ，及

(9) $-NR_4-$ ，

或X與A和彼等所連接之原子一起可形成雜環，具有5至8個環原子，其中該雜環之1-2個環原子係選自N、O及S，

或當Y為雙環狀經取代或未經取代之雜環基或雜芳基時，則X為不

存在；

R_3 為H或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基，或 R_3 與A和彼等所連接之原子一起可形成經取代或未經取代之3-10員環烷基或雜環，具有3至10個環原子，其中該雜環之1-4個環原子係選自N、O及S；

R_4 為(1) H或經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基，或(2) R_4 與A和彼等所連接之原子一起可形成經取代或未經取代之雜環，具有3至8個環原子，其中該雜環之1-2個環原子係選自N、O及S，或(3) R_4 與Y和彼等所連接之原子一起形成雙環狀經取代或未經取代之雜環基或雜芳基；

n為整數0-6；

A係選自包括：

(1) $-C(R^{1a}, R^{2a})OR^{3a}$ ，

(2) $-C(R^{1a}, R^{2a})N(R^{4a}, R^{5a})$ ，

(3) 經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} -環烷基，

(4) 經取代或未經取代之芳基，

(5) 經取代或未經取代之雜環基，及

(6) 經取代或未經取代之雜芳基，

其中：

各 R^{1a} 與 R^{2a} 係獨立選自包括經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基；

各 R^{3a} 、 R^{4a} 及 R^{5a} 係獨立選自包括：

(a) H，

(b) 鹵原子，

(c) 經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基，

(d) 經取代或未經取代之芳基，

(e) 經取代或未經取代之雜環基，及

(f) 經取代或未經取代之雜芳基，

或 R^{4a} 與 R^{5a} 和彼等所連接之N原子一起可形成經取代或未經取代

之雜環，具有5至8個環原子，其中該雜環之1-2個環原子係選自N、O及S；且

當A為 $-C(R^{1a}, R^{2a})OR^{3a}$ 時，化合物不為2-[[4'-乙基-1,1'-聯苯-4-基)羰基]胺基}-3-羥基-3-甲基丁酸、4'-乙基-N-{2-羥基-1-[(羥胺基)羰基]-2-甲基丙基}-1,1'-聯苯基-4-羧醯胺或N-{2-羥基-1-[(羥胺基)羰基]-2-甲基丙基}-4-(苯基乙炔基)苯甲醯胺；

Q為不存在，或選自包括：

- (1) $-C(=O)N(R_1, R_2)$ ，
- (2) $-NHC(=O)N(R_1, R_2)$ ，
- (3) $-N(OH)C(=O)N(R_1, R_2)$ ，
- (4) $-CH(OH)C(=O)N(R_1, R_2)$ ，
- (5) $-CH[N(R^{2q}, R^{3q})]C(=O)N(R_1, R_2)$ ，
- (6) $-CHR^{1q}C(=O)N(R_1, R_2)$ ，
- (7) $-CO_2H$ ，
- (8) $-C(=O)NHSO_2R^{4q}$ ，
- (9) $-SO_2NH_2$ ，
- (10) $-N(OH)C(=O)R^{1q}$ ，
- (11) $-N(OH)SO_2R^{4q}$ ，
- (12) $-NHSO_2R^{4q}$ ，
- (13) $-SH$ ，
- (14) $-CH(SH)(CH_2)_{0-1}C(=O)N(R_1, R_2)$ ，
- (15) $-CH(SH)(CH_2)_{0-1}CO_2H$ ，
- (16) $-CH(OH)(CH_2)_{0-1}CO_2H$ ，
- (17) $-CH(SH)CH_2CO_2R^{1q}$ ，
- (18) $-CH(OH)(CH_2)SO_2NH_2$ ，
- (19) $-CH(CH_2SH)NHCOR^{1q}$ ，

(20) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SH})\text{NHSO}_2\text{R}^{4q}$,

(21) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SR}^{5q})\text{CO}_2\text{H}$,

(22) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SH})\text{NHSO}_2\text{NH}_2$,

(23) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$,

(24) $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{NHSO}_2\text{NH}_2$,

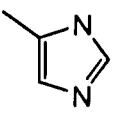
(25) $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$,

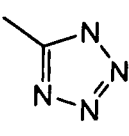
(26) $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{0-1}\text{CONH}_2$,

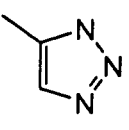
(27) $-\text{OSO}_2\text{NHR}^{5q}$,

(28) $-\text{SO}_2\text{NHNH}_2$,

(29) $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$,

(30)  ,

(31)  ,

(32)  , 及

(33) $-\text{N}(\text{OH})\text{C}(=\text{O})\text{CR}_1\text{R}_2$,

其中：

R_1 係選自包括：

(1) $-\text{H}$,

(2) $-\text{OH}$,

(3) $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$,

(4) $-\text{N}(\text{R}^{2q}, \text{R}^{3q})$, 及

(5) 經取代或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$;

R_2 係選自包括：

(1) H ,

- (2)經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基，
- (3)經取代或未經取代之 C_2 - C_6 -烯基，
- (4)經取代或未經取代之 C_2 - C_6 -炔基，
- (5)經取代或未經取代之芳基，
- (6)經取代或未經取代之雜環基，及
- (7)經取代或未經取代之雜芳基，

或 R_1 與 R_2 和彼等所連接之N原子一起可形成經取代或未經取代之雜環，具有3至10個環原子，其中該雜環之1-4個環原子係選自N、O及S；且

各 R^{1q} , R^{2q} , R^{3q} , R^{4q} 及 R^{5q} 係獨立選自包括H與 C_1 - C_6 烷基。

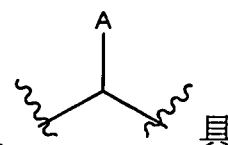
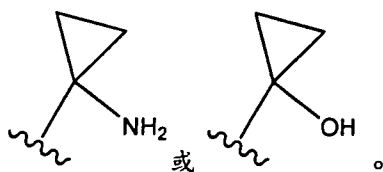
在上述具體實施例之某些具體實施例中，A為 $-C(R^{1a}, R^{2a})N(R^{4a}, R^{5a})$ 。例如，A可為 $-C(CH_3)_2NH_2$ 。

在上述具體實施例之其他某些具體實施例中，A為 $-C(R^{1a}, R^{2a})OR^{3a}$ 。

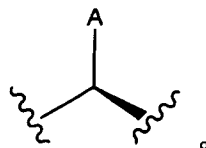
在上述具體實施例之其他某些具體實施例中，A係選自包括：

- (1)經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} -環烷基，
- (2)經取代或未經取代之芳基，
- (3)經取代或未經取代之雜環基，及
- (4)經取代或未經取代之雜芳基。

例如，A可為：



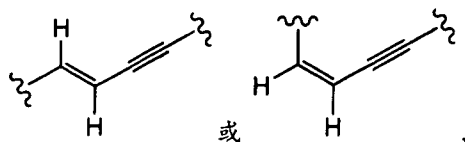
在上述具體實施例之某些具體實施例中， R_3 為H，且具有下列結構：



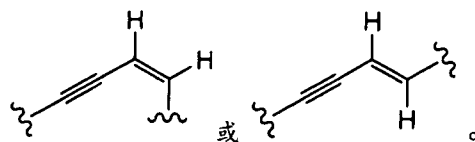
在上述具體實施例之某些具體實施例中，G係選自包括：

- (1) $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ，
- (2) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-$ ，
- (3) $-\text{CR}^3\text{G}=\text{CR}^3\text{G}-\text{C}\equiv\text{C}-$ ，及
- (4) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CR}^3\text{G}=\text{CR}^3\text{G}-$ 。

例如，G可為 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$ 。在其中G為 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-$ 之具體實施例中，G可具有下列結構之一：



而在其中G為 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$ 之具體實施例中，G可具有下列結構之一：



在上述具體實施例之某些具體實施例中，X為 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}_4-$ 。

例如，X可為 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$ 。

在上述具體實施例之某些具體實施例中，Q為 $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}_1, \text{R}_2)$ 。例如，Q可為 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHOH}$ 。

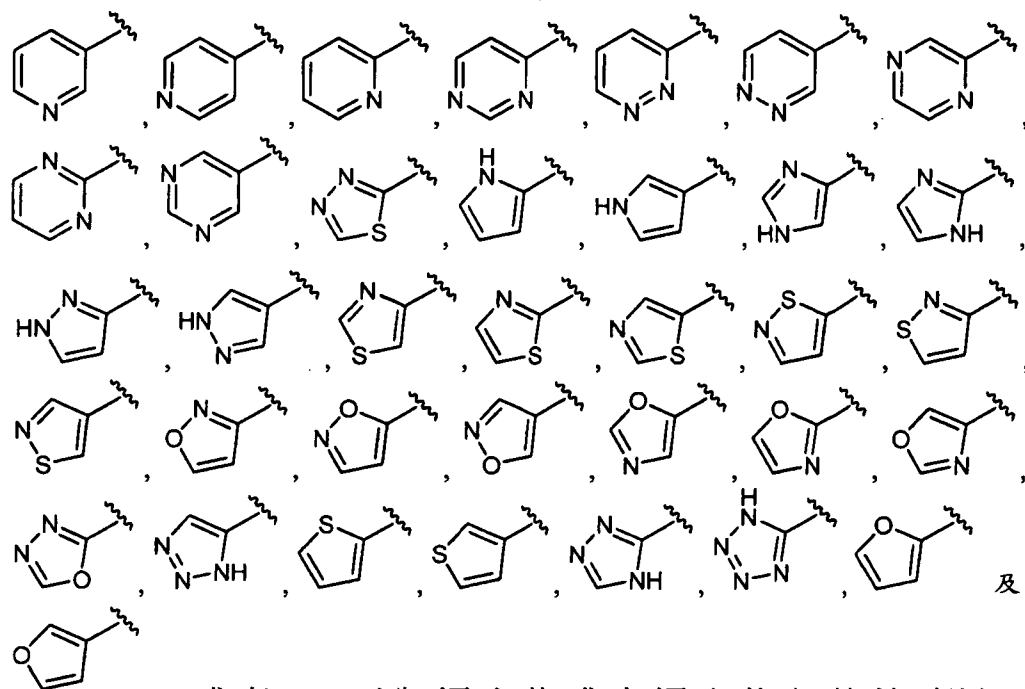
在上述具體實施例之某些具體實施例中， n 為0。

在上述具體實施例之某些具體實施例中， R_3 為H。

在上述具體實施例之某些具體實施例中，Y為經取代或未經取代之芳基。例如，Y可為經取代或未經取代之苯基。

在上述具體實施例之某些具體實施例中，D係存在。例如，D可為

經取代或未經取代之雜芳基(例如，雜芳基係選自包括：



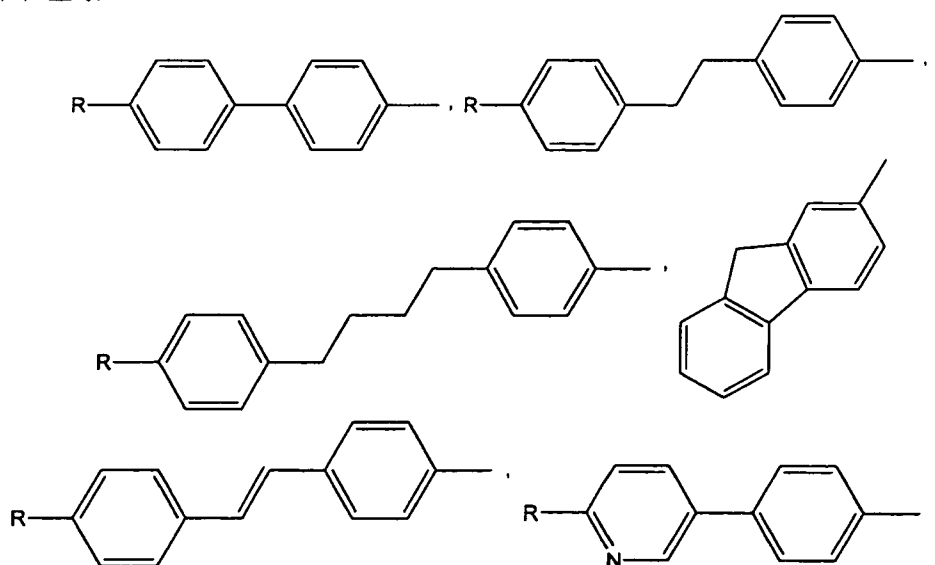
)。或者，D可為經取代或未經取代之芳基(例如，經取代或未經取代之苯基)。

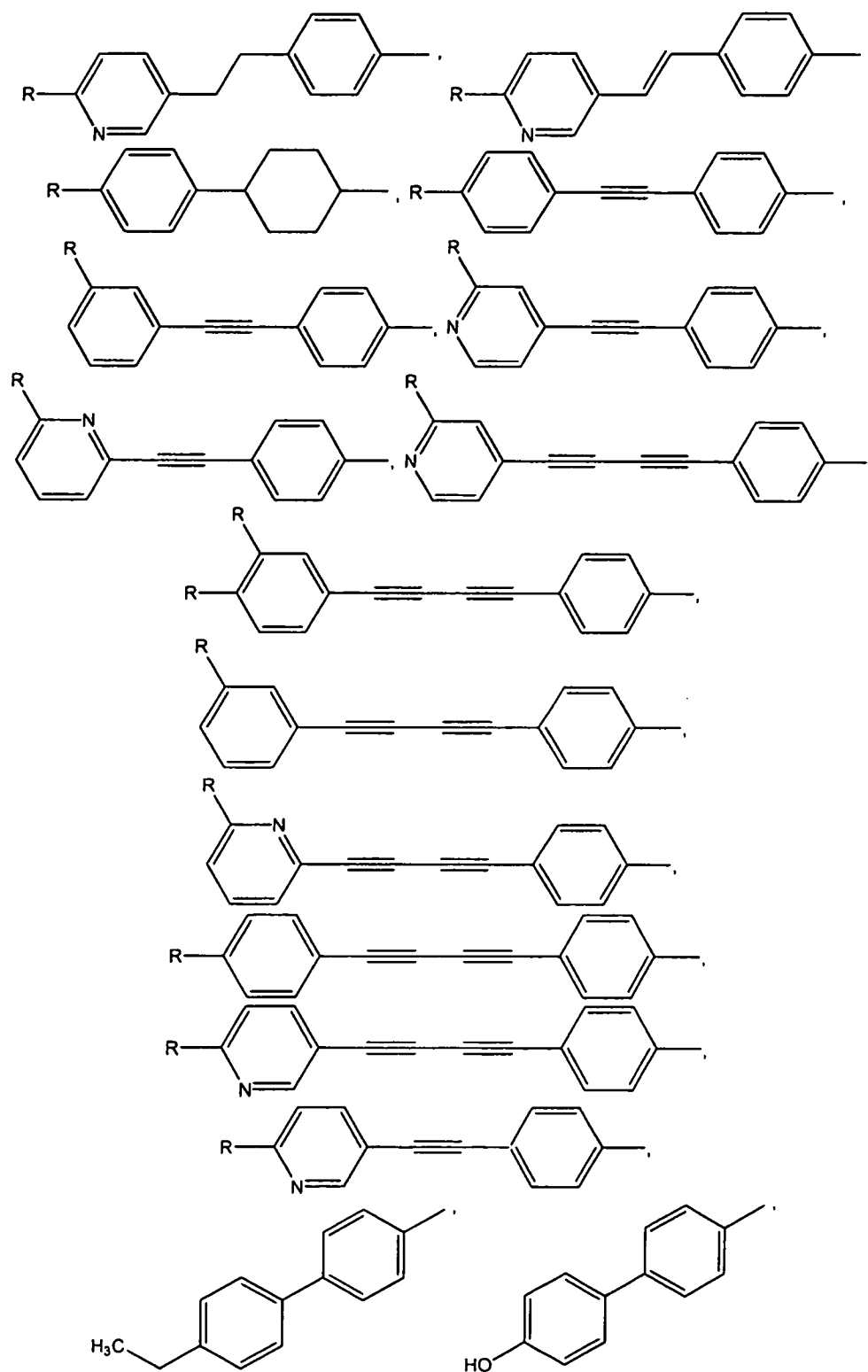
在上述具體實施例之其他某些具體實施例中，D為不存在。

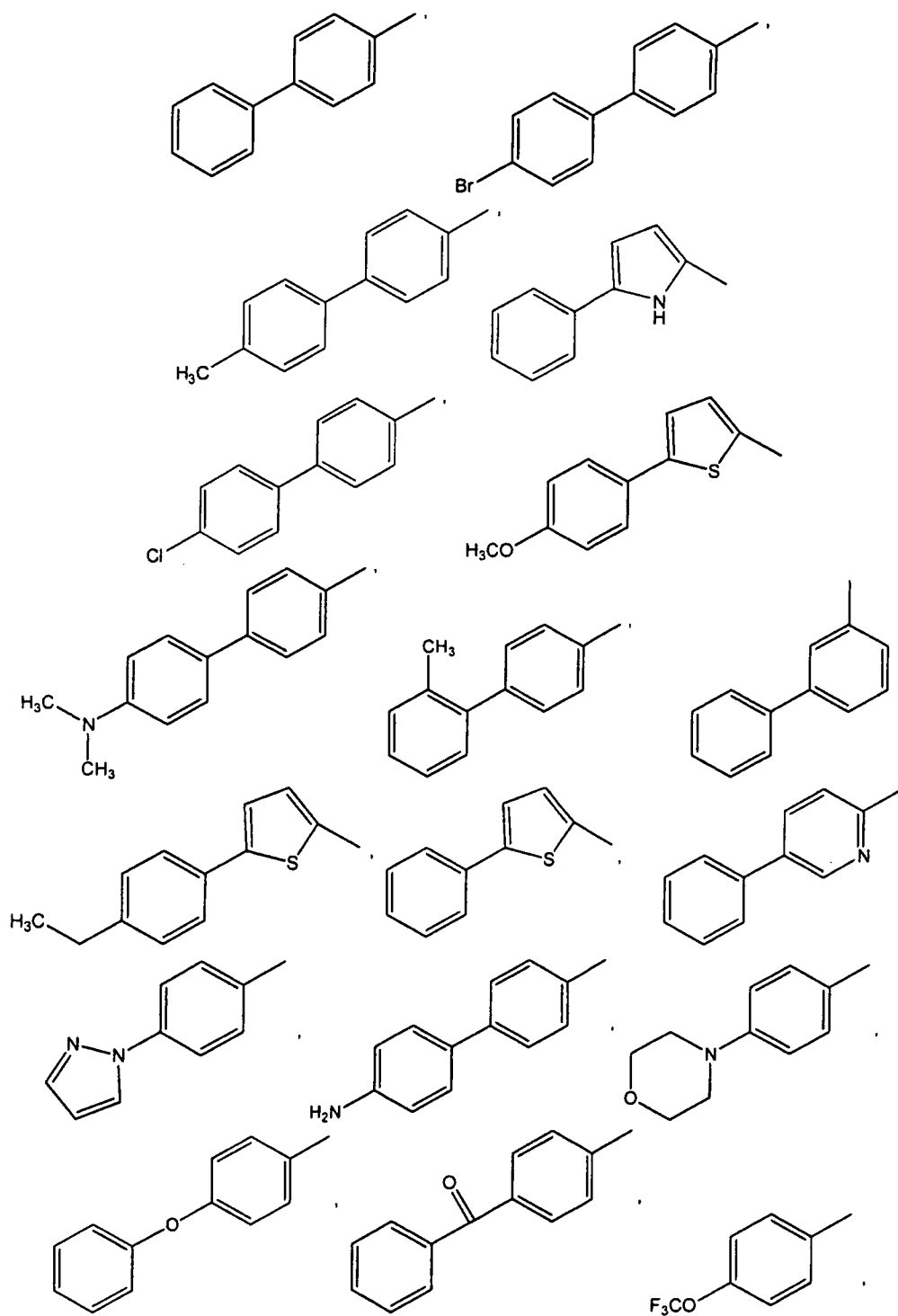
在上述具體實施例之某些具體實施例中，L係存在。例如，L可為經取代或未經取代之烷基(譬如-CH₃-)，或L可為-CH₂-NH-。

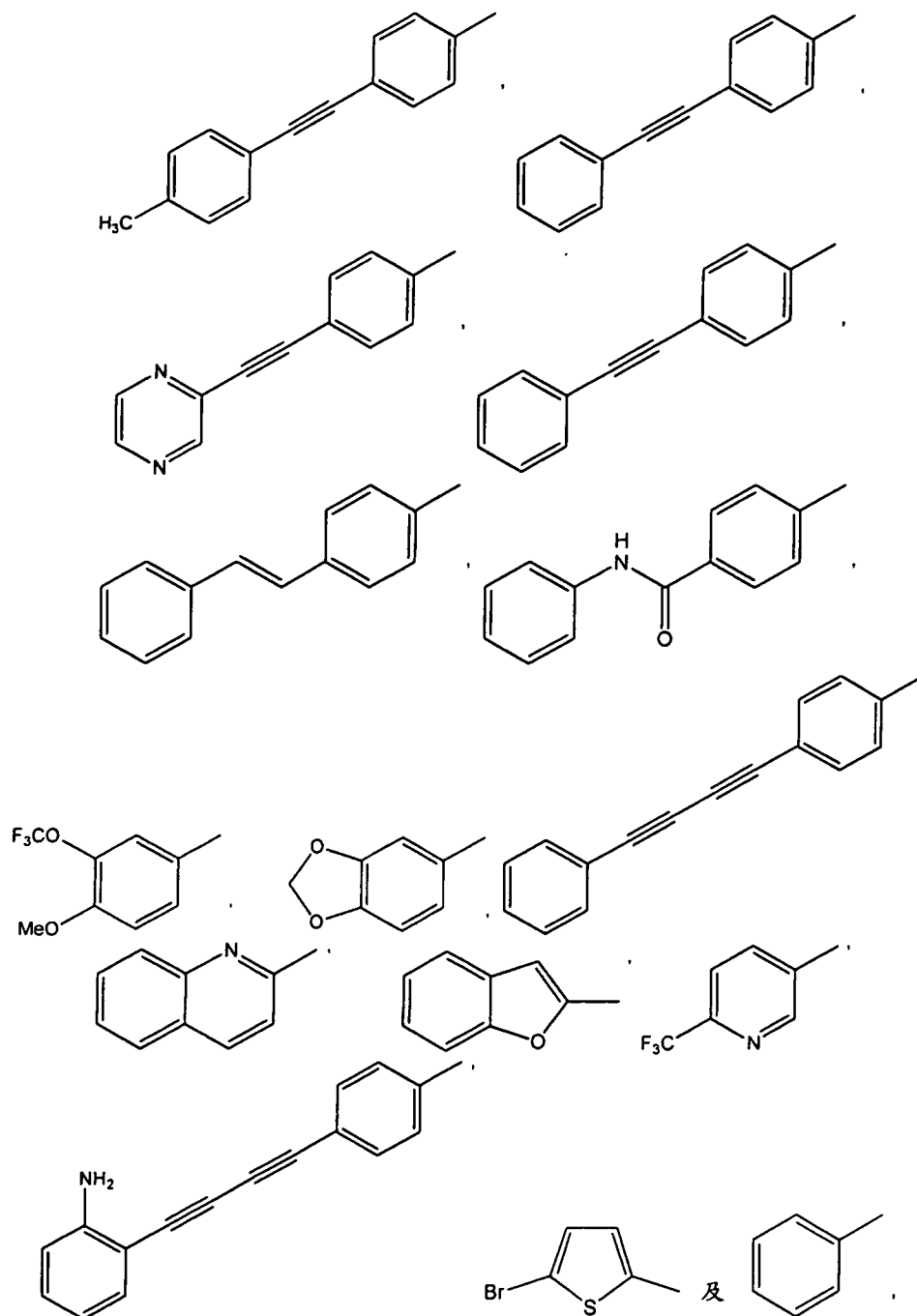
在上述具體實施例之其他某些具體實施例中，L為不存在。

在所有前述具體實施例之各種其他具體實施例中，E-L-D-G-Y一起採用可選自包括：









其中R係選自包括-CH₃、-C₂H₅、-CH₂OH、-OH、-OCH₃、-OC₂H₅、-OCF₃、-CN、-NO₂、-CO₂、-CO₂CH₃、-CONH₂、-NH₂、-F、-Cl、-Br、-CF₃、-N(CH₃)₂、-NHSO₂CH₃及-NHCOCH₃。

在所有前述具體實施例之各種其他具體實施例中，G可選自包括：





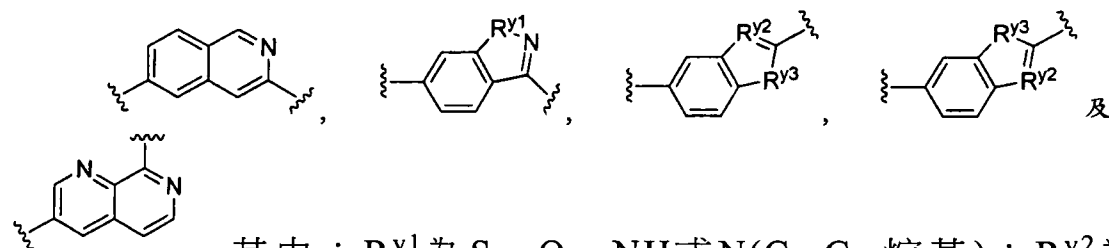
•

- 

-

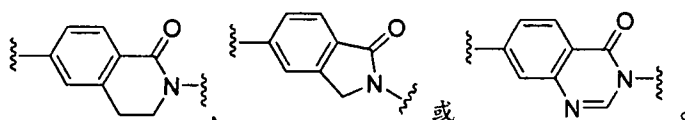
存在。

例如，在更特定具體實施例中，X可為-NH-，且Y可為雙環狀經取代或未經取代之雜環基或雜芳基。在此種具體實施例中，Y可選自包括：

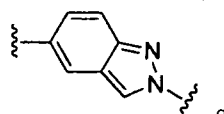


，其中： R^{Y1} 為S、O、NH或N(C₁-C₆-烷基)； R^{Y2} 為N、CH或C(C₁-C₆-烷基)；且 R^{Y3} 為S或O。

在其他更特定具體實施例中，X可為-(C=O)NR₄-，且R₄與Y和彼等所連接之原子一起可形成雙環狀經取代或未經取代之雜環基或雜芳基。在此種具體實施例中，R₄與Y可形成：



在其他更特定具體實施例中，Y可為雙環狀經取代或未經取代之雜環基或雜芳基，且X可為不存在。在此種具體實施例中，Y可為：



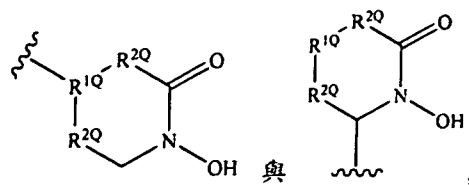
在所有前述具體實施例之各種其他具體實施例中，-X-C(AR₃)-(CH₂)_n-Q為-X₁-Q₁，其中：

X₁為不存在，或選自包括：

- (1) -(C=O)-，
- (2) -CR^x-，
- (3) -(C=O)NR^x-，及
- (4) -NR^x(C=O)-，

其中R^x為H或經取代或未經取代之C₁-C₆-烷基；

Q₁係選自包括：



其中：

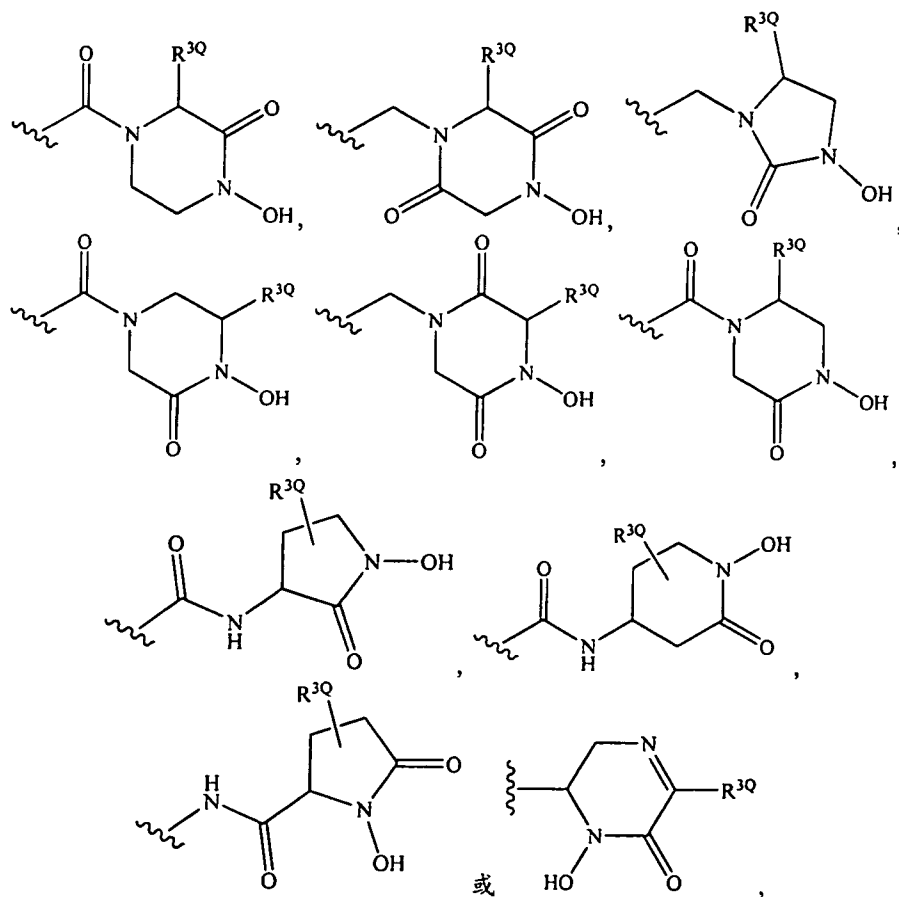
R^{1Q}為碳或氮環原子，

各R^{2Q}為不存在或為碳環原子，

R^{1Q}與相鄰R^{2Q}視情況形成雙鍵，且

各碳環原子係視情況被經取代或未經取代之C₁-C₆烷基或酮基取代基取代。

例如，-X₁-Q₁可為：



其中R^{3Q}為H或經取代或未經取代之C₁-C₆烷基。

在各種其他具體實施例或所有前述具體實施例中，A含有至少一個鹵原子。

於另一方面，本發明係提供一種在革蘭陰性細菌中抑制脫乙酰酶，藉以影響細菌生長之方法，其包括對需要此種抑制之病患投予式(I)化合物。

於另一方面，本發明係提供一種抑制LpxC，藉以調制細菌感染之毒性之方法，其包括對需要此種抑制之病患投予式(I)化合物。在使用式(I)化合物抑制LpxC之方法之某些具體實施例中，化合物針對LpxC之IC₅₀值係低於或等於10μM。

在其他具體實施例中，IC₅₀值係低於或等於1μM，係低於或等於0.1μM，係低於或等於0.050μM，係低於或等於0.030μM，係低於或等於0.025μM，或係低於或等於0.010μM。

於另一方面，本發明係提供一種治療具有革蘭陰性細菌感染之病患之方法，其包括對有需要之病患投予抗細菌上有效量之式(I)化合物，與藥學上可接受之載劑。在某些具體實施例中，病患可為哺乳動物，而在一些具體實施例中為人類。

於另一方面，本發明係提供一種投予抑制量之式(I)化合物至發酵性或非發酵性革蘭陰性細菌之方法。在投予抑制量之式(I)化合物至發酵性或非發酵性革蘭陰性細菌之方法之更特定具體實施例中，革蘭陰性細菌係選自包括綠膿假單胞菌、嗜麥芽 *Stenotrophomonas*、*Burkholderia cepacia*、*xylosoxidans* 產鹼菌、不動桿菌屬、腸桿菌屬、嗜血桿菌屬、弗朗西絲氏菌屬(土拉熱弗朗西絲氏菌)及奈瑟氏球菌屬物種。

於另一方面，本發明係提供一種投予抑制量之式(I)化合物至革蘭陰性細菌之方法，該細菌譬如腸桿菌屬，其係選自包括生物體，譬如沙雷氏菌屬、變形菌屬、克雷伯氏菌屬、腸桿菌屬、檸檬酸細菌屬、沙門桿菌屬、普羅威登斯菌屬、耶爾森氏菌屬(鼠疫耶爾森氏菌)、摩根氏菌屬、*Cedecea*及愛德華氏菌屬物種與大腸桿菌。

於另一方面，本發明係提供一種醫藥組合物或配方，其包含有效量之式(I)化合物，及其藥學上可接受之載劑。

於另一方面，本發明係提供一種共同投予式(I)化合物與其他治療劑之方法，該治療劑係針對其抵抗被治療症狀之特殊實用性經選擇。

例如，式(I)化合物可與其他抗細菌劑合併使用。式(I)化合物係增進革蘭陰性細菌對現存抗細菌劑種類之敏感性。目前揭示之化合物與其他抗細菌劑之組合係在本發明之範圍內。此種抗細菌劑包括但不限於紅黴素、利福平(rifampicin)、喹啉酮酸、羧苄青黴素、桿菌肽、環絲胺酸、磷黴素及萬古黴素。

本發明之進一步方面係為利用LpxC抑制劑以治療感染，特別是細菌感染。以本發明化合物治療之細菌感染可為原發性感染，或因一種細菌與一或多種選自包括細菌、病毒、寄生蟲及真菌之其他傳染劑所造成之共感染。

於本文中使用的"治療"一詞，係指逆轉、減輕、抑制此種術語所適用之病症或症狀或此種病症或症狀之一或多種病徵之發展，或預防之。於本文中使用的"治療作業"一詞係指治療行為，如剛才在上文定義之"治療"。

本發明化合物可用於治療因內毒素之細菌生產所造成之症狀，且特別是因革蘭陰性細菌，及會利用LpxC在脂多糖(LPS)或內毒素之生物合成中之細菌所造成。

本發明化合物亦可用於因脂質A與LPS或內毒素之細菌生產所造成或更為惡化之症狀，譬如敗血病、敗血性休克、系統發炎、局部發炎、慢性阻塞肺病(COPD)及慢性枝氣管炎之急性惡化(AECB)。關於此等症狀，治療包括投予本發明化合物，或本發明化合物視情況與第二種藥劑之組合，其中第二種藥劑為第二種抗細菌劑或第二種非抗細菌劑。

對於敗血病、敗血性休克、系統發炎、局部發炎、慢性阻塞肺病(COPD)及慢性支氣管炎之急性惡化(AECB),較佳之第二種非抗細菌劑包括抗內毒素劑,包括內毒素受體結合抗體、內毒素結合抗體、抗-CD14-結合蛋白質抗體、抗脂多糖-結合蛋白質抗體及酪胺酸激酶抑制劑。

在治療嚴重或慢性呼吸道感染時,本發明化合物亦可與經由吸入投予之第二種非抗細菌劑一起使用。使用於此治療中之代表性非抗細菌劑包括消炎類固醇、非類固醇消炎劑、支氣管擴張藥、黏多糖分解劑、抗氣喘治療劑及肺臟流體界面活性劑。特定言之,非抗細菌劑可選自包括舒喘寧(albuterol)、沙布特羅(salbuterol)、布蝶松化物、貝可美塞松(beclomethasone)、地塞米松、聶朵可洛密(nedocromil)、貝可美塞松(beclomethasone)、福路替卡松(fluticasone)、氟尼梭來、氟脛脫氫皮質甾醇、愛布普吩(ibuprofen)、羅費庫西比(rofecoxib)、那丙新(naproxen)、塞拉庫西比(celecoxib)、聶朵可洛密(nedocromil)、依普拉嗟品(ipratropium)、間丙特瑞醇(metaproterenol)、吡丁特醇(pirbuterol)、沙美特醇(salmeterol)、弗莫特醇(formoterol)、印達卡特醇(indacaterol)、支氣管擴張藥、黏多糖分解劑、卡非坦特(calfactant)、貝瑞坦特(beractant)、波瑞坦特阿法(poractant alfa)、蘇發辛(surfaxin)及普莫吉美(pulmozyme)(亦稱為多美斯阿法(domase alfa))。

本發明化合物可單獨使用或併用第二種抗細菌劑,以治療嚴重或慢性呼吸道感染,包括嚴重肺臟與病院感染,譬如因產氣腸桿菌、陰溝腸桿菌、大腸桿菌、肺炎克雷伯氏菌、oxytoca克雷伯氏菌、奇異變形菌、黏質沙雷氏菌、嗜麥芽Stenotrophomonas、綠膿假單胞菌、Burkholderia cepacia、酸鈣不動桿菌、xylosoxidans產鹼菌、腦膜膿毒性黃桿菌、stuartii普羅威登斯菌及弗氏檸檬酸桿菌所造成者,社區肺臟感染,譬如因流感嗜血菌、列吉內拉菌屬物種、黏膜莫拉氏菌、黏

膜炎布蘭漢氏球菌、腸桿菌屬物種、不動桿菌屬物種、克雷伯氏菌屬物種及變形菌屬物種所造成者，及因其他細菌物種，譬如奈瑟氏球菌屬物種、志賀氏菌屬物種、沙門桿菌屬物種、幽門螺旋桿菌、弧菌屬及博德特氏菌屬物種所造成之感染，以及因布魯氏菌屬物種、土拉熱弗朗西絲氏菌及/或鼠疫耶爾森氏菌所造成之感染。

當用於治療被革蘭陰性細菌感染所感染之病患時，本發明化合物可用以使革蘭陰性細菌對第二種藥劑之作用敏化。

當本發明化合物係併用第二種抗細菌劑時，抗細菌劑之非限制性實例可選自下列組群：

(1) 大環內酯類或酮內酯類，譬如紅黴素、阿濟黴素(azithromycin)、克拉利黴素(clarithromycin)及提利黴素(telithromycin)；

(2) β -內醯胺類，譬如青黴素G、青黴素V、二甲氧基苯青黴素、甲苯異噁唑青黴素、鄰氯青黴素、雙氯青黴素、乙氧萘青黴素、胺苄青黴素、阿莫克黴素(amoxicillin)、羧苄青黴素、提卡黴素(ticarcillin)、美自洛黴素(mezlocillin)、哌伯拉黴素(piperacillin)、阿濟洛黴素(azlocillin)、提莫黴素(temocillin)

、頭孢洛辛(cephalothin)、頭孢吡硫、頭孢環己烯、頭孢洛定、頭孢唑啉、頭孢羥唑、頭孢胺呋肟、頭孢菌素IV、西弗若吉(cefprozil)、氯頭孢菌素、洛卡貝弗(loracarbef)、頭孢噻吩、頭孢塔唑(cefnetazole)、頭孢塔辛姆(cefotaxime)、頭孢唑新(ceftizoxime)、頭孢三唑(ceftriaxone)、頭孢伯宗(cefoperazone)、西塔吉定(ceftazidime)、西非克辛姆(cefixime)、頭孢多辛姆(cefpodoxime)、西替布汀(ceftibuten)、頭孢丁那(cefdinir)、西皮洛美(cefpirome)、西非潘(cefepime)、阿姿瑞那(aztreonam)、衣米苄青黴素(imipenem)、美若苄青黴素(meropenem)、哦塔青黴素(ertapenem)、多利青黴素(doripenem)、頭孢必普洛(ceftobiprole)及頭孢洛林(ceftaroline)；

(3) 喹啉酮類，譬如喹啉酮酸、喹啉酸、正弗薩辛(norfloxacin)、佩弗薩辛(pefloxacin)、恩氧辛(enoxacin)、歐夫洛黴素、左旋弗薩辛(levofloxacin)、西普弗薩辛(ciprofloxacin)、提馬弗薩辛(temafloxacin)、若美弗氧辛(lomefloxacin)、弗列洛薩辛(fleroxacin)、葛巴弗薩辛(grepafloxacin)、史巴弗薩辛(sparfloxacin)、卓伐弗薩辛(trovafloxacin)、克里那弗薩辛(clinafloxacin)、皆替弗薩辛(gatifloxacin)、莫克西弗薩辛(moxifloxacin)、西塔弗喹辛(sitafloxacin)、加連薩辛(garenoxacin)、吉米弗薩辛(gemifloxacin)及巴祖弗薩辛(pazufloxacin)；

(4) 抗細菌磺醯胺類與抗細菌對胺基苯磺醯胺類，包括對-胺基苯甲酸、磺胺嘧啶、磺胺異噁唑、磺胺甲基異噁唑及酞磺胺噻唑；

(5) 胺基糖苷類，譬如鏈黴素、新黴素、康黴素、巴洛黴素、間他黴素(gentamicin)、托伯拉黴素(tobramycin)、丁胺卡那黴素、內提黴素(netilmicin)、壯觀黴素、紫蘇黴素、達芊黴素及愛謝巴黴素；

(6) 四環素類，譬如四環素、金黴素、氯四環素、去甲金黴素、二甲胺四環素、土黴素、甲烯土黴素、提加環素(tigecycline)、強力黴素；

(7) 利福黴素類，譬如利福平(rifampicin)(亦稱為利福平(rifampin))、利發潘亭(rifapentine)、利發布汀(rifabutin)、苯噁吡并利福黴素(bezoxazinorifamycin)及利發西明(rifaximin)；

(8) 林可醯胺類，譬如林可黴素與克森達黴素；

(9) 糖肽，譬如提拉丸新(telavancin)、萬古黴素及提可菌素，或脂肽，譬如達普托黴素(daptomycin)；

(10) 鏈禾胺類，譬如昆努普利斯汀(quinupristin)與達發普利斯汀(daflopristin)；

(11) 噁唑啉酮類，譬如林尼內酯(linezolid)；

(12) 多粒菌素、黏菌素及可林黴素；及

(13) 三甲氧苄二胺嘧啶與桿菌肽。

第二種抗細菌劑可併用本發明化合物一起投藥，其中第二種抗細菌劑係在一或多種本發明化合物之前、同時或之後投予。當本發明化合物與第二種藥劑之同時投藥係為所要，且投藥途徑為相同時，則本發明化合物可與第二種藥劑一起調配成相同劑型。含有本發明化合物與第二種藥劑之劑型之實例為片劑或膠囊。

當用於治療嚴重或慢性呼吸道感染時，本發明化合物可單獨使用或併用經由吸入投予之第二種抗細菌劑。在吸入之情況中，較佳之第二種抗細菌劑係選自包括托伯拉黴素(tobramycin)、間他黴素(gentamicin)、阿姿瑞那(aztreonam)、西普弗薩辛(ciprofloxacin)、多粒菌素、黏菌素、可林黴素、阿濟黴素(azithromycin)及克拉利黴素(clarithromycin)。

醫藥組合物

本發明之醫藥組合物係包含治療上有效量之本發明化合物，與一或多種藥學上可接受之載劑一起調配。於本文中使用的"藥學上可接受之載劑"一詞，係意謂無毒性、惰性固體、半固體或液體填料、稀釋劑、包膠物質或任何型式之調配助劑。可充作藥學上可接受載劑之物質之一些實例係為糖類，譬如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，譬如玉米澱粉與馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，譬如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及纖維素醋酸酯；粉末狀西黃蓍樹膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，譬如可可豆脂與栓劑蠟類；油類，譬如花生油、棉籽油；紅花油；芝麻油；橄欖油；玉米油與大豆油；二醇類，譬如丙二醇；酯類，譬如油酸乙酯與月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，譬如氫氧化鎂與氫氧化鋁；海藻酸；不含熱原水；等滲鹽水；林格氏溶液；乙醇與磷酸鹽緩衝溶液，以及其他無毒性可相容潤滑劑，譬如月桂基硫酸鈉與硬脂酸鎂，以及著色劑、離型劑、塗覆劑，增甜、矯味及芳香劑，防腐劑與抗氧

化劑亦可存在於組合物中，根據配方設計師之判斷而定。本發明之醫藥組合物可以經口方式、直腸方式、非經腸方式、腦池內方式、陰道內方式、腹膜腔內方式、局部方式(如藉由粉末、軟膏或滴劑)、面頰方式投予人類及其他動物，或作成口腔或鼻噴霧劑，或液體氣溶膠或乾粉配方，以供吸入。

供口服投藥之液體劑型，包括藥學上可接受之乳化液、微乳化液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除了活性化合物以外，液體劑型可含有常用於此項技藝中之惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、促溶劑及乳化劑，譬如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、醋酸乙酯、苶醇、苯甲酸苶酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油類(特別是棉籽、落花生、玉米、胚芽、橄欖、蓖麻及芝麻油類)、甘油、四氫呋喃甲醇、聚乙二醇及花楸聚糖之脂肪酸酯類，以及其混合物。除了惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包含佐劑，譬如潤濕劑、乳化與懸浮劑，增甜、矯味及芳香劑。

可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液，可根據已知技藝，使用適當分散或潤濕劑與懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為無菌可注射溶液、懸浮液或乳化液，在無毒性非經腸上可接受之稀釋劑或溶劑中，例如在1,3-丁二醇中作成溶液。其中可採用之可接受媒劑與溶劑，係為水、U.S.P.林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，習用上係採用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮媒質。對此項目的而言，任何溫和之不揮發油均可採用，包括合成單-或二-酸甘油酯。

此外，脂肪酸類，譬如油酸，係使用於可注射劑之製備上。

可注射配方可經滅菌，例如藉由過濾經過留住細菌之濾器，或藉由摻入滅菌劑於無菌固體組合物之形式中，其可在使用之前，被溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射媒質中。

為延長藥物之作用，一般經常期望減緩藥物自皮下或肌內注射之

吸收。這可利用具有不良水溶解度之結晶性或非晶質物質之液體懸浮液達成。於是，藥物之吸收速率係依其溶解速率而定，其依次可依晶體大小與結晶形式而定。或者，以非經腸方式投予之藥物形式之延遲吸收，可經由使該藥物溶解或懸浮於油媒劑中而達成。可注射積貯形式係經由形成藥物在生物可降解聚合體譬如聚內交酯-聚乙交酯中之微膠囊基質而製成。依藥物對聚合體之比例與所採用特定聚合體之性質而定，藥物釋出之速率可加以控制。其他生物可降解聚合體之實例包括聚(原酸酯類)與聚(酞類)。積貯可注射配方亦可經由使藥物捕獲在可與身體組織相容之微脂粒或微乳化液中而製成。

供直腸或陰道投藥之組合物較佳為栓劑，其可經由將本發明化合物與適當無刺激性賦形劑或載劑混合而製成，譬如可可豆脂、聚乙二醇或栓劑蠟，其在環境溫度下為固體，但於體溫下為液體，因此會在直腸或陰道腔穴中熔解，並釋出活性化合物。

供口服投藥之固體劑型，包括膠囊、片劑、丸劑、粉末及顆粒。在此種固體劑型中，係將活性化合物混合至少一種惰性、藥學上可接受之賦形劑或載劑，譬如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或a)填料或增量劑，譬如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸，b)黏合劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烷基四氫吡咯酮、蔗糖及阿拉伯膠，c)保濕劑，譬如甘油，d)崩解劑，譬如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉，e)溶解阻滯劑，譬如石蠟，f)吸收加速劑，譬如四級銨化合物，g)潤濕劑，例如乙醯基醇與單硬脂酸甘油酯，h)吸收劑，譬如高嶺土與膨土，及i)潤滑劑，譬如滑石、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、片劑及丸劑之情況中，此劑型亦可包含緩衝劑。

類似型式之固體組合物亦可在軟與硬充填明膠膠囊中被採用作為填料，使用賦形劑，譬如乳糖或牛奶糖，以及高分子量聚乙二醇等。

片劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可被製成具有塗層與殼層，譬如腸溶性塗層及醫藥調配技藝上所習知之其他塗層。其可視情況含有遮光劑，且亦可為一種組合物，其僅會或優先地在腸道之某一部份中釋出活性成份，視情況以延遲方式。可使用之包埋組合物之實例包括聚合體物質與蠟類。

類似型式之固體組合物亦可在軟與硬充填明膠膠囊中被採用作為填料，使用賦形劑，譬如乳糖或牛奶糖，以及高分子量聚乙二醇等。

活性化合物亦可呈微包覆形式，具有一或多種如上述之賦形劑。片劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可被製成具有塗層與殼層，譬如腸溶性塗層、釋出控制塗層及醫藥調配技藝上所習知之其他塗層。在此種固體劑型中，可將活性化合物與至少一種惰性稀釋劑混合，譬如蔗糖、乳糖或澱粉。此種劑型亦可如同正常實施一般，包含惰性稀釋劑以外之其他物質，例如製藥片用潤滑劑及其他製藥片用助劑，譬如硬脂酸鎂與微晶性纖維素。在膠囊、片劑及丸劑之情況中，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有遮光劑，且亦可為一種組合物，其僅會或優先地在腸道之某一部份中釋出活性成份，視情況以延遲方式。可使用之包埋組合物之實例包括聚合體物質與蠟類。

供本發明化合物之局部或經皮投藥之劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、粉末、溶液、噴霧劑、吸藥或貼藥。活性成份係於無菌條件下，與藥學上可接受之載劑，及任何需要之防腐劑或可能需要之緩衝劑混合。眼用配方、滴耳液等亦意欲被涵蓋在本發明之範圍內。

軟膏、糊劑、乳膏及凝膠，除了本發明之活性化合物以外，可含有賦形劑，譬如動物與植物脂肪類、油類、蠟類、石蠟、澱粉、西黃蓍樹膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨土、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成液體氣溶膠或可吸入乾粉，以供傳輸。液體氣溶膠配方可主要被霧化成可被傳輸至末端與呼吸道細枝氣管之粒子大小，其中細菌係留在患有枝氣管感染之病患中，譬如慢性枝氣管炎與肺炎。病原菌係通常存在於整個氣道中，下降至枝氣管、細枝氣管及肺臟主質，特別是在末端與呼吸道細枝氣管中。在感染惡化期間，細菌亦可存在於肺泡中。液體氣溶膠與可吸入乾粉配方較佳係在整個枝氣管內樹傳輸至末端細枝氣管，而最後至主質組織。

本發明之氣溶膠化配方可使用氣溶膠形成裝置傳輸，譬如噴射頭、振動多孔板或超音波噴霧器，較佳係經選擇以允許形成具有質量中間平均直徑主要在1至5微米間之氣溶膠粒子。再者，此配方較佳係具有平衡體積滲莫濃度離子強度與氯化物濃度，及能夠將有效劑量之本發明化合物傳輸至感染位置之最小可氣溶膠化體積。此外，經氣溶膠化之配方較佳係不會負面地損害氣道之功能性，且不會造成不期望之副作用。

適用於本發明氣溶膠配方投藥之氣溶膠化裝置，包括例如噴射頭、振動多孔板、超音波霧化罐及供給能量之乾粉吸入器，其能夠使本發明之配方霧化成主要在1-5微米大小範圍內之氣溶膠粒子大小。在本申請案中，主要係意謂至少70%，但較佳為大於90%之所有經產生之氣溶膠粒子係在1-5微米範圍內。噴射霧化罐係藉由空氣壓力發生作用，以使液體溶液破碎成氣溶膠液滴。振動多孔板霧化罐係利用經由快速地振動多孔板所產生之音波真空而發生作用，以擠壓溶劑液滴經過多孔板。超音波噴霧器係藉由會剪切液體成為小氣溶膠液滴之壓電晶體發生作用。多種適當裝置係可取得，包括例如AeroNeb與AeroDose振動多孔板霧化罐(AeroGen公司, Sunnyvale, Calif.)、Sidestream 7霧化罐(Medic-Aid公司, West Sussex, England)、Pari LC7與Pari LC Star7噴射霧化罐(Pari呼吸設備公司, Richmond, Va.)及Aerosonic (DeVilbiss

Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany) 與 UltraAire7 (Omron保健公司, Vernon Hills, Ill.)超音波霧化罐。

本發明化合物亦可被調配成局部粉末與噴霧劑以供使用，其除了本發明化合物以外，可含有賦形劑，譬如乳糖、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，譬如氯氟烴類。

經皮貼藥具有提供化合物之受控傳輸至身體之附加優點。此種劑型可經由使化合物溶解或分配於適當媒質中而製成。吸收增強劑亦可用以增加化合物越過皮膚之通量。此速率可藉由無論是提供速率控制薄膜，或經由使化合物分散於聚合體基質或凝膠中而加以控制。

根據本發明之治療方法，細菌感染係在病患譬如人類或低等哺乳動物中被治療或預防，其方式是對該病患投予治療上有效量之本發明化合物，以此種量且歷經譬如為達成所要結果所必須之時間。所謂本發明化合物之"治療上有效量"係意指足量之化合物，以在可應用於任何醫療處理之合理利益/風險比之下治療細菌感染。但是，應明瞭的是，本發明化合物與組合物之總每日用量，將由負責醫師在安全可靠醫學判斷之範圍內決定。對任何特定病患之特定治療上有效劑量程度係依多種因素而定，包括被治療之病症與病症之嚴重性；所採用特定化合物之活性；所採用之特定組合物；病患之年齡、體重、一般健康狀態、性別及飲食；所採用特定化合物之投藥時間、投藥途徑及排泄速率；治療之延續時間；與所採用之特定化合物合併或同時使用之藥物；及在醫學技藝上習知之類似因素。

以單一或分離劑量被投予人類或其他哺乳動物之本發明化合物之總日服劑量，可為例如0.01至50毫克/公斤體重，或更通常為0.1至25毫克/公斤體重之量。單一劑量組合物可含有其約數之量，以構成該日服劑量。一般而言，根據本發明之治療服用法，係包括對需要此種治

療之病患，每天以單一或多劑量投予約10毫克至約2000毫克之本發明化合物。

調配之方法係為此項技藝中所習知，且係揭示於例如Remington：製藥科學與實務，Mack出版公司，Easton, Pa., 第19版 (1995)中。供使用於本發明中之醫藥組合物可呈無菌、非熱原液體溶液或懸浮液、經塗覆膠囊、栓劑、凍乾粉末、經皮貼藥形式，或其他此項技藝中已知之形式。

於本申請案中使用之"套件"係包括一種用於容納醫藥組合物之容器，且亦可包括分隔容器，譬如分隔瓶或分隔箔袋。此容器可呈任何習用形狀或形式，如此項技藝中所已知者，其係由藥學上可接受之材料所製成，例如紙或硬紙板箱、玻璃或塑膠瓶或廣口瓶、可再密封袋(例如，為容納"再充填"之片劑，以安置至不同容器中)，或具有個別劑量之氣泡包裝，根據治療時間表，壓出該包裝。所採用之容器可依所涉及之正確劑型而定，例如習用硬紙板箱通常不會用以容納液體懸浮液。可行的是超過一個容器可一起使用於單一包裝中，以銷售單一劑型。例如，片劑可被包含在瓶子中，其係依次被包含在箱子中。

此種套件之一種實例係為所謂之氣泡包裝。氣泡包裝係為包裝工業上所習知，且正被廣泛地使用於包裝醫藥單位劑型(片劑、膠囊等)。氣泡包裝一般包含一片相對較硬挺材料，以較佳透明之塑膠材料箔覆蓋。於包裝過程期間，凹陷係於塑膠箔中形成。此凹陷具有欲被包裝之個別片劑或膠囊之大小與形狀，或可具有順應欲被包裝之多個片劑及/或膠囊之大小與形狀。接著，據此將片劑或膠囊放置在凹陷中，並將相對較硬挺材料之薄片對著塑膠箔，在與其中形成凹陷之方向相反之箔表面處密封。因此，片劑或膠囊係按需要而定，個別地密封或共同地密封於塑膠箔與薄片間之凹陷中。薄片之強度較佳係致使片劑或膠囊可自氣泡包裝移除，其方式是以手動方式施加壓力於凹陷上，而

其中開口係於薄片上，在凹陷之位置處形成。然後，片劑或膠囊可經由該開口移除。

一般可能期望提供書寫之記憶輔助，其中書寫之記憶輔助係為含有供醫師、藥師或其他保健提供者或病患用之資訊及/或說明書之類型，例如，呈數目形式緊接於片劑或膠囊之後，而其中數目係與如此指定之片劑或膠囊應被攝食之服用法之天數相應，或含有相同類型資訊之卡片。此種記憶輔助之另一實例係為被印刷於卡片上之日曆，例如按下述"第一週，週一、週二"...等...，"第二週，週一、週二..."等。記憶輔助之其他變型將可容易地明瞭。"日服劑量"可為在一既定日欲被服用之單一片劑或膠囊或數個片劑或膠囊。當套件含有個別組合物時，套件之一或多種組合物之日服劑量可包含一個片劑或膠囊，然而套件之另外一或多種組合物之日服劑量可包含數個片劑或膠囊。

套件之另一項特殊具體實施例係為分配器，其係經設計以分配日服劑量，一次一份，依其所意欲用途之順序。分配器較佳係裝有記憶輔助，以致能夠進一步幫助順應服用法。此種記憶輔助之一項實例為機械計數器，其會顯示已被分配之日服劑量之數目。此種記憶輔助之另一項實例為以電池組為動力之微晶片記憶，與液晶示值讀數或可聽見提醒信號結合，其例如會讀出已被服用之上一日服劑量之日期及/或提醒吾人何時要服用下一劑量。

本發明之套件，除了LpxC抑制劑以外，亦可包含一或多種其他醫藥活性化合物。其他化合物較佳為另一種LpxC抑制劑，或可用於細菌感染之另一種化合物。該其他化合物可以如LpxC抑制劑之相同劑型或以不同劑型投予。同樣地，該其他化合物可在與LpxC抑制劑相同時間下，或在不同時間下投藥。

本發明化合物之組合物亦可與類似效用範圍之其他已知抗細菌劑合併使用，以(1)增效地加強治療被此化合物之效用範圍所涵蓋之嚴

重革蘭陰性感染，或(2)在其中涉嫌多種生物體之嚴重感染中增加涵蓋範圍，其中除了此化合物之外，可能需要不同效用範圍之另一種藥劑。可能之藥劑包括胺基糖苷類、青黴素類、頭孢菌素類、氟基喹啉酮類、大環內酯類、糖肽類、脂肽類及喹唑啉酮類之成員。治療可涉及投予具有兩種活性劑之組合物，或投予本發明化合物，接著或在此之前先進行投予另一種活性抗細菌劑。

特徵鑒定與純化方法

關於下文實例，本發明之化合物其特徵為藉由高性能液相層析法(HPLC)，使用具有2690分離模組(Milford, Mass)之 Waters Millenium層析系統作特徵鑒定。分析管柱為Alltima C-18逆相，4.6x250毫米，得自Alltech (Deerfield, Ill.)。使用梯度溶離，典型上以5%乙腈/95%水開始，並進展至100%乙腈，歷經40分鐘期間。所有溶劑均含有0.1%三氟醋酸(TFA)。化合物係在無論是220或254毫微米下，藉由紫外光(UV)吸收偵測。HPLC溶劑係得自Burdick與Jackson (Muskegan, Mich.)或Fisher科學(Pittsburgh, Pa)。於一些情況中，純度係藉由薄層層析法(TLC)，使用玻璃或塑膠背襯之矽膠板評估，譬如Baker-FLex矽膠1B2-F可撓性薄片。TLC結果係容易地於紫外光下，或藉由採用習知碘蒸氣及其他各種染色技術，以目視方式偵測。

質譜分析係於兩種LCMS儀器之一上進行：Waters系統(Alliance HT HPLC與Micromass ZQ質譜儀；管柱：Eclipse XDB-C18，2.1 x 50毫米；溶劑系統：在具有0.05% TFA之水中之5-95% (或35-95%或65-95%或95-95%)乙腈；流率0.8毫升/分鐘；分子量範圍500-1500；圓錐體電壓20V；柱溫40℃)，或Hewlett Packard系統(系列1100 HPLC；管柱：Eclipse XDB-C18，2.1 x 50毫米；溶劑系統：在具有0.05% TFA之水中之1-95%乙腈；流率0.4毫升/分鐘；分子量範圍150-850；圓錐體電壓50V；柱溫30℃)。所有質量均以質子化母離子作報告。

GCMS分析係於Hewlett Packard儀器(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微升；最初柱溫：50℃；最後柱溫：250℃；爬升時間：20分鐘；氣體流率：1毫升/分鐘；管柱：5%苯基甲基矽氧烷，型號#HP 190915-443，尺寸：30.0m x 25mx 0.25m)上進行。

核磁共振(NMR)分析係以Varian 300 MHz NMR (Palo Alto, Calif)進行。光譜參考物為無論是TMS，或溶劑之已知化學位移。一些化合物試樣係在高溫(例如，75℃)下操作，以促進增加之試樣溶解度。

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

熔點係於實驗室裝置Mel-Temp設置(Holliston, Mass)上測定。

製備分離係使用急驟式40層析系統與KP-Sil，60A (Biotage, Charlottesville, Va.)或藉急驟式管柱層析，使用矽膠(230-400網目)填充材料，或藉HPLC，使用C-18逆相管柱進行。急驟式40 Biotage系統與急驟式管柱層析所採用之典型溶劑為二氯甲烷、甲醇、醋酸乙酯、己烷、丙酮、羥基胺水溶液及三乙胺。逆相HPLC所採用之典型溶劑為不同濃度之具有0.1%三氟醋酸之乙腈與水。

本發明化合物可容易地使用本文中所述之方法或此項技藝中所習知之其他方法合成。例如，異羧胺類或具有極多種取代基之類似骨架之合成係被概括地回顧於Kline, T.等人，"綠膿假單胞菌脫乙酰酶LpxC之有效新穎活體外抑制劑" *J. Med. Chem.* **2002**, 45(14), 3112-29；美國專利5,925,659；Pirrung, M. C.等人，"關於自酯類製備胺基酸異羧胺酯之合宜程序" *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8084-8085；Nhu, K.等人，"異羧胺之新穎且有效固相合成" *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7088-7089；國際PCT公報案號WO 98/18754；Mellor, S. L.等人，"N-Fmoc-胺氧基-2-氯三苯甲基聚苯乙烯樹脂：用於合成異羧胺之簡

易固相操作法" *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3311-3314 ; Khan, S. I.等人, "用於合成核苷異脛胺酸之簡易且合宜固相程序" *Tetrahedron. Lett.* **1998**, 39, 8031-8034 ; Zhang, Y.等人, "新穎尿素為基礎之明膠酶抑制劑之設計、結合化學合成及活體外特徵鑒定" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2823-2826 ; Ito, Y.等人, "藉由錯合觸媒XXXI之合成反應, 雜環合成之新穎且多用途方法" *J. AmChem. Soc.* **1973**, 95, 4447-4448 ; Ito, Y.等人, "藉由錯合觸媒XXXV之合成反應" *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, "含有新陳代謝產物之天然生成線性稠合噻唑啉-噻唑 : (-)-二脫氫米拉巴唑(mirabazole) A之總體合成, 一種得自藍綠色藻類之細胞毒性植物鹼" *J. Chem. Soc. Perkin Trans* **1993**, 1, 1629-1636 ; Boyce, R. J.等人, "噻恩加唑(Thiangazole)之總體合成, 一種得自多囊菌屬之新穎天然生成之HIV-1抑制劑" *Tetrahedron* **1995**, 51, 7321- 7330 ; Galeotti, N.等人, "肽基醛類自噻唑啉之合成" *Tetrahedron. Lett.* **1997**, 38, 2459-2462 ; Charette, A. B.等人, "用於自二級與三級醯胺類合成噻唑啉之溫和的方法" *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 908-909 ; Bergeron, R. J.等人, "C-4立體化學與C-4'脛化作用對去鐵噻辛(Desferrithiocin)類似物之鐵清除效率與毒性之作用" *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2432-2440 ; Raman, P.等人, "經保護半胱胺酸N-醯胺類之鈦(IV)-所媒介協力去除保護-環脫水作用 : 含噻唑啉與噻唑之雜環之生物擬似合成" *Org. Lett.* **2000**, 2, 3289-3292 ; Fernandez, X.等人, "2-噻唑啉之新穎合成" *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3381-3384 ; 及 Wipf, P.等人, "C-噻唑啉之疏解作用 : 肽噻唑啉類之直接轉化成噻唑啉類之新穎選擇性方法" *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6395-6398, 其係併於本文供參考。

其他非異脛胺酸酯化合物或更一般性地銑結合基之合成係被回顧

於Pirrung, M. C.等人, "抗細菌劑標的UDP-(3-O-醯基)-N-乙醯葡萄糖胺脫乙醯酶(LpxC)之抑制：帶有各種不同金屬結合基之異嘔唑啉鋅醯胺酶抑制劑" *J. Med. Chem.* **2002**, 45(19), 4359-4370；Jackman, J. E.等人, "在革蘭陰性細菌中以脂質A生物合成為標的之抗細菌劑：各種不同UDP-3-O-(R-3-羥基肉豆蔻醯基)-N-乙醯葡萄糖胺脫乙醯酶藉由含有鋅結合主體之受質類似物之抑制" *J. Bio. Chem.* **2000**, 275(15), 11002-11009；Brooks, C. D. W.等人, "白三烯素生物合成與受體活化作用之調制劑" *J. Med. Chem.* **1996**, 39(14), 2629-2654；Jeng, A. Y.等人, "內肽轉化酶抑制劑" *現行醫藥設計* **1997**, 3(6), 597-614；Zask, A.等人, "間質金屬蛋白酶之抑制：結構為基礎之設計" *現行醫藥設計* **1996**, 2(6), 624-661；Skotnicki, J. S.等人, *藥物發現與發展之現行見解* **2003**, 6(5), 742-759。

前文可參考下述實例而更為明瞭，其係被提出以供說明，而非限制本發明概念之範圍。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

實例

下列為實例中所使用之縮寫：

AcOH： 醋酸

aq： 水溶液

ATP： 腺苷三磷酸

Boc： 第三-丁氧羰基

Boc-Thr(ONB)-OH 3-(R)-苄氧基-2-(S)-第三-丁氧羰基胺基丁酸

DAP或Dap： 二胺基丙酸酯

DCM :	4-(二氰基亞甲基)-2-甲基-6-(4-二甲胺基苯乙烯基)-4H-哌喃
DEAD :	偶氮二羧酸二乙酯
DIEA :	二異丙基乙胺
DME :	1,2-二甲氧基乙烷
DMF :	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO :	二甲亞砜
DPPA :	疊氮化二苯基磷醯
Et ₃ N :	三乙胺
EDC :	N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺
EDCI :	1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺
EtOAc :	醋酸乙酯
EtOH :	乙醇
Fmoc :	9-芴基甲氧羰基
Gly-OH :	甘胺酸
HATU :	六氟磷酸O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂
HBTU :	六氟磷酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎂
Hex :	己烷
HOBt :	丁醇
HOBT :	1-羥基苯并三唑
HPLC :	高壓液相層析法
IC ₅₀ 值 :	在經度量之活性上會造成50%降低之抑制劑濃度。
iPrOH :	異丙醇
LC/MS :	液相層析法/質量光譜法
LRMS :	低解析質量光譜法

MeOH :	甲醇
NaOMe :	甲醇鈉
nm :	毫微米
NMP :	N-甲基四氫吡咯酮
PPh ₃ :	三苯膦
RP-HPLC :	逆相高壓液相層析法
RT :	室溫
sat :	飽和
TEA :	三乙胺
TFA :	三氟醋酸
THF :	四氫呋喃
Thr :	蘇胺酸
TLC :	薄層層析法
Trt-Br :	溴化第三-丁烷

關於實例化合物之命名法係使用可得自先進化學發展公司之ACD命名版本5.07軟體(2001年11月14日)提供。此外，一些化合物係使用可得自CambridgeSoft公司之ChemDraw Ultra 9.0與ChemDraw Ultra 11.0軟體命名。一些化合物與起始物質係使用標準IUPAC命名法命名。

N-芳基蘇胺酸類似物之合成與異羧酸酯之形成

實例1

3-溴基-4-氟-N-{(1S,2R)-2-羥基-1-[(羥胺基)羰基]丙基}

苯甲醯胺(3)之合成

(2S,3R)-2-(3-溴基-4-氟-苯甲醯胺基)-3-羥基-丁酸甲酯(2)之製備

於0℃及N₂下，將二異丙基乙胺(6.8毫升，39.0毫莫耳)添加至3-溴基-4-氟苯甲酸(1) (2.152克，9.83毫莫耳)、L-蘇胺酸甲酯鹽酸鹽(1.968

克，11.6毫莫耳)、EDCI (2.218克，11.6毫莫耳)及HOBt (1.410克，10.4毫莫耳)在無水DMF (60毫升)中之經攪拌溶液內。將溶液在0℃下攪拌1小時，並在室溫下20小時。將溶液以EtOAc (300毫升)稀釋，且以1.0M HCl (2 x 80毫升)、飽和NaHCO₃ (2 x 80毫升)、H₂O (4 x 80毫升)洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得無色漿液，其係在靜置時固化，而得3.280克(100%) (2)，為白色固體，熔點73-74℃。MS (ES+) m/z 333.9 (C₁₂H₁₃BrFNO₄+H需要334.00)。

3-溴基-4-氟-N-{(1S,2R)-2-羥基-1-[(羥胺基)羰基]丙基}苯甲醯胺(3)之製備

於羥胺鹽酸鹽(66毫克，0.95毫莫耳)在無水MeOH (2.0毫升)中之溶液內，在0℃及N₂大氣下，添加甲醇鈉(25重量%，在MeOH中，360毫克，1.67毫莫耳)。立即形成沉澱物，並將混濁白色溶液在0℃下攪拌10分鐘。添加(2) (284毫克，0.850毫莫耳)在MeOH (2.0毫升)中之溶液，並將反應物在0℃下攪拌2小時。然後逐漸溫熱至室溫過夜(總計17小時)。添加1.0M HCl水溶液(10毫升)，且將溶液以4:1氯仿/異丙醇(4 x 20毫升)萃取。合併有機層，以Na₂SO₄脫水乾燥，及濃縮，而得粉紅色泡沫物。將粗製固體以乙醚(2 x 8毫升)研製，並在真空中乾燥，獲得(3)，為白色泡沫物：熔點152-153℃。Rf (10:1 CH₂Cl₂/MeOH於矽膠上)=0.53。

異羥肱酸酯之製備

實例2

4-苯甲醯基-N-{(1S,2R)-2-羥基-1-[(羥胺基)羰基]丙基}

苯甲醯胺(2)之合成

於羥胺鹽酸鹽(121毫克，1.74毫莫耳)在無水MeOH (2.0毫升)中之溶液內，在0℃及N₂大氣下，添加甲醇鈉(25重量%，在MeOH中，680毫克，3.14毫莫耳)。立即發現沉澱物，並將混濁白色溶液在0℃下攪拌10分鐘。添加(2S,3R)-3-羥基-2-{[4-(苯基羰基)苯基]羰基胺基}丁酸

甲酯(1) (534毫克, 1.56毫莫耳)在MeOH (3.0毫升)中之溶液, 並將反應物在0℃下攪拌3小時, 然後逐漸溫熱至環境溫度過夜(總計18小時)。添加0.5M HCl水溶液(20毫升), 且將溶液以5:1氯仿/異丙醇(4 x 40毫升)萃取。合併有機層, 以Na₂SO₄脫水乾燥, 及濃縮, 而得橘色泡沫物。藉矽膠層析純化(30:1 CH₂Cl₂/MeOH至15:1 CH₂Cl₂/MeOH之漸增溶離劑極性), 獲得228毫克(43%) (2)。

實例3

(2R,3R)-3-羥基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]羰基}四氫吡咯-

2-羰基異脛脂酸(3)之合成

((2R,3R)-3-羥基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]羰基}四氫吡咯-2-基)-N-(苯基甲氧基)羧醯胺(2)之製備

於(2R,3R)-3-羥基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]羰基}四氫吡咯-2-羧酸(1) (405毫克, 1.27毫莫耳)、苄基脛胺鹽酸鹽(243毫克, 1.52毫莫耳)、HATU (556毫克, 1.46毫莫耳)及HOBt (178毫克, 1.32毫莫耳)在DMF (10毫升)中之溶液內, 在0℃下, 添加二異丙基乙胺(710微升, 4.07毫莫耳), 並攪拌。一小時後, 移除冷卻浴, 並將反應混合物於環境溫度下攪拌18小時, 然後以EtOAc (200毫升)稀釋。將有機層以1.0M HCl (2 x 60毫升)、飽和NaHCO₃ (2 x 60毫升)及H₂O (5 x 60毫升)洗滌, 以MgSO₄脫水乾燥, 及濃縮, 而得493毫克(92%) (2), 無色油, 其係在靜置時慢慢地結晶。R_f (25:1 CH₂Cl₂/MeOH)=0.35.

(2R,3R)-3-羥基-1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]羰基}四氫吡咯-2-羰基異脛脂酸(3)之製備

於(2) (143毫克, 0.337毫莫耳)在EtOH (10毫升)中之溶液內, 添加20% Pd(OH)₂/C (50毫克)。將溶液以氫氣(約0.5升, 得自1升氣瓶)滌氣, 然後於H₂(氣瓶壓力)大氣下攪拌。一小時後, TLC分析未顯示起始物質。將溶液以EtOAc (10毫升)稀釋, 並經過矽藻土過濾, 以20:1

EtOAc/EtOH (50毫升)洗滌。使溶液濃縮，及在真空中乾燥，而得90毫克(80%) (3)，為膠黏性白色泡沫物：熔點 64-65 °C。R_f (10:1 CH₂Cl₂/MeOH)=0.29.

N-苄基蘇胺酸類似物藉由還原胺化作用之合成

實例4

(2S,3R-3-羥基-2-{[(4-苯基苯基)甲基]胺基}丁烷異脞胺酸

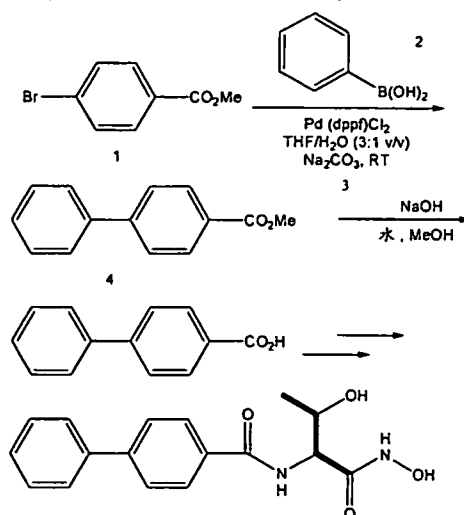
(3)之合成

將三乙胺(1.70毫升，12.1毫莫耳)添加至L-蘇胺酸甲酯鹽酸鹽(1.030克，6.07毫莫耳)與4-聯苯基羧醛(1) (1.104克，6.06毫莫耳)在THF (25毫升)中之經攪拌懸浮液內。20分鐘後，添加NaBH(OAc)₃(1.800克，8.49毫莫耳)，並將此懸浮液攪拌20小時。反應係藉TLC監測(50:1 DCM/MeOH，R_f=0.4)。以飽和NaHCO₃(50毫升)使反應混合物淬滅，以EtOAc (2 x 120毫升)萃取，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得黃色油。藉矽膠層析純化(150:1 DCM/MeOH)，獲得1.220克(67%產率，98%純) (2)，為淡黃色油。HPLC (260毫微米，34分鐘操作) 14.2分鐘；LRMS (ES⁺) m/z 299.9 (C₁₈H₂₁NO₃+H需要300.10).

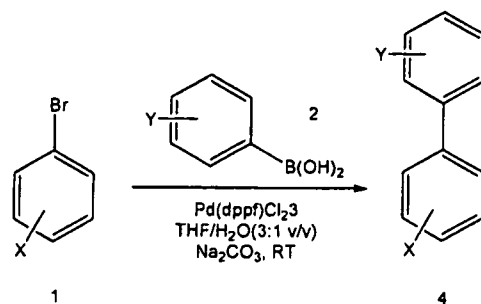
然後在0°C下，化合物(3)係藉由添加MeOH/NaOMe中之NH₂OH形成，溫熱至環境溫度，歷經數小時期間。LCMS MH⁺301.15.

關於製成苯基-苯甲酸與苯基-苯甲酸酯類之一般方法

(參閱下文實例5)



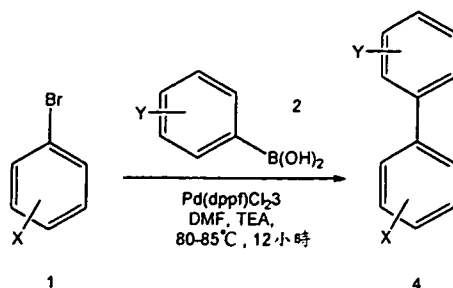
使用Pd(dppf)Cl₂-DCM觸媒與THF/H₂O混合物之Suzuki程序



試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
溴基芳環#1	~300	1	100毫克	~0.33
二羥基硼烷#2	—	1.2	~0.40	
Na ₂ CO ₃	105.99	3	104m	~0.99
Pd(dppf)Cl ₂	816.63	0.1-0.2	27-54毫克	~0.033-0.066
THF (3) (以氬噴射5分鐘)	0.75毫升			
水(1) (以氬噴射5分鐘)	0.25毫升			

將1當量芳基鹵化物(1)添加至THF中之1.2當量(2)與Pd(dppf)Cl₂內，接著添加水，並在室溫下攪拌8小時。於完成時(通常過夜)，將反應物以醋酸乙酯(5-10毫升)與水(1毫升)稀釋。分離有機層，且以NaHCO₃(2 x 3毫升)、水(1 x 3毫升)、鹽水(1 x 3毫升)洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在8毫升小玻瓶中濃縮。使殘留物溶於DMSO中，並注射於預備之HPLC逆相管柱上，而得>80%產率。

使用Pd(dppf)Cl₂-DCM觸媒與DMF溶劑之Suzuki程序



試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
溴基芳環#1	~500	1	20毫克	~0.04
二羥基硼烷#2	~200	2	~14毫克	~0.08
Pd(dppf)Cl ₂	816.63	0.25	10毫克	~0.01-0.02
TEA	101.19	5	28微升	~0.2
DMF (無水，及以氬噴射5分鐘)	0.5毫升			

將鹵基芳環(1)與二羥基硼烷(2)稱量出，並置於反應燒瓶中。將DMF以氬噴射5-10分鐘，接著添加TEA，並使反應物以氬稍微地起泡。以一份添加固體Pd(dppf)Cl₂觸媒。將小玻瓶以氬沖洗，緊密加蓋，及在~80°C下攪拌或振盪。在達到完成時(過夜)，過濾反應物，並注射於預備之HPLC逆相管柱上(80%產率)。

甲基DAP類似物之合成

實例5

3-(R)-胺基-2-(S)-[(4'-乙基-聯苯基-4-羰基)-胺基]-
丁基-異羥胺酸(8)

N-三苯甲基別-蘇胺酸甲酯(2)之製備

*關於類似程序參閱：Righi, P.,等人, *B. Organic Letters* **2002**, 4(4), 497-500.

於室溫及N₂下，將三苯甲基溴(3.2克，10.0毫莫耳)在CHCl₃ (40毫升)中之溶液逐滴添加至別-蘇胺酸甲酯HCl鹽(1) (2.0克，12.0毫莫耳)與DIEA (5.2毫升，30.0毫莫耳)在CHCl₃(60毫升)中之經攪拌溶液內。可藉TLC追蹤反應，以EtOAc/己烷(40:60) (R_f=0.3)溶離，於攪拌12小時後，使反應物濃縮成褐色油。將粗產物以EtOAc (170毫升)稀釋，並以0.2N檸檬酸(2 x 50毫升)、水(2 x 50毫升)、鹽水(50毫升)洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及在減壓下濃縮，而產生3.73克(85%產率，95%

純) (2), 為黃色固體。HPLC (220毫微米, 41分鐘操作) 30.90分鐘; HPLC (220毫微米, 17分鐘操作) 14.86分鐘; LCMS: LC(214毫微米) 3.06分鐘, MS (ES+) m/z 376.2 ($C_{24}H_{25}NO_3 + H$ 需要376.18).

3-(R)-疊氨基-2-(S)-(三苯甲基-胺基)-丁酸甲酯(3)之製備

*關於類似程序參閱: Matsuda, A., 等人, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 999-1002.

於0°C及N₂下, 將純DEAD (2.9毫升, 17.8毫莫耳)在THF (5毫升)中之溶液慢慢逐滴添加至第三-別-蘇胺酸甲酯(2) (4.1克, 10.9毫莫耳)與PPh₃(2.9克, 10.9毫莫耳)在THF (40毫升)中之經攪拌溶液內。3分鐘後, 於0°C下, 將DPPA (6.4毫升, 29.7毫莫耳)在THF (5毫升)中之溶液添加至橘黃色反應溶液中。1小時後, 使反應物溫熱至室溫。40小時後, 藉TLC (己烷/DCM/EtOAc (64:20:16) ($R_f=0.6$))與LCMS, 反應已達到完成。濃縮黃色溶液, 而得18克粗製物質, 使其藉管柱層析純化, 以己烷/EtOAc (88:12)溶離, 於蒸發後, 獲得3.5克70%純產物。使產物藉管柱層析再一次純化(於反應期間, 藉由排除以移除三苯甲醇, 且巴豆基副產物形成), 以己烷/DCM/EtOAc (76:20:4)溶離, 於濃縮後, 獲得1.65克(38%產率) (3), 為淡黃色油, 及在真空中乾燥。應注意的是, 當曝露至TFA時, 三苯甲基保護基係水解, 同時操作試樣於HPLC上。

或者, 反應可在無水DCM中進行。按照上述程序, 使用DCM (100毫升)中之5.44克(14.5毫莫耳)第三-別-蘇胺酸甲酯(2)與PPh₃(3.8克, 14.5毫莫耳)反應, 將DCM (5毫升)中之純DEAD (3.4毫升, 21.8毫莫耳)與DCM (10毫升)中之DPPA (6.3毫升, 24.0毫莫耳)合併。3天後, 反應並未藉TLC與LCMS進一步發展。在相同處理後, 獲得2.97克產物, 51%產率。

HPLC (220毫微米, 41分鐘操作) 40.5分鐘; HPLC (220毫微米, 17分鐘操作) 16.32分鐘; LCMS: LC(214毫微米) 3.7分鐘, MS (ES+) m/z

401.2 ($C_{24}H_{25}N_3O_2 + H$ 需要 401.15).

2-(S)-胺基-3-(R)-疊氮基-丁酸甲酯HCl鹽(4)之製備

於室溫下，使第三-疊氮基-Thr-OMe (3) (4.8克，12.0毫莫耳)之溶液溶於95% TFA/DCM溶液(60毫升)中，並攪拌。2.5小時後，藉LCMS，反應已完成。將鮮明黃色溶液以0.5N HCl水溶液(300毫升)稀釋。以DCM (2 x 30毫升)萃取水層，然後凍乾至乾涸。使白色固體溶於AcCN/水(50:50) (100毫升)中，及再一次凍乾至乾涸，以產生調和之粉末，且儘可能移除更多TFA。獲得疊氮基-Thr產物(4)，2.26克(97%產率，95%純)白色固體，為HCl鹽。HPLC (220毫微米，41分鐘操作) 7.91分鐘；HPLC (220毫微米，17分鐘操作) 3.36分鐘；LCMS：LC(214毫微米) 0.48分鐘，MS (ES+) m/z 159.3 ($C_5H_{10}N_4O_2 + H$ 需要 159.08).

3-(R)-疊氮基-2-(S)-[(4'-乙基-聯苯基-4-羧基)-胺基]-丁酸甲酯(6)之製備

於室溫及 N_2 下，將EDC.HCl (249毫克，1.3毫莫耳)添加至疊氮基-Thr-OMe.HCl (4) (195毫克，1.0毫莫耳)、HOBt (158毫克，1.0毫莫耳)、4'-乙基-聯苯基-4-羧酸(5) (226毫克，1.0毫莫耳)及DIEA (0.44毫升，2.5毫莫耳)在DCM (10毫升)中之經攪拌無色溶液內。24小時後，藉TLC (己烷/EtOAc (60:40) ($R_f=0.3$))與LCMS，反應已達到完成，使反應物在減壓下蒸發成褐色焦油。使粗產物溶於EtOAc (100毫升)中，並以0.2N HCl水溶液(2 x 50毫升)、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(50毫升)、鹽水(50毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在減壓下濃縮，而產生粗製褐色固體。使粗製物質藉管柱層析進一步純化，以己烷/EtOAc (70:30)溶離，於真空中蒸發及乾燥後，獲得245毫克(67%產率)純產物(6)。HPLC (220毫微米，41分鐘操作) 33.87分鐘；HPLC (220毫微米，17分鐘操作) 15.61分鐘；LCMS：LC(214毫微米) 3.25分鐘，MS (ES+) m/z 367.2 ($C_{20}H_{22}N_4O_3 + H$ 需要

367.17).

3-(R)-胺基-2-(S)-[(4'-乙基-聯苯基-4-羰基)-胺基]-丁酸甲酯(7)之製備

聯苯基疊氮基-Thr甲酯(6) (244毫克, 0.67毫莫耳)在MeOH (10毫升)中之溶液係藉由音振製成, 直到乳白色沉澱物變得澄清為止。使氮起泡經過反應溶液, 歷經30秒後, 以一份添加10% Pd/C。將反應物於氮氣及室溫下攪拌。將反應物曝露至抽氣管真空, 以移除氮, 然後於氣瓶壓力(~1大氣壓)下打開氮氣。將反應物攪拌3小時, 此時將氮交換氫。經過矽藻土墊過濾反應物, 以移除鈀。將矽藻土墊以MeOH (30毫升)洗滌。使合併之MeOH離份在減壓下蒸發, 並在真空中乾燥, 獲得225毫克(99%產率)純產物(7), 為白色固體。HPLC (220毫微米, 17分鐘操作) 10.79分鐘; LCMS: LC(214毫微米) 2.21分鐘, MS (ES+) m/z 341.2 (C₂₀H₂₄N₂O₂+H需要341.18)。

3-(R)-胺基-2-(S)-[(4'-乙基-聯苯基-4-羰基)-胺基]-丁基-異脛肼酸(8)之製備

於聯苯基-胺基-Thr甲酯(7) (225毫克, 0.6毫莫耳)與脛胺HCl鹽(460毫克, 6.6毫莫耳)在MeOH (7毫升)與DCM (5毫升)中之經攪拌懸浮液內, 以一份添加新固體NaOMe粉末(430毫克, 7.92毫莫耳)。於室溫及氮氣下攪拌2分鐘後, 在經潤濕pH紙上之反應物pH值為大約7-8。此懸浮液已從較大粒子之白色固體改變成細分乳白色調合物。在添加少量部份之NaOMe (50-100毫克)後, 確認反應物之pH值, 且使反應達成平衡, 歷經2分鐘。在添加最後部份之NaOMe (總計250毫克)後, 反應物之pH值抵達安定之11-12。反應係在pH 11下起始, 並迅速地進行。30分鐘後, 當藉LCMS測定時, 反應達到85%完成, 並將反應物置於-10℃浴液中。於微細濾紙上, 在布氏漏斗上過濾冷混合物。將白色殘留物以MeOH (15毫升)洗滌。收集有機離份, 及在減壓下濃縮, 而得粗產物(750毫克)。使粗產物(只有一份150毫克)溶於DMSO (1毫升)、

AcCN (100微升)及水(100微升)中，通過鐵弗龍注射濾器，並將透明濾液注射於預備之HPLC上。純化係使用20 x 50毫米Ultras 120 C18管柱，操作22毫升/分鐘2%梯度液(AcCN/水，0.1% TFA)，歷經16分鐘。使經純化之溶離份凍乾至乾涸。使作為TFA鹽之產物溶於AcCN/水(50:50) (5毫升)、1N HCl水溶液(1當量)中，及再一次凍乾，獲得11.5毫克(8)，為白色粉末，為HCl鹽(23%產率)。HPLC (220毫微米，41分鐘操作) 19.31分鐘；HPLC (220毫微米，17分鐘操作) 9.39分鐘；LCMS: LC(214毫微米) 1.98分鐘, MS (ES+) m/z 342.2 ($C_{19}H_{23}N_3O_3 + H$ 需要342.17).

4'-苯甲醯胺聯苯基蘇胺酸異脛肱酸之合成

實例6

聯苯基-4,4'-二羧酸4'-[(3-Boc-胺基-丙基)-醯胺]4-(((2R)-羥基-(1S)-羥基胺甲醯基-丙基)-醯胺](6)

與

實例7

聯苯基-4,4'-二羧酸4'-[(3-胺基-丙基)-醯胺]4-(((2R)-羥基-(1S)-羥基胺甲醯基-丙基)-醯胺](7)

(2S,3R)-2-胺基-3-(苯基甲氧基)-N-(苯基甲氧基)丁醯胺(1)之合成

於苄基羥胺鹽酸鹽(8.310克，52.06毫莫耳)、Boc-Thr(ONB)-OH (14.01克，45.28毫莫耳)、EDCI (10.01克，52.21毫莫耳)及HOBt (6.90克，51.06毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (300毫升)中之懸浮液內，在0℃下，添加二異丙基乙胺(28.3毫升，162毫莫耳)，並攪拌。一小時後，移除冷卻浴，並將反應混合物於環境溫度下攪拌20小時，然後以 CH_2Cl_2 (300毫升)稀釋。將有機層以1.0M HCl (2 x 200毫升)、飽和 $NaHCO_3$ (2 x 200毫升)及鹽水(200毫升)洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，及濃縮，而得14.5克白色固體。將粗製固體以三氟醋酸(90毫升)在 CH_2Cl_2 (90毫升)中之溶液處理，並攪拌2.5小時。使反應混合物藉迴轉式蒸發而濃縮，接著以

CH₂Cl₂(600毫升)稀釋。將有機層以飽和NaHCO₃ (2 x 200毫升)洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，及濃縮，而得暗橘色油。藉矽膠層析純化(50:1 CH₂Cl₂/MeOH)，獲得(1) (8.9克)，為淡黃色油。R_f(50:1 CH₂Cl₂/MeOH 於矽膠上)=0.2.

(1S,2R)-4'-(2-苄氧基-1-苄氧基胺甲醯基-丙胺甲醯基)-聯苯基-4-羧酸(3)之製備

於4,4'-聯苯基二羧酸(2) (1.360克，5.61毫莫耳)在DMF (180毫升)中之懸浮液內，添加BOP (2.007克，4.54毫莫耳)與DIEA (1.7毫升，9.8毫莫耳)。添加(1) (944毫克，3.00毫莫耳)在DMF (20毫升)中之溶液，並將反應物攪拌18小時。以EtOAc (250毫升)稀釋溶液，且以1.0M HCl (500毫升)洗滌。將水層以EtOAc (250毫升)萃取，及合併有機層。將有機層以1.0M HCl (250毫升)洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，及濃縮，而得粗製黃色固體。藉矽膠層析純化(60:1 CH₂Cl₂/MeOH)，獲得210毫克(3) (13%產率)，為黃色固體。R_f=0.80 (10:1 CH₂Cl₂/MeOH)；LRMS (ES+) m/z 539.1 (C₃₂H₃₀N₂O₆+H需要539.22).

聯苯基-4,4'-二羧酸4'-[(3-(Boc)-胺基-丙基)醯胺]4-[((2R)-苄氧基-(1S)-苄氧基胺甲醯基-丙基)醯胺](5)之製備

於(3) (200毫克，0.371毫莫耳)、EDCI (78毫克，0.407毫莫耳)及HOBt (52毫克，0.385毫莫耳)在DMF (2毫升)中之溶液內，添加N-(3-胺基丙基)胺基甲酸第三-丁酯(4) (71毫克，0.407毫莫耳)與DIEA (180微升，1.0毫莫耳)。將反應混合物攪拌24小時，以EtOAc (150毫升)稀釋，以1.0M HCl (2 x 60毫升)、飽和NaHCO₃(2 x 60毫升)、H₂O (3 x 60毫升)洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，及濃縮，而得粗製白色固體。藉矽膠層析純化(25:1 CH₂Cl₂/MeOH)，獲得194毫克(75%產率) (5)，為白色固體。

R_f=0.15 (50:1 CH₂Cl₂/MeOH)；LRMS (ES+) m/z 695.2 (C₄₀H₄₆N₄O₇+ H

需要695.35).

聯苯基-4,4'-二羧酸4'-[(3-Boc-胺基-丙基)-醯胺]4-(((2R)-羥基-(1S)-羥基胺甲醯基-丙基)醯胺](6)之製備

於(5) (190毫克, 0.273毫莫耳)在THF (5毫升)與MeOH (3毫升)中之溶液內, 裝填Pd(OH)₂(20%/C, 20毫克, 0.04毫莫耳), 並於氫大氣(氣瓶壓力)下攪拌16小時。使粗製混合物經過矽藻土填充柱過濾, 以2:1 MeOH/THF (15毫升)溶離, 及濃縮, 而得橘色漿液。藉矽膠層析純化(5:1:1 THF/MeOH/CH₂Cl₂),

獲得110毫克(78%產率) (6), 為白色泡沫物, 熔點75-77°C。R_f=0.20 (10:1 CH₂Cl₂/MeOH); LRMS (ES+) m/z 515.4 (C₂₆H₃₄N₄O₇+ H需要515.26).

聯苯基-4,4'-二羧酸4'-[(3-胺基-丙基)-醯胺]4-(((2R)-羥基-(1S)-羥基胺甲醯基-丙基)醯胺](7)之製備

將含有(6) (80毫克, 0.155毫莫耳)之燒瓶以50% TFA/CH₂Cl₂ (6.0毫升)處理, 並攪拌2.5小時。使反應混合物藉迴轉式蒸發而濃縮, 獲得褐色漿液。藉RP-HPLC純化(C₁₈管柱, CH₃CN梯度液5-70%, 0.1% TFA, UV分析300毫微米, 36分鐘), 並凍乾已收集之溶離份, 獲得14毫克(21%產率) (7), 為白色固體。LRMS (ES+) m/z 415.3 (C₂₁H₂₆N₄O₅+H需要415.20); RP-HPLC (300毫微米, 36分鐘操作) 18.2分鐘

實例8

N-(2-(N-羥基胺甲醯基)(2S)-2-{[4-(4-乙基苯基)苯基]羰基胺基}

乙基)乙醯胺(4)之合成

3-乙醯胺基-2-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-丙酸(2)之製備

將THF (5毫升)中之醋酸酐(425微升)添加至Fmoc-DAP-H (1) (980毫克, 3.0毫莫耳)與吡啶(483微升, 6.0毫莫耳)在THF (15毫升)中之混濁混合物內, 並在室溫下攪拌。4小時後, 藉LCMS, 透明淡黃色溶液

已完全反應。在減壓下蒸發反應物。

使殘留物溶於EtOAc (150毫升)中，且以0.1M NaHSO₄(50毫升)、水(50毫升)、飽和鹽水(50毫升)洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，而得1.1克粗產物，為白色固體。使粗產物藉預備之HPLC純化，獲得0.99克(90%產率) (2)。

(2-乙醯胺基-1-羥基胺甲醯基-乙基)-胺甲羧酸9H-芴-9-基甲酯三苯甲基樹脂(3)之製備

製成(2) (980毫克，0.56毫莫耳)、HATU (0.146克，0.56毫莫耳)在NMP (1.7毫升)中之溶液。於振盪2分鐘後，在室溫下，將經活化之酸添加至經去除保護之H₂N-O-Trt樹脂(120毫克，0.113毫莫耳)中，並振盪。Fmoc基團自樹脂之去除保護係使用DMF中之20%六氫吡啶(4毫升)達成，歷經2小時兩次。使樹脂排乾，且以DMF (2 x 5毫升)與DCM (2 x 5毫升)洗滌。於振盪20小時後，使反應物排乾，並以DMF (2 x 5毫升)與DCM (2 x 5毫升)洗滌。使樹脂(3)乾燥，及以本身使用於下一反應。

N-(2-(N-羥基胺甲醯基)(2S)-2-{[4-(4-乙基苯基)苯基]羧基胺基}乙基)乙醯胺(4)之製備

將樹脂(3)以DMF中之20%六氫吡啶(4毫升)處理2小時兩次。使樹脂排乾，並以DMF (2 x 5毫升)與DCM (2 x 5毫升)洗滌。使樹脂在真空中乾燥。製成4'-乙基-聯苯基-4-羧酸(91毫克，0.4毫莫耳)、HATU (152克，0.4毫莫耳)在NMP (1.0毫升)中之溶液。於振盪2分鐘後，在室溫下，將經活化之酸添加至經去除保護之H-DAP(Ac)-Trt樹脂(120毫克，0.113毫莫耳)中，並振盪。於振盪18小時後，使反應物排乾，且以DMF (2 x 5毫升)與DCM (2 x 5毫升)洗滌。使樹脂在真空中乾燥。產物係經過以TFA (500微升)、DCM (500微升)及水(50微升)之溶液處理25分鐘，而自樹脂分裂。過濾樹脂，並以新DCM (2毫升)洗滌。使合併之TFA與DCM

離份在減壓下蒸發。將殘留物以CH₃CN/水(1:1) (10毫升)稀釋，及凍乾。使粗產物藉預備之HPLC純化。使粗產物溶於DMSO (1毫升)中，通過鐵弗龍注射濾器，並將透明濾液注射於預備之HPLC上。純化係使用20 x 50毫米Ultron 120 C18管柱，操作22毫升/分鐘2%梯度液(AcCN/水，0.1% TFA)，歷經16分鐘。使經純化之溶離份凍乾至乾涸。使固體殘留物自CH₃CN/水(1:1) (5毫升)再一次凍乾，獲得8.6毫克純產物(4) (~21%產率)。

實例9

4'-乙基-聯苯基-4-羧酸(1-羥基胺甲醯基-2-甲烷磺醯基胺基-乙基)-醯胺(3)之合成

4'-乙基-聯苯基-4-羧酸(2-胺基-1-羥基胺甲醯基-乙基)-醯胺三苯甲基樹脂(2)之製備

於室溫及氬氣下，將Pd(PPh₃)₄(438毫克，0.35毫莫耳)添加至含有DCM (11毫升)中之聯苯基-DAP(Alloc)-Trt樹脂(1) (500毫克，0.35毫莫耳)、二甲基巴比妥酸(600毫克，3.5毫莫耳)及PPh₃(438毫克，0.35毫莫耳)之小玻璃瓶內。將混合物以氬噴射，並振盪16小時。使鮮明黃色混合物排乾，並以DMF (8 x 10毫升)與DCM (8 x 10)洗滌。使樹脂在真空中乾燥，獲得經去除保護之DAP樹脂(2)。

4'-乙基-聯苯基-4-羧酸(1-羥基胺甲醯基-2-甲烷磺醯基胺基-乙基)-醯胺(3)之製備

將氯化甲烷磺醯(85微升，1.1毫莫耳)添加至經去除保護之DAP樹脂(2) (160毫克，0.11毫莫耳)與二甲基吡啶(190微升，1.6毫莫耳)在DCM (1.5毫升)中之混合物內。於振盪16小時後，使混合物排乾，並以DMF (10 x 2毫升)與DCM (5 x 2毫升)洗滌。產物係經過以TFA/水(4:1) (1.5毫升)處理，而自樹脂分裂。於振盪45分鐘後，將TFA溶液藉過濾自樹脂收集，並將樹脂以TFA (1毫升)與TFA/水(1:1) (10毫升)洗滌。使合併

之TFA離份在減壓下濃縮成紅褐色固體。使藉LCMS確認之產物藉預備之HPLC純化，使用20 x 50毫米Ultron 120 C18管柱，操作22毫升/分鐘4%梯度液(AcCN/水，0.1% TFA)，歷經16分鐘。使經純化之溶離份凍乾至乾涸。使固體殘留物自CH₃CN/水(1:1) (5毫升)再一次凍乾，獲得4毫克純產物，為白色固體(3) (~9%產率)。

實例10

4'-乙基-聯苯基-4-羧酸[2-(3,3-二甲基-脲基)-1-羥基胺甲醯基-乙基]-醯胺(3)之合成(接續自上述實例9之(2))

將二甲基氯化胺甲醯(103毫克，0.96毫莫耳)添加至經去除保護之DAP樹脂(2) (125毫克，0.096毫莫耳)與二甲基吡啶(225微升，1.92毫莫耳)在DCM (1.5毫升)中之混合物內。在室溫下振盪5小時後，使混合物排乾，並以DCM (5 x 2毫升)、

DMF (5 x 2毫升)及DCM (5 x 2毫升)洗滌。產物係經過以TFA/水(4:1) (1.5毫升)處理，而自樹脂分裂。於振盪45分鐘後，將TFA溶液藉過濾自樹脂收集，並將樹脂以TFA/水(1:1) (2毫升)洗滌。使合併之TFA離份在減壓下濃縮成紅褐色固體。使藉LCMS確認之產物藉預備之HPLC純化，使用20 x 50毫米Ultron 120 C18管柱，操作22毫升/分鐘4%梯度液(AcCN/水，0.1% TFA)，歷經16分鐘。使經純化之溶離份凍乾至乾涸。使固體殘留物自CH₃CN/水(1:1) (5毫升)再一次凍乾，獲得5毫克純產物，為白色固體(3) (~13%產率)。

實例11

4'-乙基-聯苯基-4-羧酸[2-(2-胺基-乙胺基)-1-羥基胺甲醯基-乙基]-醯胺(2)之合成

於4毫升小玻瓶中，將NaBH₃CN (3.1毫克，0.05毫莫耳)、接著醋酸(6微升，1.0毫莫耳)連續添加至聯苯基-DAP-異羥肱酸酯(1) (20毫克，0.096毫莫耳)與Boc-胺基-乙醛(6.4毫克，0.4毫莫耳)在MeOH (1.5

毫升)中之經攪拌懸浮液內。藉LCMS追蹤反應。於攪拌12小時後，混濁反應物僅50%已完成。使反應物在減壓下濃縮成濃稠漿液，使其溶於DMSO中。使產物藉預備之HPLC純化，使用20 x 50毫米Ultras 120 C18管柱，

操作22毫升/分鐘3%梯度液(AcCN/水，0.1% TFA)，歷經16分鐘。使經純化之溶離份凍乾至乾涸。使已乾燥之粉末溶於CH₃CN/水(1:1) (1毫升)與1M HCl (700微升)中。於50℃下加熱75分鐘後，使反應混合物再一次凍乾至乾涸，產生7.1毫克(2)，為2xHCl鹽白色粉末(~17%產率)。

實例12

N-(1-(N-羥基胺甲醯基)1S,2R)-2-羥丙基)[4-(2-苯基乙炔基)苯基]

羧醯胺之合成

4-苯基乙炔基-苯甲酸(3)之製備

於氬氣下，在圓底燒瓶中，將4-碘-苯甲酸甲酯(1) (20.0克，76.34毫莫耳)、乙炔基-苯(2) (8.56克，83.96毫莫耳)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.65克，0.92毫莫耳)及CuI (0.35克，1.83毫莫耳)與THF (110毫升)一起混合。在即將使用之前，將無水THF以無水、不含氧之氬噴射至少5分鐘。使反應物冷卻至10℃。並添加TEA (16毫升)。移除冷卻浴，並將反應物在室溫及氬氣下攪拌。2.5小時後，將反應物以EtOAc (400毫升)稀釋，且經過矽藻土墊濾出固體。將有機濾液以1M HCl (60毫升)、飽和NaHCO₃水溶液(60毫升)、水(60毫升)、鹽水(60毫升)洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使粗製固體甲酯溶於MeOH (400毫升)、6M NaOH (30毫升)及水(50毫升)中。將反應物在70℃下攪拌，直到透明溶液形成為止(約1小時)。可藉LCMS追蹤反應。使反應物冷卻，且以水(500毫升)與己烷(100毫升)稀釋。調整pH值至pH 6-7。收集所形成之白色固體，並以水(3 x 60毫升)與己烷(3 x 60毫升)洗滌。使固體(3)在真空中乾燥，產生17.3克(大約定量產率，呈99%純度)。

3-羥基-2-(4-苯基乙炔基-苯甲醯胺基)-丁酸甲酯(4)之製備

於室溫下，將蘇胺酸甲酯(1.66克，9.8毫莫耳)與DIEA (1.53毫升，8.8毫莫耳)在DMF (10毫升)中之溶液添加至(3) (1.55克，7.0毫莫耳)與DIEA (1.53毫升，8.8毫莫耳)在DMF (11毫升)中之經攪拌溶液內。12小時後，將反應物以EtOAc (300毫升)稀釋，並以0.5M HCl (2 x 60毫升)、飽和NaHCO₃水溶液(60毫升)、50%稀鹽水(60毫升)、飽和鹽水(60毫升)洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。在真空中乾燥時，獲得2.34克白色固體(4) (大約定量產率，呈99%純度)。

N-(2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-苯基乙炔基-苯甲醯胺(5)之製備

將(4) (2.34克，7.0毫莫耳)在MeOH (20毫升)與DCM (30毫升)中之溶液添加至羥胺HCl鹽(4.81克，70.0毫莫耳)與NaOMe (4.16克，77.0毫莫耳)在MeOH (30毫升)中之經冷卻(-10°C 浴液)懸浮液內。藉LCMS追蹤反應。在攪拌2小時後，反應似乎陷入於50%完成下。添加另外1當量之NaOMe (0.416克)。3小時後，反應為75%完成。添加另外0.5當量之NaOMe (0.21克)。4小時後，反應為90%完成。添加另外0.15當量之NaOMe (0.064克)，總計12.65當量之NaOMe。反應物之pH值係在11-12之間，且已反應約95%完成。將反應物以EtOAc (500毫升)稀釋，並以飽和NaHCO₃水溶液(2 x 60毫升)、50%稀鹽水(60毫升)、飽和鹽水(60毫升)洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物溶於最少DMA中。使產物藉預備之HPLC純化，使用逆相Ultras 120 C18管柱，操作2%梯度液(AcCN/水，0.1% TFA)。使經純化之溶離份凍乾至乾涸。使作為TFA鹽之產物溶於AcCN/水(50:50) (80毫升)、1N HCl水溶液(13當量)中，並再一次凍乾，獲得1.3克白色粉末(5)，55%產率及>97%純度。

實例13

3-(R)-胺基-2-(S)-(3-苯基乙炔基-苯甲醯胺基)-丁基-異羥胺酸(10)

之合成

3-(R)-疊氮基-2-(S)-(3-苯基乙炔基-苯甲醯胺基)-丁酸甲酯(9)之製備

化合物(9)係藉由如關於上文實例5中之化合物(6)之相同程序，使用得自上文實例12之化合物(3)製成。獲得產物(9)，

92%產率(952毫克)。HPLC (220毫微米，41分鐘操作) 32.64分鐘；HPLC (220毫微米，17分鐘操作) 15.08分鐘LCMS：LC(214毫微米) 3.16分鐘，MS (ES+) m/z 363.1 ($C_{20}H_{18}N_4O_3+H$ 需要363.14)。

3-(R)-胺基-2-(S)-(3-苯基乙炔基-苯甲醯胺基)-丁基-異脛肟酸(10)之製備

於室溫下，將三苯膦(526毫克，2.0毫莫耳)添加至(9) (726毫克，2.0毫莫耳)之經攪拌溶液中。3天後，當藉TLC (EtOAc/己烷(2:1))與LCMS判斷時，反應達到完成。使反應物在減壓下濃縮，獲得象牙色固體。使粗製胺基-膦溶於MeOH (20毫升)中，獲得淡黃色溶液。於胺基-膦之溶液中，連續添加脛胺HCl鹽(1.4克，20.0毫莫耳)，接著為新固體NaOMe粉末(1.3克，24.0毫莫耳)，以製成白色pH 10懸浮液。36小時後，藉LCMS，反應已完成。使反應物在減壓下蒸發，獲得黃色固體，使其在真空中乾燥。將粗產物(2.75克)以醚(3 x 50毫升)研製，以移除不純物($P(O)Ph_3$)，然後溶於無水EtOH (120毫升)中，並音振15分鐘。抽氣濾出微細白色粉末，及使透明黃色含乙醇部份濃縮至小體積。使粗產物溶於DMSO (8毫升)中，並藉預備之HPLC純化(Ultro 120 C18 75 x 300毫米管柱)，操作梯度液(AcCN/水，0.1% TFA)從5至70%，歷經55分鐘。使經純化之溶離份匯集在一起，且凍乾至乾涸。使作為TFA鹽之產物溶於AcCN/水(50:50) (100毫升)、1N HCl水溶液(1當量)中，及再一次凍乾，獲得325毫克(10)，為淡黃色粉末，為HCl鹽(43%產率)。HPLC (220毫微米，41分鐘操作) 18.31分鐘；HPLC (220毫微米，17分鐘操作) 9.11分鐘；LCMS：LC(214毫微米) 1.91分鐘，MS (ES+) m/z

338.1 ($C_{19}H_{19}N_3O_3 + H$ 需要 338.14).

4'-(N-醯基胺基)-二苯乙炔Dap類似物之合成

實例14

4-({4-[(胺基乙醯基)胺基]苯基}乙炔基)-N-[(1S)-1-(胺基甲基)-2-(羥胺基)-2-酮基乙基]苯甲醯胺之合成

2-N-Boc-胺基-N-(4-碘苯基)-乙醯胺(2)之製備

將Boc-Gly-OH (1.752克, 10.0毫莫耳)在DCM (18毫升)與DMF (1毫升)中之溶液, 以EDCI (1.994克, 10.4毫莫耳)與HOBt (1.351克, 10.0毫莫耳)處理。於攪拌15分鐘後, 添加4-碘基苯胺(1) (2.290克, 10.4毫莫耳), 且反應係藉TLC監測(25:1 DCM/MeOH ($R_f=0.6$))。24小時後, 將溶液以EtOAc (250毫升)稀釋, 以1.0M HCl (3 x 100毫升)、飽和NaHCO₃ (3 x 100毫升)、鹽水(3 x 100毫升)洗滌, 以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而得2.900克(77%產率) (2), 為白色固體。

(2S)-3-N-Boc-胺基-(4-乙炔基-苯甲醯胺基)-丙酸甲酯(4)之製備

將二乙胺(3.5毫升, 20.0毫莫耳)添加至4-乙炔基苯甲酸(3) (910毫克, 6.22毫莫耳)、H-Dap(Boc)-OMe鹽酸鹽(1.903克, 7.47毫莫耳)、EDCI (1.432克, 7.47毫莫耳)及HOBt (910毫克, 6.73毫莫耳)在DMF (50.0毫升)中之經攪拌溶液內。於攪拌20小時後, 將反應混合物以EtOAc (400毫升)稀釋, 以1.0M HCl (2 x 100毫升)、飽和NaHCO₃ (2 x 100毫升)、H₂O (4 x 100毫升)洗滌, 以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而得2.140克(99%產率) (4), 為黃褐色固體, 熔點=110-111°C。LRMS (ES+) m/z 346.9 ($C_{18}H_{22}N_2O_5 + H$ 需要 347.10)。

(2S)-3-[(第三-丁氧基)羰基胺基]-2-({4-[2-(4-{2-[(第三-丁氧基)羰基胺基]乙醯胺基}苯基)乙炔基]苯基}羰基胺基)丙酸甲酯(5)之製備

於(2S)-3-[(第三-丁氧基)羰基胺基]-2-[(4-乙炔基苯基)羰基胺基]丙酸甲酯(4) (200毫克, 0.577毫莫耳)與2-[(第三-丁氧基)羰基胺基]

基]-N-(4-碘苯基)乙醯胺(2) (476毫克, 1.26毫莫耳)之懸浮液中, 添加 Et_3N (350微升, 2.5毫莫耳)。將溶液以 N_2 之氣流滌氣數分鐘, 並添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (20毫克, 0.028毫莫耳)與 CuI (10.6毫克, 0.055毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌22小時, 然後藉迴轉式蒸發而濃縮。使粗製黑色殘留物藉矽膠層析法層析兩次(30:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), 獲得285毫克(83%) (5), 為黃色泡沫物。

N-(4-{2-[4-(N-{1-(N-羥基胺甲醯基)(1S)-2-[(第三-丁氧基)羰基胺基]乙基}胺甲醯基)苯基]乙炔基}苯基)-2-[(第三-丁氧基)羰基胺基]乙醯胺(6)之製備

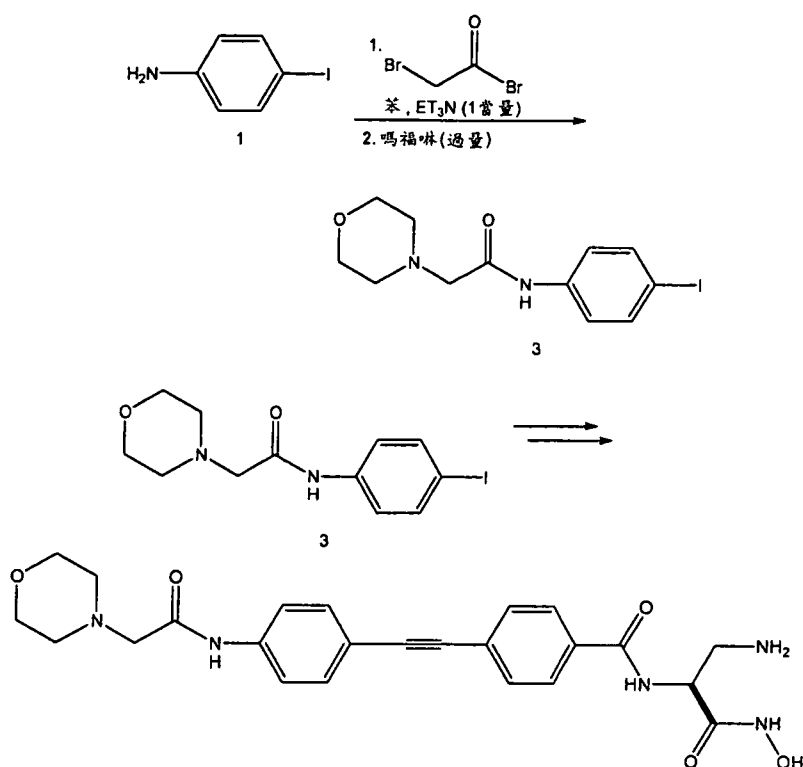
於羥胺鹽酸鹽(98毫克, 1.41毫莫耳)在 MeOH (1.3毫升)中之溶液內, 在 0°C 下, 添加25重量% NaOMe (460毫克, 2.13毫莫耳)。將溶液在 0°C 下攪拌15分鐘, 然後裝填(5) (279毫克, 0.469毫莫耳)在 THF (1.5毫升)與 MeOH (0.6毫升)中之溶液。將反應物在 0°C 下攪拌30分鐘, 並在室溫下2.5小時。將反應混合物以4:1 $\text{CHCl}_3/\text{iPrOH}$ (50毫升)稀釋, 且以0.1M HCl (30毫升)洗滌。分離液層, 並將水層以4:1 $\text{CHCl}_3/\text{iPrOH}$ (30毫升)再一次萃取。合併有機層, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗製殘留物懸浮於10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4毫升)中, 過濾, 及以50:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (2毫升)與 Et_2O (10毫升)洗滌, 而得180毫克(64%) (6), 為白色粉末。

4-({4-[(胺基乙醯基)胺基]苯基}乙炔基)-N-[(1S)-1-(胺基甲基)-2-(羥基)-2-酮基乙基]苯甲醯胺(7)之製備

於含有(6) (130毫克, 0.218毫莫耳)之經烘箱乾燥燒瓶中, 添加1:1 $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2.5毫升)。將所形成之粉紅色溶液攪拌2小時, 並濃縮, 而得粉紅色膠質。將粗製殘留物以 CH_2Cl_2 (4毫升)沖洗, 藉迴轉式蒸發而濃縮, 及溶於 THF (2毫升)與 MeOH (0.4毫升)中。添加4M HCl 在二氧陸圓中之溶液(200微升), 並過濾所形成之沉澱物, 且以 Et_2O (10毫升)洗

滌，而得90毫克(7)，為淡黃褐色粉末。

碘基苯胺與溴乙醯溴之反應



將溴乙醯溴(175微升，2.00毫莫耳)逐滴添加至4-碘基苯胺(438毫克，2.00毫莫耳)與Et₃N (280微升，2.00毫莫耳)在苯(5毫升)中之溶液內，歷經5分鐘。將反應物攪拌1小時，以嗎福啉(1.0毫升，11.5毫莫耳)處理，並攪拌過夜。將反應混合物以EtOAc (200毫升)稀釋，以0.1M KOH水溶液(50毫升)、H₂O (50毫升)洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，及濃縮，而得黃色油。藉矽膠層析純化(100:1 CH₂Cl₂/MeOH)，獲得630毫克(91%) N-(4-碘苯基)-2-嗎福啉基乙醯胺，為蠟狀黃褐色固體。以如實例14之類似方式，使此產物轉化成類似物。

實例A

4-[4-(6-氯-吡啶-3-基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲酸甲酯之製備

將DIEA (9.7毫升，55.1毫莫耳)添加至4-碘-苯甲酸(5.49克，22.2毫莫耳)、HOAT (3.08克，22.6毫莫耳)、EDC (4.33克，22.6毫莫耳)在DMF (85 毫升)中之經攪拌溶液內。2分鐘後，以一份添加

H-DAP(Boc)-OMe (1)。12小時後，藉LCMS，發現反應已完成。以EtOAc/己烷(1:1) (500毫升)稀釋反應物。將有機相以1N HCl (2 x 80毫升)、1N NaOH (2 x 80毫升)、水(2 x 80毫升)、飽和鹽水(80毫升)洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，而得粗產物。使殘留物經過矽膠之濾器填充柱過濾，以EtOAc/己烷(1:1)溶離。使具有產物之溶離份蒸發，獲得9.3克產物(3-第三-丁氧羰基胺基-2-(4-碘-苯甲醯胺基)-丙酸甲酯)，93%產率。以如前述實例之類似方式，使此產物轉化成類似物。

實例15

N-(1-(N-羥基胺甲醯基)(1S,2R)-2-羥丙基)(4-{2-[4-(嗎福啉基甲基)苯基]乙炔基}苯基)羧醯胺(5)

(2S,3R)-2-[4-(4-甲醯基苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-3-羥基-丁酸甲酯(3)之製備

將(2S,3R)--2-(4-乙炔基苯甲醯胺基)-3-羥基丁酸甲酯(1) (745毫克，2.85毫莫耳)、4-碘基苯甲醛(2) (902毫克，3.89毫莫耳)及Et₃N (900微升，6.5毫莫耳)在THF (50毫升)中之溶液，以N₂之氣流滌氣兩分鐘，然後以PdCl₂(PPh₃)₂ (70毫克，0.10毫莫耳)與CuI (34毫克，0.18毫莫耳)處理。將反應混合物攪拌40小時，藉迴轉式蒸發而濃縮，並藉矽膠層析純化(40:1 DCM/ MeOH)，獲得0.833克(80%產率) (3)，為淡黃色粉末，熔點= 143-144℃。R_f=0.3 (25:1 DCM/MeOH)；LRMS (ES+) m/z 366.1 (C₂₁H₁₉NO₅+H需要366.13)；HPLC (300毫微米，47分鐘) 15.3分鐘。

(2S,3R)-3-羥基-2-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-丁酸甲酯(4)之製備

於N₂大氣下，將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.670克，3.16毫莫耳)添加至苯甲醛(3) (0.822克，2.25毫莫耳)與嗎福啉(260微升，2.97毫莫耳)在THF (15毫升)中之溶液內，且反應係藉TLC監測(25:1 DCM/MeOH，

$R_f=0.2$)。於攪拌4小時後，以飽和 NaHCO_3 (150毫升)使反應混合物淬滅，以 EtOAc (3 x 100毫升)萃取，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得黃色漿液。藉矽膠層析純化(35:1 DCM/MeOH)，獲得0.844克(86%產率)(4)，為膠黏性白色泡沫物。

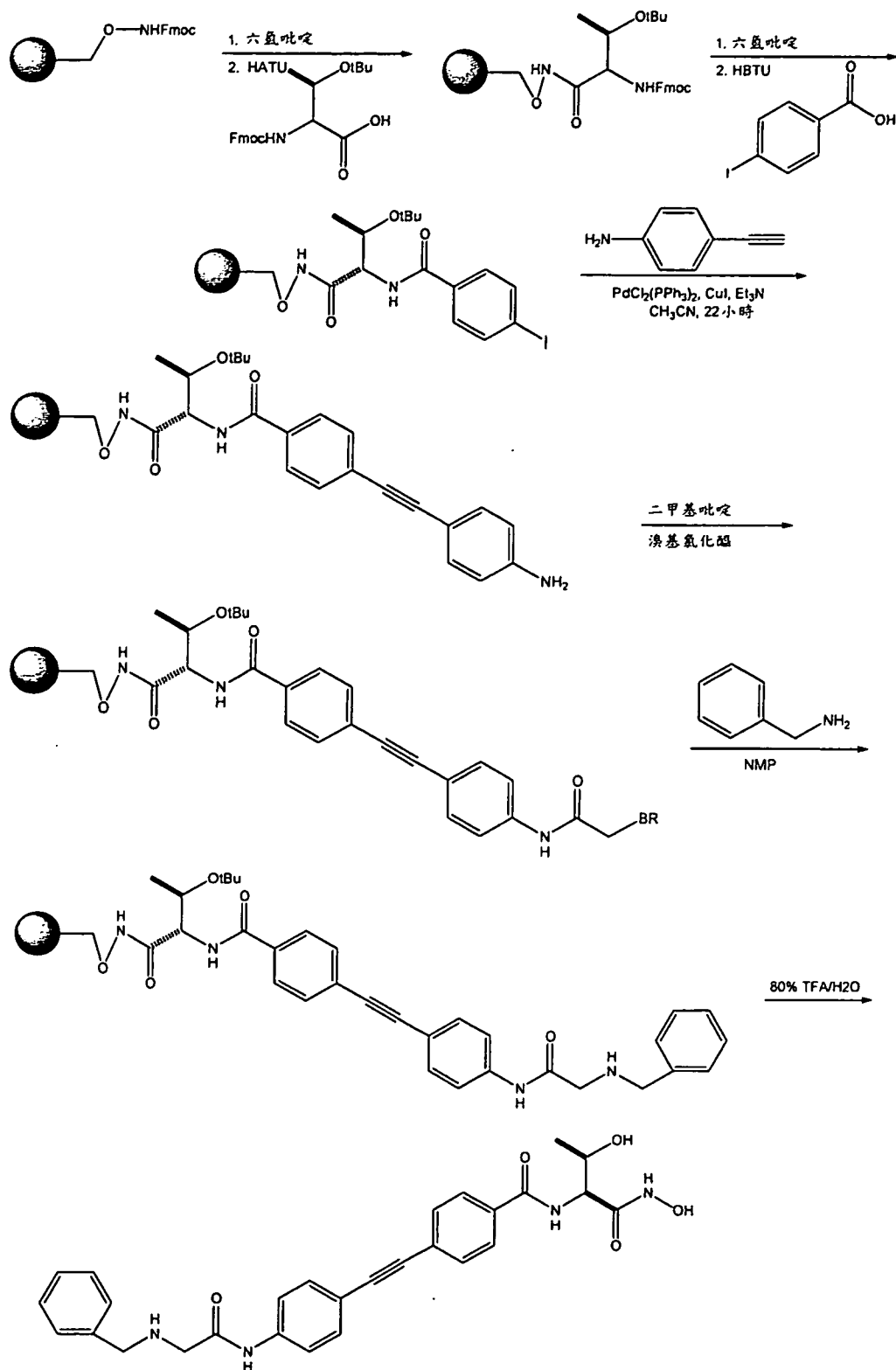
(2S,3R)-N-(2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(5)之製備

於 0°C 及 N_2 大氣下，將甲醇鈉(25重量%，在 MeOH 中，1.860克，8.60毫莫耳)添加至羥胺鹽酸鹽(400毫克，5.76毫莫耳)在無水 MeOH (5毫升)中之經攪拌溶液內。於攪拌20分鐘後，添加甲酯(4) (829毫克，1.90毫莫耳)在1:1 MeOH/THF (6毫升)中之溶液，並將反應混合物在 0°C 下攪拌1小時，且在室溫下4小時。以1.0M HCl (6毫升)使反應淬滅，藉迴轉式蒸發而濃縮，以移除有機溶劑，及以 DMSO (4毫升)稀釋。分析RP-HPLC (C_{18} 管柱， CH_3CN 梯度液5-35%，0.1% TFA，UV分析300毫微米，16分鐘)顯示對粗產物混合物之純度為85%。藉預備之RP-HPLC純化，並凍乾已收集之溶離份，獲得701毫克(81%)(5)，為絨毛狀白色固體。LRMS (ES^+) m/z 438.1 ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5+\text{H}$ 需要438.20)；RP-HPLC (300毫微米，16分鐘操作) 8.7分鐘。

關於合成異羥肱酸二苯乙炔酯之樹脂程序

實例16

4-[(4-[(苄胺基)乙醯基]胺基}苯基)乙炔基]-N-[(1S,2R)-2-羥基-1-[(羥胺基)羰基]丙基}苯甲醯胺之合成



1. 偶合至Fmoc經胺樹脂

藉由添加DCM，使樹脂預膨脹，並振盪30分鐘。使樹脂排乾，添加DMF中之20%六氫吡啶，使樹脂振盪1.25小時，且最後排乾，及以2xDMF與2xDCM洗滌。於完全排乾後，在1.25小時內，添加DMF中之20%六氫吡啶，以達成分裂。將樹脂以4xDMF、4xDCM洗滌，並完全

排乾。在另一個燒瓶中，將胺基酸(Fmoc-ThrtBu-OH或Fmoc-DAP Boc-OH，4當量)混合，添加HATU (4當量)、DMF (60毫升)及Hunig氏鹼(8當量)，並攪拌2-3分鐘。將混合物添加至樹脂中，並振盪20-24小時。接著，使樹脂排乾，及以標準洗滌(1xDCM、4xDMF及4xDCM)進行。藉由添加DMF中之20%六氫吡啶自胺基酸移除Fmoc，並振盪1.25小時，排乾，及賦予標準洗滌(1xDCM、4xDMF及4xDCM)。

2. 4-碘苯甲酸之偶合至胺基酸樹脂

使4-碘苯甲酸(4當量)、HBTU (4當量)、DMF (60毫升)之混合物振盪數分鐘。接著添加Hunig氏鹼(8當量)，並使混合物再振盪2-3分鐘。然後，將預活化之混合物添加至已製成之Thr或DAP樹脂(Fmoc移除，7.5克，5.775毫莫耳)中。使反應物振盪12-16小時，接著為標準洗滌(1xDCM、4xDMF及4xDCM)。

3. 於樹脂上之炔烴偶合

於4-碘基苯甲酸樹脂(4克，3.08毫莫耳)中，添加4-胺基苯基乙炔(3當量)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.04當量)、CuI (0.08當量)及THF (以氬滌氣)。在混合1分鐘後，添加TEA (4.5當量)，並使反應物於室溫及氬氣下振盪12小時。

4. 於樹脂上與氯化溴乙醯之苯胺偶合

於苯胺樹脂(4克，3.08毫莫耳)中，添加DCM (30毫升)、二甲基吡啶(10當量)，並振盪1分鐘。慢慢添加DCM (5毫升)中之氯化溴乙醯(8當量)。於添加後，使漿液振盪1.5至1.75小時。後續排乾，接著進行以2xDCM、4xDMF及4xDCM之洗滌。

5. 於樹脂上以胺類之置換

於溴基乙醯基樹脂(125毫克)中，添加NMP (1.5毫升)，接著為胺(0.2克或毫升，意即過量)，並使漿液在室溫下振盪12-16小時。添加TEA以使鹽中和。將咪唑在38℃下加熱24小時(在苯胺之情況中，將其在38

℃下加熱48小時)。使反應混合物排乾，並以4xDMF與4xDCM洗滌。

6. 自樹脂之分裂及Thr tBu與DAP Boc之去除保護

於室溫下，將樹脂(125毫克)浸泡於TFA/水(80:20 v/v) (1.5毫升)中，歷經45分鐘。於分裂時，收集溶液，並將樹脂以更多TFA/水混合物(0.75毫升)洗滌。於TFA/產物溶液中，添加乙腈/水溶液(1:1 v/v，10毫升)與純水(2.5毫升)。使混合物在液態氮中冷凍15分鐘，及凍乾。使乾燥之殘留物再一次溶於乙腈/水溶液(1:1 v/v，10毫升)中，接著添加1M HCl水溶液(1.2當量高鹼性氮)，冷凍，並凍乾成粉末。

3'-硝基-二苯乙炔蘇胺酸異脛肟酸之合成

實例17

(1S,2R)-N-(2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-(3-硝基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺

(1S,2R)-N-(2-第三-丁氧基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-乙炔基-苯甲醯胺
於脛胺2-氯基三苯甲基樹脂(3)上之製備

使Fmoc-蘇胺酸樹脂(1) (0.522克，0.365毫莫耳，0.70毫莫耳)在DCM (5毫升)中膨脹2小時，並排乾。將樹脂以DMF中之20%六氫吡啶(6毫升)處理1小時，以DMF (4 x 6毫升)與DCM (4 x 6毫升)洗滌，並完全排乾。在另一個燒瓶中，使4-乙炔基苯甲酸(2) (0.160克，1.10毫莫耳)、DIC (0.280毫升，1.79毫莫耳)、HOBt (0.148克，1.10毫莫耳)及DIEA (0.4毫升，2.30毫莫耳)溶於DCM (1毫升)與DMF (4毫升)中，攪拌15分鐘，及添加至樹脂中。於振盪36小時後，使混合物排乾，以DMF (4 x 6毫升)與DCM (4 x 6毫升)洗滌，及在真空中乾燥，獲得0.495克(3)，為黃色樹脂。

(1S,2R)-N-(2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-(3-硝基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(5)之製備

使樹脂(3) (100毫克，0.070毫莫耳)在DCM (2毫升)中膨脹1小時，

並排乾。將1-碘基-3-硝基苯(4) (87.1毫克, 0.350毫莫耳)與Et₃N (150微升, 1.10毫莫耳)在DMF (1.5毫升)中之溶液, 以N₂氣泡之氣流滌氣兩分鐘, 並添加至樹脂中。於混合5分鐘後, 添加PdCl₂(PPh₃)₂(10.0毫克, 0.014毫莫耳)與CuI (7.0毫克, 0.036毫莫耳), 並使混合物振盪26小時。使樹脂排乾, 以DMF (3 x 2毫升)、DCM (3 x 2毫升)洗滌, 且以10% TFA/DCM (1.5毫升)分裂20分鐘。收集溶液, 並將樹脂以另外之10% TFA/DCM (1.0毫升)沖洗。合併已分裂之溶離份, 以純TFA (2.0毫升)處理, 在室溫下攪拌1小時, 及藉迴轉式蒸發而濃縮, 獲得粗製褐色殘留物。藉RP-HPLC純化(C₁₈管柱, CH₃CN梯度液5-65%, 0.1% TFA, UV分析300毫微米, 28分鐘), 並凍乾已收集之溶離份, 獲得6.0毫克(22%產率) (5), 為白色泡沫物。LRMS (ES+) m/z 384.2 (C₁₉H₁₇N₃O₆+H需要384.15); RP-HPLC (300毫微米, 28分鐘操作) 15.2分鐘。

4'-三氟甲氧基-二苯乙炔Dap異脛胺之合成

實例18

(1S)-N-(2-胺基-1-羥基胺甲醯基-乙基)-4-(4-三氟甲氧基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(5)

(1S)-N-(2-(Boc)-胺基-1-羥基胺甲醯基-乙基)-4-乙炔基-苯并-醯胺於羥胺2-氨基三苯甲基樹脂(3)上之製備

使Fmoc-DAP樹脂(1) (1.330克, 0.931毫莫耳, 0.70毫莫耳/克)在DCM (15毫升)中膨脹2小時, 並排乾。將樹脂以DMF中之20%六氫吡啶(20毫升)處理1小時, 以DMF (3 x 15毫升)與DCM (3 x 15毫升)洗滌, 並完全排乾。在另一個燒瓶中, 使4-乙炔基苯甲酸(2) (0.408克, 2.793毫莫耳)、DIC (0.70毫升, 4.470毫莫耳)、HOBt (0.377克, 2.793毫莫耳)及DIEA (1.0毫升, 5.7毫莫耳)溶於DCM (10毫升)與DMF (2毫升)中, 攪拌15分鐘, 及添加至樹脂中。於振盪36小時後, 使混合物排乾, 以DMF

(3 x 15毫升)與DCM (3 x 15毫升)洗滌，並在真空中乾燥，獲得1.290克(3)，為黃色樹脂。

(1S)-N-(2-胺基-1-羥基胺甲醯基-乙基)-4-(4-三氟甲氧基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(5)之製備

使樹脂(3) (120毫克，0.084毫莫耳)在DCM (2毫升)中膨脹1小時，並排乾。將4-(三氟甲氧基)碘苯(4) (96.8毫克，0.336毫莫耳)與Et₃N (150微升，1.10毫莫耳)在DMF (2.0毫升)中之溶液，以N₂氣泡之氣流滌氣兩分鐘，及添加至樹脂中。於混合5分鐘後，添加PdCl₂(PPh₃)₂ (18.0毫克，0.025毫莫耳)與CuI (8.0毫克，0.042毫莫耳)，並使混合物振盪24小時。使樹脂排乾，以DMF (3 x 2毫升)、DCM (3 x 2毫升)洗滌，且以10% TFA/DCM (2.0毫升)分裂20分鐘。收集溶液，並將樹脂以另外之10% TFA/DCM (1.0毫升)沖洗。合併已分裂之溶離份，以純TFA (3.0毫升)處理，在室溫下攪拌1小時，及藉迴轉式蒸發而濃縮，獲得粗製褐色殘留物。藉RP-HPLC純化(C₁₈管柱，CH₃CN梯度液5-55%，0.1% TFA，UV分析300毫微米，28分鐘)，並凍乾已收集之溶離份，獲得9.0毫克(25%產率) (5)，為白色固體。LRMS (ES+) m/z 408.0 (C₁₉H₁₆F₃N₃O₄+H需要408.11)；RP-HPLC (300毫微米，28分鐘操作) 18.0分鐘。

實例19

N-(1-(N-羥基胺甲醯基)(1S,2R)-2-羥丙基)[4-(4-苯基丁-1,3-二炔基)苯基]羧醯胺之合成

4-(2,2-二溴-乙烯基)-苯甲酸甲酯(2)係藉由Wang, S.,等人, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8873-8879之方法製成。

使(2) (5.76克，18.0毫莫耳)、乙炔基-苯(3) (2.57克，25.2毫莫耳)、Pd₂dba₃ (164毫克，0.18毫莫耳)、參(4-甲氧苯基)膦(TMPP) (253毫克，0.72毫莫耳)之溶液，溶於經氫噴射(5分鐘)之DMF (60毫升)中。將反應

物以氬噴射1分鐘。將TEA (7.5毫升, 54.0毫莫耳)添加至經攪拌之反應混合物中, 然後, 將其在氬氣及85°C下加熱3.5小時。藉LCMS, 發現反應已完成。使反應物冷卻至室溫, 並以EtOAc/己烷(1:1) (300毫升)稀釋。將有機相以1M HCl (2 x 50毫升)、1M NaOH (3 x 50毫升)、水(2 x 50毫升)、飽和鹽水(50毫升)洗滌, 以Na₂SO₄脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下濃縮, 獲得5.25克粗產物, 為油狀物。將此油以大約20毫升20% EtOAc/己烷之溶液處理, 將其加熱, 以使殘留物溶解。將燒瓶壁以20% EtOAc/己烷溶液(5毫升)洗滌, 其係在冷卻時, 獲得1.45克純產物(31%產率),

為白色固體。使粗製反應產物之其餘部份藉急驟式層析純化, 使用EtOAc (8%)/己烷作為溶離劑。蒸發純溶離份, 及在真空中乾燥, 獲得加成產物, 典型上為25-30%添加產率。

4-(4-苯基-丁-1,3-二炔基)-苯甲酸甲酯(4)係根據Wang, S.,等人, *Org. Lett.* **2000**, 2(18), 2857-2860之方法製成。

4-(4-苯基-丁-1,3-二炔基)-苯甲酸(5)之製備

於室溫下, 將3M NaOH水溶液(20毫升)添加至甲酯(4) (1.45克, 5.6毫莫耳)在MeOH (100毫升)中之經攪拌溶液內。將反應溶液加熱至回流, 歷經45分鐘。直到反應物轉變成透明為止。藉TLC與HPLC, 所有起始物質已消失。使反應物冷卻至室溫, 並藉由在減壓下蒸發而移除一部份MeOH (~50毫升)。將水(100毫升)添加至混合物中。將濃HCl逐滴添加至經攪拌之溶液中, 直到藉pH紙呈酸性為止(pH2)。藉抽氣過濾收集所形成之白色沉澱物。將固體以水(3 x 20毫升)與己烷(2 x 20毫升)洗滌, 於乾燥後, 獲得1.35克(5), 99%產率。

化合物(5)之後續轉化成N-((2S,3R)-3-羥基-1-(羥胺基)-1-酮基丁-2-基)-4-(戊-1,3-二炔基)苯甲醯胺(7)係根據實例12中, 關於N-(2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-苯基乙炔基-苯甲醯胺(化合物5)之合成所述

之方法進行。LCMS MH+363.13.

實例B

N-[(1S)-1-(胺基甲基)-2-(羥胺基)-2-酮基乙基]-4-[4-(4-胺基苯基)-
丁-1,3-二炔基]苯甲醯胺之合成

2-{4-[4-(4-胺基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲醯胺基}-3-第三-丁氧羰基
胺基-丙酸甲酯(2)之製備

將DIEA (10.5毫升, 60.3毫莫耳)添加至4-[4-(4-胺基-苯基)-丁-1,3-
二炔基]-苯甲酸(1) (5.0克, 19.1毫莫耳)、HOBT (2.72克, 20.1毫莫耳)、
EDC (3.85克, 20.1毫莫耳)在DMF (80毫升)中之經攪拌溶液內。2分鐘
後, 以一份添加H-DAP(Boc)-OMe (5.12克, 2.1毫莫耳)。在室溫下12
小時後, 藉LCMS, 發現反應已完成。以EtOAc/己烷(4:1) (500毫升)稀
釋反應物。將有機相以1N NaOH (2 x 80毫升)、水(2 x 80毫升)、飽和
鹽水(80毫升)洗滌, 以Na₂SO₄脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下濃縮, 而
得粗產物。使殘留物經過矽膠之濾器填充柱過濾, 以EtOAc/己烷(4:1)
溶離。蒸發具有產物之溶離份, 獲得8.02克(2), 91%產率。(2)之後續
轉化成最後異羧胺係根據實例12中, 關於N-(2-羥基-1-羥基胺甲醯基
-丙基)-4-苯基乙炔基-苯甲醯胺(化合物5)之合成所述之方法進行。

關於製成1,3-二炔基類似物之4-(丁-1,3-二炔基)-苯甲酸(4)之合成
(譬如下文實例20)

4-(4-三甲基矽烷基-丁-1,3-二炔基)-苯甲酸甲酯(3)之製備

使4-碘基苯甲酸甲酯(2) (4.510克, 17.2毫莫耳)、PdCl₂(PPh₃)₂ (483
毫克, 0.690毫莫耳)及CuI (262毫克, 1.37毫莫耳)在CH₃CN (50毫升)
中之溶液, 於光線不存在下, 在N₂大氣下冷卻至0°C。添加三乙胺(7.2
毫升, 52.0毫莫耳), 接著為三甲基矽烷基-1,3-丁二炔(1) (5.240克, 42.8
毫莫耳), 並將反應物在0°C下攪拌3小時, 且於環境溫度下30小時。藉
迴轉式蒸發而移除溶劑, 獲得粗製黑色殘留物, 將其藉矽膠層析純化

(95:5 己烷/EtOAc)，獲得3.450克(79%產率) (3)，為褐色固體，熔點=67-68°C。

4-(丁-1,3-二炔基)-苯甲酸(4)之製備

使氫氧化鉀(3.700克，65.9毫莫耳)溶於H₂O (10毫升)中，並於光線不存在下，添加至(3) (3.420克，13.5毫莫耳)在THF (26毫升)中之溶液內。在攪拌16小時後，以1.0M HCl (120毫升)使反應淬滅，並過濾所形成之沉澱物，以1:1己烷/苯(150毫升)洗滌，及在真空中乾燥，而得2.100克(91%產率，98%純) (4)，為褐色固體，熔點>230°C。雖然已發現二炔(4)在室溫下係為不安定，但是可將其在0°C下儲存數週。藉TLC，觀察到僅具有少量分解。R_f=0.2 (4:1己烷/EtOAc)；HPLC (300毫微米，28分鐘操作) 16.0分鐘；LRMS (ES+) m/z 171.0 (C₁₁H₆O₂+H 需要171.04)。

3'-硝基苯基-二乙炔性-Dap異脛胺之合成

實例20

N-(1-(N-脛基胺甲醯基)(1S)-2-胺基乙基){4-[4-(3-硝基苯基)丁-1,3-二炔基]苯基}羧醯胺(6)

Fmoc-Dap(Boc)-NHOH於脛胺2-氯基三苯甲基樹脂(2)上之製備

使N-Fmoc-脛胺2-氯基三苯甲基樹脂(1) (3.288克，2.53毫莫耳，0.77毫莫耳/克，Novabiochem)在DCM (40毫升)中之懸浮液振盪2小時，並排乾。將樹脂以DMF中之20%六氫吡啶(40毫升)處理1小時，以DMF (2 x 40毫升)洗滌，以DMF中之20%六氫吡啶(40毫升)處理第二次，以DMF (3 x 40毫升)與DCM (3 x 40毫升)洗滌，並完全排乾。在另一個燒瓶中，使Fmoc-Dap(Boc)-OH (3.175克，7.44毫莫耳)、HATU (2.829克，7.44毫莫耳)及DIEA (4.3毫升，24.7毫莫耳)溶於DMF (35毫升)中，攪拌三分鐘，及添加至樹脂中。在振盪48小時後，使混合物排乾，以DMF (4 x 40毫升)與DCM (4 x 40毫升)洗滌，並在真空中乾燥，

獲得3.530克(2)，為黃色樹脂。

(S)-N-(2-N-Fmoc-胺基-1-羥基胺甲醯基-乙基)-4-丁-1,3-二炔基-苯甲醯胺於羥胺2-氨基三苯甲基樹脂(4)上之製備

使樹脂(2) (3.530克，2.53毫莫耳，0.71毫莫耳/克)在DCM (40毫升)中膨脹2小時，並排乾。將樹脂以DMF中之20%六氫吡啶(40毫升)處理1小時，以DMF (4 x 40毫升)與DCM (4 x 40毫升)洗滌，並完全排乾。在另一個燒瓶中，使4-丁-1,3-二炔基-苯甲酸(3) (1.076克，6.32毫莫耳)、EDCI (1.457克，7.60毫莫耳)、HOBt (1.048克，7.75毫莫耳)及DIEA (2.2毫升，12.6毫莫耳)溶於DCM (25毫升)與DMF (5毫升)中，攪拌45分鐘，及添加至樹脂中。在振盪48小時後，使混合物排乾，以DMF (4 x 40毫升)與DCM (4 x 40毫升)洗滌，並在真空中乾燥，獲得3.35克(4)，為淡褐色樹脂。

(S)-N-(2-胺基-1-羥基胺甲醯基-乙基)-4-[4-(3-硝基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲醯胺(6)之製備

使樹脂(4) (176毫克，0.135毫莫耳)在DCM (3毫升)中膨脹1小時，並排乾。將1-碘基-3-硝基苯(5) (118毫克，0.474毫莫耳)與Et₃N (200微升，1.43毫莫耳)在DMF (3.0毫升)中之溶液，以N₂氣泡之氣流滌氣兩分鐘，及添加至樹脂中。於混合5分鐘後，添加PdCl₂(PPh₃)₂ (6.0毫克，0.009毫莫耳)與CuI (10.0毫克，0.052毫莫耳)，並使混合物振盪36小時。使樹脂排乾，以DMF (4 x 3毫升)、DCM (4 x 3毫升)洗滌，且以10% TFA/DCM (2毫升)分裂20分鐘。收集溶液，並將樹脂以另外之10% TFA/DCM (2毫升)沖洗。合併已分裂之溶離份，以純TFA (4.0毫升)處理，在室溫下攪拌1小時，及藉迴轉式蒸發而濃縮，獲得粗製褐色殘留物。藉RP-HPLC純化(C₁₈管柱，CH₃CN梯度液5-65%，0.1% TFA，UV分析300毫微米，30分鐘)，並凍乾已收集之溶離份，獲得12.0毫克(22%) 470，為白色固體。LRMS (ES+) m/z 392.9 (C₂₀H₁₆N₄O₅+H需要393.11)；

RP-HPLC (300毫微米，30分鐘操作) 14.9分鐘。

4'-苯甲醯胺丁二炔Dap異羥胺之合成

實例21

N-((2S)-胺基-1-羥基胺甲醯基-乙基)-4-{4-[4-(2-胺基-乙基胺甲醯基)-苯基]-丁-1,3-二炔基}-苯甲醯胺(3)

使於羥胺-2-氯基樹脂(1)上之(1S)-N-(2-(Boc)-胺基-1-羥基胺甲醯基-乙基)-4-乙炔基-苯并-醯胺(145毫克，0.111毫莫耳)在DCM (2毫升)中膨脹1小時，並排乾。添加4-乙炔基苯甲醯胺(2) (124毫克，0.288毫莫耳)與Et₃N (100微升，0.72毫莫耳)在DMF (2.0毫升)中之溶液，並將樹脂攪拌5分鐘。添加PdCl₂(PPh₃)₂(21毫克，0.030毫莫耳)與CuI (22毫克，0.110毫莫耳)之混合物，並將樹脂攪拌60小時。使樹脂排乾，以DMF (3 x 2毫升)、DCM (3 x 2毫升)洗滌，且以10% TFA/DCM (1.5毫升)分裂20分鐘。收集溶液，並將樹脂以另外之10% TFA/ DCM (1.0毫升)沖洗。合併已分裂之溶離份，以純TFA (2.0毫升)處理，在室溫下攪拌1小時，及藉迴轉式蒸發而濃縮，獲得粗製褐色殘留物。藉RP-HPLC純化(C₁₈管柱，CH₃CN梯度液5-55%，0.1% TFA，UV分析300毫微米，26分鐘)，並凍乾已收集之溶離份，獲得2.6毫克(5%產率) (3)。LRMS (ES+) m/z 434.0 (C₂₃H₂₃N₅O₄+H需要434.19)；RP-HPLC (300毫微米，26分鐘操作) 15.3分鐘。

N-[4-丁二炔基-苯甲醯基]-Thr(tBu)於樹脂上之合成

(持續製成實例22與23)

(2S,3R)-2-N-Fmoc-胺基-3-第三-丁氧基-N-羥基-丁醯胺於羥胺2-氯基三苯甲基樹脂(2)上之製備

使N-Fmoc-羥胺2-氯基三苯甲基樹脂(1) (3.188克，2.45毫莫耳，0.77毫莫耳/克，Novabiochem)在DCM (40毫升)中之懸浮液振盪2小時，並排乾。將樹脂以DMF中之20%六氫吡啶(40毫升)處理1小時，以

DMF (2 x 40毫升)洗滌，以DMF中之20%六氫吡啶(40毫升)處理第二次，以DMF (3 x 40毫升)與DCM (3 x 40毫升)洗滌，並完全排乾。在另一個燒瓶中，使Fmoc-Thr(tBu)-OH (2.927克，7.36毫莫耳)、HATU (2.798克，7.36毫莫耳)及DIEA (4.3毫升，24.6毫莫耳)溶於DMF (40毫升)中，攪拌三分鐘，及添加至樹脂中。於振盪24小時後，使混合物排乾，以DMF (4 x 40毫升)與DCM (4 x 40毫升)洗滌，並在真空中乾燥，獲得3.500克(2)，為黃色樹脂。

4-丁-1,3-二炔基-N-(2-第三-丁氧基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-苯甲醯胺於羥胺2-氯基三苯甲基樹脂(4)上之製備

使樹脂(2) (2.030克，1.56毫莫耳，0.77毫莫耳/克)在DCM (20毫升)中膨脹2小時，並排乾。將樹脂以DMF中之20%六氫吡啶(20毫升)處理1小時，以DMF (4 x 20毫升)與DCM (4 x 20毫升)洗滌，並完全排乾。在另一個燒瓶中，使4-丁-1,3-二炔基-苯甲酸(3) (0.617克，3.63毫莫耳)、EDCI (0.834克，4.35毫莫耳)、HOBt (0.588克，4.35毫莫耳)及DIEA (1.0毫升，5.7毫莫耳)溶於DCM (15毫升)與DMF (4毫升)中，攪拌45分鐘，及添加至樹脂中。於振盪36小時後，使混合物排乾，以DMF (4 x 20毫升)與DCM (4 x 20毫升)洗滌，並在真空中乾燥，獲得1.900克(4)，為淡褐色樹脂。

二乙炔性蘇胺酸異羥肱酸之合成

實例22

(2S,3R)-4-[4-(3-胺基甲基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-N-(2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-苯甲醯胺(3)

使樹脂(1) (得自先前合成之樹脂(4)) (100毫克，0.077毫莫耳)在DCM (2毫升)中膨脹1小時，並排乾。將3-碘基苄胺鹽酸鹽(2) (83.0毫克，0.308毫莫耳)與Et₃N (250微升，1.80毫莫耳)在DMF (1.5毫升)中之溶液，以N₂氣泡之氣流滌氣兩分鐘，及添加至樹脂中。於混合5分鐘後，

添加PdCl₂(PPh₃)₂(11.0毫克，0.016毫莫耳)與CuI (7.0毫克，0.037毫莫耳)，並使混合物振盪36小時。使樹脂排乾，以DMF (4 x 2毫升)、DCM (4 x 2毫升)洗滌，且以10% TFA/DCM (1.5毫升)分裂20分鐘。收集溶液，並將樹脂以另外之10% TFA/DCM (1.5毫升)沖洗。合併已分裂之溶離份，以純TFA (3.0毫升)處理，在室溫下攪拌1小時，及藉迴轉式蒸發而濃縮，獲得粗製褐色殘留物。藉RP-HPLC純化(C₁₈管柱，CH₃CN梯度液5-65%，0.1% TFA，UV分析300毫微米，28分鐘)，並凍乾已收集之溶離份，獲得4.3毫克(14%) (3)，為白色固體。LRMS (ES+) m/z 392.0 (C₂₂H₂₁N₃O₄+H需要392.15)；RP-HPLC (300毫微米，28分鐘操作) 10.0分鐘。

二乙炔性苄胺類似物之合成

實例23

(1S,2R)-N-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲醯胺(4)

蘇胺酸二乙炔性苄甲醯於樹脂(3)上之製備

使樹脂(1) (得自先前合成之樹脂(4)) (1.00克，0.77毫莫耳)在DCM (25毫升)中預膨脹14小時，並排乾。將4-碘基苄甲醯(2) (715毫克，3.08毫莫耳)與Et₃N (1.00毫升，7.17毫莫耳)在DMF (20毫升)中之溶液以N₂ 滌氣兩分鐘，及添加至樹脂中。

於混合5分鐘後，添加PdCl₂(PPh₃)₂(40.0毫克，0.057毫莫耳)與CuI (19.0毫克，0.100毫莫耳)，並使反應物振盪48小時。使樹脂排乾，以DMF (4 x 20毫升)、DCM (4 x 20毫升)洗滌，及在真空中乾燥，獲得1.100克(3)，為暗黃色樹脂。

(1S,2R)-N-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲醯胺(4)之製備

將嗎福啉(75微升，0.860毫莫耳)與原甲酸三甲酯(100微升，0.914

毫莫耳)在THF (3.0毫升)中之溶液，添加至含有樹脂結合之二乙炔性苯甲醛(3)之鐵弗龍內襯有螺帽之小玻瓶中。將樹脂攪拌10分鐘，以醋酸(100微升，1.75毫莫耳)與NaCNBH₃(40.0毫克，0.637毫莫耳)在MeOH (1.0毫升)中之溶液連續處理，並振盪44小時。過濾樹脂，以DMF (3 x 3 毫升)與DCM (3 x 3 毫升)洗滌，及排乾。自樹脂分裂係經由以10% TFA/DCM (2.0毫升)處理而達成，並振盪20分鐘。收集溶液，且將樹脂以另外之10% TFA/DCM (2.0毫升)沖洗。合併已分裂之溶離份，以純TFA (3.0毫升)處理，在室溫下攪拌1小時，及藉迴轉式蒸發而濃縮，獲得粗製黃色殘留物。藉RP-HPLC純化(C₁₈管柱，CH₃CN梯度液5-35%，0.1% TFA，UV分析300毫微米，18分鐘)，並凍乾已收集之溶離份，獲得19.0毫克(29%) (4)，為絨毛狀黃色固體。LRMS (ES+) m/z 462.0 (C₂₆H₂₇N₃O₅+H需要462.10)；HPLC (300毫微米，18分鐘操作) 10.3分鐘。

4'-苯甲醯胺丁二炔蘇胺酸異脛肪酸之合成

實例24

(1S,2R)-N-(2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-{4-[4-(2-胺基-乙基胺甲醯基)-苯基]-丁-1,3-二炔基}-苯甲醯胺(5)

● N-(2-三苯甲基-胺基-乙基)-4-乙炔基-苯甲醯胺(3)之製備

於4-乙炔基苯甲酸(1) (292毫克，2.00毫莫耳)、EDCI (382毫克，2.00毫莫耳)及HOBt (270毫克，2.00毫莫耳)在DMF (10毫升)中之溶液內，添加N-三苯甲基乙二胺(2) (810毫克，2.67毫莫耳)與DIEA (1.4毫升，8.0毫莫耳)。將反應混合物攪拌24小時，以EtOAc (200毫升)稀釋，以0.5M HCl (60毫升)、飽和NaHCO₃ (2 x 60毫升)、H₂O (4 x 60毫升)洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，及濃縮，而得836毫克(97%產率) (3)，為白色固體，熔點50-51℃。R_f=0.40 (1:1己烷/EtOAc)。

(1S,2R)-N-(2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-{4-[4-(2-胺基-乙基胺甲醯

基)-苯基]-丁-1,3-二炔基}-苯甲醯胺(5)之製備

使樹脂(4) (得自上文合成之樹脂(1)) (150毫克, 0.116毫莫耳)在DCM (2毫升)中膨脹1小時, 並排乾。添加4-乙炔基苯甲醯胺(3) (151毫克, 0.350毫莫耳)與Et₃N (150微升, 1.10毫莫耳)在DMF (2.0毫升)中之溶液, 並將樹脂攪拌5分鐘。添加PdCl₂(PPh₃)₂ (21毫克, 0.030毫莫耳)與CuI (28毫克, 0.147毫莫耳)之混合物, 並將樹脂攪拌60小時。使樹脂排乾, 以DMF (3 x 2毫升)、DCM (3 x 2毫升)洗滌, 且以10% TFA/DCM (1.5毫升)分裂20分鐘。收集溶液, 並將樹脂以另外之10% TFA/DCM (1.0毫升)沖洗。合併已分裂之溶離份, 以純TFA (2.0毫升)處理, 在室溫下攪拌1小時, 及藉迴轉式蒸發而濃縮, 獲得粗製褐色殘留物。藉RP-HPLC純化(C₁₈管柱, CH₃CN梯度液5-65%, 0.1% TFA, UV分析300毫微米, 26分鐘), 並凍乾已收集之溶離份, 獲得2.0毫克(4%產率) (5)。LRMS (ES+) m/z 449.1 (C₂₄H₂₄N₄O₅+H需要449.18); RP-HPLC (300毫微米, 26分鐘操作) 17.0分鐘。

3'-吡啶丁二炔蘇胺酸異脛肪酸之合成

實例25

N-((2R)-脛基-(1S)-脛基胺甲醯基-丙基)-4-(4-吡啶-3-基-丁-1,3-二炔基)-苯甲醯胺(3)

使於脛胺2-氯基三苯甲基樹脂(1)上之(1S,2R)-N-(2-第三-丁氧基-1-脛基胺甲醯基-丙基)-4-乙炔基-苯甲醯胺(142毫克, 0.109毫莫耳)在DCM (2毫升)中膨脹1小時, 並排乾。添加3-乙炔基吡啶(2) (38毫克, 0.368毫莫耳)與Et₃N (200微升, 1.4毫莫耳)在DMF (2毫升)中之溶液, 並將樹脂攪拌5分鐘。添加PdCl₂(PPh₃)₂ (22毫克, 0.031毫莫耳)與CuI (25毫克, 0.131毫莫耳)之混合物, 並將樹脂攪拌72小時。使樹脂排乾, 以DMF (3 x 2毫升)、DCM (3 x 2毫升)洗滌, 且以10% TFA/DCM (1.5毫升)分裂20分鐘。收集溶液, 並將樹脂以另外之10% TFA/DCM (1.0

毫升)沖洗。合併已分裂之溶離份，以純TFA (2.0毫升)處理，在室溫下攪拌1小時，及藉迴轉式蒸發而濃縮，獲得粗製褐色殘留物。藉RP-HPLC純化(C₁₈管柱，CH₃CN梯度液5-65%，0.1% TFA，UV分析300毫微米，24分鐘)，並凍乾已收集之溶離份，獲得4.4毫克(11%產率) (3)。LRMS (ES+) m/z 364.0 (C₂₀H₁₇N₃O₄+H需要364.13)；RP-HPLC (300毫微米，24分鐘操作) 11.2分鐘。

實例26

N-(1-(N-羥基胺甲醯基)(1S,2R)-2-羥丙基){4-[4-(6-嗎福啉基(3-吡啶基))丁-1,3-二炔基]苯基}羧醯胺(5)之合成

4-[4-(6-氯-吡啶-3-基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲酸甲酯之製備

4-[4-(6-氯-吡啶-3-基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲酸係根據 Wang Shen與 Sheela A. Thomas在 *Org. Lett.* 2000, 2(18), 2857-2860中之方法製成。

使4-(2,2-二溴-乙烯基)-苯甲酸甲酯(1) (9.6克，30.0毫莫耳)、2-氯基-5-乙炔基-吡啶(2) (5.43克，39.0毫莫耳)、Pd₂dba₃ (274毫克，0.3毫莫耳)、參(4-甲氧苯基)膦(TMPP) (422毫克，1.2毫莫耳)之溶液，溶於經氬噴射(5分鐘)之DMF (60毫升)中。將反應物以氬噴射1分鐘。將TEA (12.5毫升，90.0毫莫耳)添加至經攪拌之反應混合物中，然後，將其在氬氣及85℃下加熱3小時。藉LCMS，發現反應已完成。使反應物冷卻至室溫，並以EtOAc/己烷(1:1) (500毫升)稀釋。將有機相以1M NaOH (2 x 80毫升)、水(2 x 80毫升)、飽和鹽水(80毫升)洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，在減壓下濃縮，而得粗產物。使殘留物經過矽膠之濾器填充柱過濾，以EtOAc/己烷(1:1)溶離。蒸發具有產物之溶離份，以良好純度(~96%純)，獲得9.06克產物。採用此物質，無需進一步純化。

4-[4-(6-氯-吡啶-3-基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲酸(3)之製備

於室溫下，將6M NaOH水溶液(15毫升)添加至4-[4-(6-氯-吡啶-3-

基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲酸甲酯(9.06克, 30毫莫耳)在MeOH (350毫升)中之經攪拌溶液內。將反應溶液加熱至回流, 歷經3小時。反應物保持混合, 並未轉變成透明。HPLC與LCMS顯示反應已形成副產物。使反應物冷卻至室溫, 並藉由在減壓下蒸發而移除一部份MeOH (~200毫升)。將水(400毫升)添加至混合物中。將濃HCl逐滴添加至經攪拌之溶液中, 直到藉pH紙呈酸性為止(pH2)。藉抽氣過濾收集所形成之黃色沉澱物。將固體以水(3 x 20毫升)與己烷(2 x 20毫升)洗滌, 獲得粗產物。HPLC顯示有大約40%產物在混合物中。使粗製反應產物藉急驟式層析純化, 使用EtOAc (8-10%)/己烷作為溶離劑。蒸發純溶離份, 及在真空中乾燥, 獲得4.2克產物(3), 50%產率。

[4-[4-(6-氯-吡啶-3-基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲醯基]-HN-Thr(OtBu)-異羧胺三苯甲基樹脂(4)之製備

按照如關於實例26所使用之相同程序, 使(3)偶合至預裝填於羧胺2-氯基三苯甲基樹脂上之第三-丁基保護蘇胺酸。偶合係採用DIC與HOBT。[N-Fmoc-羧胺2-氯基三苯甲基樹脂係購自Novabiochem目錄#01-64-0165]。

N-(2-羧基-1-羧基胺甲醯基-丙基)-4-[4-(6-嗎福啉-4-基-吡啶-3-基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲醯胺(5)之製備

將嗎福啉(300微升)在NMP (1毫升)中之溶液添加至含有(4) (150毫克, 0.12毫莫耳)之小玻瓶中。將反應混合物以氫滌氣, 並加熱至85-90℃, 歷經24小時。使樹脂排乾, 並以DMF與DCM交替洗滌數次。產物係經過以TFA/水溶液(80:20) (1.5毫升)處理45分鐘, 而自樹脂分裂。過濾樹脂, 且以新TFA/水溶液(80:20) (0.5毫升)洗滌。將合併之TFA與有機離份以CH₃CN/水(1:1) (10毫升)、水(2毫升)稀釋, 及凍乾。使粗產物藉預備之HPLC純化。使粗產物溶於DMSO (1毫升)中, 通過鐵弗龍注射濾器, 並將透明濾液注射於預備之HPLC上。純化係使用20 x 50毫米

Ultron 120 C18管柱，操作22毫升/分鐘2%梯度液(AcCN/水，0.1% TFA)，歷經16分鐘。使經純化之溶離份凍乾至乾涸，獲得2.2毫克純產物(5)，為TFA鹽(~32%產率)。

實例27

4-[4-(4-胺基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-N-(2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-苯甲醯胺(4)之合成

2{4-[4-(4-胺基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲醯胺基}-3-第三-丁氧羰基氧基-丁酸異羥肱酸三苯甲基樹脂(3)之製備

將DIEA (2.7毫升，15.6毫莫耳)添加至4-[4-(4-胺基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲酸(2) (1.64克，6.3毫莫耳)、HOBT (0.85克，6.3毫莫耳)、DIC (0.98毫升，6.3毫莫耳)在DMF (50毫升)中之經攪拌溶液內。2分鐘後，以一份添加H-Thr(Boc)-NHO-Trt樹脂(1) (5.8克，4.5毫莫耳) [N-Fmoc-羥胺2-氯基三苯甲基樹脂係購自Novabiochem目錄#01-64-0165]。在室溫下12小時後，藉LCMS，發現反應已完成。使樹脂排乾，並以DMF與DCM交替洗滌各3次。將產物(3)以本身使用於後續反應，無需進一步處理。

4-[4-(4-胺基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-N-(2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-苯甲醯胺(4)之製備

產物(4) (120毫克，0.09毫莫耳)係經過以TFA/水溶液(80:20) (1.5毫升)處理45分鐘，而自樹脂(3)分裂。過濾樹脂，且以新TFA/水溶液(80:20) (0.5毫升)洗滌。將合併之TFA與有機離份以CH₃CN/水(1:1) (10毫升)、水(2毫升)稀釋，及凍乾。使粗產物藉預備之HPLC純化。使粗產物溶於DMSO (1毫升)中，通過鐵弗龍注射濾器，並將透明濾液注射於預備之HPLC上。純化係使用20 x 50毫米Ultron 120 C18管柱，操作22毫升/分鐘2%梯度液(AcCN/水，0.1% TFA)，歷經16分鐘。使經純化之溶離份凍乾至乾涸，獲得2.2毫克純產物，為TFA鹽。使產物自CH₃CN/

水，以10當量之HCl再一次凍乾，以移除大部份TFA，而產生2毫克(4)，為HCl鹽(~53%產率)。

實例28

4-{4-[4-(2-二甲胺基-乙醯胺基)-苯基]-丁-1,3-二炔基}-N-(2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-苯甲醯胺(6)之合成(接續自上述實例27之化合物(3))

2-{4-(4-[4-(2-溴-乙醯胺基)-苯基]-丁-1,3-二炔基)-苯甲醯胺基}-3-第三-丁氧羰基氧基-丁酸異脞脂酸酯三苯甲基樹脂(5)之製備

於室溫下，將溴-氯化乙醯(0.75克，0.58毫莫耳)在DCM (2毫升)中之溶液添加至(3) (0.75克，0.58毫莫耳)、二甲基吡啶(1.1毫升，9.2毫莫耳)及DCM (4毫升)之混合物中，並振盪。於振盪1.5小時後，藉LCMS，發現反應已完成。使樹脂排乾，並以DCM (2 x 10毫升)、DMF (3 x 10毫升)及DCM (3 x 10毫升)再一次洗滌。使樹脂排乾，及在真空中乾燥。將產物樹脂(5)以本身使用於後續反應，無需進一步處理。

4-{4-[4-(2-二甲胺基-乙醯胺基)-苯基]-丁-1,3-二炔基}-N-(2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)苯甲醯胺(6)之製備

於室溫下，將二甲胺(0.2毫升)在NMP (1.2毫升)中之溶液添加至(5) (125毫克，0.09毫莫耳)中，並振盪。於振盪12小時後，藉LCMS，發現反應已完成。使樹脂排乾，並以DCM (2 x 10)、DMF (3 x 10)及DCM (3 x 10)再一次洗滌。產物(6毫升)係經過以TFA/水溶液(80:20) (1.5毫升)處理45分鐘，而自樹脂分裂。過濾樹脂，且以新TFA/水溶液(80:20) (0.5毫升)洗滌。將合併之TFA與有機離份以CH₃CN/水(1:1) (10毫升)、水(2毫升)稀釋，及凍乾。使粗產物藉預備之HPLC純化。使粗產物溶於DMSO (1毫升)中，通過鐵弗龍注射濾器，並將透明濾液注射於預備之HPLC上。純化係使用20 x 50毫米Ultrapac 120 C18管柱，操作22毫升/分鐘2%梯度液(AcCN/水，0.1% TFA)，歷經16分鐘。使經純化之溶離

份凍乾至乾涸，獲得2毫克純產物(6)，為TFA鹽(~37%產率)。

實例29

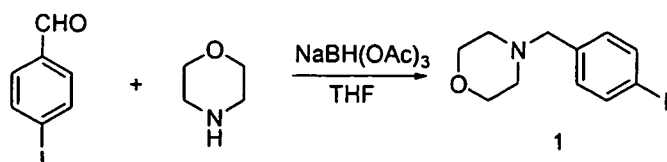
4-{4-[4-(2-胺基-4-甲基-戊醯基胺基)-苯基]-丁-1,3-二炔基}-N-(2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-苯甲醯胺(7)之合成(接續自上述實例27之化合物(3))

製成Fmoc-1-白胺酸(0.135克，0.38毫莫耳)、HATU (0.146克，0.38毫莫耳)在DMF (1.5毫升)中之溶液。於振盪2分鐘後，在室溫下，將經活化酸之添加至(3) (125毫克，0.09毫莫耳)中，並振盪。於振盪36小時後，使反應物排乾，並以DCM (2 x 4毫升)、DMF (3 x 4毫升)及DCM (3 x 4毫升)再一次洗滌。將樹脂以DMF中之20%六氫吡啶(4毫升)處理2小時兩次。使樹脂排乾，並以DMF與DCM交替洗滌數次。產物係經過以TFA/水溶液(80:20) (1.5毫升)處理45分鐘，而自樹脂分裂。過濾樹脂，且以新TFA/水溶液(80:20) (0.5毫升)洗滌。將合併之TFA與有機離份以CH₃CN/水(1:1) (10毫升)、水(2毫升)稀釋，及凍乾。使粗產物藉預備之HPLC純化。使粗產物溶於DMSO (1毫升)中，通過鐵弗龍注射濾器，並將透明濾液注射於預備之HPLC上。純化係使用20 x 50毫米Ultras 120 C18管柱，操作22毫升/分鐘2%梯度液(AcCN/水，0.1% TFA)，歷經16分鐘。

使經純化之溶離份凍乾至乾涸，獲得1.7毫克純產物(7)，為TFA鹽(~30%產率)。

實例30

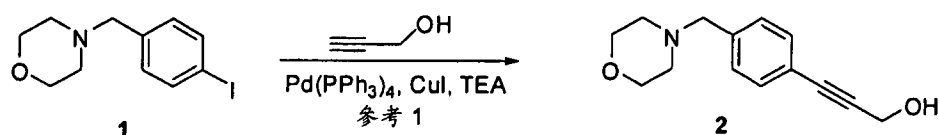
步驟1



將NaBH(OAc)₃(1.38克，6.03毫莫耳)在0℃下，添加至4-碘基苄基

醛(1.0克, 4.31毫莫耳)與嗎福啉(462毫克, 5.37毫莫耳)在THF (30毫升)中之溶液內。然後, 使反應混合物溫熱至室溫, 並攪拌過夜。移除溶劑(RV), 並將殘留物自NaHCO₃水溶液(pH = 8~9)以EtOAc萃取(2x)。使合併之有機萃液脫水乾燥(NaSO₄), 及濃縮至乾涸(RV)。管柱層析(矽膠, EtOAc/DCM 0-100%), 產生化合物(1) (980毫克, 74.8%產率, M + H⁺ = 304.0)。

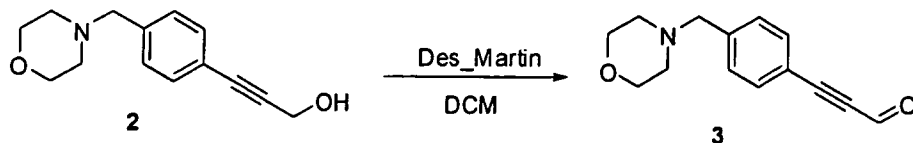
步驟2



將化合物(1) (2.0克, 6.6毫莫耳)與炔丙醇(407毫克, 7.26毫莫耳)在THF (20毫升)中之溶液, 藉由氮滌氣30分鐘, 接著添加PdCl₂(PPh₃)₂(55.6毫克, 0.079毫莫耳)與CuI (30毫克, 0.158毫莫耳)。使反應混合物冷卻至0°C, 並添加三乙胺(1.0克, 9.9毫莫耳)。使反應混合物溫熱至室溫, 且於N₂下攪拌過夜。經過矽藻土填充柱過濾反應混合物, 及濃縮濾液。將殘留物以水(200毫升)處理, 並以EtOAc (200毫升x 2)萃取。

將合併之有機層以水(200毫升x 2)、鹽水(200毫升)洗滌, 及脫水乾燥(NaSO₄)。使粗產物於矽膠上藉層析純化, 以EtOAc/己烷(0-50%)溶離, 獲得1.5克產物(2) (98.7%產率, M + H⁺ = 232.0)。

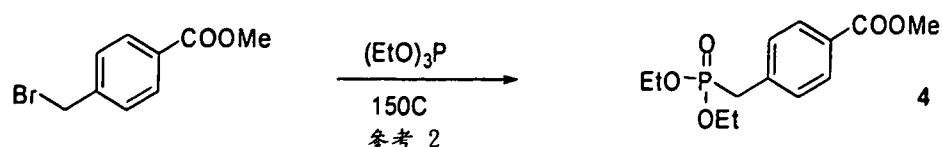
步驟3



於0°C下, 將Dess-Martin試劑(1.37克, 3.25毫莫耳)添加至化合物(2) (500毫克, 2.1毫莫耳)在CH₂Cl₂(5毫升)中之溶液內。使反應混合物溫熱至室溫, 並攪拌過夜。將反應混合物以CH₂Cl₂(200毫升)稀釋, 以NaHCO₃(飽和)鹼化至pH = 8~9, 然後以水(200毫升)與鹽水(200毫升)

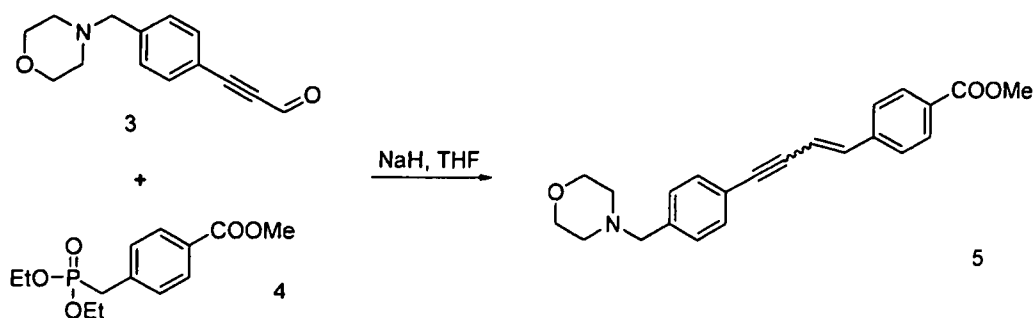
洗滌，脫水乾燥(NaSO_4)，及在減壓下濃縮。粗產物(3) (900毫克， $\text{MS} + \text{H}^+ = 230.0$)並非極安定，且直接使用於下一反應，無需進一步純化。

步驟4



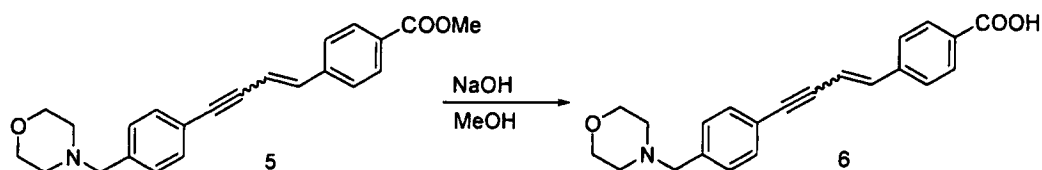
將4-溴基甲基-苯甲醯基甲酯(1.0克，4.37毫莫耳)與 $\text{P}(\text{OEt})_3$ (3毫升)之混合物在密封管中，於 150°C 下加熱過夜。冷卻至室溫，將反應混合物以 EtOAc (200毫升)稀釋，以水(100毫升x 2)與鹽水(100毫升)洗滌，脫水乾燥(NaSO_4)，及在減壓下濃縮。使粗產物於矽膠上藉層析純化，以 EtOAc /己烷(0-100%)溶離，獲得化合物(4) (800毫克，64.0%產率， $\text{M} + \text{H}^+ = 286.9$)。

步驟5



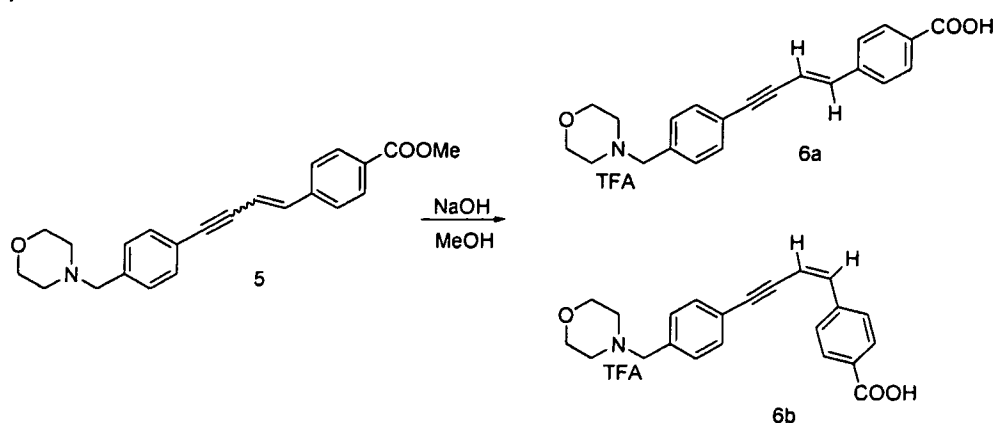
於化合物(4) (741毫克，2.59毫莫耳)在 THF (5毫升)中之溶液內，添加 NaH (114毫克，2.85毫莫耳)。於室溫下攪拌一小時，接著添加 THF 溶液(5毫升)中之化合物(3) (900毫克)，將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜，及在減壓下濃縮。將殘留物以 EtOAc (300毫升)處理，以水(200毫升x 2)與鹽水(200毫升)洗滌，脫水乾燥(NaSO_4)，及在減壓下濃縮。使粗產物於矽膠上藉層析純化，以 EtOAc /己烷(0-60%)溶離，獲得化合物(5) (188毫克，20.0%產率， $\text{M} + \text{H}^+ = 362.0$)。

步驟6



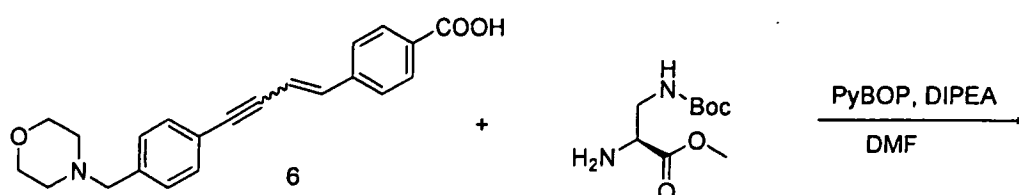
於化合物(5) (188毫克，0.521毫莫耳)在MeOH (5毫升)中之溶液內，添加NaOH (84毫克，1.08毫莫耳)。將反應混合物於回流下加熱4小時，並冷卻至室溫，以HCl溶液(4N，在二氧陸園中)使反應混合物中和至pH = 7。在減壓下移除溶劑，將固體殘留物以CH₂Cl₂洗滌。使合併之CH₂Cl₂蒸發，獲得粗製化合物(6) (259毫克，70%純度，100%產率，MS⁺= 348.0)。

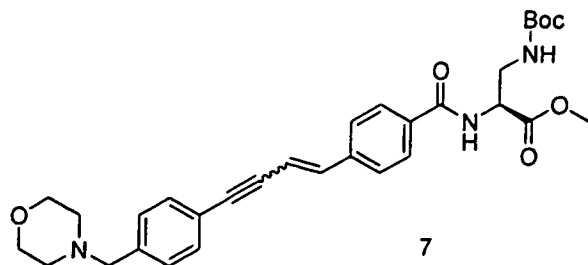
步驟7



於化合物(5) (320毫克，0.886毫莫耳)在MeOH (5毫升)中之溶液內，添加NaOH (142毫克，3.54毫莫耳)。將反應混合物於回流下加熱4小時，並冷卻至室溫。使反應混合物在減壓下濃縮。使粗產物藉預備之HPLC純化，獲得化合物(6a) (105.5毫克，25.8%產率，MS⁺= 348.0)與(6b) (30.9毫克，7.4%，MS⁺= 348.0)，為TFA鹽。

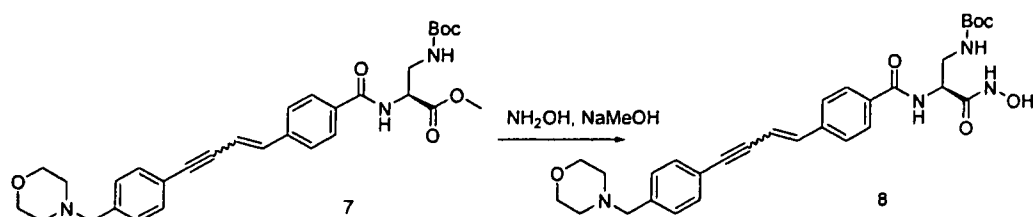
步驟8





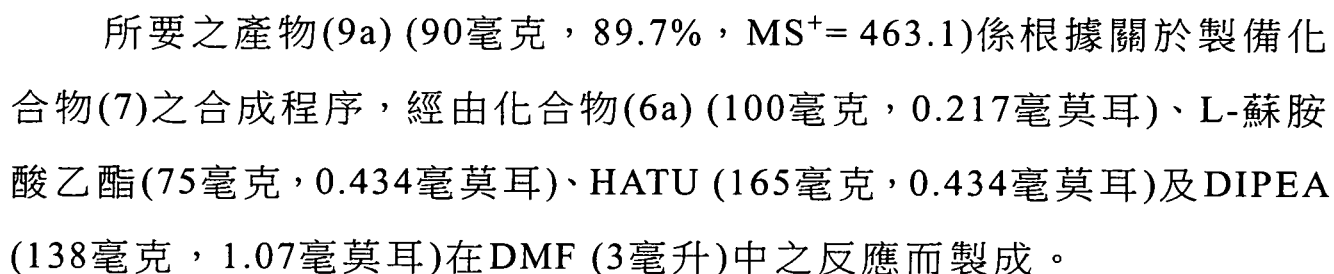
於化合物(6) (44毫克, 0.126毫莫耳)與3-Boc-2,3-二氨基丙酸甲酯 (64毫克, 0.253毫莫耳)及PyBOP (131毫克, 0.253毫莫耳)在DMF (2毫升)中之溶液內, 添加DIPEA (81毫克, 0.65毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜, 並以水(50毫升)稀釋, 以EtOAc (50毫升x 2)萃取。將合併之有機層以水(50毫升x 2)、鹽水(50毫升)洗滌, 脫水乾燥 (NaSO₄), 及在減壓下濃縮。使粗產物於矽膠上藉層析純化, 以 MeOH/CH₂Cl₂(0-5%)溶離, 獲得產物7 (47毫克, 68.1%, MS⁺= 548.1)。

步驟9

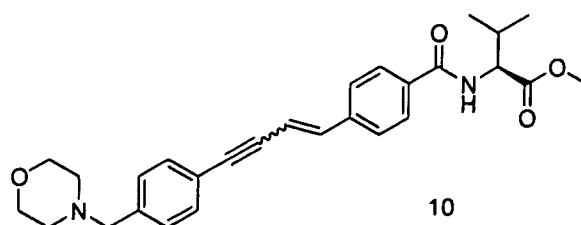


於化合物(7) (48毫克, 0.08毫莫耳)在CH₂Cl₂(1毫升)/MeOH (2毫升)中之溶液內, 添加NH₂OH.HCl (61毫克, 0.88毫莫耳)與NaOH (58毫克, 1.05毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌3天, 然後以CH₂Cl₂(20毫升)稀釋, 接著以NH₄Cl (飽和)溶液處理, 以調整pH = 7。分離有機層, 且以CH₂Cl₂(20毫升x 2)萃取水層。將合併之CH₂Cl₂層以鹽水(20毫升)洗滌, 脫水乾燥(NaSO₄), 及在減壓下濃縮。使粗產物於矽膠上藉層析純化, 以CH₂Cl₂/MeOH (0-10%)溶離, 獲得產物(8) (10毫克, 22.8%, MS⁺= 549.1)。

步驟10

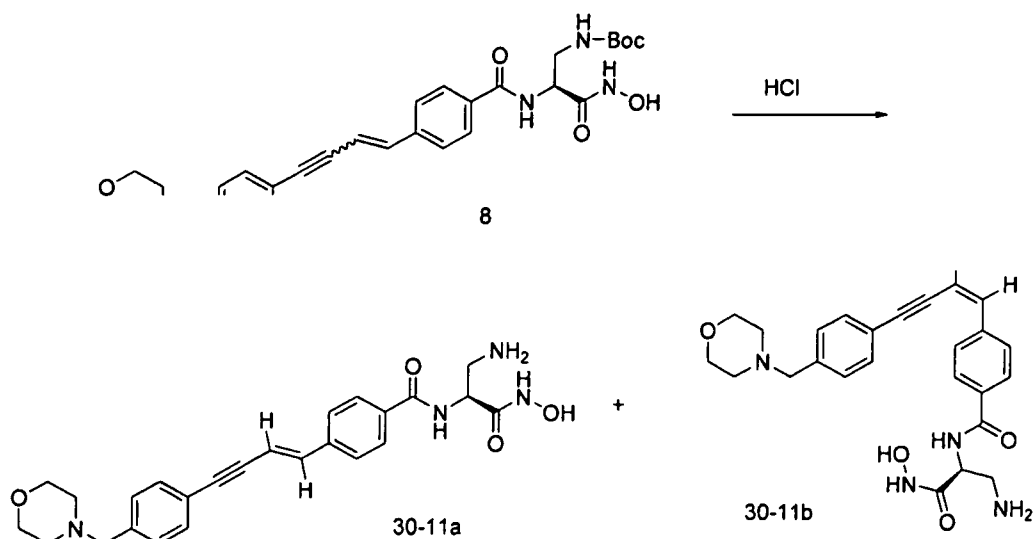


所要之產物(9b) (26毫克, 90%, $MS^+ = 463.1$)係根據關於製備化合物(7)之合成程序, 經由化合物(6a) (30毫克, 0.065毫莫耳)、L-蘇胺酸乙酯(22毫克, 0.13毫莫耳)、HATU (49毫克, 0.138毫莫耳)及DIPEA (42毫克, 0.325毫莫耳)在DMF (1毫升)中之反應而製成。



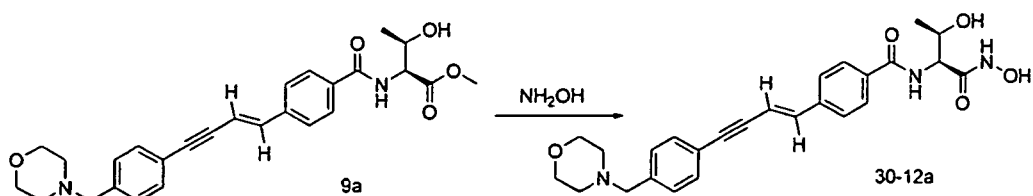
所要之產物(10) (36毫克, 46.0%, $MS^+ = 461.1$)係根據關於製備化合物(7)之合成程序, 經由化合物(6) (60毫克, 0.17毫莫耳)、纈胺酸甲酯(54毫克, 0.323毫莫耳)、HATU (128毫克, 0.338毫莫耳)及DIPEA (104毫克, 0.81毫莫耳)在DMF (3毫升)中之反應而製成。

步驟13



於化合物(8) (48毫克, 0.088毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (1毫升)中之溶液內, 添加HCl (1毫升, 4N, 在二氧陸圜中)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時, 及在減壓下濃縮。使固體殘留物藉預備之HPLC純化, 獲得化合物(30-11a) (53毫克, 90%產率)與(30-11b) (0.3毫克, 0.5%產率), 為雙TFA鹽。

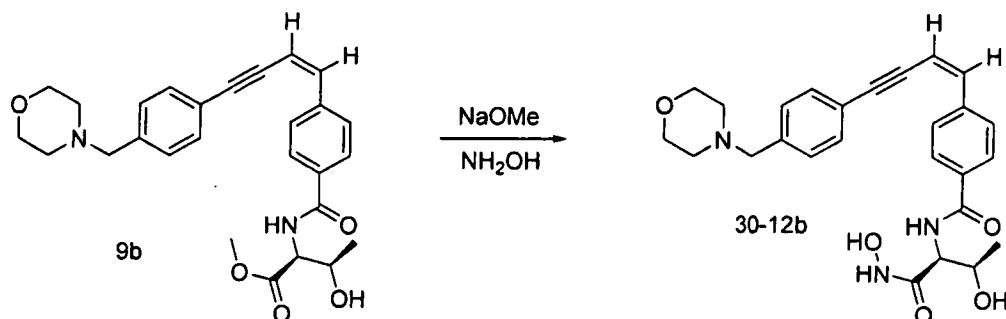
步驟14



所要之產物(30-12a) (53.8毫克, 14.9%, $MS^+ = 464.1$)係根據關於

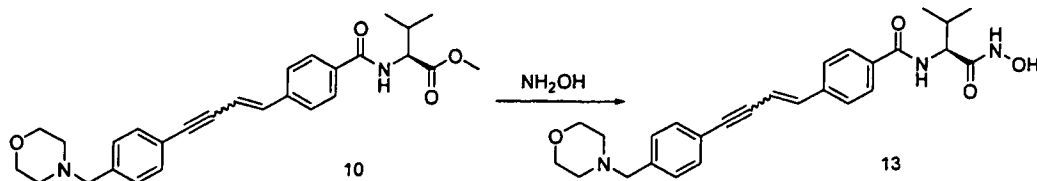
製備化合物(8)之合成程序，經由化合物(9a) (90毫克，0.195毫莫耳)與 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (134毫克，1.95毫莫耳)及 NaOMe (128.7毫克，2.34毫莫耳)在 MeOH (5毫升)中之反應而製成。

步驟15



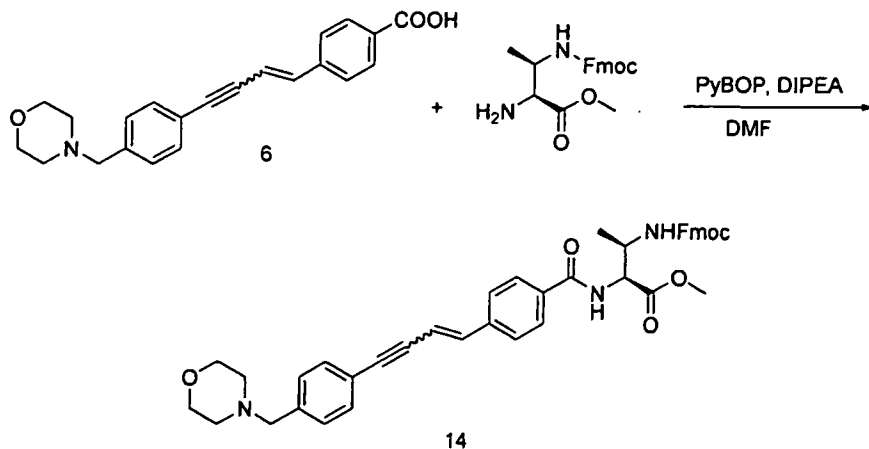
化合物(30-12b) (6.2毫克，24%產率)係根據關於製備化合物(8)之合成程序，經由化合物(9b) (26毫克，0.056毫莫耳)與 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (38.7毫克，0.56毫莫耳)及 NaOMe (37毫克，0.672毫莫耳)在 MeOH (3毫升)中之反應而製成。

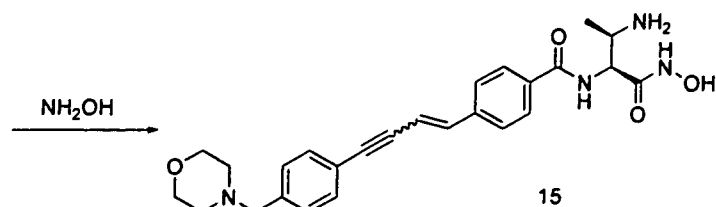
步驟16



所要之產物(13)係根據關於製備化合物(8)之合成程序，經由化合物(10)、 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 及 NaOH 在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 中之反應而製成。

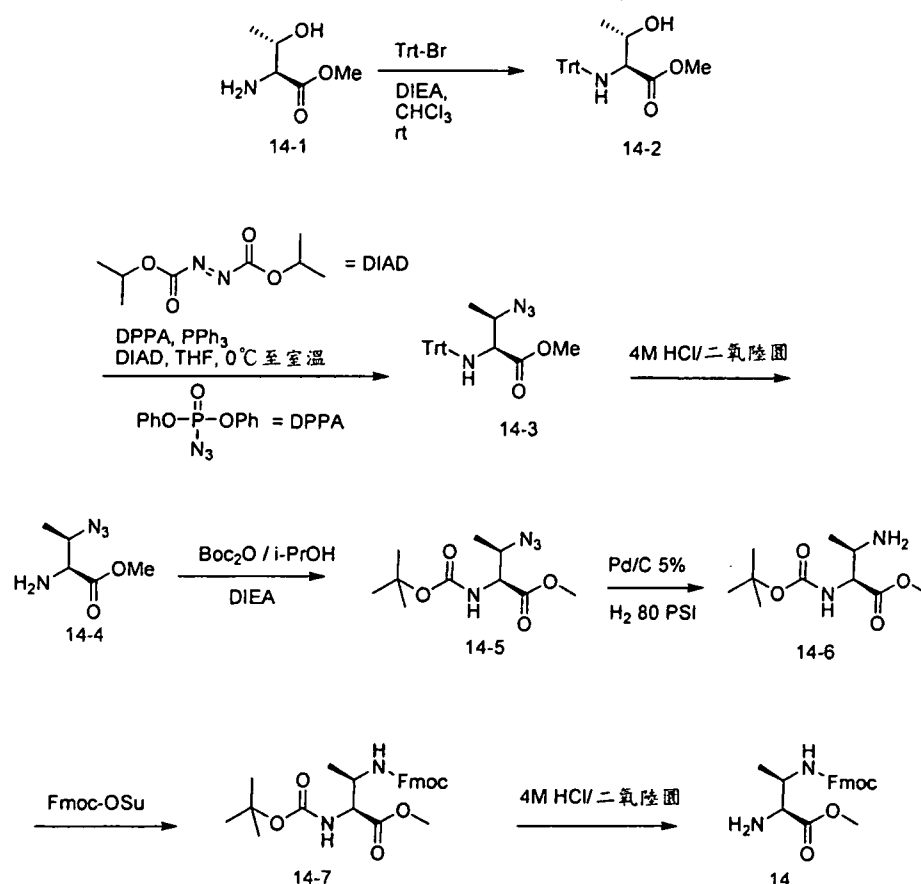
步驟17





所要之產物(14)係根據關於製備化合物(7)之合成程序，經由化合物(6)與(2S,3R)-2-胺基-3-Fmoc-丁酸甲酯鹽酸鹽之反應而製成。所要之產物(15)係根據關於製備化合物(8)之合成程序，經由化合物(14)、NH₂OH.HCl及NaOMe在CH₂Cl₂/MeOH中之反應而製成。

(2S,3R)-2-胺基-3-Fmoc-丁酸甲酯鹽酸鹽之合成



(2S,3S)-3-羥基-2-(三苯甲基胺基)丁酸甲酯(14-2)

在0℃下，於H-別-Thr-OMe.HCl (化合物14-1) (CAS 79617-27-9，Chem-Impex，5克，29.5毫莫耳)在CH₂Cl₂(30毫升)與DIEA (15毫升，88.5毫莫耳)中之溶液內，經過添液漏斗逐滴添加CHCl₃(30毫升)中之三苯甲基溴(10克，32.4毫莫耳)。使反應混合物慢慢溫熱至室溫，並攪拌過夜，且以水(2 x 10毫升)與鹽水洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及濃

縮，而得所要之產物，為濃稠油，其係在真空中固化成白色結晶性物質。將固體以乙醚處理，並音振30分鐘，過濾，及以乙醚洗滌，獲得純產物(14-2) (8克，21.3毫莫耳，72%產率，mw 375.5)，為白色固體。

(2S,3R)-3-疊氮基-2-(三苯甲基胺基)丁酸甲酯(14-3)

於化合物(14-2) (6克，16毫莫耳)、 PPh_3 (4.2克，16毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (30毫升)中之混合物內，在 0°C 下，慢慢地添加 CH_2Cl_2 (5毫升)中之偶氮二羧酸二乙酯(DIAD) (5.2克，25.6毫莫耳)，接著為 CH_2Cl_2 (5毫升)中之二苯基膦酸疊氮化物(DPPA)，並於氮氣下攪拌。使反應混合物溫熱至室溫。在室溫下攪拌過夜後，使反應物在減壓下濃縮。使殘留物於矽膠上，在ISCO系統上藉層析純化，以己烷/ EtOAc 溶離，而得所要之產物(14-3) (2.9克，~7.2毫莫耳，45% mw 400.5)，為黃色油(NMR顯示有DIAD在產物中)。

(2S,3R)-2-胺基-3-疊氮基丁酸甲酯(14-4)

將化合物(14-3) (2.9克)在 CH_2Cl_2 (10毫升)與 HCl (5毫升，4M，在二氧陸園中)中之混合物攪拌過夜。使反應混合物濃縮，並將殘留物以己烷處理。過濾所形成之懸浮液，而得所要之產物(14-4) (600毫克，52%)，為白色固體(或者，化合物(14-3)可溶於THF (1克：8毫升)中，可在 0°C 下添加醚中之 HCl 2M (3當量)。使反應物溫熱，且於~3小時後，已完成。可將反應混合物以醚稀釋，以使產物沉澱，為 HCl 鹽，將其過濾，及以醚洗滌。於真空中乾燥後，所形成之白色粉末係為高度地純，並獲得約86%產率，mw 158.2自由態鹼與194.2 (關於1 HCl 鹽)。無需進一步純化。

(2S,3R)-3-疊氮基-2-Boc-胺基-丁酸甲酯(14-5)

使二碳酸二-第三-丁酯(810毫克，3.7毫莫耳)、(2S,3R)-2-胺基-3-疊氮基-丁酸甲酯鹽酸鹽(化合物14-4) (660毫克，3.38毫莫耳)及DIEA (645微升，3.7毫莫耳)在*i*-PrOH (10毫升)中之溶液，於環境溫度下保持

10小時。在真空中蒸發反應混合物。使殘留物溶於水(4毫升)中，並以己烷/醚(1:1) (4 x 10毫升)萃取。使合併之有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在減壓下濃縮。使殘留物於裝有RediSep[®]急驟式管柱(正相，35-60微米平均粒子大小矽膠，40克，Teledyne Isco)之CombiFlash[®]相關物件單元上，接受急驟式層析；流率= 35毫升/分鐘；注射體積2毫升(EtOAc)；流動相A：己烷；流動相B：EtOAc；梯度液0-50% B，在1小時內。將含有所要產物之溶離份合併，及在減壓下濃縮，以提供化合物(14-5) (564毫克，2.2毫莫耳，65%產率，mw 258.3)，為無色油(或者，反應可使用1.2當量 Boc_2O 與2.5當量DIEA在ACN (1克(14-5)在30毫升ACN)中進行)。於攪拌過夜後，使反應物濃縮，及藉矽膠層析純化，以10-15% EtOAc/己烷溶離。收集產物溶離份，獲得98%產率>98%純度，為透明油。

(2S,3R)-3-胺基-2-第三-丁氧羰基胺基-丁酸甲酯(14-6)

使化合物(14-5) (786毫克，3.05毫莫耳)溶於甲醇(20毫升)中，接著添加Pd/C (5重量%，200毫克)。使反應混合物於環境溫度下接受氫化(帕爾裝置，80 psi) 40分鐘。過濾固態觸媒，並以甲醇洗滌。在減壓下蒸發濾液，以提供化合物(14-6) (682毫克，96%產率，mw 232.3)，為無色油。

(2S,3R)-2-Boc-胺基-3-Fmoc-胺基丁酸甲酯(14-7)

將化合物(14-6) (682毫克，2.94毫莫耳)與Fmoc-OSu (1.04克，3.08毫莫耳)在丙酮(5毫升)中之混合物，於室溫下攪拌2小時。在減壓下蒸發溶劑。使殘留物溶於EtOAc (50毫升)中，且以5% NaHCO_3 (10毫升)與鹽水(10毫升)洗滌。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在減壓下蒸發。使殘留物於裝有RediSep[®]急驟式管柱(正相，35-60微米平均粒子大小矽膠，40克，Teledyne Isco)之CombiFlash[®]相關物件單元上，接受急驟式層析；流率= 35毫升/分鐘；注射體積2毫升(EtOAc)；流動相A：

•



毫升THF中。在10分鐘內，逐滴添加150毫升THF中之三碘甲烷(14.4克，37毫莫耳，4當量)。接著逐滴添加20毫升THF中之化合物(1S) (1.5克，9.1毫莫耳，1當量)。將混合物在0℃下攪拌2小時，然後於室溫下再1小時。將混合物倒入冰水中，接著以EtOAc (100毫升x 2)萃取。將有機相以20% Na₂S₂O₃水溶液(100毫升)、鹽水(100毫升)洗滌，並脫水乾燥(Na₂SO₄)。使粗產物於矽膠上藉層析純化，以EtOAc/石油醚(0-2%)溶離，而得標題化合物(1) (2.2克，85%)。MS (m/z): [M+H]⁺ = 289.7. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 3.92 (s, 3H), 7.01~7.05 (d, 1H), 7.33~7.34 (d, 1H), 7.35~7.36 (d, 1H), 7.44~7.49 (d, 1H), 7.97~7.98 (d, 1H), 7.99~8.00 (d, 1H).

(E)-4-(4-(4-(嗎福啉基甲基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯甲酸甲酯(2)

於室溫及氮氣下，使化合物(1) (2克，6.9毫莫耳，1當量)、二異丙基胺(0.7克，6.9毫莫耳，1當量)及PdCl₂(PPh₃)₂(0.24克，0.34毫莫耳，0.05當量)溶於20毫升三乙胺中。將混合物攪拌15分鐘，接著添加化合物(004) (1.4克，6.9毫莫耳，1當量)。將混合物於室溫下攪拌12小時。以50毫升EtOAc稀釋反應混合物，過濾，及濃縮。然後，將殘留物以100毫升EtOAc稀釋，並以水(100毫升)與鹽水(100毫升)洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，及在減壓下濃縮。使粗產物於矽膠上藉層析純化，

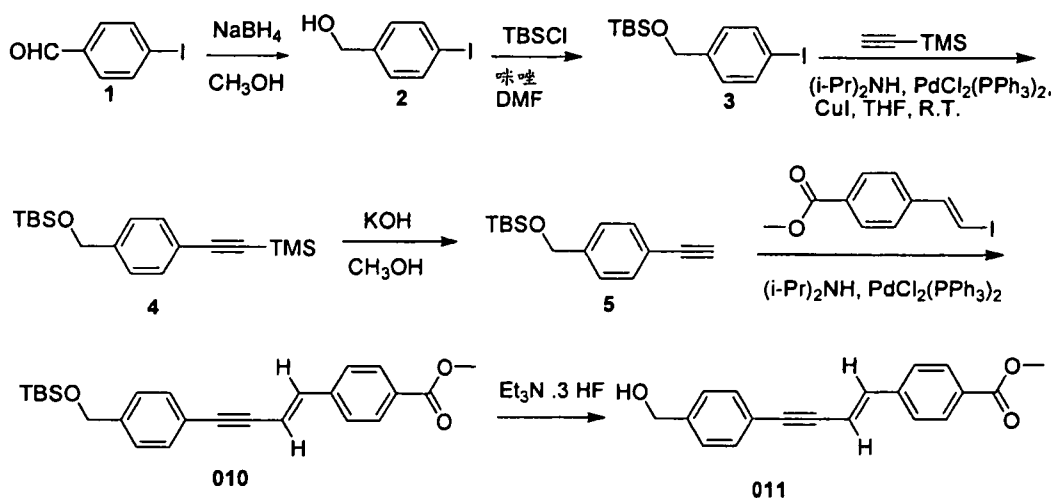
以EtOAc/石油醚(0-10%)溶離，而得標題化合物(2) (1.5克，60%)。MS (m/z): [M+H]⁺ = 362. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 2.32~2.34 (d, 4H), 3.46 (s, 1H), 3.54~3.57 (t, 4H), 3.83 (s, 3H), 6.77~6.82 (d, 1H), 7.13~7.18 (d, 1H), 7.32~7.34 (d, 2H), 7.43~7.45 (d, 2H), 7.68~7.71 (d, 2H), 7.90~7.93 (d, 2H).

(E)-4-(4-(4-(嗎福啉基甲基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯甲酸(009)

於室溫下，使化合物(2) (1.5克，4.2毫莫耳，1當量)溶於溶劑(THF:

MeOH : H₂O=1:1:1, 20毫升)中。然後添加氫氧化鋰(0.35克, 6.4毫莫耳, 2當量)。將混合物在室溫下攪拌12小時。藉由醋酸調整pH值至7。將混合物攪拌1小時。過濾固體, 並以水(20毫升)、醚20毫升洗滌, 及在真空中乾燥, 獲得標的產物(009) (0.9克, 62%)。MS (m/z): [M+H]⁺= 348. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 2.32~2.35 (t, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.54~3.57 (t, 4H), 6.75~6.80 (d, 1H), 7.12~7.18 (d, 1H), 7.32~7.35 (d, 2H), 7.43~7.45 (d, 2H), 7.66~7.68 (d, 2H), 7.88~7.91 (d, 2H).

替代中間物(011)之合成



(4-碘苯基)甲醇(2)

在10℃下, 於化合物(1) (50克, 0.21莫耳, 1.0當量)在甲醇(500毫升)中之溶液內, 慢慢地以NaBH₄ (20.5克, 0.5莫耳, 2.5當量)添加, 歷經1小時, 並攪拌2小時。使反應混合物在減壓下濃縮, 以水(300毫升)使反應淬滅, 並以EtOAc (300毫升x 3)萃取, 使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下濃縮。使殘留物在真空中乾燥過夜, 以提供標題化合物(2) (49克, 97%)。

第三-丁基(4-碘基苄氧基)二甲基矽烷(3)

將化合物(2) (9克, 38.5毫莫耳, 1.0當量)、TBSCl (5.8克, 38.5毫莫耳, 1.0當量)及咪唑(5.3克, 77毫莫耳, 2.0當量)在DMF (18毫升)中之溶液, 於45℃下攪拌2小時。將反應混合物以CH₂Cl₂ (200毫升)稀

釋，並以水(200毫升x 3)洗滌。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物在高真空下乾燥過夜，以產生標題化合物(3) (11.6克，87%)。 ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 0.05 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 4.64 (s, 2H), 7.09-7.11 (d, 2H), 7.66-7.69 (d, 2H).

第三-丁基二甲基(4-((三甲基矽烷基)乙炔基)苄氧基)矽烷(4)

於室溫及氮氣下，將乙炔基三甲基矽烷(3.929克，37毫莫耳，1.1當量)添加至化合物(3) (11.6克，33.4毫莫耳，1.0當量)

、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2.345克，3.34毫莫耳，0.1當量)、 CuI (0.636克，3.34毫莫耳，0.1當量)及 $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (10.05毫升)在THF (無水，200毫升)中之溶液內。使混合物於環境溫度下反應3小時。然後單離沉澱物。將濾餅以 EtOAc (50毫升)洗滌。在減壓下濃縮濾液。使殘留物溶於 EtOAc (300毫升)中，並以水(50毫升)、

1M HCl 水溶液(50毫升)、水(50毫升x 2)及鹽水(50毫升)洗滌。分離有機層，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在減壓下濃縮濾液。使殘留物於矽膠上藉層析純化(EtOAc /石油醚0-2%)，而得標題化合物(4) (9.2克，87%)。

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 0.10 (s, 6H), 0.26 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 4.73 (s, 2H), 7.23-7.26 (d, 2H), 7.42-7.44 (d, 2H).

第三-丁基(4-乙炔基苄氧基)二甲基矽烷(5)

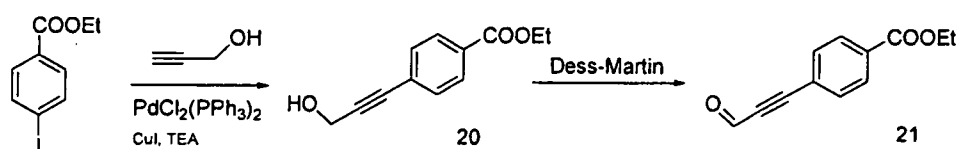
低於 10°C ，將化合物(4) (5.2克，16.4毫莫耳，1.0當量)在甲醇(100毫升)中之溶液，以 KOH /甲醇(0.457克/5毫升)慢慢地處理，然後，使混合物於環境溫度下反應5分鐘。以醋酸使反應混合物中和，並在減壓下濃縮。使殘留物溶於 EtOAc (100毫升)中。將有機層以5% Na_2CO_3 水溶液(50毫升x 2)洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標題化合物(5) (4克，99%)。 ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 0.04 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 4.09 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 7.26-7.29 (d, 2H), 7.41-7.43 (d, 2H).

(E)-4-(4-(4-((第三-丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯甲酸甲酯(010)

於室溫及氮氣下，將(E)-4-(2-碘基乙烯基)苯甲酸甲酯(1克，3.47毫莫耳，1.0當量)添加至化合物(5) (0.855克，3.47毫莫耳，1.0當量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.244克，0.347毫莫耳，0.1當量)、 CuI (0.066克，0.347毫莫耳，0.1當量)及*i*- Pr_2NH (2毫升)在THF (無水，10毫升)中之溶液內。使混合物於環境溫度下反應3小時。然後過濾沉澱物。以EtOAc洗滌濾餅。將濾液與洗滌液體合併，及在減壓下濃縮。使殘留物溶於EtOAc (30毫升)中，並以水(10毫升)、1M HCl水溶液(10毫升)、水(10毫升x 2)及鹽水(10毫升)洗滌。分離有機層，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化(EtOAc/石油醚0-3%)，獲得標的化合物(010) (9.2克，86.6%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-CDCl}_3$): 0.10 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 6.46~6.52 (d, 1H), 7.01~7.07 (d, 1H), 7.26~7.31 (t, 2H), 7.43~7.49 (m, 4H), 7.99~8.02 (t, 2H).

實例31

步驟1

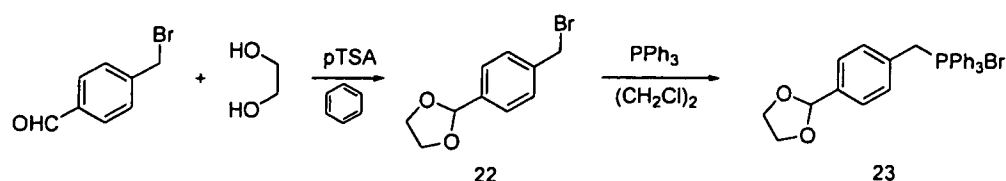


將4-碘-苯甲酸乙酯(2.43克，8.81毫莫耳)與炔丙醇(543.3毫克，9.69毫莫耳)在THF (35毫升)中之溶液，藉由氮滌氣30分鐘，接著添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (74毫克，0.106毫莫耳)與 CuI (40毫克，0.212毫莫耳)。使反應混合物冷卻至 0°C ，並添加三乙胺(1.34克，13.22毫莫耳)。使反應混合物溫熱至室溫，且於 N_2 下攪拌過夜。經過矽藻土填充柱過濾反應混合物，及濃縮濾液。將殘留物以水(200毫升)處理，並以EtOAc (200

毫升x 2)萃取。將合併之有機層以水(200毫升x 2)、鹽水(200毫升)洗滌，及脫水乾燥(NaSO_4)。使粗產物於矽膠上藉層析純化，以EtOAc/己烷(0-50%)溶離，獲得(1.53克，85%產率)產物(20)。

於 0°C 下，將Dess-Martin試劑(4.78克，11.25毫莫耳)添加至化合物(20) (1.53克，7.5毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (20毫升)中之溶液內。使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌過夜。將反應混合物以 CH_2Cl_2 (200毫升)稀釋，以 NaHCO_3 (飽和)鹼化至 $\text{pH} = 7$ ，然後以水(200毫升)與鹽水(200毫升)洗滌，脫水乾燥(NaSO_4)，及在減壓下濃縮。使粗產物於矽膠上藉層析純化，以EtOAc/己烷(0-40%)溶離，而得所要之產物(21) (1.24克，81.8%)。

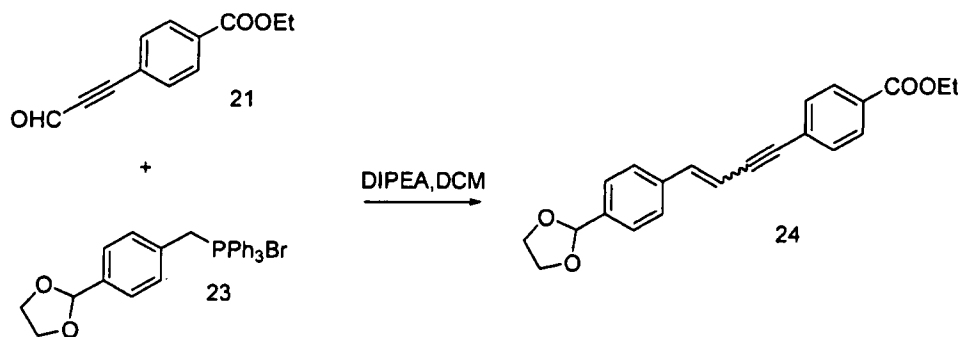
步驟2



將對-甲苯磺酸(721毫克，12% HOAc溶液)添加至4-溴基甲基-苯甲醛(1克，5.03毫莫耳)與乙二醇(623毫克，10.06毫莫耳)之苯(30毫升)溶液中。將反應物於回流下加熱過夜。於冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物。使粗產物於矽膠上藉層析純化，以EtOAc/己烷(0-20%)溶離，而得所要之產物(22) (1.13克，92.8%)。

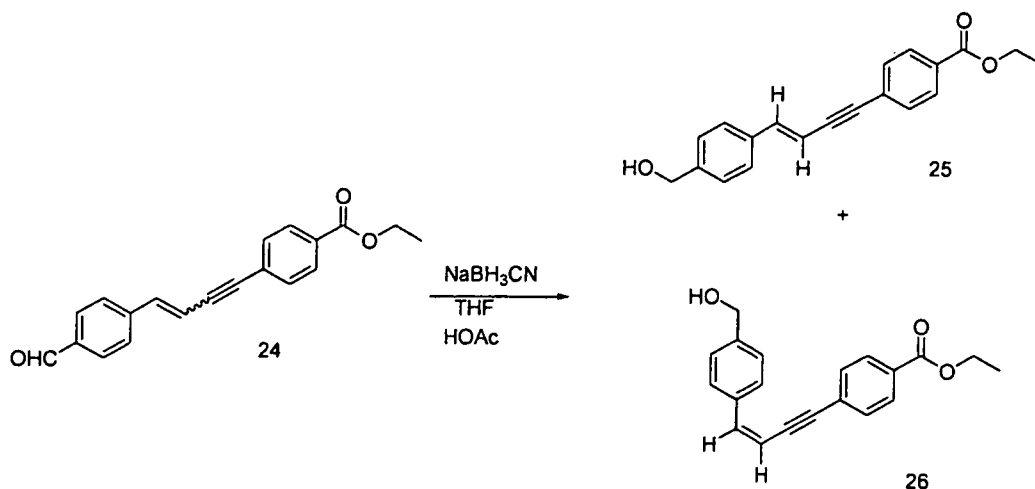
將三苯膦(1.34克，5.11毫莫耳)添加至化合物(22) (1.13克，4.65毫莫耳)之1,2-二氯乙烷(10毫升)溶液中。將反應物加熱至 70°C ，歷經4小時。於冷卻至室溫後，使有機溶液以迴轉式蒸發器濃縮。將乙醚(50毫升)添加至殘留物中，並激烈攪拌，以使wittig鹽沉澱。在過濾後，收集固體，以醚(3 x 50毫升)洗滌，及在高真空下乾燥，獲得化合物(23) (2克，85%產率)。

步驟3



於化合物(23) (1.36克，2.69毫莫耳)在DCM (10毫升)中之溶液內，添加DIPEA (694毫克，5.38毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘，接著添加化合物(21) (544毫克，2.69毫莫耳)在DCM (10毫升)中之溶液。將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜，並在減壓下濃縮。將殘留物以EtOAc (100毫升)處理，以水(2 x 100毫升)與鹽水(100毫升)洗滌，脫水乾燥(NaSO_4)，及在減壓下濃縮。使粗產物於矽膠上藉層析純化(0-20% EtOAc/己烷)，獲得化合物(24) (600毫克，63.9%)。

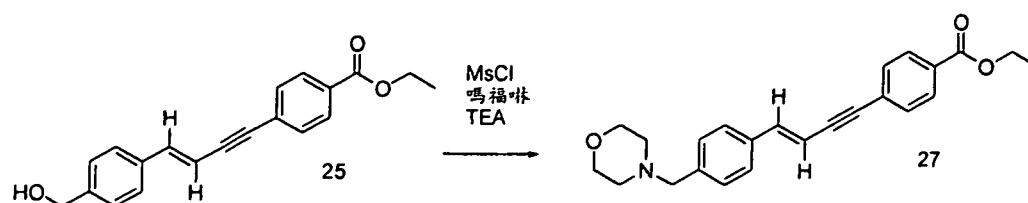
步驟4



於化合物(24) (718毫克，2.35毫莫耳)在THF (6毫升)與HOAc (6毫升)中之溶液內，添加 NaBH_3CN (211毫克，3.55毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌30分鐘。然後，使反應混合物於減壓下濃縮。將殘留物以EtOAc (200毫升)稀釋，並以 NaHCO_3 (飽和)處理至 $\text{pH} = 8$ 。於分離後，以EtOAc (2 x 200毫升)萃取水層。將合併之有機層以 H_2O (2 x 100毫升)、鹽水(100毫升)洗滌，並以 Na_2SO_4 脫水乾燥。藉由迴轉式蒸發而濃縮，使殘留物於矽膠上藉層析純化(0-50% EtOAc/己烷)，獲得化合

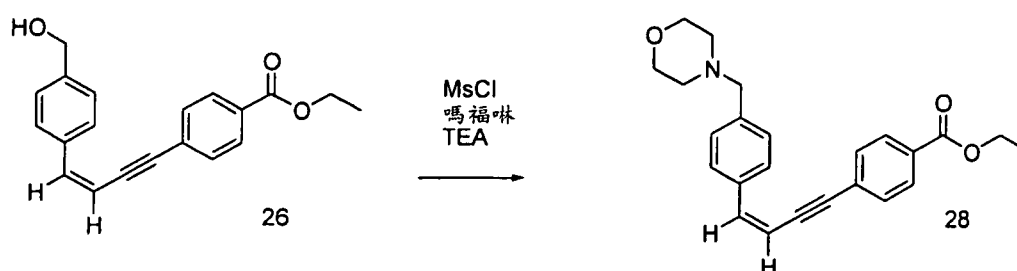
物(25a) (300毫克)與(25b) (187.5毫克)，具有67%總產率。

步驟5



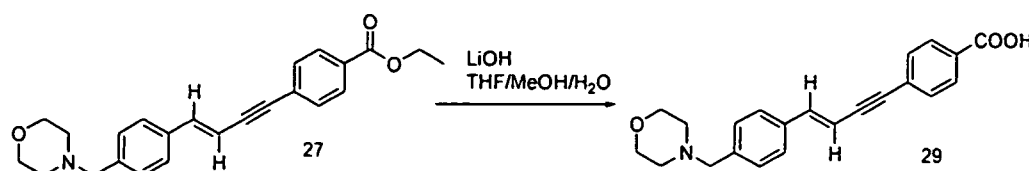
使化合物25 (300毫克，0.98毫莫耳)與DIPEA (158毫克，1.23毫莫耳)之DCM溶液(5毫升)冷卻至0°C，接著添加MsCl (124毫克，1.08毫莫耳)。使反應物溫熱至室溫，並攪拌30分鐘。將嗎福啉(171毫克，1.96毫莫耳)添加至反應物中，並在室溫下攪拌2小時。以EtOAc (200毫升)稀釋，將反應混合物以H₂O (2 x 100毫升)、鹽水(100毫升)洗滌，並以Na₂SO₄脫水乾燥。在減壓下濃縮，使粗產物於矽膠上藉層析純化(0-50% EtOAc/己烷)，獲得化合物(27) (345毫克)，94%產率。

步驟6



所要之產物(28) (284毫克，95%)係根據關於製備化合物(27)之合成程序，使用化合物(26) (244毫克，0.8毫莫耳)、MsCl (80.5毫克，0.88毫莫耳)、嗎福啉(106毫克，1.22毫莫耳)及DIPEA (100毫克，0.88毫莫耳)製成。

步驟7

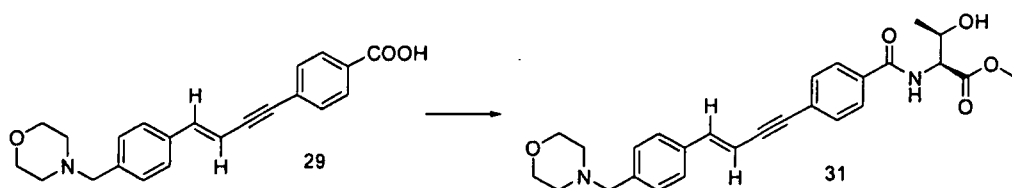


於化合物(27) (345毫克，0.92毫莫耳)之THF/MeOH/H₂O (1:1:1)之混合溶液(6毫升)中，添加LiOH (44毫克，1.84毫莫耳)。將反應物在室

Reaction scheme showing the hydrolysis of compound 28 to compound 30:

Compound 28 (ethyl 4-(4-(4-(dimethylamino)benzyl)-2-vinylphenyl)-3-phenylbut-3-ynoate) reacts with LiOH in THF/MeOH/H₂O to yield compound 30 (4-(4-(4-(dimethylamino)benzyl)-2-vinylphenyl)-3-phenylbut-3-ynoic acid).

步驟9

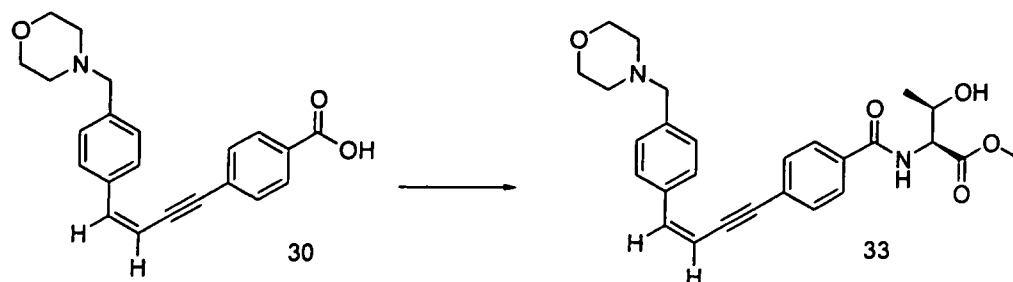


所要之產物(31) (65毫克, 48%, $MS^+ = 463.1$)係根據關於製備化合物(7)之合成程序, 經由化合物(29) (100毫克, 0.29毫莫耳)、L-蘇胺酸甲酯(88毫克, 0.44毫莫耳)、HATU (176毫克, 0.46毫莫耳)及DIPEA (187毫克, 1.45毫莫耳)在DMF (2毫升)中之反應而製成。

所要之產物(32) (100毫克, 63%, MS⁺= 548.1)係根據關於製備化合物(7)之合成程序,經由化合物(29) (100毫克, 0.29毫莫耳)、3-Boc-2,3-二氨基丙酸甲酯(112毫克, 0.44毫莫耳)、HATU (176毫克, 0.46毫莫耳)

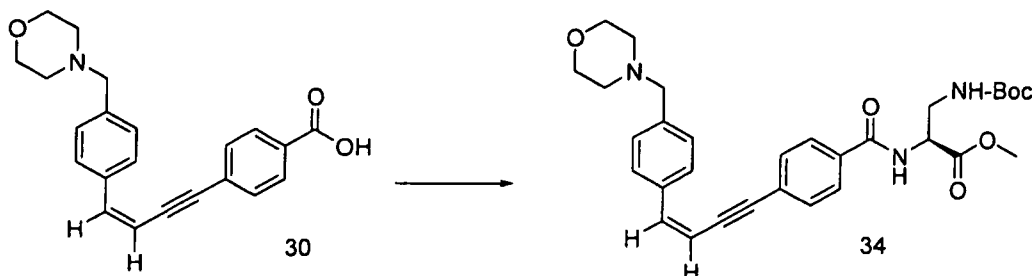
及DIPEA (187毫克, 1.45毫莫耳)在DMF (12毫升)中之反應而製成。

步驟11



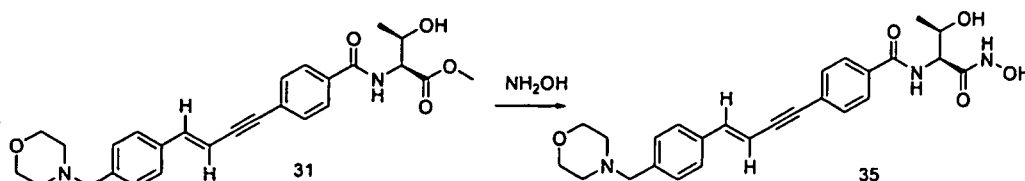
所要之產物(33) (70毫克, 52%, $MS^+ = 463.1$)係根據關於製備化合物(7)之合成程序, 經由化合物(30) (100毫克, 0.29毫莫耳)、L-蘇胺酸甲酯(88毫克, 0.44毫莫耳)、HATU (176毫克, 0.46毫莫耳)及DIPEA (187毫克, 1.45毫莫耳)在DMF (2毫升)中之反應而製成。

步驟12



所要之產物(34) (90毫克, 56.7%, $MS^+ = 548.1$)係根據關於製備化合物(7)之合成程序, 經由化合物(30) (100毫克, 0.29毫莫耳)、3-Boc-2,3-二氨基丙酸甲酯(112毫克, 0.44毫莫耳)、HATU (176毫克, 0.46毫莫耳)及DIPEA (187毫克, 1.45毫莫耳)在DMF (12毫升)中之反應而製成。

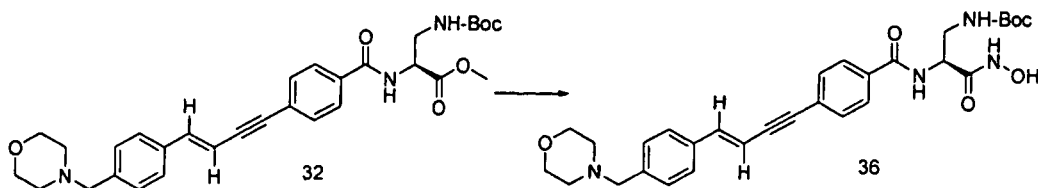
步驟13



所要之產物(35) (20毫克, 14.9%, $MS^+ = 464.1$)係根據關於製備化合物(8)之合成程序, 經由化合物(31) (65毫克, 0.14毫莫耳)與 $NH_2OH \cdot HCl$ (96.6毫克, 1.4毫莫耳)及NaOMe (115毫克, 2.1毫莫耳)在

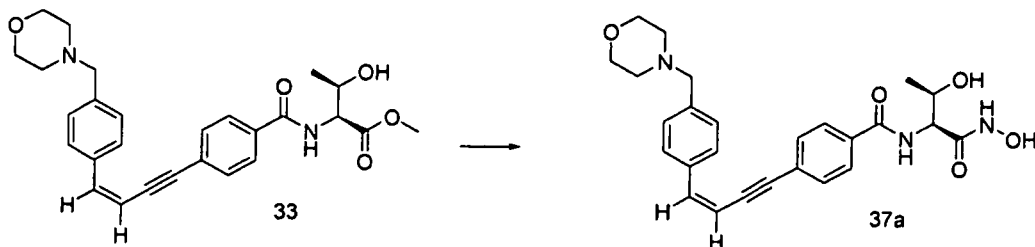
MeOH (5毫升)中之反應而製成。

步驟14



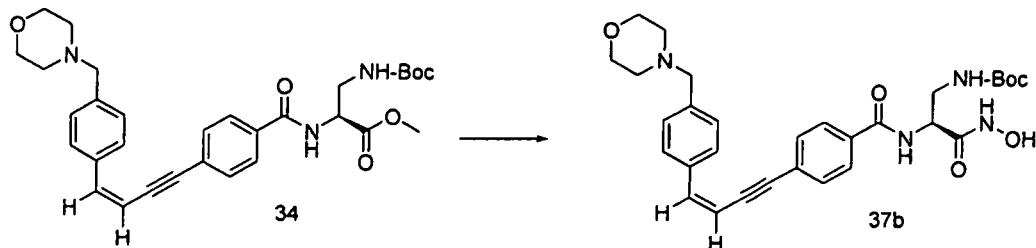
所要之產物(36) (30毫克, 30%, $MS^+ = 464.1$)係根據關於製備化合物(8)之合成程序, 經由化合物(32) (100毫克, 0.182毫莫耳)與 $NH_2OH \cdot HCl$ (126毫克, 1.8毫莫耳)及 $NaOMe$ (148.5毫克, 2.7毫莫耳)在 MeOH (5毫升)中之反應而製成。

步驟15



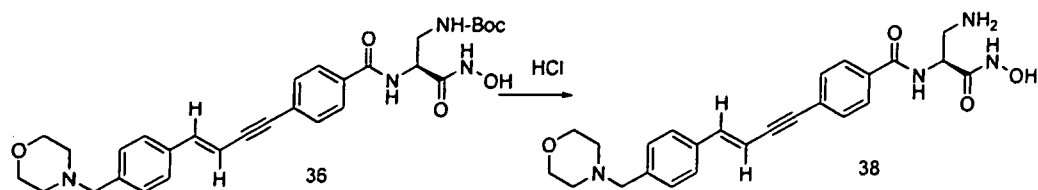
所要之產物(37a) (20毫克, 28.4%, $MS^+ = 464.1$)係根據關於製備化合物(8)之合成程序, 經由化合物(33) (70毫克, 0.152毫莫耳)與 $NH_2OH \cdot HCl$ (104毫克, 1.52毫莫耳)及 $NaOMe$ (125毫克, 2.28毫莫耳)在 MeOH (5毫升)中之反應而製成。

步驟16



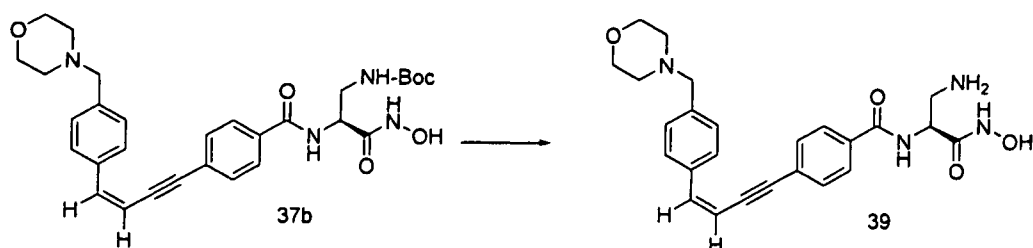
所要之產物(37b) (40毫克, 44.5%, $MS^+ = 548.1$)係根據關於製備化合物(8)之合成程序, 經由化合物(34) (90毫克, 0.164毫莫耳)與 $NH_2OH \cdot HCl$ (114毫克, 1.65毫莫耳)及 $NaOMe$ (136.1毫克, 2.47毫莫耳)在 MeOH (5毫升)中之反應而製成。

步驟17



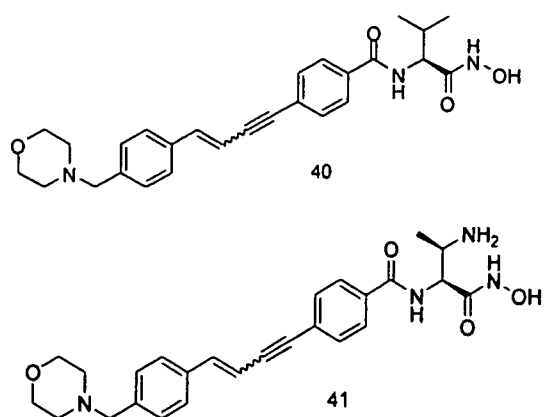
於化合物(36) (30毫克，0.055毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (1毫升)中之溶液內，添加HCl (1毫升，4N，在二氧陸園中)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，及在減壓下濃縮。使固體殘留物藉預備之HPLC純化，獲得化合物(38) (10毫克，40%產率， $\text{MS}^+ = 449.1$)，為雙TFA鹽。

步驟18



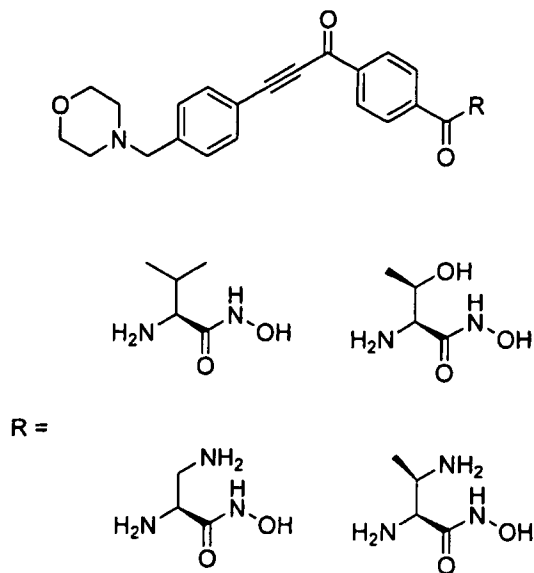
於化合物(37b) (40毫克，0.073毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (1毫升)中之溶液內，添加HCl (1毫升，4N，在二氧陸園中)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。及在減壓下濃縮。使固體殘留物藉預備之HPLC純化，獲得化合物(39) (15毫克，45.8%產率， $\text{MS}^+ = 449.1$)，為雙TFA鹽。

步驟19

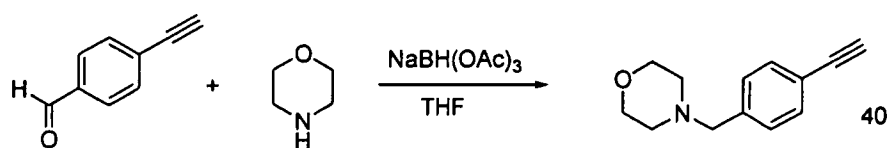


所要之產物(40)與(41)可根據前述之合成程序製成。

實例32

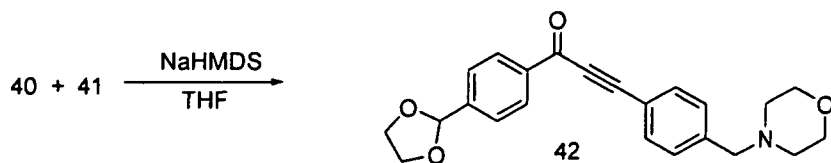


步驟1



將 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.28克, 0.76毫莫耳)在 0°C 下, 添加至4-乙炔基-苄基醛(1.0克, 7.69毫莫耳)與嗎福啉(462毫克, 5.37毫莫耳)在THF (20毫升)中之溶液內。然後, 使反應混合物溫熱至室溫, 並攪拌過夜。移除溶劑(RV), 並將殘留物自 NaHCO_3 水溶液($\text{pH} = 8\sim 9$)以EtOAc萃取(2x)。使合併之有機萃液脫水乾燥(Na_2SO_4), 及濃縮至乾涸(RV)。管柱層析(矽膠, EtOAc/ DCM 0-50%), 產生化合物(40) (1.31克, 84.8%產率, $M + H^+ = 202.0$)。

步驟2



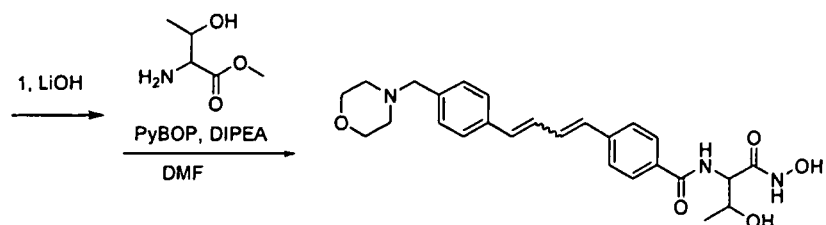
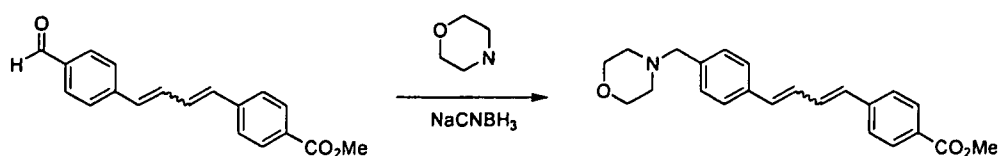
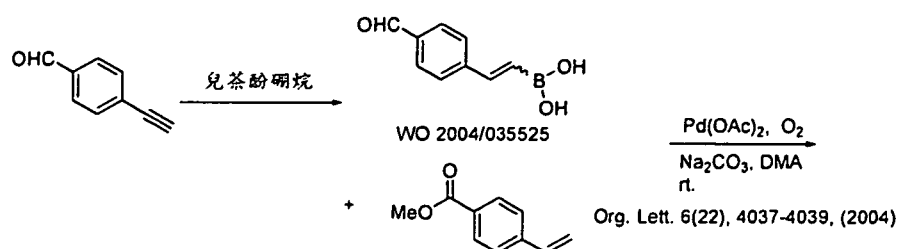
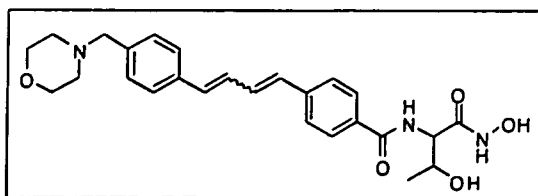
將4-甲醯基苯甲酸甲酯(1克, 6.09毫莫耳)與對-TSA (12%, 在AcOH中, 104毫克, 0.609毫莫耳)在苯溶液(50毫升)中之溶液, 於回流下加熱3小時。使反應混合物冷卻至室溫, 以EtOAc (200毫升)稀釋, 並以水(200毫升x 2)與鹽水(200毫升)洗滌。使粗產物於矽膠上藉層析純化, 以EtOAc/己烷(0-50%)溶離, 獲得化合物(41) (1.1克, 87%)。

•

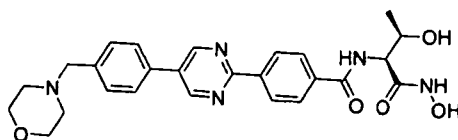
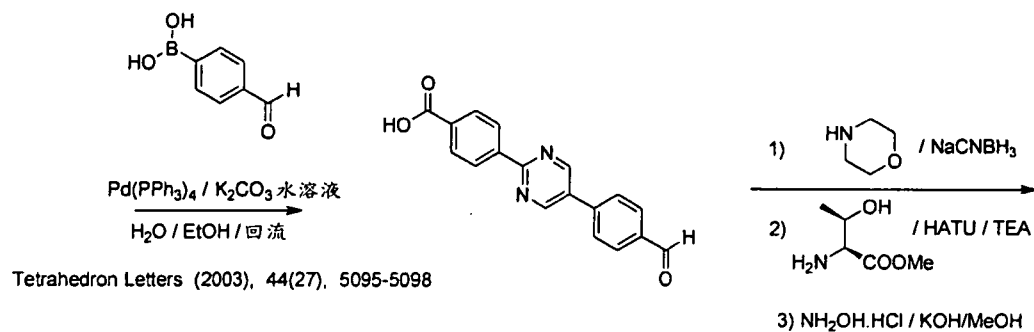
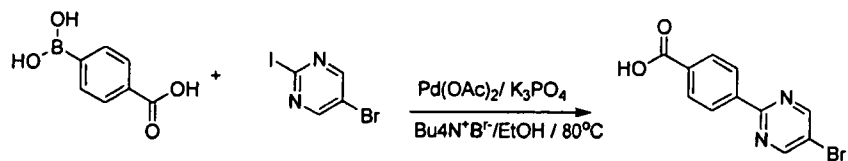
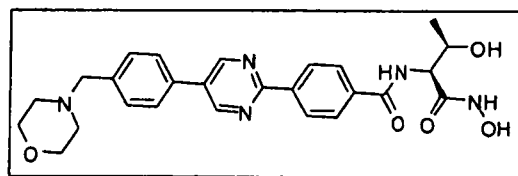
2



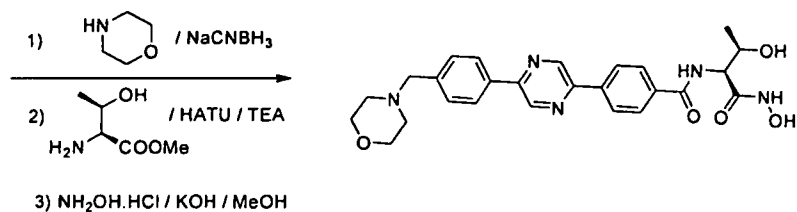
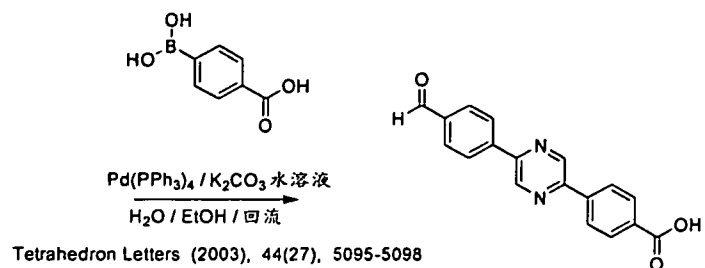
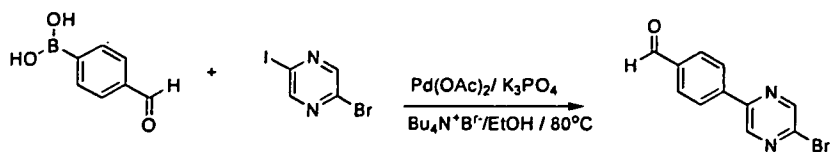
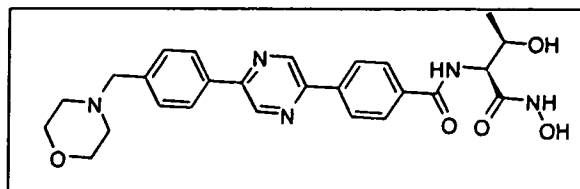
實例34



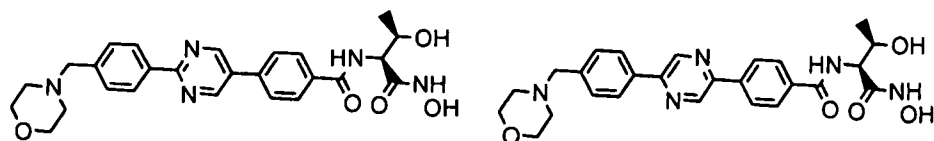
實例35



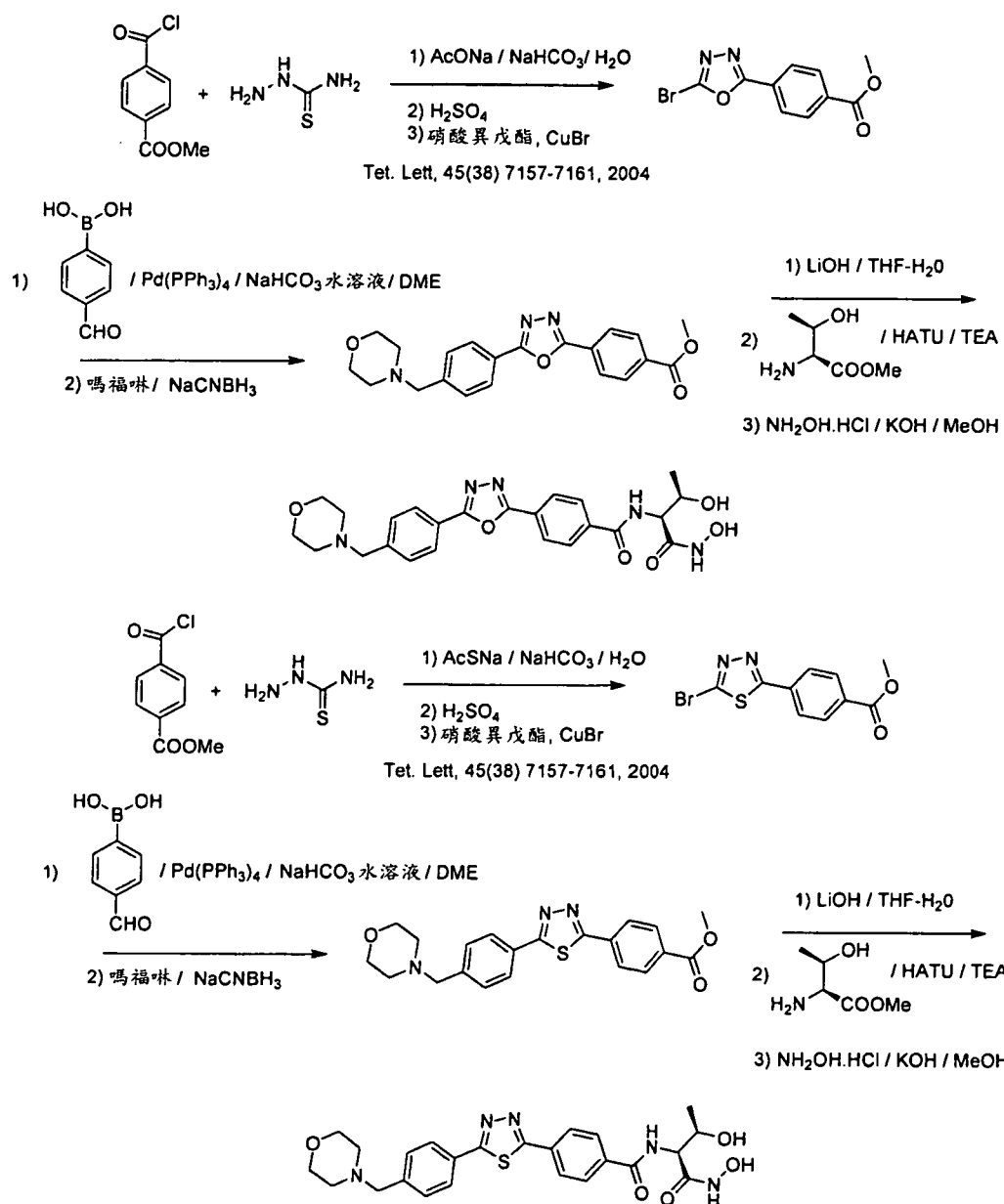
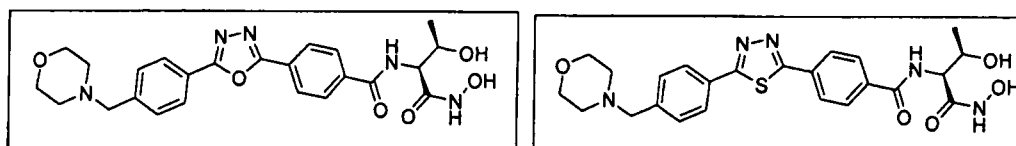
實例36



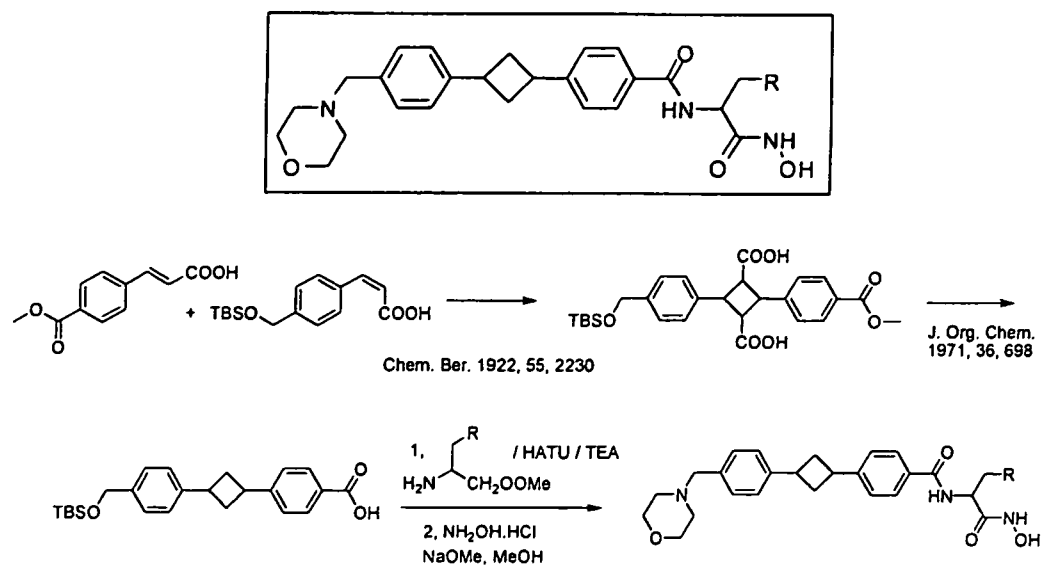
下列化合物可按此實例及前文實例中所述合成。



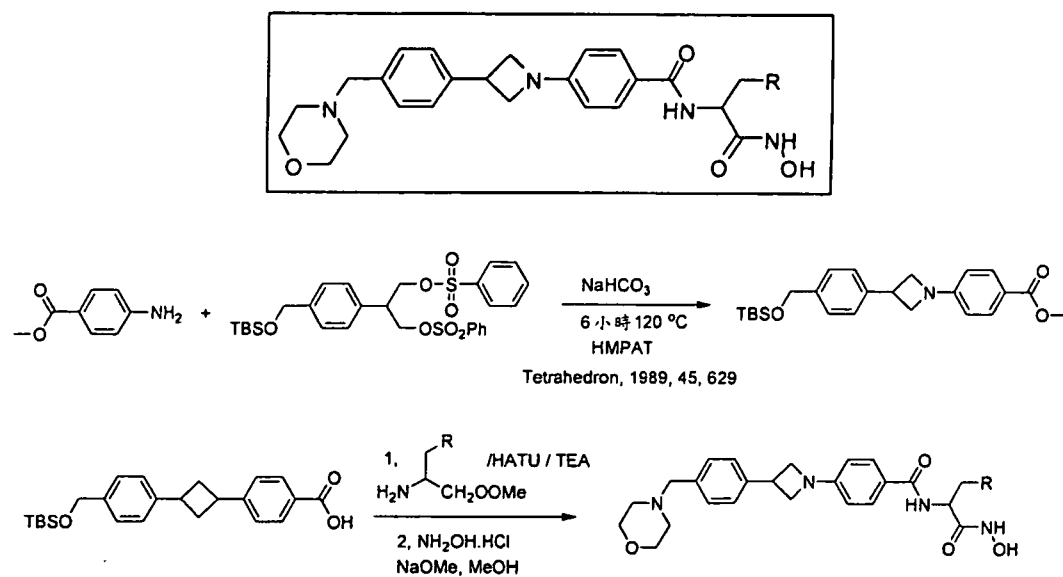
實例37A與37B



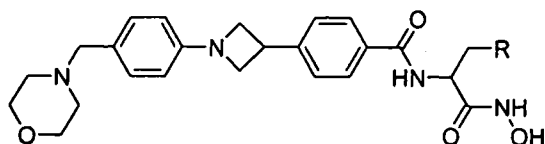
實例38



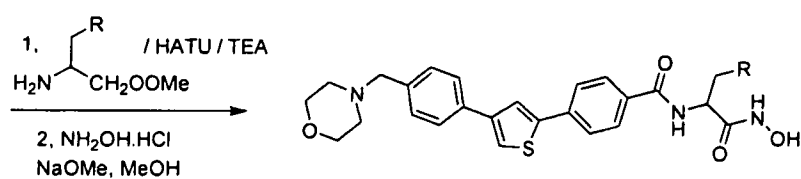
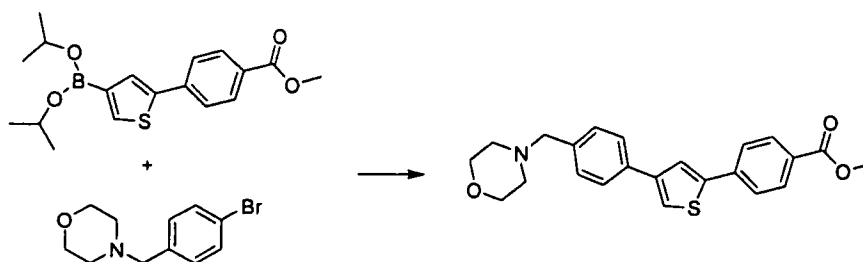
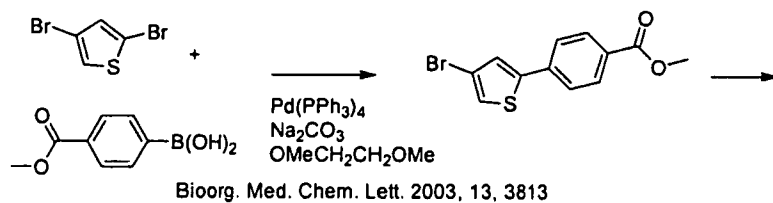
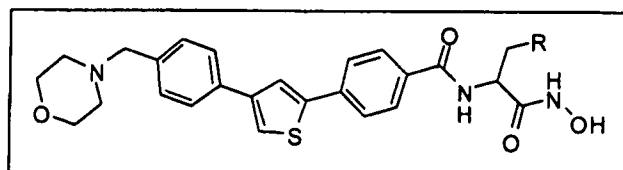
實例39



下列化合物可按此實例中所述合成。

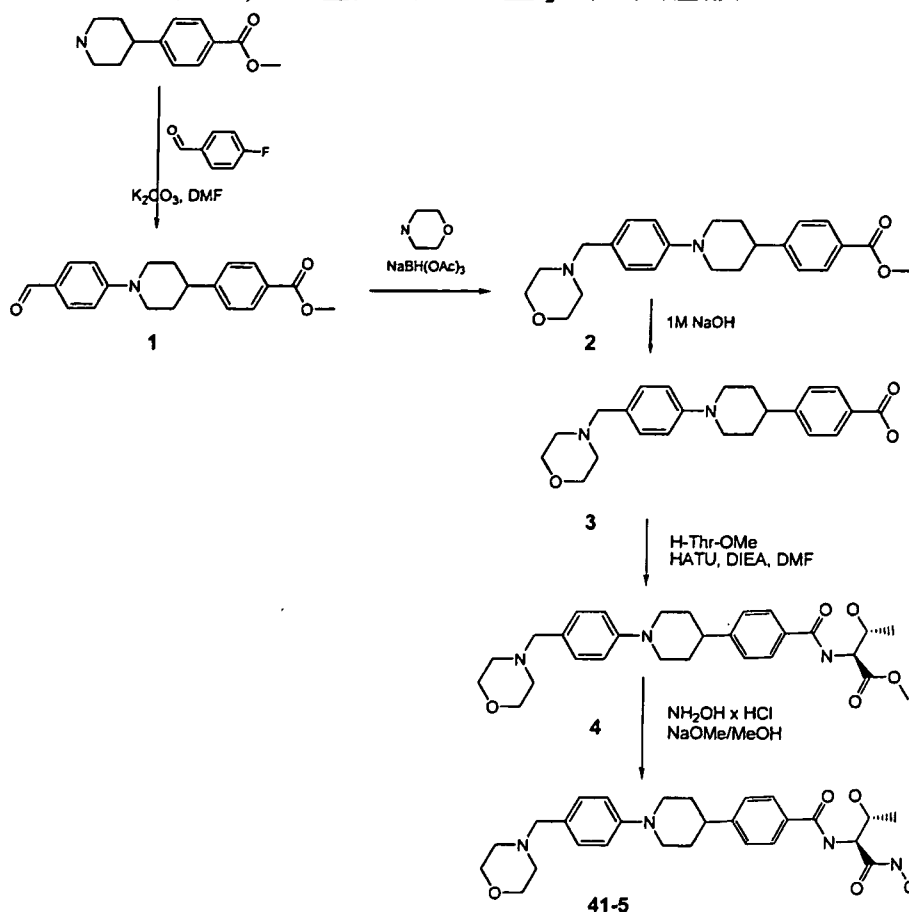


實例40



實例41

N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[1-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-六氫吡啶-4-基]-苯甲醯胺



4-[1-(4-甲醯基苯基)-六氫吡啶-4-基]-苯甲酸甲酯(1)之合成

將4-(4-甲氧基羧基苯基)六氫吡啶HCl (256毫克，1.0毫莫耳)、4-氟-苯甲醛(105微升，1.0毫莫耳)及 K_2CO_3 (250毫克，1.8毫莫耳)在DMF (5毫升)中之混合物，於環境溫度下攪拌過夜。將反應物以水(30毫升)稀釋。過濾所形成之沉澱物，以水(20毫升)與醚(20毫升)洗滌，並在真空中乾燥過夜，以提供標的化合物(1) (203毫克，63%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 324.3 ($C_{20}H_{21}NO_3$ +H需要324.41).

4-[1-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-六氫吡啶-4-基]-苯甲酸甲酯(2)之合成

將化合物(1) (200毫克，0.62毫莫耳)、 $NaBH(OAc)_3$ (158毫克，0.75毫莫耳)及嗎福啉(60微升，0.68毫莫耳)在DCM (5毫升)中之混合物，於

環境溫度下攪拌過夜。以5% NaHCO₃水溶液(15毫升)使反應淬滅，並以EtOAc (30毫升x 2)萃取。將有機層以鹽水(20毫升)洗滌，且以MgSO₄(無水)脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑。使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標的化合物(2) (225毫克，92%)，為帶黃色固體。LC-MS [M+H] 308.1 (C₂₄H₃₀N₂O₃+H, 需要395.53).

4-[1-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-六氫吡啶-4-基]-苯甲酸(3)之合成

將化合物(2) (225毫克，0.57毫莫耳)與1M NaOH水溶液(10毫升，10毫莫耳)在二氧陸園(6毫升)中之溶液，於環境溫度下攪拌過夜。以1M HCl水溶液使反應混合物酸化至pH~6。在真空中蒸發揮發性溶劑。過濾所形成之沉澱物，並以水(10毫升)與冷醚(5毫升)洗滌，及在真空中過夜乾燥，

以提供標的物質(3)之二-鹽酸鹽(211毫克，89%)，為灰白色固體。LC-MS [M+H] 381.4 (C₂₃H₂₈N₂O₃+H, 需要381.50).

(2S,3R)-3-羥基-2-{4-[1-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-六氫吡啶-4-基]-苯甲醯胺基}-丁酸甲酯(4)之合成

使化合物(3) (70毫克，0.15毫莫耳)、HATU (63克，0.17毫莫耳)及DIEA (131微升，0.75毫莫耳)在DMF (800微升)中之溶液，於環境溫度下保持10分鐘，接著添加H-Thr-OMe鹽酸鹽(37毫克，0.22毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌過夜，然後以EtOAc (100毫升)稀釋。將溶液以水(20毫升x 2)與鹽水(20毫升)萃取。使有機層以MgSO₄脫水乾燥，及蒸發。

使殘留物在真空中乾燥，以提供標的化合物(4) (73毫克，99%)，為黃色固體。LC-MS [M+H] 496.3 (C₂₈H₃₇N₃O₅+H, 需要496.63).

N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[1-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-六氫吡啶-4-基]-苯甲醯胺(41-5)之合成

使羥胺鹽酸鹽(63毫克，0.9毫莫耳)在MeOH (2毫升)中之溶液冷卻

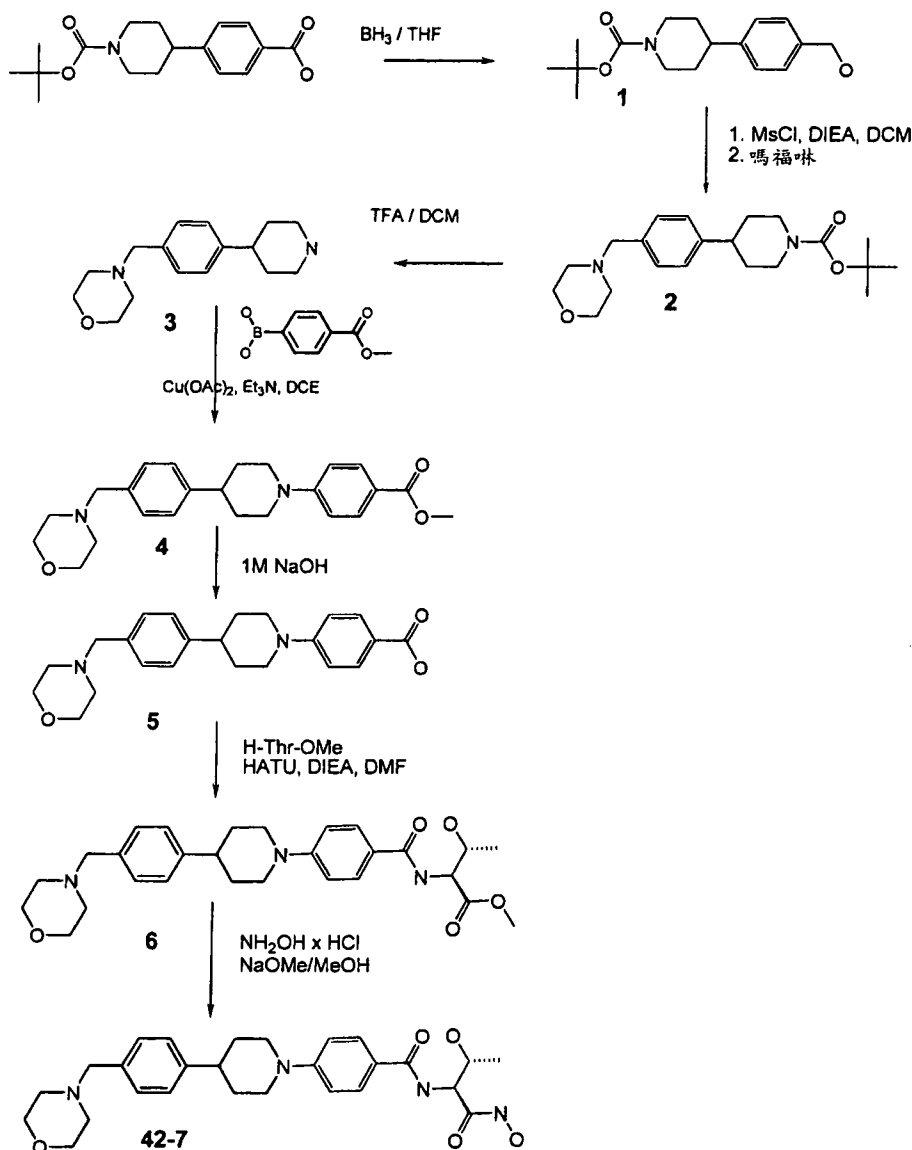
至-5℃，接著於氮氣下，添加25% NaOMe/MeOH (308微升，4.5毫莫耳)。將反應混合物於-5℃下再攪拌5分鐘，冷卻至-20℃，並逐滴添加化合物4 (73毫克，0.15毫莫耳)在THF/MeOH (1:1，2毫升)中之溶液，歷經5分鐘期間。使反應混合物之溫度升高至環境溫度。反應之完成係藉LC-MS監測。以1N HCl水溶液使反應混合物酸化至pH-7，及在真空中蒸發。使殘留物溶於DMSO (500微升)中，並使其接受HPLC純化[Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å(30 x 100毫米)；流率= 20毫升/分鐘；流動相A：100%水，0.1% TFA；流動相B：100% ACN，0.1% TFA；梯度溶離8% B至28% B，在60分鐘內，偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併，及凍乾，以提供標的產物(41-5)之二-三氟醋酸鹽，為白色固體。LC-MS [M+H] 497.7 ($C_{27}H_{36}N_4O_5+H$ ，需要497.62).

化合物	規模 (毫莫耳)	產量 (毫克)	產率(%)	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)*
(41-5)	0.15	76	70	100	497.7	1.97

* - [Chromolith SpeedRod RP-18e C18管柱(4.6 x 50毫米)；流率1.5毫升/分鐘；流動相A：0.1% TFA/水；流動相B 0.1% TFA/ACN；梯度溶離5% B至100% B，歷經9.6分鐘，偵測254毫微米]

實例42

N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-六氫吡啶-1-基]-苯甲醯胺



4-(4-羥甲基-苯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1)之合成

使 N-Boc-4-(4-羧基苯基)六氫吡啶 (305 毫克，1.0 毫莫耳) 與 1M BH_3THF (3.1 毫升，3.1 毫莫耳) 在 THF (3 毫升) 中之溶液，於氮氣及環境溫度下保持過夜。以 5% NH_4Cl 水溶液 (5 毫升) 使反應淬滅，並以 EtOAc (30 毫升 x 2) 萃取。將有機層以 5% NaHCO_3 (20 毫升) 與鹽水 (20 毫升) 洗滌，且以 MgSO_4 脫水乾燥。

在真空中蒸發溶劑。使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標的化合物

(1) (272毫克, 93%), 為白色固體。LC-MS [M+H] 292.3 ($C_{17}H_{25}NO_3+H$, 需要292.40).

4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(2)之合成

將化合物(1) (272毫克, 0.93毫莫耳)與DIEA (198微升, 1.14毫莫耳)在DCM (5毫升)中之溶液冷卻至 $0^{\circ}C$, 接著添加MsCl (87微升, 1.12毫莫耳)。使反應混合物在 $0^{\circ}C$ 下保持10分鐘, 然後添加DIEA (179微升, 1.1毫莫耳)與嗎福啉(90微升, 1.1毫莫耳)之混合物。使反應混合物之溫度上升至環境溫度。使反應混合物於環境溫度下保持過夜, 並以EtOAc (80毫升)稀釋。將有機層以5% $NaHCO_3$ (20毫升)與鹽水(20毫升)洗滌,

且以 $MgSO_4$ (無水)脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑。使殘留物在真空中乾燥過夜, 以提供標的化合物(2) (315毫克, 94%), 為褐色油。LC-MS [M+H] 361.4 ($C_{21}H_{32}N_2O_3+H$, 需要361.51).

4-(4-六氫吡啶-4-基-苄基)-嗎福啉(3)之合成

使化合物(2) (315毫克, 1.13毫莫耳)、TFA (3毫升, 40毫莫耳)在DCM (3毫升)中之溶液, 於環境溫度下保持3小時。在真空中蒸發溶劑。使殘留物溶於DCM (1毫升)中, 並添加1M HCl/醚(50毫升)。過濾所形成之沉澱物, 以醚洗滌, 及在真空中乾燥過夜, 以提供標的化合物(3)之二-鹽酸鹽(281毫克, 91%), 為灰白色固體。LC-MS [M+H] 261.1 ($C_{16}H_{24}N_2O+H$, 需要261.39).

4-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-六氫吡啶-1-基]-苯甲酸甲酯(4)之合成

將化合物(3) (261毫克, 0.78毫莫耳)、4-甲氧羰基苯基)二氫基硼烷(388毫克, 2.16毫莫耳)、 $Cu(OAc)_2$ (216毫克, 1.19毫莫耳)、分子篩(4Å, 200毫克)及 Et_3N (750微升, 5.6毫莫耳)在DCE (5毫升)中之混合物, 於環境溫度及氮氣下攪拌過夜。過濾所形成之沉澱物。將濾液以EtOAc (100毫升)稀釋, 並以水(20毫升x 2)與鹽水(20毫升)萃取。在真

空中蒸發溶劑。使殘留物溶於DMSO (1毫升)中，並使其接受HPLC純化[YMC-Pack ODS-A C-18管柱(30 x 100毫米)；流率= 10毫升/分鐘；注射體積1.0毫升；流動相A: 100%水, 0.1% TFA; 流動相B: 100% ACN, 0.1% TFA; 梯度溶離10% B至60% B, 在70分鐘內, 偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮。使殘留物溶於EtOAc (25毫升)中，以5% NaHCO₃水溶液(20毫升)與鹽水(20毫升)萃取，並以MgSO₄(無水)脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑。使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標的產物(4) (24毫克, 6%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 394.8 (C₂₄H₃₀N₂O₃+H, 需要395.53).

4-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-六氫吡啶-1-基]-苯甲酸(5)之合成

將化合物(4) (24毫克, 0.06毫莫耳)與1M NaOH水溶液(500微升, 0.5毫莫耳)在二氧陸園(500微升)中之溶液，於環境溫度下攪拌過夜。以1M HCl水溶液使反應混合物酸化至pH-2。過濾所形成之沉澱物，並以水(10毫升)洗滌，及在真空中乾燥過夜，以提供標的物質(5)之二-鹽酸鹽 (24 毫克, 88%)，為灰白色固體。LC-MS [M+H] 381.4 (C₂₃H₂₈N₂O₃+H, 需要381.50).

(2S,3R)-3-羥基-2-{4-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-六氫吡啶-1-基]-苯甲醯胺基}-丁酸甲酯(6)之合成

使化合物(5) (24毫克, 0.053毫莫耳)、HATU (25克, 0.066毫莫耳)及DIEA (52微升, 0.3毫莫耳)在DMF (600微升)中之溶液，於環境溫度下保持10分鐘，接著添加H-Thr-OMe鹽酸鹽(14毫克, 0.08毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌過夜，然後以EtOAc (100毫升)稀釋。將溶液以水(20毫升x 2)與鹽水(20毫升)萃取。使有機層以MgSO₄脫水乾燥，及蒸發。

使殘留物在真空中乾燥，以提供標的化合物(6) (26毫克, 99%)，為黃色固體。LC-MS [M+H] 496.4 (C₂₈H₃₇N₃O₅+H, 需要496.63).

N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲鹽基-丙基)-4-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-六氫吡啶-1-基]-苯甲醯胺(42-7)之合成

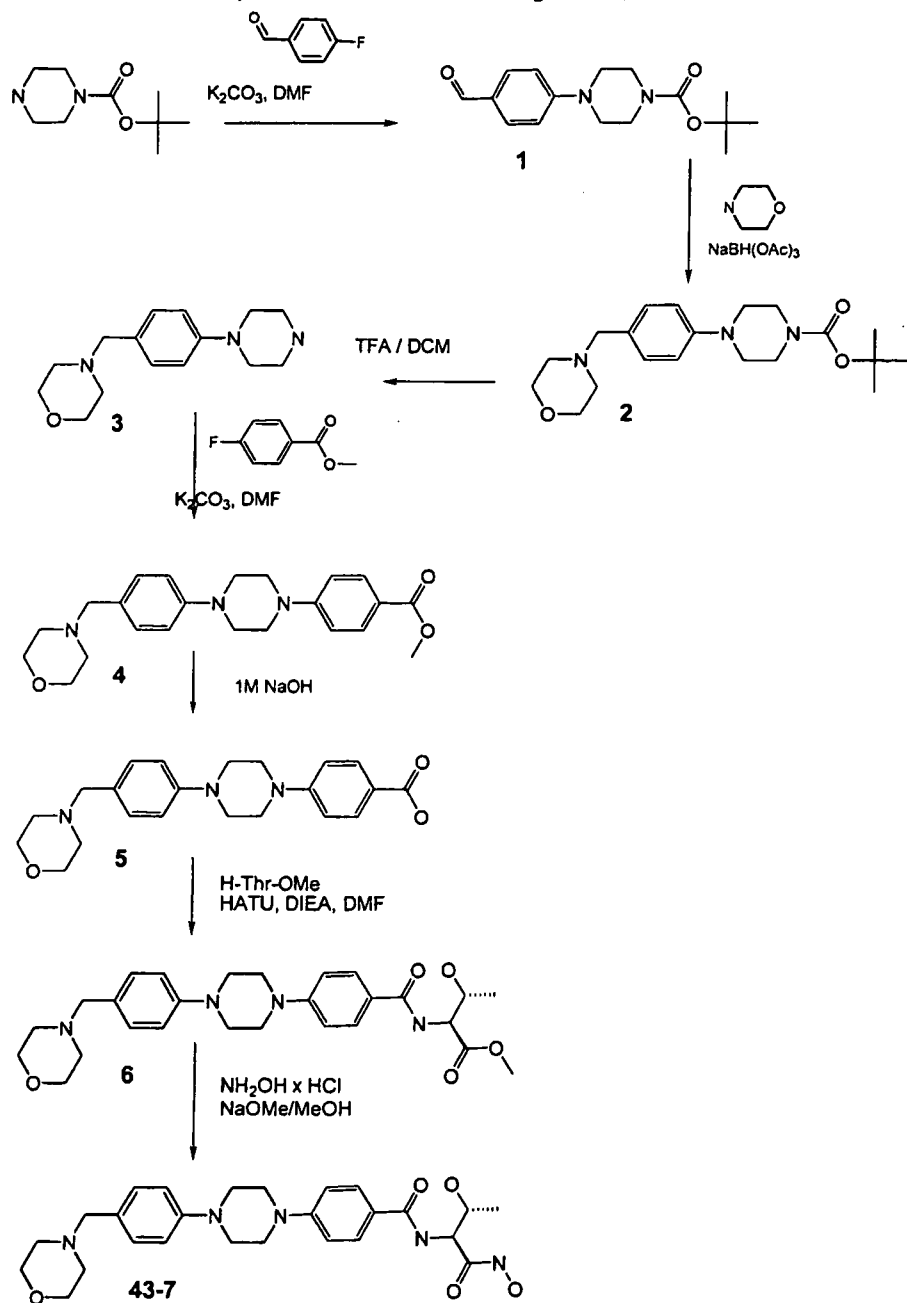
使羥胺鹽酸鹽(24毫克，0.34毫莫耳)在MeOH (2毫升)中之溶液冷卻至-5℃，接著於氮氣下，添加25% NaOMe/MeOH (117微升，0.51毫莫耳)。將反應混合物於-5℃下再攪拌5分鐘，冷卻至-20℃，並逐滴添加化合物(6) (26毫克，0.053毫莫耳)在THF/MeOH (1:1，2毫升)中之溶液，歷經5分鐘期間。使反應混合物之溫度升高至環境溫度。反應之完成係藉LC-MS監測。以1N HCl水溶液使反應混合物酸化至pH~7，及在真空中蒸發。使殘留物溶於DMSO (500微升)中，並使其接受HPLC純化[Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å (30 x 100毫米)；流率= 20毫升/分鐘；流動相A：100%水，0.1% TFA；流動相B：100% ACN，0.1% TFA；梯度溶離8% B至28% B，在60分鐘內，偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併，且凍乾，以提供標的產物42-7之二-三氟醋酸鹽，為白色固體。LC-MS [M+H] 497.5 (C₂₇H₃₆N₄O₅+H，需要497.62)。

化合物	規模 (毫莫耳)	產量 (毫克)	產率(%)	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)*
(42-7)	0.053	17.5	46	99.8	497.5	2.22

* - [Chromolith SpeedRod RP-18e C18管柱(4.6 x 50毫米)；流率1.5毫升/分鐘；流動相A：0.1% TFA/水；流動相B 0.1% TFA/ACN；梯度溶離5% B至100% B，歷經9.6分鐘，偵測254毫微米]

實例43

N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-六氫吡啶-1-基]-苯甲醯胺



4-(4-甲醯基苯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1)之合成

將4-(第三-丁基-1-六氫吡啶羧酸酯)(556毫克，3.0毫莫耳)、4-氟-苯甲醛(315微升，3.0毫莫耳)及 K_2CO_3 (514毫克，3.7毫莫耳)在DMF (5毫升)中之混合物，於環境溫度下攪拌過夜。

將反應物以水(30毫升)稀釋，並以EtOAc (50毫升x 2)萃取。將有機層

以水(20毫升)、1M HCl水溶液(20毫升)、水(20毫升x 2)及鹽水(20毫升)洗滌，並以MgSO₄(無水)脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑。以己烷研製殘留物。過濾所形成之沉澱物，及在真空中乾燥過夜，以提供標的化合物(1) (342毫克，39%)，為灰白色固體。LC-MS [M+H] 291.2 (C₁₆H₂₂N₂O₃+H, 需要291.38).

4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(2)之合成

將化合物(1) (342毫克，1.18毫莫耳)、NaBH(OAc)₃(300毫克，1.42毫莫耳)及嗎福啉(113微升，1.3毫莫耳)在DCM (5毫升)中之混合物，於環境溫度下攪拌過夜。以5% NaHCO₃水溶液(15毫升)使反應淬滅，並以EtOAc (30毫升x 2)萃取。將有機層以鹽水(20毫升)洗滌，且以MgSO₄(無水)脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑。使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標的化合物(2) (408毫克，96%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 361.9 (C₂₀H₃₁N₃O₃+H, 需要362.50).

4-(4-六氫吡啶-1-基-苄基)-嗎福啉(3)之合成

使化合物(2) (408毫克，1.13毫莫耳)、TFA (5毫升，68毫莫耳)在DCM (5毫升)中之溶液，於環境溫度下保持40分鐘。在真空中蒸發溶劑。使殘留物溶於1M NaOH水溶液(10毫升)中，並以EtOAc (30毫升x 2)萃取。將有機層以鹽水(20毫升)洗滌，且以MgSO₄(無水)脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑。使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標的化合物(3) (212毫克，72%)，為帶黃色固體。LC-MS [M+H] 262.3 (C₁₅H₂₃N₃O+H, 需要262.38).

4-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-六氫吡啶-1-基]-苯甲酸甲酯(4)之合成

將化合物(3) (140毫克，0.54毫莫耳)、4-氟基苯甲酸甲酯(76微升，0.59毫莫耳)及DIEA (141微升，0.81毫莫耳)在DMSO (2毫升)中之混合物，於微波爐(最大功率250W，160℃)中照射2小時，並冷卻至環境溫度。將反應混合物以水(30毫升)稀釋。過濾所形成之沉澱物，並溶於

EtOAc (100毫升)中。將溶液以5% NaHCO₃水溶液(20毫升)與鹽水(20毫升)洗滌，且以MgSO₄(無水)脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑。使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標的化合物(4) (98毫克，46%)，為帶黃色固體。LC-MS [M+H] 396.2 (C₂₃H₂₉N₃O₃+H, 需要396.52).

4-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-六氫吡啶-1-基]-苯甲酸(5)之合成

將化合物(4) (98毫克，0.57毫莫耳)與1M NaOH水溶液(2毫升，2毫莫耳)在二氧陸園(2毫升)中之溶液，於環境溫度下攪拌過夜。以1M HCl水溶液使反應混合物酸化至pH~6，並在真空中蒸發。使殘留物溶於DMSO (1毫升)中，並使其接受HPLC純化[YMC-Pack ODS-A C-18管柱(30 x 100毫米)；流率= 10毫升/分鐘；注射體積1.0毫升；流動相A：100%水，0.1% TFA；流動相B：100% ACN，0.1% TFA；梯度溶離0% B至45% B，在72分鐘內，偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮。使殘留物溶於i-PrOH (15毫升)中，並在真空中蒸發。使所獲得之殘留物溶於i-PrOH (5毫升)中，且添加1M HCl/醚(50毫升)。過濾沉澱物，及在真空中乾燥，以提供標的產物(5)之三-鹽酸鹽(30毫克，24%)，為灰白色固體。LC-MS [M+H] 382.6 (C₂₂H₂₇N₃O₃+H, 需要382.49).

(2S,3R)-3-羥基-2-{4-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-六氫吡啶-1-基]-苯甲醯胺基}-丁酸甲酯(6)之合成

使化合物(5) (30毫克，0.06毫莫耳)、HATU (25克，0.066毫莫耳)及DIEA (63微升，0.36毫莫耳)在DMF (500微升)中之溶液，於環境溫度下保持10分鐘，接著添加H-Thr-OMe鹽酸鹽(14毫克，0.084毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌過夜，然後以EtOAc (100毫升)稀釋。將溶液以水(20毫升x 2)與鹽水(20毫升)萃取。使有機層以MgSO₄脫水乾燥，及蒸發。

使殘留物在真空中乾燥，以提供標的化合物(6) (30毫克，99%)，為黃

色固體。LC-MS [M+H] 479.0 (C₂₇H₃₆N₄O₅+H, 需要497.62).

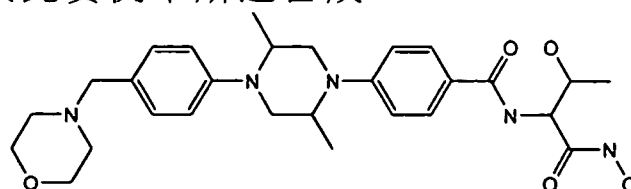
N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-六氫吡啶-1-基]-苯甲醯胺(43-7)之合成

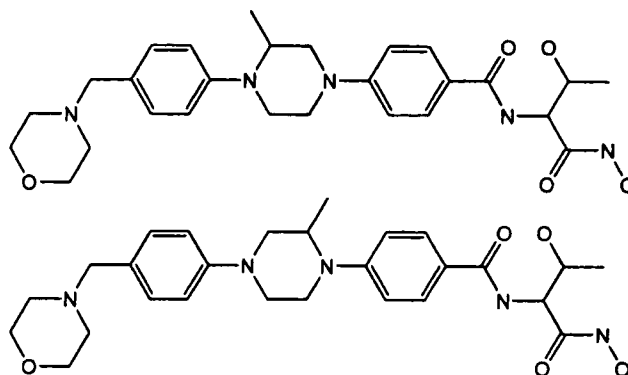
使羥胺鹽酸鹽(63毫克, 0.36毫莫耳)在MeOH (2毫升)中之溶液冷卻至-5°C, 接著於氮氣下, 添加25% NaOMe/MeOH (123微升, 0.36毫莫耳)。將反應混合物於-5°C下再攪拌5分鐘, 冷卻至-20°C, 並逐滴添加化合物(6) (30毫克, 0.06毫莫耳)在THF/MeOH (1:1, 2毫升)中之溶液, 歷經5分鐘期間。使反應混合物之溫度升高至環境溫度。反應之完成係藉LC-MS監測。以1N HCl水溶液使反應混合物酸化至pH-7, 並在真空中蒸發。使殘留物溶於DMSO (500微升)中, 並使其接受HPLC純化[Phenomenex Gemini C-18管柱, 110Å(30 x 100毫米); 流率= 20毫升/分鐘; 流動相A: 100%水, 0.1% TFA; 流動相B: 100% ACN, 0.1% TFA; 梯度溶離8% B至28% B, 在60分鐘內, 偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併, 且凍乾, 以提供標的產物(43-7)之三-三氟醋酸鹽, 為白色固體。LC-MS [M+H] 498.3 (C₂₆H₃₅N₅O₅+H, 需要498.61).

化合物	規模 (毫莫耳)	產量 (毫克)	產率(%)	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)*
(43-7)	0.06	15.3	31	100	498.61	2.64

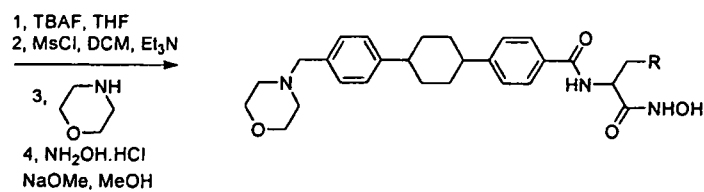
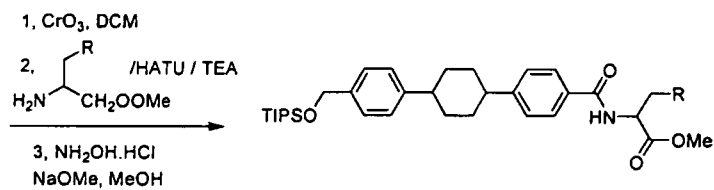
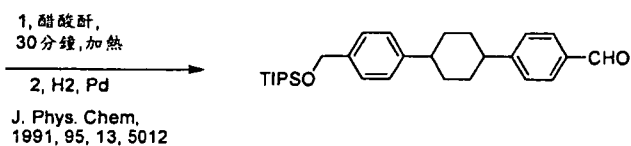
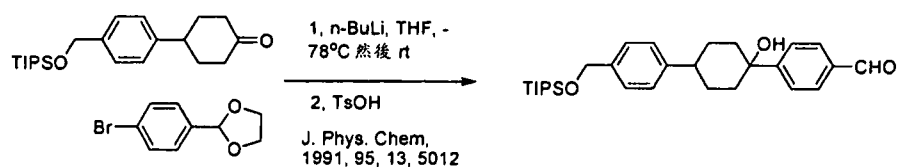
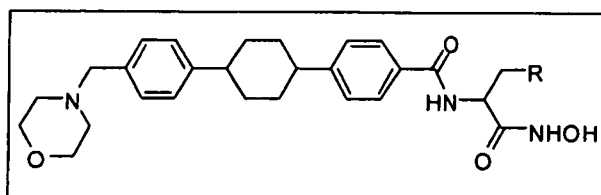
* - [Chromolith SpeedRod RP-18e C18管柱(4.6 x 50毫米); 流率1.5毫升/分鐘; 流動相A: 0.1% TFA/水; 流動相B 0.1% TFA/ACN; 梯度溶離5% B至100% B, 歷經9.6分鐘, 偵測254毫微米]

下列化合物可按此實例中所述合成。

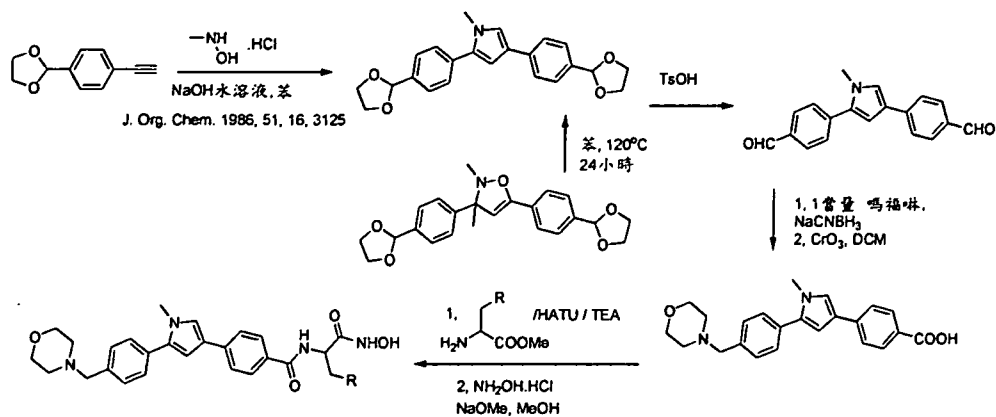
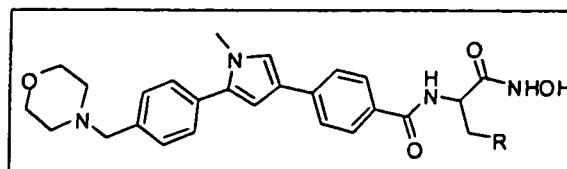




實例44

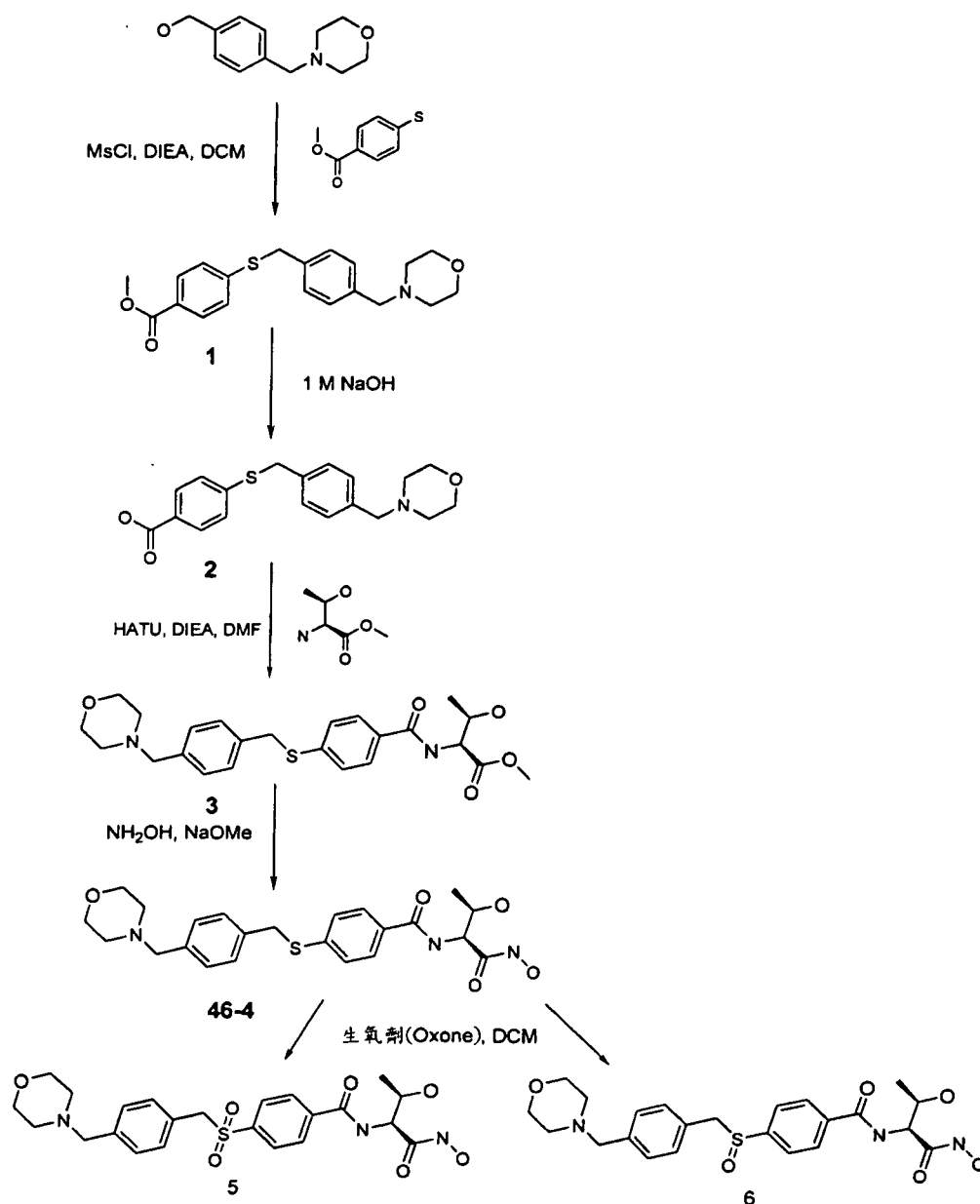


實例45



實例46

N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-
-苄基硫基)-苯甲醯胺



4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苄基硫基)-苯甲酸甲酯(1)之合成

使(4-(嗎福啉基甲基)苯基)甲醇(207毫克，1.0毫莫耳)與 DIEA (192微升，1.1毫莫耳)在 DCM (3毫升)中之溶液冷卻至 0°C ，接著添加 MsCl (94微升，1.2毫莫耳)。使反應混合物在 0°C 下保持1小時，然後添加 DIEA (192微升，1.1毫莫耳)與4-巰基苯甲酸甲酯(185毫克，1.1毫莫耳)之混合物。使反應混合物之溫度上升至環境溫度。使反應混合物於環境溫

度下保持 40 分鐘，並以 EtOAc (80 毫升)稀釋。將有機層以 5% NaHCO₃(20 毫升)與鹽水(20 毫升)洗滌，且以 MgSO₄(無水)脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑。將殘留物(1)以本身使用於下一轉變。LC-MS [M+H] 358.1 (C₂₀H₂₃NO₃S+H, 需要358.49).

4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苄基硫基)-苯甲酸(2)之合成

於化合物(1) (1.0 毫莫耳)在二氧陸園(1 毫升)中之溶液內，添加 1M NaOH 水溶液(1.5 毫升，1.5 毫莫耳)。使反應混合物於環境溫度下保持過夜，並以 1M HCl 水溶液酸化至 pH~5。蒸發溶劑。使殘留物溶於 DMSO (1 毫升)中，並使其接受 HPLC 純化[YMC-Pack ODS-A C-18 管柱(30 x 100 毫米)；流率= 10 毫升/分鐘；注射體積 1.5 毫升；流動相 A：100% 水，0.1% TFA；流動相 B：100% ACN，0.1% TFA；梯度溶離 5% B 至 50% B，在 70 分鐘內，偵測 254 毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮。使殘留物溶於 i-PrOH (15 毫升)中，並在真空中蒸發。使所獲得之殘留物溶於 i-PrOH (5 毫升)中，且添加 1M HCl/醚(50 毫升)。過濾沉澱物，及在真空中乾燥，以提供標的產物(2)之鹽酸鹽(161 毫克，54%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 344.1 (C₁₉H₂₁NO₃S+H, 需要344.46).

(2S,3R)-3-羥基-2-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苄基硫基)-苯甲醯胺基]-丁酸甲酯(3)之合成

使化合物(2) (34 毫克，0.09 毫莫耳)、HATU (34 克，0.09 毫莫耳)及 DIEA (63 微升，0.36 毫莫耳)在 DMF (800 微升)中之溶液，於環境溫度下保持 10 分鐘，接著添加 H-Thr-OMe 鹽酸鹽(18 毫克，0.11 毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌過夜，然後以 EtOAc (100 毫升)稀釋。將溶液以水(20 毫升 x 2)與鹽水(20 毫升)萃取。使有機層以 MgSO₄脫水乾燥，及蒸發。使殘留物在真空中乾燥，以提供標的化合物(3) (40 毫克，98%)，為黃色固體。LC-MS [M+H] 459.2 (C₂₄H₃₀N₂O₅S+H, 需要

459.59).

N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苄基硫基)-苯甲醯胺(46-4)之合成

使羥胺鹽酸鹽(19毫克，0.27毫莫耳)在MeOH (2毫升)中之溶液冷卻至-5℃，接著於氮氣下，添加25% NaOMe/MeOH (94微升，0.41毫莫耳)。將反應混合物於-5℃下再攪拌5分鐘，冷卻至-20℃，並逐滴添加化合物(3) (40毫克，0.09毫莫耳)在THF/MeOH (1:1，2毫升)中之溶液，歷經5分鐘期間。使反應混合物之溫度升高至環境溫度。反應之完成係藉LC-MS監測。以1N HCl水溶液使反應混合物酸化至pH-7，及在真空中蒸發。使殘留物溶於DMSO (500微升)中，並使其接受HPLC純化 [Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å(30 x 100毫米)；流率= 20毫升/分鐘；流動相A：100%水，0.1% TFA；流動相B：100% ACN，0.1% TFA；梯度溶離8% B至28% B，在60分鐘內，偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併，且凍乾，以提供標的產物(46-4)之三氟醋酸鹽(25.8毫克，50%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 460.2 (C₂₃H₂₉N₃O₅S+H，需要460.58)。

化合物	規模 (毫莫耳)	產量 (毫克)	產率(%)	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)*
(46-4)	0.09	25.8	50	98.7	460.2	3.11

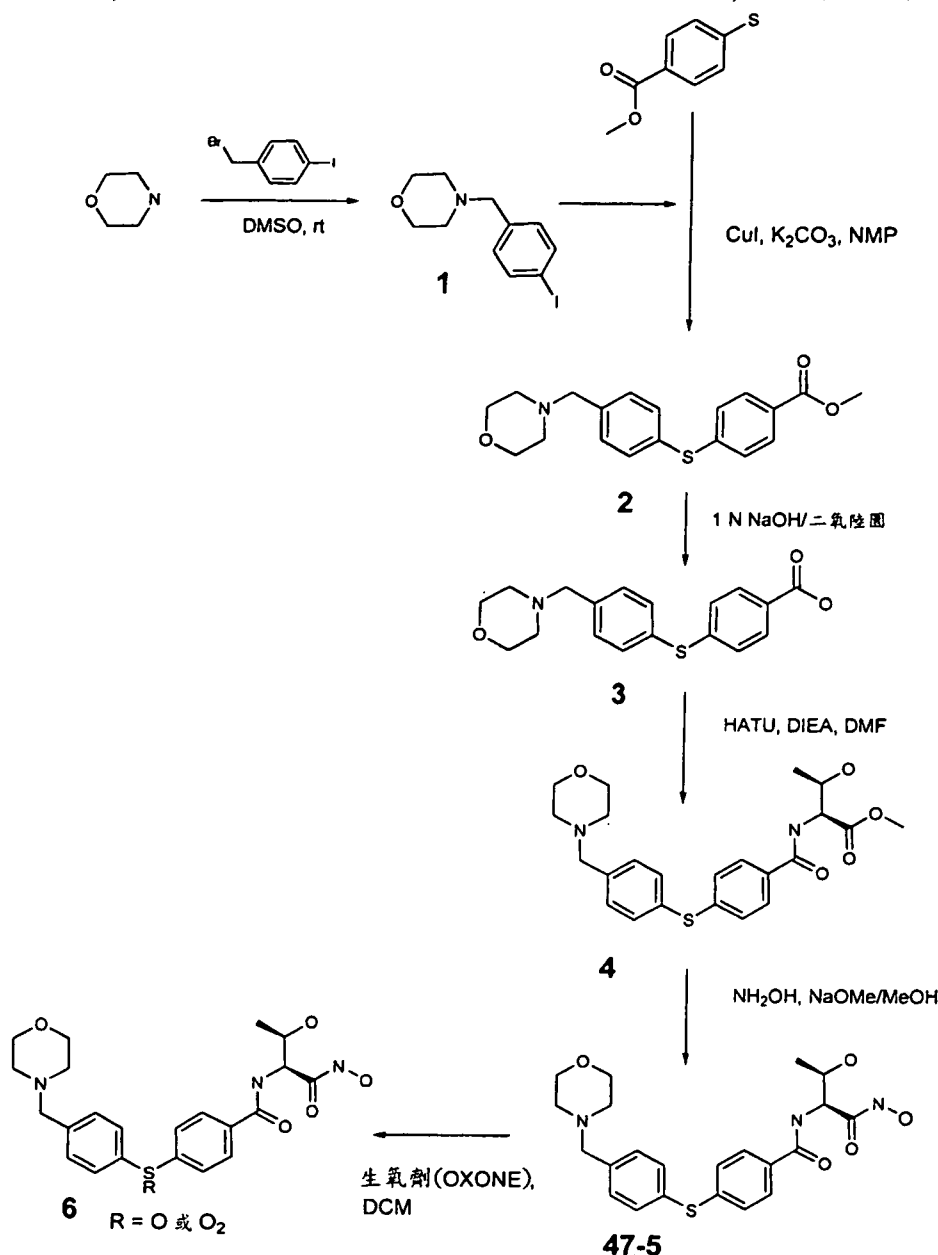
* - [Chromolith SpeedRod RP-18e C18管柱(4.6 x 50毫米)；流率1.5毫升/分鐘；流動相A：0.1% TFA/水；流動相B 0.1% TFA/ACN；梯度溶離5% B至100% B，歷經9.6分鐘，偵測254毫微米]

化合物(5)與(6)

化合物(5)與(6)可使用生氧劑(oxone)氧化作用，在二氯甲烷中，自化合物4合成。

實例47

N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-
苯基硫基)-苯甲醯胺-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺



4-(4-碘-苄基)-嗎福啉(1)之合成

於嗎福啉(353微升，4.06毫莫耳)在DMSO (5毫升)中之溶液內，添加4-碘苄基溴(402毫克，1.35毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌過夜。以5% NaHCO₃(100毫升)稀釋反應混合物，並以EtOAc (50毫升x 2)萃取。將有機層以鹽水(30毫升)洗滌，以MgSO₄(無水)脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物於環境溫度下，在真空中乾燥過夜，以提供標的物質(1) (344克，84%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 304.1

($C_{11}H_{14}INO+H$, 需要304.15).

4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基硫基)-苯甲酸甲酯(2)之合成

將化合物(1) (260毫克, 0.86毫莫耳)、4-巰基苯甲酸甲酯(159毫克, 0.94毫莫耳)、CuI (16.3毫克, 0.086毫莫耳)及 K_2CO_3 (237毫克, 1.72毫莫耳)在NMP (2毫升)中之混合物攪拌, 於微波爐(最大功率250W, 160°C)中照射40分鐘, 並冷卻至環境溫度。將反應混合物以EtOAc (80毫升)稀釋, 且以5% $NaHCO_3$ 水溶液(20毫升)與鹽水(20毫升)萃取, 及以 $MgSO_4$ (無水)脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑。使殘留物在真空中乾燥過夜, 以提供標的化合物(2) (289毫克, 98%), 為帶黃色固體。LC-MS $[M+H]$ 344.3 ($C_{19}H_{21}NO_3S+H$, 需要344.46).

4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基硫基)-苯甲酸(3)之合成

於化合物(2) (289毫克, 0.84毫莫耳)在二氧陸園(500微升)中之溶液內, 添加1M NaOH水溶液(1毫升)。使反應混合物於環境溫度下保持1.5小時, 以1M HCl水溶液酸化至pH~5, 並在真空中蒸發。使殘留物溶於DMSO (1毫升)中, 並使其接受HPLC純化[YMC-Pack ODS-A C-18管柱(30 x 100毫米); 流率= 10毫升/分鐘; 注射體積1.0毫升; 流動相A: 100%水, 0.1% TFA; 流動相B: 100% ACN, 0.1% TFA; 梯度溶離5% B至50% B, 在72分鐘內, 偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併, 及在真空中濃縮。使殘留物溶於i-PrOH (15毫升)中, 並在真空中蒸發。使所獲得之殘留物溶於i-PrOH (5毫升)中, 且添加1M HCl/醚(50毫升)。過濾沉澱物, 及在真空中乾燥, 以提供標的產物(3)之鹽酸鹽(77毫克, 25%), 為帶黃色固體。LC-MS $[M+H]$ 330.1 ($C_{18}H_{19}NO_3S+H$, 需要330.43).

(2S,3R)-3-羥基-2-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基硫基)-苯甲醯胺基]-丁酸甲酯(4)之合成

使化合物(3) (33毫克, 0.09毫莫耳)、HATU (34克, 0.09毫莫耳)

及DIEA (63微升, 0.36毫莫耳)在DMF (800微升)中之溶液, 於環境溫度下保持10分鐘, 接著添加化合物H-Thr-OMe鹽酸鹽(18毫克, 0.11毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌過夜, 然後以EtOAc (80毫升)稀釋。將溶液以水(20毫升x 2)與鹽水(20毫升)萃取。使有機層以MgSO₄脫水乾燥, 及蒸發。使殘留物在真空中乾燥, 以提供標的化合物(4) (39毫克, 98%), 為褐色固體。LC-MS [M+H] 445.3 (C₂₃H₂₈N₂O₅S+H, 需要445.56).

N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基硫基)-苯甲醯胺(47-5)之合成

使羥胺鹽酸鹽(39毫克, 0.54毫莫耳)在MeOH (無水, 2毫升)中之溶液冷卻至-5℃, 接著於氮氣下, 添加25% NaOMe/ MeOH (188微升, 0.81毫莫耳)。將反應混合物於-5℃下再攪拌5分鐘, 冷卻至-20℃, 並逐滴添加化合物(4) (0.09毫莫耳)在THF/MeOH (1:1, 2毫升)中之溶液, 歷經5分鐘期間。使反應混合物之溫度升高至環境溫度。反應之完成係藉LC-MS監測。於完成後, 以1N HCl水溶液使反應混合物酸化至pH~7, 及在真空中蒸發。使殘留物溶於DMSO (600微升)中, 並使其接受HPLC純化[Phenomenex Gemini C-18管柱, 110Å (30 x 100毫米); 流率= 20毫升/分鐘; 流動相A: 100%水, 0.1% TFA; 流動相B: 100% ACN, 0.1% TFA; 梯度溶離8% B至28% B, 在60分鐘內, 偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併, 且凍乾, 以提供標的產物(47-5)之三氟醋酸鹽 (25.8 毫克, 52%), 為白色固體。LC-MS [M+H] 446.2 (C₂₂H₂₇N₃O₅S+H, 需要446.55).

化合物	規模 (毫莫耳)	產量 (毫克)	產率(%)	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)*
(47-5)	0.09	25.8	52	98.7	446.2	3.11

* - [Chromolith SpeedRod RP-18e C18管柱(4.6 x 50毫米); 流率1.5毫升/分

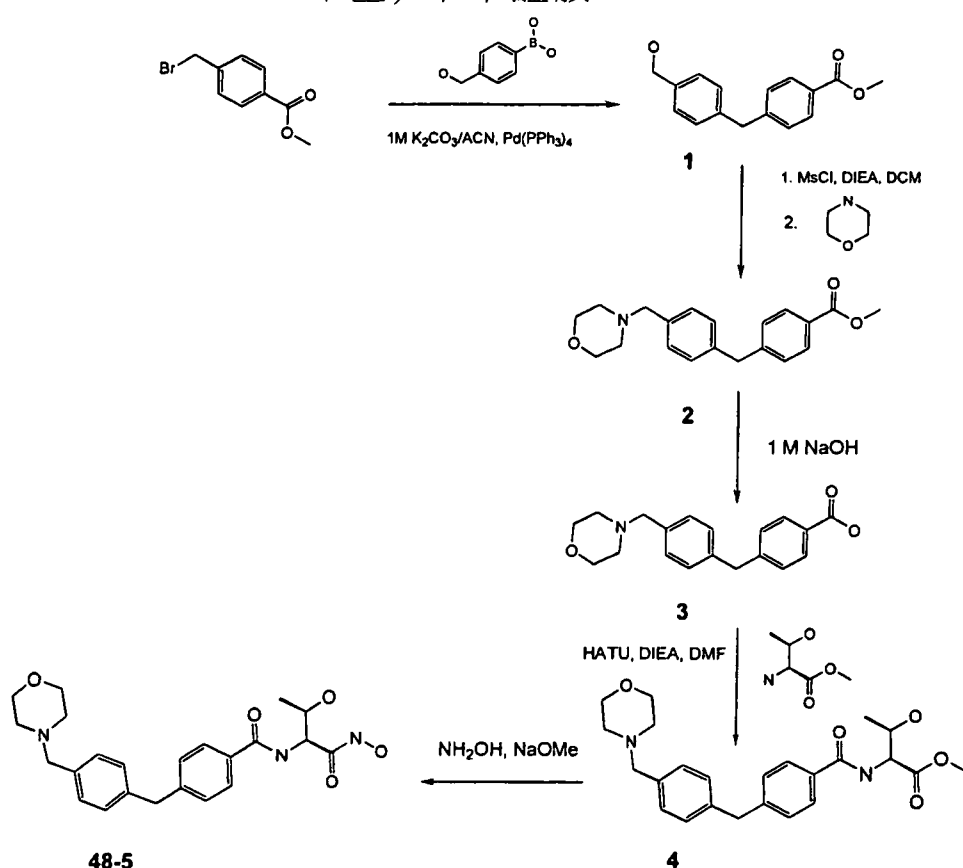
鐘；流動相A：0.1% TFA/水；流動相B 0.1% TFA/ACN；梯度溶離5% B至100% B，
歷經9.6分鐘，偵測254毫微米

化合物(6)

化合物(6)可使用生氧劑(oxone)氧化作用，在二氯甲烷中，
自化合物(5)合成。

實例48

N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲鹽基-丙基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基
-苄基)-苯甲醯胺



4-(4-羥甲基-苄基)-苯甲酸甲酯(1)之合成

將4-(羥甲基)苄基二羥基硼烷(304毫克，2.0毫莫耳)、4-(溴基甲基)-
苯甲酸甲酯(229毫克，1.0毫莫耳)、 $Pd(PPh_3)_4$ (12毫克，0.01毫莫耳)及
 $1M K_2CO_3$ 水溶液(400微升)在ACN (800微升)中之混合物，於微波爐(最
大功率250W， $160^\circ C$)中照射7分鐘，並冷卻至環境溫度。將反應混合
物以EtOAc (100毫升)稀釋，且以5% $NaHCO_3$ 水溶液(30毫升)與鹽水(30

毫升)萃取。

使有機層以 MgSO_4 (無水)脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑。使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標的產物(1) (224毫克，88%)，為黃色油。

4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苄基)-苯甲酸甲酯(2)之合成

使化合物(1) (204毫克，0.8毫莫耳)與DIEA (191微升，1.1毫莫耳)在DCM (2毫升)中之溶液冷卻至 0°C ，接著添加 MsCl (86微升，1.1毫莫耳)。使反應混合物在 0°C 下保持1小時，然後添加DIEA (191微升，1.1毫莫耳)與嗎福啉(131微升，1.5毫莫耳)之混合物。使反應混合物之溫度上升至環境溫度。使反應混合物於環境溫度下保持過夜，並以EtOAc (80毫升)稀釋。將有機層以5% NaHCO_3 (20毫升)與鹽水(20毫升)洗滌，且以 MgSO_4 (無水)脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑。使殘留物溶於DMSO (1毫升)中，並使其接受HPLC純化[YMC-Pack ODS-A C-18管柱(30 x 100毫米)；流率= 15毫升/分鐘；注射體積1.0毫升；流動相A：100%水，0.1% TFA；流動相B：100% ACN，0.1% TFA；梯度溶離15% B至70% B，在70分鐘內，偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮。使殘留物溶於EtOAc (25毫升)中，以5% NaHCO_3 水溶液(20毫升)與鹽水(20毫升)萃取，並以 MgSO_4 (無水)脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑。使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標的產物(2) (73毫克，28%)，為白色固體。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 326.3 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3+\text{H}$ ，需要326.42)。

4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苄基)-苯甲酸(3)之合成

於化合物(2) (73毫克，0.22毫莫耳)在二氧陸圜(500微升)中之溶液內，添加1M NaOH 水溶液(1.5毫升，1.5毫莫耳)。使反應混合物於環境溫度下保持過夜，並以1M HCl 水溶液酸化至 $\text{pH}\sim 5$ 。蒸發溶劑。使殘留物溶於DMSO (1毫升)中，並使其接受HPLC純化[YMC-Pack ODS-A C-18管柱(30 x 100毫米)；流率= 15毫升/分鐘；注射體積1毫升；流動相A：100%水，0.1% TFA；流動相B：100% ACN，0.1% TFA；梯度溶

離5% B至50% B，在70分鐘內，偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮。使殘留物溶於i-PrOH (15毫升)中，並在真空中蒸發。使所獲得之殘留物溶於i-PrOH (5毫升)中，且添加1M HCl/醚(50毫升)。過濾沉澱物，及在真空中乾燥，以提供標的產物(3)之鹽酸鹽(38毫克，50%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 312.4 ($C_{19}H_{21}NO_3+H$ ，需要312.39)。

(2S,3R)-3-羥基-2-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苄基)-苯甲醯胺基]-丁酸甲酯(4)之合成

使化合物(3) (31毫克，0.09毫莫耳)、HATU (34克，0.09毫莫耳)及DIEA (63微升，0.36毫莫耳)在DMF (800微升)中之溶液，於環境溫度下保持10分鐘，接著添加H-Thr-OMe鹽酸鹽(18毫克，0.11毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌過夜，然後以EtOAc (100毫升)稀釋。將溶液以水(20毫升x 2)與鹽水(20毫升)萃取。使有機層以MgSO₄脫水乾燥，及蒸發。

使殘留物在真空中乾燥，以提供標的化合物(4) (31毫克，82%)，為黃色固體。LC-MS [M+H] 427.1 ($C_{24}H_{30}N_2O_5+H$ ，需要427.53)。

N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苄基)-苯甲醯胺(48-5)之合成

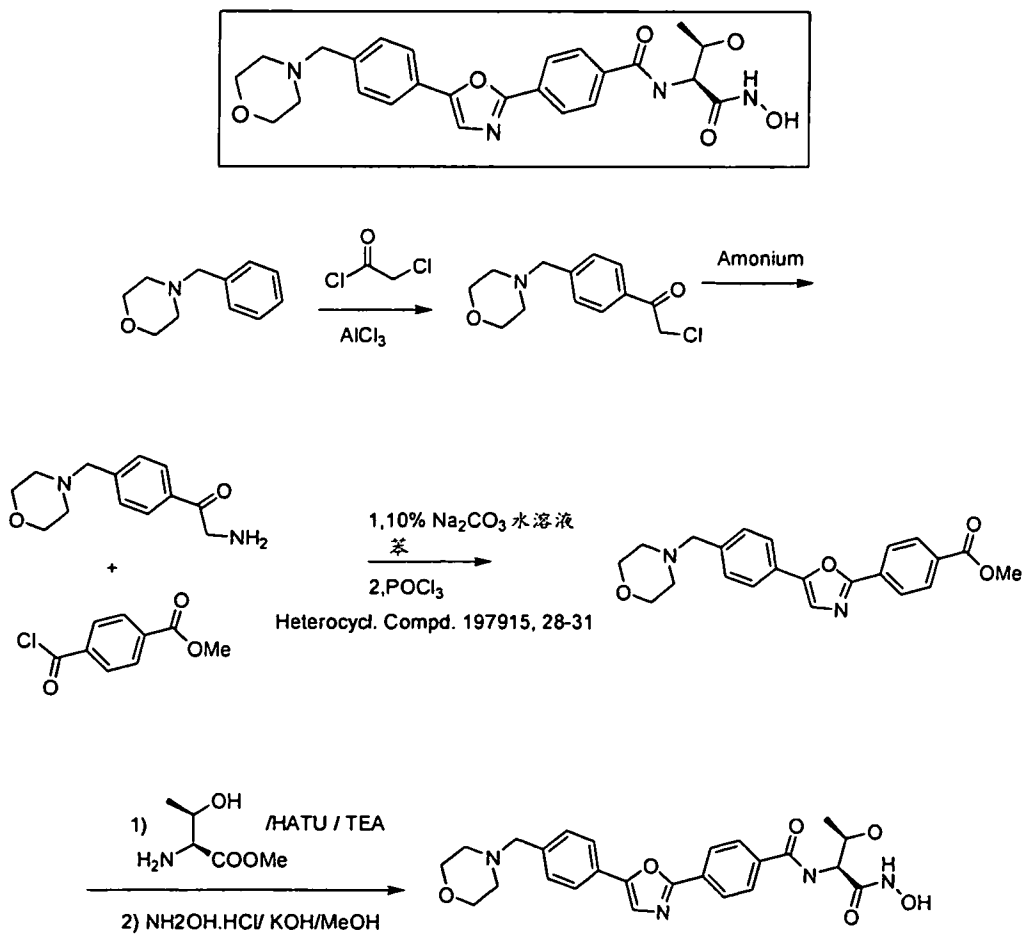
使羥胺鹽酸鹽(15毫克，0.22毫莫耳)在MeOH (2毫升)中之溶液冷卻至-5℃，接著於氮氣下，添加25% NaOMe/MeOH (75微升，0.33毫莫耳)。將反應混合物於-5℃下再攪拌5分鐘，冷卻至-20℃，並逐滴添加化合物4 (31毫克，0.07毫莫耳)在THF/MeOH (1:1，2毫升)中之溶液，歷經5分鐘期間。使反應混合物之溫度升高至環境溫度。反應之完成係藉LC-MS監測。以1N HCl水溶液使反應混合物酸化至pH~7，及在真空中蒸發。使殘留物溶於DMSO (500微升)中，並使其接受HPLC純化[Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å(30 x 100毫米)；流率= 20毫升/

分鐘；流動相A：100%水，0.1% TFA；流動相B：100% ACN，0.1% TFA；
梯度溶離8% B至28% B，在60分鐘內，偵測254毫微米]。將含有所要
產物之溶離份合併，且凍乾，以提供標的產物(48-5)之三氟醋酸鹽(18.8
毫克，50%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 428.1 (C₂₃H₂₉N₃O₅+H, 需要
428.51).

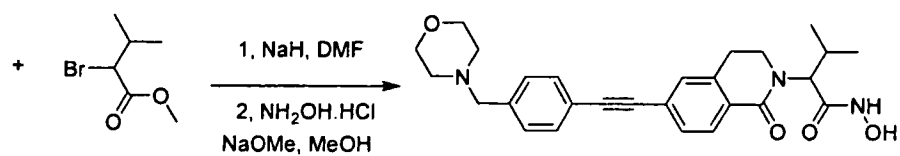
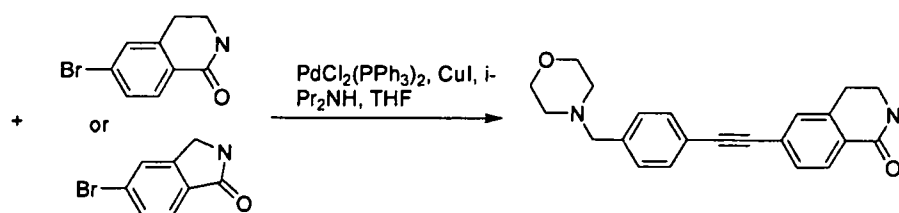
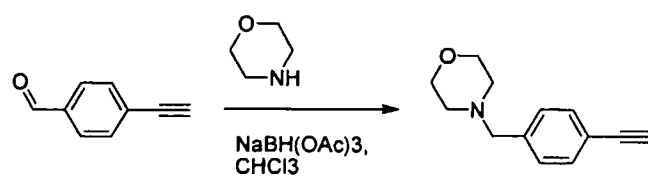
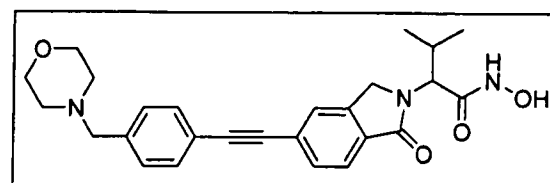
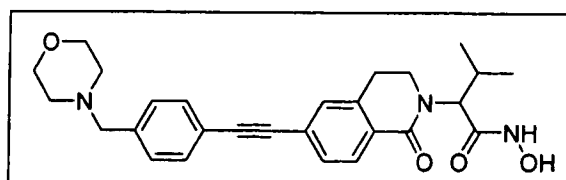
化合物	規模 (毫莫耳)	產量 (毫克)	產率(%)	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)*
(48-5)	0.07	18.8	50	99.3	428.1	2.73

* - [Chromolith SpeedRod RP-18e C18管柱(4.6 x 50毫米)；流率1.5毫升/分
鐘；流動相A：0.1% TFA/水；流動相B 0.1% TFA/ACN；梯度溶離5% B至100% B，
歷經9.6分鐘，偵測254毫微米]

實例49

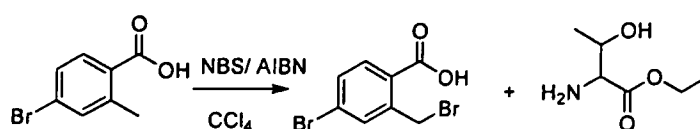
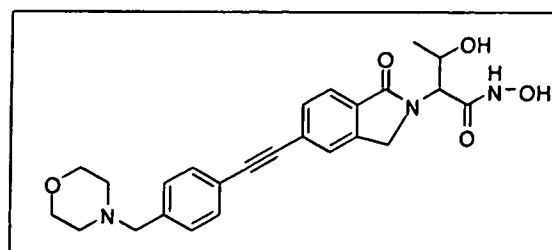


實例50A與50B

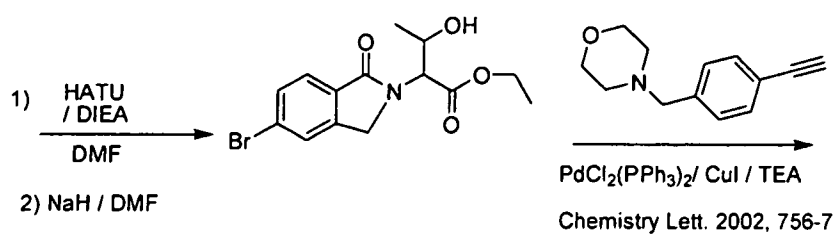


CC(O)C(=O)NNOc1nc2ccc(cc2n1)C#Cc3ccc(cc3)CN4CCOCC4

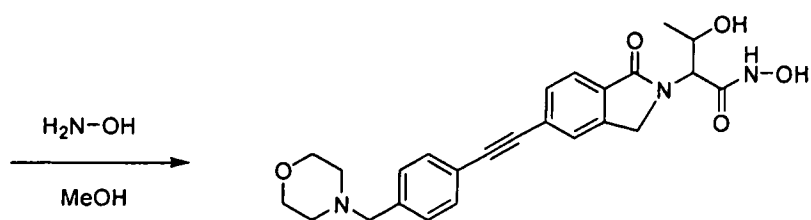
實例53



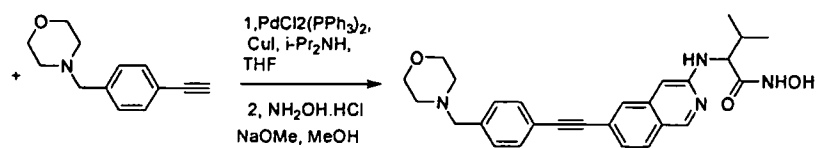
Synthetic Communication 33, 3435, 2003



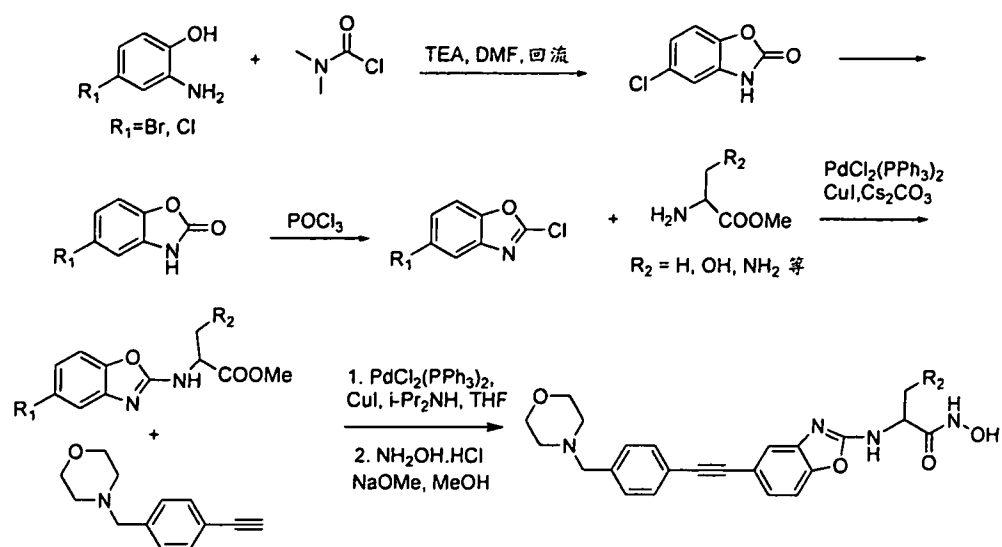
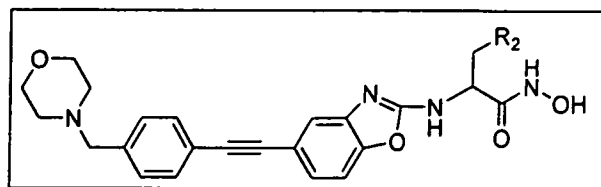
Chemistry Lett. 2002, 756-7



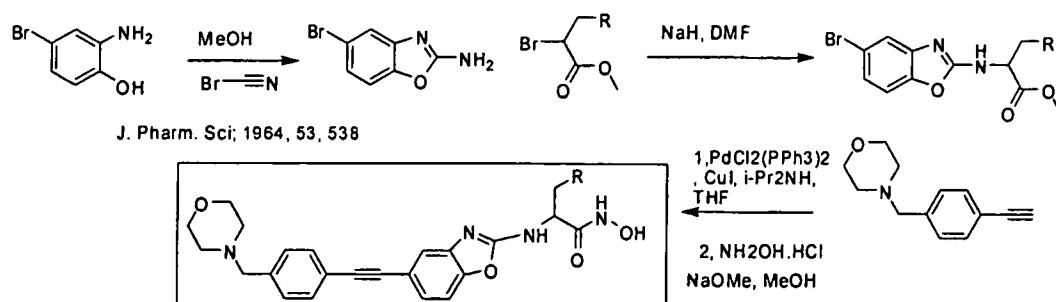
實例54



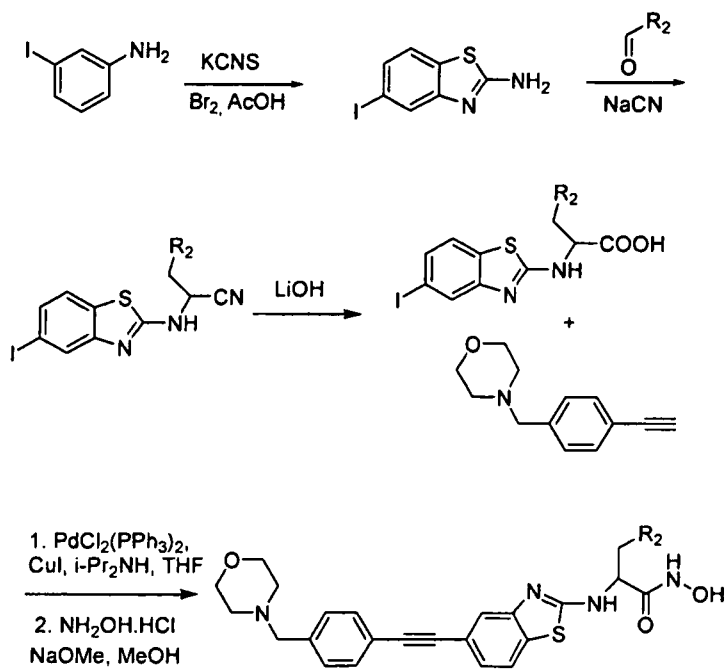
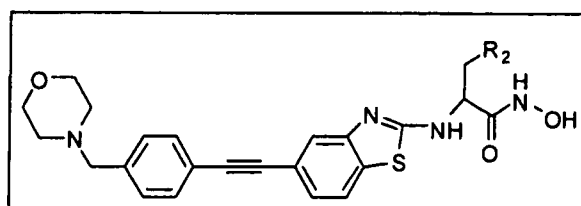
實例55



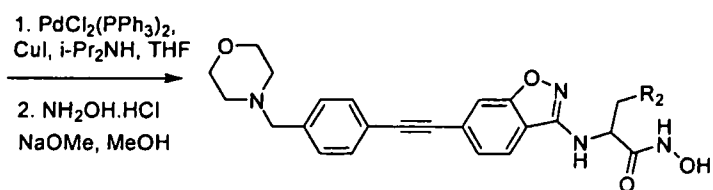
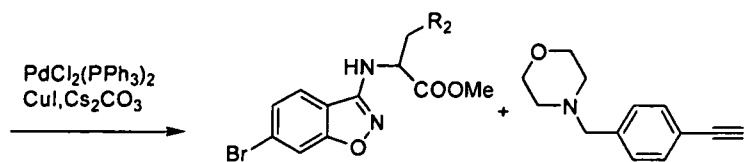
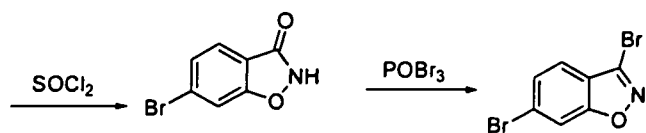
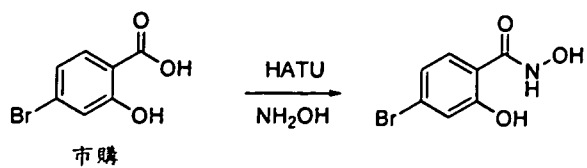
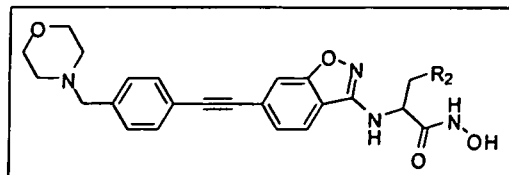
或



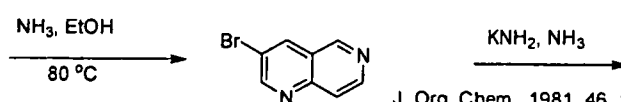
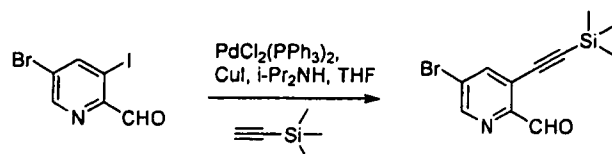
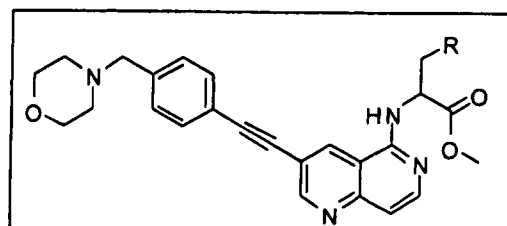
實例56



實例57

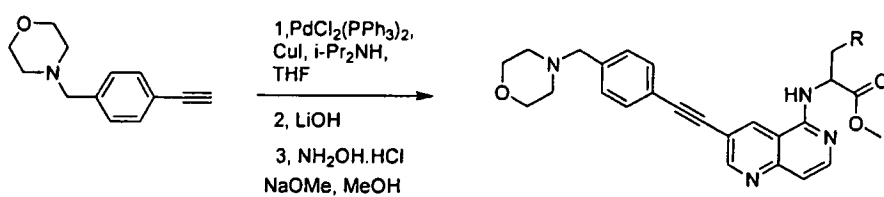
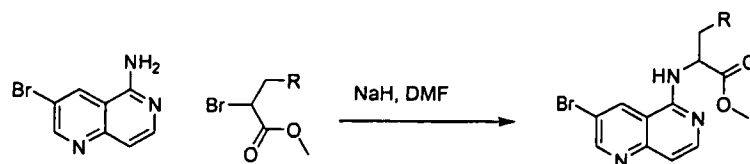


實例58



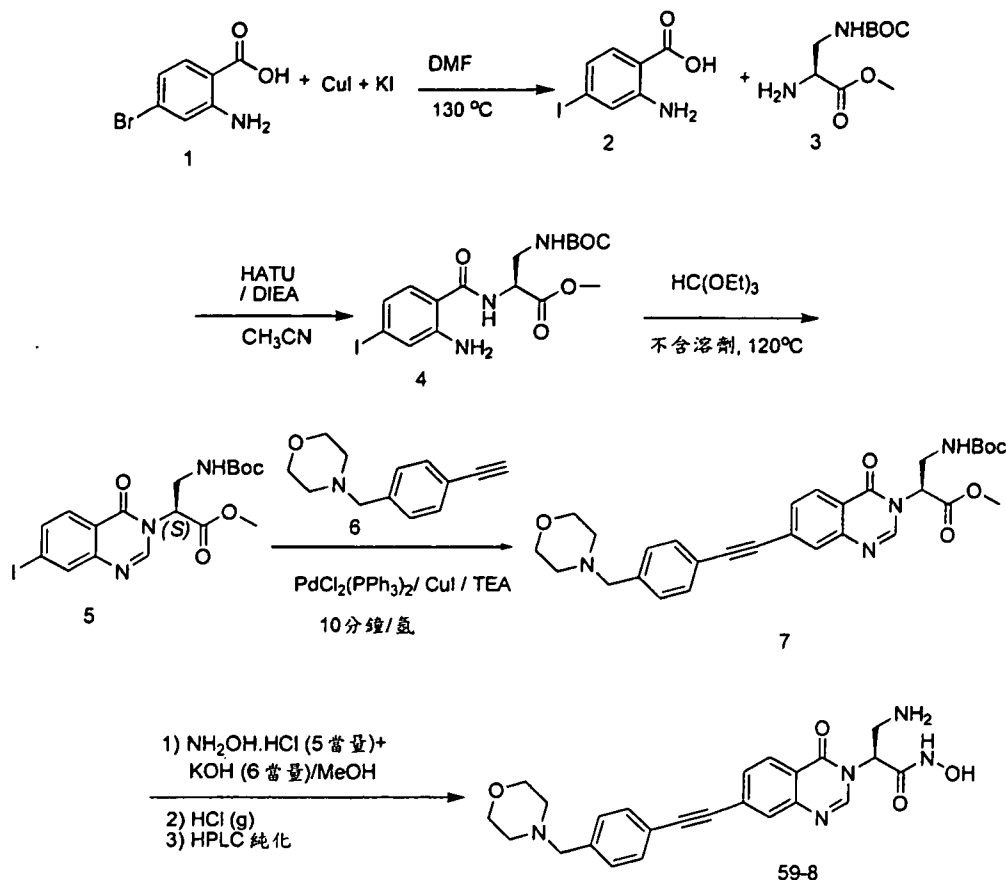
Synthesis, 1999, 2, 306

J. Org. Chem. 1981, 46, 10 2134



實例59

(S)-3-胺基-N-羥基-2-(7-((4-(嗎福啉基甲基)苯基)乙炔基)-4-酮基
喹啉-3(4H)-基)丙醯胺(59-8)



2-胺基-4-碘苯甲酸(2)

將2-胺基-4-溴苯甲酸(1) (2.15克，10毫莫耳)在經脫氣之DMF (25毫升)、CuI (3.80克，20毫莫耳)及KI (8.8克，50毫莫耳)中之溶液，於密封管中，在130℃下加熱18小時。使反應混合物冷卻至室溫，並濾出固體。使濾液濃縮至乾涸，並將殘留物在醋酸乙酯(400毫升)與水(100毫升)中攪拌，且分離有機層，及濃縮。然後，使粗產物於矽膠管柱上純化，獲得(2) (0.98克)。

(S)-2-(2-胺基-4-碘基苯甲醯胺基)-3-(第三-丁氧羰基胺基)丙酸甲酯(4)

於2-胺基-4-碘苯甲酸(2) (0.98克，3.37毫莫耳)、DAP鹽酸鹽甲酯(化合物3) (0.952克，3.74毫莫耳)、DIEA (2毫升，過量)在乙腈(26毫升)中之溶液內，添加HATU (1.42克，3.74毫莫耳)。將反應混合物攪拌30

分鐘，並濃縮。將粗產物以醋酸乙酯(200毫升)萃取，及濃縮，而得(4)，且以本身使用於下一步驟。

(S)-3-(第三-丁氧羰基胺基)-2-(7-碘基-4-酮基喹啉-3(4H)-基)丙酸甲酯(5)

將化合物(4) (1.42克)在不含溶劑之原甲酸三乙酯(18毫升)中，於120°C下加熱24小時。在減壓下移除過量原甲酸三乙酯，並使粗產物於矽膠管柱上純化，獲得化合物(5) (0.48克)。

(S)-3-(第三-丁氧羰基胺基)-2-(7-((4-(嗎福啉基甲基)苯基)乙炔基)-4-酮基喹啉-3(4H)-基)丙酸甲酯(7)

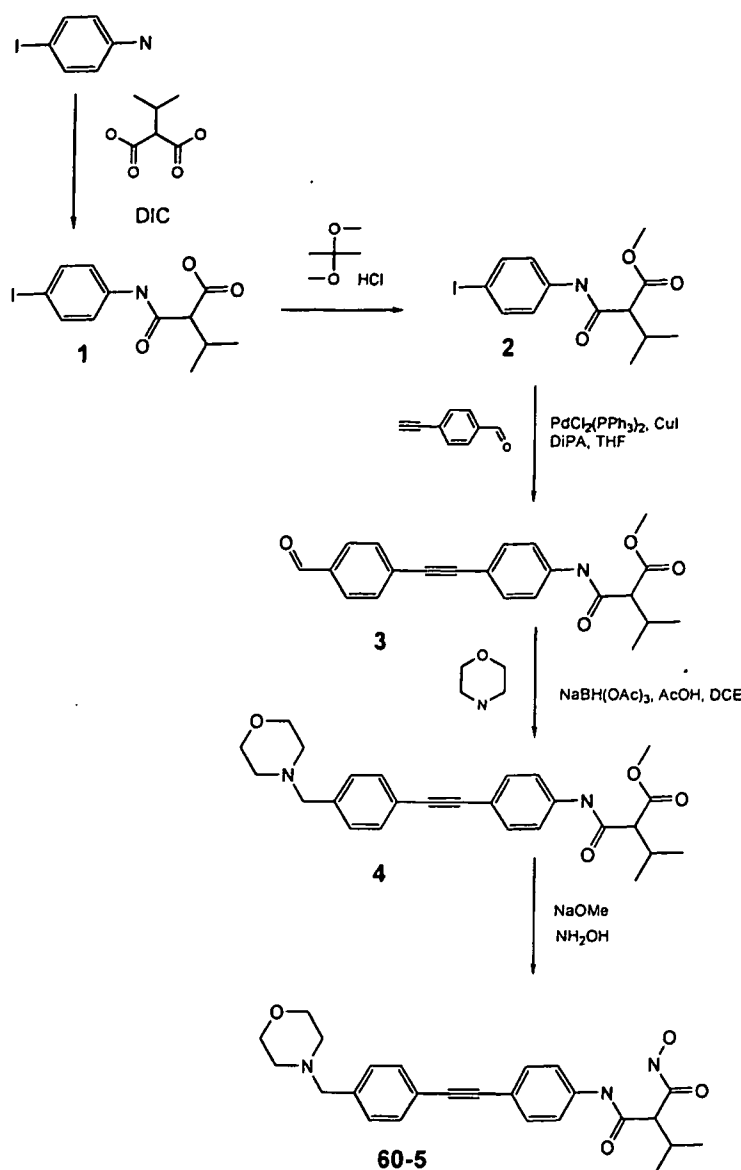
將CuI (15毫克)與PdCl₂(PPh₃)₂(21毫克)添加至(S)-3-(第三-丁氧羰基胺基)-2-(7-碘基-4-酮基喹啉-3(4H)-基)丙酸甲酯(5) (0.48克，1.01毫莫耳)、二異丙基胺(2毫升)及4-(4-乙炔基苄基)嗎福啉(6) (0.21克，1.05毫莫耳)之經脫氣THF (10毫升)溶液中，並攪拌1小時。移除溶劑，且以醋酸乙酯(2 x 100毫升)萃取，以Na₂SO₄脫水乾燥，及濃縮，而得化合物(7) (0.521克)。

(S)-3-胺基-N-羥基-2-(7-((4-(嗎福啉基甲基)苯基)乙炔基)-4-酮基喹啉-3(4H)-基)丙醯胺(59-8)

於化合物(7) (0.18克，0.338毫莫耳)與羥胺鹽酸鹽(118毫克，1.69毫莫耳)在甲醇(10毫升)中之經攪拌溶液內，添加KOH (113毫克，2毫莫耳)，並攪拌30分鐘。移除過量溶劑，且以稀AcOH (10%)使粗產物酸化，並以醋酸乙酯(2 x 50毫升)萃取，脫水乾燥，及濃縮。於Boc基團使用HCl氣體，在醋酸乙酯中之去除保護後，將粗產物使用HPLC純化，獲得化合物(59-8)。[M+H⁺] = 448

實例60

N-羥基-2-異丙基-N'-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯基]-
丙二醯胺



2-(4-碘苯基胺甲醯基)-3-甲基-丁酸(1)之合成

使異丙基丙二酸(613毫克，4.2毫莫耳)與DIC (330微升，2.1毫莫耳)在氯仿(2毫升)中之溶液，於環境溫度下保持10分鐘，接著添加4-碘基苯胺(438毫克，2.0毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下再攪拌2小時，並以EtOAc (150毫升)稀釋。將溶液以水(30毫升x 2)與鹽水(30毫升)萃取，且以MgSO₄ (無水)脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑。使殘留物溶於DCM (2毫升)中，並於裝有RediSep[®]急驟式管柱(正相，35-60微

米平均粒子大小矽膠，80克，Teledyne Isco)之CombiFlash®相關物件單元上，接受急驟式層析；流率= 60毫升/分鐘；注射體積2.5毫升；流動相A：DCM；流動相B：MeOH；梯度液0-60% B，在60分鐘內。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮。使殘留物在真空中乾燥過夜，獲得標的產物(1) (89毫克，13%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 348.1 ($C_{12}H_{14}INO_3+H$ ，需要348.16).

2-(4-碘苯基胺甲醯基)-3-甲基-丁酸甲酯(2)之合成

使化合物(1) (89克，0.26毫莫耳)與HCl (濃，500微升)在2,2-二甲氧基丙烷(2.0毫升，16毫莫耳)中之溶液，於環境溫度下保持過夜。在真空中蒸發反應混合物。使殘留物溶於i-PrOH (10毫升)中，並在真空中蒸發。重複兩次前文所提及之程序。將殘留物以醚研製，過濾，以醚洗滌，及在真空中乾燥過夜，獲得標的產物(2)之鹽酸鹽(84毫克，99%)，為白色非晶質固體。LC-MS [M+H] 361.9 ($C_{13}H_{16}INO_3+H$ ，需要362.19).

2-[4-(4-甲醯基苯基乙炔基)-苯胺甲醯基]-3-甲基-丁酸甲酯(3)之合成

將化合物(2) (84毫克，0.23毫莫耳)、4-乙炔基苯甲醛(36毫克，0.28)、 Ph_3P (6毫克，0.23毫莫耳)及二-異丙胺(400微升)在THF (無水，800微升)中之溶液，以乾燥氮滌氣2分鐘，接著添加 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (5毫克，0.007毫莫耳)與CuI (3毫克，0.014毫莫耳)之混合物。將反應混合物在微波爐(最大功率250W，120°C)中照射10分鐘，並冷卻至環境溫度。在真空中蒸發溶劑。使殘留物溶於EtOAc (80毫升)中，且以5% $NaHCO_3$ 水溶液(20毫升x 2)與鹽水(20毫升)萃取。使有機層以無水 $MgSO_4$ 脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物於環境溫度下，在真空中乾燥過夜，以提供標的物質(3) (82毫克，99%)，為褐色固體。LC-MS [M+H] 364.2 ($C_{22}H_{21}NO_4+H$ ，需要364.43).

3-甲基-2-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯胺甲醯基]-丁酸甲酯

(4)之合成

使化合物(3) (82毫克, 0.23毫莫耳)、AcOH (52微升, 0.92毫莫耳)及嗎福啉(30微升, 0.35毫莫耳)在DCE (1毫升)中之溶液, 於環境溫度下保持10分鐘, 接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(98毫克, 0.46毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌2小時。以5% NaHCO₃水溶液(20毫升)使反應淬滅, 並以EtOAc (50毫升x 2)萃取。將有機層以鹽水(20毫升)洗滌, 以無水MgSO₄脫水乾燥, 及在真空中蒸發。使殘留物在真空中乾燥過夜, 以提供標的物質(4) (98克, 98%), 為帶黃色固體。LC-MS [M+H] 435.0 (C₂₆H₃₀N₂O₄+H, 需要435.55).

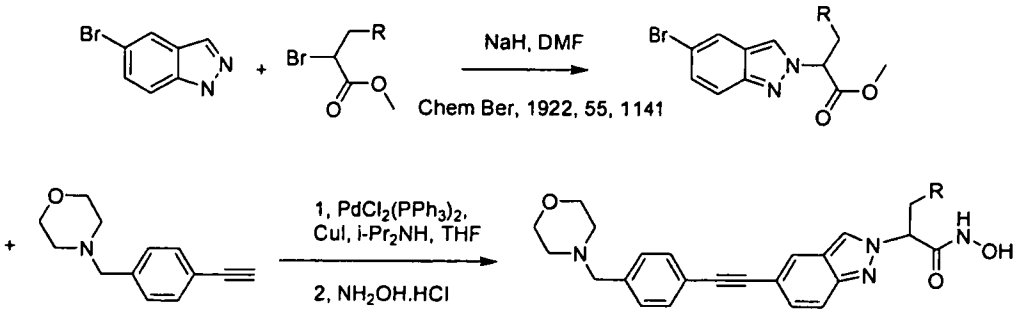
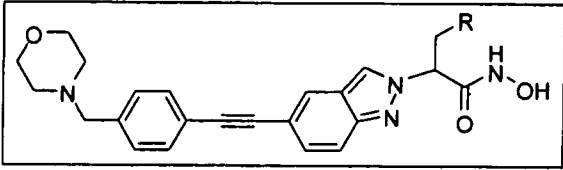
N-羥基-2-異丙基-N'-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯基]-丙二醯胺(60-5)之合成

使羥胺鹽酸鹽(97毫克, 1.38毫莫耳)在MeOH (無水, 2毫升)中之溶液冷卻至-5℃, 接著於氮氣下, 添加25% NaOMe/ MeOH (473微升, 1.8毫莫耳)。將反應混合物於-5℃下再攪拌5分鐘, 冷卻至-20℃, 並逐滴添加化合物(4) (98毫克, 0.23毫莫耳)在THF/MeOH (1:1, 2毫升)中之溶液, 歷經5分鐘期間。使反應混合物之溫度升高至環境溫度。反應之完成係藉LC-MS監測。於完成後, 以1N HCl水溶液使反應混合物酸化至pH~7, 及在真空中蒸發。使殘留物溶於DMSO (600微升)中, 並使其接受HPLC純化[Phenomenex Gemini C-18管柱, 110Å(30 x 100毫米); 流率= 20毫升/分鐘; 流動相A: 100%水, 0.1% TFA; 流動相B: 100% ACN, 0.1% TFA; 梯度溶離8% B至28% B, 在60分鐘內, 偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併, 且凍乾, 以提供標的產物(60-5)之三氟醋酸鹽(12毫克, 9.4%), 為白色固體。LC-MS [M+H] 436.0 (C₂₅H₂₉N₃O₄+H, 需要436.54).

化合物	規模 (毫莫耳)	產量 (毫克)	產率(%)	純度(%)	[M+H]	滯留時間(分鐘)*
(60-5)	0.23	12	9.4	99.8	436.0	3.31

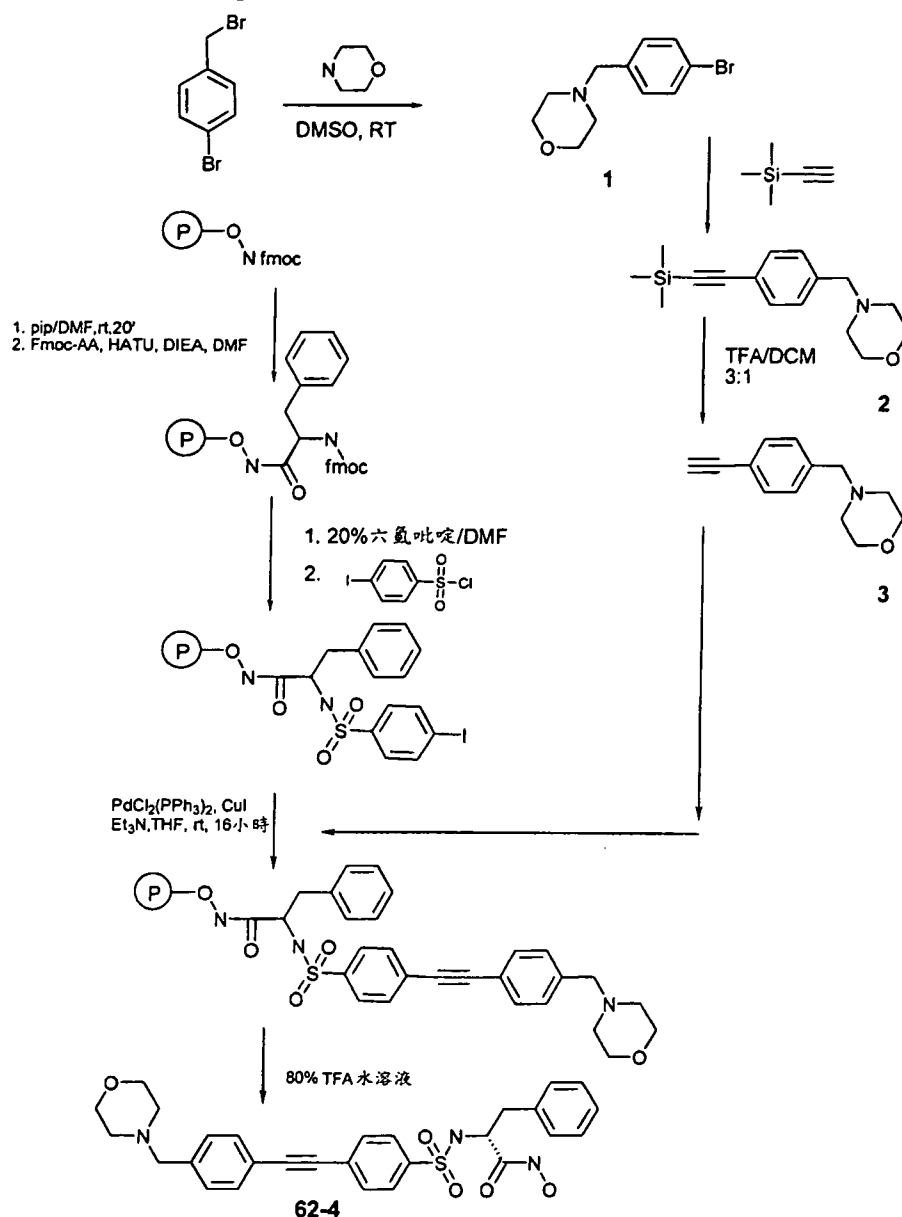
* - [Chromolith SpeedRod RP-18e C18管柱(4.6 x 50毫米)；流率1.5毫升/分鐘；流動相A：0.1% TFA/水；流動相B 0.1% TFA/ACN；梯度溶離5% B至100% B，歷經9.6分鐘，偵測254毫微米]

實例61



實例62

(R)-N-羥基-2-[4-(4-嗎福啉-4-基-甲基-苯基乙炔基)-苯磺醯胺基]-3-苯基丙醯胺之合成



4-(4-溴-苄基)-嗎福啉(1)之合成

於嗎福啉(2.61毫升, 30毫莫耳)在DMSO (25毫升)中之溶液內, 添加4-溴基溴化苄(2.5克, 10毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌30分鐘。在真空中蒸發溶劑。使殘留物溶於EtOAc (150毫升)中, 並以5% NaHCO_3 水溶液(50毫升x 2)與鹽水(50毫升)萃取。使有機層以無水 MgSO_4 脫水乾燥, 及在真空中蒸發。使殘留物於環境溫度下, 在真空

中乾燥過夜，以提供標的物質(1) (2.27克，87%)，為白色固體。

4-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苄基)-嗎福啉(2)之合成

於化合物(1) (2.27克，8.9毫莫耳)、乙炔基三甲基矽烷(1.0克，10毫莫耳)、 PPh_3 (262毫克，1毫莫耳)及二丙胺(5毫升，36.5毫莫耳)在DMF (10毫升)中之溶液內，添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (130毫克，0.18毫莫耳)與 CuI (100毫克，0.5毫莫耳)之混合物。

將反應混合物在微波爐(最大功率250W，120℃)中照射25分鐘，並冷卻至環境溫度。將反應混合物以水(100毫升)稀釋，

並以EtOAc (50毫升x 2)萃取。將有機層以5% NaHCO_3 水溶液(50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，且以 MgSO_4 (無水)脫水乾燥。

在真空中蒸發溶劑。使殘留物在真空中乾燥過夜，以產生標的物質(2) (2.36克，97%)，為褐色油。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 274.1 ($\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NOSi}+\text{H}$ ，需要274.46)。

4-(4-乙炔基-苄基)-嗎福啉(3)

於化合物(2) (2.36克，8.6毫莫耳)在DCM (3毫升)中之溶液內，添加TFA (10毫升，135毫莫耳)。使反應混合物於環境溫度下保持1.5小時。在真空中蒸發溶劑。使殘留物溶於DMSO (15毫升)中，並使其接受HPLC純化[Nanosyn-Pack Microsorb 100-10 C-18管柱(50 x 300毫米)；流率= 50毫升/分鐘；注射體積18毫升；流動相A：100%水，0.1% TFA；流動相B：100% ACN，0.1% TFA；梯度溶離5% B至20% B，在60分鐘內，偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮。

使殘留物溶於醚(100毫升)中，並以1M NaOH水溶液(50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌。使有機層以 MgSO_4 (無水)脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑。使殘留物在真空中乾燥過夜，以產生標的物質(3) (687毫克，40%)，為灰白色固體。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 202.4 ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}+\text{H}$ ，需要202.28)。

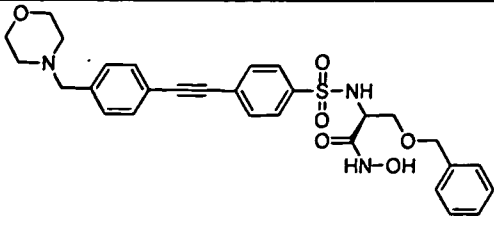
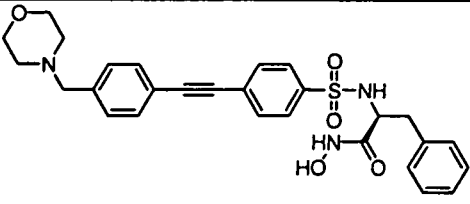
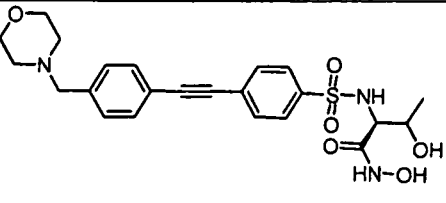
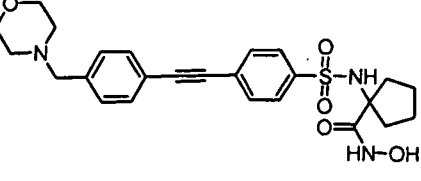
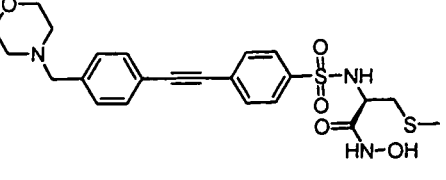
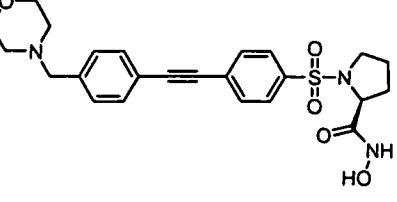
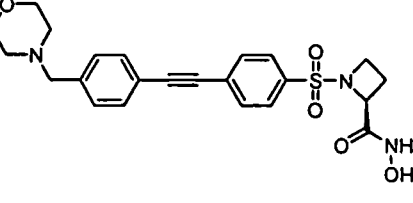
(R)-N-羥基-2-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯磺醯胺基]-3-苯基-丙醯胺(62-4)之合成

將2-氯基三苯甲基-N-Fmoc-羥胺樹脂(50毫克, 0.03毫莫耳)置於裝有塞子與塑膠玻料之3cc塑膠注射器中。使樹脂在DCM (2毫升)中, 於環境溫度下膨脹10分鐘。排放DCM, 然後以20%六氫吡啶/DMF (2毫升 x 2 x 10分鐘)處理。排放溶劑, 並將樹脂以DCM (2毫升 x 6 x 5分鐘)洗滌, 接著添加Fmoc-D-Phe-OH (47毫克, 0.12毫莫耳)、HATU (46毫克, 0.12毫莫耳)及DIEA (42微升, 0.24毫莫耳)在DMF (500微升)中之混合物。將注射器在軌道振盪器上, 於85 rpm下, 在環境溫度下攪拌過夜。排放溶液, 並將樹脂以DMF (2毫升 x 6 x 5分鐘)洗滌, 然後以20%六氫吡啶/DMF (2毫升 x 2 x 10分鐘)處理。排放溶劑, 並將樹脂以DCM (2毫升 x 6 x 5分鐘)洗滌, 接著添加化合物(3) (48毫克, 0.24毫莫耳)、PdCl₂(PPh₃)₂(20毫克, 0.03毫莫耳)、CuI (10毫克, 0.05毫莫耳)及二-丙胺(200微升)在DMF (400微升)中之混合物。將注射器在軌道振盪器上, 於85 rpm下, 在環境溫度下攪拌過夜。排放溶液, 並將樹脂以DMF (3毫升 x 4 x 5分鐘)與DCM (3毫升 x 4 x 5分鐘)洗滌, 然後添加80% TFA水溶液(2毫升)。將注射器在軌道振盪器上, 於85 rpm下, 在環境溫度下攪拌3分鐘。收集溶液, 及在真空中蒸發。使殘留物溶於DMSO (500微升)中, 並使其接受HPLC純化[Phenomenex Gemini C-18管柱, 110Å(30 x 100毫米); 流率= 20毫升/分鐘; 流動相A: 100%水, 0.1% TFA; 流動相B: 100% ACN, 0.1% TFA; 梯度溶離8% B至28% B, 在60分鐘內, 偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併, 且凍乾, 以提供標的產物(62-4)之三氟醋酸鹽, 為白色固體。LC-MS [M+H] 520.5 (C₂₈H₂₉N₃O₅S+H, 需要520.63)。

化合物	規模 (毫莫耳)	產量 (毫克)	產率(%)	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)*
(62-4)	0.03	4.04	21	100	520.5	3.70

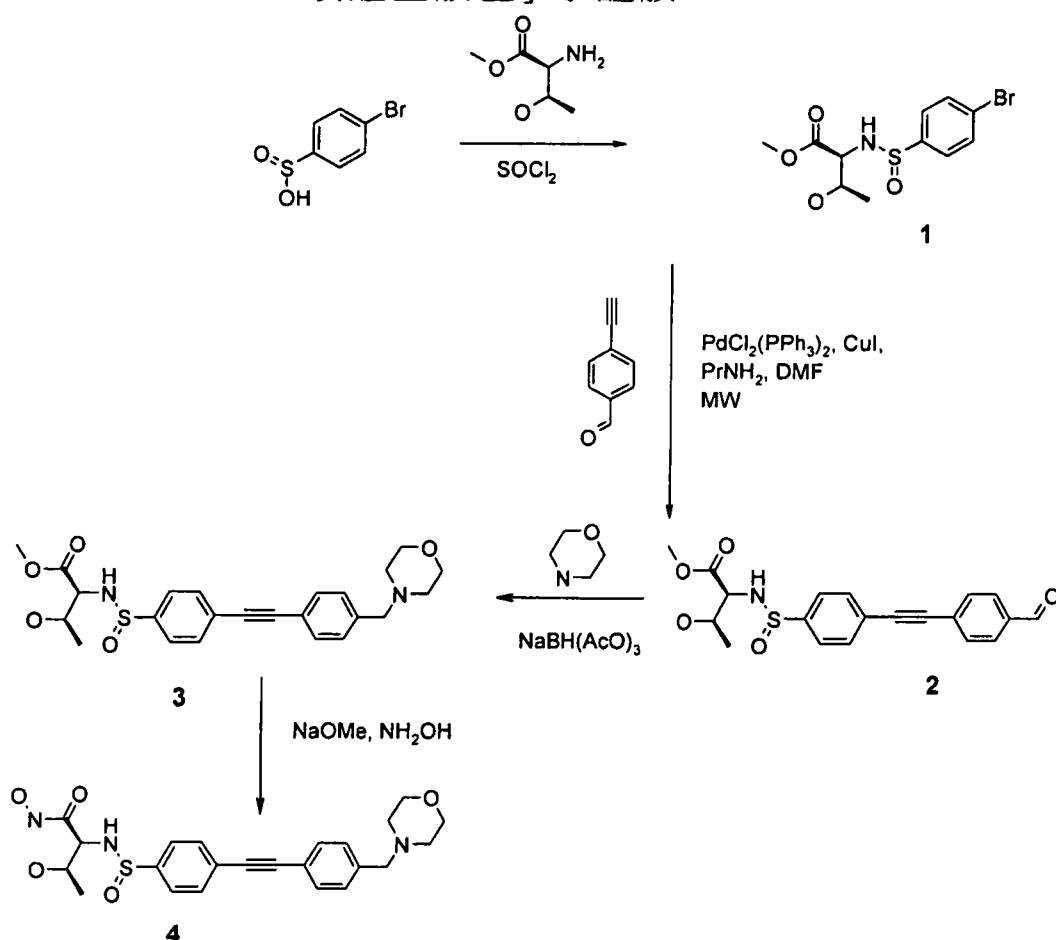
* - [Chromolith SpeedRod RP-18e C18管柱(4.6 x 50毫米)；流率1.5毫升/分鐘；流動相A：0.1% TFA/水；流動相B 0.1% TFA/ACN；梯度溶離5% B至100% B，歷經9.5分鐘，偵測254毫微米]

下列化合物係按此實例中所述合成。

化合物 #	結構	[M+H]
(62-5)		550
(62-6)		520
(62-7)		474
(62-8)		484
(62-9)		490
(62-10)		470
(62-11)		456

實例63

(2S,3R)-3,N-二羥基-2-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯基]-丙亞磺醯基胺基]-丁酸甲酯



(2S,3R)-2-(4-溴-苯亞磺醯基胺基)-3-羥基-丁酸甲酯(1)之合成

使4-溴苯亞磺酸鈉鹽二水合物(250毫克，0.9毫莫耳)在 SOCl_2 (3毫升，41.1毫莫耳)中之溶液，於環境溫度下保持3小時。蒸發溶劑。使殘留物溶於DCM (8毫升)中，且與H-Thr-OMe鹽酸鹽(253毫克，1.5毫莫耳)合併，接著逐滴添加DIEA (500微升，3.0毫莫耳)，歷經5分鐘期間。於環境溫度下再攪拌一小時後，使反應混合物於裝有RediSep®急驟式管柱(正相，35-60微米平均粒子大小矽膠，4克，Teledyne Isco)之CombiFlash®相關物件單元上，接受急驟式層析；流率= 18毫升/分鐘；注射體積10毫升；流動相A：己烷；流動相B：EtOAc；梯度液0-100% B，在40分鐘內。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮。

使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標的產物(1) (100毫克，33%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 337.8 ($C_{11}H_{14}BrNO_4S+H$ ，需要337.22)。

(2S,3R)-2-[4-(4-甲醯基苯基乙炔基)-苯亞磺醯基胺基]-3-羥基-丁酸甲酯(2)之合成

將化合物(1) (100毫克，0.30毫莫耳)、4-乙炔基苯甲醛(43毫克，0.32毫莫耳)、 Ph_3P (123毫克，0.34毫莫耳)及二-丙胺(1毫升)在DMF (2毫升)中之溶液，以乾燥氮滌氣5分鐘。添加觸媒 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (30毫克，0.043毫莫耳)與CuI (15毫克，0.079毫莫耳)，並使反應混合物接受微波照射(最大功率250W，120°C)，歷經15分鐘。使反應混合物冷卻至環境溫度，以EtOAc (100毫升)稀釋，且以水(30毫升)、2% H_2SO_4 水溶液(30毫升)、水(30毫升x 2)及鹽水(30毫升)萃取。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及蒸發。使殘留物在真空中乾燥，以提供標的化合物(2)，為褐色非晶質固體。LC-MS [M+H] 385.6 ($C_{20}H_{19}NO_5S+H$ ，需要386.45)。將化合物(2)以本身使用於下一轉變。

(2S,3R)-3-羥基-2-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯亞磺醯基胺基]-丁酸甲酯(3)之合成

於環境溫度及氮氣下，將化合物(2) (0.30毫莫耳)與嗎福啉(52微升，0.6毫莫耳)在氯仿(10毫升)中之溶液，以 $NaBH(OAc)_3$ (100毫克，0.47毫莫耳)處理5小時。以5% $NaHCO_3$ 水溶液(20毫升)使反應淬滅，並以EtOAc (50毫升x 2)萃取。使有機層以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物溶於DCM (2毫升)中，並於裝有RediSep®急驟式管柱(正相，35-60微米平均粒子大小矽膠，12克，Teledyne Isco)之CombiFlash®相關物件單元上，接受急驟式層析；流率= 30毫升/分鐘；注射體積3毫升；流動相A：DCM；流動相B：MeOH；梯度液0-5% B，在15分鐘內。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮。使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標的產物(3) (92毫克，33%)，為無色

油。LC-MS [M+H] 457.3 ($C_{24}H_{28}N_2O_5S+H$, 需要457.58).

(2S,3R)-3,N-二羥基-2-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯亞磺醯基胺基]-丁醯胺(4)之合成

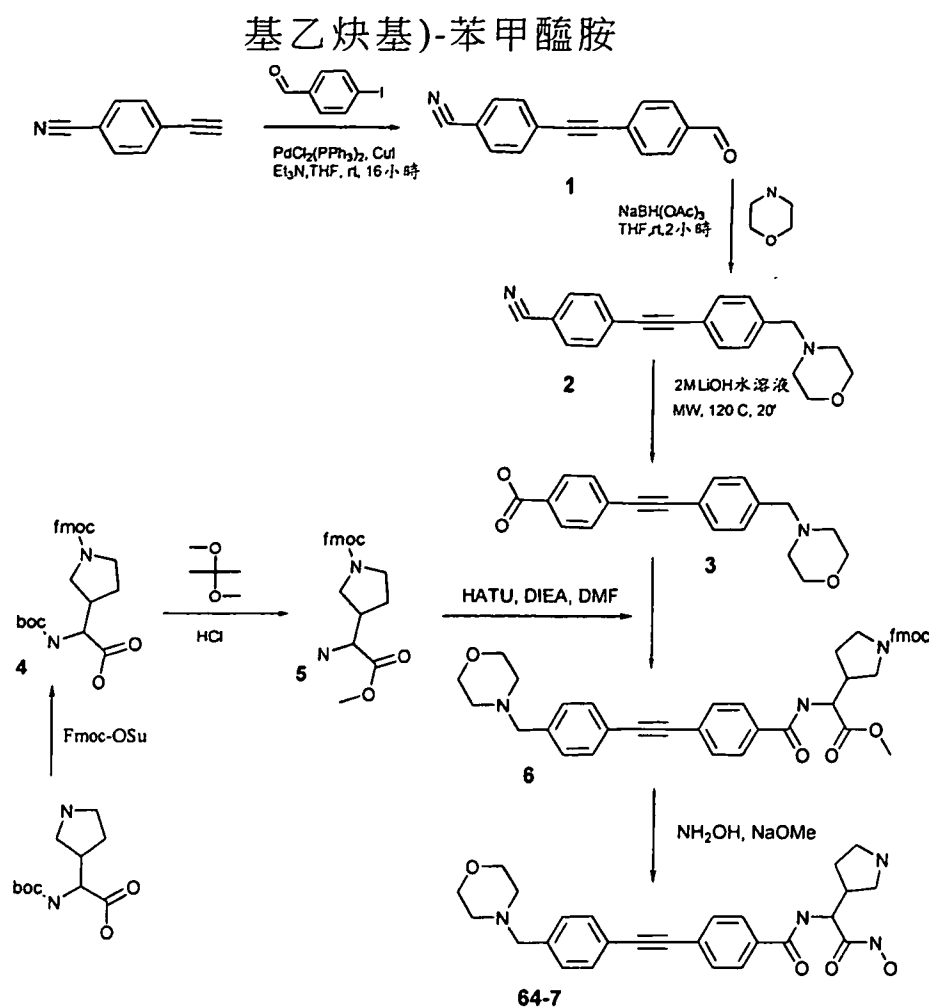
使羥胺鹽酸鹽(84毫克, 1.2毫莫耳)在MeOH (無水, 2毫升)中之溶液冷卻至 $-5^{\circ}C$, 接著於氮氣下, 添加25% NaOMe/MeOH (411微升, 3.15毫莫耳)。將反應混合物於 $-5^{\circ}C$ 下再攪拌5分鐘, 冷卻至 $-20^{\circ}C$, 並逐滴添加化合物(3) (92毫克, 0.20毫莫耳)在THF/MeOH (1:1, 2毫升)中之溶液, 歷經5分鐘期間。使反應混合物之溫度升高至環境溫度。反應之完成係藉LC-MS監測。於完成後, 以1N HCl水溶液使反應混合物酸化至pH~7, 及在真空中蒸發。使殘留物溶於DMSO (800微升)中, 並使其接受HPLC純化[Phenomenex Gemini C-18管柱, 110Å (30 x 100毫米); 流率= 20毫升/分鐘; 流動相A: 100%水, 0.1% TFA; 流動相B: 100% ACN, 0.1% TFA; 梯度溶離8% B至28% B, 在60分鐘內, 偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併, 且以1N NaOH水溶液中和。使有機物質在真空中蒸發。將水層以EtOAc (10毫升)萃取, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及在真空中蒸發。使殘留物在真空中乾燥過夜, 以提供標的產物(4)之自由態鹼(4毫克, 4.4%), 為白色固體。LC-MS [M+H] 458.1 ($C_{23}H_{27}N_3O_5S+H$, 需要458.56).

化合物	規模 (毫莫耳)	產量 (毫克)	產率(%)	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)*
(4)	0.2	4	4.4	98.5	475.1	2.96

* - [Chromolith SpeedRod RP-18e C18管柱(4.6 x 50毫米); 流率1.5毫升/分鐘; 流動相A: 0.1% TFA/水; 流動相B 0.1% TFA/ACN; 梯度溶離5% B至100% B, 歷經9.5分鐘, 偵測254毫微米]

實例64

N-(羥基胺甲醯基-四氫吡咯-3-基-甲基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯



4-(4-甲醯基苯基乙炔基)-苯甲腈(1)之合成

於4-乙炔基苯甲腈(2.27克，17.9毫莫耳)、4-碘基苯甲醛(5.40克，23.3)及三乙胺(7.0毫升，2.3毫莫耳)在THF (無水，360毫升)中之溶液內，添加PdCl₂(PPh₃)₂(400毫克，0.6毫莫耳)與CuI (216毫克，1.1毫莫耳)之混合物。將反應混合物於環境溫度下攪拌過夜。在真空中蒸發溶劑。使殘留物溶於EtOAc (150毫升)中，並以5% NaHCO₃水溶液(50毫升x 2)與鹽水(50毫升)萃取。使有機層以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物於環境溫度下，在真空中乾燥過夜，以提供標的物質(1) (3.75克，90%)，為黃色固體。

4-(4-嗎福啉-4-基甲基苯基乙炔基)-苯甲腈(2)之合成

於化合物(1) (2.0克，8.6毫莫耳)與嗎福啉(1.08毫升，12.4毫莫耳)在氯仿(30毫升)中之溶液內，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.80克，13.2

毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌4小時。以5% NaHCO₃水溶液(50毫升)使反應淬滅，並以EtOAc (150毫升x 2)萃取。將有機層以鹽水(50毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標的物質(2) (2.65克，97%)，為灰白色固體。LC-MS [M+H] 303.2 (C₂₀H₁₈N₂O+H, 需要303.39).

4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸(3)之合成

將化合物(2) (2.65克，8.8毫莫耳)與2M LiOH水溶液(22毫升，44毫莫耳)在二氧陸圜(20毫升)中之混合物，於微波爐(最大功率250W，130℃)中照射45分鐘，並冷卻至環境溫度。

將反應混合物以水(300毫升)稀釋，且以EtOAc (100毫升x 2)萃取。以1M HCl使水層酸化至pH~3，並以EtOAc (300毫升x 3)萃取。將有機層以水(50毫升x 2)與鹽水(50毫升)洗滌，且以MgSO₄(無水)脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑。使殘留物在真空中乾燥過夜，以產生標的物質(3)之鹽酸鹽(2.23克，71%)，為帶黃色固體。LC-MS [M+H] 322.1 (C₂₀H₁₉NO₃+H, 需要322.39).

3-(第三-丁氧羰基胺基-羧基-甲基)-四氫吡咯-1-羧酸9H-蒾-9-基甲酯(4)之合成

於Boc-DL-四氫吡咯-3-基-醋酸(2.0克，8.6毫莫耳)在水(2毫升)中之溶液內，添加Fmoc-OSu (621毫克，1.84毫莫耳)在ACN (5毫升)中之溶液。將反應混合物於環境溫度下攪拌2小時。

以EtOAc (50毫升)稀釋反應物。將有機層以水(30毫升x 2)與鹽水(30毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標的物質(4) (500毫克，58%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 467.2 (C₂₆H₃₀N₂O₆+H, 需要467.55).

3-(胺基-甲氧羰基-甲基)-四氫吡咯-1-羧酸9H-蒾-9-基甲酯(5)之合成

使化合物(4) (500毫克，1.07毫莫耳)與HCl (濃，100微升)在2,2-

二甲氧基丙烷(3毫升，24毫莫耳)中之溶液，於環境溫度下保持過夜。在真空中蒸發反應混合物。使殘留物溶於DCM (1毫升)中，並於裝有RediSep®急驟式管柱(正相，35-60微米平均粒子大小矽膠，12克，Teledyne Isco)之CombiFlash®相關物件單元上，接受急驟式層析；流率=30毫升/分鐘；注射體積1.5毫升；流動相A：DCM；流動相B：MeOH；梯度液0-30% B，在43分鐘內。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮。將殘留物以醚研製，過濾，以醚洗滌，及在真空中乾燥過夜，獲得標的產物(5)之鹽酸鹽(300毫克，67%)，為灰白色粉末。LC-MS [M+H] 381.1 ($C_{22}H_{24}N_2O_4+H$ ，需要381.46).

3-{甲氧羰基-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)苯甲醯基-胺基]-甲基}-四氫吡咯-1-羧酸9H-蒽-9-基甲酯(6)之合成

使化合物(3)鹽酸鹽(110毫克，0.34毫莫耳)、HATU (136毫克，0.36毫莫耳)及DIEA (330微升，1.9毫莫耳)在DMF (1.5毫升)中之溶液，於環境溫度下保持10分鐘，接著添加化合物5鹽酸鹽(150毫克，0.36毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌過夜，以EtOAc (80毫升)稀釋，且以水(20毫升x 2)與鹽水(20毫升)萃取。使有機層以無水MgSO₄脫水乾燥，在真空中蒸發，及在真空中乾燥過夜，以提供標的產物(6) (228毫克，99%)，為褐色固體。LC-MS [M+H] 684.6 ($C_{42}H_{41}N_3O_6+H$ ，需要684.82).

N-(羥基胺甲醯基-四氫吡咯-3-基-甲基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(64-7)之合成

使羥胺鹽酸鹽(140毫克，0.33毫莫耳)在MeOH (無水，2毫升)中之溶液冷卻至-5℃，接著於氮氣下，添加25% NaOMe/ MeOH (678微升，2.0毫莫耳)。將反應混合物於-5℃下再攪拌5分鐘，冷卻至-20℃，並逐滴添加化合物(6) (228毫克，0.33毫莫耳)在THF/MeOH (1:1，2毫升)中

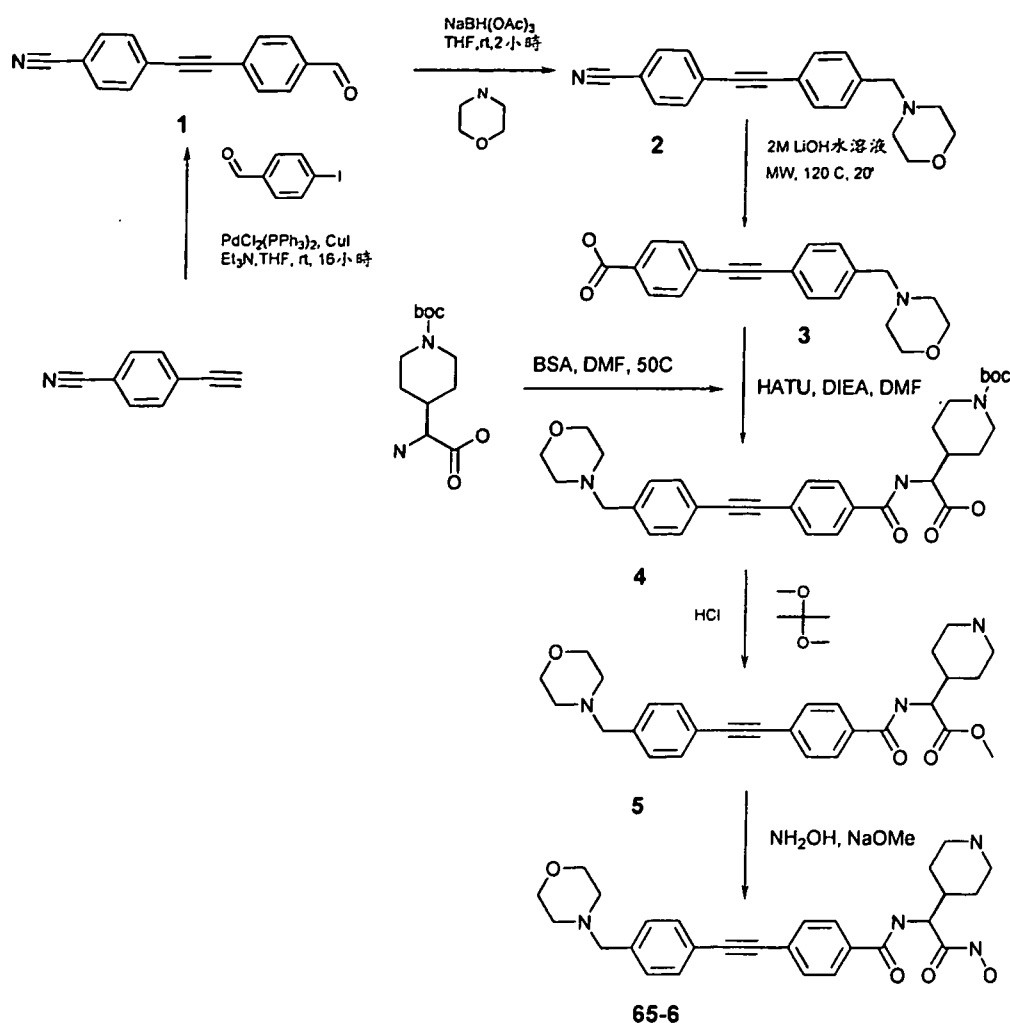
之溶液，歷經5分鐘期間。使反應混合物之溫度升高至環境溫度。反應之完成係藉LC-MS監測。於完成後，以1N HCl水溶液使反應混合物酸化至pH~7，及在真空中蒸發。使殘留物溶於DMSO (600微升)中，並使其接受HPLC純化[Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å (30 x 100毫米)；流率= 20毫升/分鐘；流動相A：100%水，0.1% TFA；流動相B：100% ACN，0.1% TFA；梯度溶離8% B至28% B，在60分鐘內，偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併，且凍乾，以提供標的產物(64-7)之二-三氟醋酸鹽(4.8毫克，2.1%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 463.2 (C₂₆H₃₀N₄O₄+H，需要463.56).

化合物	規模 (毫莫耳)	產量 (毫克)	產率(%)	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)*
(64-7)	0.33	4.8	2.1	97.4	463.2	2.31

* - [Chromolith SpeedRod RP-18e C18管柱(4.6 x 50毫米)；流率1.5毫升/分鐘；流動相A：0.1% TFA/水；流動相B 0.1% TFA/ACN；梯度溶離5% B至100% B，歷經9.6分鐘，偵測254毫微米]

實例65

N-((S)-羥基胺甲醯基-六氫吡啶-4-基-甲基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-
-苯基乙炔基)-苯甲醯胺



4-(4-甲醯基苯基乙炔基)-苯甲腈(1)之合成

於4-乙炔基苯甲腈(2.27克，17.9毫莫耳)、4-碘基苯甲醛(5.40克，23.3)及三乙胺(7.0毫升，2.3毫莫耳)在THF (無水，360毫升)中之溶液內，添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (400毫克，0.6毫莫耳)與 CuI (216毫克，1.1毫莫耳)之混合物。將反應混合物於環境溫度下攪拌過夜。在真空中蒸發溶劑。使殘留物溶於 EtOAc (150毫升)中，並以5% NaHCO_3 水溶液(50毫升x 2)與鹽水(50毫升)萃取。使有機層以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物於環境溫度下，在真空中乾燥過夜，以提供標的物質(1) (3.75克，90%)，為黃色固體。

4-(4-嗎福啉-4-基甲基苯基乙炔基)-苯甲腈(2)之合成

於化合物(1) (2.0克，8.6毫莫耳)與嗎福啉(1.08毫升，12.4毫莫耳)在氯仿(30毫升)中之溶液內，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.80克，13.2毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌4小時。以5% NaHCO₃水溶液(50毫升)使反應淬滅，並以EtOAc (150毫升x 2)萃取。將有機層以鹽水(50毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標的物質(2) (2.65克，97%)，為灰白色固體。LC-MS [M+H] 303.2 (C₂₀H₁₈N₂O+H, 需要303.39).

4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸(3)之合成

將化合物(2) (2.65克，8.8毫莫耳)與2M LiOH水溶液(22毫升，44毫莫耳)在二氧陸園(20毫升)中之混合物，於微波爐(最大功率250W，130℃)中照射45分鐘，並冷卻至環境溫度。

將反應混合物以水(300毫升)稀釋，並以EtOAc (100毫升x 2)萃取。以1M HCl使水層酸化至pH-3，並以EtOAc (300毫升x 3)萃取。將有機層以水(50毫升x 2)與鹽水(50毫升)洗滌，且以MgSO₄(無水)脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑。使殘留物在真空中乾燥過夜，以產生標的物質(3)之鹽酸鹽(2.23克，71%)，為帶黃色固體。LC-MS [M+H] 322.1 (C₂₀H₁₉NO₃+H, 需要322.39).

4-{(S)-羧基-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-甲基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(4)之合成

使化合物(3) (110毫克，0.31毫莫耳)、HATU (136毫克，0.36毫莫耳)及DIEA (330微升，1.9毫莫耳)在DMF (1.5毫升)中之溶液，於環境溫度下保持30分鐘。將H-Gly[4-Pip(Boc)]-OH (150毫克，0.36毫莫耳)與BSA (170微升，0.7毫莫耳)在二氧陸園(1.5毫升)中之混合物，於100℃下攪拌10分鐘，並冷卻至環境溫度。合併反應混合物，且於環境溫度下攪拌過夜，接著以EtOAc (100毫升)稀釋。將溶液以水(20毫升)、

2% H_2SO_4 水溶液(20毫升)、水(20毫升x 2)及鹽水(20毫升)萃取。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，及蒸發。使殘留物在真空中乾燥，以提供標的化合物(4) (172毫克，99%)，為黃色固體。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 562.2 ($\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6+\text{H}$ ，需要562.69)。

(S)-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-六氫吡啶-4-基-醋酸甲酯(5)之合成

使化合物(4) (172毫克，0.31毫莫耳)與HCl (濃，1毫升)在2,2-二甲氧基丙烷(5毫升，40毫莫耳)中之溶液，於60℃下保持3小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，並在真空中蒸發。

使殘留物溶於DCM (1毫升)中，並於裝有RediSep®急驟式管柱(正相，35-60微米平均粒子大小矽膠，4克，Teledyne Isco)之CombiFlash®相關物件單元上，接受急驟式層析；流率= 18毫升/分鐘；注射體積1.5毫升；流動相A：己烷；流動相B：EtOAc；梯度液0-20% B，在30分鐘內。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮。使殘留物在真空中乾燥過夜，獲得標的產物(5)之鹽酸鹽(44毫克，91%)，為灰白色粉末。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 476.4 ($\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4+\text{H}$ ，需要476.60)。

N-((S)-羥基胺甲醯基-六氫吡啶-4-基-甲基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(65-6)之合成

使羥胺鹽酸鹽(118毫克，0.28毫莫耳)在MeOH (無水，2毫升)中之溶液冷卻至-5℃，接著於氮氣下，添加25% NaOMe/ MeOH (575微升，2.52毫莫耳)。將反應混合物於-5℃下再攪拌5分鐘，冷卻至-20℃，並逐滴添加化合物(5) (144毫克，0.28毫莫耳)在THF/MeOH (1:1，2毫升)中之溶液，歷經5分鐘期間。使反應混合物之溫度升高至環境溫度。反應之完成係藉LC-MS監測。於完成後，以1N HCl水溶液使反應混合物酸化至pH~7，及在真空中蒸發。使殘留物溶於DMSO (600微升)中，並使其接受HPLC純化[Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å(30 x 100毫

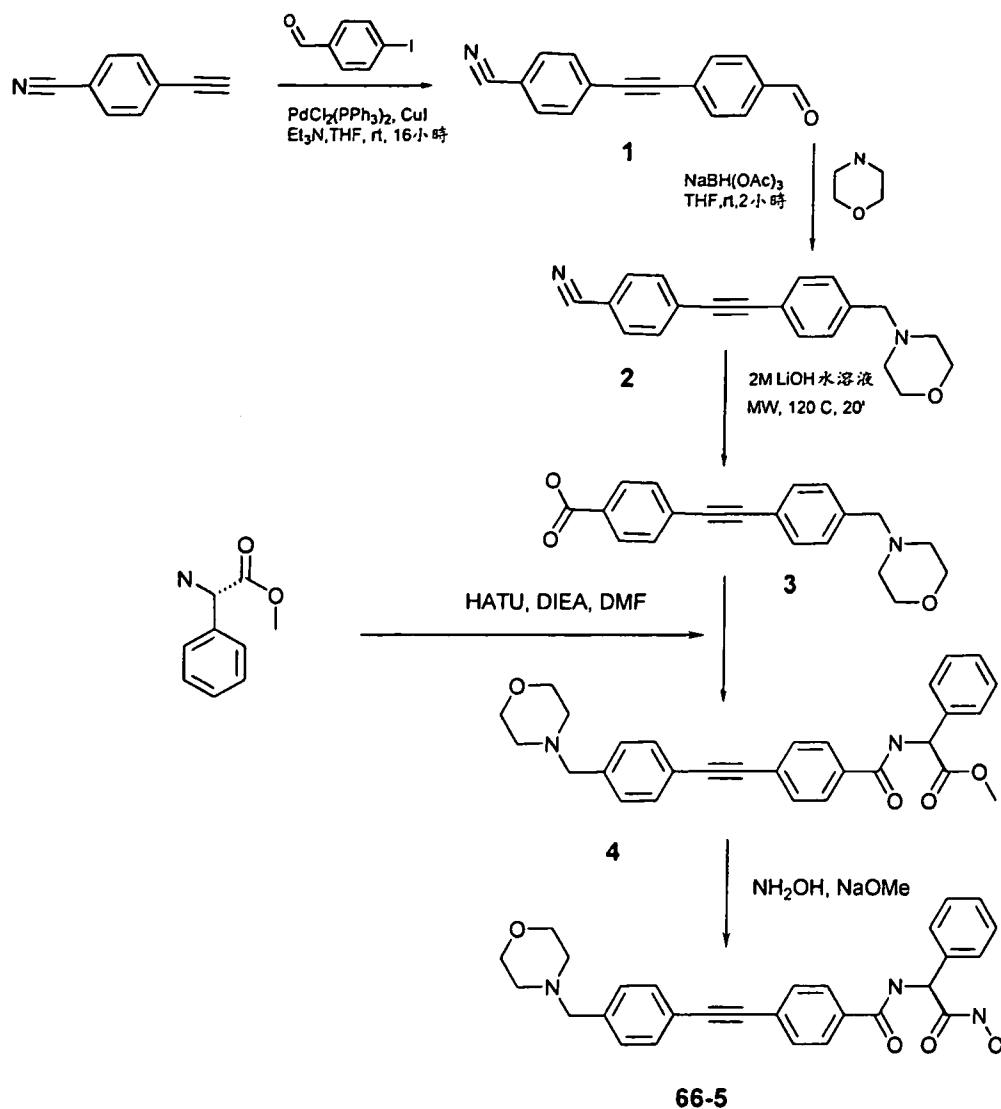
米)；流率= 20毫升/分鐘；流動相A：100%水，0.1% TFA；流動相B：100% ACN，0.1% TFA；梯度溶離8% B至28% B，在60分鐘內，偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併，且凍乾，以提供標的產物(65-6)之二-三氟醋酸鹽(11.1毫克，5.6%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 477.5 ($C_{26}H_{30}N_4O_4+H$ ，需要463.56).

化合物	規模 (毫莫耳)	產量 (毫克)	產率(%)	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)*
(65-6)	0.28	11.1	5.6	99.5	477.5	2.36

* - [Chromolith SpeedRod RP-18e C18管柱(4.6 x 50毫米)；流率1.5毫升/分鐘；流動相A：0.1% TFA/水；流動相B 0.1% TFA/ACN；梯度溶離5% B至100% B，歷經9.6分鐘，偵測254毫微米]

實例66

N-((S)-羥基胺甲醯基-苯基-甲基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺



4-(4-甲醯基苯基乙炔基)-苯甲腈(1)之合成

於4-乙炔基苯甲腈(2.27克，17.9毫莫耳)、4-碘基苯甲醛(5.40克，23.3)及三乙胺(7.0毫升，2.3毫莫耳)在THF (無水，360毫升)中之溶液內，添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (400毫克，0.6毫莫耳)與 CuI (216毫克，1.1毫莫耳)之混合物。將反應混合物於環境溫度下攪拌過夜。在真空中蒸發溶劑。使殘留物溶於 EtOAc (150毫升)中，並以5% NaHCO_3 水溶液(50毫升x 2)與鹽水(50毫升)萃取。使有機層以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物於環境溫度下，在真空中乾燥過夜，以提供標的

物質(1) (3.75克，90%)，為黃色固體。

4-(4-嗎福啉-4-基甲基苯基乙炔基)-苯甲腈(2)之合成

於化合物(1) (2.0克，8.6毫莫耳)與嗎福啉(1.08毫升，12.4毫莫耳)在氯仿(30毫升)中之溶液內，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.80克，13.2毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌4小時。以5% NaHCO_3 水溶液(50毫升)使反應淬滅，並以EtOAc (150毫升x 2)萃取。將有機層以鹽水(50毫升)洗滌，以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標的物質(2) (2.65克，97%)，為灰白色固體。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 303.2 ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}+\text{H}$ ，需要303.39).

4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸(3)之合成

將化合物(2) (2.65克，8.8毫莫耳)與2M LiOH水溶液(22毫升，44毫莫耳)在二氧陸圜(20毫升)中之混合物，於微波爐(最大功率250W，130°C)中照射45分鐘，並冷卻至環境溫度。

將反應混合物以水(300毫升)稀釋，並以EtOAc (100毫升x 2)萃取。以1M HCl使水層酸化至pH~3，並以EtOAc (300毫升x 3)萃取。將有機層以水(50毫升x 2)與鹽水(50毫升)洗滌，且以 MgSO_4 (無水)脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑。使殘留物在真空中乾燥過夜，以產生標的物質(3)之鹽酸鹽 (2.23 克，71%)，為帶黃色固體。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 322.1 ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3+\text{H}$ ，需要322.39).

(S)-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-苯基-醋酸甲酯(4)之合成

使化合物(3)鹽酸鹽(143毫克，0.4毫莫耳)、HATU (152毫克，0.4毫莫耳)及DIEA (278微升，1.6毫莫耳)在DMF (1.5毫升)中之溶液，於環境溫度下保持10分鐘，接著添加H-Phg-OMe鹽酸鹽(89毫克，0.44毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌過夜，以EtOAc (80毫升)稀釋，且以水(20毫升x 2)與鹽水(20毫升)萃取。使有機層以無水 MgSO_4

脫水乾燥，在真空中蒸發，及在真空中乾燥過夜，以提供標的產物(4) (181 毫克，97%)，為褐色非晶質固體。LC-MS [M+H] 469.2 ($C_{29}H_{28}N_2O_4+H$ ，需要469.57).

N-((S)-羥基胺甲鹽基-苯基-甲基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(66-5)之合成

使羥胺鹽酸鹽(168毫克，2.4毫莫耳)在MeOH (無水，2毫升)中之溶液冷卻至-5℃，接著於氮氣下，添加25% NaOMe/ MeOH (832微升，3.78毫莫耳)。將反應混合物於-5℃下再攪拌5分鐘，冷卻至-20℃，並逐滴添加化合物(4) (181毫克，0.4毫莫耳)在THF/MeOH (1:1，2毫升)中之溶液，歷經5分鐘期間。使反應混合物之溫度升高至環境溫度。反應之完成係藉LC-MS監測。於完成後，以1N HCl水溶液使反應混合物酸化至pH~7，及在真空中蒸發。使殘留物溶於DMSO (600微升)中，並使其接受HPLC純化[Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å (30 x 100毫米)；流率= 20毫升/分鐘；流動相A：100%水，0.1% TFA；流動相B：100% ACN，0.1% TFA；梯度溶離8% B至28% B，在60分鐘內，偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併，且凍乾，以提供標的產物(66-5)之三氟醋酸鹽(143毫克，8.3%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 470.2 ($C_{28}H_{27}N_3O_4+H$ ，需要470.56).

化合物	規模 (毫莫耳)	產量 (毫克)	產率(%)	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)*
(66-5)	0.4	143	61	99.4	470.2	3.46

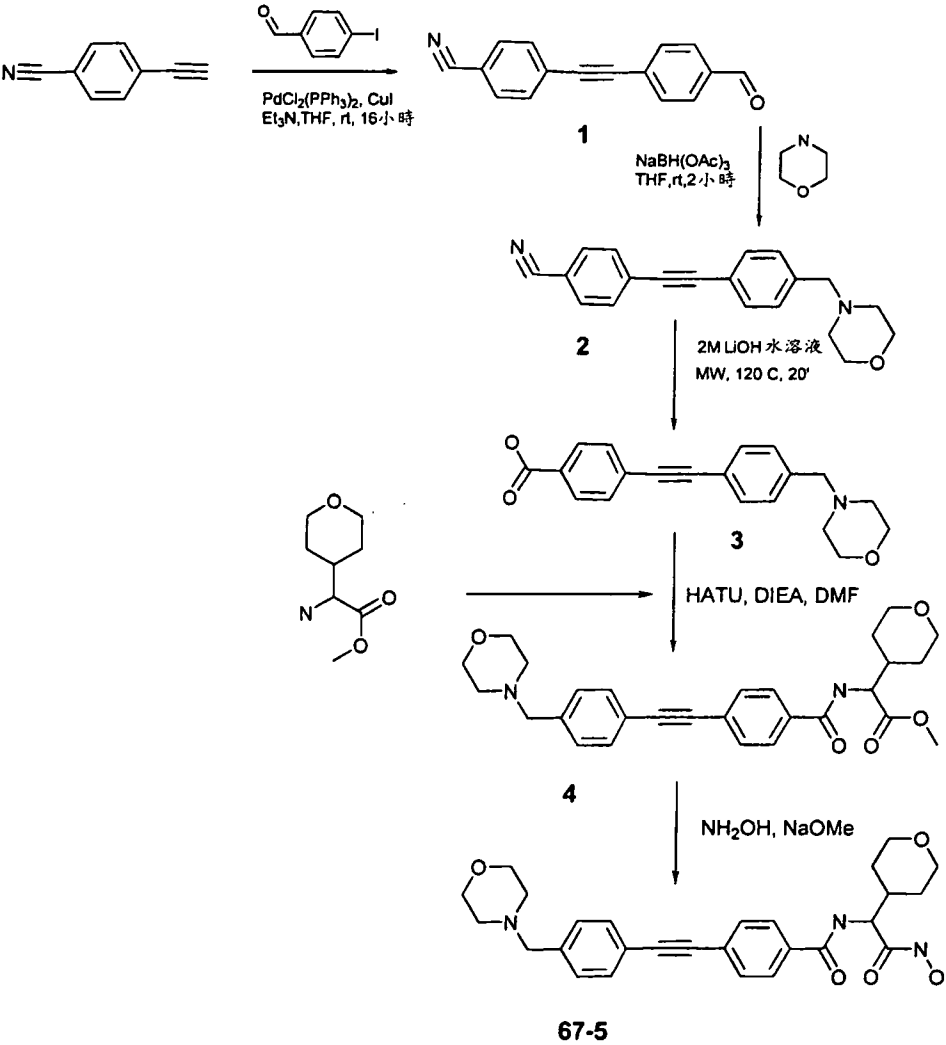
* - [Chromolith SpeedRod RP-18e C18管柱(4.6 x 50毫米)；流率1.5毫升/分鐘；流動相A：0.1% TFA/水；流動相B 0.1% TFA/ACN；梯度溶離5% B至100% B，歷經9.6分鐘，偵測254毫微米]

下列化合物係按此實例中所述合成。

化合物 #	結構	[M+H]
(66-6)		

實例67

N-[羥基胺甲醯基-(四氫-吡喃-4-基)-甲基]-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-
苯基乙炔基)-苯甲醯胺



4-(4-甲醯基苯基乙炔基)-苯甲腈(1)之合成

於4-乙炔基苯甲腈(2.27克，17.9毫莫耳)、4-碘基苯甲醛(5.40克，23.3)及三乙胺(7.0毫升，2.3毫莫耳)在THF (無水，360毫升)中之溶液內，添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (400毫克，0.6毫莫耳)與 CuI (216毫克，1.1毫莫耳)之混合物。將反應混合物於環境溫度下攪拌過夜。在真空中蒸發溶

劑。使殘留物溶於EtOAc (150毫升)中，並以5% NaHCO₃水溶液(50毫升x 2)與鹽水(50毫升)萃取。使有機層以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物於環境溫度下，在真空中乾燥過夜，以提供標的物質(1) (3.75克，90%)，為黃色固體。

4-(4-嗎福啉-4-基甲基苯基乙炔基)-苯甲腈(2)之合成

於化合物(1) (2.0克，8.6毫莫耳)與嗎福啉(1.08毫升，12.4毫莫耳)在氯仿(30毫升)中之溶液內，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.80克，13.2毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌4小時。以5% NaHCO₃水溶液(50毫升)使反應淬滅，並以EtOAc (150毫升x 2)萃取。將有機層以鹽水(50毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標的物質(2) (2.65克，97%)，為灰白色固體。LC-MS [M+H] 303.2 (C₂₀H₁₈N₂O+H, 需要303.39).

4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸(3)之合成

將化合物(2) (2.65克，8.8毫莫耳)與2M LiOH水溶液(22毫升，44毫莫耳)在二氧陸園(20毫升)中之混合物，於微波爐(最大功率250W，130°C)中照射45分鐘，並冷卻至環境溫度。

將反應混合物以水(300毫升)稀釋，並以EtOAc (100毫升x 2)萃取。以1M HCl使水層酸化至pH-3，並以EtOAc (300毫升x 3)萃取。將有機層以水(50毫升x 2)與鹽水(50毫升)洗滌，且以MgSO₄(無水)脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑。使殘留物在真空中乾燥過夜，以產生標的物質(3)之鹽酸鹽 (2.23 克，71%)，為帶黃色固體。LC-MS [M+H] 322.1 (C₂₀H₁₉NO₃+H, 需要322.39).

[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-(四氫-呋喃-4-基)-醋酸甲酯(4)之合成

使化合物(3)鹽酸鹽(110毫克，0.31毫莫耳)、HATU (167毫克，0.44毫莫耳)及DIEA (330微升，2.0毫莫耳)在DMF (3毫升)中之溶液，於環

境溫度下保持10分鐘，接著添加DL-(4-四氫吡喃基)Ala-OMe鹽酸鹽(84毫克，0.4毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌過夜，以EtOAc (100毫升)稀釋，並以水(30毫升x 2)與鹽水(30毫升)萃取。使有機層以無水MgSO₄脫水乾燥，在真空中蒸發，及在真空中乾燥過夜，以提供標的產物(4) (144毫克，98%)，為褐色固體。LC-MS [M+H] 477.2 (C₂₈H₃₂N₂O₅+H, 需要477.59).

N-[羥基胺甲醯基-(四氫-吡喃-4-基)-甲基]-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(67-5)之合成

使羥胺鹽酸鹽(126毫克，1.8毫莫耳)在MeOH (無水，2毫升)中之溶液冷卻至-5℃，接著於氮氣下，添加25% NaOMe/ MeOH (616微升，2.7毫莫耳)。將反應混合物於-5℃下再攪拌5分鐘，冷卻至-20℃，並逐滴添加化合物(4) (144毫克，0.30毫莫耳)在THF/MeOH (1:1，2毫升)中之溶液，歷經5分鐘期間。使反應混合物之溫度升高至環境溫度。反應之完成係藉LC-MS監測。於完成後，以1N HCl水溶液使反應混合物酸化至pH~7，及在真空中蒸發。使殘留物溶於DMSO (600微升)中，並使其接受HPLC純化[Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å(30 x 100毫米)；流率= 20毫升/分鐘；流動相A：100%水，0.1% TFA；流動相B：100% ACN，0.1% TFA；梯度溶離8% B至28% B，在60分鐘內，偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併，且凍乾，以提供標的產物(67-5)之三氟醋酸鹽(65.7毫克，37%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 408.2 (C₂₇H₃₁N₃O₅+H, 需要478.58).

化合物	規模 (毫莫耳)	產量 (毫克)	產率(%)	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)*
(67-5)	0.30	65.7	37	99.9	478.3	2.85

* - [Chromolith SpeedRod RP-18e C18管柱(4.6 x 50毫米)；流率1.5毫升/分鐘；流動相A：0.1% TFA/水；流動相B 0.1% TFA/ACN；梯度溶離5% B至100% B，

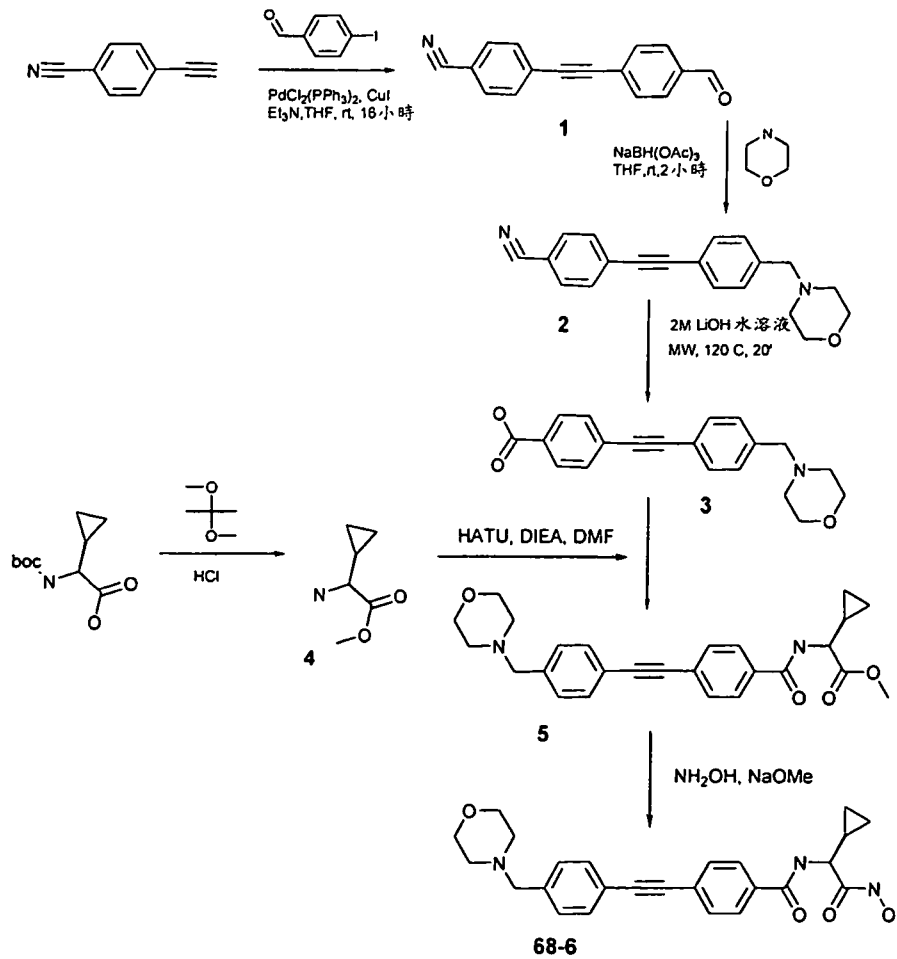
歷經9.6分鐘，偵測254毫微米]

下列化合物係按此實例中所述合成。

化合物#	結構	[M+H]
(67-7)		476.3
(67-8)		476.2
(67-9)		526.2

實例68

N-((S)-環丙基-羥基胺甲醯基-甲基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺



4-(4-甲醯基苯基乙炔基)-苯甲腈(1)之合成

於4-乙炔基苯甲腈(2.27克，17.9毫莫耳)、4-碘基苯甲醛(5.40克，23.3)及三乙胺(7.0毫升，2.3毫莫耳)在THF (無水，360毫升)中之溶液內，添加PdCl₂(PPh₃)₂(400毫克，0.6毫莫耳)與CuI (216毫克，1.1毫莫耳)之混合物。將反應混合物於環境溫度下攪拌過夜。在真空中蒸發溶劑。使殘留物溶於EtOAc (150毫升)中，並以5% NaHCO₃水溶液(50毫升x 2)與鹽水(50毫升)萃取。使有機層以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物於環境溫度下，在真空中乾燥過夜，以提供標的物質(1) (3.75克，90%)，為黃色固體。

4-(4-嗎福啉-4-基甲基苯基乙炔基)-苯甲腈(2)之合成

於化合物(1) (2.0克，8.6毫莫耳)與嗎福啉(1.08毫升，12.4毫莫耳)在氯仿(30毫升)中之溶液內，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.80克，13.2毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌4小時。以5% NaHCO₃水溶液(50毫升)使反應淬滅，並以EtOAc (150毫升x 2)萃取。將有機層以鹽水(50毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標的物質(2) (2.65克，97%)，為灰白色固體。LC-MS [M+H] 303.2 (C₂₀H₁₈N₂O+H, 需要303.39).

4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸(3)之合成

將化合物(2) (2.65克，8.8毫莫耳)與2M LiOH水溶液(22毫升，44毫莫耳)在二氧陸園(20毫升)中之混合物，於微波爐(最大功率250W，130°C)中照射45分鐘，並冷卻至環境溫度。將反應混合物以水(300毫升)稀釋，並以EtOAc (100毫升x 2)萃取。以1M HCl使水層酸化至pH~3，並以EtOAc (300毫升x 3)萃取。將有機層以水(50毫升x 2)與鹽水(50毫升)洗滌，且以MgSO₄(無水)脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑。使殘留物在真空中乾燥過夜，以產生標的物質(3)之鹽酸鹽(2.23克，71%)，為帶黃色固體。LC-MS [M+H] 322.1

($C_{20}H_{19}NO_3 + H$, 需要322.39).

(S)-胺基-環丙基-醋酸甲酯(4)之合成

使Boc-1-環丙基甘胺酸(97毫克, 0.45毫莫耳)與HCl (濃, 500微升)在2,2-二甲氧基丙烷(5毫升, 40毫莫耳)中之溶液, 於40°C下保持過夜。在真空中蒸發反應混合物。使殘留物溶於i-PrOH (10毫升)中, 並在真空中蒸發。重複兩次前文所提及之程序。將殘留物以醚研製, 過濾, 以醚洗滌, 及在真空中乾燥過夜, 獲得標的產物(4)之鹽酸鹽(73毫克, 98%), 為灰白色粉末。LC-MS [M+H] 130.0 ($C_6H_{11}NO_2 + H$, 需要130.17).

(S)-環丙基-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-醋酸甲酯(5)之合成

使化合物(3)鹽酸鹽(143毫克, 0.4毫莫耳)、HATU (176毫克, 0.44毫莫耳)及DIEA (313微升, 1.8毫莫耳)在DMF (1毫升)中之溶液, 於環境溫度下保持10分鐘, 接著添加化合物(4)鹽酸鹽(73毫克, 0.44毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌過夜, 以EtOAc (80毫升)稀釋, 且以水(20毫升x 2)與鹽水(20毫升)萃取。使有機層以無水MgSO₄脫水乾燥, 及在真空中蒸發。使殘留物溶於DCM (1毫升)中, 並於裝有RediSep®急驟式管柱(正相, 35-60微米平均粒子大小矽膠, 4克, Teledyne Isco)之CombiFlash®相關物件單元上, 接受急驟式層析; 流率= 18毫升/分鐘; 注射體積1.5毫升; 流動相A: DCM; 流動相B: MeOH; 梯度液0-30% B, 在38分鐘內。將含有所要產物之溶離份合併, 及在真空中濃縮。使殘留物在真空中乾燥過夜, 獲得標的產物5 (112毫克, 65%), 為灰白色粉末。LC-MS [M+H] 433.2 ($C_{26}H_{28}N_2O_4 + H$, 需要433.53).

N-((S)-環丙基-羥基胺甲醯基-甲基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(68-6)之合成

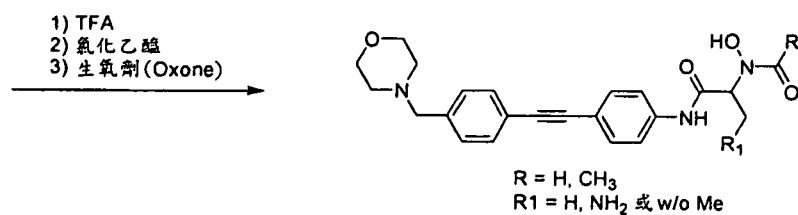
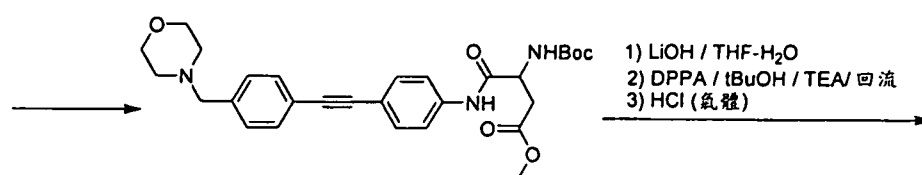
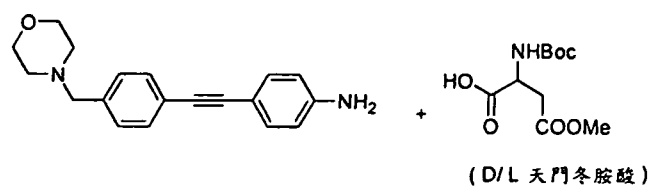
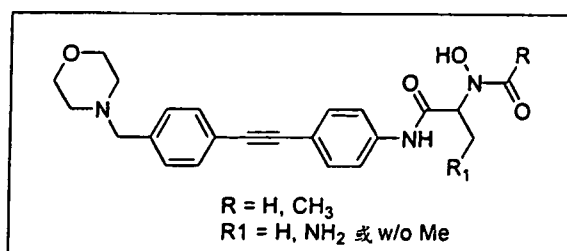
使羥胺鹽酸鹽(107毫克, 1.6毫莫耳)在MeOH (無水, 2毫升)中之

溶液冷卻至-5℃，接著於氮氣下，添加25% NaOMe/ MeOH (534微升，2.34毫莫耳)。將反應混合物於-5℃下再攪拌5分鐘，冷卻至-20℃，並逐滴添加化合物(5) (122毫克，0.26毫莫耳)在THF/MeOH (1:1，2毫升)中之溶液，歷經5分鐘期間。使反應混合物之溫度升高至環境溫度。反應之完成係藉LC-MS監測。於完成後，以1N HCl水溶液使反應混合物酸化至pH~7，及在真空中蒸發。使殘留物溶於DMSO (600微升)中，並使其接受HPLC純化[Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å(30 x 100毫米)；流率= 20毫升/分鐘；流動相A：100%水，0.1% TFA；流動相B：100% ACN，0.1% TFA；梯度溶離8% B至28% B，在60分鐘內，偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併，且凍乾，以提供標的產物(68-6)之三氟醋酸鹽(39.5毫克，28%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 434.3 (C₂₅H₂₇N₃O₄+H，需要434.52)。

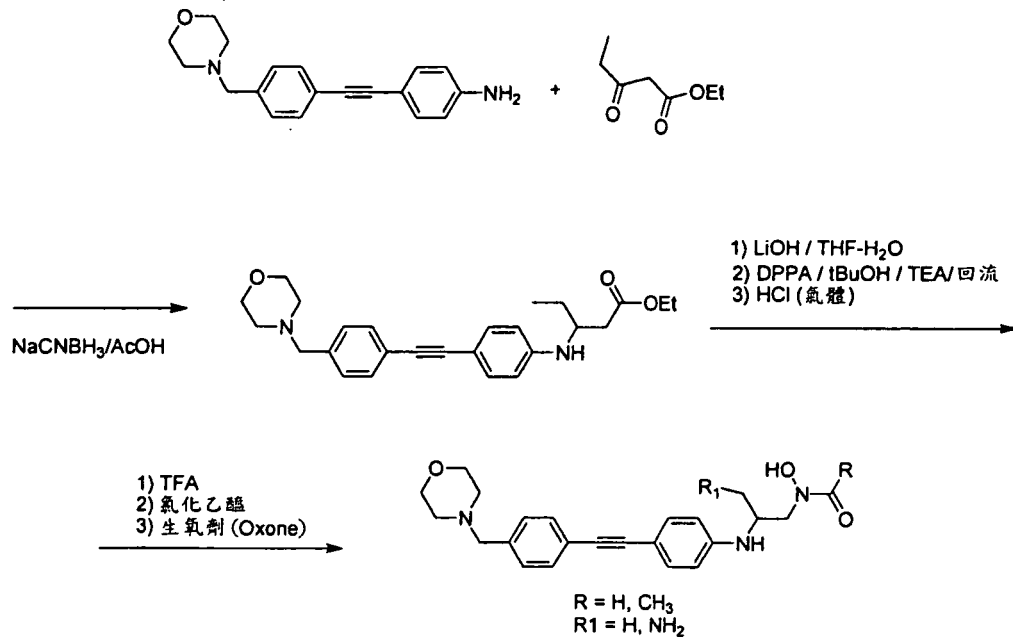
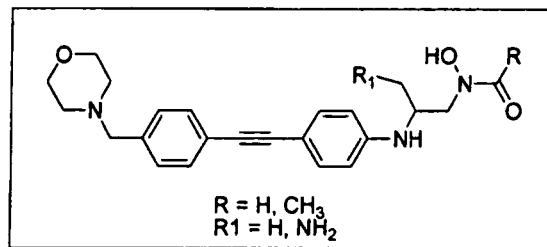
化合物	規模 (毫莫耳)	產量 (毫克)	產率(%)	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)*
(68-6)	0.26	39.5	28	100	434.3	2.98

* - [Chromolith SpeedRod RP-18e C18管柱(4.6 x 50毫米)；流率1.5毫升/分鐘；流動相A：0.1% TFA/水；流動相B 0.1% TFA/ACN；梯度溶離5% B至100% B，歷經9.6分鐘，偵測254毫微米]

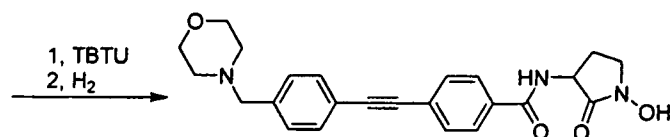
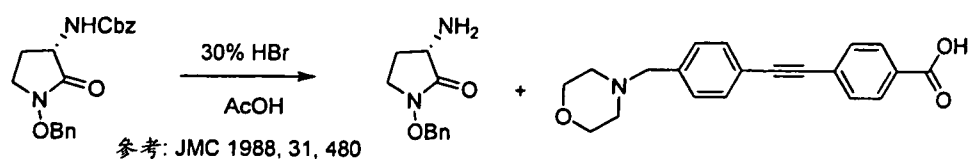
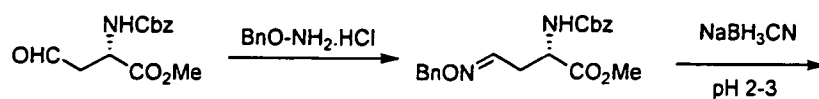
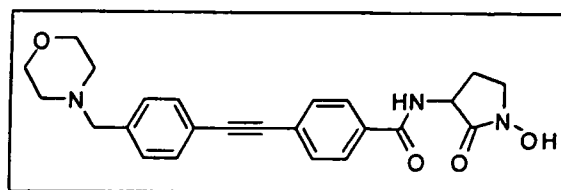
實例69



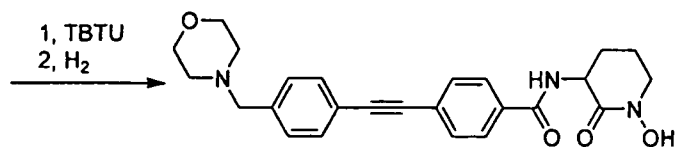
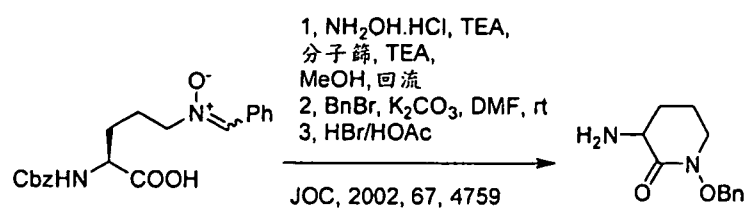
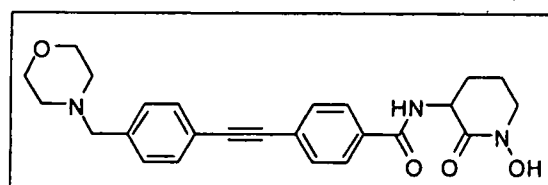
實例70



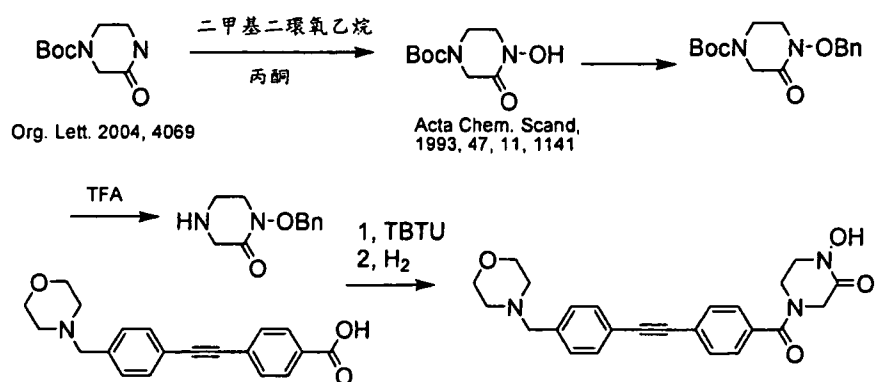
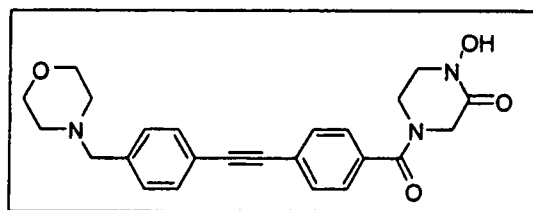
實例71



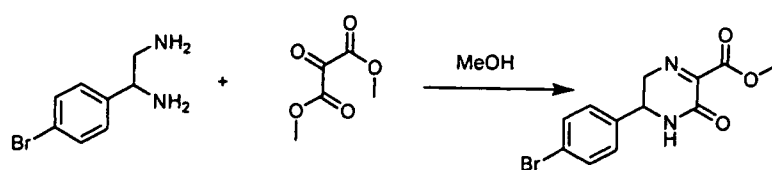
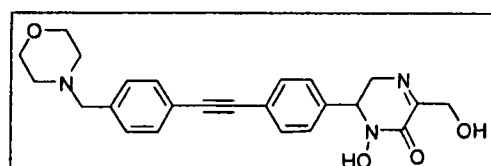
實例72



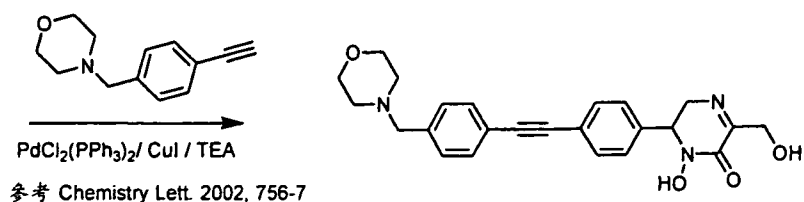
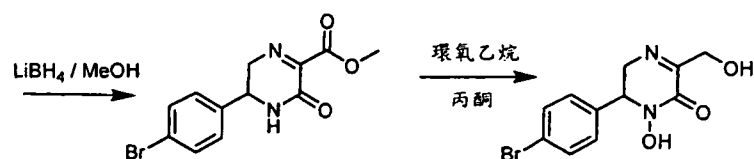
實例73



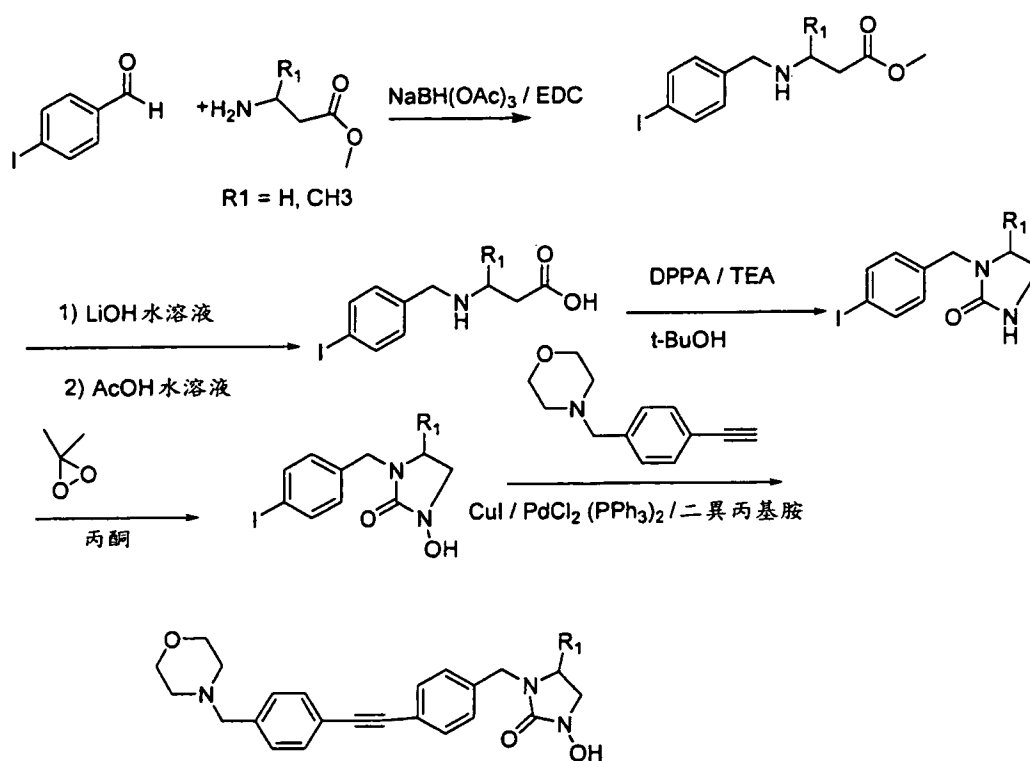
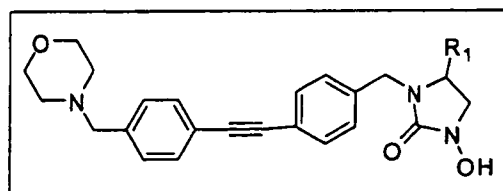
實例74

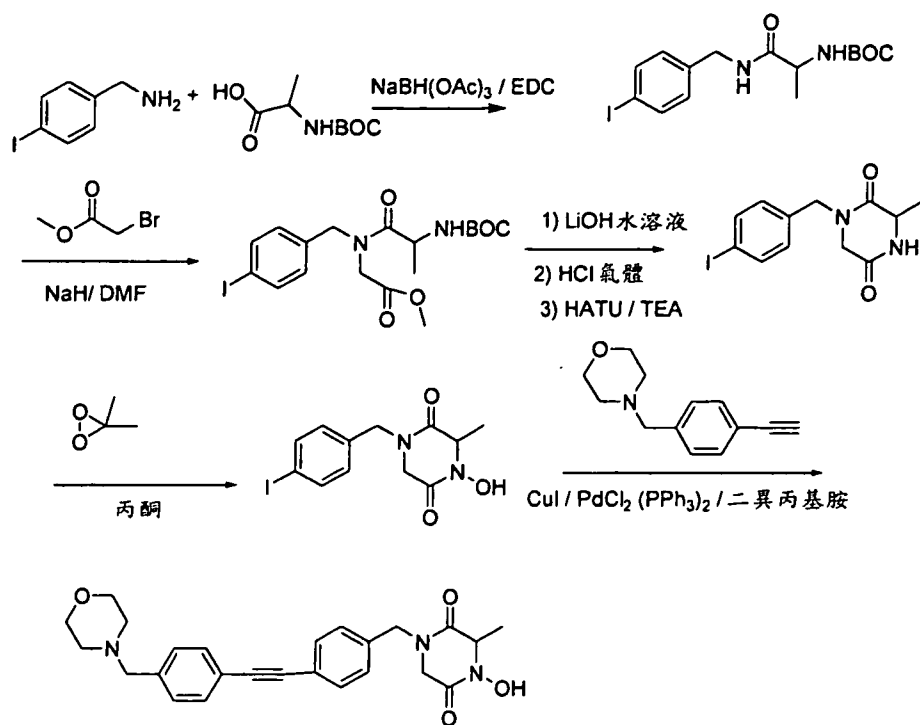
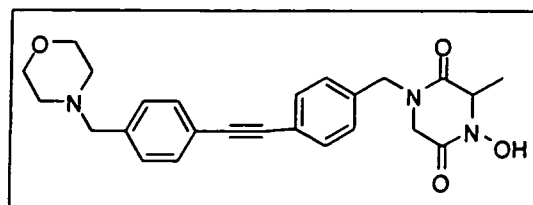


参考 J. Med. Chem. (1973), 16, 901-8

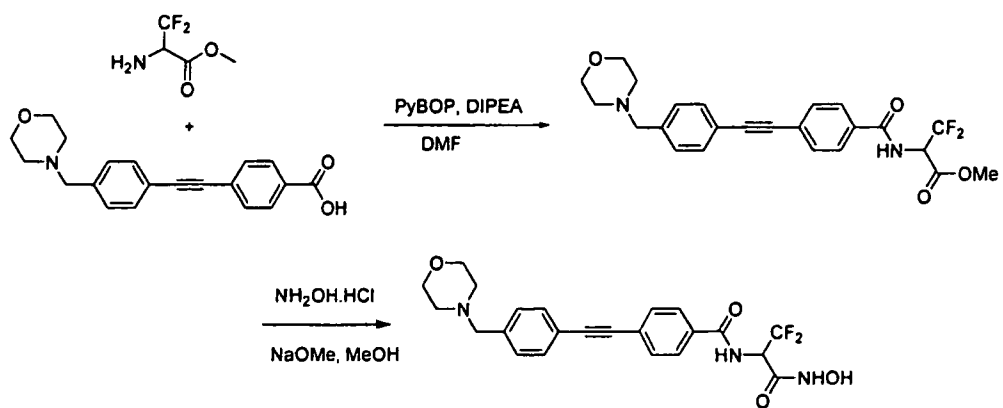
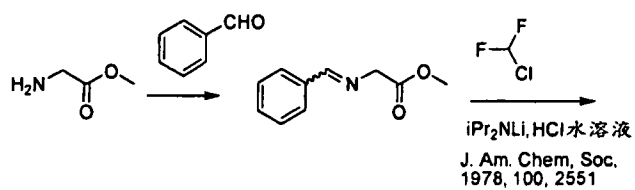
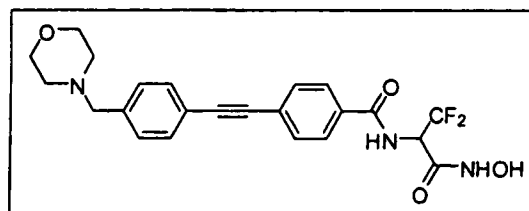


實例77

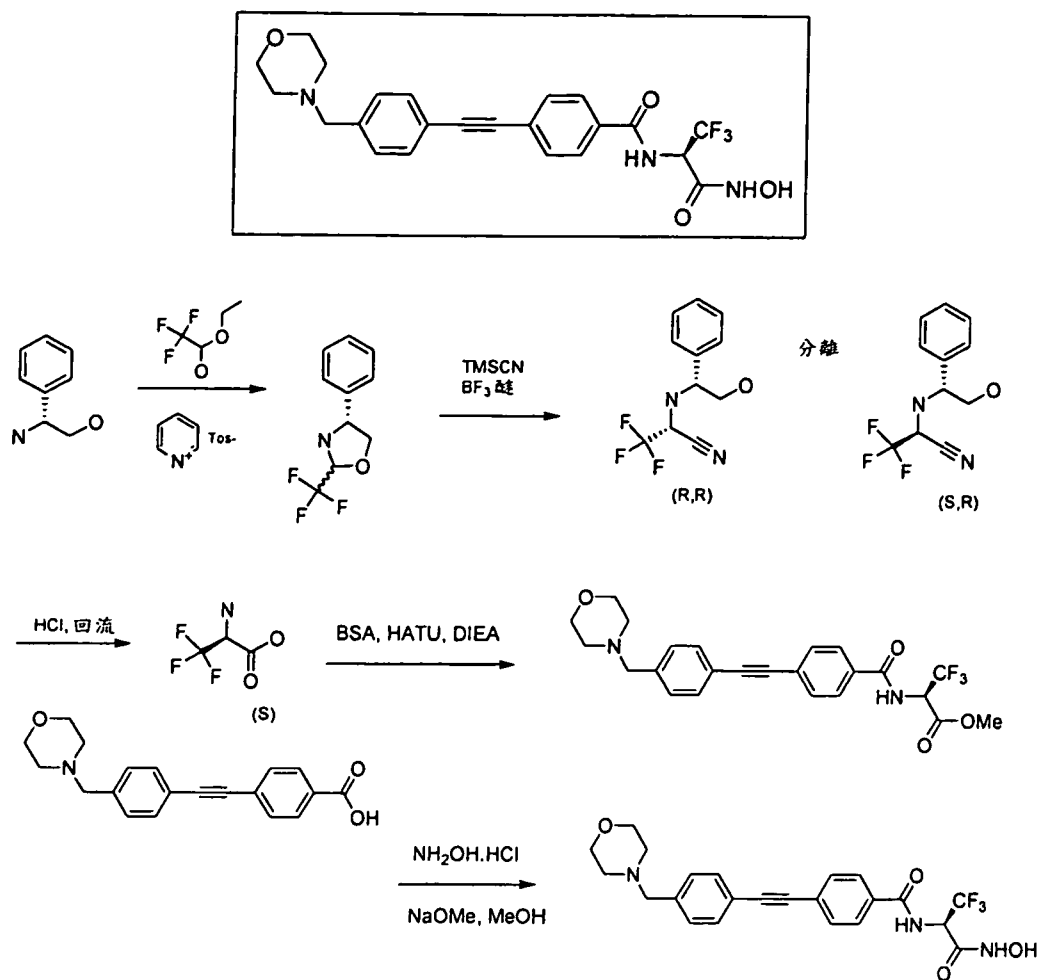




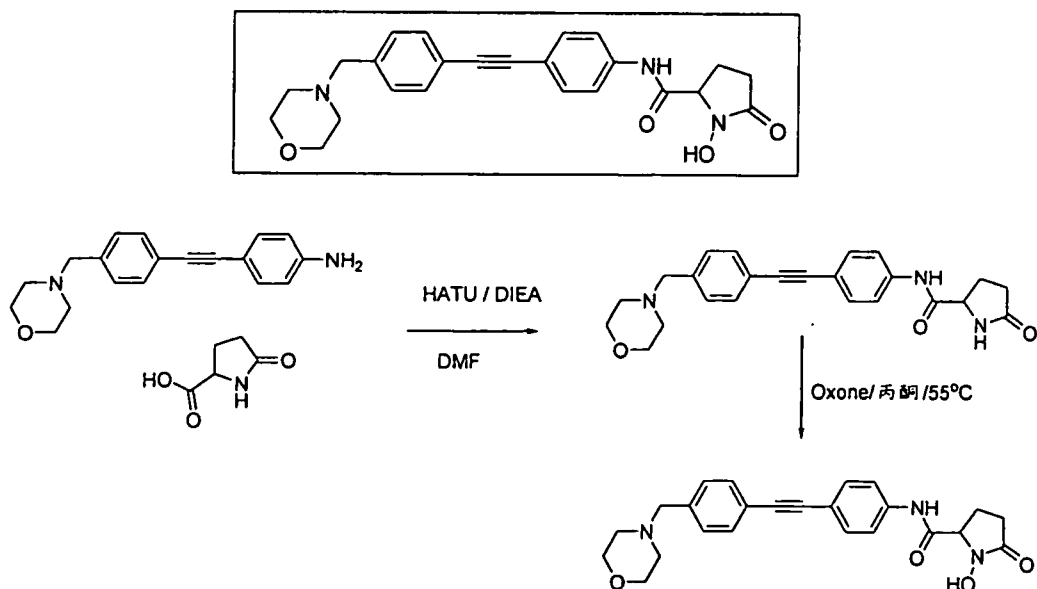
實例79



實例80



實例81



關於下述實例之一般程序

方法1-A (1-溴基-1-炔烴/炔烴偶合)

將1-溴基-1-炔烴(0.35毫莫耳，1.0當量)、炔烴(0.35毫莫耳，1.0當量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.0035毫莫耳，0.01當量)、 $\text{P}(\text{tBu})_3\text{HBF}_4$ (0.007毫莫耳，0.02當量)、 $\text{Cu}(\text{I})\text{I}$ (0.0018毫莫耳，0.005當量)及 Et_3N (1.05毫莫耳，3.0當量)在經脫氧之THF(5毫升)中之溶液，於環境溫度及 N_2 下攪拌，直到當藉TLC或LC-MS分析測定時，消耗起始物質為止。使溶液在真空中濃縮，並藉正相急驟式層析純化，以提供所要之化合物。

方法1-B (二溴化乙烯/炔烴偶合)

將二溴化乙烯(2.0毫莫耳，1.0當量)、炔烴* (2.8毫莫耳，1.4當量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.02毫莫耳，0.01當量)、三(4-甲氧苯基)膦(0.08毫莫耳，0.04當量)及 Et_3N (6.0毫莫耳，3.0當量)在經脫氧之DMF(5毫升)中之溶液，於氮氣及 80°C 下加熱2-6小時。反應係藉LC-MS監測，直到二溴化乙烯消失為止。將反應混合物以 EtOAc (120-150毫升)稀釋，以水(2 x 50毫升)、鹽水(1 x 50毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。使粗製物質藉正相急驟式層析純化，以提供所要之化合物。

*在揮發性烷基-或環烷基乙炔之情況中，增加乙炔之量至2-3當量，並將反應容器密封，然後加熱。

方法1-C (Cadiot-Chodkiewicz偶合)

於炔烴(8.37毫莫耳，1.0當量)在 MeOH (25毫升)中之溶液內，在 0°C 下添加 EtNH_2 水溶液(70%，35毫升)與 $\text{Cu}(\text{I})\text{Cl}$ (0.419毫莫耳，0.05當量)。然後在 0°C 下，於此溶液中，添加1-溴基-1-炔烴(8.37毫莫耳，1.0當量)在THF(25毫升)中之溶液。接著以一份添加固體 $\text{NH}_2\text{OH HCl}$ (8.37毫莫耳，1.0當量)，並將溶液在 0°C 下攪拌，直到當藉TLC或LC-MS分析測定時，消耗起始物質為止。然後，將溶液以 EtOAc (50毫升)與去離子水(50毫升)稀釋。分離液層，並將有機層以 HCl 水溶液(0.1N，2 x 25毫升)與鹽水(1 x 25毫升)洗滌。接著，使有機物質脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮。然後，使粗製物質藉急驟式層析純化，以提

供所要之化合物。

方法2-A (鹼水解)

於甲酯(1.0-1.5毫莫耳，1.0當量)在1,4-二氧陸園* (2-4毫升)中之溶液內，添加1.5N NaOH (水溶液) (4-6毫升，6.0當量)，並將混合物在70-90°C下加熱1-4小時，藉LC-MS監測，直到消耗起始物質為止。於冷卻至環境溫度後，以2N HCl (水溶液)**使反應混合物酸化，並藉過濾收集固體，以水洗滌(2x)，及在高真空下乾燥，而得所要之化合物。將產物使用於下一合成步驟，無需進一步純化。

*或者，可使用THF或EtOH。

**或者，可使用10% H₃PO₄(水溶液)或AcOH。

方法2-B (酸性水解)

將甲酯(1-2毫莫耳，1.0當量)在2N HCl (水溶液) (8毫升，8-16當量)中之溶液，於80°C下加熱6-10分鐘，藉LC-MS監測，直到消耗起始物質為止。使反應混合物冷卻至5°C，並藉過濾收集固體，以水洗滌，及在高真空下乾燥，而得所要之化合物。將產物使用於下一合成步驟，無需進一步純化。

方法3-A (HATU偶合)

於酸(0.50毫莫耳，1.0當量)與DIEA (1.5毫莫耳，3.0當量)在DMF (0.1-0.5M)中之溶液內，添加HATU (0.60毫莫耳，1.2當量)，並將混合物於環境溫度*下攪拌5分鐘。然後添加胺(0.55毫莫耳，1.1當量)，並將混合物於環境溫度下攪拌18小時，或直到當藉TLC或LC-MS分析測定時，消耗起始物質為止。接著，將混合物添加至HCl水溶液(0.1N，50毫升)中，並以EtOAc (3 x 25毫升)萃取。將合併之有機層以水(1 x 25毫升)與鹽水(1 x 25毫升)洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及在真空中濃縮，而得所要之化合物。可將粗產物使用於下一合成步驟，無需另外純化或藉正相急驟式層析純化。

*若規模多於2毫莫耳，則應使用冰/水浴。

方法3-B (EDC/HOBT偶合)

將羧酸(1.15毫莫耳，1.0當量)、胺(1.27毫莫耳，1.1當量)、EDC (2.30毫莫耳，2.0當量)及HOBt (2.30毫莫耳，2.0當量)在無水CH₂Cl₂(12毫升)中配成漿液。於此漿液中，以一份添加N,N-二異丙基乙胺(5.40毫莫耳，4.0當量)。然後，將溶液於環境溫度下攪拌，直到藉LCMS分析觀察到完全轉化為止。接著，在真空中濃縮溶液，並使粗製固體藉正相急驟式層析純化，以提供所要之化合物。

方法4-A (Boc去除保護)

於經Boc保護之胺(0.5毫莫耳，1.0當量)中，添加4M HCl/二氧陸園(3-6毫升)，並將混合物於環境溫度下攪拌0.5-2小時，或直到當藉TLC或LC-MS分析測定為完成止。於真空中或氮氣流下移除揮發性物質，而得所要之化合物，為其鹽酸鹽。

方法4-B (Boc去除保護)

於CH₂Cl₂(10毫升)中之經Boc保護胺(0.50毫莫耳，1.0當量)內，添加TFA (2毫升)，並將混合物於環境溫度下攪拌，直到當藉TLC或LC-MS分析測定為完成止。於真空中或氮氣流下移除揮發性物質，而得所要之化合物，為TFA鹽。

方法4-C (Fmoc去除保護)

於DMF (135毫升)中之經Fmoc保護胺(13.5毫莫耳，1.0當量)內，在0℃下添加嗎福啉(25毫升)。將溶液在0℃下攪拌，直到當藉TLC或LC-MS分析測定為完成止。然後，使溶液經過矽藻土墊真空過濾，並以EtOAc (400毫升)稀釋。接著，將有機物質以去離子水(3 x 100毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。然後，使粗製物質藉正相急驟式層析純化。

方法5-A (異脛肪酸酯形成，水溶液)

將異丙醇(1-4毫升)添加至相應之甲酯(~0.5毫莫耳，1.0當量)中，並視情況使混合物在冰/水浴中冷卻5分鐘。將NH₂OH (50%水溶液)(1-4毫升)以最初1/2體積逐滴添加至混合物中，5分鐘後，移除冰浴，並將反應混合物攪拌6-24小時，或直到當藉反應混合物之LC-MS分析測定為完成止。使用氮氣流，使溶劑體積為減半，並添加水(10-15毫升)。將此懸浮液充分攪拌(振動混和器與音振)，離心，及拋棄上層清液。將水(10-15毫升)添加至固體中，並將此懸浮液充分攪拌，離心，及拋棄上層清液。視情況使潮濕之固體藉由凍乾而乾燥，獲得粗製相應之異羧胺酸酯。

● 方法5-B (異羧胺酸酯形成及Fmoc去除保護，無水)

在氮氣下，於相應之甲酯(~0.5毫莫耳，1.0當量)與羧胺鹽酸鹽(5毫莫耳，10當量)在無水MeOH (2毫升)與視情況選用之無水THF (2毫升)中，已於-5℃下，在冰/鹽/水浴中冷卻之經攪拌懸浮液內，逐滴添加25% NaOMe/MeOH (1.2毫升，10毫莫耳)。將反應混合物於-5℃下再攪拌5分鐘，然後攪拌0.5-2小時，或直到當藉反應混合物之LC-MS分析²測定為完成止。使反應混合物冷卻，以1M HCl酸化至pH~6，及在真空中或氮氣流下濃縮，獲得粗製相應之異羧胺酸酯。

● 方法6 (DAST氟化作用)

在0℃下，於其相應之醇(2.8毫莫耳，1.0當量)在無水CH₂Cl₂(50毫升)中之經攪拌溶液內，慢慢添加三氟化二乙胺基硫(2.8毫莫耳，1.0當量)。將溶液在0℃下攪拌1小時，或直到當藉TLC或LC-MS分析測定為完成止。然後，將溶液以飽和NaHCO₃水溶液(50毫升)稀釋，並分離液層。以CH₂Cl₂(1 x 25毫升)萃取水層，且使合併之有機物質脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及在真空中濃縮。將粗製物質以本身使用，或藉正相急驟式層析純化。

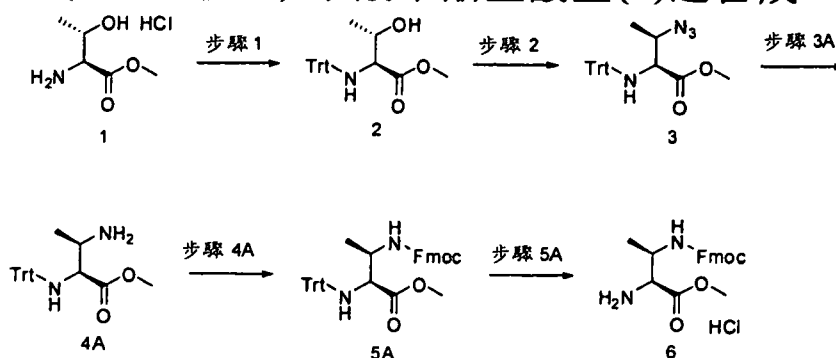
純化A (1-200毫克規模)

使粗產物藉預備之規模逆相HPLC純化(Phenomenex Gemini C-18管柱, 110Å, 30 x 100毫米, 流率: 20毫升/分鐘, 流動相A: 0.1% TFA/水, 流動相B: 0.1% TFA/ACN, 梯度溶離0% B至100% B, UV (254毫微米)及MS偵測)。將含有所要產物之溶離份合併, 及凍乾, 以提供標的化合物之三氟醋酸鹽, 為白色固體。

純化B (200-2500毫克規模)。

[Varian L/L 4002-2管柱(5 x 50公分; Microsorb 100-10 C-18), 流率= 50毫升/分鐘; 流動相A: 100%水, 0.1% TFA; 流動相B: 100% ACN, 0.1% TFA; 梯度溶離20% B至95% B, 在90分鐘內, 偵測254毫微米]。

(2S,3R)-2-胺基-3-(Fmoc-胺基)-丁酸甲酯鹽酸鹽(6)之合成



步驟1: (2S,3S)-3-羥基-2-(三苯甲基-胺基)-丁酸甲酯(2)

使H-別-Thr-OMe.HCl (1, 45.8克, 270毫莫耳)在無水CH₂Cl₂ (225毫升)中之懸浮液冰冷。添加無水NEt₃ (85毫升, 610毫莫耳), 接著為三苯甲基氯(79克, 284毫莫耳)在無水CH₂Cl₂ (225毫升)中之溶液(逐滴, 歷經30分鐘)。使反應混合物溫熱至室溫, 並攪拌過夜。過濾所形成之懸浮液, 並以CH₂Cl₂ (2 x 450毫升)洗滌白色固體。將濾液與第一份CH₂Cl₂洗液合併, 且以飽和NaHCO₃ (225毫升)與鹽水(225毫升)洗滌。使用第二份CH₂Cl₂洗液, 以逆萃取含水萃液。使合併之CH₂Cl₂溶液脫水乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 及濃縮。添加己烷(450毫升), 並使所形成之混合物濃縮。將所形成之固體以己烷(600毫升)研製, 過濾, 及以己烷洗滌, 以提供2 (102.5克, 100%產率, 98%純, 藉NMR), 為白色固體。

步驟2：(2S,3R)-3-疊氮基-2-(三苯甲基-胺基)-丁酸甲酯(3)

使 **2** (98.4 克，262 毫莫耳) 與 PPh_3 (68.7 克，262 毫莫耳) 在無水 CH_2Cl_2 (1.7l) 中之溶液冰冷。逐滴添加偶氮二羧酸二異丙酯 (DIAD, 78 毫升，396 毫莫耳)，歷經 20 分鐘，接著逐滴添加疊氮化二苯基磷酸 (DPPA, 93 毫升，432 毫莫耳)，歷經 20 分鐘。使所形成之溶液溫熱至室溫，並攪拌兩天。蒸發溶劑，及使殘留物藉急驟式層析純化兩次 (各 2 公斤 SiO_2 ，以己烷中之 30% CH_2Cl_2 溶離，含有 1% NEt_3)，以提供 **3** (46.7 克，45% 產率)，為透明油。

步驟3A：(2S,3R)-3-胺基-2-(三苯甲基-胺基)-丁酸甲酯(4A)

於 **3** (10 克，25 毫莫耳) 在 EtOAc (200 毫升) 中之溶液內，添加 Pd/C (5 重量%，2.5 克)，並將所形成之混合物於 H_2 氣瓶及室溫下攪拌兩天。使反應混合物經過矽藻土過濾，及濃縮濾液，以提供所要之化合物 **4A** (9.2 克，99% 產率)，將其直接使用於下一步驟。

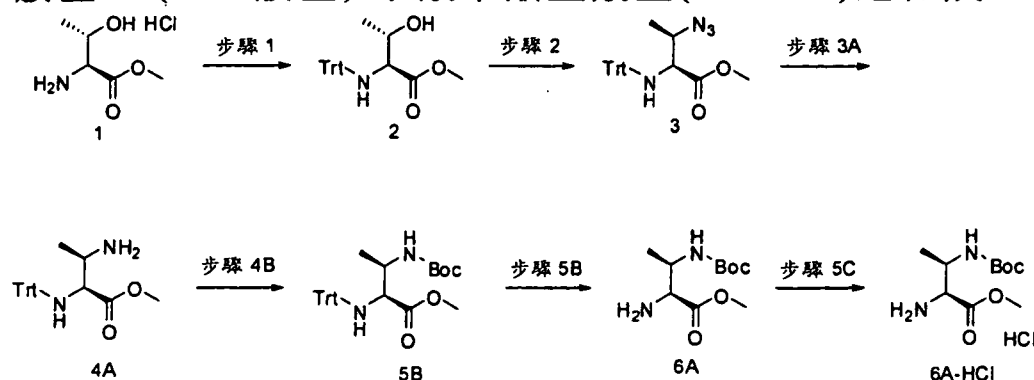
步驟4A：(2S,3R)-3-(Fmoc-胺基)-2-(三苯甲基-胺基)-丁酸甲酯(5A)

將 **4A** (0.94 克，2.5 毫莫耳) 與 Fmoc-OSu (0.89 克，2.63 毫莫耳) 在無水 THF (5 毫升) 中之溶液，於室溫下攪拌 3.5 小時。蒸發溶劑，並使所形成之殘留物藉急驟式層析純化 (CombiFlash, 40 克矽膠管柱，35 毫升/分鐘，10-30% EtOAc 在己烷中)，以提供 **5A** (1.2 克，81% 產率)，為白色固體。

步驟5A：(2S,3R)-2-胺基-3-(Fmoc-胺基)-丁酸甲酯(6)

於 **5A** (1.2 克，2 毫莫耳) 在無水 THF (6 毫升) 中之溶液內，添加 2M HCl /醚 (3 毫升，6 毫莫耳)，並將所形成之溶液於室溫下攪拌。沉澱物開始慢慢地形成。3.5 小時後，添加無水醚 (9 毫升)，並將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。藉過濾收集固體，且以醚 (15 毫升) 洗滌，以提供 **6** (0.7 克，約 90% 產率)。NMR 顯示此物質含有約 4% 三苯甲醇。醚中之研製係在發展中。

(2S,3R)-2-胺基-3-(Boc-胺基)-丁酸甲酯鹽酸鹽(6A-HCl)之合成



註：步驟1、2及3A為上文關於(6)之實驗中所述者。

步驟4B：(2S,3R)-3-(Boc-胺基)-2-(三苯甲基-胺基)-丁酸甲酯(5B)

將**4A** (137克，366毫莫耳)與Boc酐(96克，438毫莫耳)在無水CH₂Cl₂(350毫升)中之溶液，於室溫下攪拌過夜。蒸發溶劑，並使所形成之殘留物藉急驟式層析純化(SiO₂，10-30% EtOAc/己烷)，以提供**5B** (111.8克，64%產率)，為白色固體。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ7.42 (bd, J = 7.2 Hz, 6H), 7.26 (bt, J = 7.2 Hz, 6H), 7.18 (bt, J = 7.2 Hz, 3H), 6.98 (bd, J = 8.8 Hz, 1H), 3.9-3.75 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 11.3, 5.8 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.66 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

步驟5B：(2S,3R)-2-胺基-3-(Boc-胺基)-丁酸甲酯(6A)

於**5B** (126.8克，267毫莫耳)在無水MeOH (1.4升)中之溶液內，添加Pd/C (10%，潤濕，19.5克)，並使所形成之混合物於帕爾裝置(50 psi 壓力)中氫化兩天。經過矽藻土過濾反應混合物，及蒸發溶劑。使殘留物藉急驟式層析純化(SiO₂，50-100% EtOAc/己烷，接著為0-10% MeOH/EtOAc)，以提供**6A** (57.6克，92%產率)，為油狀物。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ6.62 (bd, J = 9.1 Hz, 1H), 3.9-3.75 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.28 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 1.69 (bs, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H)

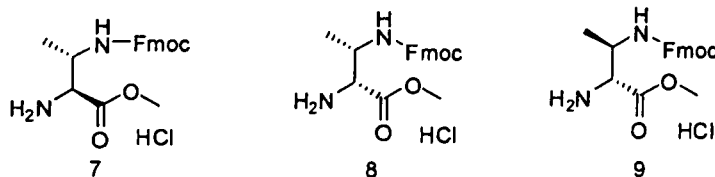
步驟5C：(2S,3R)-2-胺基-3-(Boc-胺基)-丁酸甲酯HCl鹽(6A-HCl)

使**6A** (57.6克, 248毫莫耳)在無水醚(300毫升)中之溶液冰冷。逐滴添加HCl在醚中之溶液(2M, 124毫升, 248毫莫耳), 歷經15分鐘。將所形成之溶液攪拌5分鐘, 添加己烷(900毫升), 並藉過濾收集所形成之固體。將固體以己烷洗滌, 及在高真空下乾燥, 以提供**6A-HCl** (63.3克, 95%產率), 為白色固體。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ8.53 (bs, 3H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H). MS (APCI, pos): 233 (M+1, 20%), 177 (233-CH₂=CMe₂, 100%), 133 (177-CO₂). 元素分析: 實測值: C 44.16, H 7.90, N 10.06, Cl 13.03. 計算值: C 44.10, H 7.92, N 10.29, Cl 13.02 (C₁₀H₂₁N₂O₄Cl·0.2H₂O). LC純度: 100% (MS, TIC).

(2S,3S)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基胺基)-2-胺基丁酸甲酯鹽酸鹽(7)

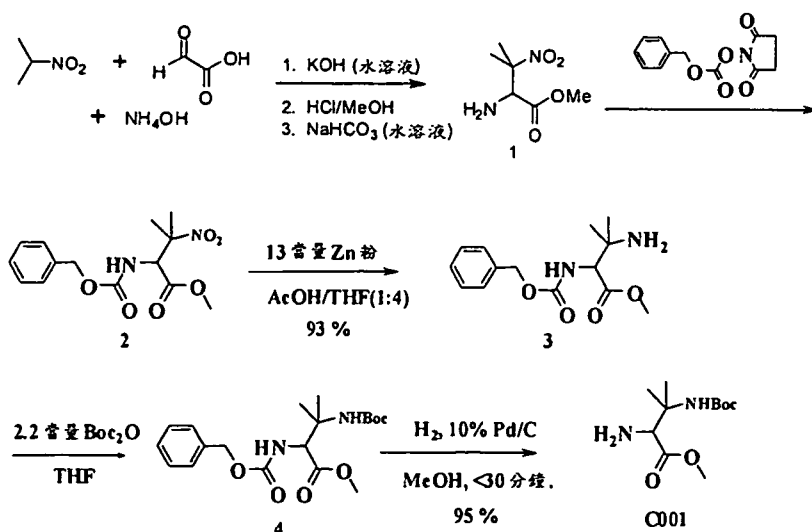
(2R,3S)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基胺基)-2-胺基丁酸甲酯鹽酸鹽(8)

(2R,3R)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基胺基)-2-胺基丁酸甲酯鹽酸鹽(9)



(7)、(8)及(9)係按化合物(6)之合成中所述, 使用相同方法製成。

2-胺基-3-(Boc-胺基)-3-甲基-丁酸甲酯(C001)之合成



2-胺基-3-硝基-3-甲基-丁酸甲酯(1)之合成

參考資料：*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2659-2660 (1999)。

使2-硝基丙烷(4.1毫升，46毫莫耳，2當量)溶於含有KOH (3克，54毫莫耳，2.3當量)之60毫升水中。將乙醛酸水合物(2.15克，23毫莫耳，1當量)之溶液以30毫升胺水(28-30%，約10當量)處理，並將其添加至含有硝基丙烷之混合物中。將透明無色反應混合物在室溫下激烈攪拌三小時。使反應混合物在冰水中冷卻，並以濃HCl (水溶液)處理至pH = 1-2。反應混合物在約pH 4下達到藍色，但仍然保持均質。藉由相繼以2 x 50毫升與1 x 25毫升氯仿洗滌移除藍色物，然後，使水層汽提，而產生白色固體。接著，使固體溶於一升無水乙醇中。藉過濾移除不溶性物質，並拋棄，且使濾液汽提，獲得2-胺基-3-甲基-3-硝基丁酸(1)，為白色固體，使用之而無需進一步純化。

使此物質溶於甲醇中，並在冰中冷卻。使HCl氣體起泡經過，歷經約一小時，並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。白色固體形成，將其藉過濾移除，及藉¹H NMR，咸認並非產物。於真空中移除甲醇，並使所形成之稍微油性灰白色固體溶於750毫升氯仿中，且與500毫升飽和NaHCO₃(水溶液)一起攪拌，以移除HCl。分離液層，及使氯仿層以Na₂SO₄脫水乾燥，然後汽提成油狀物。經由於矽膠上層析，使用5%醋酸乙酯/己烷，獲得純產物。於移除溶劑後，使所形成之黃色油在真空中乾燥不超過一小時，以避免物質之損失。無溶劑在¹H NMR中被檢出。產量：24克(50%)。TLC R_f = 0.31 (40%醋酸乙酯/己烷)。APCI(+) m/z = 177, 130 amu (後述吸收峰為最顯著，且此係由於HNO₂之損失發生於質譜儀中所致)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.15 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.59 (s, 1H), 1.58 (s, 1H). C₆H₁₂N₂O₄需要C：40.91；H：6.87；N：15.90。實測值C：41.50；H：6.99；N：15.34。

2-(Z-胺基)-3-甲基-3-硝基-丁酸甲酯(2)

於2-胺基-3-硝基-3-甲基-丁酸甲酯1 (5.37克，30.5毫莫耳)在60毫

升THF與DIEA (6.6毫升，40毫莫耳)中之溶液內，添加Z-OSu (7.23克，29毫莫耳)，並將反應混合物於室溫下攪拌4小時。在減壓下移除THF，使殘留物溶於EtOAc (200毫升)中。將有機物質以水(50毫升x 2)、鹽水(50毫升)洗滌，並以Na₂SO₄脫水乾燥。藉迴轉式蒸發移除溶劑，並獲得無色油**2** (5.9克，62%)，將其使用於下一步驟，無需純化。

2-(Z-胺基)-3-胺基-3-甲基-丁酸甲酯(3)

於化合物**2** (5.9克，19毫莫耳)在10毫升AcOH與40毫升THF中之冷(冰浴)溶液內，添加Zn粉(16.5克，250毫莫耳，13當量)，歷經2分鐘。於添加鋅粉後，使反應混合物之溫度上升至環境溫度。反應係藉LCMS監測。2-3小時後，LCMS顯示胺之主要吸收峰，伴隨著酸之小吸收峰(~5%)。使反應混合物經過矽藻土過濾，使用THF以沖洗，及使濾液藉迴轉式蒸發而濃縮，獲得濃稠漿液。(註：此漿液含有若干量之Zn(OAc)₂，但其並不會影響下一反應)。

2-(Z-胺基)-3-(Boc-胺基)-3-甲基-丁酸甲酯(4)

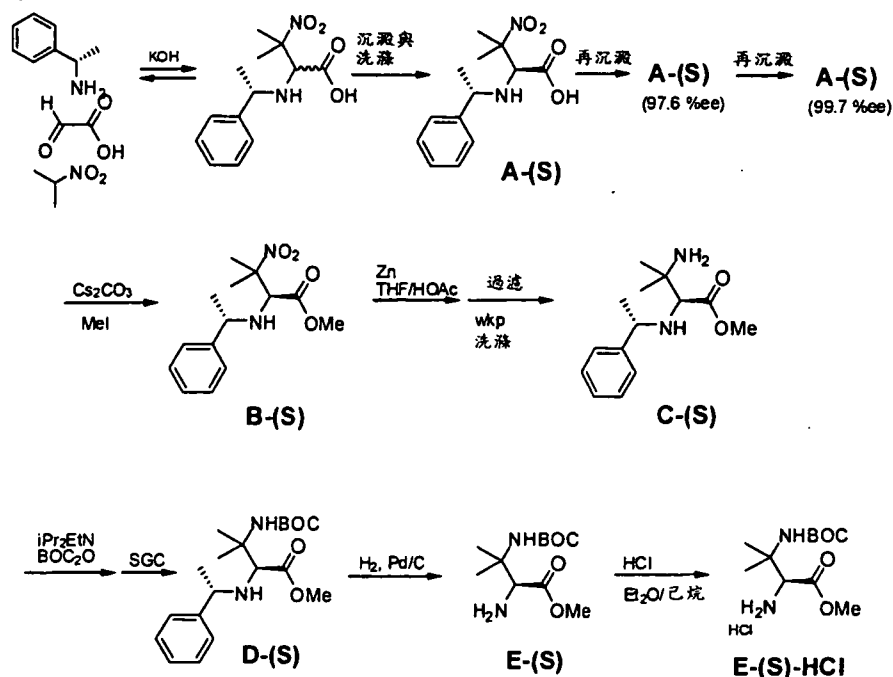
使上述漿液再溶於40毫升THF中。添加Boc₂O (9.1克，41.8毫莫耳，2.2當量)，接著添加DIEA (10毫升，57毫莫耳，3當量)。將反應混合物於環境溫度下攪拌3小時。當LC-MS顯示反應完成時，蒸發溶劑，並使所形成之殘留物藉急驟式層析純化(CombiFlash，80克矽膠管柱，40毫升/分鐘，0-30% EtOAc在己烷中)，以提供所要之化合物(5.3克，74%，以兩個步驟)，為白色結晶。

2-胺基-3-(Boc-胺基)-3-甲基-丁酸甲酯(C001)

於化合物**4** (5.2克，14毫莫耳)在70毫升MeOH中之溶液內，添加Pd/C (5重量%，800毫克)，並將所形成之混合物使用帕爾振盪器(50 psi H₂)氫化30分鐘。藉過濾移除觸媒，及使濾液濃縮，而得標的化合物**C001** (3.3克，為白色結晶，97.3%)。

(2S)-2-胺基-3-(第三-丁氧羰基胺基)-3-甲基-丁酸甲酯HCl鹽經由S- α -

甲基苄胺(E-(S)-HCl)



3-甲基-3-硝基-(2(S)-(1(S)-苯基乙基-胺基))-丁酸(A-(S))之合成

於具有大攪拌棒(2" x 3/8")之2升錐形瓶中，將2-硝基丙烷(90.87克，1.02莫耳，1.02當量)與水(1.0升)置於氮氣下。並充分攪拌，全部立即添加氫氧化鉀(~90%；74.81克，1.20莫耳，1.2當量)(使溶液溫熱至~40℃)。將燒瓶置於經調節水或油浴中，加熱至45℃。度量(S)- α -甲基苄胺(130毫升，1.02莫耳，1.02當量)，且極迅速地添加(極快速CO₂吸收)。使反應混合物保持在~44-46℃下，及當經由滴液漏斗，慢慢逐滴添加(60分鐘，最後三分之一係為最慢)乙醛酸(50%水溶液，112毫升，1.00莫耳，1.00當量)時，迅速地攪拌。反應混合物變得混濁，接著為透明，且當固體再一次開始形成時，減緩添加。在添加完成後，當溫度冷卻至25-30℃時，將反應物於氮氣下再攪拌2-4小時。添加另外之水(200毫升)，並使反應混合物溫熱至34℃(內部)，且當使3.00M鹽酸水溶液(610毫升，1.83莫耳，1.83當量)在滴液漏斗中溫熱時，迅速地攪拌，及以液流添加，歷經20-30分鐘。將濃稠稍微灰白色懸浮液在室溫下攪拌0-16小時(且若必要，則置於-10℃浴液中，內部冷卻至~18-20℃)。然後，將經冷卻之懸浮液經過紙以抽氣過濾，並以稀鹽酸

水溶液(0.2M, 2升)、水(2升)及乙醚(500毫升)沖洗。接著, 將濾餅抽氣以壓緊"乾涸", 歷經30-60分鐘。然後, 將濾餅轉移至20℃乾燥器或真空烘箱, 及在完全真空下乾燥2-6小時。接著, 將固體磨碎, 並在真空烘箱中, 於50-60℃下放置2-4小時, 且在90℃下2-4小時, 而產生A-(S), 為稍微灰白色粉末(127.0克, 47.7%產率)。試樣之確認係藉HPLC-MS*顯示4.5:95.5比例之產物之非對映異構物(2.13分鐘(較少), 2.30分鐘(主要)), 具有整體純度為94%。兩種吸收峰顯示相同分子量($MH^+ = 266.7$). LC-MS $[M+H]$ 267.7 ($C_{13}H_{18}N_2O_4+H$, 需要267.30).

*[一般HPLC方法: Onyx單塊C18管柱50 x 4.6毫米; 1.5毫升/分鐘; 5%-60% MeCN在具有0.1% TFA之 H_2O 中之9.10分鐘梯度液; UV (254毫微米); MS; ELSD。滯留時間係對UV (254毫微米)報告, 除非另有指明]。

3-甲基-3-硝基-(2(S)-(1(S)-苯基乙基-胺基))-丁酸(A-(S))之純化

將稀鹽酸水溶液(3.0M, 250毫升)、水(3.0升)及醋酸(350毫升)之溶液置於4升錐形瓶中, 並當將其浸入45-60℃浴液中時, 充分攪拌, 且溫熱至40℃(內部)。一旦使溶液達到溫度, 立即使胺基酸A-(S) (~10:90 d.r., 33.03克)溶於經攪拌及溫熱之DMSO (50℃, 無水, 150毫升)中, 並添加100毫升醋酸, 以形成透明溶液。將溶液傾倒至分離器(滴液)漏斗中, 使其溫熱, 及含有150毫升溫熱醋酸與100毫升溫熱DMSO, 並混合。使滴液漏斗以快速渦旋, 懸浮於錐形瓶中, 並在同一逐滴速率(~5-10毫升/分鐘, ~45-60分鐘添加)下, 將溫熱之DMSO溶液添加至錐形瓶中。然後, 將此懸浮液經過紙藉抽氣過濾, 且以稀鹽酸水溶液(0.2M, 2升)、水(4升)、異丙醇(150毫升)及乙醚(500毫升)沖洗。接著, 將濾餅抽氣以壓緊"乾涸", 歷經20-40分鐘。然後, 將濾餅轉移至20℃真空烘箱, 及在完全真空下乾燥3-12小時。接著, 將固體磨碎, 並在真空烘箱中, 於50-60℃下放置2小時, 且在90-95℃下2-4

小時，而產生**A-(S)**，為淡黃褐白色粉末(29.66克，89.8%產率)。試樣之確認係藉HPLC-MS顯示1.2:98.8比例之產物之非對映異構物(HPLC-MS：2.12分鐘(較少)，2.29分鐘(主要)；兩種 $MH^+ = 267.6$)，具有整體純度>99%。

3-甲基-3-硝基-(2(S)-(1(S)-苯基乙基-胺基))-丁酸(A-(S))之第二次純化

(程序係類似上述第一次沉澱作用)。將稀鹽酸水溶液(3.0M，250毫升)、水(3.0升)及醋酸(450毫升)之溶液置於4升錐形瓶中，且當將其浸入45-60℃浴液中，及溫熱至40℃(內部)時，充分攪拌。一旦使溶液達到溫度，立即使胺基酸**A-(S)** (1.2:98.8 d.r.，31.05克)溶於經攪拌及溫熱之DMSO (50℃，無水，175毫升)中，並添加100毫升醋酸，以形成透明溶液。將溶液傾倒至分離器(滴液)漏斗中，使其溫熱，且含有100毫升溫熱之醋酸與75毫升溫熱DMSO，並混合。使滴液漏斗以快速渦旋，懸浮於錐形瓶中，及在同一逐滴速率(~5-10毫升/分鐘，~45-60分鐘添加)下，將溫熱DMSO溶液添加至錐形瓶中。在添加完成時，將此懸浮液攪拌，並置於-10℃浴液中，內部冷卻至~20-22℃。然後，將此懸浮液經過紙藉抽氣過濾，且以稀鹽酸水溶液(0.2M，2升)、水(4升)、異丙醇(150毫升)及乙醚(500毫升)沖洗。接著，將濾餅抽氣以壓緊"乾涸"，歷經20-40分鐘。然後，將濾餅轉移至20℃真空烘箱，及在完全真空下乾燥3-12小時。接著，將固體磨碎，並在真空烘箱中，於50-60℃下放置2小時，及在90-95℃下2-4小時，而產生**A-(S)**，為稍微灰白色粉末(29.6克，95%產率)。試樣之確認係藉HPLC-MS顯示0.15:99.85比例之產物之非對映異構物(2.12分鐘(較少)，2.31分鐘(主要))，具有整體純度>99%。

3-甲基-3-硝基-2(S)-(1(S)-苯基乙基-胺基)-丁酸甲酯(B-(S))之合成

在氮氣下，於具有攪拌棒之乾燥100毫升燒瓶中，放置胺基酸**A-(S)** (9.77克，36.7毫莫耳)與碳酸鉀(12.55克，38.05毫莫耳，1.05當量)。並

迅速攪拌，迅速地添加二甲基甲醯胺(37毫升)，且攪拌10分鐘，及音振1分鐘。當逐滴添加第一份碘甲烷(1.75毫升，三分之二2.63毫升)，歷經15分鐘時，接著，使反應混合物在10-15°C水浴中冷卻。移除浴液，且使反應物來到室溫，歷經20分鐘。較緩慢地逐滴添加第二份碘甲烷(0.88毫升，三分之一2.63毫升)，歷經30分鐘。將反應物再攪拌20分鐘後，試樣之確認係藉HPLC-MS顯示主要產物吸收峰(5.89分鐘， $MH^+ = 281.7$ ；99.2%轉化率)與少量SM (2.64分鐘， $\sim 0.75\%$)。將反應物再攪拌60分鐘後，試樣之確認係藉HPLC-MS顯示完全轉化成產物吸收峰。然後，將反應物以EtOAc與水洗滌進入含有EtOAc (250毫升)、水(70毫升)及3M HCl水溶液(12.8毫升，38.4毫莫耳)之分液漏斗中。使液相振盪，並將水層調整至pH $\sim$ 7-8，且分離。將有機相以3% Li_2SO_4 水溶液(3 x 100毫升)、半飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(50毫升)及飽和NaCl水溶液(2 x 100毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在減壓下蒸發，以庚烷溶出成琥珀色油。在完全真空下放置>4小時後，獲得胺基-酯**B-(S)** (9.88克，96%產率)。試樣之確認係藉HPLC-MS顯示主要產物吸收峰(3.32分鐘， $MH^+ = 281.7$)。LC-MS $[M+H]$ 281.7 ($C_{14}H_{20}N_2O_4+H$ ，需要281.33)。

3-胺基-3-甲基-(2(S)-(1(S)-苯基乙基-胺基))-丁酸甲酯(C-(S))之合成

使胺基-酯**B-(S)** (9.88克，35.24毫莫耳)溶於無水THF (100毫升)與冰醋酸(150毫升)中，伴隨著經活化之粉末狀分子篩(4Å，12克)，並於氮氣下溫和攪拌2-4小時。然後，將燒瓶浸入0°C浴液中，並充分攪拌20分鐘。接著於已冷卻之反應混合物中，分次添加鋅粉(20.74克，317毫莫耳，9當量)：添加1當量之鋅粉(2.30克)，並自浴液移除燒瓶，且攪拌10分鐘，然後浸入20°C浴液中，攪拌20分鐘。添加另外2當量部份之鋅粉(4.61克)，並將混合物攪拌 $\sim$ 20-30分鐘，直到經過起泡器停止稍微排氣為止。再重複3次最後順序，以完成鋅粉添加(總計9當量)。於攪拌總計18小時後，試樣之確認係藉HPLC-MS顯示主要產物吸收峰

(3.36分鐘， $MH^+ = 251.7$)與較少二胺基酸吸收峰(1.38分鐘， $MH^+ = 237.6$)。接著，將此混合物以THF (~150毫升)稀釋，並經過矽藻土墊片過濾，以另外之THF (~300毫升)洗滌。使此稍微混濁溶液在完全真空下迴轉式蒸發，而產生微黃色油性固體(32.6克)。使此物質溶於3:1氯仿/異丙醇(200毫升)中，並倒入含有3:1氯仿/異丙醇(500毫升)與pH 10.5-11下之0.25M EDTA溶液(275毫升)之分液漏斗中。添加4M NaOH水溶液(18毫升)，並使混合物振盪，且確認水溶液之pH值。分次添加另外之4M NaOH溶液，以達到pH 10.5-11.0。使漏斗內含物充分振盪，並分離水相。然後，使有機相與pH 10.5-11下之0.25M EDTA溶液(1 x 200毫升，1 x 50毫升)一起充分振盪，且分離。接著，將有機相以飽和NaCl水溶液(3 x 150毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在減壓下蒸發，然後添加庚烷(3 x 100毫升)，並蒸發，而產生淡琥珀色油。在完全真空下放置~1-2小時後，獲得二胺基-酯**C-(S)** (7.62克，86.4%產率)。試樣之確認係藉HPLC-MS顯示主要產物吸收峰(3.32分鐘， $MH^+ = 251.7$)。LC-MS $[M+H]$ 251.7 ($C_{14}H_{22}N_2O_2+H$ ，需要251.34)。

3-(第三-丁氧羰基胺基)-3-甲基-(2(S)-(1(S)-苯基乙基-胺基))-丁酸甲酯(**D-(S)**)之合成

於氮氣下，使二胺基-酯**C-(S)** (7.62克，30.44毫莫耳，1.0當量)溶於THF (150毫升)中，並將二異丙基乙胺(5.8毫升，33.5毫莫耳，1.10當量)添加至此溶液中。以兩份添加焦碳酸第三-丁酯(9.96克，45.66毫莫耳，1.50當量)：第一份(7.97克，1.20當量)，1小時後，接著為第二份(1.99克，0.30當量)。在攪拌10小時後，試樣之確認係藉HPLC-MS顯示主要產物吸收峰(4.94分鐘， $MH^+ = 351.7$)與較少SM吸收峰(3.59分鐘，~2%)。在攪拌16小時後，試樣之確認係藉HPLC-MS顯示完全反應。然後，使反應混合物溶於EtOAc (~300毫升)中，並以含有1當量之HCl (0.3M HCl，100毫升)、半飽和 $NaHCO_3$ 溶液(100毫升)、~14% NH_4OH

水溶液(2 x 75毫升)、飽和NaCl水溶液(2 x 70毫升)之水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在減壓下濃縮，而產生BOC-二胺基-酯**D-(S)** (10.5克)，為油狀部份結晶性殘留物。使此物質溶於最少DCM中，並裝填至Combiflash管柱(矽膠，230-400網目，400克)上，且使用DCM (85毫升/分鐘)作為溶離劑層析10分鐘，接著使用EtOAc (0-10%，歷經40分鐘)在DCM中之梯度液。純溶離份在DCM中之0.6%與5% EtOAc之間溶離。蒸發獲得6.30克純BOC-二胺基-酯**D-(S)**，為稍微結晶性黏稠油。試樣之確認係藉HPLC-MS顯示主要產物吸收峰(4.85分鐘， $\text{MH}^+ = 351.7$)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 351.7 ($\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4+\text{H}$ ，需要351.46)。

(2S)-2-胺基-3-(第三-丁氧羰基胺基)-3-甲基-丁酸甲酯(E-(S))之合成

於帕爾振盪器瓶中，使合併之BOC-二胺基-酯**D-(S)** (6.30克，17.98毫莫耳)溶於THF (5%溶液，125毫升)中，並置於氮氣下。將氫氧化鈣觸媒(2.27克，18重量%)迅速地稱量，並添加至振盪器燒瓶中，伴隨著以氮之後續沖洗。然後，將振盪器燒瓶連接至氮，且抽氣及再充填3次。接著，將燒瓶充填氮(70 psi)，並開始振盪。當消耗氮時，使壓力保持高於60 psi。1小時後，試樣之確認係藉HPLC-MS顯示不完全去除保護。11小時後，試樣之確認係藉HPLC-MS顯示主要產物吸收峰(2.55分鐘(MS-TIC), 2.59 (ELSD), $\text{MH}^+ = 247.5$)，無其他吸收峰藉UV (254毫微米)、MS或ELSD可見。然後，將此混合物小心地以氮沖洗，並經過矽藻土墊片過濾，以另外之MeOH (~250毫升)洗滌。使此透明溶液在減壓(至35°C)下迴轉式蒸發，接著添加庚烷(50毫升)，及蒸發，而產生"水"透明油(4.2克)，使其保持在真空下。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 247.5 ($\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4+\text{H}$ ，需要247.31)。

(2S)-2-胺基-3-(第三-丁氧羰基胺基)-3-甲基-丁酸甲酯HCl鹽(E-(S)-HCl)之合成

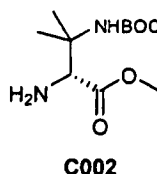
於氮氣下，使BOC-Me₂DAP甲酯**(E-(S))** (506毫克，2.05毫莫耳)

溶於乙醚(3毫升)中，在0℃浴液中冷卻，並當添加Et₂O鹽酸中之2M溶液(1.05毫升，2.10毫莫耳，1.02當量)，歷經1分鐘時，迅速地攪拌。再攪拌4分鐘後，添加己烷(25毫升)，並使此懸浮液振盪，離心，及傾析。添加另外之己烷(~20毫升)，並使此懸浮液振盪，在0℃浴液中冷卻，離心，及傾析。使白色沉澱物在完全真空下乾燥，而產生BOC-二胺基-酯鹽酸鹽(**E-(S)-HCl**) (592毫克，101.9%產率)。試樣之確認係藉HPLC-MS顯示主要產物吸收峰(2.89分鐘(MS-TIC), 2.92 (ELSD), MH⁺=247.5)，無其他吸收峰藉UV (254毫微米)、MS或ELSD可見。LC-MS [M+H] 247.5 (C₁₁H₂₂N₂O₄+H, 需要247.31).

化合物	規模 (毫莫耳)	產量 (毫克)	產率(%)	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)*
E-(S)-HCl	2.05	592	100	100	247.5	2.89

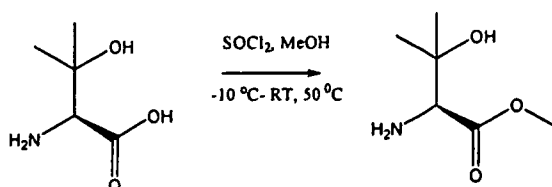
*-[HPLC方法：Onyx單塊C18管柱，50 x 4.6毫米；1.5毫升/分鐘；5%-60% MeCN在具有0.1% TFA之H₂O中之9.10分鐘梯度液；UV (254毫微米)；MS；ELSD. 滯留時間係對UV (254毫微米)報告]。

(2R)-2-胺基-3-(Boc-胺基)-3-甲基-丁酸甲酯(C002)之合成



(C002)係使用化合物(**E-(S)-HCl**)之合成中所述之相同方法，被R-α-甲基苄胺替代而製成。

二-Me-(S)-Ser甲酯之合成

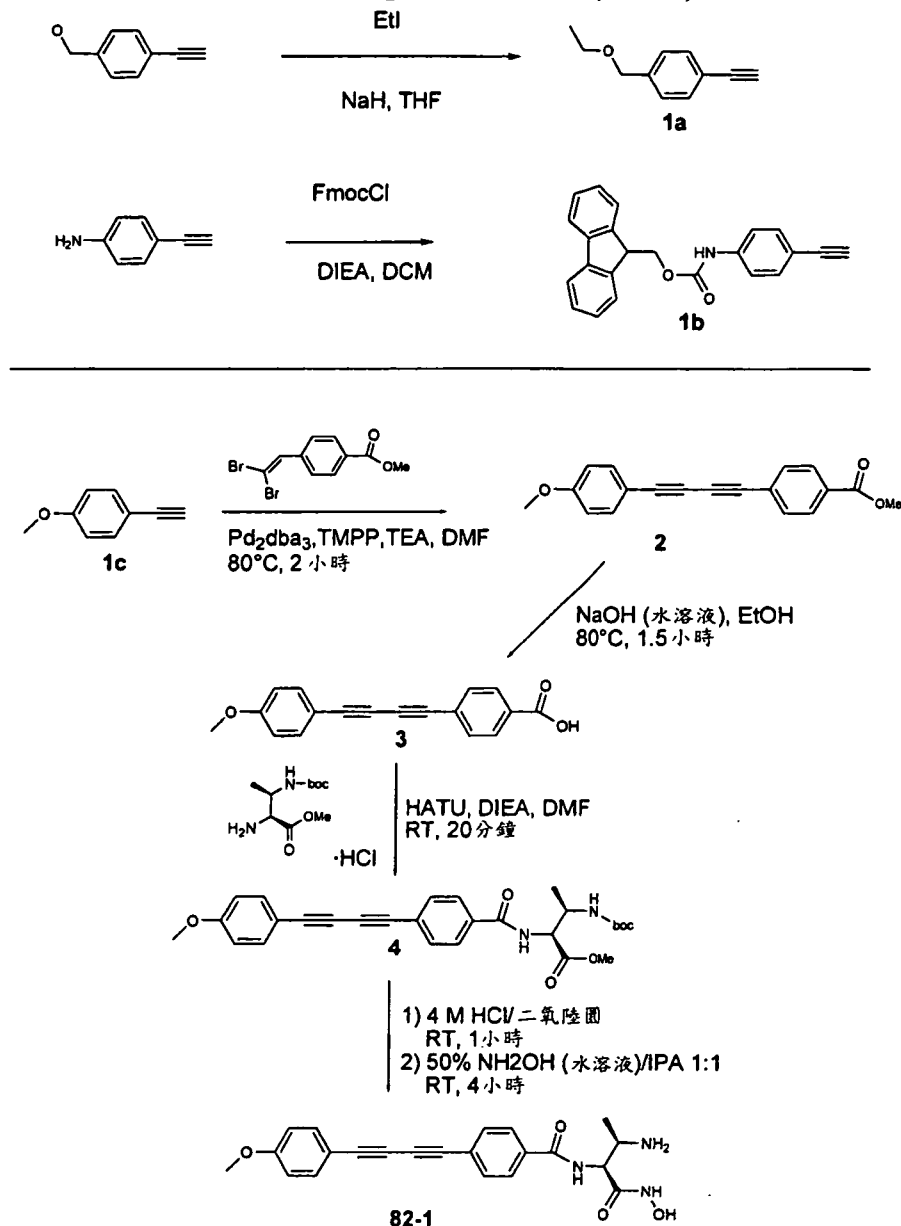


於-10℃下，將二氯化亞硫醯(0.34毫升，4.7毫莫耳)逐滴添加至H-(S)-二-Me-Ser-OH (250毫克，1.88毫莫耳)在MeOH (4毫升)中之懸浮液內。將反應混合物在低溫下攪拌30分鐘，然後，使反應溫度升高至

環境溫度。將反應混合物在50℃下加熱2天後，接著於低溫下，將另外量之二氯化亞硫醯(0.34毫升，4.7毫莫耳)添加至反應混合物中，在50℃下持續攪拌3天。反應之完成係藉TLC (以確認起始胺基酸)與LCMS監測。於完成(5-6天)後，在真空中蒸發溶劑，及使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標的化合物鹽酸鹽(343毫克，100%)，為白色固體。將化合物以本身使用於下一步驟轉變，無需另外之純化。

實例82

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[4-(4-甲氧基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲醯胺 (82-1)



248

1-乙氧基甲基-4-乙炔基-苯(1a)之合成

於4-乙炔基苄醇(500毫克，3.8毫莫耳)與碘化乙烷(336毫升，4.2毫莫耳)在無水THF (3毫升)中之冷溶液內，在0℃下添加NaH (212毫克，5.3毫莫耳)。將反應混合物在25℃下攪拌30-60分鐘，藉LC-MS監測，直到無起始物質殘留為止。以MeOH (1毫升)使溶液淬滅，並於真

空中移除揮發性物質。

使粗製混合物在HCl水溶液(1N, 10毫升)與EtOAc (10毫升)中分配，以醋酸乙酯萃取水層，且將合併之有機物質以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物質藉急驟式層析純化(20克 SiO_2 ，EtOAc/己烷)，而得所要之化合物(300毫克，61%)，為淡黃色油，

1-(Fmoc-胺基)-4-乙炔基-苯(1b)之合成

於4-乙炔基苯胺(1.4克，11.9毫莫耳)與DIEA (33毫升，20毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (20毫升)中之冷溶液內，在 0°C 下添加Fmoc-Cl (3.25克，5.3毫莫耳)，歷經2分鐘。將溶液於環境溫度下攪拌過夜。在真空中濃縮溶液，並使粗製物質再溶於EtOAc (200毫升)中，並以水(2 x 70毫升)與鹽水(1 x 100毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮，以提供所要之化合物，為褐色固體(3.35克，83%)。[M+H] $^+$ = 439.1；滯留時間(方法A) = 6.78分鐘。

4-[4-(4-甲氧基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲酸甲酯(2)之合成

按方法1-B中所述，使用1c (2.0克，15.1毫莫耳)與4-(2,2-二溴基乙炔基)苯甲酸甲酯(4.00克，12.5毫莫耳)製成。藉正相急驟式層析純化(80克 SiO_2 ，0-50% EtOAc/己烷)，以提供所要之化合物2 (940毫克，26%)，為灰白色固體。LC-MS：[M+H] $^+$ = 未觀察到；滯留時間(方法A) 7.76分鐘； ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 3.8 (3H, s), 3.9 (3H, s), 6.8 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.6 (2H, d), 8.0 (2H, d).

4-[4-(4-甲氧基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲酸(3)之合成

按2-A中所述方法，使用化合物2 (470毫克，1.62毫莫耳)製成，以提供所要之化合物3 (412毫克，92%)，為灰白色固體。LC-MS：[M+H] $^+$ = 未觀察到；滯留時間(方法A) 6.34分鐘。

(2S,3R)-3-第三-丁氧羰基胺基-2-{4-[4-(4-甲氧基-苯基)-丁-1,3-二炔

基]-苯甲醯胺基}-丁酸甲酯(4)之合成

按方法3-A中所述，使用化合物3 (150毫克，0.543毫莫耳)與(2S,3R)-3-甲基Dap·HCl (160毫克，0.598毫莫耳)製成，以提供所要之化合物4 (448毫克，168%)，為黏稠琥珀色油。LC-MS： $[M+H]^+ = 491.2$ ；滯留時間(方法A) 6.99分鐘。

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[4-(4-甲氧基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲醯胺(82-1)之合成

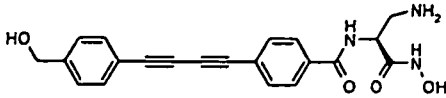
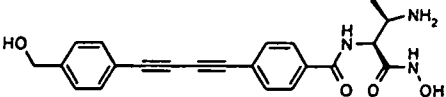
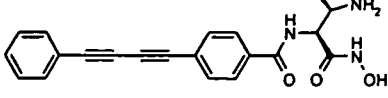
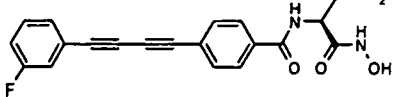
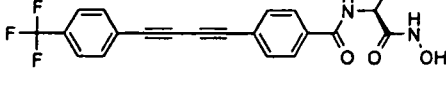
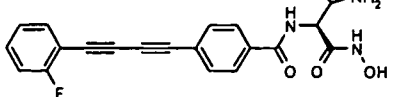
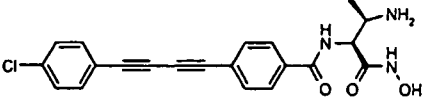
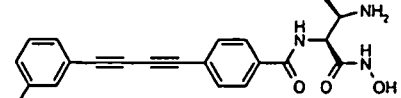
按方法5-A中所述，使用化合物4 (266毫克，0.543毫莫耳)製成，以提供粗產物(119毫克，56%)，為灰白色固體。使粗產物藉由純化方法A純化，以提供所要之化合物82-1之TFA鹽(9毫克，3%)，為白色固體。LC-MS： $[M+H]^+ = 392.4$ ；滯留時間(方法A) 4.34分鐘。

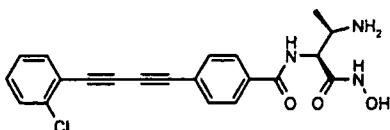
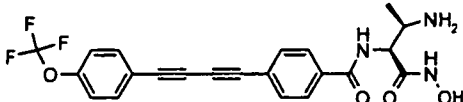
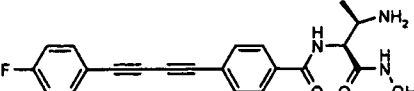
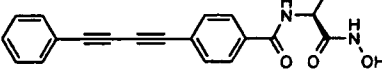
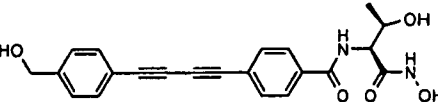
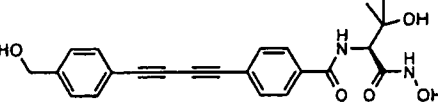
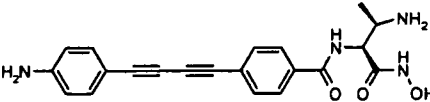
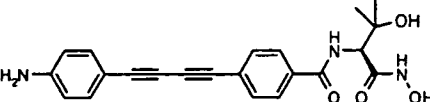
化合物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率(%) ¹	純度(%) ²	[M+H]	滯留時間 (分鐘) ²
82-1	0.543	8.5	3.1	99.1	392.4	4.34

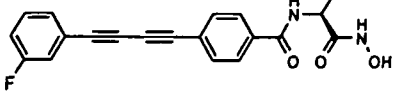
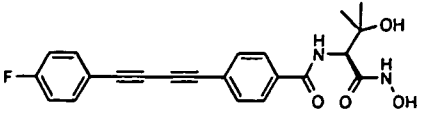
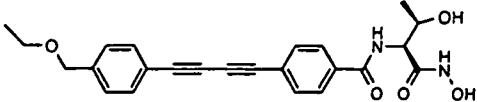
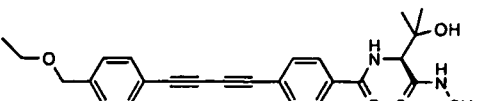
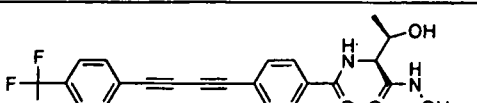
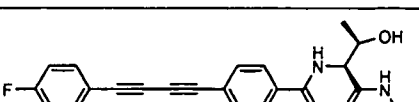
¹以偶合反應中所使用羧酸之量為基準。

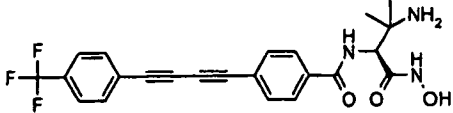
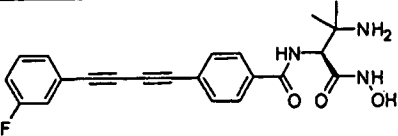
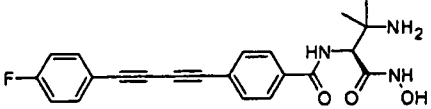
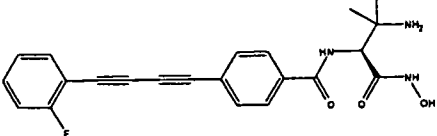
²使用LC-MS分析方法A。

各下列化合物係按上述，使用適當苯乙炔(全部市購可得，惟1a與1b除外)、胺基酸及去除保護而合成。

化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留 時間 (分鐘)	HPLC- MS 方法
82-2		4.79	378.3	A
82-3		4.95	392.3	A
82-4		6.67	362.3	A
82-5		6.87	380.3	A
82-6		7.78	430.3	A
82-7		6.58	380.3	A
82-8		7.47	395.9	A
82-9		7.36	395.9	A

82-10		6.97	396.3	A
82-11		7.90	446.3	A
82-12		6.79	380.3	A
82-13		6.48	377.1	A
82-14		5.60	393.1	A
82-15		5.89	407.1	A
82-16		4.10	377.1	A
82-17		4.90	392.3	A

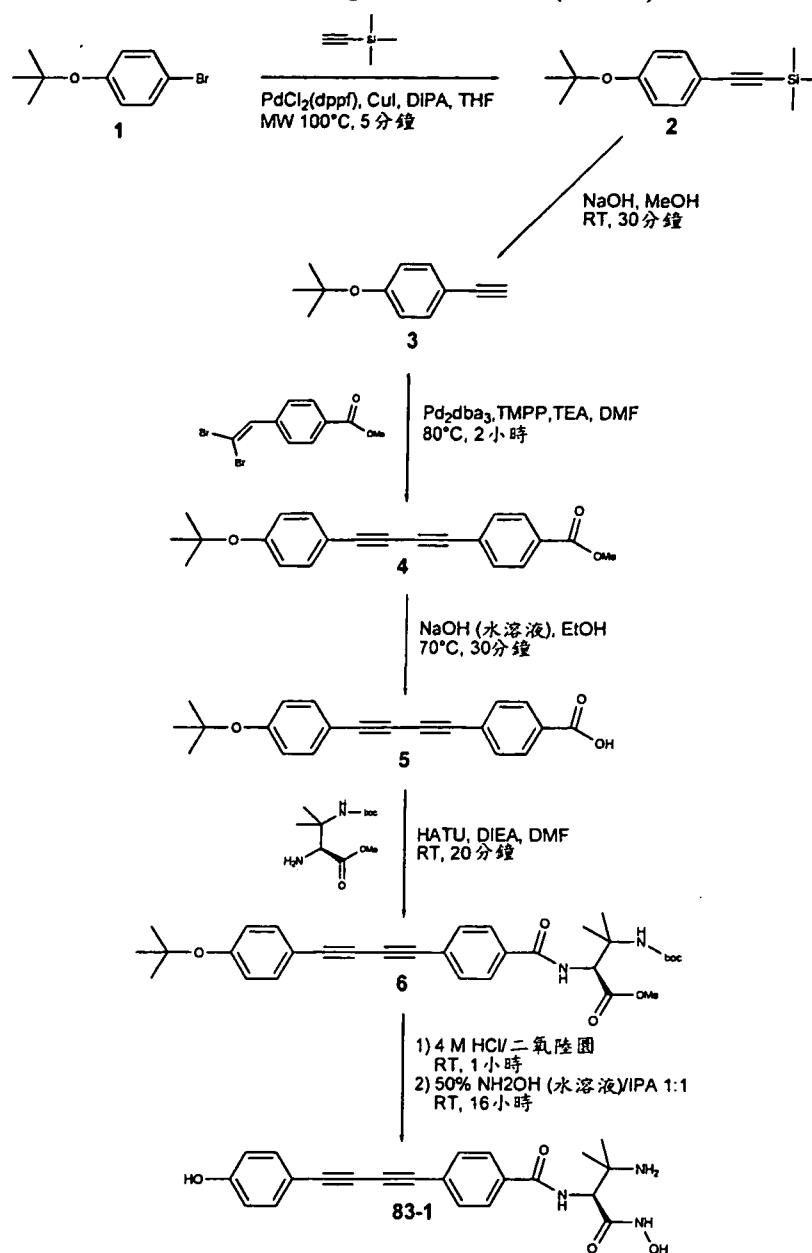
82-18		7.55	381.1	A
82-19		7.78	395.1	A
82-20		7.71	421.1	A
82-21		8.03	435.1	A
82-22		5.70	431.1	A
82-23		5.13	381.1	A
82-24				A
82-25				A

82-26				A
82-27		7.05	394.3	A
82-28		7.01	394.3	A
82-29		6.83	394.3	A



實例83

N-((S)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-2-甲基-丙基)-4-[4-(4-羥基-苯基)-
丁-1,3-二炔基]-苯甲醯胺(83-1)



(4-第三-丁氧基-苯基乙炔基)-三甲基-矽烷(2)之合成

於20毫升微波管件中，裝填1-溴基-4-第三-丁氧基苯1 (1.0克，4.36毫莫耳)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (71毫克，0.087毫莫耳)、 CuI (33毫克，0.174毫莫耳)、 DIPA (0.924毫升，6.55毫莫耳)及 THF (15毫升)之混合物。將管件回填氮，密封，並在微波反應器(最大功率250W)中，於 100°C 下照射5分鐘。將溶液以水(200毫升)稀釋，並以 EtOAc (3 x 80毫升)萃取。將

合併之有機層以水(1 x 100毫升)與鹽水(1 x 80毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，

過濾，及在真空中濃縮。使粗產物藉正相急驟式層析純化(40克 SiO_2 ，0-30% /EtOAc/己烷)，以提供所要之化合物**2** (488毫克，45%)，為透明無色油。LC-MS： $[\text{M}+\text{H}]^+$ =未觀察到；滯留時間(方法A) 7.87分鐘； ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 0.2 (s, 9H), 1.3 (s, 9H), 6.9 (d, 2H), 7.4 (d, 2H).

1-第三-丁氧基-4-乙炔基-苯(3)之合成

按方法3-A中所述，使用化合物**2** (488毫克，1.98毫莫耳)製成，以提供所要之化合物**3** (373毫克，108%)，為透明無色油。LC-MS： $[\text{M}+\text{H}]^+$ =未觀察到；滯留時間(方法A) 5.87分鐘； ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1.3 (s, 9H), 3.0 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.4 (d, 2H).

4-[4-(4-第三-丁氧基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲酸甲酯(4)之合成

按方法1-B中所述，使用化合物**3** (373毫克，2.14毫莫耳)與4-(2,2-二溴基乙烯基)苯甲酸甲酯(822毫克，2.57毫莫耳)製成，以提供所要之化合物**4** (160毫克，23%)，為灰白色固體。LC-MS： $[\text{M}+\text{H}]^+$ =未觀察到；滯留時間(方法A) 8.28分鐘； ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (s, 9H), 3.9 (s, 3H), 6.9 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 8.0 (d, 2H).

4-[4-(4-第三-丁氧基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲酸(5)之合成

按方法2-A中所述，使用化合物**4** (160毫克，0.482毫莫耳)製成，以提供所要之化合物**5** (130毫克，85%)，為稍微灰白色固體。LC-MS： $[\text{M}+\text{H}]^+$ =未觀察到；滯留時間(方法A) 7.10分鐘。

(S)-3-第三-丁氧羰基胺基-2-{4-[4-(4-第三-丁氧基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲醯胺基}-3-甲基-丁酸甲酯(6)之合成

按方法3-A中所述，使用化合物**5** (65毫克，0.205毫莫耳)與(2S,3R)-3-甲基Dap (56毫克，0.227毫莫耳)製成，以提供所要之化合物**6** (117毫克，104%)，為淡琥珀色固體。LC-MS： $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 547.2；滯留

時間(方法A) 8.23分鐘。

N-((S)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-2-甲基-丙基)-4-[4-(4-羥基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲醯胺(83-1)之合成

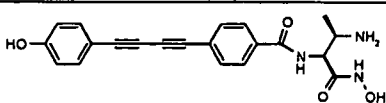
按方法5-A中所述，使用化合物**6** (112毫克，0.205毫莫耳)製成，以提供所要之化合物**83-1**。使粗製物質藉純化方法A純化，以提供所要之化合物**83-1**之TFA鹽(36毫克，35%)，為白色固體。LC-MS： $[M+H]^+ = 391.8$ ；滯留時間(方法A) 3.65分鐘。

化合物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率(%) ¹	純度(%) ²	[M+H]	滯留時間 (分鐘) ²
83-1	0.205	36.2	34.9	99.2	391.8	3.65

¹以偶合反應中所使用羧酸之量為基準。

²使用LC-MS分析方法A。

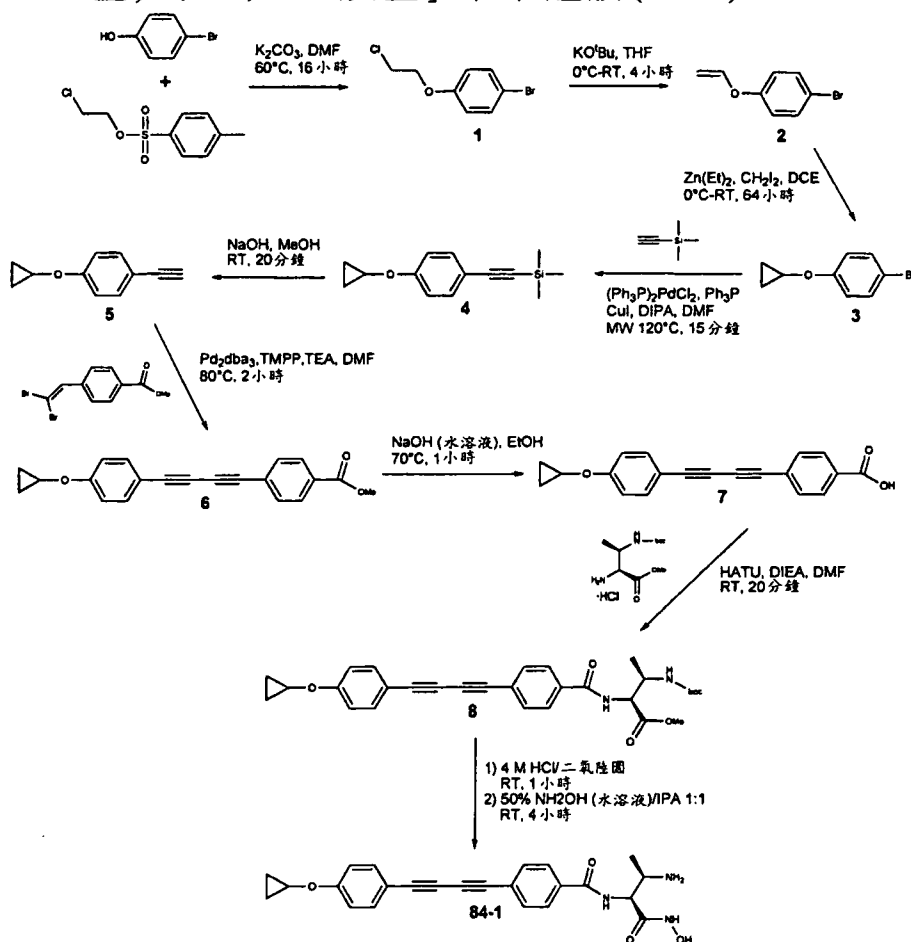
下列化合物係按上述合成。

化合物 #	結構	RT ¹ (分鐘)	[M+H]
83-2		3.53	378.4

¹使用LC-MS分析方法A。

實例84

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[4-(4-環丙氧基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲醯胺(84-1)



1-溴基-4-(2-氯-乙氧基)-苯(1)之合成

於4-溴酚(2.0克，11.6毫莫耳)與 K_2CO_3 (3.20克，23.2毫莫耳)在DMF(50毫升)中之混合物內，添加對-甲苯磺酸3-氯乙酯(2.52毫升，13.9毫莫耳)，並將混合物在 60°C 下攪拌16小時。使反應混合物在真空中濃縮，且使殘留物於水(200毫升)與 CH_2Cl_2 (50毫升)之間作分液處理。以 CH_2Cl_2 (3 x 20毫升)進一步萃取水層。將合併之有機層以水(30毫升)與鹽水(30毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮，以提供所要之化合物1(3.12克，115%)，為淡琥珀色油。LC-MS： $[\text{M}+\text{H}]^+$ =未觀察到；滯留時間(方法A) 5.83分鐘； ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 3.8 (t, 2H), 4.2 (t, 2H), 6.8 (d, 2H), 7.4 (d, 2H).

1-溴基-4-乙烯基氧基-苯(2)之合成

於化合物1 (2.7克, 11.6毫莫耳)在THF (30毫升)中之經攪拌溶液內, 在0°C下, 以三份添加第三-丁氧化鉀(1.95克, 17.3毫莫耳)。10分鐘後, 使溶液溫熱至環境溫度, 並攪拌16小時。接著, 在真空中濃縮溶液, 並於水(150毫升)與CH₂Cl₂ (50毫升)之間作分液處理。以CH₂Cl₂ (3 x 30毫升)進一步萃取水層。將合併之有機層以水(40毫升)與鹽水(40毫升)洗滌, 脫水乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 及在真空中濃縮。使粗製物質藉正相急驟式層析純化(40克SiO₂, 100%己烷), 以提供所要之化合物2 (1.70克, 74%), 為透明油。LC-MS: [M+H]⁺=未觀察到; 滯留時間(方法A) 5.95分鐘; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ4.45 (dd, 1H), 4.75 (dd, 1H), 6.6 (dd, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.4 (d, 2H)。

1-溴基-4-環丙氧基-苯(3)之合成

於化合物2 (1.70克, 8.55毫莫耳)與CH₂I₂ (5.52毫升, 68.4毫莫耳)在無水1,2-二氯乙烷(75毫升)中之經攪拌溶液內, 在N₂及0°C下, 小心添加二乙鋅(1.0M, 68.4毫升)在己烷中之溶液。30分鐘後, 使溶液溫熱至環境溫度, 並攪拌64小時。然後, 將溶液小心地添加至飽和NH₄Cl水溶液(200毫升)中。

使混合物振盪, 且分離液層, 及以CH₂Cl₂ (3 x 30毫升)萃取水層。將合併之有機層以HCl水溶液(1.0N, 1 x 100毫升)、水(1 x 100毫升)、飽和NaHCO₃(水溶液) (1 x 100毫升)及鹽水(1 x 80毫升)洗滌, 脫水乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 及在真空中濃縮。使粗產物藉正相急驟式層析純化(40克SiO₂, 100%己烷), 以提供所要之化合物3 (1.31克, 72%), 為透明油。LC-MS: [M+H]⁺=未觀察到; 滯留時間(方法A) 5.87分鐘; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ0.75 (m, 4H), 3.7 (m, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.4 (d, 2H)。

(4-環丙氧基-苯基乙炔基)-三甲基-矽烷(4)之合成

在20毫升微波管件中, 於化合物3 (900毫克, 4.22毫莫耳)、

$\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (150毫克, 0.211毫莫耳)、 CuI (80毫克, 0.420毫莫耳)、 Ph_3P (1.44克, 5.49毫莫耳)及DIPA (5毫升, 35.4毫莫耳)在DMF (10毫升)中之混合物內, 添加乙炔基三甲基矽烷(0.716毫升, 5.07毫莫耳)。將管件回填 N_2 , 密封, 並在微波反應器(最大功率250W)中, 於 120°C 下照射15分鐘。將溶液以水(200毫升)稀釋, 並以EtOAc (3 x 60毫升)萃取。將合併之有機層以水(1 x 100毫升)與鹽水(1 x 60毫升)洗滌, 脫水乾燥(Na_2SO_4), 過濾, 及在真空中濃縮。使粗產物藉正相急驟式層析純化(40克矽膠, 0-10% /EtOAc/己烷), 以提供標的化合物**4** (840毫克)與三苯膦之混合物。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ =未觀察到; 滯留時間(方法A) 7.52分鐘。

1-環丙氧基-4-乙炔基-苯(**5**)之合成

於化合物**4** (972毫克, 4.22毫莫耳)在MeOH (15毫升)中之溶液內, 添加NaOH (400毫克, 10毫莫耳), 並將混合物於環境溫度下攪拌20分鐘。將溶液以水(150毫升)稀釋, 冷卻至 0°C , 以HCl水溶液(1.0N)中和, 並以 CH_2Cl_2 (4 x 40毫升)萃取。將合併之有機層以水(1 x 80毫升)與鹽水(1 x 80毫升)洗滌, 脫水乾燥(Na_2SO_4), 過濾, 及在真空中濃縮。使粗製物質藉預備之規模逆相HPLC純化(Varian Microsorb 100-10 C-18管柱(50 x 300毫米), 流率: 50毫升/分鐘, 流動相A: 0.1% TFA/水, 流動相B: 0.1% TFA/ACN, 梯度溶離10% B至80% B, 歷經90分鐘, UV 254毫微米監測器)。將含有所要產物之溶離份合併, 且以 NaHCO_3 (水溶液)中和。藉由在真空中蒸發而移除乙腈, 及以EtOAc (3 x 40毫升)萃取殘留水溶液。將合併之有機層以水(1 x 60毫升)與鹽水(1 x 60毫升)洗滌, 脫水乾燥(Na_2SO_4), 過濾, 及在真空中濃縮, 以提供所要之化合物**5** (34毫克, 5%), 為透明油。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ =未觀察到; 滯留時間(方法A) 5.55分鐘; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 0.75 (m, 4H), 3.0 (s, 1H), 3.7 (m, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.4 (d, 2H).

4-[4-(4-環丙氧基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲酸甲酯(6)之合成

按方法1-B中所述，使用化合物5 (34毫克，0.216毫莫耳)與4-(2,2-二溴基乙烯基)苯甲酸甲酯(83毫克，0.259毫莫耳)製成，以提供所要之化合物6 (40毫克，59%)，為灰白色固體。LC-MS： $[M+H]^+$ =未觀察到；滯留時間(方法A) 8.03分鐘。

4-[4-(4-環丙氧基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲酸(7)之合成

按方法2-A中所述，使用化合物6 (40毫克，0.127毫莫耳)製成，以提供所要之化合物7 (33毫克，86%)，為灰白色固體。LC-MS： $[M+H]^+$ =未觀察到；滯留時間(方法A) 6.81分鐘。

(2S,3R)-3-第三-丁氧羰基胺基-2-{4-[4-(4-環丙氧基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲醯胺基}-丁酸甲酯(8)之合成

按方法3-A中所述，使用化合物7 (33毫克，0.109毫莫耳)與(2S,3R)-3-甲基Dap (32毫克，0.120毫莫耳)製成，以提供所要之化合物8 (89毫克，158%)，為黏稠琥珀色油。LC-MS： $[M+H]^+$ = 517.4；滯留時間(方法A) 7.55分鐘。

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[4-(4-環丙氧基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲醯胺(84-1)之合成

按方法4-A，接著方法5-A中所述，使用化合物8 (56毫克，0.109毫莫耳)製成，以提供所要之化合物84-1。使粗製物質藉純化方法A純化，以提供所要之化合物84-1之TFA鹽(25毫克，44%)，為白色固體。LC-MS： $[M+H]^+$ = 418.4；滯留時間(方法A) 4.84分鐘。

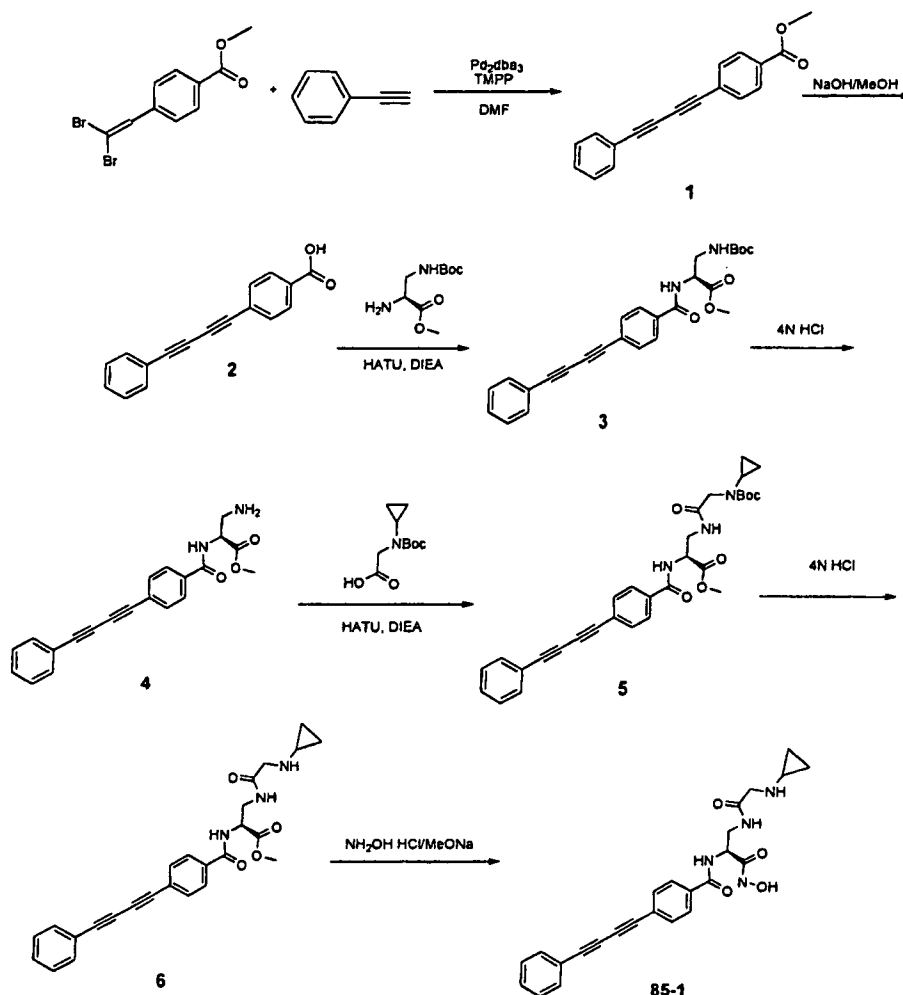
化合物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率(%) ¹	純度(%) ²	$[M+H]$	滯留時間 (分鐘) ²
84-1	0.109	25.3	43.6	95.1	418.4	4.84

¹以偶合反應中所使用羧酸之量為基準。

²使用LC-MS分析方法A。

實例85

N-[(S)-2-(2-環丙胺基-乙醯胺基)-1-羥基胺甲醯基-乙基]-4-(4-苯基-丁-1,3-二炔基)-苯甲醯胺(85-1)之合成



4-(4-苯基-丁-1,3-二炔基)-苯甲酸甲酯(1)之合成

按方法1-B中所述，使用苯乙炔(760毫克，7.44毫莫耳)與4-(2,2-二溴基乙烯基)苯甲酸甲酯(1.70克，5.31毫莫耳)製成，以提供所要之化合物1 (1.14克，82%)，為灰白色固體。

4-(4-苯基-丁-1,3-二炔基)-苯甲酸(2)之合成

按方法2-A中所述，使用化合物1 (1.14克，4.37毫莫耳)製成，以提供所要之化合物2 (995毫克，92%)，為白色固體。

(S)-3-第三-丁氧羰基胺基-2-[4-(4-苯基-丁-1,3-二炔基)-苯甲醯胺基]-丙酸甲酯(3)之合成

按方法3-A中所述，使用化合物**2** (100毫克，0.40毫莫耳)與(2S)(Boc)Dap·HCl (111毫克，0.42毫莫耳)製成，以提供所要之化合物**3** (127毫克，70%)，為白色固體。LC-MS： $[M+H]^+ = 447.3$ ；滯留時間(方法A) 6.87分鐘。

(S)-3-胺基-2-[4-(4-苯基-丁-1,3-二炔基)-苯甲醯胺基]-丙酸甲酯(4)之合成

按方法4-A中所述，使用化合物**3** (127毫克，0.28毫莫耳)製成，以提供所要之化合物**4** (100毫克，95%)。LC-MS： $[M+H]^+ = 347.4$ ；滯留時間(方法A) 4.82分鐘。

(S)-3-[2-(第三-丁氧羰基-環丙基-胺基)-乙醯胺基]-2-[4-(4-苯基-丁-1,3-二炔基)-苯甲醯胺基]-丙酸甲酯(5)之合成

按方法3-A中所述，使用化合物**4** (100毫克，0.40毫莫耳)與N-環丙基-N-Boc-甘胺酸·HCl (111毫克，0.42毫莫耳)製成，以提供所要之化合物**5** (127毫克，70%)。LC-MS：滯留時間(方法A) 5.34分鐘。

(S)-3-(2-環丙基胺基-乙醯胺基)-2-[4-(4-苯基-丁-1,3-二炔基)-苯甲醯胺基]-丙酸甲酯(6)之合成

按方法4-A中所述，使用化合物**5** (127毫克，0.23毫莫耳)製成，以提供所要之化合物**6**。LC-MS： $[M+H]^+ = 444.5$ ；滯留時間(方法A) 4.99分鐘。

N-[(S)-2-(2-環丙基胺基-乙醯胺基)-1-羥基胺甲醯基-乙基]-4-(4-苯基-丁-1,3-二炔基)-苯甲醯胺(85-1)之合成

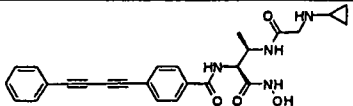
按方法5-B中所述，使用化合物**6** (235毫克，0.40毫莫耳)製成，以提供所要之化合物**85-1**。使粗製物質藉純化方法A純化，以提供所要之化合物**85-1**之TFA鹽(16毫克，7%產率)，為白色固體。LC-MS： $[M+H]^+ = 445.1$ ；滯留時間(方法A) 6.75分鐘。

化合物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率(%) ¹	純度(%) ²	[M+H]	滯留時間 (分鐘) ²
85-1	0.4	15.5	6.9	98.4	445.1	6.75

¹以偶合反應中所使用羧酸之量為基準。

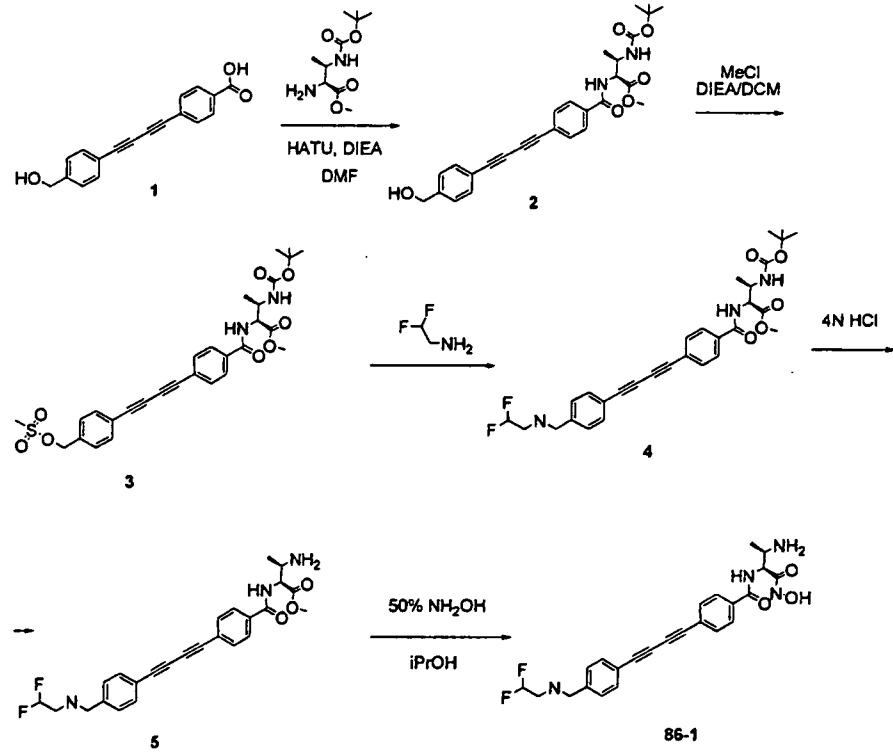
²使用LC-MS分析方法A。

下列化合物係按上述，使用適當胺基酸及去除保護而合成。

化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留時間 (分鐘)	HPLC- MS 方法
85-2		459.1	6.84	A

實例86

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-(4-{4-[(2,2-二氟-乙胺基)-甲基]-苯基}-丁-1,3-二炔基)-苯甲醯胺(86-1)之合成



(2S,3R)-3-第三-丁氧羰基胺基-2-{4-[4-(4-羥甲基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲醯胺基}-丁酸甲酯(2)之合成

按方法3-A中所述，使用化合物1 (390毫克，1.4毫莫耳)與

(S)-Boc-Me-Dap-OMe·HCl (403毫克, 1.5毫莫耳)製成, 以提供所要之化合物**2** (660毫克, 96%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 491.2$; 滯留時間(方法A) 5.98分鐘。

(2S,3R)-3-第三-丁氧羰基胺基-2-[4-(4-{4-[(2,2-二氟-乙胺基)-甲基]-己基}-丁-1,3-二炔基)-苯甲醯胺基]-丁酸甲酯(4)之合成

於化合物**2** (660毫克, 1.35毫莫耳)與TEA (0.42毫升, 3.0毫莫耳)在CH₂Cl₂(6毫升)中之溶液內, 在0℃下添加氯化甲烷磺醯(113毫克, 1.45毫莫耳)。然後, 使溶液溫熱至環境溫度, 並攪拌1小時。於此含有化合物**3**之溶液中, 逐滴添加2,2-二氟乙胺(273毫克, 3.37毫莫耳), 並在50℃下攪拌過夜。在真空中移除所有揮發性物質, 且將粗製物質以EtOAc (100毫升)稀釋, 並以水(2 x 40毫升)、鹽水(1 x 40毫升)洗滌, 脫水乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 及在真空中濃縮, 以提供所要之化合物**4**。LC-MS: $[M+H]^+ = 554.5$; 滯留時間(方法A) 4.81分鐘。

(2S,3R)-3-胺基-2-[4-(4-{4-[(2,2-二氟-乙胺基)-甲基]-苯基}-丁-1,3-二炔基)-苯甲醯胺基]-丁酸甲酯(5)之合成

按方法4-A中所述, 使用化合物**4** (374毫克, 0.68毫莫耳)製成, 以提供所要之化合物**5**。LC-MS: $[M+H]^+ = 454.8$; 滯留時間(方法A) 3.07分鐘。

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-(4-{4-[(2,2-二氟-乙胺基)-甲基]-苯基}-丁-1,3-二炔基)-苯甲醯胺(86-1)之合成

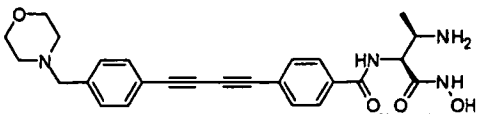
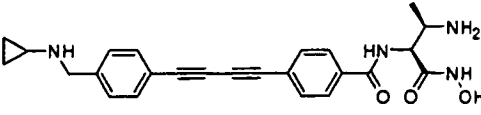
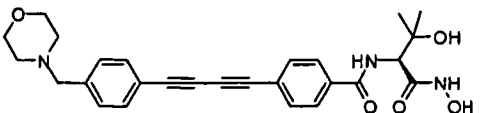
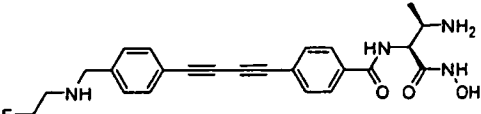
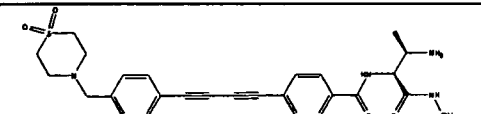
按方法5-A中所述, 使用化合物**5** (355毫克, 0.675毫莫耳)製成, 以提供所要之化合物**86-1**。使粗製物質藉純化方法A純化, 以提供所要之化合物**86-1**之TFA鹽(76毫克, 16%), 為白色固體。LC-MS: $[M+H]^+ = 455.8$; 滯留時間(方法A) 3.79分鐘。

化合物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率(%) ¹	純度(%) ²	[M+H]	滯留時間 (分鐘) ²
86-1	0.7	75.7	18	98.6	455.8	3.79

¹以偶合反應中所使用羧酸之量為基準。

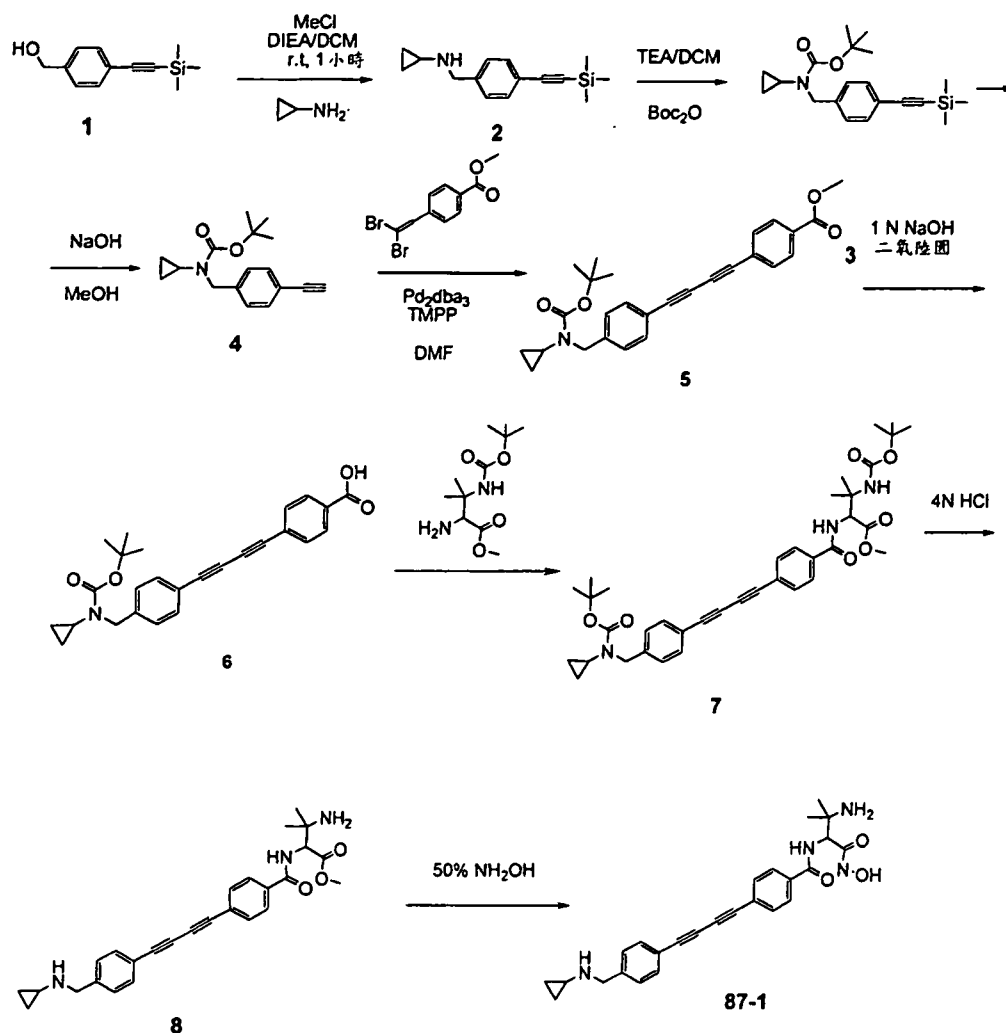
²使用LC-MS分析方法A。

各下列化合物係按上述，使用適當胺與胺基酸合成。

化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留 時間 (分鐘)	HPLC- MS 方法
86-2		3.71	461.1	A
86-3		4.01	431.5	A
86-4		3.38	475.9	A
86-5		3.75	437.1	A
86-6		4.22	509.1	A
86-7		4.42	523.5	A

實例87

N-(2-胺基-1-羥基胺甲醯基-2-甲基-丙基)-4-[4-(4-環丙胺基甲基-
苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲醯胺(87-1)之合成



環丙基-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苄基)-胺(2)之合成

於化合物1 (10克, 48.9毫莫耳)與DIEA (16毫升, 96.5毫莫耳)在CH₂Cl₂(25毫升)中之溶液內, 在0℃下逐滴添加氯化甲烷磺醯(4.56毫升, 58.7毫莫耳)。使溶液溫熱至環境溫度, 並攪拌1小時。逐滴添加環丙基胺(25.69克, 450毫莫耳), 並將所形成之溶液於環境溫度下攪拌過夜。使溶液在真空中濃縮, 及將粗製物質以EtOAc (200毫升)稀釋, 以水(2 x 70毫升)、鹽水(1 x 100毫升)洗滌, 且脫水乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 及在真空中濃縮。使粗製物質藉正相層析純化(120克SiO₂, CHCl₃/MeOH), 以提供所要之化合物2 (3.6克, 30%), 為褐色液體。LC-MS: [M+H]⁺ = 244.2; 滯留時間(方法A) 4.86分鐘。

環丙基-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苄基)-胺甲基酸第三-丁酯(3)之合成

於化合物2 (3.6克, 14.8毫莫耳)與Et₃N (4.17毫升, 30毫莫耳)在

CH₂Cl₂(15毫升)中之溶液內，添加Boc₂O (3.55克，16.26毫莫耳)，並將所形成之混合物於環境溫度下攪拌2小時。使溶液在真空中濃縮，且將粗製物質以EtOAc (150毫升)稀釋，以水(2 x 70毫升)、鹽水(1 x 80毫升)洗滌，並脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及在真空中濃縮，以提供所要之化合物**3** (4.32克)，為褐色油。LC-MS: [M+H]⁺=未觀察到；滯留時間(方法A) 8.31分鐘。

環丙基-(4-乙炔基-苄基)-胺甲基酸第三-丁酯(4)之合成

於NaOH (0.20克，5.0毫莫耳)在MeOH (75毫升)中之溶液內，添加化合物**3** (4.32克，12.6毫莫耳)，並將所形成之混合物於環境溫度下攪拌1小時。使溶液在真空中濃縮。且將粗製物質以EtOAc (120毫升)稀釋，以水(2 x 30毫升)、鹽水(1 x 50毫升)洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物質藉正相急驟式層析純化(40克 SiO₂，/EtOAc/己烷)，以提供所要之化合物**4** (1.58克，47%)，為白色固體。LC-MS: [M+H]⁺=未觀察到；滯留時間(方法A) 6.38分鐘。

4-(4-{4-[(第三-丁氧羰基-環丙基-胺基)-甲基]-苄基}-丁-1,3-二炔基)-苯甲酸甲酯(5)之合成

按方法1-B中所述，使用**4** (1.07克，3.94毫莫耳)與4-(2,2-二溴基乙炔基)苯甲酸甲酯(1.38克，4.33毫莫耳)製成，以提供所要之化合物**5** (615毫克，36%)，為白色固體。LC-MS: [M+H]⁺= 430.4；滯留時間(方法A) 8.73分鐘。

4-(4-{4-[(第三-丁氧羰基-環丙基-胺基)-甲基]-苄基}-丁-1,3-二炔基)-苯甲酸(6)之合成

按方法2-A中所述，使用化合物**5** (615毫克，1.4毫莫耳)製成，以提供所要之化合物**6** (509毫克，88%)，為白色固體。LC-MS: [M+H]⁺= 416.5；滯留時間(方法A) 7.44分鐘。

3-第三-丁氧羰基胺基-2-[4-(4-{4-[(第三-丁氧羰基-環丙基-胺基)-甲

基]-苯基}-丁-1,3-二炔基)-苯甲醯胺基]-3-甲基-丁酸甲酯(7)之合成

按方法3-A中所述，使用化合物6 (400毫克，0.96毫莫耳)與(2S)-3-二甲基Dap-(OMe) (249毫克，1.01毫莫耳)製成，以提供所要之化合物6 (585毫克，96%)，為白色固體。LC-MS： $[M+H]^+ = 644.5$ ；滯留時間(方法A) 8.47分鐘。

3-胺基-2-{4-[4-(4-環丙基胺基甲基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲醯胺基}-3-甲基-丁酸甲酯(8)之合成

按方法4-A中所述，使用化合物7 (585毫克，0.91毫莫耳)製成，以提供所要之化合物8 (407毫克)。LC-MS： $[M+H]^+ = 444.5$ ；滯留時間(方法A) 3.42分鐘。

N-(2-胺基-1-羥基胺甲醯基-2-甲基-丙基)-4-[4-(4-環丙基胺基甲基-苯基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲醯胺(87-1)之合成

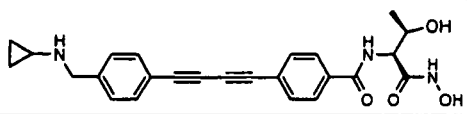
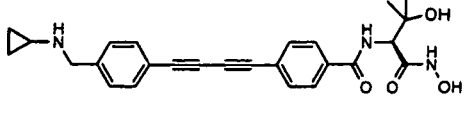
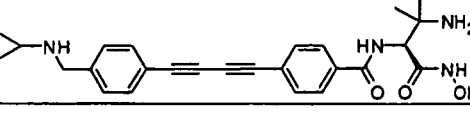
按方法5-A中所述，使用化合物8 (407毫克，0.91毫莫耳)製成，以提供粗製化合物87-1。使粗產物藉由純化方法A純化，以提供所要之化合物87-1之TFA鹽(266毫克，18%)，為白色固體。LC-MS： $[M+H]^+ = 445.5$ ；滯留時間(方法A) 3.10分鐘。

化合物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率(%) ¹	純度(%) ²	[M+H]	滯留時間 (分鐘) ²
87-1	0.96	266	53.3	99.6	445.1	3.10

¹以偶合反應中所使用羧酸之量為基準。

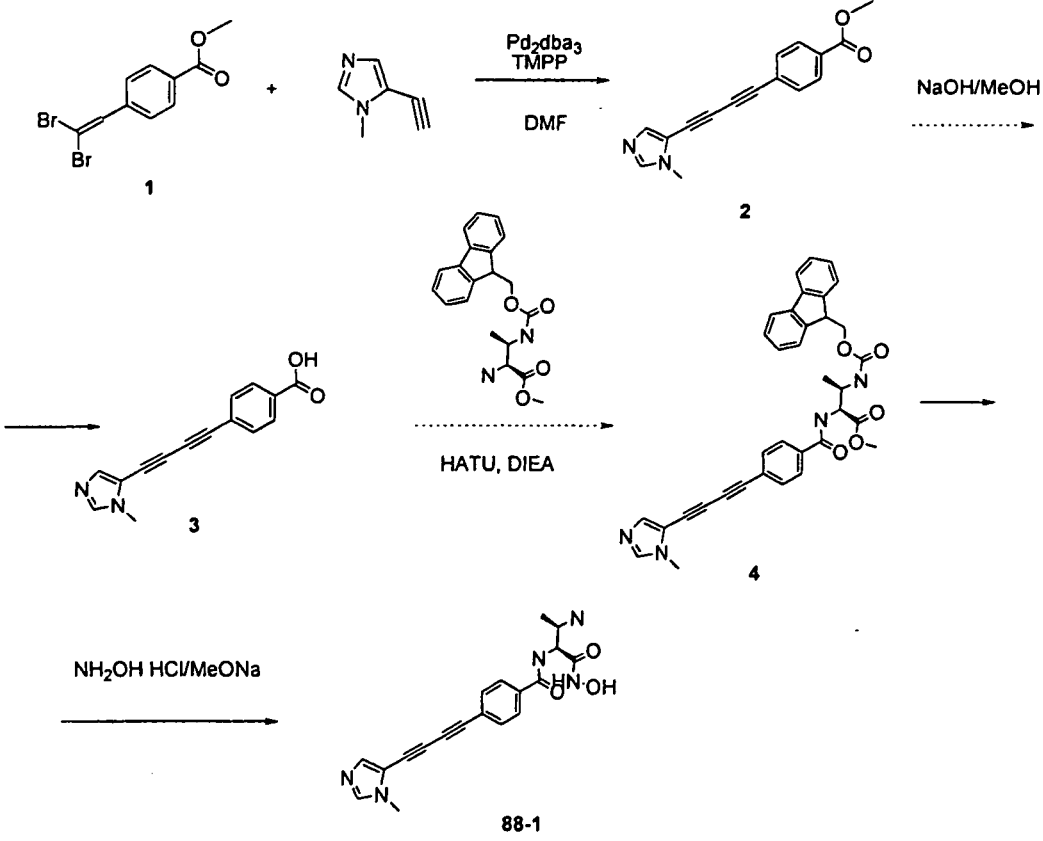
²使用LC-MS分析方法A。

各下列化合物係按上述，使用適當胺基酸合成。

化合物 #	結構	[MH ⁺] (m/z)	滯留 時間 (分鐘)	HPLC- Ms 方法
87-2		432.3	4.64	A
87-3		446.3	4.90	A
87-4		4.07	445.5	A

實例88

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[4-(3-甲基-3H-咪唑
-4-基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲醯胺(88-1)之合成



4-[4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲酸甲酯(2)之合成

按方法1-B中所述，使用5-乙炔基-1-甲基-1H-咪唑(220毫克，2.10

毫莫耳)與4-(2,2-二溴基乙烯基)苯甲酸甲酯(700毫克，2.18毫莫耳)製成，並藉純化方法B純化，以提供所要之化合物2之TFA鹽(482毫克，59%)，為黃色固體。LC-MS： $[M+H]^+=265.1$ ；滯留時間(方法A) 3.97分鐘。

4-[4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲酸(3)之合成

按方法2-A (關於吡啶基衍生物之方法2-B)中所述，使用化合物2 (482毫克，1.83毫莫耳)製成，以提供所要之化合物3 (334毫克，73%)，為灰白色固體。LC-MS： $[M+H]^+=250.9$ ；滯留時間(方法A) 3.13分鐘。
(2S,3R)-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-2-{4-[4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲醯胺基}-丁酸甲酯(4)之合成

按方法3-A中所述，使用化合物3 (100毫克，0.40毫莫耳)與(2S,3R)Fmoc-3-Me-Dap(OMe) HCl (164毫克，0.67毫莫耳)製成，以提供所要之化合物4 (235毫克)。LC-MS： $[M+H]^+=586.7$ ；滯留時間(方法A) 5.21分鐘。

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-丁-1,3-二炔基]-苯甲醯胺(88-1)之合成

試劑	MW, d	當量	毫莫耳	毫克，毫升
化合物4	586.65	1.0	0.4	235毫克
NH ₂ OH x HCl	69.49	6.14	1.72	120毫克
25% MeONa在MeOH中				0.5毫升
THF				1毫升
MeOH				2.5毫升

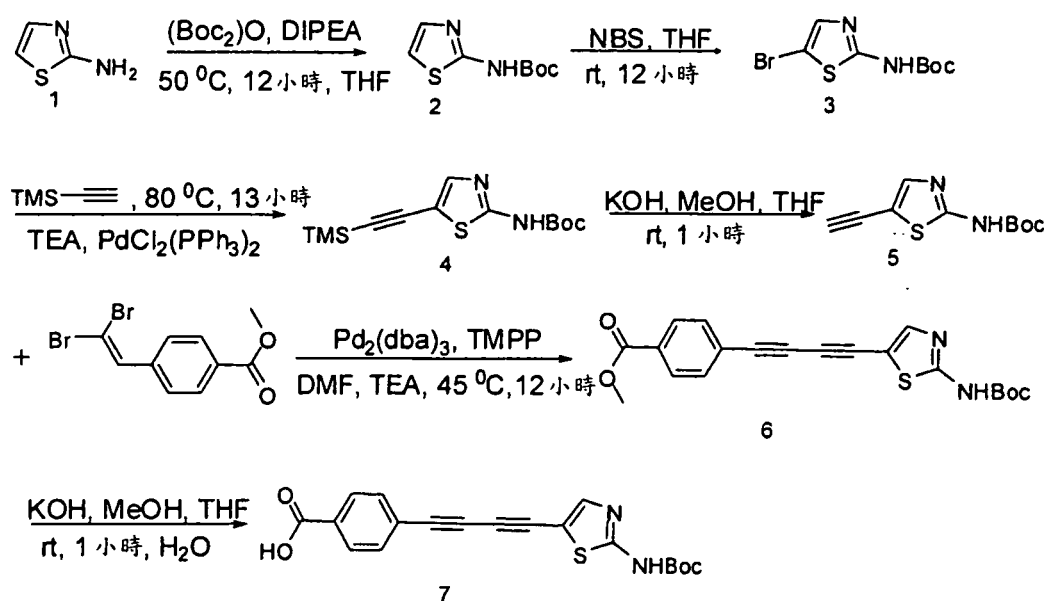
化合物88-1係使用關於異羥胺酸酯形成之一般方法製成。試樣之確認係藉HPLC-MS顯示主要產物吸收峰(滯留時間(方法A) 2.03分鐘， $MH^+=366.2$)。使粗產物藉預備之規模逆相HPLC純化(Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å，30 x 100毫米，流率：20毫升/分鐘，流動相

A: 0.1% TFA/水, 流動相B: 0.1% TFA/ACN, 梯度溶離15% B至40% B, 歷經60分鐘, MS偵測)。將含有所要產物之溶離份合併, 且凍乾, 以提供標的化合物**88-1**之三氟醋酸鹽(112.4毫克, 47.3%產率), 為白色固體。LC-MS: RT (方法A) 2.13分鐘; [M+H] 366.3 ($C_{19}H_{19}N_5O_3+H$, 需要366.4)。

化合物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率 (%) ¹	純度 (%) ²	[M+H]	滯留 時間(分鐘) ²
88-1	0.4	112.4	47.3	98.8	366.3	2.13

¹以偶合反應中所使用羧酸之量為基準。

²使用LC-MS分析方法A。



噻唑-2-基胺基甲酸第三-丁酯2

將噻唑-2-胺(10.0克, 0.10莫耳, 1.0當量)、 $(Boc)_2O$ (26.2克, 0.12莫耳, 1.2當量)及DIPEA (25.8克, 0.20莫耳, 2.0當量)在THF (150毫升)中之溶液, 於50°C下攪拌12小時。使反應混合物在真空中濃縮, 並添加EtOAc (300毫升)。然後, 將有機層藉由水(250毫升x 2)與鹽水(250

毫升x 2)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，在真空中濃縮，獲得標的產物(6.3克，31.5%)。[M+1]：201.1

5-溴基噻唑-2-基胺基甲酸第三-丁酯3

將NBS (6.2克，34.6毫莫耳，1.1當量)與噻唑-2-基胺基甲酸第三-丁酯(6.3克，31.5毫莫耳，1.0當量)在THF (100毫升)中之懸浮液，於室溫下攪拌12小時。然後過濾反應混合物，並藉管柱層析純化，獲得標的化合物(6.5克，73.9%)

5-((三甲基矽烷基)乙炔基)噻唑-2-基胺基甲酸第三-丁酯4

將5-溴基噻唑-2-基胺基甲酸第三-丁酯(6.5克，23.3毫莫耳，1.0當量)、乙炔基三甲基矽烷(3.4克，34.9毫莫耳，1.5當量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.16克，0.23毫莫耳，0.01當量)、CuI (0.14毫克，0.84毫莫耳，0.03當量)在TEA (50毫升)中之混合物，於80℃及氮氣下攪拌4小時。以EtOAc (500毫升)萃取反應混合物，並將有機物質以水(200毫升x 2)與鹽水(200毫升)洗滌。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及蒸發。使殘留物藉管柱層析純化，獲得標的化合物(1.5克，30%)。

5-乙炔基噻唑-2-基胺基甲酸第三-丁酯5

低於10℃，將5-((三甲基矽烷基)乙炔基)噻唑-2-基胺基甲酸第三-丁酯(1.50克，5.1毫莫耳，1.0當量)在THF (50毫升)中之溶液，以KOH/甲醇(10.2毫莫耳，0.57克/10毫升，2當量)慢慢地處理，然後，使混合物於環境溫度下反應1小時。接著，在真空中濃縮反應混合物。使殘留物溶於EtOAc (100毫升)中。將有機層以水(50毫升x 2)與鹽水(50毫升)洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標題化合物(1.1克，96%)。

4-((2-(第三-丁氧羰基胺基)噻唑-5-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯6

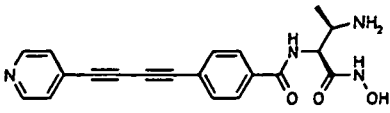
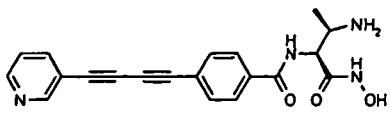
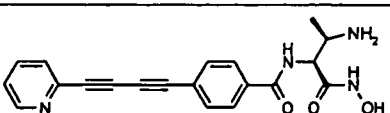
將4-(2,2-二溴基乙烯基)苯甲酸甲酯(1.10克，5.4毫莫耳，1.1當量)、5-乙炔基噻唑-2-基胺基甲酸第三-丁酯(1.70克，4.9毫莫耳，1.0

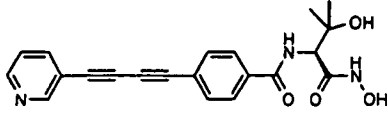
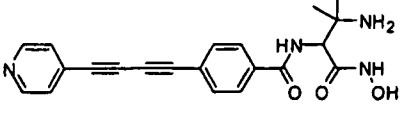
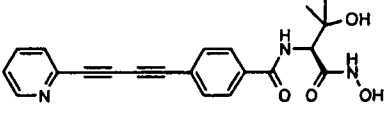
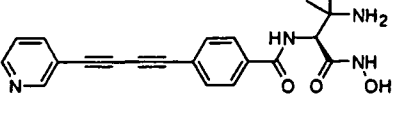
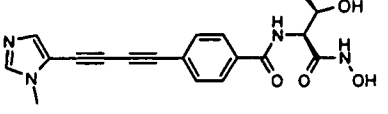
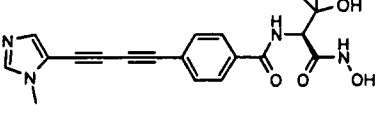
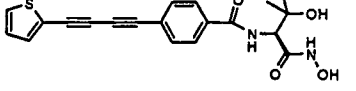
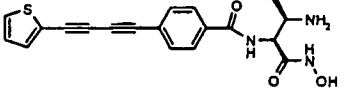
當量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9毫克, 0.01毫莫耳, 0.02當量)、TMPP (14毫克, 0.02毫莫耳, 0.04當量)及TEA (97毫克, 9.8毫莫耳, 2當量)在DMF (20毫升)中之混合物, 於45°C及氮氣下攪拌12小時。以EtOAc (100毫升)萃取反應混合物, 並將有機物質以水(100毫升x 2)與鹽水(50毫升)洗滌。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及蒸發。使殘留物藉管柱層析純化, 獲得標的化合物(0.9克, 46%)。 $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.50 (s, 9H), 3.87 (s, 3H), 7.74 (dd, $J = 2.4 \text{ Hz}, 6.4 \text{ Hz}$), 7.93 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 2.0 \text{ Hz}, 6.0 \text{ Hz}$), 12.09 (s, 1H).

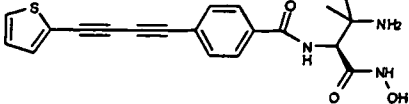
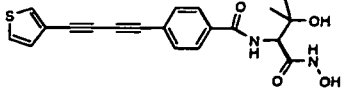
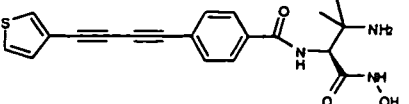
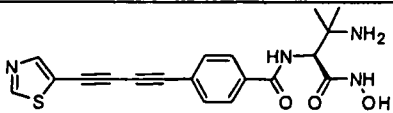
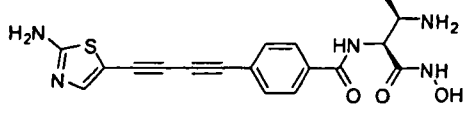
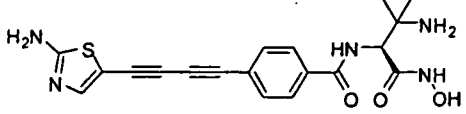
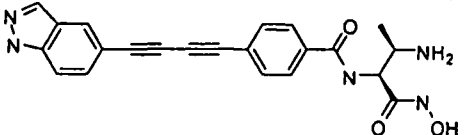
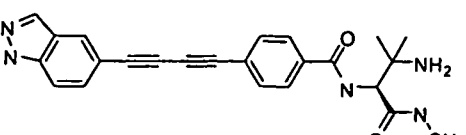
4-((2-(第三-丁氧羰基胺基)噻唑-5-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸7

於4-((2-(第三-丁氧羰基胺基)噻唑-5-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(0.9克, 2.4毫莫耳, 1當量)在THF (10毫升)與MeOH (10毫升)中之溶液內, 添加2M NaOH水溶液(2.0毫升), 並將反應物於室溫下攪拌1小時。於冷卻後, 以10% HCl使反應混合物酸化至pH值為1-2。藉過濾收集所形成之固體, 以水(2 x 10毫升)與冰冷MeOH (10毫升)洗滌。使濾液在真空中乾燥過夜, 獲得最後產物(650毫克, 71%)。[M+1]: 369.0; $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.50 (s, 9H), 7.68 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 7.91 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$)。化合物7為關於化合物88-17與88-18之合成所使用者, 使用適當胺基酸。

各下列化合物係按上述, 使用適當胺基酸及去除保護而合成。

化合物 #	結構	滯留 時間 (分鐘)	MH ⁺ (m/z)	HPLC- MS 方法
88-2		2.67	363.5	A
88-3		3.44	363.5	A
88-4		3.77	363.5	A

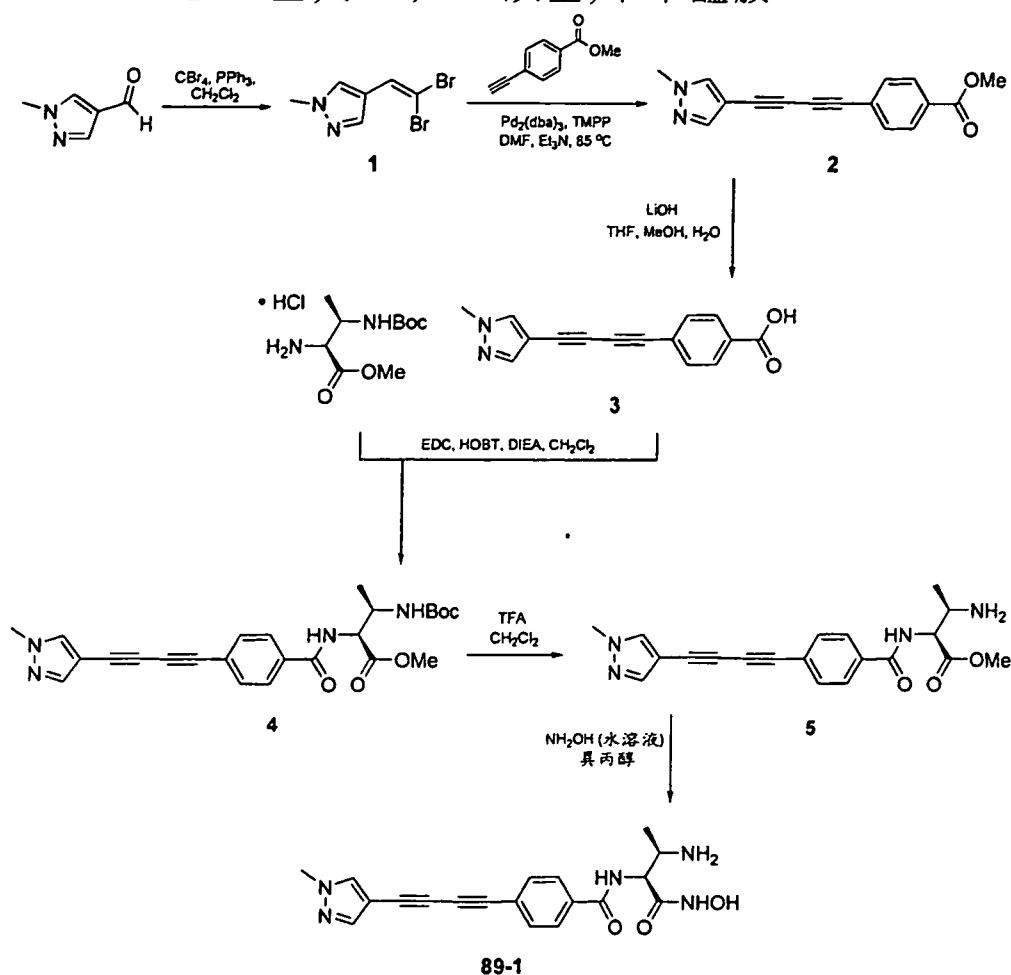
88-5		4.30	378.3	A
88-6		2.36	377.1	A
88-7		3.41	378.3	A
88-8		3.71	377.8	A
88-9		2.84	367.1	A
88-10		3.13	381.1	A
88-11		4.82 ¹	383.3	A
88-12		6.22 ²	367.9	B

88-13		4.36 ²	382.0	B
88-14		4.77	383.2	A
88-15		4.31	382.0	B
88-16		4.95	383.1	A
88-17		3.08	383.9	A
88-18		3.08	383.9	A
88-19			401.4	
88-20			405 exptd	

88-21			366.1 exptd	A
88-22			382 exptd	A
88-23			366.1 exptd	
88-24			382 exptd	

實例89

N-((2S,3R)-3-胺基-1-(羥胺基)-1-酮基丁-2-基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺



4-(2,2-二溴基乙烯基)-1-甲基-1H-吡唑(1)之合成

使1-甲基-1H-吡唑-4-羧甲醛(1.00克, 9.08毫莫耳)與四溴化碳(3.16克, 9.54毫莫耳)溶於CH₂Cl₂(27毫升)中, 並使溶液冷卻至0℃。接著, 於此急冷之溶液中, 以四份添加PPh₃(5.01克, 19.1毫莫耳), 歷經5分鐘。然後, 使溶液溫熱至環境溫度, 歷經18小時。將溶液以己烷(30毫升)稀釋, 並攪拌15分鐘。過濾漿液, 並使濾液在真空中濃縮, 及藉急驟式層析純化(50% /EtOAc/己烷), 提供所要之產物1, 為白色固體(1.72克, 71%)。LC-MS [M+H]⁺ = 266.8 (理論值, C₆H₇Br₂N₂⁺ = 266.9)。

4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(2)之合成

使4-乙炔基苯甲酸甲酯(1.09克, 6.79毫莫耳)與化合物1 (1.72克,

6.47毫莫耳)溶於DMF (65毫升)中，且此溶液係經由使N₂起泡經過10分鐘而脫氧。然後，於此經脫氧之溶液中，添加Et₃N (1.3毫升，9.39毫莫耳)。接著，使N₂再起泡通過5分鐘，然後添加Pd₂(dba)₃(0.060克，0.065毫莫耳)與三(4-甲氧苯基)膦(0.091克，0.259毫莫耳)。接著，將深褐色溶液在80℃下攪拌18小時，然後冷卻至環境溫度。將溶液以EtOAc (100毫升)稀釋，以去離子水(3 x 50毫升)與鹽水(1 x 50毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。使粗製油藉急驟式層析純化(0-50% EtOAc/CH₂Cl₂)，提供所要之產物**2**，為黃色固體(1.03克，60%)。LC-MS [M+H]⁺ = 265.0 (理論值，C₁₆H₁₃N₂O₂⁺ = 265.1)。

4-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸(**3**)之合成

於化合物**2** (1.03克，3.90毫莫耳)在THF (13毫升)、MeOH (13毫升)及水(13毫升)之混合物中之溶液內，以一份添加LiOH單水合物(0.491克，11.7毫莫耳)。將溶液於環境溫度下攪拌18小時。以HCl (1.0N)水溶液與NaHCO₃水溶液(飽和)，將溶液之pH值調整至pH~7.5。然後，將所形成之溶液以EtOAc (3 x 100毫升)萃取，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮，提供所要之產物**3** (0.400克，41%)，為灰白色固體。LC-MS [M+H]⁺ = 251.0 (理論值，C₁₅H₁₁N₂O₂⁺ = 251.1)。

(2S,3R)-3-(第三-丁氧羰基胺基)-2-(4-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)丁酸甲酯(**4**)之合成

將化合物**3** (0.400克，1.60毫莫耳)、(2S,3R)-3-(Boc)-2-胺基丁酸甲酯HCl (0.473克，1.76毫莫耳)、EDC (0.613克，3.20毫莫耳)及HOBt (0.432克，3.20毫莫耳)在無水CH₂Cl₂(16毫升)中配成漿液。於此漿液中，以一份添加N,N-二異丙基乙胺(1.04毫升，6.40毫莫耳)。然後，將溶液於環境溫度下攪拌18小時。接著，在真空中濃縮溶液，並使粗製固體藉急驟式層析純化(0-50% EtOAc/CH₂Cl₂)，提供所要之產物**4** (0.785克，81%)，為灰白色固體。¹H NMR (DMSO)δ8.43 (d, J = 8.4, 1H),

8.22 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.9$, 2H) 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 7.3$, 2H) 7.00 (d, $J = 9.7$, 1H), 4.62 (dd, $J = 4.2, 8.2$, 1H) 4.22-4.27 (m, 1H) 3.86 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.11 (d, $J = 7.0$, 3H).

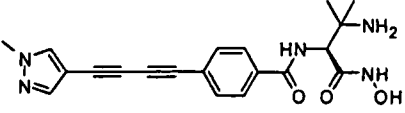
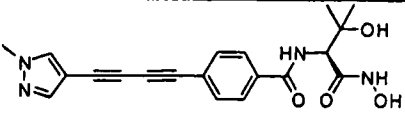
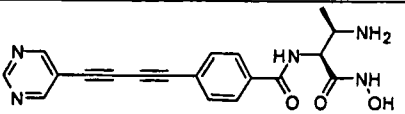
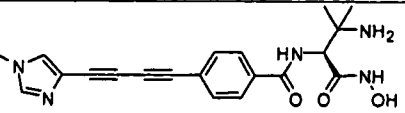
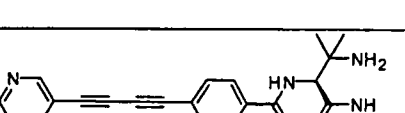
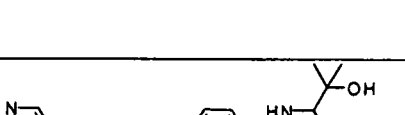
(2S,3R)-3-胺基-2-(4-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)丁酸甲酯(5)之合成

於化合物**4** (0.286克, 0.616毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (10毫升)中之溶液內, 慢慢地添加TFA (2毫升)。將溶液於環境溫度下攪拌1小時, 然後在真空中濃縮。接著, 使濃稠油與 CH_2Cl_2 共沸(3x), 以提供所要之產物**5**之TFA鹽(0.284克, 100%), 為灰白色固體。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 365.1$ (理論值, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3^+ = 365.2$)。

N-((2S,3R)-3-胺基-1-(羥胺基)-1-酮基丁-2-基)-4-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(89-1)之合成

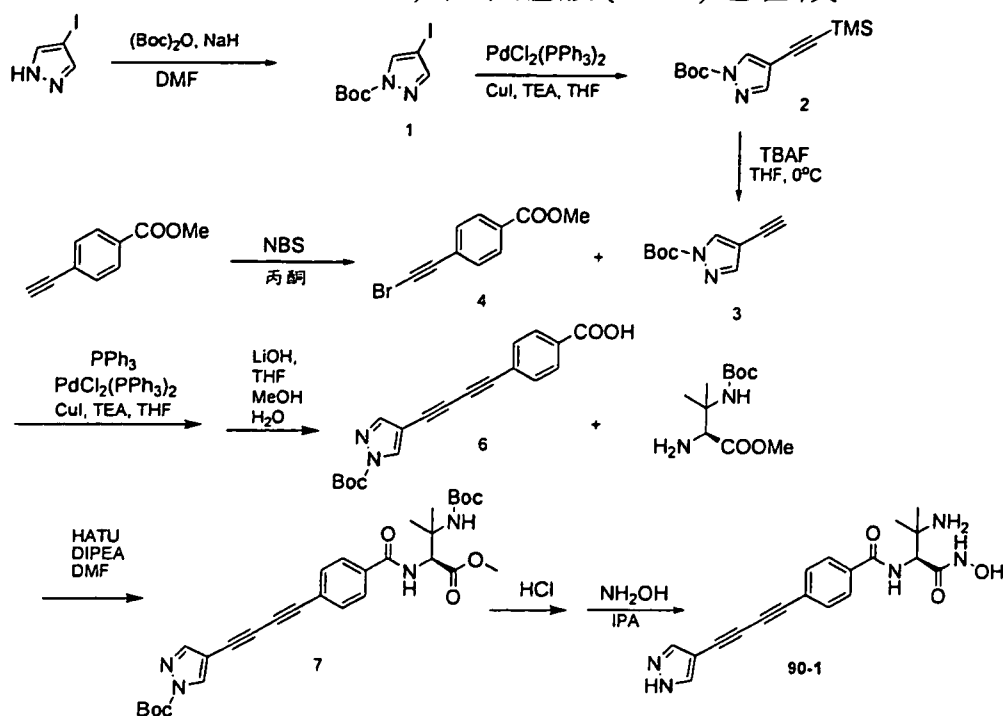
使**5**之TFA鹽(0.284克, 0.616毫莫耳)溶於異丙醇(6毫升)中, 並於環境溫度下以一份添加羥胺溶液(0.81毫升, 12.3毫莫耳), 且將溶液於環境溫度下攪拌18小時。在真空中移除揮發性物質, 及使所形成之粗製物質藉逆相HPLC純化(5-30% MeCN/ H_2O , 具有0.1% TFA), 然後凍乾至乾涸, 提供所要之產物(**89-1**) (0.090克, 40%), 為白色固體; LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 366.1$ (理論值, $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3^+ = 366.2$)。

各下列化合物係按上述合成。

化合物 #	結構	滯留時間 (分鐘)	MH ⁺ (m/z)	HPLC-MS 方法
89-2		4.71	380.3	A
89-3		5.43	381.1	A
89-4		3.99	364.3	A
89-5		2.46	380.3	A
89-6		4.26	378.3	A
89-7		4.96	379.1	A

實例90

(S)-4-((1H-吡唑-4-基)丁-1,3-二炔基)-N-(3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基)苯甲醯胺(90-1)之合成



4-碘基-1H-吡唑-1-羧酸第三-丁酯(1)之合成

於0℃下，將NaH (247毫克，6.18毫莫耳)添加至4-碘基-1H-吡唑(1.0克，5.15毫莫耳)之DMF (50毫升)溶液中。在30分鐘內，將反應物在0℃下攪拌。於0℃下，將(Boc)₂O (1.68克，7.76毫莫耳)添加至反應物中。使反應物溫熱至室溫，並攪拌過夜。添加H₂O (200毫升)以使反應淬滅。以EtOAc (3 x 200毫升)萃取混合物。將合併之EtOAc萃液以H₂O (2 x 200毫升)、鹽水(200毫升)洗滌，且以Na₂SO₄脫水乾燥，使粗產物以ISCO正相管柱純化(0-20% EtOAc/DCM)。獲得化合物20 (1.3克)，產率為86%。

4-((三甲基矽烷基)乙炔基)-1H-吡唑-1-羧酸第三-丁酯(2)之合成

THF係經由使N₂氣體通過30分鐘而脫氣。將TEA (6.0毫升，11.5毫莫耳)添加至化合物1 (1.69克，5.75毫莫耳)、三甲基矽烷基乙炔 (845毫克，8.63毫莫耳)、PdCl₂(PPh₃)₂ (404毫克，0.575毫莫耳)及CuI (109

毫克，0.575毫莫耳)之THF溶液(20毫升)中。將反應物攪拌過夜。以EtOAc稀釋反應物，並經過矽藻土過濾。將有機溶液以H₂O、鹽水洗滌，且以Na₂SO₄脫水乾燥。使粗產物以ISCO正相管柱純化(0-2% EtOAc/DCM)。

獲得化合物21 (1.02克，67.2%)。

4-乙炔基-1H-吡唑-1-羧酸第三-丁酯(3)之合成

於0℃下，將TBAF (5.2毫升，1.0M，在THF中)添加至化合物2 (1.02克，3.46毫莫耳)之THF溶液(10毫升)中。將反應物在0℃下攪拌10分鐘。移除THF，並使殘留物溶於EtOAc中。將EtOAc溶液以H₂O、鹽水洗滌，且以Na₂SO₂脫水乾燥。使粗製產物以ISCO正相管柱純化(0-30% EtOAc/己烷)。獲得化合物3 (362.3毫克，54.5%)。

4-(溴基乙炔基)苯甲酸甲酯(4)之合成

將NBS (13.4克，75毫莫耳)添加至4-乙炔基-苯甲酸甲酯(8克，50毫莫耳)與CF₃COOAg (850毫克，5毫莫耳)之丙酮溶液(250毫升)中。將反應物在室溫下攪拌2小時。將反應物倒入冰水(500毫升)中，並攪拌30分鐘。於分離後，以EtOAc (300毫升x 3)萃取H₂O層。將合併之EtOAc層以H₂O (2 x 200毫升)與鹽水(200毫升)洗滌，並以Na₂SO₄脫水乾燥。使粗產物以ISCO正相管柱純化(0-50% EtOAc/己烷)。獲得化合物27 (12.0克，100%)。

4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(5)之合成

THF係經由使N₂氣體通過30分鐘而脫氣。將TEA添加至化合物3 (362毫克，1.89毫莫耳)、化合物4 (666毫克，2.27毫莫耳)、PdCl₂(PPh₂)₂ (133毫克，0.189毫莫耳)、PPh₃ (25毫克，0.095毫莫耳)及CuI (36毫克，0.189毫莫耳)之THF溶液(10毫升)中。

將反應物於室溫下攪拌30分鐘，接著添加CuI。將反應物加熱至45℃過夜。以EtOAc稀釋反應物，並經過矽藻土過濾。將有機溶液以H₂O、鹽

水洗滌，且以Na₂SO₄脫水乾燥。使粗產物以ISCO正相管柱純化(0-50% EtOAc/己烷)。獲得化合物28 (150毫克，19.7%)。

4-((1-(第三-丁氧羰基)-1H-吡唑-4-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸(6)之合成

化合物6 (120毫克，94%)係使用關於鹼水解之一般方法製成，使用於下一步驟，無需進一步純化。

3-(第三-丁氧羰基胺基)-2-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-甲基丁酸甲酯(7)之合成

使用關於HATU偶合之一般方法，使化合物7 (100毫克，48%)偶合至BocDAP-OMe，使用於下一步驟無需純化。

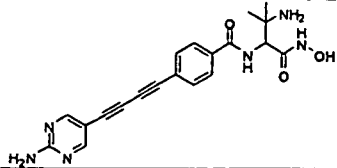
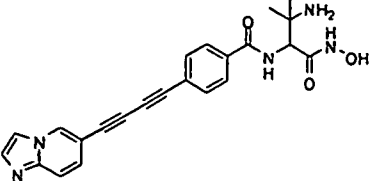
(S)-2-(4-((1H-吡唑-4-基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-3-胺基-3-甲基丁酸甲酯(8)之合成

化合物8係使用關於Boc去除保護之一般方法製成，並使用於下一步驟無需純化。化合物8 (65毫克，100%)

(S)-4-((1H-吡唑-4-基)丁-1,3-二炔基)-N-(3-胺基-1-(羥胺基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基)苯甲醯胺(90-1)之合成

標的產物(33毫克，50%，m+z = 366.66)係藉由按照關於異脛肪酸酯方法(羥基醯胺形成，水溶液)之一般方法3-A製成。

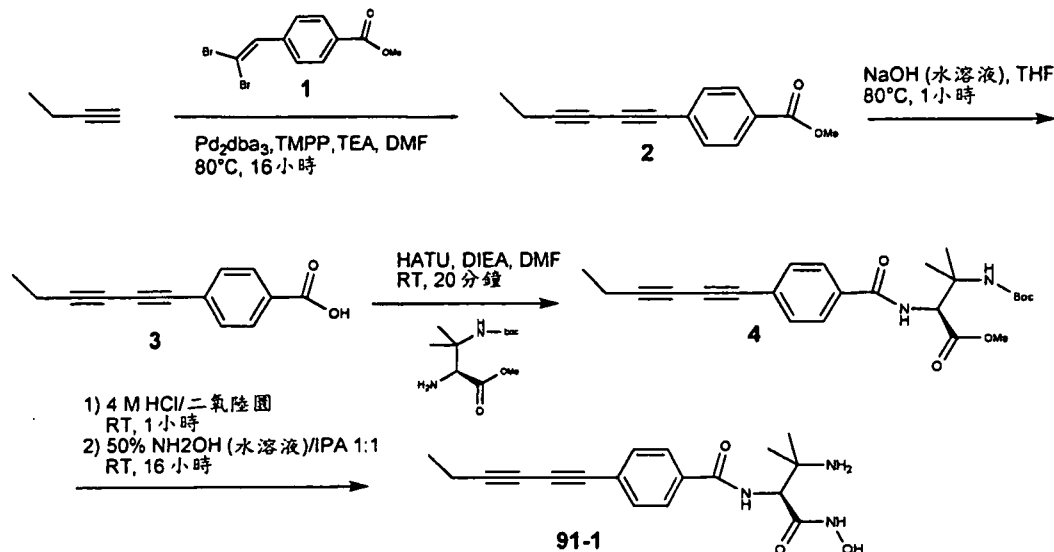
下列化合物係利用上述程序，使用相應之酸與胺合成。

化合物 #	結構	滯留 時間 (分鐘)	MH ⁺ (m/z)	HPLC- MS 方法
90-2			393.7	A
90-3			416.6	A

實例91

N-((S)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-2-甲基-丙基)-4-己-1,3-二炔基-苯

甲醯胺(91-1)



4-己-1,3-二炔基-苯甲酸甲酯(2)之合成

在氮大氣下，於4-(2,2-二溴-乙炔基)-苯甲酸甲酯(1) (1.5克，4.69毫莫耳)、Pd₂dba₃(45毫克，1毫莫耳%)、TMPP (60毫克，4毫莫耳%)及TEA (1.94毫升，14.1毫莫耳)在DMF (15毫升)中，已於乾冰/乙腈溶液中冷卻之溶液內，經由於-78℃冷指上凝結，引進1-丁炔(0.75毫升，9.4毫莫耳)。將反應容器密封，並在80℃下加熱16小時。將反應混合物以水(200毫升)稀釋，並以EtOAc (3 x 80毫升)萃取。將合併之有機層以水(100毫升)與鹽水(80毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得膠黏性褐色固體。使粗產物於裝有Luknova急驟式管柱(40克矽膠，40-60微米平均粒子大小，60Å孔隙大小)之CombiFlash®Companion™單元上，藉正相急驟式層析純化；流率：40毫升/分鐘；流動相A：己烷；流動相B：EtOAc；梯度溶離0% B至30% B，歷經70分鐘。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮，而得標的化合物2 (1.093毫克，110%)，為稍微膠黏性淡褐色固體。LC-MS：RT (方法A) 6.67分鐘；化合物並非顯著地可離子化。¹H NMR

(250 MHz, CDCl₃) δ1.15 (3H, t), 2.35 (2H, q), 3.9 (3H, s), 7.6 (2H, d), 8.0 (2H, d).

4-己-1,3-二炔基-苯甲酸(3)之合成

於化合物2 (4.69毫莫耳)中，添加THF (8毫升)與3M NaOH (水溶液) (12毫升，36毫莫耳)。將反應混合物在80℃下加熱1小時。以水(150毫升)稀釋反應混合物，在冰/水浴中冷卻，

以10% H₃PO₄(水溶液)酸化至pH 3，及過濾。將固體以水(3 x 50毫升)洗滌，並藉由凍乾而乾燥，獲得標的化合物3 (766.9毫克，83.4%，得自1)，為灰白色固體。LC-MS：RT (方法A) 5.38分鐘；化合物並非顯著地可離子化。

(S)-3-第三-丁氧羰基胺基-2-(4-己-1,3-二炔基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁酸甲酯(4)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物3	198.22	1.0	96.1毫克	0.485
對掌性二甲基DAP	246.31	1.1	133毫克	0.540
HATU	380.2	1.2	224毫克	0.589
DIEA	129.25	3.0	0.256毫升	1.47
DMF		4毫升		

化合物4 (231.6毫克，112%)係使用關於HATU偶合之一般方法製成，為膠黏性琥珀色固體，並使用於下一步驟無需純化。LC-MS：RT (方法A) 6.90分鐘；[M+H] 427.1 (C₂₄H₃₀N₂O₅+H，需要427.53)。

N-((S)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-2-甲基-丙基)-4-己-1,3-二炔基-苯甲醯胺(91-1)之合成

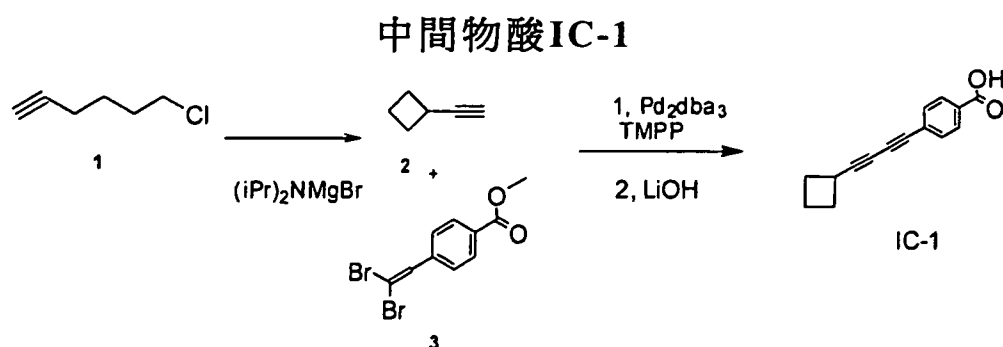
於化合物4 (~0.485毫莫耳)中，添加4M HCl/二氧陸園(4毫升)，並將混合物於環境溫度下攪拌1小時。於真空中移除揮發性物質，獲得膠黏性琥珀色固體。LC-MS：RT (方法A) 4.31分鐘；[M+H] 327.1

($C_{19}H_{22}N_2O_3 + H$, 需要327.41)。將異丙醇(4毫升)添加至固體中，並使混合物在冰/水浴中冷卻5分鐘。將 NH_2OH (50%，水溶液) (4毫升)添加至混合物中，最初2毫升以逐滴方式，將反應混合物於冰浴中攪拌5分鐘，然後，將其在環境溫度下攪拌16小時。使溶劑體積在氮氣流下減少大約一半，並添加水(10毫升)。將此懸浮液充分攪拌(振動混和器與音振)，離心，及拋棄上層清液。將水(10毫升)添加至固體中，並將此懸浮液充分攪拌，離心，及拋棄上層清液。使潮濕固體藉由凍乾而乾燥，獲得粗產物(127毫克，80.3%粗產率，得自3)，為灰白色固體。使粗產物藉預備之規模逆相HPLC純化(Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å，30 x 100毫米，流率：20毫升/分鐘，流動相A：0.1% TFA/水，流動相B：0.1% TFA/ACN，梯度溶離15% B至40% B，歷經60分鐘，MS偵測)。將含有所要產物之溶離份合併，且凍乾，以提供標的化合物**91-1**之三氟醋酸鹽(64.8毫克，30.3%產率，得自3，37.8%回收率，得自粗產物)，為白色固體。LC-MS：RT (方法A) 3.77分鐘；[M+H] 328.3 ($C_{18}H_{21}N_3O_3 + H$, 需要328.40)。

化合物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率(%) ¹	純度(%) ²	[M+H]	滯留時間 (分鐘) ²
91-1	0.485	64.8	30.3	98.5	328.3	3.77

¹以偶合反應中所使用羧酸之量為基準。

²使用LC-MS分析方法A。



環丁基乙炔(2)之合成

此合成係根據美國專利6,303,057，其標題為"環烷基乙炔化合物之製備"進行。

於裝有添液漏斗與回流冷凝管之0.5升圓底燒瓶中，放置二異丙基胺(10.1克，0.1莫耳)與THF (250毫升)。在致使保持回流溶液之速率下，將溴乙烷(59.9克，0.55莫耳)經由添液漏斗逐滴添加至此混合物中。在添加期間，釋出乙烷。一旦消耗所有鎂，即反應係被測定為完成。此程序產生含有EtMgBr與(iPr)₂NMgBr之溶液。逐滴添加6-氯基己炔(23.32克，0.2莫耳)，並將所形成之反應混合物於65℃下攪拌36小時。將已冷卻之反應混合物傾倒在碎冰上。分離有機上層，以水(3 x 100毫升)洗滌3次，並以Na₂SO₄脫水乾燥。藉過濾分離Na₂SO₄，獲得21.7克黃色液體，將其使用於下一步驟，無需純化。

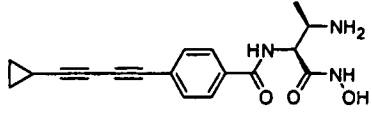
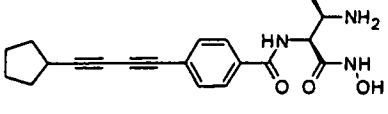
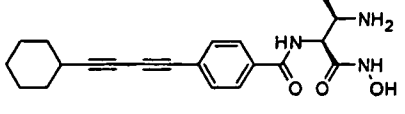
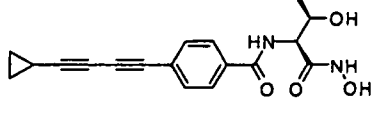
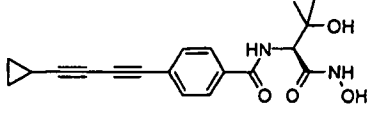
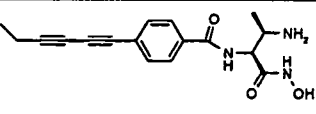
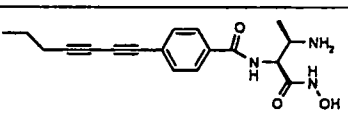
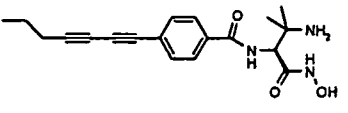
4-(4-環丁基-丁-1,3-二炔基)-苯甲酸(IC-1)之合成

試劑	MW	當量	毫莫耳	克，毫升
4-(2,2-二溴基乙烯基)- 苯甲酸甲酯	319.98	1.0	7.8	2.5克
環丁基乙炔(2)	80.13	1.4	10.93	0.88克
參(二亞苄基-丙酮)二鈹(0)	915.72	0.08	0.065	60毫克
	352.36	0.03	0.24	85毫克
參(4-甲氧苯基)膦	101.19	3.2	25	3.47毫升
TEA				10毫升
DMF (無水)				

製成4-(4-環丁基-丁-1,3-二炔基)-苯甲酸甲酯(4)，並使用關於Sonogashira偶合*之一般方法分離。產率：11.3% (黃色固體)。試樣之確認係藉HPLC-MS顯示主要產物吸收峰(滯留時間(方法A) 7.58分鐘，[MH⁺] = 239.2)。使此產物接受鹼水解，而得用以製備化合物10-16與10-17之所要酸IC-1。

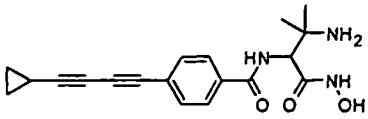
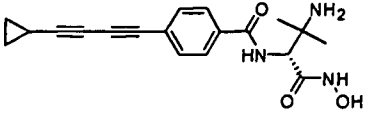
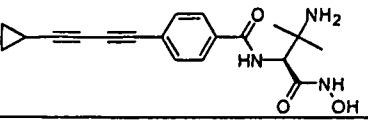
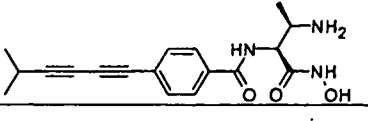
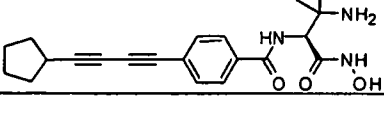
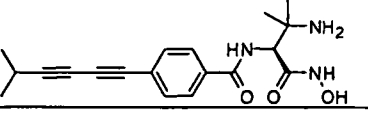
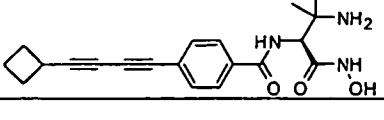
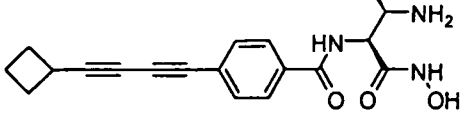
關於下列烷基-與環烷基丁二炔類之合成，係使用市購可得之乙

炔。

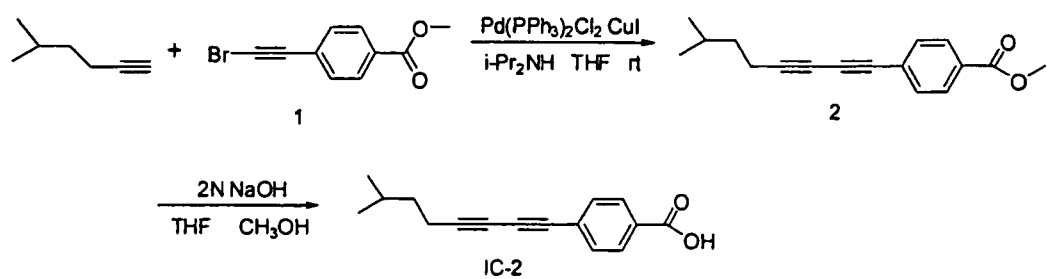
化合物 #	結構	滯留 時間 (分鐘)	MH ⁺ (m/z)	HPLC- MS 方法
91-2		5.46	326.3	A
91-3		6.79	354.3	A
91-4		7.35	368.3	A
91-5		6.12	327.1	A
91-6		6.50	341.1	A
91-7		3.64	314.1	A
91-8		4.04	328.3	A
91-9		4.14	342.2	A

各下列化合物係按上述，使用Boc經保護胺基酸及HCl去除保護而

合成。

化合物 #	結構	滯留時間 (分鐘)	MH ⁺ (m/z)	HPLC-MS 方法
91-10		4.01	340.3	A
91-11		3.97	339.9	A
91-12		3.95	340.3	A
91-13		4.16	328.3	A
91-14		6.95	368.3	A
91-15		6.08	342.6	A
91-16		6.32	354.3	A
91-17		3.18	340.2	A

中間物酸IC-2



4-(7-甲基辛-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(2)

於化合物1 (2.8克，11毫莫耳)、 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.411克，0.58毫莫耳)及 CuI (0.11克，0.58毫莫耳)在無水THF (50毫升)中之經脫氣溶液內，添加5-甲基己-1-炔(1.35克，1.86毫升，14毫莫耳)，接著逐滴為二異丙基胺(3.56克，4.9毫升，35.1毫莫耳)。於二異丙基胺之添加後，將反應混合物於室溫下攪拌過夜。過濾此懸浮液，並將濾餅以 CH_2Cl_2 洗滌。使濾液在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠管柱層析純化(PE：EA=100:1)，獲得化合物2 (2.25克，75%)，為褐色固體。

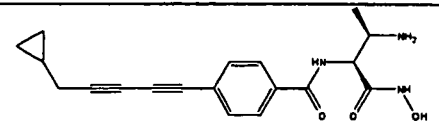
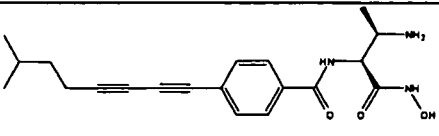
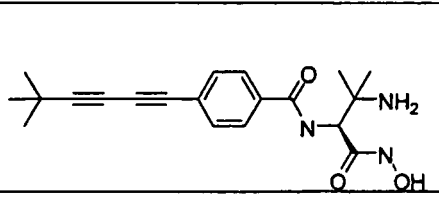
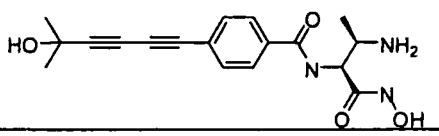
4-(7-甲基辛-1,3-二炔基)苯甲酸(3)

試劑	MW	當量	毫莫耳	克，毫升
化合物2	254.32	1	8.6	2.15克
2N NaOH	40	2.3	20	10毫升
THF				30毫升
MeOH				10毫升

製成化合物3 (1.5克，70%)，為白色固體，並使用關於鹼水解之一般方法分離。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：0.89 (d, J = 6.4, 6H), 1.39-1.45 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 1H), 2.44-2.51 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 13.24 (s, 1H).

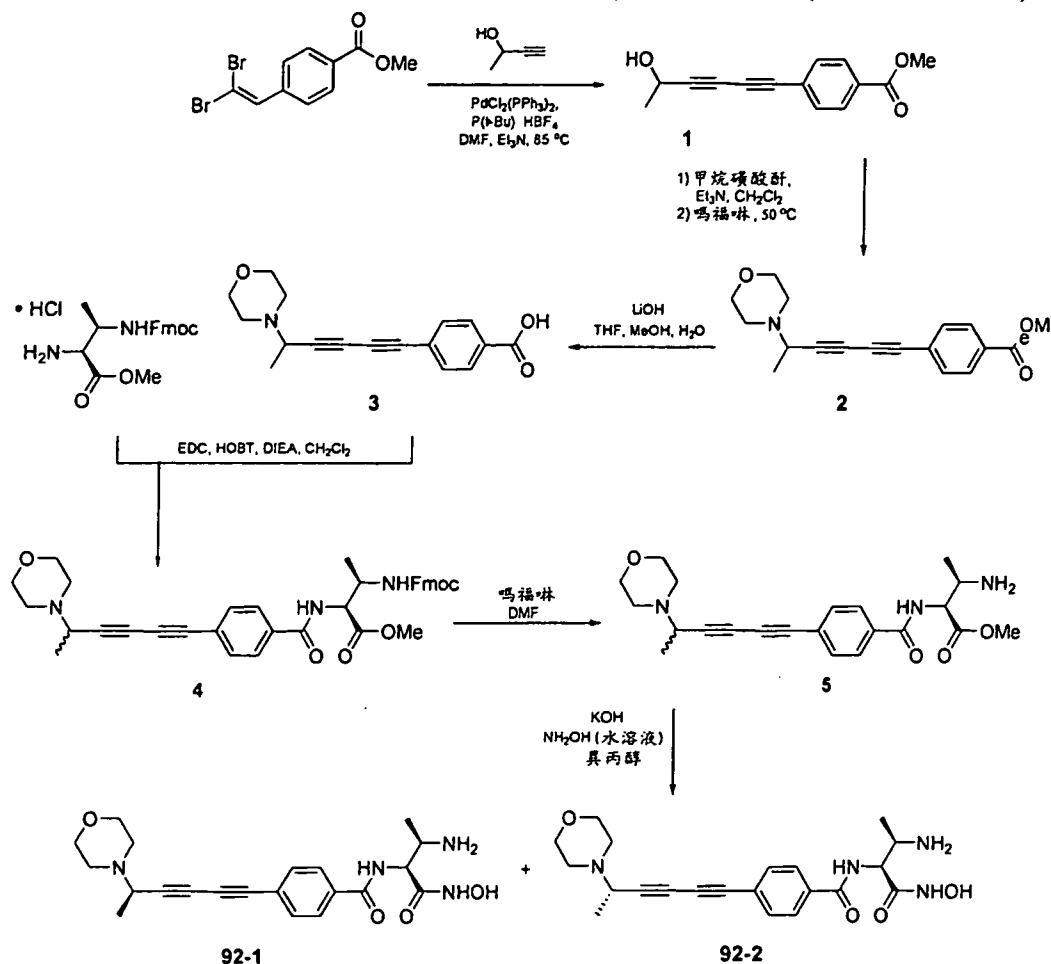
關於製成下列類似物之中間物酸類係利用關於化合物10-18之相同合成方法合成。各下列化合物係按上述，使用Boc經保護胺基酸及HCl去除保護而合成。

化合物 #	結構	滯留 時間 (分鐘)	MH ⁺ (m/z)	HPLC- MS 方法
91-18		8.55	371.1	A
91-19		7.84	357.1	A
91-20		8.73	383.1	A
91-21		7.50	370.3	A
91-22		6.90	356.3	A
91-23		7.69	382.3	A
91-24		6.67	342.3	A
91-25		7.64	368.3	A
91-26		6.43	354.3	A

91-27		6.22	340.3	A
91-28		7.31	356.3	A
91-29			355.2	
91-30			344.1	

實例92

N-((2S,3R)-3-胺基-1-(羥胺基)-1-酮基丁-2-基)-4-((R)-5-嗎福啉基己-1,3-二炔基)苯甲醯胺與N-((2S,3R)-3-胺基-1-(羥胺基)-1-酮基丁-2-基)-4-((S)-5-嗎福啉基己-1,3-二炔基)苯甲醯胺(92-1與92-2)



(外消旋)-4-(5-羥基己-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(1)之合成

使4-(2,2-二溴基乙烯基)苯甲酸甲酯(3.00克，9.38毫莫耳)溶於DMF (50毫升)中，且此溶液係經由使 N_2 起泡經過10分鐘而脫氧。然後，於此經脫氧之溶液中，添加 Et_3N (1.3毫升，9.39毫莫耳)與2-甲基-3-丁炔-2-醇(0.342克，4.07毫莫耳)。接著，使 N_2 再起泡通過5分鐘，然後添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.022克，0.031毫莫耳)與 $\text{P}(\text{tBu})_3\text{HBF}_4$ (0.036克，0.125毫莫耳)。接著，將深褐色溶液在 85°C 下攪拌3小時，然後冷卻至環境溫度。將溶液以 EtOAc (100毫升)稀釋，以去離子水(3 x 50毫升)與鹽水(1 x 50毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使粗

製油藉急驟式層析純化(0-50% /EtOAc/己烷)，提供所要之產物**1**，為褐色固體(1.10克，71%)。LC-MS $[M+H]^+ = 229.1$ (理論值， $C_{15}H_{13}O_2^+ = 229.1$)。

(外消旋)-4-(5-嗎福啉基己-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(**2**)之合成

於 N_2 下，使化合物**1** (0.400克，1.75毫莫耳)溶於無水 CH_2Cl_2 (20毫升)中，並冷卻至 $0^\circ C$ 。於此急冷之溶液中，以一份添加甲烷磺酸酐(0.336克，1.93毫莫耳)，接著緩慢添加 Et_3N (0.37毫升，2.63毫莫耳)。將溶液在 $0^\circ C$ 下攪拌30分鐘，然後添加嗎福啉(5毫升)，並將溶液加熱至 $50^\circ C$ ，歷經30分鐘。接著，將溶液移離加熱，並將其於環境溫度下攪拌18小時。在真空中濃縮溶液，及使粗製油藉急驟式層析純化(0-50% EtOAc/ CH_2Cl_2)，提供所要之產物**2** (0.468克，90%)，為固體。LC-MS $[M+H]^+ = 298.1$ (理論值， $C_{18}H_{20}NO_3^+ = 298.1$)。

(外消旋)-4-(5-嗎福啉基己-1,3-二炔基)苯甲酸(**3**)之合成

於化合物**2** (0.468克，1.57毫莫耳)在THF (5毫升)、MeOH (5毫升)及水(5毫升)之混合物中之溶液內，以一份添加LiOH單水合物(0.198克，4.71毫莫耳)。將溶液於環境溫度下攪拌4小時。然後小心地移除揮發性有機物質，並以 $NaHSO_4$ (1.0N)將所形成水溶液之pH值調整至 ~ 2 。真空過濾所形成之漿液，且將固體以去離子水(1 x 20毫升)洗滌，提供所要之產物**3** (0.445克，99%)，為灰白色固體。LC-MS $[M+H]^+ = 284.1$ (理論值， $C_{17}H_{18}NO_3^+ = 284.1$)。

(2S,3R)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基胺基)-2-(4-((R)-5-嗎福啉基己-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)丁酸甲酯與(2S,3R)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基胺基)-2-(4-((S)-5-嗎福啉基己-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)丁酸甲酯(**4**)之合成

將化合物**3** (0.445克，1.57毫莫耳)、(2S,3R)-3-(Fmoc)-2-胺基丁酸甲酯(0.676克，1.73毫莫耳)、EDC (0.602克，3.14毫莫耳)及HOBt (0.424

克，3.14毫莫耳)在無水 CH_2Cl_2 (15毫升)中配成漿液。於此漿液中，以一份添加N,N-二異丙基乙胺(1.02毫升，

6.28毫莫耳)。然後，將溶液於環境溫度下攪拌18小時。接著，以水(20毫升)與 CH_2Cl_2 (15毫升)稀釋溶液，然後分離液層。以 CH_2Cl_2 (3 x 10毫升)萃取水層，且使合併之有機物質脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使粗製固體藉急驟式層析純化(0-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)，以提供所要之非對映異構物**4**之混合物(0.785克，81%)，為油狀物。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 620.3$ (理論值， $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_6^+ = 620.2$)。

(2S,3R)-3-胺基-2-(4-((R)-5-嗎福啉基己-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)丁酸甲酯與(2S,3R)-3-胺基-2-(4-((S)-5-嗎福啉基己-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)丁酸甲酯(5)之合成

使非對映異構物**4**之混合物(0.785克，1.27毫莫耳)溶於DMF (13毫升)中，並於環境溫度下以一份添加嗎福啉(2.2毫升，25.4毫莫耳)，且將其攪拌18小時。真空過濾所形成之漿液，及在真空中濃縮濾液。使粗製固體藉急驟式層析純化(0-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)，以提供所要之非對映異構物**5**之混合物(0.307克，61%)，為淡黃色油。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 398.2$ (理論值， $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4^+ = 398.2$)。

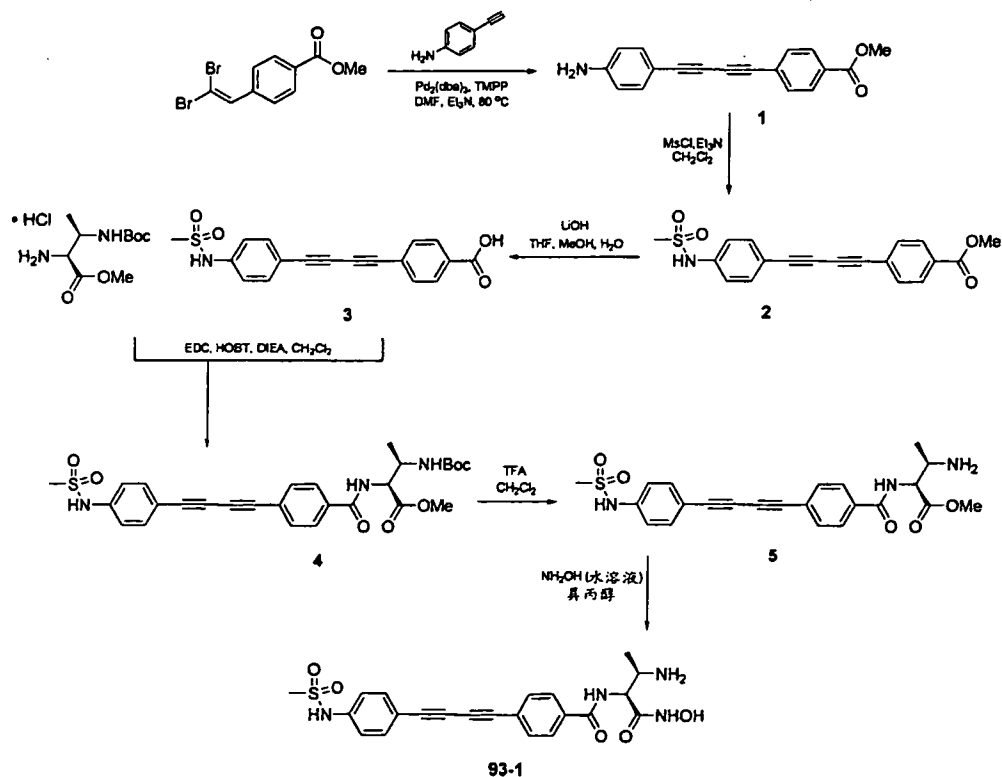
N-((2S,3R)-3-胺基-1-(羥胺基)-1-酮基丁-2-基)-4-((R)-5-嗎福啉基己-1,3-二炔基)苯甲醯胺(92-1)與N-((2S,3R)-3-胺基-1-(羥胺基)-1-酮基丁-2-基)-4-((S)-5-嗎福啉基己-1,3-二炔基)苯甲醯胺(92-2)之合成

使非對映異構物**5**之混合物(0.307克，0.722毫莫耳)溶於異丙醇(8毫升)中，並於環境溫度下以一份添加羥胺溶液(1.02毫升，15.4毫莫耳)。然後，於其中以一份添加固體氫氧化鉀(0.130克，2.31毫莫耳)，且將溶液於環境溫度下攪拌18小時。在真空中移除揮發性物質，及使所形成之粗製物質藉逆相HPLC純化(5-40% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ ，具有0.1% TFA)，接著凍乾至乾涸，以提供兩種所要之產物**92-1** (0.0xx克，xx%)，

為白色固體；LC-MS $[M+H]^+ = 399.1$ (理論值, $C_{21}H_{27}N_4O_4^+ = 399.2$). 1H NMR (DMSO) δ 11.31 (s, 1H), 9.42 (br s, 1H), 8.60 (d, $J = 8.3$, 1H), 8.36 (br s, 3H), 7.91 (d, $J = 8.2$, 2H), 7.71 (d, $J = 8.0$, 2H), 4.33 (q, $J = 6.6$, 1H), 3.60-3.70 (m, 6H), 2.55-2.65 (m, 4H), 1.37 (d, $J = 6.7$, 3H), 1.15 (d, $J = 8.3$, 3H) 與 92-2 (0.0xx克, xx%), 為白色固體；LC-MS $[M+H]^+ = 399.0$ (理論值, $C_{21}H_{27}N_4O_4^+ = 399.2$). 1H NMR (DMSO) δ 11.15 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 8.6$, 1H), 8.05 (br s, 3H), 7.96 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.72 (d, $J = 8.0$, 2H), 4.39-5.41 (m, 2H), 3.78 (br s, 4H), 3.56-3.59 (m, 1H), 2.97-3.09 (m, 4H), 1.49 (d, $J = 5.9$, 3H), 1.20 (d, 6.4, 3H).

實例93

N-((2S,3R)-3-胺基-1-(羥胺基)-1-酮基丁-2-基)-4-((4-(甲基磺醯胺基)苯基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺(93-1)



4-((4-胺基苯基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(1)之合成

使4-(2,2-二溴基乙烯基)苯甲酸甲酯(2.73克, 8.54毫莫耳)與4-乙炔基苯胺(1.00克, 8.54毫莫耳)溶於DMF (40毫升)中, 且此溶液係經由使

N_2 起泡經過10分鐘而脫氧。接著，於此經脫氧之溶液中，添加 Et_3N (3.6 毫升，25.6 毫莫耳)。然後，使 N_2 再起泡通過5分鐘，接著添加 $Pd_2(dba)_3$ (0.078 克，0.085 毫莫耳)與三(4-甲氧苯基)膦(0.121 克，0.342 毫莫耳)。然後，將深褐色溶液在 $80^\circ C$ 下攪拌18小時，接著冷卻至環境溫度。將溶液以 $EtOAc$ (100 毫升)稀釋，以去離子水(3 x 50 毫升)與鹽水(1 x 50 毫升)洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使粗製油藉急驟式層析純化(0-50% $EtOAc/CH_2Cl_2$)，提供所要之產物**1**，為黃色固體(0.671 克，29%)。LC-MS $[M+H]^+ = 276.0$ (理論值， $C_{18}H_{14}NO_2^+ = 276.1$)。

4-((4-(甲基磺醯胺基)苯基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(**2**)之合成

於化合物**2** (0.370 克，1.34 毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (13 毫升)中之溶液內，慢慢地添加氯化甲烷磺醯(0.11 毫升，1.47 毫莫耳)，接著逐滴添加 Et_3N (0.21 毫升，1.47 毫莫耳)。將溶液於環境溫度下攪拌3小時。以 $EtOAc$ (50 毫升)稀釋溶液，並以 HCl 水溶液(1.0N，1 x 25 毫升)、 $NaHCO_3$ 水溶液(飽和，1 x 25 毫升)及鹽水(1 x 25 毫升)洗滌。然後，使有機物質脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮，提供所要之產物**2** (0.345 克，73%)，為橘色固體。 1H NMR (DMSO) δ 7.99 (d, $J = 7.3$, 2H), 7.72-7.80 (m, 4H), 7.62 (d, $J = 7.5$, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

4-((4-(甲基磺醯胺基)苯基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸(**3**)之合成

於化合物**2** (0.345 克，0.976 毫莫耳)在THF (3 毫升)、MeOH (3 毫升)及水(3 毫升)之混合物中之溶液內，以一份添加 $LiOH$ 單水合物(0.123 克，2.93 毫莫耳)。將溶液於環境溫度下攪拌90分鐘。以 HCl 水溶液(1.0N)將溶液之pH值調整至pH~1。然後，將所形成之溶液以 $EtOAc$ (3 x 20 毫升)萃取，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮，所要之產物**3** (0.176 克，53%)，為黃色固體。 1H NMR (DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 7.9$, 2H), 7.71 (d, $J = 8.0$, 2H), 7.60 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.23 (d, $J = 8.5$,

2H), 3.09 (s, 3H).

(2S,3R)-3-(第三-丁氧羰基胺基)-2-(4-((4-(甲基磺醯胺基)苯基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)丁酸甲酯(4)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物3	339.37	1.0	0.176克	0.518
(2S,3R)-3-(Boc)-2-胺基丁酸甲酯	268.74	1.1	0.153克	0.570
EDC	191.70	2.0	0.199克	1.04
HOBt	135.12	2.0	0.141克	1.04
N,N-二異丙基乙胺	129.24	4.0	0.34毫升	2.08
CH ₂ Cl ₂			5毫升	

化合物4 (0.285克, 99%)係使用一般EDC偶合而製成, 為黃色固體。¹H NMR (DMSO) δ10.23 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.2, 1H), 7.92 (d, J = 8.4, 2H) 7.74 (d, J = 8.4, 2H), 7.60 (d, J = 8.6, 2H), 7.23 (d, J = 8.6, 2H) 7.00 (d, J = 9.7, 1H), 4.62 (dd, J = 4.1, 8.5, 1H) 4.22-4.25 (m, 1H) 3.61 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.11 (d, J = 6.8, 3H).

(2S,3R)-3-胺基-2-(4-((4-(甲基磺醯胺基)苯基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)丁酸甲酯(5)之合成

於化合物4 (0.285克, 0.515毫莫耳)在CH₂Cl₂(10毫升)中之溶液內, 慢慢地添加TFA (2毫升)。將溶液於環境溫度下攪拌1小時, 然後在真空中濃縮。接著, 使濃稠油與CH₂Cl₂共沸(3x), 以提供所要之產物5之TFA鹽(0.284克, 100%), 為灰白色固體。LC-MS [M+H]⁺ = 454.1 (理論值, C₂₃H₂₄N₃O₅S⁺ = 454.1)。

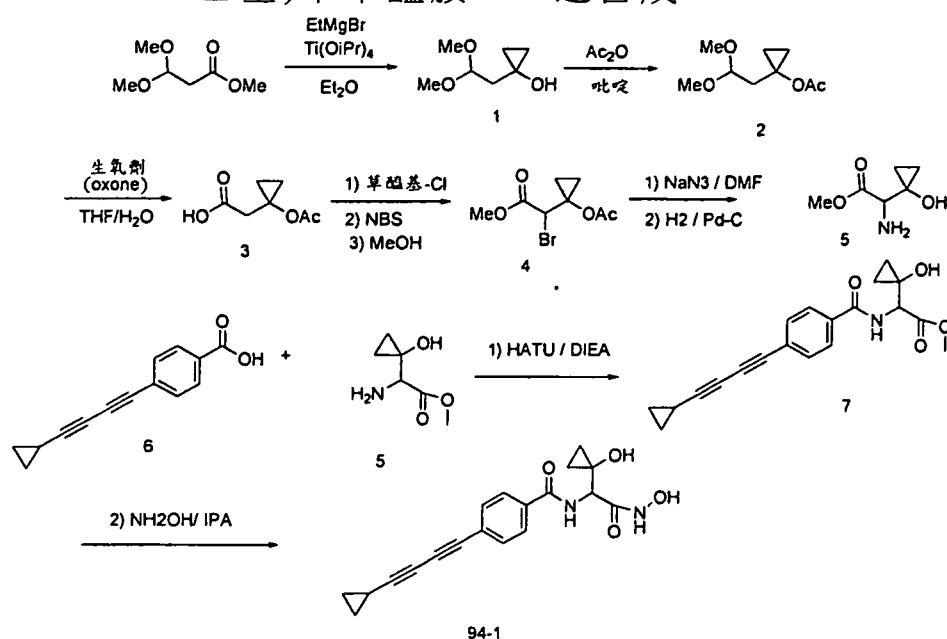
N-((2S,3R)-3-胺基-1-(羥胺基)-1-酮基丁-2-基)-4-((4-(甲基磺醯胺基)苯基)丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺93-1之合成

使5之TFA鹽(0.284克, 0.515毫莫耳)溶於異丙醇(6毫升)中, 並於環境溫度下以一份添加羥胺溶液(0.68毫升, 10.3毫莫耳), 且將溶液於

環境溫度下攪拌18小時。在真空中移除揮發性物質，及使所形成之粗製物質藉逆相HPLC純化(5-40% MeCN/H₂O，具有0.1% TFA)，接著凍乾至乾涸，提供所要之產物(93-1) (0.067克，29%)，為白色固體；LC-MS [M+H]⁺= 455.1 (理論值，C₂₂H₂₃N₄O₅S⁺= 455.1)。

實例94

4-(環丙基丁-1,3-二炔基)-N-(2-(羥氨基)-1-(1-羥基環丙基)-2-酮基乙基)苯甲醯胺94-1之合成



1-(2,2-二甲氧基乙基)環丙醇(1)之合成

於裝有架空攪拌器之三頸燒瓶中，使3,3-二甲氧基丙酸甲酯(28.2克，190毫莫耳)之溶液於N₂下冷卻至0℃。然後慢慢添加Ti(OiPr)₄(11.3毫升，38.1毫莫耳)，並將溶液在0℃下攪拌10分鐘。接著，於此經冷卻之溶液中，經由注射泵，在~3毫升/分鐘下，添加EtMgBr溶液(158毫升，475毫莫耳)，並激烈攪拌，在添加完成後，使溶液慢慢溫熱至環境溫度，並再攪拌18小時。然後，使溶液冷卻至0℃，並慢慢添加去離子水(45毫升)，且激烈攪拌。在0℃下攪拌20分鐘後，使混合物經過無水MgSO₄墊真空過濾。在真空中濃縮透明無色溶液，及藉急驟式層析純化(0-50% /EtOAc/己烷)，提供所要之產物(1)，為透明無色油(8.60

克，31%)。 ^1H NMR (DMSO) δ 5.04 (s, 1H), 4.62 (t, J = 5.3, 1H), 3.22 (s, 6H), 1.69 (d, J = 5.3, 2H) 0.50 (dd, J = 4.9, 6.9, 2H), 0.37 (dd, J = 4.2, 6.2, 2H).

醋酸1-(2,2-二甲氧基乙基)環丙酯(2)之合成

於化合物1 (8.60克，58.8毫莫耳)在 CH_2Cl_2 中之溶液內，連續添加DMAP (0.718克，5.88毫莫耳)與吡啶(7.13毫升，88.2毫莫耳)。然後，使溶液冷卻至 0°C ，並逐滴添加醋酸酐。於添加完成後，將溶液在 0°C 下攪拌10分鐘，接著，使其溫熱至環境溫度，並攪拌18小時。然後，將溶液以 NaHSO_4 水溶液(1.0N，2 x 100毫升)、 NaHCO_3 水溶液(飽和，2 x 100毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮。單離所要之產物(2)，為透明無色油(11.1克，99%)。 ^1H NMR (DMSO) δ 4.50 (t, J = 5.5, 1H), 3.21 (2, 6H), 1.95 (d, J = 5.3, 2H), 1.92 (s, 3H), 0.73-0.78 (m, 2H), 0.66-0.71 (m, 2H).

2-(1-乙醯氧基環丙基)醋酸(3)之合成

使化合物2 (11.1克，58.8毫莫耳)溶於THF (50毫升)與水(100毫升)中，並冷卻至 0°C 。於此經冷卻之溶液中，添加分次Oxone[®]。在完成添加後，將漿液在 0°C 下攪拌10分鐘，溫熱至環境溫度。於環境溫度下8小時後，將漿液以去離子 H_2O (100毫升)稀釋，並以EtOAc (3 x 150毫升)萃取。使合併之有機物質脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮。產物(3)係被單離成濃稠無色油(9.1克，98%)。 ^1H NMR (DMSO) δ 2.66 (s, 2H), 1.92 (s, 3H), 0.77-0.85 (m, 4H).

2-(1-乙醯氧基環丙基)-2-溴基醋酸甲酯(4)之合成

於 N_2 下，使化合物3 (3.35克，21.2毫莫耳)溶於無水DCE (60毫升)中，並冷卻至 0°C 。然後慢慢添加二氯化亞硫醯(3.5克，30毫莫耳)，且使溶液回流30分鐘。於環境溫度下添加NBS (4.78克，26毫莫耳)與4滴濃HBr，並將溶液於回流下加熱4小時。在室溫下添加

MeOH (50毫升)，並將此溶液在室溫下攪拌3小時。在減壓下移除溶劑，添加水(100毫升)，且將產物以醋酸乙酯萃取，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮，而得3.8克4。

2-胺基-2-(1-羥基環丙基)醋酸甲酯(5)之合成

使溴化物產物4再溶於無水DMF (20毫升)中，添加 NaN_3 (2.05克，30毫莫耳)，並在85℃下加熱4小時。將反應混合物以醋酸乙酯(100毫升)稀釋，並添加水5毫升。分離有機層，脫水乾燥及濃縮。使產物(2.6克)以Pd-C (1.2克) (40 psi)氫化2小時。濾出觸媒，及使乙醇溶液濃縮，而得5 (2.42克)

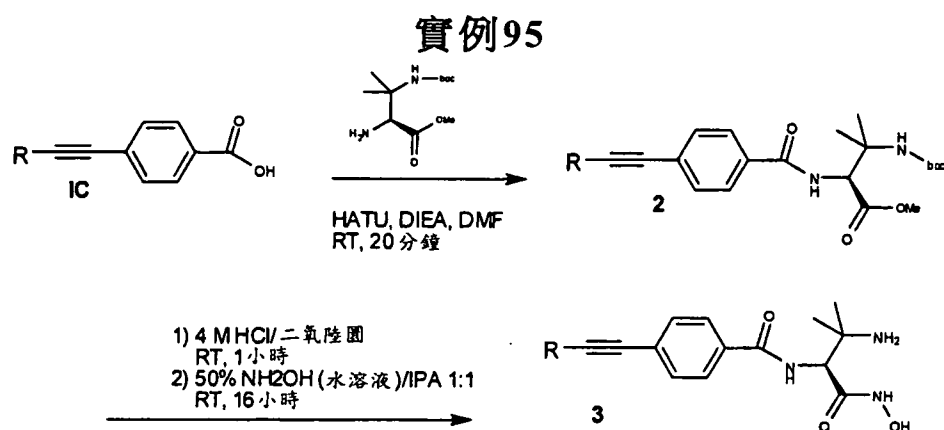
2-(4-(環丙基丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-2-(1-羥基環丙基)醋酸甲酯(7)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
4-(環丙基丁-1,3-二炔基)苯甲酸	201	1	210毫克	1
2-胺基-2-(1-羥基環丙基)醋酸甲酯	145	2	300毫克	2.06
HATU	380.2	1.0	395毫克	1.05
DIEA	129.2	4	1.2毫升	過量
CH_3CN			10毫升	

化合物(7) (172毫克)係使用關於HATU偶合之一般方法製成，並使用於下一步驟無需純化。LC-MS (m+1) 338.

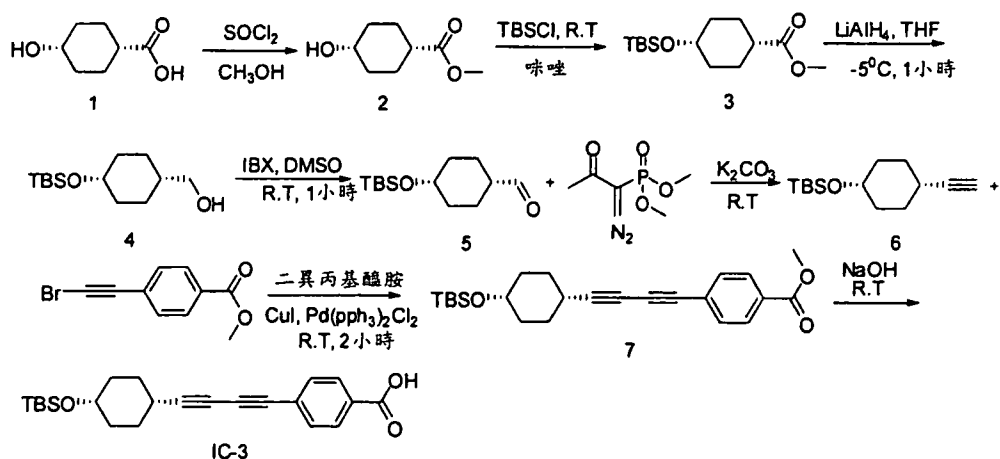
4-(環丙基丁-1,3-二炔基)-N-(2-(羥胺基)-1-(1-羥基環丙基)-2-酮基乙基)苯甲醯胺(94-1)之合成

將羥胺水溶液(2毫升，50%水溶液)添加至酯7 (0.17克，0.51毫莫耳)在異丙醇(15毫升)中之經攪拌溶液內，攪拌18小時。移除過量溶劑，並使產物於逆相HPLC上純化，獲得化合物(94-1) (42毫克)。LC-MS (m+1) 339：化學式： $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ ，MW：338.36.



實例95係利用關於HATU偶合之一般方法、關於Boc去除保護之一般方法及關於異脛肪酸酯形成之一般方法製成

中間物酸IC-3之合成



(1s,4s)-4-羥基環己烷羧酸甲酯2

使甲醇(104毫升)在冰-NaCl浴液中冷卻，並逐滴添加SOCl₂ (15.2毫升)。於HCl在甲醇中之所形成溶液內，添加化合物1 (15克，0.1042莫耳，1.0當量)，並使反應混合物回流1小時。於此段時間後，使甲醇蒸發，並添加如前述以相同方式製成之另外104毫升HCl在MeOH中之2M溶液，且使反應混合物再回流一小時。使甲醇再一次蒸發，獲得化合物2 (16.3克，99%)，為淡黃色液體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.47-1.83 (m, 9H), 2.36-2.51 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.26 (s, 1H)

(1s,4s)-4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)環己烷羧酸甲酯(3)

在0°C下，於化合物2 (16.3克，0.1032莫耳，1.0當量)與咪唑(14.03

克，0.206莫耳，2.0當量)在無水DMF (100毫升)中之溶液內，以八份添加TBSCl (17.1克，0.114莫耳，1.1當量)，然後，使反應混合物溫熱至30°C，並在此溫度下反應2小時。

蒸發DMF，添加DCM (150毫升)，以水(80毫升x 2)與鹽水(100毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，蒸發DCM，及藉矽膠管柱純化(EA:PE, 1:50)，獲得化合物3 (17克，61%)，為無色液體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ0.032 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.45-1.51 (m, 2H), 1.61-1.68 (m, 4H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.29-2.34 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.89 (s, 1H)

(1s,4s)-4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)環己基)甲醇(4)

於LiAlH₄(1.9克，0.05莫耳)在無水THF (50毫升)中，已於N₂下冷卻至0°C之經攪拌懸浮液內，逐滴添加化合物3 (17克，0.0625莫耳)在無水THF (20毫升)中之溶液。將反應混合物在0°C下攪拌1.5小時，然後藉由添加Na₂SO₄·10H₂O (5克)使反應淬滅，過濾，及蒸發溶劑，藉矽膠管柱純化(EA:PE, 1:20)，獲得化合物4 (10.5克，69%)，為濃稠油。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ0.02 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.14-1.41 (m, 7H), 1.51-1.55 (m, 2H), 3.17 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 1H), 4.36 (t, J = 10.8 Hz, 1H)

(1s,4s)-4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)環己烷羧甲醛(5)

使IBX (14.45克，0.052莫耳)完全溶於DMSO (50毫升)中，然後以一份添加化合物4 (10.5克，0.043莫耳)，並在30°C下反應3小時。添加水(60毫升)，以使反應淬滅，過濾，添加EA (100毫升)，以水(80毫升x 2)、鹽水(100毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，蒸發EA，及使殘留物藉矽膠管柱純化(EA:PE, 1:50)，獲得化合物5 (6.29克，50%)，為無色液體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.021 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.43-1.48 (m, 2H), 1.51-1.60 (m, 4H), 1.67-1.76 (m, 2H), 2.27-2.33 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 9.56 (s, 1H)

第三-丁基((1s,4s)-4-乙炔基環己基氧基)二甲基矽烷(6)

於化合物5 (6.29克，0.026莫耳)與 K_2CO_3 (7.18克，0.052莫耳)在甲醇(50毫升)中之溶液內，添加磷酸二甲基-1-重氮基-2-酮基丙酯(5.99克，0.031莫耳)，並攪拌過夜。將反應混合物以 Et_2O (50毫升)稀釋，以 $NaHCO_3$ 水溶液(5%) (30毫升)洗滌，且以無水硫酸鈉脫水乾燥，於過濾及在真空中蒸發溶劑後，

獲得化合物6 (3.09克，50%)，為淡黃色液體。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) : 0.025 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.16-1.36 (m, 3H), 1.51 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.74-1.87 (m, 3H), 2.26-2.30 (m, 1H), 2.83-2.86 (m, 1H), 3.6-3.74 (m, 1H)

4-(((1s,4s)-4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(7)

試劑	MW	當量	毫莫耳	克，毫升
化合物6	238.44	1.3	13	3.09克
4-(溴基乙炔基)苯甲酸甲酯	239.07	1.0	10	2.58克
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	701.9	0.05	0.5	0.38克
CuI	190.45	0.05	0.5	0.1克
二異丙基胺	101.19	3	30	4.54毫升
THF				50毫升

化合物7 (2.9克，58%)係使用關於製造IC-2之相同方法製成，為淡黃色固體。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) : 0.032 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.23-1.95 (m, 8H), 2.57-2.73 (m, 1H), 3.59-3.77 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

4-(((1s,4s)-4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)環己基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸(8)



(120克, Y=52%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.2 (q, 4H), 3.68 (m, 4H), 2.12 (m, 4H), 1.26 (t, 6H).

四氫呋喃-4,4-二羧酸(2)

於化合物1 (40.0克, 1.0當量)在 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}=5/5/1$ (600毫升)中之溶液內, 添加NaOH (27.8克, 4.0當量), 並使混合物於25°C下反應過夜。然後移除反應溶劑, 且以1N HCl中和至PH=3-5。將產物以EtOAc萃取, 及在減壓下濃縮, 而得所要之產物2 (27.3克91%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12.84 (s, 2H), 3.53 (m, 4H), 1.89 (m, 4H).

四氫-2H-呋喃-4-羧酸(3)

將2 (27.3克)置於瓶子中, 並逐漸加熱至170°C, 歷經1小時期間, 直到氣體係停止。留置之固體為所要之產物3 (20.4克, Y=100%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12.19 (s, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.53 (m, 2H).

(四氫-2H-呋喃-4-基)甲醇(4)

使3 (6.5克, 50毫莫耳, 1當量)溶於無水THF (150毫升)中, 並逐滴添加 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (7.0毫升, 50毫莫耳, 1.0當量)。將混合物加熱至回流。同時在此溫度下, 逐滴添加1M/升 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (55毫升, 55毫莫耳, 1.1當量)。當完成添加時, 使混合物留置回流過夜。隔天, 添加3M/升NaOH溶液 (970毫升4.0當量), 同時, 使混合物冷卻至室溫, 並再加熱至回流, 歷經1.5小時。稍後, 移除溶劑, 及以EtOAc萃取三次產物。將有機層以鹽水洗滌, 脫水乾燥, 及蒸發, 獲得粗產物, 使其藉管柱層析純化(PE/EA=6:1-2:1), 獲得純所要之產物4 (4.8克, Y=83%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 4.31 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.09 (m, 4H), 1.40 (m, 3H), 0.98 (m, 2H).

四氫-2H-呋喃-4-羧甲醛(5)

於40°C下, 使IBX (5.8克, 1.2當量)溶於30毫升DMSO中, 並將4 (2.0

克，1.0當量)添加至混合物中，且留置攪拌過夜。隔天，過濾固體，將濾液以80毫升水稀釋，及以醚萃取四次產物。將醚層以鹽水洗滌，脫水乾燥，及在冰浴下蒸發溶劑，獲得粗產物1.3克(使產物在空氣下破碎)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δppm 9.62 (s, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

4-(2,2-二溴基乙烯基)-四氫-2H-呋喃(6)

於化合物18-5 (1.3克，11.4毫莫耳，1.0當量)與四溴化碳(4.2克，12.5毫莫耳，1.1當量)在無水CH₂Cl₂(30毫升)中之0℃溶液內，在3分鐘間隔下，以4份添加三苯膦(6.27克，24.0毫莫耳，2.1當量)，然後，將反應物於25℃下攪拌1小時。將己烷添加至反應混合物中，並充分攪拌，且使所形成之漿液經過矽膠過濾，及蒸發，而得粗產物，使其藉管柱層析純化(PE/EA=0-10%)，獲得純產物6 (2.0克，65%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δppm 6.20 (d, J = 8.8 Hz), 3.87 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.42 (m, 2H).

4-((四氫-2H-呋喃-4-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(7)

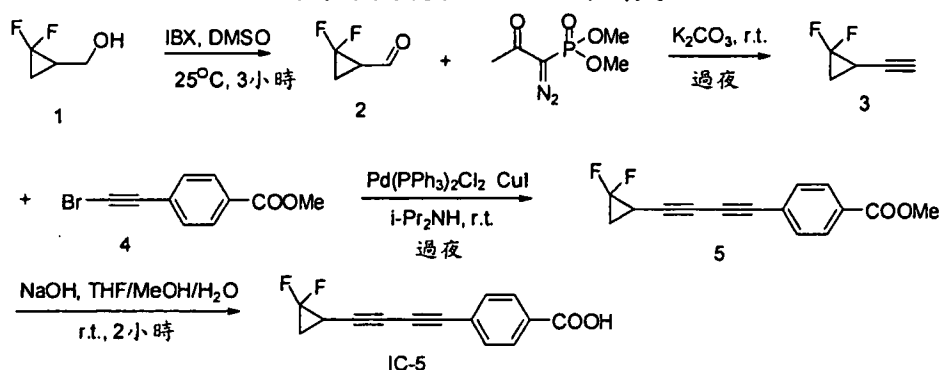
將6 (2.0克，7.4毫莫耳，1當量)、4-乙炔基苯甲酸甲酯(1.80克，11.1毫莫耳，1.5當量)、Pd₂dba₃(68毫克，0.08毫莫耳，0.01當量)、TMPP (106毫克，0.32毫莫耳，0.04當量)及TEA (3毫升，22.2毫莫耳，3當量)在無水DMF (30毫升)中之溶液以N₂沖洗，並在80℃下加熱10小時。然後，使大部份DMF在減壓下蒸發，使殘留物溶於EtOAc (500毫升)中，並以半飽和NaCl溶液(300毫升x 4)洗滌，於Na₂SO₄上脫水乾燥，及蒸發，而得粗產物，使其藉層析純化(EA/PE=1/20-1/5)，而得所要之產物7 (360毫克，30%)。MS: [M+1]⁺269

4-((四氫-2H-呋喃-4-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸(IC-4)

試劑	MW	當量	毫莫耳	克，毫升
化合物7	268	1.0	1.3	360毫克
NaOH	40	4.0	5.4	300M
CH ₃ OH/THF/H ₂ O=5/5/1				50毫升

製成化合物**IC-4** (310毫克，98%)，並使用關於鹼水解之一般方法分離。**MS** : [M+]⁺255. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δppm 13.21 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.62 (m, 2H).

中間物酸**IC-5**之合成



4-(2,2-二氟環丙基丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(5)

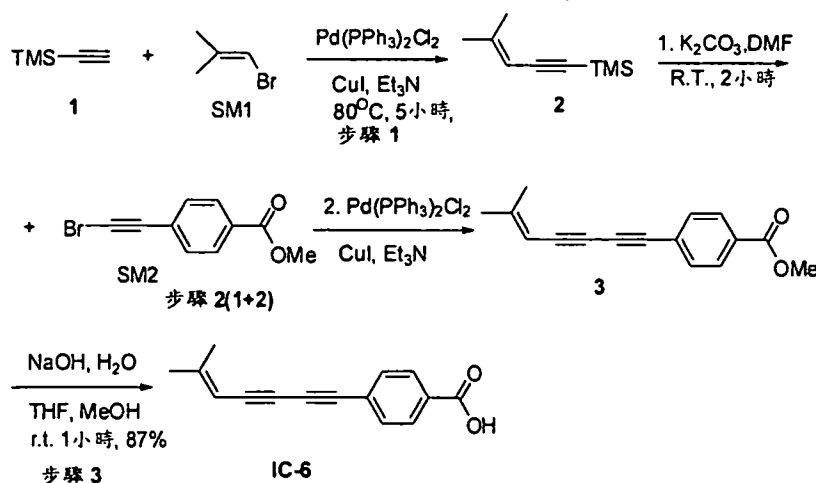
將IBX (2.8克，10毫莫耳)以一份添加至DMSO (20毫升)中。使IBX完全溶解後，以一份添加化合物1，並將混合物於25℃下攪拌3小時。然後添加80毫升水，且濾出白色沉澱物，無需抽氣。以甲苯(3 x 15毫升)萃取濾液。接著，將有機層以水(5 x 10毫升)洗滌，以無水MgSO₄脫水乾燥過夜。濾出MgSO₄，及將固體以甲苯洗滌兩次。將裝有K₂CO₃(2.61克，18毫莫耳)之3頸燒瓶以氮沖洗3次。然後相繼添加MeOH (30毫升)、得自前述步驟之甲苯溶液及磷酸二甲基-1-重氮基-2-酮基丙酯(1.728克，9毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，並以蒸餾水(3 x 10毫升)洗滌。接著，使有機層以無水MgSO₄脫水乾燥4小時。過濾而無需抽氣，獲得化合物3之甲苯溶液，以供下一步驟。於具有4-乙炔基苯甲酸甲酯(480毫克，3毫莫耳)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(105毫克，0.15

毫莫耳)、CuI (57毫克, 0.3毫莫耳)之另一個3頸燒瓶中, 裝填N₂。將無水甲苯溶液與其中之化合物3經由注射器置於燒瓶中。逐滴添加二異丙基胺(909毫克, 9毫莫耳)。將反應混合物攪拌過夜, 及過濾。以EtOAc (3 x 20毫升)洗滌固體。使濾液在真空中濃縮, 並藉急驟式層析純化 (PE: EA=50:1), 獲得化合物5 (262毫克, 產率11%, 得自3個步驟), 為黃色固體。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δppm 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.25-2.32 (m, 1H), 1.79-1.83 (m, 1H), 1.63-1.68 (m, 1H)。

4-(2,2-二氟環丙基丁-1,3-二炔基)苯甲酸(IC-5)

在0°C下, 於化合物5 (260毫克, 1毫莫耳)在THF (5毫升)、MeOH (5毫升)中之溶液內, 並添加NaOH (160毫克, 4毫莫耳)在水(2毫升)中之溶液。然後, 當藉TLC監測時, 將混合物於室溫下攪拌2小時。蒸發溶劑, 並添加20毫升水。接著, 將混合物PH值調整至2-3, 並以EtOAc (3 x 15毫升)萃取。使有機層以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 獲得化合物IC-5 (200毫克, 81%), 為淡粉紅色固體。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δppm 7.94 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.90-2.94 (m, 1H), 2.15-2.19 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H)。

中間物酸IC-6之合成



步驟1: 三甲基(4-甲基戊-3-烯-1-炔基)矽烷2

於氮氣下，在90℃下，將乙炔基三甲基矽烷**1** (3.5克，0.036莫耳，1.2當量)添加至化合物**SM1** (4克，0.03莫耳，1.0當量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1.05克，1.5毫莫耳，0.05當量)及CuI (0.6克，0.003毫莫耳，0.1當量)在TEA (50毫升)中之溶液內。使混合物反應過夜。然後單離沉澱物。將濾餅以 Et_2O (100毫升)洗滌。在減壓下濃縮濾液。使殘留物溶於 Et_2O (100毫升)中，並以1M HCl水溶液(200毫升)、水(200毫升x 2)及鹽水(200毫升)洗滌。分離有機層，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及過濾。使濾液在減壓下濃縮，而得標題化合物**2**之粗產物，為液體(3克，65%產率)。純度為約70%，得自LCMS。

步驟2：4-(6-甲基庚-5-烯-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯**3**

於室溫下，將化合物**2** (2克，0.02莫耳1.0當量)在DMF (50毫升)中之溶液，以 K_2CO_3 (16克，0.12莫耳，4當量)處理。然後，將混合物於室溫下攪拌1小時。接著於 N_2 下保護，將反應物4-(溴基乙炔基)苯甲酸甲酯**SM2** (5克，0.02莫耳，1.0當量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.7克，0.001莫耳，0.05當量)與CuI (0.38克，0.002毫莫耳，0.1當量)及二異丙基胺 $\text{HN}(\text{i-Pr})_2$ (4克，0.04莫耳，2.0當量)迅速地添加至反應混合物中。將混合物攪拌過夜。然後，於反應混合物中，添加EtOAc (200毫升)，並以稀HCl水溶液(150x2)、 H_2O (200x2)洗滌。將有機層洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，而得所要之產物**3** (0.4克，10%)。LCMS (m/z)：

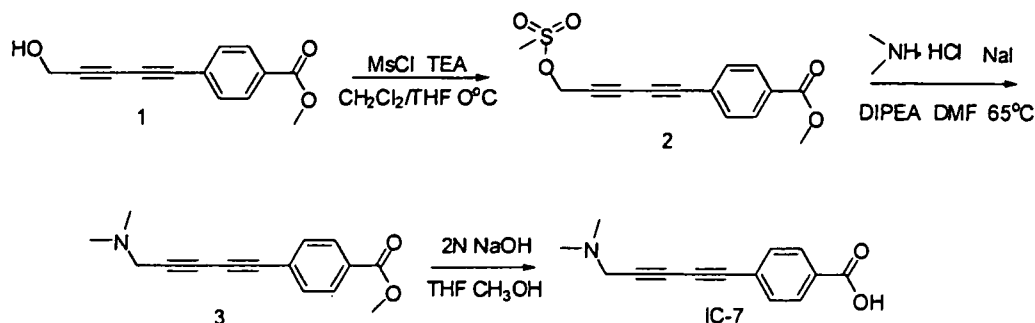
$[\text{M}+\text{H}]^+ = 239.0$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.97-7.99 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.87 (s, 3H).

步驟3：4-(6-甲基庚-5-烯-1,3-二炔基)苯甲酸**4**

於室溫下，將化合物**3** (0.25克，1.7毫莫耳，1.0當量)在甲醇(5毫升)中之溶液，以KOH/ H_2O (0.3克/3毫升)處理，以醋酸與EtOAc (100毫升)使反應混合物中和。將有機層以5% Na_2CO_3 水溶液(50毫升x 2)洗

滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標題化合物**IC-6** (0.2克，87%)。LCMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=225.0$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 7.93-7.95 (d, 2H), 7.66-7.68 (d, 2H), 5.58 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.87 (s, 3H).

中間物酸**IC-7**之合成



4-(5-(甲磺醯基氧基)戊-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(2)

在冰冷卻下，於化合物**1** (0.7克，3.27毫莫耳)、TEA (0.55毫升，3.92毫莫耳)在二氯甲烷(30毫升)與THF (10毫升)中之經攪拌溶液內，逐滴添加氯化甲烷磺醯(0.56克，0.38毫升，4.9毫莫耳)。於添加後，移除冷卻浴，並持續攪拌2小時。將混合物以二氯甲烷(100毫升)稀釋，且以水(30毫升)、飽和 NH_4Cl (20毫升)、鹽水(50毫升)連續洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及過濾。使殘留物蒸發，獲得粗產物，為深褐色固體。

MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=293$

4-(5-(二甲胺基)戊-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(3)

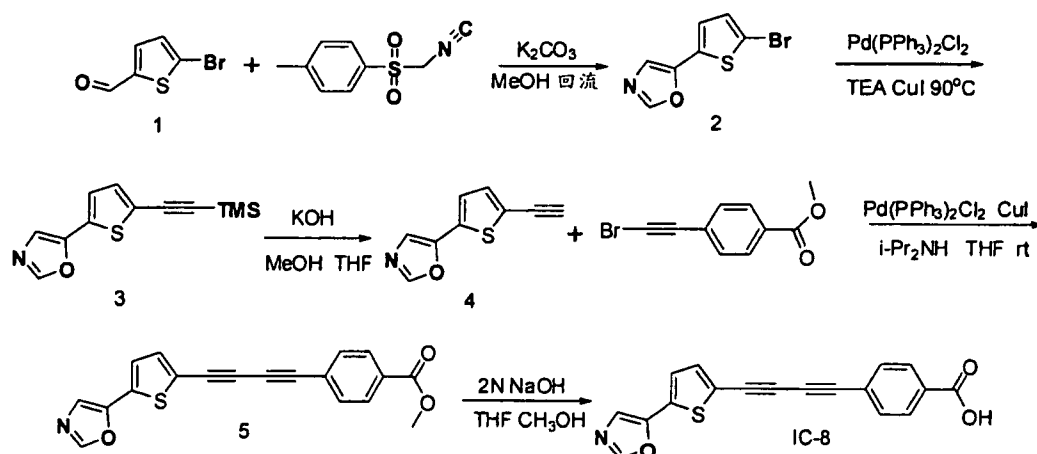
於化合物**2** (0.533克，3.27毫莫耳)在DMF (20毫升)中之溶液內，添加二甲胺鹽酸鹽(3.2克，39毫莫耳)，接著為DIPEA (5.9克，7.9毫升，45.8毫莫耳)。於65°C下攪拌2小時後，冷卻至室溫，以飽和 NaHCO_3 水溶液稀釋，並以二氯甲烷(3 x 100毫升)萃取。將合併之有機層洗滌(水、鹽水)，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及蒸發乾燥。使粗產物藉矽膠管柱層析純化(PE/EA=20:1)，而得所要之產物(0.2克，25%)。MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=242$. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 2.22 (s, 6H), 3.50 (s, 2H),

3.59 (s, 3H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

4-(5-(二甲胺基)戊-1,3-二炔基)苯甲酸(IC-7)

在環境溫度下，於化合物3 (0.2克，0.83毫莫耳)在THF (20毫升)與CH₃OH (10毫升)之混合物溶液中之溶液內，逐滴添加2N NaOH (5毫升)。使混合物在室溫下反應3小時，蒸餾溶劑，以醚萃取。以2N HCl水溶液將水層調整PH在7下，並過濾，獲得化合物4 (129毫克，68%)，為黃色固體。MS (m/z): [M+H]⁺ = 228. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.23 (s, 6H), 3.51 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 2H).

中間物酸IC-8之合成



5-(5-溴基噻吩-2-基)呋唑(2)

於異氰化甲苯磺醯甲烷(0.56克，2.88毫莫耳)、K₂CO₃(0.4克，2.88毫莫耳)在無水CH₃OH (15毫升)中之經脫氣溶液內，添加化合物1 (0.5克，2.9毫莫耳，2.6毫莫耳)。使反應混合物於氮氣下回流2小時。於真空中移除揮發性物質，並使殘留物藉矽膠管柱純化(PE:EA=50:1)，獲得化合物2 (0.45克，75%)，為淡黃色固體。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.04 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.86 (s, 1H).

5-(5-((三甲基矽烷基)乙炔基)噻吩-2-基)呋唑(3)

於氮氣下，在60℃下，將乙炔基三甲基矽烷(85毫克，0.13毫升，0.87毫莫耳)添加至化合物2 (0.1克，0.43毫莫耳)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(10毫克，0.014毫莫耳)、CuI (8毫克，0.04毫莫耳)在TEA (5毫升)中之溶液內。將溶液加熱至90℃，歷經2小時。將反應物以EA (100毫升)處理，以水(100毫升)、鹽水(100毫升)洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，在真空中蒸發。使殘留物產物藉矽膠管柱純化(PE:EA=50:1)，獲得所要之產物(73毫克，68%)，為淡黃色固體。

5-(5-乙炔基噻吩-2-基)呋唑(4)

將化合物3 (4.3克，17.4毫莫耳)在甲醇(40毫升)與THF (50毫升)之混合物溶液中之溶液，以KOH/CH₃OH (0.49克/10毫升)逐滴處理，低於10℃。使反應混合物於環境溫度下反應0.5小時。以醋酸使反應溶液中和至PH=7，及在減壓下濃縮。

使殘留物藉矽膠管柱純化(PE:EA=50:1)，獲得所要之產物(2.0克，67%)，為黃色固體。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.44 (s, 1H), 7.23 (d, J = 2, 1H), 7.26 (d, J = 1.6, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.87 (s, 1H),

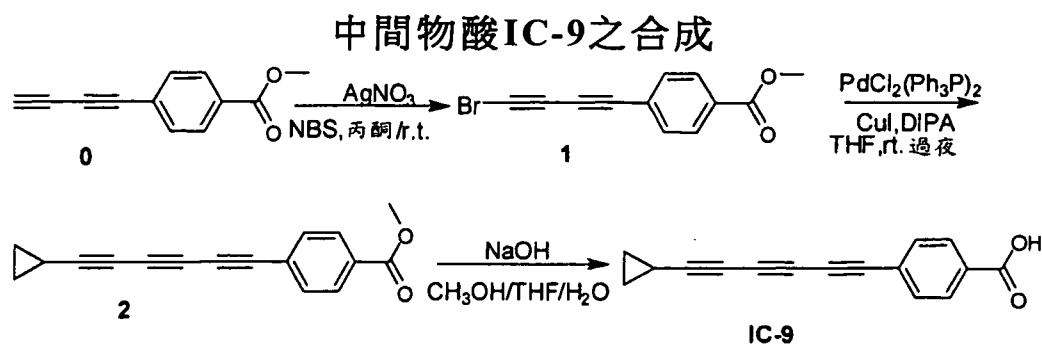
4-((5-(呋唑-5-基)噻吩-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(5)

在室溫下，於化合物4 (1.9克，10.8毫莫耳)、4-(溴基乙炔基)苯甲酸甲酯(2.7克，11.4毫莫耳)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.38克，0.54毫莫耳)、CuI (0.10克，0.54毫莫耳)在THF (90毫升)中之經脫氣溶液內，添加i-Pr₂NH (3.29克，4.6毫升，32.5毫莫耳)。使混合物在此溫度下反應3小時。將混合物以EA (300毫升)處理，以水(200毫升)、飽和NH₄Cl (100毫升)、鹽水(300毫升)洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠管柱純化(PE/EA=1:1)，獲得所要之產物(1.45克，40%)，為黃色固體。

4-((5-(呋唑-5-基)噻吩-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酸(IC-8)

在環境溫度下，於化合物5 (1.43克，4.3毫莫耳)在THF (300毫升)

與CH₃OH (50毫升)之混合物溶液中之溶液內，添加2N NaOH (10毫升)。使反應溶液反應3小時。然後，蒸發有機溶劑，以2N HCl調整PH在6下。過濾獲得粗產物，將其在THF中研製。藉過濾收集沉澱物，獲得所要之產物(0.262克，20%)，為黃色固體。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.52 (d, J = 4, 1H), 7.66 (d, J = 3.6, 1H), 7.72-7.74 (m, 3H), 7.98 (d, J = 8, 2H), 8.51 (s, 1H).



4-(溴基丁-1,3-二炔基)苯甲酸甲酯(1)

使**0** (368毫克，2毫莫耳，1.0當量)與AgNO₃(40毫克，0.1當量)溶於50毫升丙酮中，並於室溫下攪拌2小時。然後，將NBS (4毫莫耳，2.0當量)添加至混合物中，並攪拌2小時。TLC監測反應。當反應已完成時，過濾固體，並蒸發濾液，且溶於EtOAc中。將有機層以飽和NaHCO₃、H₂O及鹽水洗滌，

脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得所要之產物**1**，無需純化(526毫克，Y=100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δppm 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H).

4-(環丙基己-1,3,5-三炔基)苯甲酸甲酯(2)

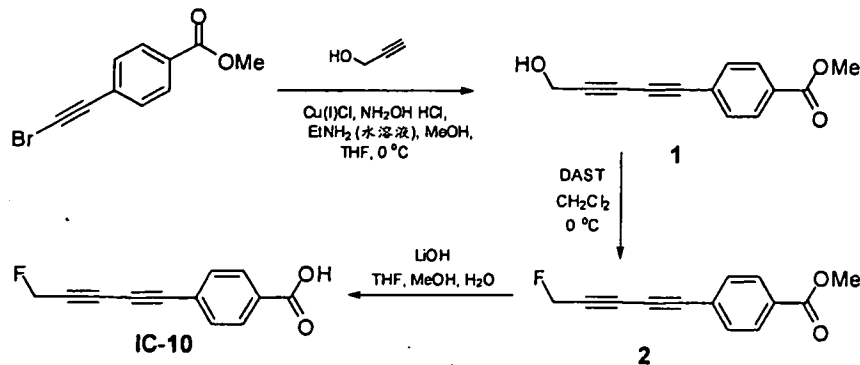
在冰浴中，於氮氣下，將二異丙基乙胺(DIPEA) (1毫升，3.0當量)與乙炔基環丙烷(4毫莫耳，2.0當量)添加至化合物**1** (526毫克，2毫莫耳，1.0當量)、PdCl₂(PPh₃)₂(0.181克，0.05毫莫耳，0.025當量)及CuI (0.191克，0.1毫莫耳，0.1當量)在無水THF (50毫升)中之溶液內。使混合物於室溫下反應過夜。然後蒸發溶劑，並使殘留物藉管柱層析純化，

獲得所要之純產物**2** (380毫克，76.6%)。MS：[M+1]⁺= 249

4-(環丙基己-1,3,5-三炔基)苯甲酸(IC-9)

於化合物**2** (380毫克，1.0當量)在CH₃OH/THF/H₂O=5/5/1 (50毫升)中之溶液內，添加NaOH (300毫克，4.0當量)。然後，將混合物於25℃下攪拌過夜。接著移除溶劑，並以1N HCl中和至PH=3-5。將產物以EtOAc萃取，及在減壓下濃縮，而得所要之產物IC-9 (310毫克，86.6%)。LC-MS：[M-H]⁻= 233. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δppm 13.32 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.61 (m, 1H), 0.95 (m, 2H), 0.85 (m, 2H).

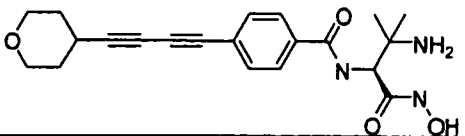
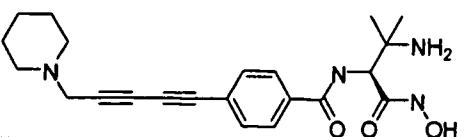
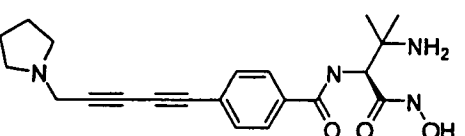
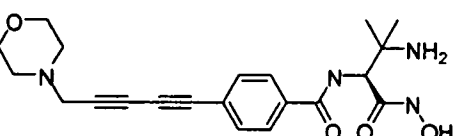
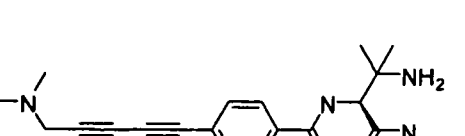
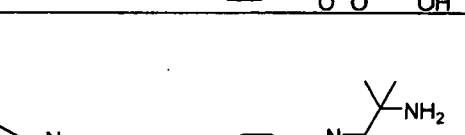
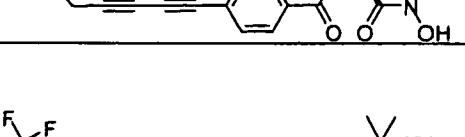
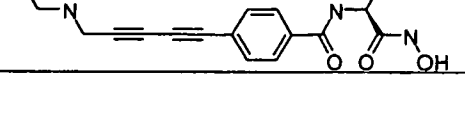
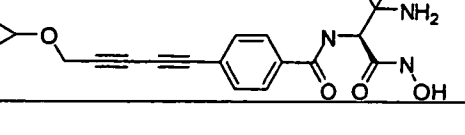
中間物酸IC-10之合成

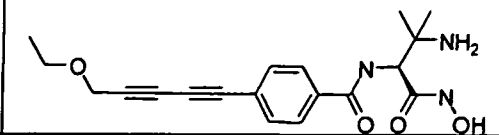
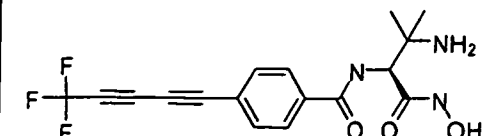
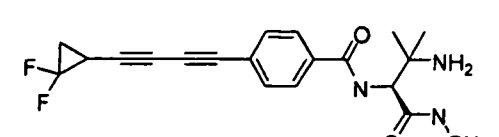
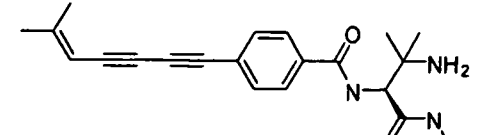
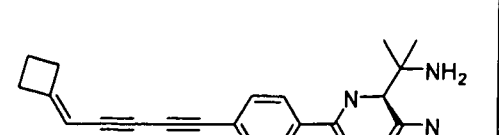
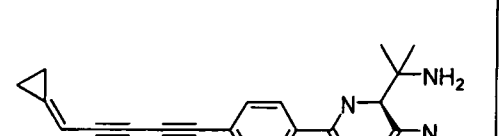
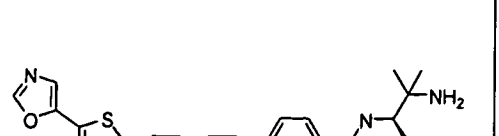


標的產物係藉由按照關於方法1-C (Cadiot-Chodkiewicz偶合)、方法6 (DAST氟化作用)及方法2-A (鹼水解)之一般程序製成

下列化合物係按上述合成。

化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z) theo	滯留 時間 (分鐘)	HPLC- MS 方法
95-1		397		
95-2		397		

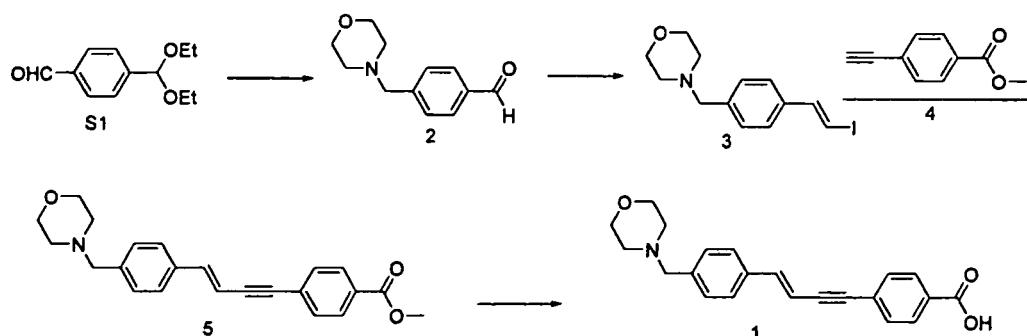
95-3		383		
95-4		396		
95-5		382		
95-6		398		
95-7		356		
95-8		368		
95-9		410		
95-10		369		
95-11		343		

95-12		357		
95-13		367		
95-14		375		
95-15		353		
95-16		365		
95-17		351		
95-18		448		
95-19		460		

95-20		438		
95-21		396		
95-22		332		
95-23		346		
95-24		364		
95-25		346		

實例96

(E)-4-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基苯基)-丁-3-烯-1-炔基]苯甲酸(1)之合成



4-嗎福啉-4-基甲基苯甲醛(2)

於含有二氯甲烷(50毫升)中之嗎福啉(5.25毫升，60毫莫耳)之溶液

內，逐滴添加HCl (5毫升，20毫莫耳，4M，在二氧陸園中)，接著為4-二乙氧基甲基苯甲醛(**1**，2.08克，10毫莫耳)、NaBH₃CN (0.44克，7毫莫耳)及Aliquat 336 (2.93克，7毫莫耳)。然後添加1克4A分子篩。將混合物於室溫下攪拌過夜，過濾，及在真空中移除溶劑。接著，將200毫升水添加至殘留物中，並藉由0.5M檸檬酸調整pH值至4。將混合物攪拌1小時，然後以醚(2 x 100毫升)萃取。藉由1.0M氫氧化鈉將水層之pH值調整至9。將其以醚(3 x 100毫升)萃取。以水(150毫升)、鹽水(50毫升)洗滌合併之有機層，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及在減壓下濃縮，而得標題化合物**2** (1.0克，48%)。MS (m/z): [M+H]⁺ = 206. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 以ppm表示, 2.48 (br s, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.70-3.78 (m, 4H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 10.0 (s, 1H).

(E)-4-[4-(2-碘基乙烯基)苄基]嗎福啉(**3**)

於氮氣下，將無水氯化鉻(19.1克，155毫莫耳，8當量)添加至THF (400毫升)中。於0℃及氮氣下，逐滴添加三碘甲烷(30.7克，78毫莫耳，4當量)在THF (500毫升)中之溶液。然後逐滴添加**2** (4.0克，19.5毫莫耳，1當量)在THF (100毫升)中之溶液。將混合物在0℃下攪拌2小時，接著在室溫下2小時。將混合物倒入冰水中，並以EtOAc (2 x 800毫升)萃取。將合併之有機相以20% Na₂S₂O₃水溶液(300毫升)、鹽水(300毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化(0至5% EtOAc/己烷)，而得標題化合物**3** (3.55克，55%)。MS (m/z): [M+H]⁺ = 330. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 以ppm表示, 2.44 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.80 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 4H), 7.41 (d, J = 15 Hz, 1H).

(E)-4-[4-(4-嗎福啉-4-基-甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲酸甲酯(**5**)

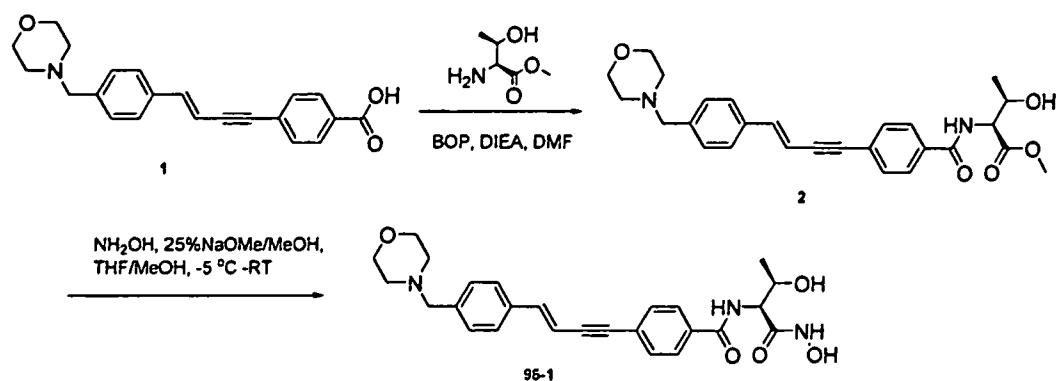
在氮氣及室溫下，於**3** (290毫克，0.88毫莫耳，1.0當量)、**4** (141毫克，0.88毫莫耳，1.0當量)、二異丙基胺(0.125毫升，0.88毫莫耳)及

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (32毫克, 0.044毫莫耳, 0.05當量) 在 Et_3N (15毫升) 中之混合物內, 添加 CuI (18毫克, 0.09毫莫耳, 0.1當量)。將混合物於室溫下攪拌12小時, 以 EtOAc (40毫升) 稀釋, 過濾, 及濃縮。使殘留物溶於 EtOAc (50毫升) 中, 並以水(50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌, 且脫水乾燥 (MgSO_4)。在過濾與濃縮後, 使殘留物於矽膠上藉層析純化(0至30% EtOAc /己烷), 而得標題化合物**5** (209毫克, 66%)。MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 362$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 以ppm表示, 2.44 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.70 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.90 (s, 3H), 6.36 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H).

(E)-4-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基苯基)-丁-3-烯-1-炔基]苯甲酸(1)

於**5** (4.3克, 11.9毫莫耳, 1.0當量) 在 $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (80毫升, 1/1/1) 中之溶液內, 添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.0克, 23.8毫莫耳, 2.0當量)。將混合物在室溫下攪拌24小時。藉由1M HCl 調整pH值至7。將混合物攪拌1小時。過濾固體, 並以水(40毫升)與醚(40毫升)洗滌, 及在真空中乾燥。於上述固體在醚中之懸浮液(40毫升)內, 添加 HCl (24毫升, 48毫莫耳, 2M, 在醚中)。將混合物在室溫下攪拌1小時。過濾固體, 且以醚(40毫升)洗滌, 及在真空中, 於45°C 下乾燥過夜, 獲得標的產物**1-HCl** (3.0克, 71%)。MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 348$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 以ppm表示, 2.95-3.20 (m, 4H), 3.75-4.00 (m, 4H), 4.29 (s, 2H), 6.78 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.67 (br s, 4H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 11.7 (br s, 1H).

N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺(96-1)



(2S,3R)-3-羥基-2-{4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺基}-丁酸甲酯(2)之合成

於化合物 **1** (70 毫克, 0.20 毫莫耳) 與 H-(S)-Thr-OMe 鹽酸鹽 (41 毫克, 0.24 毫莫耳) 在 DMF (1.5 毫升) 中之混合物內, 添加 BOP (115 毫克, 0.26 毫莫耳), 接著為 DIEA (104 微升, 0.6 毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌 20 分鐘, 以 EtOAc (50 毫升) 稀釋, 以水 (30 毫升 x 2) 與鹽水 (30 毫升) 萃取。使有機層以無水 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 在真空中蒸發, 及在真空中乾燥過夜, 以提供標的產物 **2** (92 毫克, 100%), 為白色固體。LC-MS [M+H] 463.3 (C₂₇H₃₀N₂O₅+H, 需要 463.55)。將化合物使用於下一合成步驟, 無需另外純化。

N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺(96-1)之合成

在 -5°C 及氮氣下, 於化合物 **2** (92 毫克, 0.2 毫莫耳) 與羥胺鹽酸鹽 (84 毫克, 1.2 毫莫耳) 在 MeOH (無水, 2 毫升) 與 THF (無水, 2 毫升) 中之經攪拌懸浮液內, 以一份添加 NaOtBu (154 毫克, 1.6 毫莫耳) 粉末。將反應混合物於 -5°C 下再攪拌 5 分鐘。使反應混合物之溫度升高至環境溫度。反應之完成係藉 LC-MS 監測。於完成 (在 20 分鐘內) 後, 在低溫下, 以 MeOH 中之 1N HCl 使反應混合物酸化至 pH-6, 及在真空中蒸發。使殘留物溶於 DMSO (600 微升) 中, 並使其接受 HPLC 純化 [Phenomenex Gemini C-18 管柱, 110Å (30 x 100 毫米); 流率 = 20 毫升/分鐘; 流動相 A:

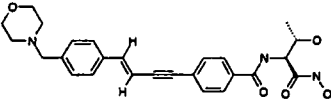
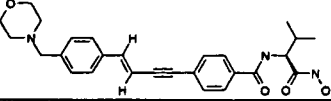
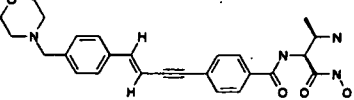
100%水，0.1% TFA；流動相B：100% ACN，0.1% TFA；梯度溶離8% B至28% B，在60分鐘內，偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併，且凍乾，以提供標的產物(15-1)之三氟醋酸鹽(20.5毫克)，為白色固體。LC-MS [M+H] 464.3 (C₂₆H₂₉N₃O₅+H, 需要464.54).

化合物	規模 (毫莫耳)*	產量 (毫克)	產率(%)*	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)**
96-1	0.2	20.5	17.8	97.7	464.3	4.06

* -以偶合反應中所使用羧酸之量為基準

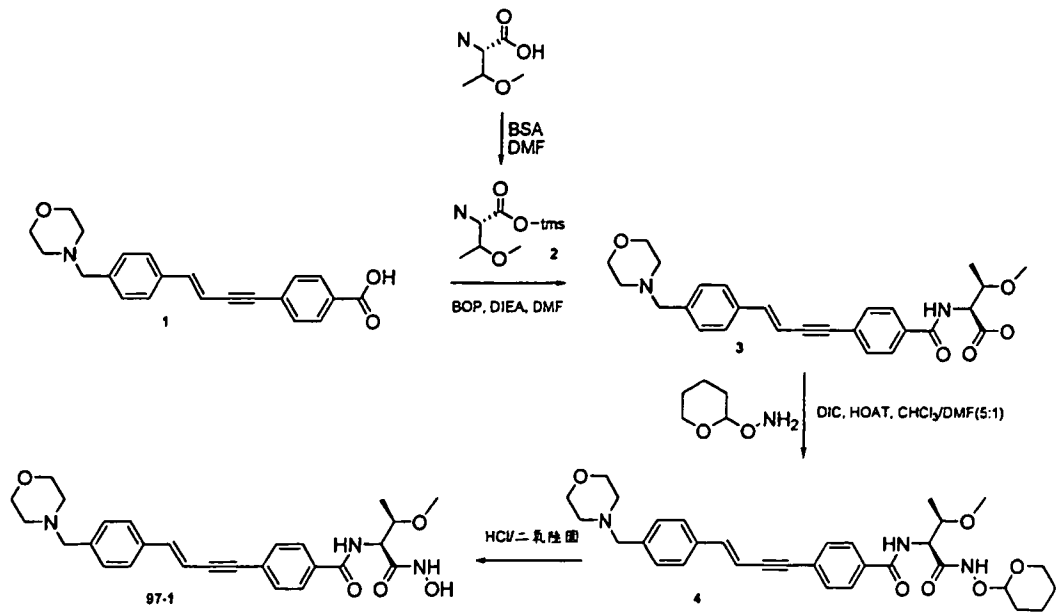
** - HPLC-MS方法B

各下列化合物係按上述合成。

化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留 時間 (分鐘)	HPLC- MS 方法
96-2		464.4	4.08	B
96-3		462.4	5.01	B
96-4		463.3	3.57	B

實例97

N-((1S,2R)-1-羥基胺甲醯基-2-甲氧基-丙基)-4-[(E)-4-(4-嗎福
啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺(97-1)



(2S,3R)-3-甲氧基-2-{4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔
基]-苯甲醯胺基}-丁酸甲酯(3)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物1 (Ach-Tr-Db-(嗎福啉)-OH	347.41	1.0	80毫克	0.23
H-(S)-Thr(Me)-OTMS	133.15	1.2	37毫克	0.28
BSA	203.43	2.9	160微升	0.67
BOP	442.28	1.26	127毫克	0.29
DIEA	129.24	4.0	160微升	0.92
DMF			2毫升	

化合物3 (100毫克，95%)係使用關於化合物2之實例96中所述之
BOP偶合製成，為淡黃色油。LC-MS [M+H] 463.2 (C₂₇H₃₀N₂O₅+H，需
要463.5).

N N-[(1S,2R)-2-甲氧基-1-(四氫-哌喃-2-基氧基胺甲醯基)-丙
基]-4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺(4)
之合成

將化合物**3** (100毫克, 0.22毫莫耳)、DIC (51微升, 0.33毫莫耳) 及HOAT (45毫克)在CHCl₃(1.67毫升)與DMF (0.33毫升)中之溶液, 於0℃下攪拌10分鐘, 接著添加THP-O-NH₂(52毫克, 0.44毫莫耳)。將反應混合物於0℃下再攪拌30分鐘。然後, 使反應混合物溫熱至環境溫度, 以水(50毫升)稀釋, 以CHCl₃(50毫升x 2)萃取。將合併之有機相以鹽水(30毫升)洗滌, 以無水Na₂SO₄脫水乾燥, 及在真空中濃縮。殘留物於矽膠上急驟式層析, 獲得標的產物**4** (63毫克, 51%), 為白色固體。LC-MS [M+H] 562.4 (C₃₂H₃₉N₃O₆+H, 需要562.7)。

N-((1S,2R)-1-羥基胺甲醯基-2-甲氧基-丙基)-4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺(97-1)之合成

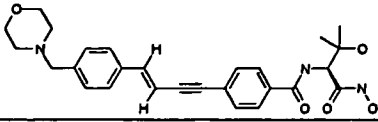
使化合物**4** (63毫克, 0.11毫莫耳)在0.5毫升二氧陸園中之溶液冷卻至0℃, 接著為4N HCl/二氧陸園(0.5毫升, 2毫莫耳)。使反應混合物溫熱至環境溫度, 並攪拌30分鐘。在真空中蒸發溶劑。使殘留物溶於DMSO (400微升)中, 並使其接受HPLC純化[Phenomenex Gemini C-18管柱, 110Å(30 x 100毫米); 流率= 20毫升/分鐘; 流動相A: 100%水, 0.1% TFA; 流動相B: 100% ACN, 0.1% TFA; 梯度溶離8% B至28% B, 在60分鐘內, 偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併, 且凍乾, 以提供標的產物**97-1**之三氟醋酸鹽(12.8毫克), 為白色固體。LC-MS [M+H] 478.2 (C₂₇H₃₁N₃O₅+H, 需要478.7)。

化合物	規模 (毫莫耳)*	產量 (毫克)	產率(%)*	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)**
97-1	0.23	12.8	9.4	95	478.2	4.8

* -以偶合反應中所使用羧酸之量為基準

** - HPLC-MS方法B

下列化合物係按上述合成。

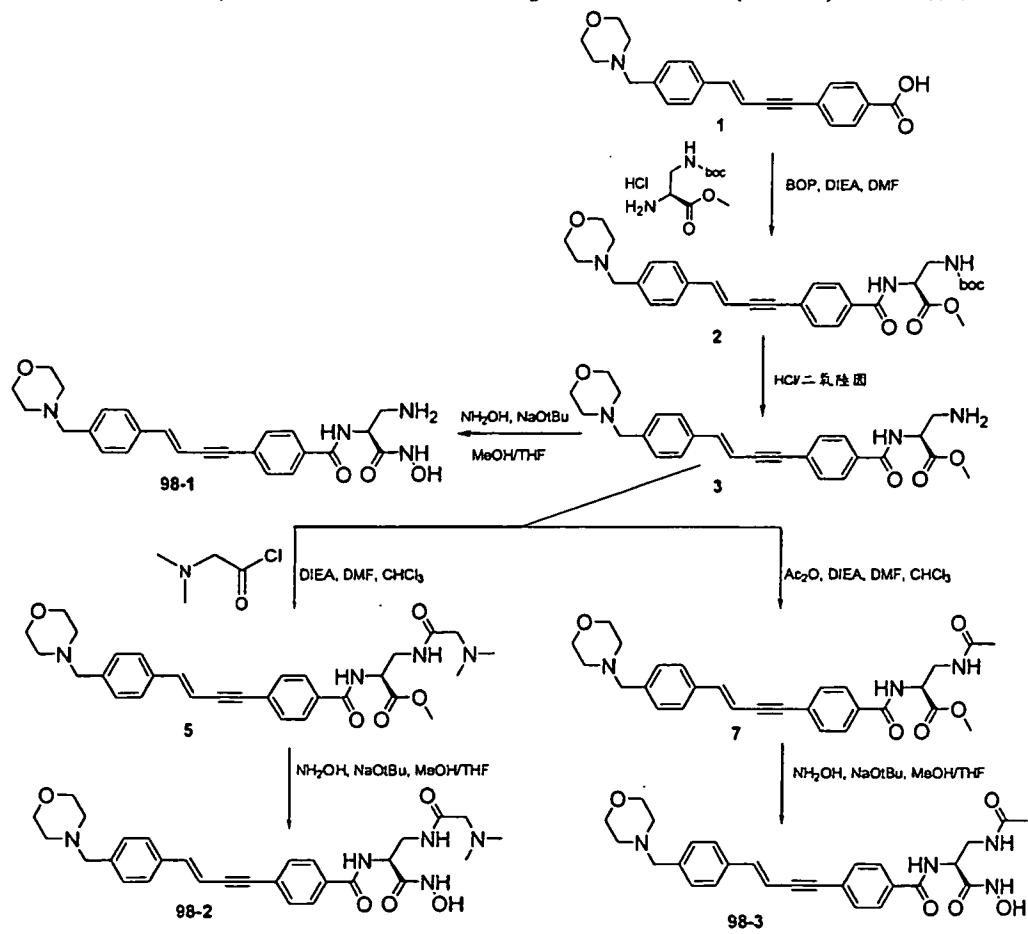
化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留時間 (分鐘)	HPLC- MS 方法
97-2		478.2	4.43	B

實例98

N-((S)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-乙基)-4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺(98-1)

N-[(S)-2-(2-二甲胺基-乙醯胺基)-1-羥基胺甲醯基-乙基]-4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺(98-2)

N-((S)-2-乙醯胺基-1-羥基胺甲醯基-乙基)-4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺(98-3)之合成



(S)-3-第三-丁氧羰基胺基-2-{4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺基}-丙酸甲酯(2)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物1 (Ach-Tr-Db-(嗎福啉)-OH	347.41	1.0	280毫克	0.80
N-Boc-(S)-DAP-OMe x HCl	254.71	1.2	245毫克	0.96
BOP	442.28	1.25	442.3毫克	1.0
DIEA	129.24	3.0	418微升	2.4
DMF			5毫升	

產物2 (338毫克, 77%)係使用關於化合物2之實例96中所述之**BOP**偶合製成, 為黃色固體。LC-MS [M+H] 548.4 (C₃₁H₃₇N₃O₆+H, 需要548.6)。將化合物使用於下一合成步驟, 無需另外純化。

(S)-3-胺基-2-{4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺基}-丙酸甲酯(3)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物2	547.64	1.0	338毫克	0.62
4N HCl/二氧陸園		13	2毫升	8
二氧陸園/MeOH (1:1)			2毫升	

產物3 (321毫克, 100%)係使用關於**Boc**去除保護之一般方法製成, 為白色固體。LC-MS [M+H] 448.4 (C₂₆H₂₉N₃O₄+H, 需要448.5)。N-((S)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-乙基)-4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺(98-1)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物3 x 2 HCl	518.5	1.0	104毫克	0.2
NH ₂ OH x HCl	69.49	6.0	84毫克	1.2
NaOtBu	96.11	8.0	154毫克	1.6
MeOH		2毫升		
THF		2毫升		

產物4 (20.5毫克)係使用關於化合物**96-1**之實例96中所述之**羥醯**

胺形成而製成，為白色固體。LC-MS [M+H] 449.2 (C₂₅H₂₈N₄O₄+H, 需要449.5).

化合物	規模 (毫莫耳)*	產量 (毫克)	產率(%)*	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)*
98-1	0.2	20.5	18.3	97.5	449.2	3.48

* -以化合物3之量為基準。

** - HPLC-MS方法B

(S)-3-(2-二甲胺基-乙醯胺基)-2-{4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺基}-丙酸甲酯(5)之合成

於化合物3二-鹽酸鹽(104毫克，0.20毫莫耳)與二甲胺基氯化乙醯鹽酸鹽(41毫克，0.26毫莫耳)在DMF (0.5毫升)與CHCl₃(1.5毫升)中之混合物內，添加DIEA (210微升，1.2毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌過夜。在真空中濃縮溶劑。使殘留物溶於EtOAc (50毫升)中，以5% NaHCO₃溶液(50毫升)與鹽水(30毫升)洗滌。使有機相以無水Na₂SO₄脫水乾燥，在真空中蒸發，及在真空中乾燥過夜，以提供標的產物5 (75毫克，71%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 533.5 (C₃₀H₃₆N₄O₅+H, 需要533.6)。將化合物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

N-[(S)-2-(2-二甲胺基-乙醯胺基)-1-羥基胺甲醯基-乙基]-4-[(E)-

4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺(98-2)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物5	532.6	1.0	75毫克	0.14
NH ₂ OH x HCl	69.49	6.0	58毫克	0.84
NaOtBu	96.11	8.0	108毫克	1.12
MeOH		1.5毫升		
THF		1.5毫升		

化合物係使用如關於合成化合物(98-1)之相同程序製成。LC-MS [M+H] 534.4 (C₂₉H₃₅N₅O₅+H, 需要534.6).

化合物	規模 (毫莫耳)*	產量 (毫克)	產率(%)*	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)*
98-2	0.2	25.8	20%	100	534.4	3.51

* -以化合物3之量為基準。

** - HPLC-MS方法B

(S)-3-乙醯胺基-2-{4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺基}-丙酸甲酯(7)之合成

於化合物3二-鹽酸鹽(104毫克, 0.20毫莫耳)與醋酸酐(36微升, 0.38毫莫耳)在DMF (0.5毫升)與CHCl₃(1.5毫升)中之混合物內，添加DIEA (210微升, 1.2毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌過夜。在真空中濃縮溶劑。使殘留物溶於EtOAc (50毫升)中，以5% NaHCO₃溶液(30毫升)與鹽水(30毫升)洗滌。使有機相以無水Na₂SO₄脫水乾燥，在真空中蒸發，

及在真空中乾燥過夜，以提供標的產物7 (70毫克, 71%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 490.3 (C₂₈H₃₁N₃O₅+H, 需要490.5)。將化合物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

N-((S)-2-乙醯胺基-1-羥基胺甲醯基-乙基)-4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺(98-3)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物7	489.66	1.0	70毫克	0.14
NH ₂ OH x HCl	69.49	6.0	58毫克	0.84
NaOtBu	96.11	8.0	108毫克	1.12
MeOH		1.5毫升		
THF		1.5毫升		

化合物係使用如關於合成化合物(98-1)之相同程序製成。LC-MS [M+H] 491.2 (C₂₇H₃₀N₄O₅+H, 需要491.5).

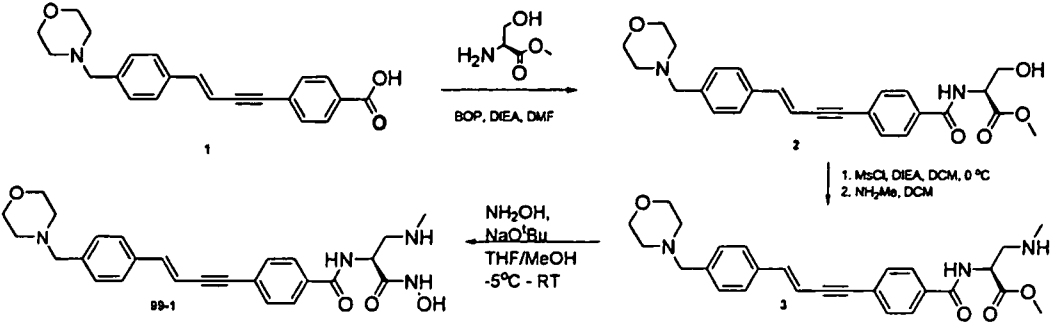
化合物	規模 (毫莫耳)*	產量 (毫克)	產率(%)*	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)**
98-3	0.2	22.4	18.6%	100	491.2	3.41

* -以化合物3之量為基準。

** - HPLC-MS方法B

實例99

4-[(E)-4-(4-{[乙基-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-甲基}-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-N-((S)-1-羥基胺甲醯基-2-甲胺基-乙基)-苯甲醯胺(99-1)



(S)-3-羥基-2-{4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺基}-丙酸甲酯(2)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物1 (Ach-Tr-Db-(嗎福啉)-OH	347.41	1.0	139毫克	0.40
H-(S)-Ser-OMe x HCl	155.58	1.2	75毫克	0.48
BOP	442.28	1.25	223毫克	0.50
DIEA	129.24	3.0	210微升	1.20
DMF			4毫升	

產物2 (179毫克，100%)係使用關於化合物2之實例96中所述之BOP偶合製成，為白色固體。LC-MS [M+H] 449.4 (C₂₆H₂₈N₂O₅+H，需要449.51)。將化合物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

(S)-3-甲胺基-2-{4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺基}-丙酸甲酯(3)之合成

使化合物**2** (179毫克, 0.4毫莫耳)與DIEA (140微升, 0.8毫莫耳)在CH₂Cl₂(5毫升)中之溶液冷卻至0°C, 接著添加MsCl (37微升, 0.48毫莫耳)。使反應混合物在0°C下保持30分鐘, 然後添加甲胺在THF中之2M溶液(2毫升, 4毫莫耳)。使反應混合物之溫度升高至環境溫度。使反應混合物保持於環境溫度下。於完成(在30分鐘內)後, 在真空中移除溶劑。使殘留物溶於EtOAc (50毫升)中, 以水(30毫升x 2)、鹽水(50毫升)洗滌, 並以無水Na₂SO₄脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑, 及在真空中乾燥過夜, 以提供化合物**3** (120毫克, 65%), 為淡黃色固體。LC-MS [M+H] 462.4 (C₂₇H₃₁N₃O₄+H, 需要462.5).

4-[(E)-4-(4-{[乙基-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-甲基}-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-N-((S)-1-羥基胺甲醯基-2-甲胺基-乙基)-苯甲醯胺(99-1)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物 3	461.55	1.0	120毫克	0.26
NH ₂ OH x HCl	69.49	6.0	110毫克	1.56
NaOtBu	96.11	8.0	200毫克	2.1
MeOH		2毫升		
THF		2毫升		

產物**99-1** (11.2毫克)係利用如關於合成化合物(**98-1**)之相同程序製成, 為白色固體。LC-MS [M+H] 463.3 (C₂₆H₃₀N₄O₄+H, 需要463.5).

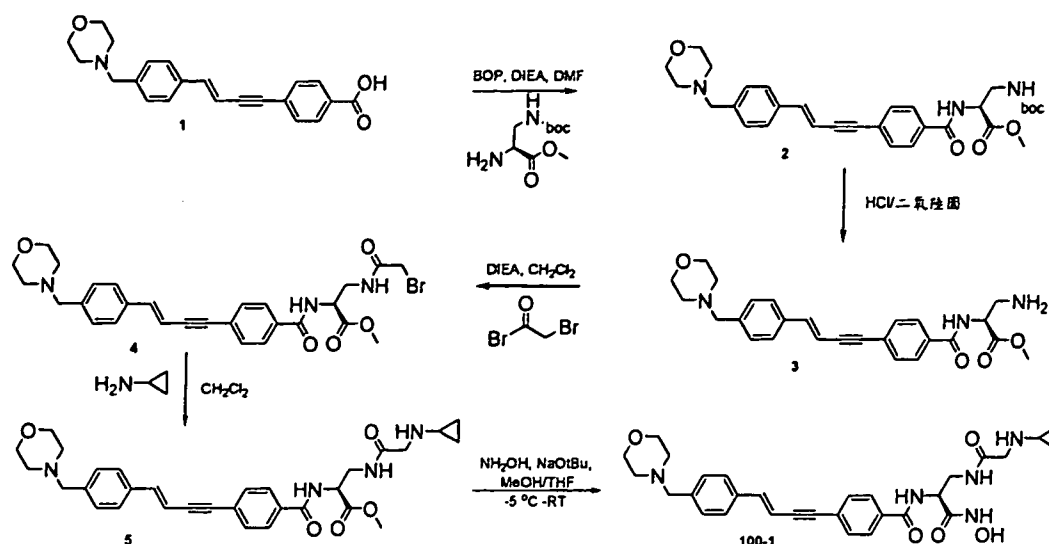
化合物	規模 (毫莫耳)*	產量 (毫克)	產率(%)*	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)**
99-1	0.4	11.2	4.1	92.2	463.3	3.48

* -以偶合反應中所使用羧酸之量為基準

** - HPLC-MS方法B

實例100

N-[(S)-2-(2-環丙胺基-乙醯胺基)-1-羥基胺甲醯基-乙基]-4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺(100-1)



(S)-3-第三-丁氧羰基胺基-2-{4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺基}-丙酸甲酯(2)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物1 (Ach-Tr-Db-(嗎福啉)-OH	347.41	1.0	139毫克	0.40
N-Boc-(S)-DAP-OMe x HCl	254.71	1.2	122毫克	0.48
BOP	442.28	1.25	223毫克	0.50
DIEA	129.24	3.0	210微升	1.2
DMF			4毫升	

產物2 (207毫克，94%)係使用如關於合成化合物2之實例96中所述之BOP偶合製成，為黃色固體。LC-MS [M+H] 548.4 (C₃₁H₃₇N₃O₆+H, 需要548.6)。將化合物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

(S)-3-胺基-2-{4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺基}-丙酸甲酯(3)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物2	547.64	1.0	207毫克	0.38
4N HCl/二氧陸園		21	2毫升	8
二氧陸園/MeOH (1:1)			2毫升	

產物3 (208毫克，100%)係使用關於Boc去除保護之一般方法製成，為白色固體。LC-MS [M+H] 448.4 (C₂₆H₂₉N₃O₄+H, 需要448.5)。

將化合物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

(S)-3-(2-溴-乙醯胺基)-2-[4-((3E,5E,7E)-5,8-二甲基-9-嗎福啉-4-基-壬-3,5,7-三烯-1-炔基)-苯甲醯胺基]-丙酸甲酯(4)之合成

在0°C下，於化合物3二-鹽酸鹽(207毫克，0.40毫莫耳)與DIEA (180微升)在CH₂Cl₂(4毫升)中之混合物內，添加溴乙醯溴(35微升，0.4毫莫耳)。使反應混合物溫熱至環境溫度，並攪拌30分鐘。在真空中蒸發溶劑。使殘留物溶於EtOAc (50毫升)中，以5% NaHCO₃溶液(50毫升)與鹽水(50毫升x 2)洗滌。使有機相以無水Na₂SO₄脫水乾燥，在真空中蒸發，及在真空中乾燥過夜，以提供標的產物4 (146毫克，64%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 570.1 (C₂₈H₃₀BrN₃O₅+H, 需要569.5)。將化合物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

(S)-3-(2-環丙胺基-乙醯胺基)-2-{4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺基}-丙酸甲酯(5)之合成

在0°C下，於化合物4 (146毫克，0.26毫莫耳)在CH₂Cl₂(4毫升)中之溶液內，添加環丙基胺(36微升，0.52毫莫耳)。使反應混合物在0°C下保持10分鐘，然後，使混合物溫熱至環境溫度，並攪拌過夜。於完成後，在真空中移除溶劑。使殘留物溶於EtOAc (60毫升)中，以水(50毫升x 2)、鹽水(50毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物溶於DMSO (800微升)中，並使其接受HPLC純化[YMC-Pack ODS-AC-18管柱(30 x 100毫米)；流率= 40毫升/分鐘；流動相A：100%水，0.1% TFA；流動相B：100% ACN，0.1% TFA；梯度溶離10% B至50% B，在50分鐘內，偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併，且在真空中蒸發。使殘留物溶於i-PrOH (10毫升)中，在真空中蒸發，及在真空中乾燥過夜，以提供標的產物5之二-三氟醋酸鹽(70毫克，36%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 545.0 (C₃₁H₃₆N₄O₅+H, 需要545.6)。

N-[(S)-2-(2-環丙基胺基-乙醯胺基)-1-羥基胺甲醯基-乙基]-4-

[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺(100-1)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物5 x 2 TFA	738.6	1.0	70毫克	0.095
NH ₂ OH x HCl	69.49	6.0	40毫克	0.57
NaOtBu	96.11	8.0	73毫克	0.76
MeOH		1毫升		
THF		1毫升		

產物100-1 (18.4毫克)係使用如關於合成化合物(98-1)之相同程序製成，為白色固體。LC-MS [M+H] 546.6 (C₃₀H₃₅N₅O₅+H, 需要546.6).

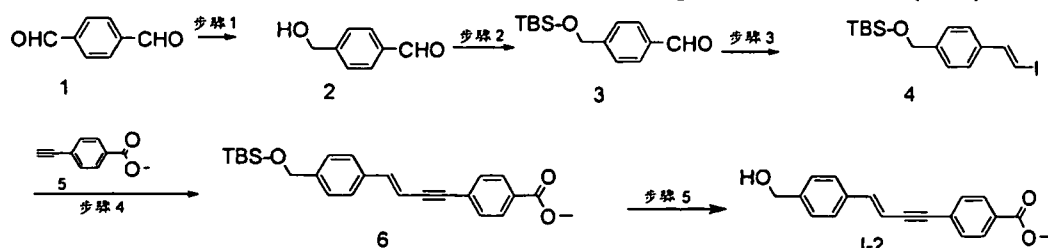
化合物	規模 (毫莫耳)*	產量 (毫克)	產率(%)*	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)**
100-1	0.4	18.4	6.0%	95	546.6	3.68

* -以偶合反應中所使用羧酸之量為基準

** - HPLC-MS方法B

實例101

(E)-4-[4-(4-羥甲基苯基)丁-3-烯-1-炔基]苯甲酸甲酯(I-2)之合成



步驟1：4-羥甲基苯甲醛(2)

使對苯二甲醛(200克，1.492莫耳，1.0當量)在THF (1500毫升)中之懸浮液冷卻至0℃。以一份添加NaBH₄(16.94克，0.448莫耳，0.3當量)。將混合物在10~20℃下攪拌過夜。添加800毫升1N HCl，並將混合物攪拌20分鐘，且轉變成透明。在真空中移除大部份THF。然後，藉由EtOAc (500毫升x 3)萃取殘留物。將合併之有機層以水(2 x 400毫

升)、鹽水(400毫升)洗滌，並脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮，獲得化合物**2** (200克，98%)，將其直接使用於下一步驟，無需純化。

步驟2：4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基甲基)苯甲醛(**3**)

將化合物**2** (200克，1.4莫耳，1.0當量)、 TBSCl (220克，1.47莫耳，1.0當量)及咪唑(200克，2.94莫耳，2.0當量)在DMF (1000毫升)中之溶液，於45℃下加熱2小時。使混合物濃縮，以移除大部份DMF，並添加DCM (2000毫升)。將混合物以水(500毫升x 2)、鹽水(500毫升)洗滌，並脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化(0至5% EtOAc/PE)，獲得化合物**3** (130克，35.4%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)：以ppm表示，0.10 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 4.80 (s, 2H), 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 9.98 (s, 1H).

步驟3：(E)-第三-丁基-[4-(2-碘-乙基)苄氧基]二甲基矽烷(**4**)

於氮氣下，將無水氯化鉻(29.3克，240毫莫耳，6當量)添加至THF (500毫升)中。於0~10℃及氮氣下，逐滴添加三碘甲烷(31.4克，80毫莫耳，2當量)在THF (200毫升)中之溶液。然後逐滴添加化合物**3** (10.0克，40毫莫耳，1當量)在THF (100毫升)中之溶液。將混合物在0~10℃下攪拌2小時，接著於10~20℃下再2小時。添加400毫升冰水，並將混合物攪拌20分鐘，以EtOAc (500毫升x 3)萃取。將合併之有機相以20% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(500毫升)、水(500毫升)、鹽水(500毫升)洗滌，並脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化(0至2% EtOAc/PE)，而得標題化合物**4** (9克，60%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)：以ppm表示，0.09 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 4.72 (s, 2H), 6.79 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 7.26 (s, 4H), 7.41 (d, $J = 15$ Hz, 1H).

步驟4：(E)-4-{4-[4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基甲基)苯基]丁-3-烯-1-炔基}苯甲酸甲酯(**6**)

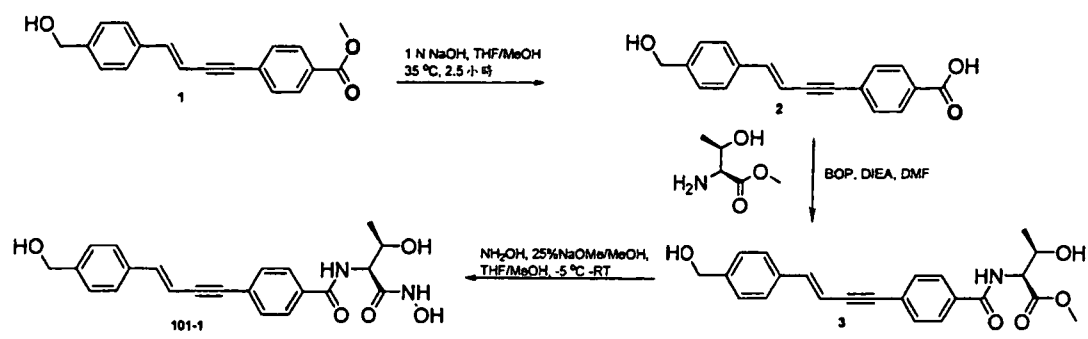
在氮氣下，於化合物**4** (1.02克，2.7毫莫耳，1.0當量)、**5** (0.43克，

2.7毫莫耳，1.0當量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (190毫克，0.27毫莫耳，0.1當量)及 Et_3N (5毫升)在THF(50毫升)中之混合物內，添加CuI(51毫克，0.27毫莫耳，0.1當量)。將混合物在10~20°C下攪拌12小時。以EtOAc(50毫升)稀釋反應混合物，過濾，及濃縮。使殘留物溶於EtOAc(100毫升)中，並以水(100毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，且脫水乾燥(MgSO_4)。在過濾與濃縮後，使殘留物於矽膠上藉層析純化(0至2% EtOAc/PE)，而得標題化合物**6**(0.625克，57%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 以ppm表示, 0.10 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 6.36 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

步驟5: (E)-4-[4-(4-羥甲基苯基)丁-3-烯-1-炔基]苯甲酸甲酯(I-2)

在室溫下，於化合物**6**(5.65克，13.9毫莫耳，1當量)在THF(50毫升)中之溶液內，添加 $\text{Et}_3\text{N-3HF}$ (6.72克，21.7毫莫耳，3當量)。將混合物在10~20°C下攪拌10小時。使混合物濃縮，以移除溶劑與EtOAc(100毫升)，添加 NaHCO_3 (50毫升)。過濾混合物，且分離濾液之有機物，以鹽水(2 x 100毫升)洗滌，並藉由 MgSO_4 脫水乾燥，過濾。使濾液濃縮至10毫升，及過濾。使合併之濾餅在真空中乾燥，獲得標的化合物**I-2**(3.25克，80%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 以ppm表示, 3.86 (s, 3H), 4.51 (d, $J = 5.76$ Hz, 2H), 5.25 (t, $J = 5.76$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.25$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 8.52$ Hz, 2H).

N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[(E)-4-(4-羥甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺(101-1)



4-[(E)-4-(4-羥甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲酸(2)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物1 (Ach-三重- 雙重OH)-OMe)	293.3 3	1.0	780毫克	2.63
1N NaOH		2.5	6.5毫升	6.57
THF			4毫升	
MeOH			4毫升	

製成化合物2 (710毫克，90%)，為白色固體，並使用關於鹼水解之一般方法分離。

(2S,3R)-3-羥基-2-{4-[(E)-4-(4-羥甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺基}-丁酸甲酯(3)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物2 x 鈉鹽	300.28	1.0	99毫克	0.33
H-(S)-Thr-OMe x HCl	169.6	1.2	66毫克	0.39
BOP	442.28	1.3	184毫克	0.42
DIEA	129.24	3.0	172微升	0.99
DMF			2毫升	

化合物3 (120毫克，92%)係使用如關於合成化合物2之實例96中所述之 **BOP** 偶合製成，為灰白色固體。LC-MS [M+H] 394.3 (C₂₃H₂₃NO₅+H，需要394.4)。將化合物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

4N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[(E)-4-(4-羥甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺(101-1)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物3	393.4	1.0	120毫克	0.30
NH ₂ OH x HCl	69.49	6.5	135毫克	1.94
25% NaOMe/MeOH		8.8	600微升	2.64
MeOH		4毫升		
THF		1.5毫升		

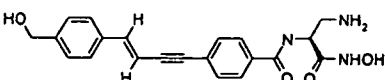
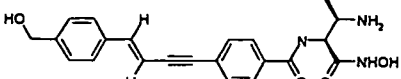
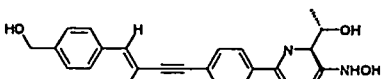
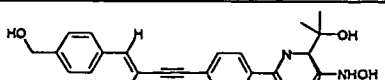
標的產物101-1 (20.7毫克)係使用關於異脲酸酯形成之一般方法製成，為白色固體。LC-MS [M+H] 395.2 (C₂₂H₂₂N₂O₅ +H, 需要395.4).

化合物	規模 (毫莫耳)*	產量 (毫克)	產率(%)*	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)**
101-1	0.33	20.7	16.0	90.0	395.2	5.31

* -以偶合反應中所使用羧酸之量為基準

** - HPLC-MS方法B

各下列化合物係按上述合成。

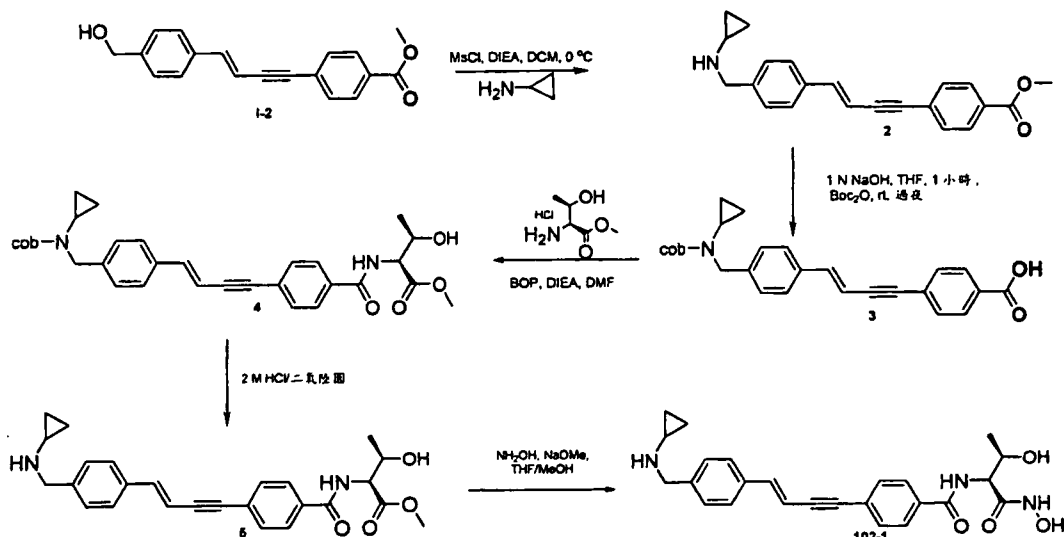
化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留時間 (分鐘)	HPLC-MS 方法
101-2*		380.5	4.56	B
101-3		394.2	4.65	B
101-4		395.3	5.36	B
101-5**		409.2	5.61	B
101-6*		421.1	2.52	A

* -得自中間物之Boc-保護基係藉由4M HCl/二氧陸園移除。

** - diMeSer之甲基酯係根據一般程序製成。

實例102

4-[(E)-4-(4-環丙胺基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-苯甲醯胺(102-1)



4-[(E)-4-(4-環丙基胺基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲酸甲酯(2)之合成

使化合物1 (750毫克，2.56毫莫耳)與DIEA (1.1毫升，6.40毫莫耳)在CH₂Cl₂(15毫升)中之溶液冷卻至0℃，接著逐滴添加MsCl (0.22毫升，2.82毫莫耳)，歷經5分鐘期間。使反應混合物在0℃下保持10分鐘，然後添加環丙基胺(0.89毫升，12.8毫莫耳)。使反應混合物之溫度上升至環境溫度。使反應混合物於環境溫度下保持過夜。於完成後，在真空中移除溶劑。使殘留物溶於EtOAc (150毫升)中，以水(150毫升x 2)、鹽水(150毫升)洗滌，且以無水Na₂SO₄脫水乾燥。在真空中蒸發溶劑，以提供化合物2 (848毫克，100%)，為淡黃色油，LC-MS [M+H] 332.2 (C₂₂H₂₁NO₂+H，需要332.41)。將化合物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

4-((E)-4-{4-[(第三-丁氧羰基-環丙基-胺基)-甲基]-苯基}-丁-3-烯-1-炔

基)-苯甲酸(3)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物2	331.41	1.0	848毫克	2.56
1N NaOH水溶液		3.1	8毫升	8.0
二碳酸二-第三-丁酯	218.2	1.1	615毫克	2.82
THF			8毫升	
二氧陸園			5毫升	

製成化合物3 (795毫克, 75%), 為白色固體, 並使用關於Boc保護之一般方法分離。LC-MS [M+H] 418.3 (C₂₆H₂₇NO₄+H, 需要418.5).

(2S,3R)-2-[4-((E)-4-{4-[(第三-丁氧羰基-環丙基-胺基)-甲基]-苯基}-丁-3-烯-1-炔基)-苯甲醯胺基]-3-羥基-丁酸甲酯(4)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物3	417.5	1.0	155毫克	0.37
H-(S)-Thr-OMe x HCl	169.6	1.2	75毫克	0.44
BOP	442.28	1.3	212毫克	0.48
DIEA	129.24	3.0	190微升	1.10
DMF			2.5毫升	

產物4 (140毫克, 71%)係使用如關於合成化合物2之實例96中所述之BOP偶合製成, 為淡黃色油。LC-MS [M+H] 533.4 (C₃₁H₃₆N₂O₆+H, 需要533.6)。將化合物使用於下一合成步驟, 無需另外純化。

(2S,3R)-2-{4-[(E)-4-(4-環丙胺基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺基}-3-羥基-丁酸甲酯(5)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物4	532.6	1.0	140毫克	0.26
4N HCl/二氧陸園	23.0	1.5毫升	6.0	
二氧陸園			1.5毫升	

產物5 (121毫克, 100%)係使用關於Boc去除保護之一般方法製

成，為白色固體。LC-MS [M+H] 433.4 (C₂₆H₂₈N₂O₄+H, 需要433.5)。
將化合物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

4-[(E)-4-(4-環丙胺基甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)苯甲醯胺(102-1)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物5 x HCl	468.97	1.0	121毫克	0.26
NH ₂ OH x HCl	69.49	7.4	135毫克	1.94
25% NaOMe/MeOH		10.0	600微升	2.64
MeOH		4毫升		
THF		1.5毫升		

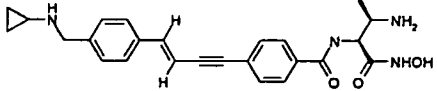
產物**102-1** (57.6毫克)係使用關於異脛肪酸酯形成之一般方法製成，為白色固體。LC-MS [M+H] 434.4 (C₂₅H₂₇N₃O₄+H, 需要434.5).

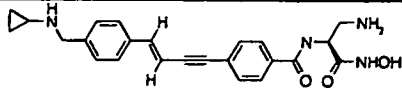
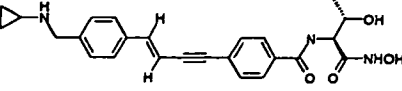
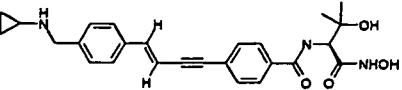
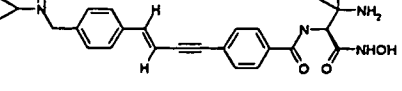
化合物	規模 (毫莫耳)*	產量 (毫克)	產率(%)*	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)**
102-1	0.37	57.6	28.5	90.1	434.3	4.41

* -以偶合反應中所使用羧酸之量為基準

** - HPLC-MS方法B

各下列化合物係按上述合成。

化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留時間 (分鐘)	HPLC-MS 方法
102-2		433.2	3.86	B

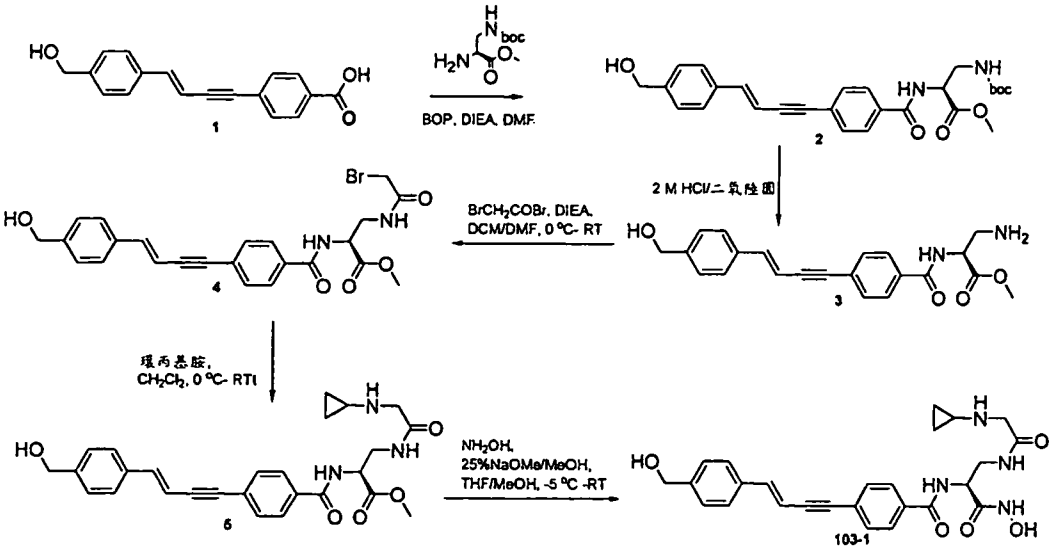
102-3		419.6	3.69	B
102-4		434.3	4.44	B
102-5*		448.5	4.69	B
102-6		447.9	2.74	A

* -二-Me-Ser之甲基酯係根據一般程序製成。

** -在異脛肪酸酯形成之前，Boc-保護基係藉由2N HCl/二氧陸園
移除

實例103

N-[(S)-2-(2-環丙胺基-乙醯胺基)-1-羥基胺甲醯基-乙
基]-4-[(E)-4-(4-羥甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺(103-1)



(S)-3-第三-丁氧羰基胺基-2-{4-[(E)-4-(4-羥甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔
基]-苯甲醯胺基}-丙酸甲酯(2)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
----	----	----	------	-----

化合物1 x 鈉鹽	300.28	1.0	120毫克	0.40
H-(S)-Dap(Boc)-OMe x HCl	254.7	1.2	122毫克	0.48
BOP	442.28	1.3	230毫克	0.52
DIEA	129.24	3.0	210微升	1.2
DMF			3毫升	

化合物2 (191毫克，100%)係使用如關於合成化合物2之實例96中所述 **BOP** 偶合之程序製成，為灰白色固體。LC-MS [M+H] 479.3 (C₂₇H₃₀N₂O₆+H, 需要479.5)。將化合物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

(S)-3-胺基-2-{4-[(E)-4-(4-羥甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺基}-丙酸甲酯(3)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物2	478.5	1.0	191毫克	0.4
4N HCl/二氧陸園		30	3毫升	12
二氧陸園/MeOH (1:1)			3毫升	

產物3 (165毫克，100%)係使用關於 **Boc** 去除保護之一般方法製成，為白色固體。LC-MS [M+H] 379.1 (C₂₂H₂₂N₂O₄+H, 需要379.4). **((S)-3-(2-溴-乙醯胺基)-2-{4-[(E)-4-(4-羥甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺基}-丙酸甲酯(4)之合成**

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物3 x HCl	414.9	1.0	165毫克	0.40
溴乙醯溴	201.86	1.0	35微升	0.40
DIEA	129.24	2.5	180微升	1.0
CH ₂ Cl ₂		4毫升		
DMF		1毫升		

標的產物4 (199毫克，100%)係使用實例100之化合物4中所述之方法製成，為黃色固體。LC-MS [M+H] 501.3 (C₂₄H₂₃Br

N2O5+H, 需要500.4)。^o將化合物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

(S)-3-(2-環丙基胺基-乙醯胺基)-2-{4-[(E)-4-(4-羥甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺基}-丙酸甲酯(5)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物4	499.35	1.0	199毫克	0.40
環丙基胺	57.09	3.7	100微升	1.48
CH ₂ Cl ₂			4毫升	

標的化合物5 (124毫克，65%)係使用實例100之化合物5中所述之方法製成，為固體。LC-MS [M+H] 476.3 (C₂₇H₂₉N₃O₅+H, 需要476.6).

● **N-[(S)-2-(2-環丙基胺基-乙醯胺基)-1-羥基胺甲醯基-乙基]-4-[(E)-4-(4-羥甲基-苯基)-丁-3-烯-1-炔基]-苯甲醯胺(103-1)之合成**

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物5	475.6	1.0	124毫克	0.26
NH ₂ OH x HCl	69.49	7.4	135毫克	1.94
25% NaOMe/MeOH		10.0	600微升	2.64
MeOH		4毫升		
THF		1.5毫升		

產物6 (12.2毫克)係使用關於異羥肼酸酯形成之一般方法製成，為白色固體。LC-MS [M+H] 477.3 (C₂₆H₂₈N₄O₅+H, 需要477.5).

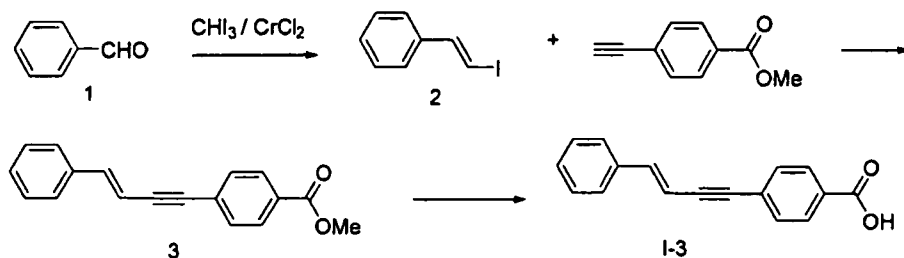
化合物	規模 (毫莫耳)*	產量 (毫克)	產率(%)*	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)**
103-1	0.4	12.2	5.2	98.9	477.3	4.8

* -以偶合反應中所使用羧酸之量為基準

** - HPLC-MS方法B

實例104

(E)-4-(4-苯基丁-3-烯-1-炔基)苯甲酸(I-3)之合成



(E)-(2-碘基乙烯基)苯(2)

於氮氣及室溫下，將無水氯化鉻(37.1克，302毫莫耳，8當量)添加至THF (400毫升)中。於0℃及氮氣下逐滴添加三碘甲烷(59.7克，151毫莫耳，4當量)在THF (500毫升)中之溶液。然後逐滴添加苯甲醛1 (4.0克，37.7毫莫耳，1當量)在THF (100毫升)中之溶液。將混合物在0℃下攪拌2小時，接著於室溫下再2小時。將混合物倒入冰水中，並以EtOAc (800毫升x 2)萃取。將有機相以20% Na₂S₂O₃水溶液(300毫升)、水(800毫升)、鹽水(300毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物以EtOAc與己烷研製。在過濾後，使濾液濃縮，而得標題化合物2 (7.2克，83%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δppm 6.83 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 5H), 7.43 (d, J = 14.8 Hz, 1H).

(E)-4-(4-苯基丁-3-烯-1-炔基)苯甲酸甲酯(3)

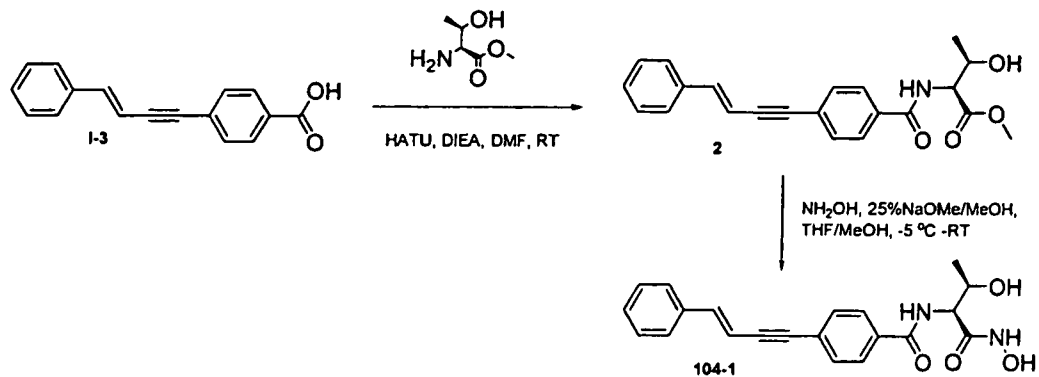
在氮氣及室溫下，於化合物2 (3.77克，16.4毫莫耳，1.0當量)、4 (2.62克，16.4毫莫耳，1.0當量)、PdCl₂(PPh₃)₂(0.58毫克，0.82毫莫耳，0.05當量)及Et₃N (10毫升)在THF (100毫升)中之混合物內，添加CuI (0.32克，1.64毫莫耳，0.1當量)。將混合物於室溫下攪拌12小時。以EtOAc (50毫升)稀釋反應混合物，過濾，及濃縮。使殘留物溶於EtOAc (300毫升)中，以水(300毫升)與鹽水(150毫升)洗滌，及脫水乾燥(MgSO₄)。在過濾與濃縮後，使殘留物於矽膠上藉層析純化(0至15% EtOAc/己烷)，而得標題化合物3 (2.56克，60%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δppm 3.87 (s, 3H), 6.70 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.59-7.64 (m, 4H), 7.97 (d, J = 8.22 Hz, 2H)

(E)-4-(4-苯基丁-3-烯-1-炔基)苯甲酸(I-3)

製成產物I-3 (1.45克，61%)，並使用關於鹼水解之一般方法分離。

MS (m/z): [M-H]⁺ = 247, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δppm 6.70 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.58-7.61 (m, 4H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-((E)-4-苯基-丁-3-烯-1-炔基)-苯甲醯胺(104-1)



(2S,3R)-3-羥基-2-[4-((E)-4-苯基-丁-3-烯-1-炔基)-苯甲醯胺基]-丁酸甲酯(2)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物1 (Ach-Tr-Db-OH)	248.28	1.0	85毫克	0.34
H-(S)-Thr-OMe x HCl	169.6	1.1	63毫克	0.37
HATU	380.2	1.2	155毫克	0.41
DIEA	129.24	3.0	178微升	1.0
DMF			2毫升	

產物2 (123毫克，100%)係使用關於HATU偶合之一般方法製成，為白色固體。LC-MS [M+H]⁺ 364.7 (C₂₂H₂₁NO₄+H, 需要364.42)。將化合物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-((E)-4-苯基-丁-3-烯-1-炔基)-苯甲醯胺(23)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物2	363.4	1.0	123毫克	0.34
NH ₂ OH x HCl	69.49	8.0	188毫克	2.7
25% NaOMe/MeOH		10.0	777微升	3.4
MeOH		4毫升		
THF		1.5毫升		

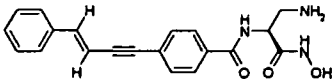
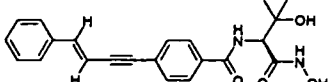
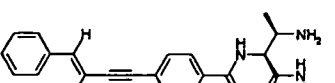
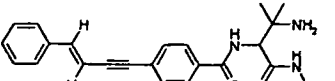
產物104-1 (58.7毫克，48%)係使用關於異羧胺形成之一般方法製成，為白色固體。LC-MS [M+H] 365.4 (C₂₁H₂₀N₂O₄ +H, 需要365.4).

化合物	規模 (毫莫耳)*	產量 (毫克)	產率(%)*	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)**
104-1	0.34	58.7	48	98.0	365.4	7.28

* -以偶合反應中所使用羧酸之量為基準

** - HPLC-MS方法B

各下列化合物係按上述合成。

化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留時間 (分鐘)	HPLC- MS 方法
104-2		350.7	6.38	B
104-3*		379.7	7.58	B
104-4		364.7	6.46	B
104-5**		378.5	4.55	A

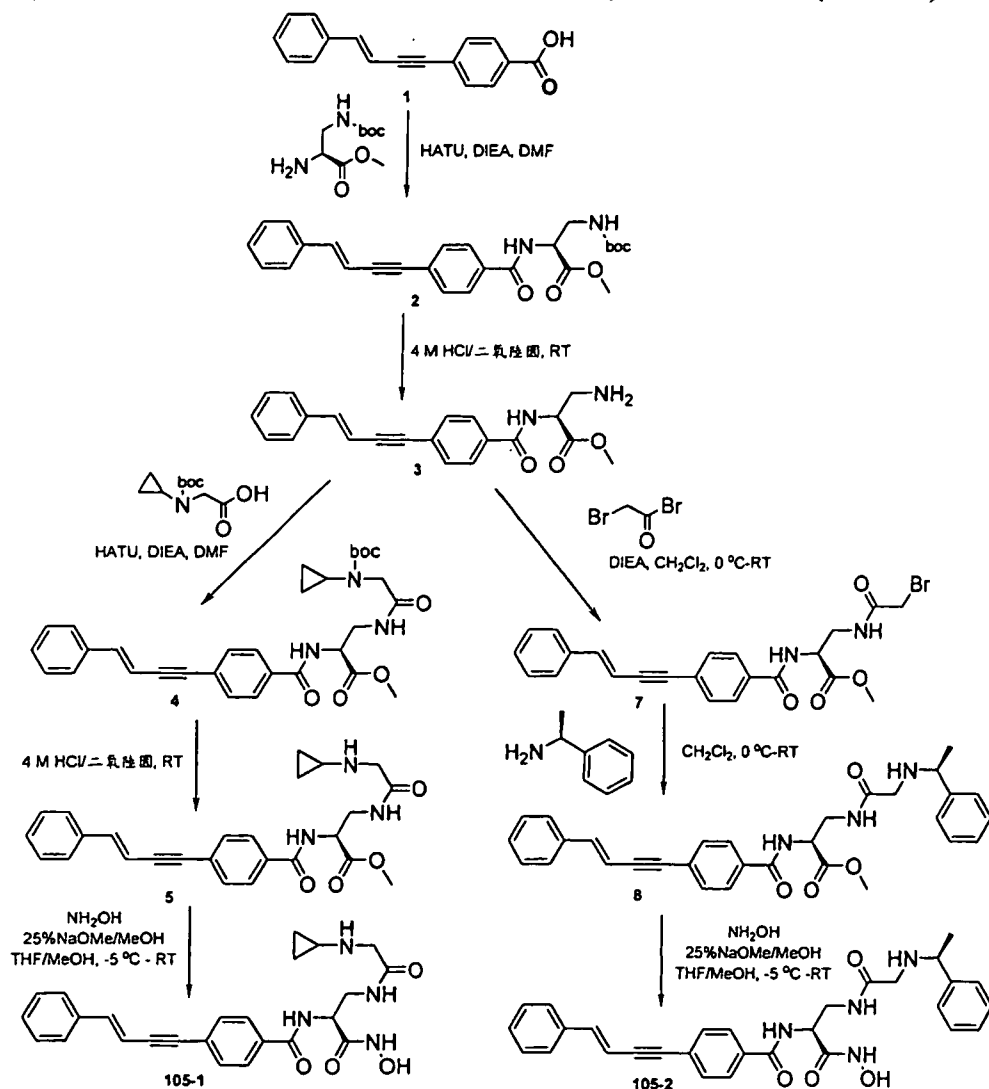
* - diMeSer之甲基酯係根據一般程序製成。

** -在異脛肪酸酯形成之前，Boc-保護基係藉由4N HCl/二氧陸園
 移除。

實例105

N-[(S)-2-(2-環丙胺基-乙醯胺基)-1-羥基胺甲醯基-乙基]-4-((E)-4-
 苯基-丁-3-烯-1-炔基)-苯甲醯胺(105-1)

N-[(S)-1-羥基胺甲醯基-2-[2-((S)-1-苯基-乙胺基)-乙醯胺基]-乙
 基]-4-((E)-4-苯基-丁-3-烯-1-炔基)-苯甲醯胺(105-2)



(S)-3-第三-丁氧羰基胺基-2-[4-((E)-4-苯基-丁-3-烯-1-炔基)-苯甲醯胺
 基]-丙酸甲酯(2)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物1 (Ach-Tr-Db-OH)	248.3	1.0	189毫克	0.76
H-(S)-Dap(Boc)-OMe x HCl	254.7	1.2	232毫克	0.91
HATU	380.2	1.2	346毫克	0.91
DIEA	129.2	3.0	397微升	2.28
DMF			4毫升	

產物2 (328毫克，100%)係使用關於HATU偶合之一般方法製成，為灰白色固體。LC-MS [M+H] 433.8 (C₂₆H₂₈N₂O₄+H，需要433.52)。將化合物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

((S)-3-胺基-2-[4-((E)-4-苯基-丁-3-烯-1-炔基)-苯甲醯胺基]-丙酸甲酯(3)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物2	432.5	1.0	328毫克	0.76
4N HCl/二氧陸園		31.6	6毫升	24.0

產物3 (292毫克，100%)係使用關於Boc去除保護之一般方法製成，為白色固體。LC-MS [M+H] 349.7 (C₂₁H₂₀N₂O₃+H，需要349.41)。

(S)-3-[2-(第三-丁氧羰基-環丙基-胺基)-乙醯胺基]-2-[4-((E)-4-苯基-丁-3-烯-1-炔基)-苯甲醯胺基]-丙酸甲酯(4)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物3 x HCl	384.9	1.0	146毫克	0.38
N-Boc-N-環丙基-Gly-OH	215.25	1.1	90毫克	0.42
HATU	380.2	1.2	175毫克	0.46
DIEA	129.2	3.0	198微升	1.14
DMF			3毫升	

產物4 (207毫克，100%)係使用關於HATU偶合之一般方法製成，為淡黃色油。LC-MS [M+H] 546.4 (C₃₁H₃₅N₃O₆+H，需要546.64)。將化合物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

(S)-3-(2-環丙基胺基-乙醯胺基)-2-[4-((E)-4-苯基-丁-3-烯-1-炔基)-苯甲醯胺基]-丙酸甲酯(5)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物4	545.6	1.0	207毫克	0.38
4N HCl/二氧陸園		31.6	3毫升	12.0

產物5 (183毫克, 100%)係使用關於Boc去除保護之一般方法製成, 為白色固體。LC-MS [M+H] 446.3 (C₂₆H₂₇N₃O₄+H, 需要446.52).
N-[(S)-2-(2-環丙基胺基-乙醯胺基)-1-羥基胺甲醯基-乙基]-4-

((E)-4-苯基-丁-3-烯-1-炔基)-苯甲醯胺(105-1)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物5 x HCl	481.97	1.0	183毫克	0.38
NH ₂ OH x HCl	69.49	8.0	211毫克	3.0
25% NaOMe/MeOH		10.0	868微升	3.8
MeOH		4毫升		
THF		1.5毫升		

產物105-1 (21.7毫克, 10%)係使用關於異羥肼酸酯形成之一般方法製成, 為白色固體。LC-MS [M+H] 447.3 (C₂₅H₂₆N₄O₄+H, 需要447.52).

化合物	規模 (毫莫耳)*	產量 (毫克)	產率(%)*	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)**
105-1	0.38	21.7	10	99.0	447.3	6.49

* -以偶合反應中所使用羧酸之量為基準

** - HPLC-MS方法B

(S)-3-(2-溴-乙醯胺基)-2-[4-((E)-4-苯基-丁-3-烯-1-炔基)-苯甲醯胺基]-丙酸甲酯(7)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物3 x HCl	384.9	1.0	146毫克	0.38
溴乙醯溴	201.86	1.08	36微升	0.41
DIEA	129.24	2.6	174微升	1.0
CH ₂ Cl ₂		3毫升		

標的產物7 (150毫克, 85%)係使用實例19之化合物4中所述之方法製成, 為黃色固體。LC-MS [M+H] 470.7 (C₂₃H₂₁BrN₂O₄ +H, 需要470.34).

(S)-2-[4-((E)-4-苯基-丁-3-烯-1-炔基)-苯甲醯胺基]-3-[2-((S)-1-苯基-乙胺基)-乙醯胺基]-丙酸甲酯(8)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物7	469.3	1.0	150毫克	0.32
(S)-(-)-α-甲基苄胺	121.18	3.0	124微升	0.96
CH ₂ Cl ₂		3毫升		

標的化合物8 (155毫克, 95%)係使用實例19之化合物5中所述之方法製成, 為固體。LC-MS [M+H] 510.3 (C₃₁H₃₁N₃O₄+H, 需要510.61).
N-((S)-1-羥基胺甲醯基-2-[2-((S)-1-苯基-乙胺基)-乙醯胺基]-乙基)-4-((E)-4-苯基-丁-3-烯-1-炔基)-苯甲醯胺(105-2)

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物8	509.61	1.0	155毫克	0.30
NH ₂ OH x HCl	69.49	8.0	167毫克	2.4
25% NaOMe/MeOH		10.0	685微升	3.0
MeOH		3毫升		
THF		1.2毫升		

產物105-2 (41.7毫克)係使用關於異羥肟酸酯形成之一般方法製成, 為白色固體。LC-MS [M+H] 511.8 (C₃₀H₃₀N₄O₄+H, 需要511.61).

化合物	規模 (毫莫耳)*	產量 (毫克)	產率(%)*	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)**
105-2	0.38	41.7	17.5	97.3	511.8	7.38

* -以偶合反應中所使用羧酸之量為基準

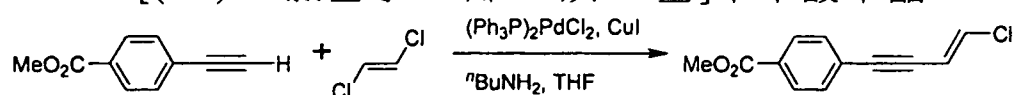
** - HPLC-MS方法B

各下列化合物係按上述合成。

化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留 時間 (分鐘)	HPLC-MS 方法
105-3		460.4	7.79	B
105-4		511.8	7.37	B
105-5		525.2	7.56	B

實例106

4-[(3E)-4-氯基丁-3-烯-1-炔-1-基]苯甲酸甲酯

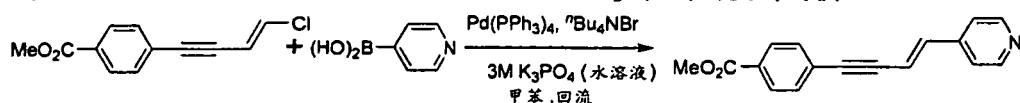


4-[(3E)-4-氯基丁-3-烯-1-炔-1-基]苯甲酸甲酯

於氮氣下，使4-乙炔基苯甲酸甲酯(2.0克，12.5毫莫耳，1當量)溶於200毫升無水THF中。添加正-丁基胺(2.5毫升，25.3毫莫耳，2當量)，接著為反式-1,2-二氯乙烯(1.95毫升，25.3毫莫耳，2當量)。以固體添加雙(三苯膦)二氯化鈀(II)(0.44克，0.63毫莫耳，0.05當量)，並將反應混合物於氮氣下攪拌20-30分鐘。將碘化銅(0.26克，1.4毫莫耳，0.11當量)以固體添加至透明琥珀色溶液中，其係在十分鐘內變成極暗色。於氮氣及室溫下持續攪拌過夜。使反應混合物經過矽藻土過濾，並使

THF通過濾餅，直到濾液為無色止。經由旋轉移除揮發性物質，並使深紅褐色殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。分離液層，且將有機層以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及汽提，獲得產物，為深褐色固體。使粗製物質於矽膠上藉層析純化，使用己烷中之2.5%醋酸乙酯作為溶離劑。產量：1.55克，56%。TLC $R_f = 0.46$ (1:9醋酸乙酯：己烷)。APCI(-) $m/z = 219$ amu，為較少信號。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm：7.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 6.16 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H)。

4-[(3E)-4-吡啶-4-基丁-3-烯-1-炔-1-基]苯甲酸甲酯

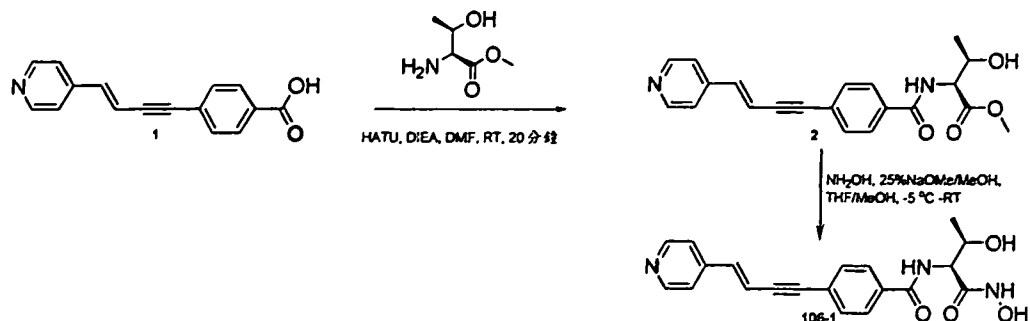


4-[(3E)-4-吡啶-4-基丁-3-烯-1-炔-1-基]苯甲酸甲酯

將4-[(3E)-4-氯基丁-3-烯-1-炔-1-基]苯甲酸甲酯(47毫克，0.21毫莫耳，1當量)、4-吡啶基二羥基硼烷(28毫克，0.23毫莫耳，1.1當量)及四正-丁基溴化銨(58毫克，0.21毫莫耳，1當量)置於燒瓶中，並溶於5毫升甲苯中。添加 K_3PO_4 水溶液(3M，0.20毫升，0.60毫莫耳，2.8當量)，接著為肆(三苯膦)鈀(0) (18毫克，0.016毫莫耳，0.08當量)。將反應混合物於回流下加熱三小時，然後在室溫下攪拌過夜。1:9醋酸乙酯：己烷中之TLC確認起始物質不存在。將反應混合物以醋酸乙酯稀釋，及相繼以水與鹽水洗滌，接著經由旋轉移除揮發性物質。將殘留物覆蓋於矽膠上，並以33%醋酸乙酯/己烷溶離，獲得產物，為黃色固體。產量：26毫克(46%)。TLC $R_f = 0.20$ (40%醋酸乙酯/己烷)。APCI(+) $m/z = 246$ amu。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm：8.60 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 16.2$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 16.2$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H)。

N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲鹽基-丙基)-4-((E)-4-吡啶-4-基-丁-3-烯

-1-炔基)-苯甲醯胺(106-1)



(2S,3R)-3-羥基-2-[4-((E)-4-吡啶-4-基-丁-3-烯-1-炔基)-苯甲醯胺基]-丁酸甲酯(2)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物1 x 鈉鹽	271.25	1.0	109毫克	0.4
H-(S)-Thr-OMe x HCl	169.6	1.2	82毫克	0.48
HATU	380.2	1.2	183毫克	0.48
DIEA	129.24	3.0	209微升	1.2
DMF		2.5毫升		

化合物2 (146毫克，100%)係使用關於HATU偶合之一般方法製成，為淡黃色固體。LC-MS [M+H] 365.7 (C₂₁H₂₀N₂O₄+H, 需要365.4)。將化合物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

N-((1S,2R)-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-((E)-4-吡啶-4-基-丁-3-烯-1-炔基)-苯甲醯胺(106-1)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物2	364.4	1.0	146毫克	0.4
NH ₂ OH x HCl	69.49	8.0	222毫克	3.2
25% NaOMe/MeOH		10.0	914微升	4.0
MeOH		5毫升		
THF		2毫升		

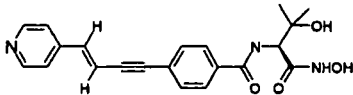
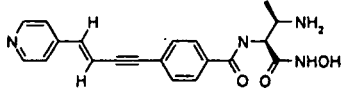
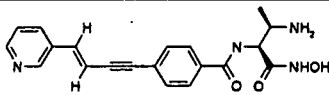
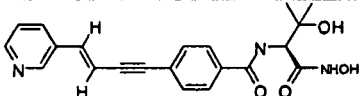
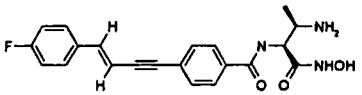
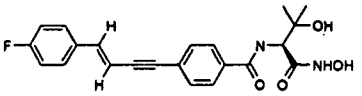
產物106-1 (52毫克)係使用關於異羥胺酸酯形成之一般方法製成，為灰白色固體。LC-MS [M+H] 366.8 (C₂₀H₁₉N₃O₄+H, 需要366.4)。

化合物	規模 (毫莫耳)*	產量 (毫克)	產率(%)*	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)**
106-1	0.4	52毫克	27.2%	99.2	366.8	2.30

* -以偶合反應中所使用羧酸之量為基準

** - HPLC-MS方法A

各下列化合物係按上述合成。

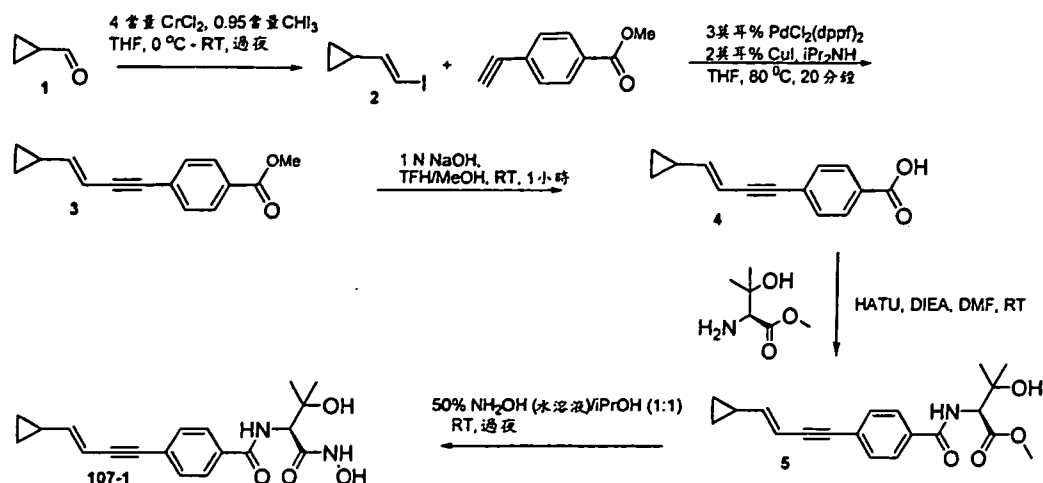
化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留時間 (分鐘)	HPLC-MS 方法
106-2*		380.6	3.22	B
106-3**		365.8	1.97	B
106-4		365.9	1.98	A
106-5		380.8	3.22	B
106-6		382.8	4.46	A
106-7		397.7	5.14	A

* -二-Me-Ser之甲基酯係根據一般程序製成。

** -在異脛肪酸酯形成之前，Fmoc-保護基係藉由20%六氫吡啶/EtOAc移除。

實例107

4-((E)-4-環丙基-丁-3-烯-1-炔基)-N-((S)-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-2-甲基-丙基)-苯甲醯胺(107-1)



((E)-2-碘-乙烯基)-環丙烷(2)之合成

於具有攪拌棒之手套箱中，將氯化鉻(II) (15.0克，122.1毫莫耳)置於燒瓶中，並以隔片加蓋。且充分攪拌，於環境溫度下迅速地添加THF (無水，120毫升)。在氮氣下攪拌15-30分鐘後，將燒瓶浸入冰浴中，歷經30分鐘。於冷懸浮液中，逐滴添加碘仿(11.42克，29.0毫莫耳)在THF (無水，75毫升)中之溶液。5分鐘後，將環丙基醛1 (2.43毫升，30.5毫莫耳)在THF (無水，60毫升)中之溶液，適切逐滴添加至經激烈攪拌之懸浮液中。在0°C下攪拌2小時後，使反應物溫熱至室溫過夜。將反應混合物倒入冰水中，並以戊烷(300毫升x 2)萃取。將有機相以20% Na₂S₂O₃水溶液(150毫升)、水(300毫升)、鹽水(300毫升)洗滌，然後以MgSO₄脫水乾燥(無水)，過濾，及使戊烷在真空中，於220毫巴下濃縮至最小體積(20毫升)。將殘留物使用於下一合成步驟，無需另外純化(注意：碘化環丙基乙烯為揮發性物質)。

4-((E)-4-環丙基-丁-3-烯-1-炔基)-苯甲酸甲酯(3)之合成

將4-乙炔基-苯甲酸甲酯(1.76克，11.0毫莫耳)、二異丙基胺(4.7毫升，33毫莫耳)、觸媒PdCl₂(dppf)₂(302毫克，0.37毫莫耳)及碘化銅(I) (46毫克，0.24毫莫耳)在THF (無水，30毫升)中之溶液，以乾燥氮滌氣10分鐘。然後，將此混合物添加至化合物1之戊烷溶液(13.5毫升，C = ~200毫克/毫升，~2.7克，14毫莫耳)中。將反應混合物在80°C下加熱20分鐘，

並冷卻至環境溫度。接著，使反應混合物溶於EtOAc (200毫升)中，以水(150毫升)、0.5N HCl (150毫升)及鹽水(150毫升x 2)洗滌。使有機相以無水Na₂SO₄脫水乾燥，在真空中蒸發。使殘留物於裝有RediSep®急驟式管柱(正相，35-60微米平均粒子大小矽膠，40克，Teledyne Isco)之CombiFlash®相關物件單元上，接受急驟式層析；流率= 40毫升/分鐘；流動相A：己烷；流動相B：EtOAc；梯度液0-30% B，在60分鐘內。合併含有所要物質之溶離份，及在真空中濃縮，以提供標的物質3 (1克，40%)，為黃色油。LC-MS [M+H] 227.7 (C₁₅H₁₄O₂+H, 需要227.29).

4-((E)-4-環丙基-丁-3-烯-1-炔基)-苯甲酸(4)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物3	226.28	1.0	1.0克	4.41
1N NaOH		4.0	18毫升	18.0
THF/MeOH (1:1)		18毫升		

製成化合物4 (800毫克，85%)，為白色固體，並使用關於鹼水解之一般方法分離。LC-MS [M+H] 213.5 (C₁₄H₁₂O₂+H, 需要213.3)。將化合物使用於下一合成步驟，無需另外純化。試樣之確認係藉LC-MS顯示主要產物吸收峰(R_t = 5.10分鐘，E-異構物)與~12%順式異構物(R_t = 4.96分鐘) (HPLC-MS方法A)。

(S)-2-[4-((E)-4-環丙基-丁-3-烯-1-炔基)-苯甲醯胺基]-3-羥基-3-甲基-丁酸甲酯(5)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物4	212.25	1.0	85毫克	0.4
H-(S)-diMe-Ser-OMe x HCl*	169.6	1.13	76毫克	0.45
HATU	380.2	1.2	183毫克	0.48
DIEA	129.24	3.0	209微升	1.2
DMF		2毫升		

* -二-Me-Ser之甲基酯係根據一般程序製成。

化合物5 (130毫克, 96%)係使用關於HATU偶合之一般方法製成, 為白色固體。LC-MS [M+H] 342.8 (C₂₀H₂₃NO₄+H, 需要342.4).

4-((E)-4-環丙基-丁-3-烯-1-炔基)-N-((S)-2-羥基-1-羥基胺甲醯基-2-甲基-丙基)苯甲醯胺(107-1)之合成

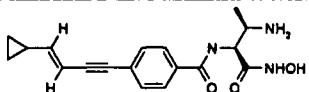
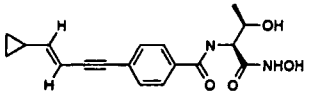
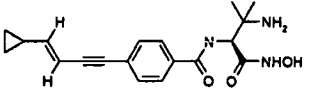
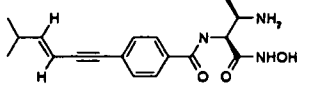
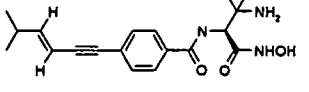
將異丙醇(2毫升)添加至三重-雙重酯5 (130毫克, 0.38毫莫耳)中, 並使混合物於冰浴中冷卻5分鐘。將NH₂OH (50%水溶液, 2毫升, 32.8毫莫耳)添加至混合物中。5分鐘後, 移除冰浴, 並將反應混合物攪拌, 直到反應已完成(~16小時, 當藉測定LC-MS分析時)為止。使用氮氣流, 使溶劑體積減半, 並添加水(8毫升)。將此懸浮液充分攪拌(振動混和器與音振), 離心, 及拋棄上層清液。將水(8毫升)添加至固體中, 並將此懸浮液充分攪拌, 離心, 及拋棄上層清液。使固體溶於DMSO (600微升)中, 並使其接受HPLC純化[Phenomenex Gemini C-18管柱, 110Å(30 x 100毫米); 流率= 20毫升/分鐘; 流動相A: 100%水, 0.1% TFA; 流動相B: 100% ACN, 0.1% TFA; 梯度溶離8% B至28% B, 在60分鐘內, 偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併, 及凍乾, 以提供標的產物(66.3毫克), 為白色固體。LC-MS [M+H] 343.7 (C₁₉H₂₂N₂O₄+H, 需要343.4).

化合物	規模 (毫莫耳)*	產量 (毫克)	產率(%)*	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)**
107-1	0.4	66.3毫克	48.4%	97.5	343.7	6.41

* -以偶合反應中所使用羧酸之量為基準

** - HPLC-MS方法B

各下列化合物係按上述合成。

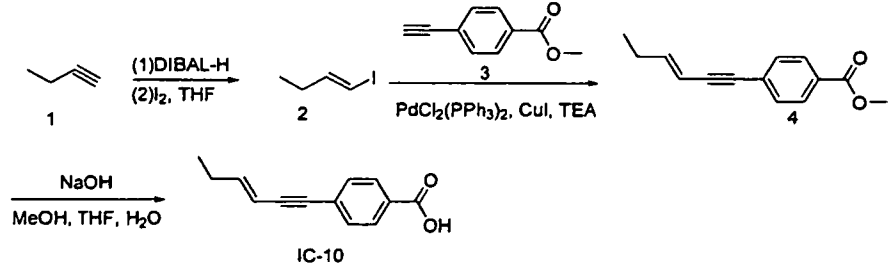
化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留時間 (分鐘)	HPLC-MS 方法
107-2		328.7	3.86	A
107-3		329.8	4.32	B
107-4*		342.7	5.59	B
107-5*		330.7	6.01	A
107-6*		344.8	6.14	B

* - 在異脛肪酸酯形成之前，Boc-保護基係藉由2N HCl/二氧陸園移除。

** -關於此產物之所要支架係自異丁醛開始而製成

實例108

(E)-4-(己-3-烯-1-炔基)苯甲酸(IC-10)之合成



(E)-1-碘基丁-1-烯(2)

在可密封管件中，於丁-1-炔(1.5克，27.78毫莫耳)中，在0℃下，添加己烷中之DIBAL-H (1M；28毫升，28毫莫耳)。將管件密封，並使其在室溫下靜置30分鐘，然後加熱至55-60℃，歷經4小時。於冷卻下

來後，使反應混合物在真空(使用真空歧管)中蒸發，並在0℃下，使殘留物溶於THF (15毫升)中。使所形成之溶液冷卻至-78℃，並逐滴添加THF (30毫升)中之I₂(8.47克，33.3毫莫耳)。使混合物溫熱至0℃。且經由套管轉移至1M HCl (70毫升)與Et₂O (40毫升)之經攪拌混合物中。分離液層，並將水層以飽和硫代硫酸鈉水溶液(40毫升)、1M NaOH (40毫升)、蒸餾水(40毫升)及鹽水(40毫升)萃取，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在0℃下迴轉式蒸發，獲得化合物2，為褐色液體，且進行至下一步驟，無需純化。

(E)-4-(己-3-烯-1-炔基)苯甲酸甲酯(4)

試劑	MW	當量	毫莫耳	克，毫升
化合物2	182.00	1.0	16.2	2.94克
4-乙炔基苯甲酸甲酯	160.17	1.0	16.2	2.58克
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	701.90	0.1	1.62	1.13克
CuI	190.45	0.1	1.62	0.216克
TEA	101.19	13.0	220	30毫升
THF				150毫升

化合物4 (1.8克，52%)係利用實例96之化合物5中所述之方法製成，為淡黃色液體。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δppm 1.06 (t, J = 15 Hz, 3H), 2.2 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 5.70 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

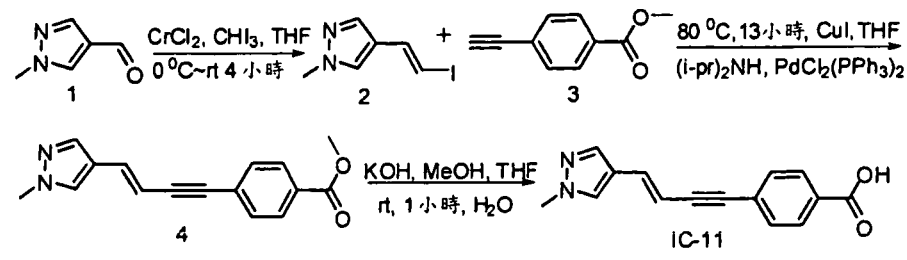
(E)-4-(己-3-烯-1-炔基)苯甲酸(IC-10)

試劑	MW	當量	毫莫耳	克，毫升
化合物4	214.26	1.0	8.41	1.8克
NaOH (2N溶液)				9毫升
THF				9毫升
甲醇				9毫升

製成化合物IC-10 (1.5克，89%)，為白色固體，並使用關於鹼水解

之一般方法分離。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δppm 1.0 (t, J = 15 Hz, 3H), 2.18 (m, 2H), 5.83 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.37 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 13.12 (s, 1H)

(E)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丁-3-烯-1-炔基)苯甲酸(IC-11)之合成



(E)-4-(2-碘基乙烯基)-1-甲基-1H-吡唑(2)

試劑	MW	當量	毫莫耳	克，毫升
化合物1	110.11	1.0	8.2	900毫克
氯化鉻	122.90	6.0	49.2	5.555克
三碘甲烷	393.73	4.0	32.8	12.914克
THF				185毫升

標的化合物2 (635毫克，33%)係利用實例96之化合物5中所述之方法製成。[M+1]: 234.9. ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ3.87 (s, 3H), 6.43 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.21 (s, J = 14.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.49 (s, 1H).

(E)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丁-3-烯-1-炔基)苯甲酸甲酯(4)

在氮氣及室溫下，於化合物(E)-4-(2-碘基乙烯基)-1-甲基-1H-吡唑 (635毫克，2.7毫莫耳，1.0當量)、4-乙炔基苯甲酸甲酯(434克，2.7毫莫耳，1.0當量)、PdCl₂(PPh₃)₂(190毫克，0.3毫莫耳，0.1當量)及(i-Pr)₂NH (546毫克，5.4毫莫耳，2當量)在THF (100毫升)中之混合物內，添加CuI (51毫克，0.3毫莫耳，0.1當量)。將混合物於室溫下攪拌12小時。以EtOAc (50毫升)稀釋反應混合物，過濾，及濃縮。使殘留物溶於EtOAc (100毫升)中，並以水(100毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，及脫水乾燥(MgSO₄)。在過濾與濃縮後，使殘留物於矽膠上藉層析純化(0至5% EtOAc/己

烷)，而得標題化合物4 (532毫克，74%)。[M+H]⁺：267.0

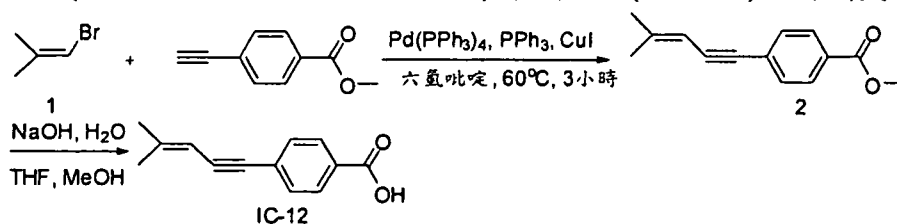
(E)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丁-3-烯-1-炔基)苯甲酸(IC-11)

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
ACHL059-4	266.29	1.0	1.00克	3.74
2M NaOH水溶液	40.00	2.0	2.4毫升	4.8
THF			25毫升	
MeOH			25毫升	

製成產物(650毫克，71%)，並使用關於鹼水解之一般方法分離。

[M+1]⁺：369.0. ¹H-NMR：(400 MHz, DMSO-d₆)：δ3.83 (s, 3H), 6.29 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.00 (s, J = 16.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.92~7.96 (m, 3H).

4-(4-甲基戊-3-烯-1-炔基)苯甲酸(IC-12)之合成



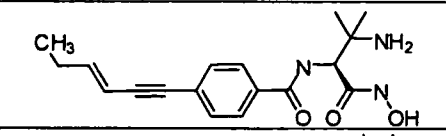
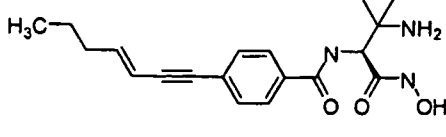
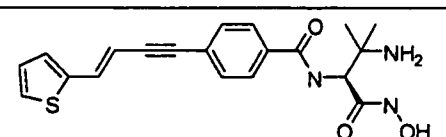
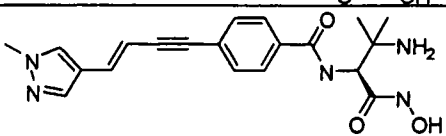
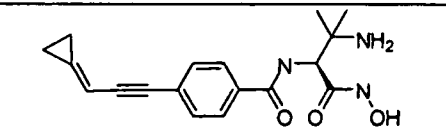
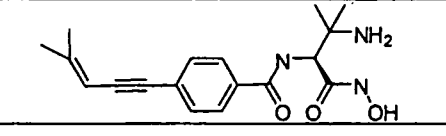
4-(4-甲基戊-3-烯-1-炔基)苯甲酸甲酯(2)

在室溫下，於4-乙炔基苯甲酸甲酯(3.84克，24毫莫耳)、Pd(PPh₃)₄(2.22克，1.92毫莫耳)、CuI (0.32克，1.68毫莫耳)及PPh₃(1.13克，4.32毫莫耳)在經脫氣之六氫吡啶(160毫升)中之溶液內，添加1-溴基-2-甲基丙-1-烯(6.38克，47.26毫莫耳)。將混合物在60°C下加熱3小時後，藉由飽和NH₄Cl溶液使反應淬滅，然後以醋酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層以鹽水洗滌，且以無水硫酸鈉脫水乾燥。在過濾乾燥劑後，蒸發濾液，及使殘留物藉矽膠管柱純化(1%醋酸乙酯在石油中)，獲得化合物2 (1.9克，產率為37%)，為淡黃色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：δppm 1.88 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.49 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

4-(4-甲基戊-3-烯-1-炔基)苯甲酸(IC-12)

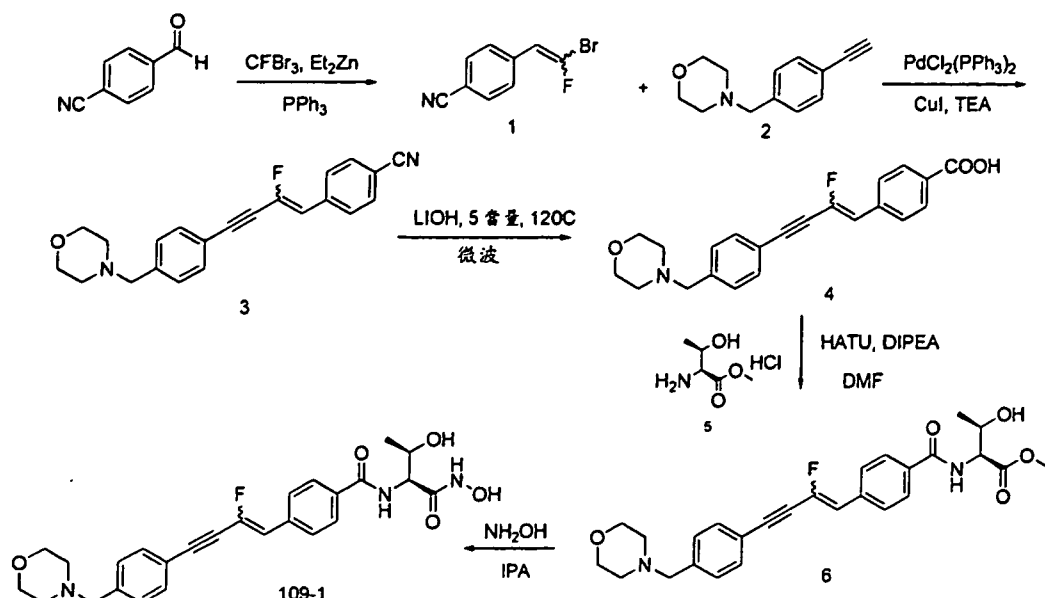
製成化合物(IC-12) (1.45克，82%)，為白色固體，並使用關於鹼水解之一般方法分離。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δppm 1.87 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 5.59 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8 Hz, 2H), 13.01 (s, 1H)

下列化合物係按上述，利用其相應之中間物酸類合成而製成。

化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留時間 (分鐘)	HPLC-MS 方法
108-1		329		
108-2		343		
108-3		383		
108-4		381		
108-5		327		
108-6		329		

實例109

4-(2-氟基-4-(4-(嗎福啉基甲基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)-N-((2S,3R)-3-羥基-1-(羥胺基)-1-酮基丁-2-基)苯甲醯胺(109-1)之合成



4-(2-溴基-2-氟基乙烯基)苯甲腈(1)之合成

使對-氰基苯甲醛(1.31克，10.0毫莫耳)、三苯膦(3.14克，12毫莫耳)及三溴基氟甲烷(3.25克，12毫莫耳)之THF溶液(10毫升)冷卻至0℃。逐滴添加二乙鋅(1.47克，12毫莫耳)之THF溶液(1毫升)，歷經20分鐘。使反應物溫熱至室溫，並攪拌過夜。使反應混合物冷卻至0℃，並添加NH₄Cl水溶液(飽和，20毫升)以使反應淬滅。以醋酸乙酯(100毫升x 3)萃取混合物。將合併之有機層以HCl (1N，100毫升)、H₂O (100毫升x 2)及鹽水(100毫升)洗滌。使粗產物以ISCO正相矽膠管柱純化(0-10% /EtOAc/己烷)，獲得所要之1.33克產物1，為反式/順式混合物(1:1)，產率為58.8%。

4-(2-氟基-4-(4-(嗎福啉基甲基)苯基)-丁-1-烯-3-炔基)苯甲腈(3)之合成

於化合物1 (226毫克，1.0毫莫耳)與2 (201毫克，1.0毫莫耳)之THF溶液(5毫升)中，裝填N₂氣體，歷經15分鐘。於室溫下，將PdCl₂(PPh₃)₂(21毫克，0.03毫莫耳)、CuI (19.0毫克，0.1毫莫耳)及TEA (0.5毫莫耳)連續添加至反應物中。將反應物於室溫下攪拌過夜。以EtOAc稀釋，使反應混合物經過矽藻土過濾。將濾液以鹽水(50毫升)洗滌，及濃縮。使粗產物以ISCO正相矽膠管柱純化(0-50% /EtOAc/己烷)，獲得300毫克化合物3，產率為86.7%，為對F-雙鍵之反式與順式之1:1混合物。

4-(2-氟基-4-(4-(嗎福啉基甲基)苯基)-丁-1-烯-3-炔基)苯甲酸(4)之合成

使化合物3 (300毫克, 0.87毫莫耳)溶於10毫升二氧陸圓烯與5毫升H₂O中。將LiOH (104毫克, 4.3毫莫耳)添加至溶液中。將反應物在微波下加熱至120°C, 歷經2小時。於冷卻至室溫後, 以1N HCl使反應混合物酸化至pH=3-4。以H₂O稀釋混合物, 以EtOAc萃取, 獲得240毫克化合物4, 為粗產物, 產率為75.5%。

4-(2-氟基-4-(4-(嗎福啉基甲基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)-N-((2S,3R)-3-羥基-1-(羥胺基)-1-酮基丁-2-基)苯甲醯胺(6)之合成

於室溫下, 將DIPEA (0.67毫升, 3.85毫莫耳)添加至化合物4 (240毫克, 0.77毫莫耳)與5 (211毫克, 1.15毫莫耳)及HATU (380毫克, 1.0毫莫耳)之DMF溶液(5毫升)中, 將反應物在室溫下攪拌過夜。添加H₂O以使反應淬滅。以EtOAc (50毫升x 3)萃取反應混合物。將合併之有機層以H₂O (50毫升x 2)與鹽水(50毫升)洗滌, 然後以Na₂SO₄脫水乾燥。使粗產物以ISCO正相矽膠管柱純化(0-10% MeOH/DCM), 獲得化合物6 (140毫克, 37.8%), 為對F-雙鍵之反式與順式之1:1混合物。

4-(2-氟基-4-(4-(嗎福啉基甲基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)-N-((2S,3R)-3-羥基-1-(羥胺基)-1-酮基丁-2-基)苯甲醯胺(109-1)之合成

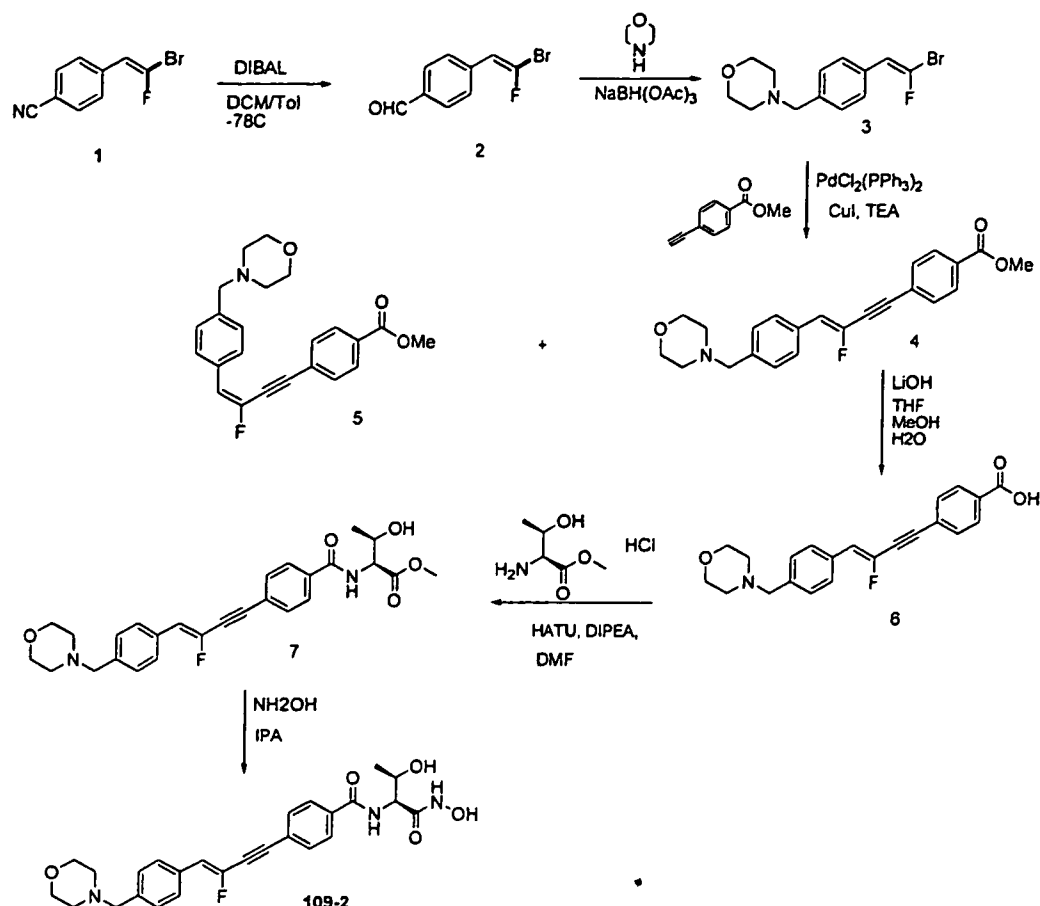
於室溫下, 將NH₂OH水溶液(50%, 在H₂O中, 0.5毫升)添加至化合物6 (140毫克, 0.29毫莫耳)之IPA溶液(4毫升)中

。將反應物於室溫下攪拌過夜, 在移除反應溶劑後, 使粗產物藉預備之HPLC純化, 獲得化合物(109-1), 對雙鍵之反式與順式之混合物(13毫克, 7.4%, m+z = 482.2), 為TFA鹽。

化合物	規模 (毫莫耳)*	產量 (毫克)	產率(%)*	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)**
109-1	0.29	13毫克	7.4%	94.4	492.2	1.508/1.634

(2S,3R)-2-(4-((Z)-3-氟基-4-(4-(嗎福啉基甲基)苯基)丁-3-烯-1-炔基)苯

甲醯胺基)-3-羥基丁酸甲酯109-2之合成



4-(2-溴基-2-氟基乙烯基)苯甲醛(2)之合成

使化合物1 (417毫克, 1.85毫莫耳)溶於DCM/Tol經混合之溶劑(6毫升, 1:1)中。使溶液冷卻至-78°C。逐滴添加DIBAL (2.2毫升, 2.21毫莫耳, 1.0M, 在DCM中)。將反應物在-78°C下攪拌2小時。添加NH₄Cl (50毫升, 飽和水溶液)以使反應淬滅, 並將混合物於室溫下攪拌2小時。以EtOAc (50毫升x 3)萃取反應混合物。將合併之有機層以H₂O (50毫升x 2)與鹽水(50毫升)洗滌。使粗產物以ISCO正相矽膠管柱純化(0-20% /EtOAc/己烷), 獲得250毫克化合物2 (250毫克, 59%), 為對雙鍵之1:1反式/順式混合物。

(E)-4-(4-(2-溴基-2-氟基乙烯基)苄基)嗎福啉(3)之合成

將NaBH(OAc)₃(693毫克, 3.27毫莫耳)添加至化合物2 (250毫克,

1.09毫莫耳)與嗎福啉(190毫克，2.18毫莫耳)之THF溶液(5毫升)中。將反應物於室溫下攪拌過夜。移除THF，並使殘留物溶於50毫升EtOAc與50毫升H₂O中。於分離後，以EtOAc (50毫升x 2)萃取水層。將合併之有機層以H₂O (50毫升x 2)與鹽水(50毫升)洗滌，且以Na₂SO₄脫水乾燥。使粗製產物以ISCO正相矽膠管柱純化(0-50% EtOAc/DCM)，獲得化合物3 (209毫克，63.9%)，為反式/順式之混合物，其比例為7:1，以NMR為基準。

4-(3-氟基-4-(4-(嗎福啉基甲基)苯基)丁-3-烯-1-炔基)苯甲酸甲酯(4 & 5)之合成

使化合物3 (210毫克，0.67毫莫耳)與4-乙炔基苯甲酸甲酯(119毫克，0.75毫莫耳)溶於5毫升經脫氣之THF中。於室溫下，將PdCl₂(PPh₃)₂(14毫克，0.02毫莫耳)、CuI (13毫克，0.07毫莫耳)及TEA (0.3毫升，2.0毫莫耳)相繼地添加至反應物中。將反應物於室溫下攪拌4小時。過濾反應混合物。以EtOAc (100毫升)洗滌已過濾之固體。將有機溶液以H₂O (50毫升x 2)與鹽水(50毫升)洗滌，且以Na₂SO₄脫水乾燥。使粗產物以ISCO正相矽膠管柱純化(0-50% EtOAc/DCM)，獲得化合物4 (197毫克)與5 (33毫克)，81.4%總產率。

(Z)-4-(3-氟基-4-(4-(嗎福啉基甲基)苯基)丁-3-烯-1-炔基)苯甲酸(6)之合成

使化合物4 (197毫克，0.52毫莫耳)溶於THF/MeOH (4毫升，1:1)中。將LiOH (25毫克，1.04毫莫耳)之水溶液(2毫升)添加至反應物中。將反應物在室溫下攪拌過夜。以H₂O (10毫升)稀釋，以HOAc使反應混合物中和至pH=7，並以EtOAc (20毫升x 5)萃取，獲得180毫克粗產物6，產率為94.8%。

(2S,3R)-2-(4-((Z)-3-氟基-4-(4-(嗎福啉基甲基)苯基)丁-3-烯-1-炔基)苯甲醯胺基)-3-羥基丁酸甲酯7之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物6	365.4	1	180毫克	0.493
蘇胺酸	169.61	1.1	99.3毫克	0.54
HATU	380	1.2	225毫克	0.59
DIPEA	129	4.5	0.38毫升	2.2
DMF			5毫升	

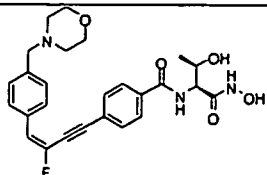
化合物7係使用關於HATU偶合之一般方法製成，產率為86.6%。

(2S,3R)-2-(4-((Z)-3-氟基-4-(4-(嗎福啉基甲基)苯基)丁-3-烯-1-炔基)苯甲醯胺基)-3-羥基丁酸甲酯109-2之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物7	480.53	1	221毫克	0.44
NH ₂ OH (50%，在H ₂ O中)			1.1毫升	
IPA			2毫升	

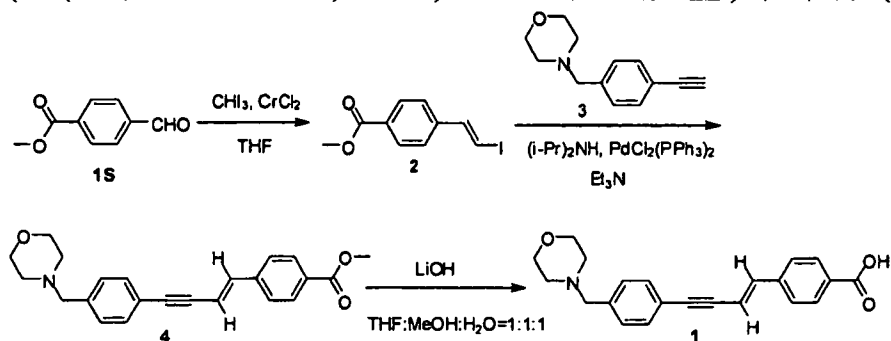
化合物109-2 (70毫克，30.7%，m+z = 482.2)係使用關於異羧胺酸酯形成之一般方法製成，為HCl鹽。

下列化合物係按上述合成。

化合物 #	結構	所獲得之量	產率	M+Z
109-3		0.7 毫克 TFA 鹽	0.1%	482.2

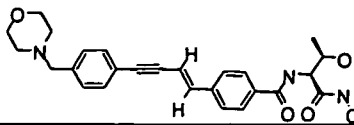
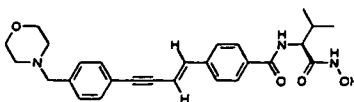
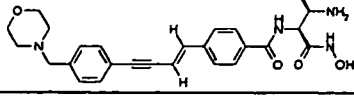
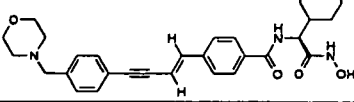
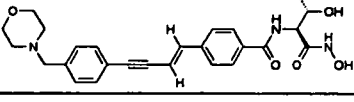
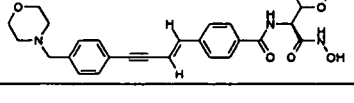
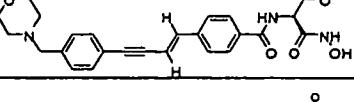
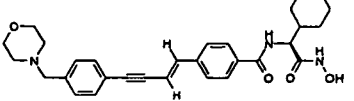
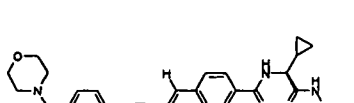
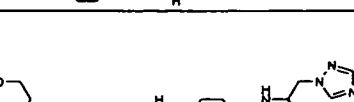
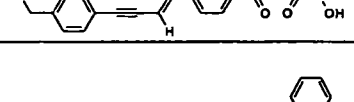
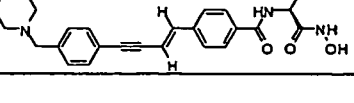
實例110

(E)-4-(4-(4-(嗎福啉基甲基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯甲酸(1)之合成



此詳細說明程序係指關於合成替代中間物009之實例30

各下列化合物係藉由如實例96中所述，及關於化合物110-12係如實例97中所述之相同合成途徑製成。

化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留 時間 (分鐘)	HPLC- MS 方法
110-1 (與30-12a 相同)		464.5	3.62	A
110-2		462.4	5.19	B
110-3		463.4	6.11	B
110-4		504.4	4.67	B
110-5		464.4	3.61	A
110-6		478.5	4.79	B
110-7		478.5	4.79	B
110-8		552.5	4.50	B
110-9		460.3	4.84	B
110-10		501.1	4.23	B
110-11		496.4	5.57	B
110-12		488.4	5.41	B

實例111

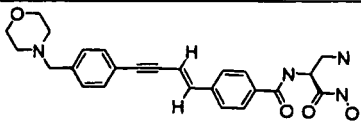
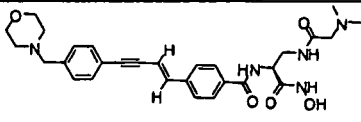
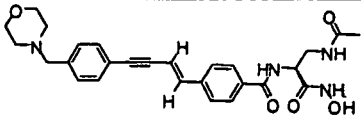
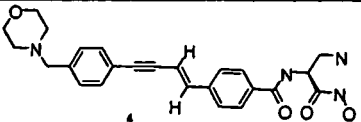
N-[2-胺基-1-((S)-羥基胺甲醯基)-乙基]-4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-1-烯-3-炔基]-苯甲醯胺(111-1)

N-[2-(2-二甲胺基-乙醯胺基)-1-((S)-羥基胺甲醯基)-乙基]-4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-1-烯-3-炔基]-苯甲醯胺
(111-2)

N-[2-乙醯胺基-1-((S)-羥基胺甲醯基)-乙基]-4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-1-烯-3-炔基]-(111-3)

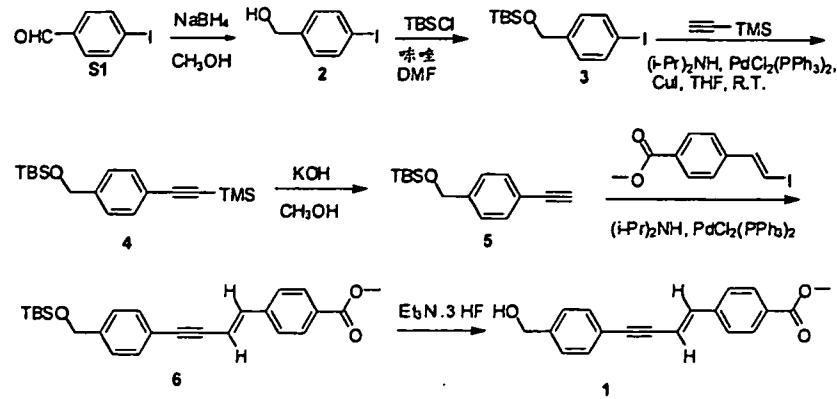
N-[1-((S)-羥基胺甲醯基)-2-甲胺基-乙基]-4-[(E)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丁-1-烯-3-炔基]-苯甲醯胺(111-4)

下列化合物係藉由如實例98與99中所述之相同合成途徑製成。

化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留 時間 (分鐘)	HPLC- MS 方法
111-1		449.4	3.46	B
111-2		534.3	3.64	B
111-3		491.4	4.17	B
111-4		463.5	3.59	B

實例112

(E)-4-(4-(4-(羥甲基)苯基)丁-1-烯-3-炔基)苯甲酸甲酯(1)之合成

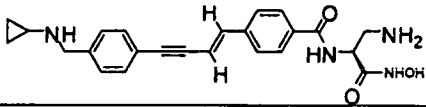
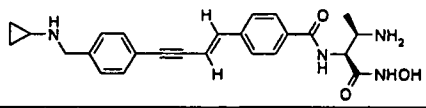
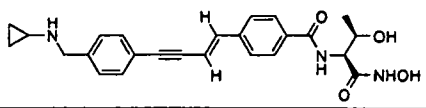
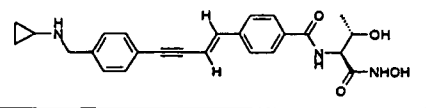
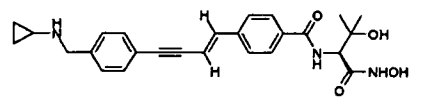
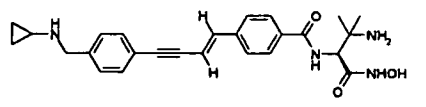


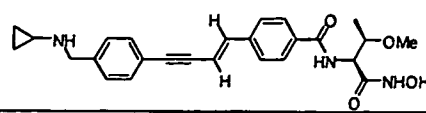
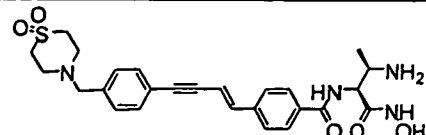
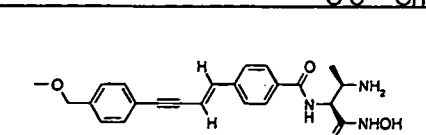
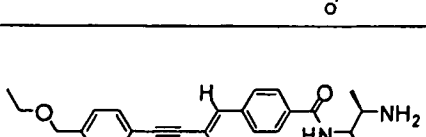
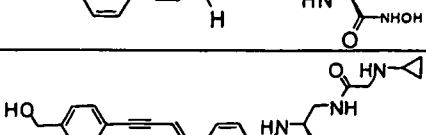
此詳細說明程序係指關於替代中間物011之合成之實例30
各下列化合物係使用如實例101中所述之合成途徑合成。

化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留時間 (分鐘)	HPLC-MS 方法
112-1		394.5	4.59	B
112-2		380.0	4.53	B
112-3		395.2	5.29	B
112-4		409.4	5.99	B
112-5		409.4	5.57	B

實例113

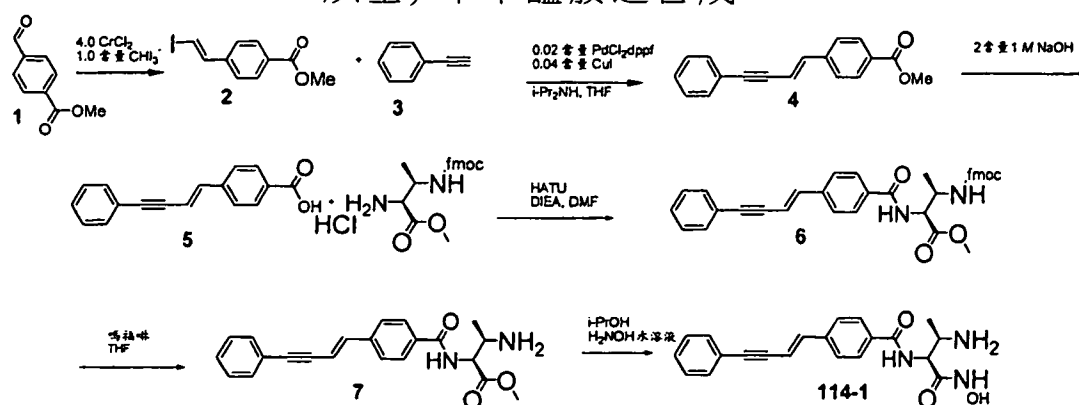
各下列化合物係使用如實例102中所述，及關於化合物113-11係如實例103中所述之合成途徑合成。

化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留 時間 (分鐘)	HPLC- MS 方法
113-1		419.4	3.86	B
113-2		433.4	3.79	B
113-3		434.5	4.49	B
113-4		434.4	4.56	B
113-5		449.0	4.98	A
113-6		447.1	3.95	B

113-7		448.3	5.01	B
113-8		511.3	3.88	B
113-9		408.3	6.22	B
113-10		422.4	6.65	B
113-11		477.5	4.74	B

實例114

N-((1S,2R)-2-氨基-1-羥基胺甲酯基-丙基)-4-((E)-4-苯基-丁-1-烯-3-炔基)-苯甲酰胺之合成



4-((E)-2-碘-乙炔基)-苯甲酸甲酯(2)之合成

標題化合物2 (3.8克)係利用實例96化合物4之程序製成，為微黃色固體。試樣之確認係藉HPLC-MS顯示產物吸收峰(滯留時間(方法C) 3.10分鐘， $MH^+ = 289.2$)。此物質可藉矽膠層析進一步純化，使用己烷或戊烷與0-30% EtOAc作為溶離劑。

4-((E)-4-苯基-丁-1-烯-3-炔基)-苯甲酸甲酯(4)之合成

使4-((E)-2-碘-乙炔基)-苯甲酸甲酯(403毫克，1.40毫莫耳，1.0當

量)、苯乙炔* (157毫克, 1.54毫莫耳, 1.1當量)、碘化銅(I) (10.7毫克, 0.056毫莫耳, 0.04當量)及PdCl₂(dppf) (22.9毫克, 0.028毫莫耳, 0.02當量)以THF (4.5毫升)與二異丙基胺(396微升, 2.8毫莫耳, 2.0當量)溶解, 並於氮氣下密封。然後, 將反應混合物迅速地攪拌1分鐘, 並在微波反應器中, 於80-120 °C 下放置6-18分鐘, 直到消耗碘化乙烯(HPLC-MS)為止。接著, 將反應混合物攪拌, 及在氮氣流下蒸發成漿液, 並以EtOAc (25毫升)與水(10毫升)稀釋。在混合, 及以3M HCl調整至pH-5後, 移除水相。將有機相以0.3M HCl (15毫升, 2x)與飽和NaCl水溶液(10毫升)洗滌。經過Na₂SO₄過濾褐色溶液, 及蒸發溶劑, 產生標題化合物, 為粗產物(~450毫克)。此物質可藉矽膠層析進一步純化, 使用己烷或戊烷與0-100% EtOAc作為溶離劑, 及蒸發標題化合物, 為黃色玻璃物質。試樣之確認係藉HPLC-MS顯示主要產物吸收峰(滯留時間(方法C) 3.53分鐘, MH⁺= 263.3).

* -關於脂族炔類, 係需要使用3當量炔烴, 以獲得類似產率。

4-((E)-4-苯基-丁-1-烯-3-炔基)-苯甲酸(5)之合成

試劑	MW	當量	毫莫耳	毫克, 毫升
4-((E)-4-苯基-丁-1-烯-3-炔基)-苯甲酸	262.31	1.0	~1.4	~367毫克
酸甲酯(4)				
THF				3.6毫升
MeOH				1.2毫升
1M NaOH水溶液		2.0	2.8	2.8毫升

使4-((E)-4-苯基-丁-1-烯-3-炔基)-苯甲酸甲酯水解, 並使用"關於鹼水解之一般方法"酸沉澱。試樣之確認係藉HPLC-MS顯示主要產物吸收峰(滯留時間(方法A) 5.79分鐘, [MH+DMSO]⁺= 327.1).

(2S,3R)-3-(9H-蒽-9-基甲氧羰基胺基)-2-[4-((E)-4-苯基-丁-1-烯-3-炔基)-苯甲醯胺基]-丁酸甲酯(6)之合成

試劑	MW, d	當量	毫莫耳	毫克，毫升
4-((E)-4-苯基-丁-1-烯-3-炔基)-苯甲酸 酸(5)	248.28	1.0	0.30	74.5毫克
DIEA	129.24, 0.742	3.0	0.90	157微升
HATU	380.23	1.25	0.375	157毫克
DMF				1.2毫升
N-Fmoc-(S)-MeDAP-OMe x HCl	390.87	1.12	0.336	131毫克

使用"關於HATU偶合之一般方法"，使4-((E)-4-苯基-丁-1-烯-3-炔基)-苯甲酸偶合至Fmoc-Me-DAP。試樣之確認係藉HPLC-MS顯示主要產物吸收峰(滯留時間(方法C) 3.57分鐘，

$MH^+ = 585.4$).

(2S,3R)-3-胺基-2-[4-((E)-4-苯基-丁-1-烯-3-炔基)-苯甲醯胺基]-丁酸甲酯(7)之合成

使(2S,3R)-3-(9H-芡-9-基甲氧羰基胺基)-2-[4-((E)-4-苯基-丁-1-烯-3-炔基)-苯甲醯胺基]-丁酸甲酯之Fmoc基團去除保護，其方式是溶於THF中之50%六氫吡啶(6毫升)內，攪拌1-8小時，

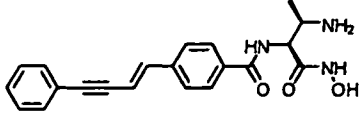
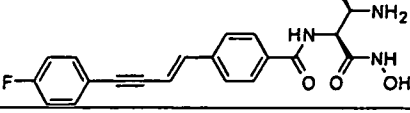
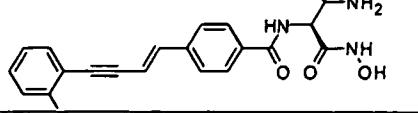
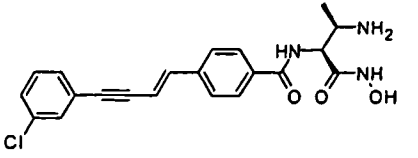
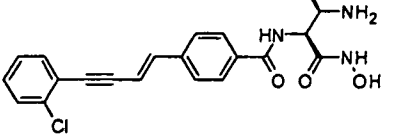
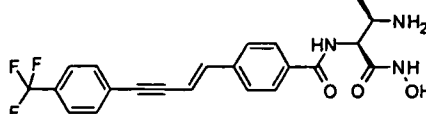
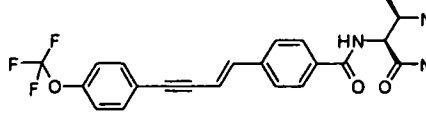
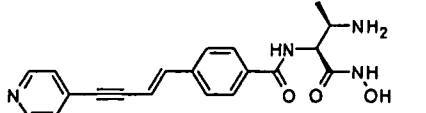
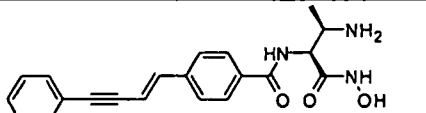
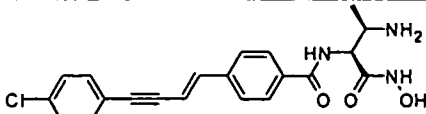
及在真空或氮氣流下蒸發揮發性物質，而產生所要之產物殘留物，其可視情況藉矽膠層析純化，使用己烷與0-100% EtOAc作為溶離劑。試樣之確認係藉HPLC-MS顯示主要產物吸收峰(滯留時間(方法C) 2.51分鐘， $MH^+ = 363.2$).

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-((E)-4-苯基-丁-1-烯-3-炔基)-苯甲醯胺(114-1)之合成

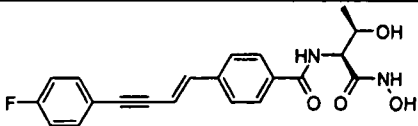
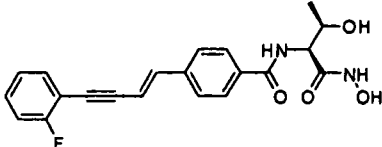
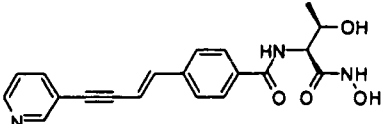
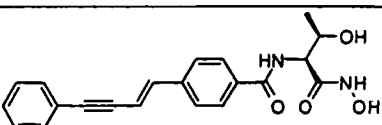
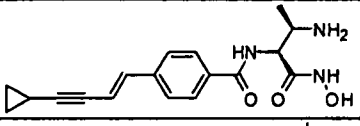
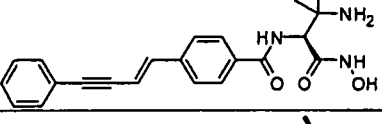
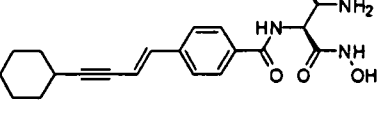
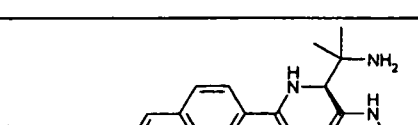
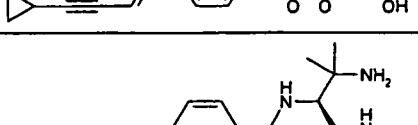
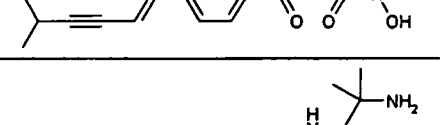
使(2S,3R)-3-胺基-2-[4-((E)-4-苯基-丁-1-烯-3-炔基)-苯甲醯胺基]-丁酸甲酯溶於二氧陸圓(0.6毫升)、異丙醇(2.4毫升)及50%羥胺水溶液

(3毫升)中，並視情況在室溫下添加催化量之氰化鉀(2毫克)，且攪拌8-24小時，直到甲酯消失(HPLC-MS)為止。將反應混合物在二氯甲烷(8毫升)稀釋，並分離有機層，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在旋轉蒸發器上蒸發，而產生漿液，使其溶於DMSO中。使試樣接受預備之HPLC後，收集主要吸收峰，其顯示HPLC-MS為所要之產物(滯留時間(方法A)4.10分鐘， $\text{MH}^+ = 364.2$)。亦可收集得自預備HPLC之第二個較少吸收峰，為異羧酸之異構物。

各下列化合物係按上述，使用適當炔烴合成。

化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留時間 (分鐘)	HPLC- MS 方法
114-1		363.4	6.2	B
114-2		382.3	6.59	B
114-3		382.3	6.23	B
114-4		397.9	7.13	B
114-5		397.9	6.73	B
114-6		432.3	7.54	B
114-7		447.9	7.71	B
114-8		365.1	2.38	B
114-9		365.1	2.67	B
114-10		398.4	4.56	A

各下列化合物係按上述，使用適當炔烴蘇胺酸甲酯鹽酸鹽或 (S)-Me₂-BOC-DAP-OMe及BOC去除保護而合成。

化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留時間 (分鐘)	HPLC- MS 方法
114-11		383.1	7.21	B
114-12		383.1	7.01	B
114-13		366.3	3.30	B
114-14		365.3	7.01	B
114-15		328.7	3.27	A
114-16		378.8	6.48	B
114-17		370.3	6.99	B
114-18		342.3	5.54	B
114-19		344.3	6.09	B
114-20		370.3	6.88	B

關於下述實例之一般程序

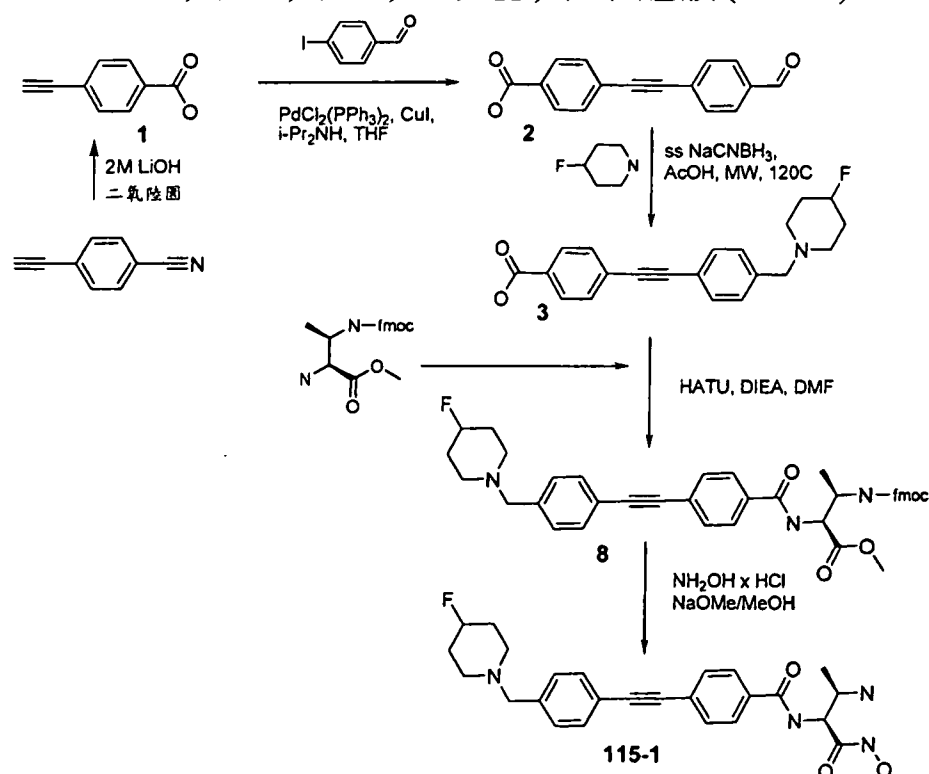
方法6 (Sonogashira偶合)

於微波管件中，裝填溴-或碘苯基衍生物(1.9毫莫耳)、4-乙炔基-苯甲酸甲酯或酸(2.0毫莫耳)、PdCl₂(dppf)·H₂Cl₂ (0.038毫莫耳，2莫耳

%)、CuI (0.076毫莫耳，4莫耳%)、DIPA (4毫升)及THF (12毫升)。將管件回填氮，密封，並在微波反應器(最大功率250W)中，於100-125℃下照射10-20分鐘。於真空中移除THF，及使殘留物溶於EtOAc (100毫升)中。將有機層以水(2 x 50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮。使粗產物於CombiFlash® Companion™單元上，藉正相急驟式層析純化，使用己烷-EtOAc梯度溶離。將含有所要產物之溶離份合併，及濃縮，而得標的化合物(Fmoc保護基係在反應期間分裂)。

實例115

N-((2S,3R)-3-胺基-1-(羥胺基)-1-酮基丁-2-基)-4-((4-((4-氟基六氫吡啶-1-基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲醯胺(115-1)



4-乙炔基-苯甲酸(1)之合成

將4-乙炔基苯甲腈(1.27克，10毫莫耳)與2M LiOH水溶液(25毫升，50毫莫耳)在二氧陸園(20毫升)中之混合物，於微波爐(最大功率250W，120℃)中照射30分鐘，並冷卻至環境溫度。將反應混合物以水

(300毫升)稀釋，且以1M HCl水溶液酸化至pH-3。過濾所形成之沉澱物，並以水與醚洗滌，及在真空中乾燥過夜，以產生標的物質之鹽酸鹽(2.30克，63%)，為黃色固體。

4-(4-甲醯基苯基乙炔基)-苯甲酸(2)之合成

將化合物1 (1.46克，10毫莫耳)、4-碘基苯甲醛(2.32克，10毫莫耳)及二異丙基胺(3毫升)在THF (6毫升)中之溶液，以乾燥氮滌氣10分鐘。添加PdCl₂(PPh₃)₂(210毫克，0.03毫莫耳)與CuI (114毫克，0.06毫莫耳)之混合物，並將反應混合物於環境溫度下攪拌過夜。過濾所形成之沉澱物。在真空中蒸發濾液。使殘留物溶於EtOAc (100毫升)中，並與5% NaHCO₃水溶液(30毫升)一起攪拌。過濾所形成之沉澱物，以水、EtOAc、醚洗滌，及在真空中乾燥，以提供標的產物(2.4克，96%)，為灰白色固體。

4-[4-(4-氟-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸(3)之合成

將化合物2 (150毫克，0.6毫莫耳)、4-氟基六氫吡啶鹽酸鹽(84毫克，0.6毫莫耳)、AcOH (30微升)及矽膠承載之NaCNBH₃(120毫克，0.12毫莫耳)在EtOH (1毫升)中之混合物，於微波爐(最大功率250W，120℃)中照射25分鐘，並冷卻至環境溫度。過濾固體。蒸發濾液。使殘留物溶於EtOAc (100毫升)中，以5% NaHCO₃水溶液(30毫升)與鹽水(30毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標的物質(68毫克，34%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 338.4.

(2S,3R)-3-疊氮基-2-第三-丁氧羰基胺基-丁酸甲酯(4)之合成

使二碳酸二-第三-丁酯(810毫克，3.7毫莫耳)、(2S,3R)-2-胺基-3-疊氮基-丁酸甲酯鹽酸鹽(660毫克，3.38毫莫耳)及DIEA (645微升，3.7毫莫耳)在i-PrOH (10毫升)中之溶液，於環境溫度下保持10小時。在真空中蒸發反應混合物。使殘留物溶於水中，且以己烷/醚(1:1)萃取。使

合併之有機物質以無水MgSO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物於裝有RediSep®急驟式管柱(正相35-60微米平均粒子大小矽膠，40克，Teledyne Isco)之CombiFlash®相關物件單元上，接受急驟式層析；流率= 35毫升/分鐘；注射體積2毫升；流動相A：己烷；流動相B：EtOAc；梯度液0-50% B，在1小時內。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮，以提供標的化合物(564毫克，65%)，為無色油。LC-MS [M+H] 259.0.

(2S,3R)-3-胺基-2-第三-丁氧羰基胺基-丁酸甲酯(5)之合成

使化合物4 (786毫克，3.05毫莫耳)溶於甲醇(20毫升)中，接著添加Pd/C (5重量%，200毫克)。使反應混合物於環境溫度下，接受氫化(帕爾裝置，80 psi) 40分鐘。過濾觸媒，並以甲醇洗滌。使濾液在真空中蒸發，以提供3 (682毫克，96%)，為無色油。LC-MS [M+H] 233.0.

(2S,3R)-2-第三-丁氧羰基胺基-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基-胺基)-丁酸甲酯(6)之合成

將5 (682毫克，2.94毫莫耳)與Fmoc-OSu (1.04克，3.08毫莫耳)在丙酮(5毫升)中之混合物，於環境溫度下攪拌2小時。在真空中蒸發溶劑。使殘留物溶於EtOAc (50毫升)中，並以5% NaHCO₃與鹽水洗滌。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物於裝有RediSep®急驟式管柱(正相35-60微米平均粒子大小矽膠，40克，Teledyne Isco)之CombiFlash®相關物件單元上，接受急驟式層析；流率= 35毫升/分鐘；注射體積2毫升；流動相A：己烷；流動相B：EtOAc；梯度液0-45% B，在1小時內。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮，以提供6 (1.10克，82%)，為無色油，其係在真空乾燥期間固化。LC-MS [M+H] 455.3.

(2S,3R)-2-胺基-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-丁酸甲酯鹽酸鹽(7)之合成

使化合物**6** (1.10克, 2.42毫莫耳)溶於4N HCl/二氧陸園(8毫升)中, 並使溶液於環境溫度下保持20分鐘。將所形成之懸浮液以醚稀釋, 且過濾沉澱物, 及以醚洗滌。使化合物在真空中乾燥, 以提供其**7**之鹽酸鹽(840毫克, 89%), 為白色固體。LC-MS [M+H] 355.2.

(2S,3R)-3-(9H-第-9-基甲氧羰基胺基)-2-{4-[4-(4-氟-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲醯胺基}-丁酸甲酯(8)之合成

使**3** (31毫克, 0.09毫莫耳)、HATU (34克, 0.09毫莫耳)及DIEA (50微升, 0.27毫莫耳)在DMF (1毫升)中之溶液, 於環境溫度下保持10分鐘, 接著添加化合物**7**鹽酸鹽(35毫克, 0.09毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌過夜, 然後以EtOAc (100毫升)稀釋。將溶液以水(20毫升x 2)與鹽水(20毫升)萃取。使有機層以MgSO₄脫水乾燥, 及蒸發。使殘留物在真空中乾燥, 以提供標的化合物(41毫克, 67%), 為褐色固體。LC-MS [M+H] 674.6.

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)4-[4-(4-氟-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲醯胺(115-1)之合成

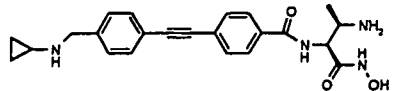
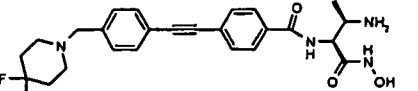
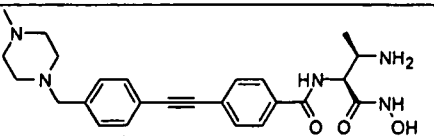
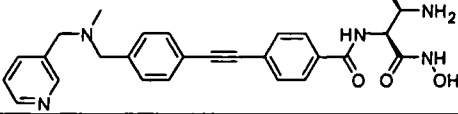
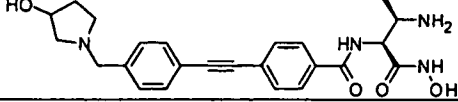
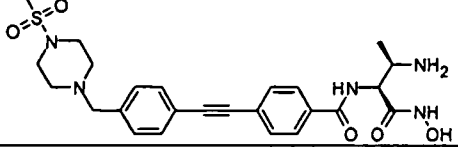
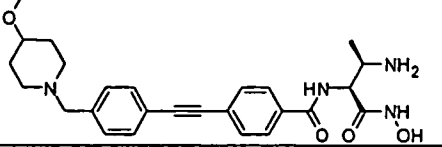
使羥胺鹽酸鹽(26毫克, 0.36毫莫耳)在MeOH (2毫升)中之溶液冷卻至-5℃, 接著於氮氣下, 添加25% NaOMe/MeOH (125微升, 0.55毫莫耳)。將反應混合物於-5℃下再攪拌5分鐘, 冷卻至-20℃, 並逐滴添加**8** (41毫克, 0.061毫莫耳)在THF/MeOH (1:1, 2毫升)中之溶液, 歷經5分鐘期間。使反應混合物之溫度升高至環境溫度。反應之完成係藉LC-MS監測。以1N HCl水溶液使反應混合物酸化至pH~7, 及在真空中蒸發。使殘留物溶於DMSO (500微升)中, 並使其接受HPLC純化[Phenomenex Gemini C-18管柱, 110Å(30 x 100毫米); 流率= 20毫升/分鐘; 流動相A: 100%水, 0.1% TFA; 流動相B: 100% ACN, 0.1% TFA; 梯度溶離8% B至28% B, 在60分鐘內, 偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併, 且凍乾, 以提供**115-1**之三氟醋酸鹽, 為白色固體。

LC-MS [M+H] 452.9.

化合物	規模 (毫莫耳)	產量 (毫克)	產率(%)	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)*
115-1	0.061	15.6	37	99.1	452.9	2.58

* - [Chromolith SpeedRod RP-18e C18管柱(4.6 x 50毫米)；流率1.5毫升/分鐘；流動相A：0.1% TFA/水；流動相B 0.1% TFA/ACN；梯度溶離5% B至100% B，歷經9.6分鐘，偵測254毫微米]

下列化合物係如上文關於115-1所述製成。

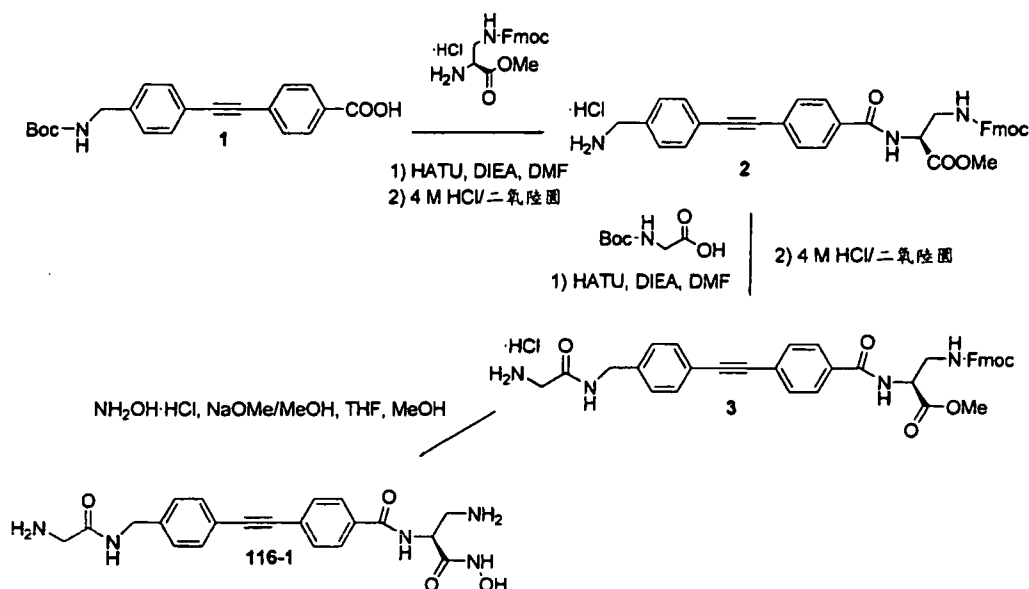
化合物 #	結構	RT (分鐘)	[M+H]
115-2		5.11 ¹	407.1
115-3		5.61 ¹	471.5
115-4		2.59 ²	450.3
115-5		2.67 ²	472.3
115-6		3.01 ²	437.1
115-7		3.31 ²	514.3
115-8		3.54 ²	465.1

¹使用LC-MS分析方法D。

²使用LC-MS分析方法B。

實例116

(S)-N-(3-胺基-1-(羥胺基)-1-酮基丙烷-2-基)-4-((4-((2-胺基乙醯胺基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲醯胺(116-1)



(S)-2-[4-(4-氨基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-丙酸甲酯鹽酸鹽(2)之合成

將化合物1 (500毫克，1.42毫莫耳)、Dap (Fmoc，OMe)·HCl (589毫克，1.56毫莫耳)、HATU (597毫克，1.57毫莫耳)、DIEA (0.791毫升，4.54毫莫耳)及DMF (2毫升)合併，且將混合物於環境溫度下攪拌30分鐘。以EtOAc (100毫升)稀釋反應混合物，以水(2 x 50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，以無水MgSO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮。LC-MS：RT (方法A) 7.37分鐘；[M+H] 674.4。使殘留物溶於二氧陸園(10毫升)中，並添加4M HCl/二氧陸園(25毫升，100毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌1小時，及在真空中移除揮發性物質，獲得標的化合物2 (1.134克，131%)。LC-MS：RT (方法A) 5.07分鐘；[M+H] 574.5。

(S)-2-(4-{4-[(2-第三-丁氧羰基胺基-乙醯胺基)-甲基]-苯基乙炔基}-苯甲醯胺基)-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-丙酸甲酯鹽酸鹽(3)之合成

將化合物2 (365毫克，0.598毫莫耳)、Boc-Gly-OH (126毫克，0.719毫莫耳)、HATU (274毫克，0.721毫莫耳)、DIEA (0.365毫升，2.09毫莫耳)及DMF (1毫升)合併，且將混合物於環境溫度下攪拌1小時。以EtOAc (100毫升)稀釋反應混合物，以水(2 x 50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，以無水MgSO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮。LC-MS：RT (方法A) 6.36

分鐘；[M+H] 731.5 ($C_{42}H_{42}N_4O_8+H$ ，需要731.84)。使殘留物溶於二氧陸園(5毫升)中，並添加4M HCl/二氧陸園(15毫升，60毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌1小時，及在真空中移除揮發性物質，獲得標的化合物3 (489毫克，122%)。LC-MS：RT (方法A) 5.23分鐘；[M+H] 631.5。

(S)-N-(3-胺基-1-(羥胺基)-1-酮基丙烷-2-基)-4-((4-((2-胺基乙醯胺基)-甲基)苯基)乙炔基)苯甲醯胺(116-1)

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物3	667.17	1.0	147毫克	0.220
羥胺鹽酸鹽	69.49	6	92毫克	1.32
25% NaOMe/MeOH	54.02	12	0.607毫升	2.66
THF			2毫升	
MeOH			2毫升	

標的化合物116-1 (3.1毫克，2.2%產率)係藉由按照關於異脛肪酸酯之一般方法製成，為白色固體。LC-MS：RT (方法A) 2.39分鐘；[M+H] 410.5。

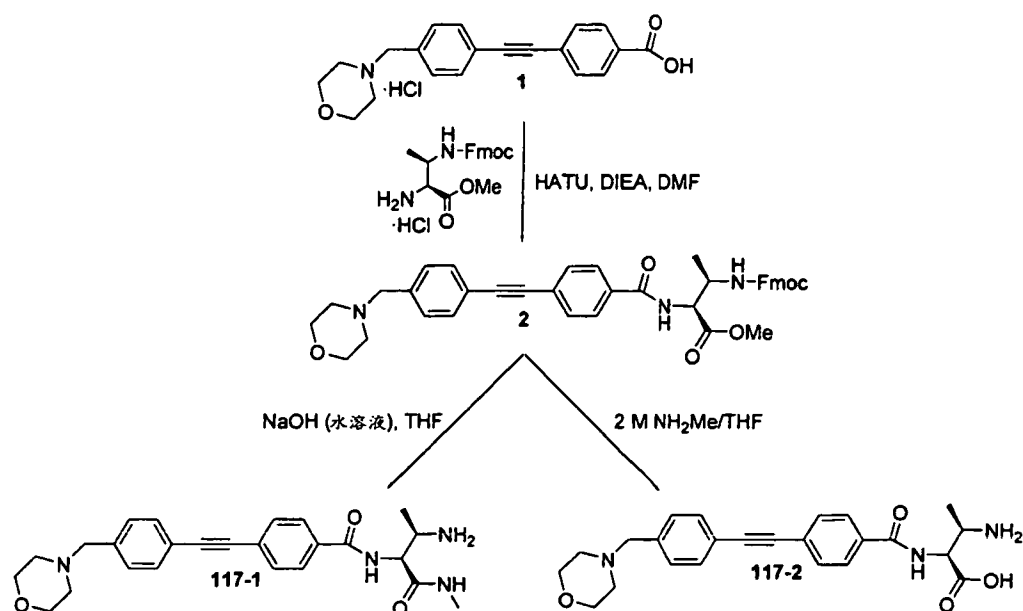
化合物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率(%) ¹	純度(%) ²	[M+H]	滯留時間 (分鐘) ²
116-1	0.220	3.1	2.2	99.1	410.4	2.39

¹以反應之最後步驟中所使用化合物之量為基準。

²使用LC-MS分析方法A。

實例117

N-((1S,2R)-2-胺基-1-甲基胺甲醯基-丙基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(117-1)與(2S,3R)-3-胺基-2-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-丁酸(117-2)



(2S,3R)-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-2-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-丁酸甲酯(2)之合成

將化合物1 (137毫克，0.383毫莫耳)、MeDAP (Fmoc，OMe)·HCl (150毫克，0.384毫莫耳)、HATU (173毫克，0.455毫莫耳)、DIEA (0.298毫升，1.71毫莫耳)及DMF (1毫升)合併，且將混合物於環境溫度下攪拌1小時。以EtOAc (50毫升)稀釋反應混合物，以水(2 x 30毫升)與鹽水(30毫升)洗滌，以無水MgSO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得標的化合物2 (314毫克，125%)。LC-MS: RT (方法A) 5.35分鐘；[M+H] 658.4。N-((1S,2R)-2-胺基-1-甲基胺甲醯基-丙基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(117-1)之合成

將化合物2 (~0.19毫莫耳)在2M NH₂Me/THF (2毫升)中之溶液，於密封反應容器中，在80℃下攪拌16小時。在真空中濃縮反應混合物，並使殘留物藉預備之規模逆相HPLC純化(Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å，30 x 100毫米，流率：20毫升/分鐘，流動相A：0.1% TFA/水，流動相B：0.1% TFA/ACN，梯度溶離5% B至40% B，歷經90分鐘，MS偵測)。將含有所要產物之溶離份合併，及凍乾，以提供標的化合物117-1之三氟醋酸鹽(10.8毫克，8.58%產率)，為白色固體。LC-MS：

RT (方法A) 2.80分鐘；[M+H] 435.4.

化合物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率(%) ¹	純度(%) ²	[M+H]	滯留時間 (分鐘) ²
117-1	0.19	10.8	8.58	98.5	435.4	2.80

¹以最後步驟中所使用化合物之量為基準。

²使用LC-MS分析方法A。

(2S,3R)-3-胺基-2-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-丁酸(117-2)之合成

於化合物**2** (~0.19毫莫耳)在THF (1毫升)中之溶液內，添加2M NaOH (水溶液) (0.475毫升，0.950毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌1小時。以1M HCl (水溶液)使反應混合物中和，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之規模逆相HPLC純化(Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å，30 x 100毫米，流率：20毫升/分鐘，流動相A：0.1% TFA/水，流動相B：0.1% TFA/ACN，梯度溶離5% B至40% B，歷經60分鐘，MS偵測)。將含有所要產物之溶離份合併，及凍乾，以提供標的化合物**117-2**之三氟醋酸鹽(26.7毫克，21.6%產率)，為白色固體。LC-MS：RT (方法A) 2.42分鐘；[M+H] 422.1.

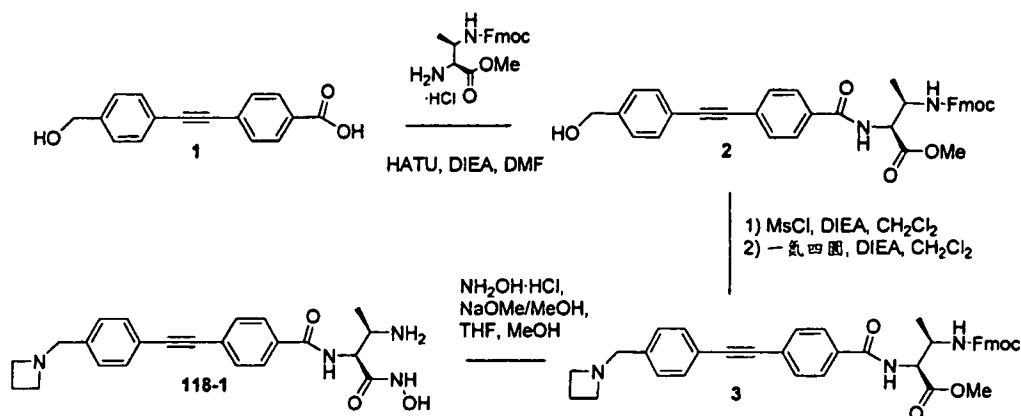
化合物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率(%) ¹	純度(%) ²	[M+H]	滯留時間 (分鐘) ²
117-2	0.19	26.7	21.6	98.9	422.1	2.42

¹以最後步驟中所使用化合物之量為基準。

²使用LC-MS分析方法A。

實例118

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-(4-一氮四園-1-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(118-1)



(2S,3R)-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-2-[4-(4-羥甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-丁酸甲酯(2)之合成

將化合物1 (615毫克, 2.44毫莫耳)、MeDAP (Fmoc, OMe)·HCl (954毫克, 2.44毫莫耳)、HATU (928毫克, 2.93毫莫耳)、DIEA (1.4毫升, 8.04毫莫耳)及DMF (5毫升)合併, 且將混合物於環境溫度下攪拌1小時。以EtOAc (100毫升)稀釋反應混合物, 以水(2 x 50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌, 以無水Na₂SO₄脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 獲得標的化合物2 (1.429克, 99.6%)。LC-MS: RT (方法A) 6.19分鐘; [M+H] 589.3.

(2S,3R)-2-[4-(4-一氮四環-1-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-丁酸甲酯(3)之合成

於化合物2 (1.429克, 2.43毫莫耳)與DIEA (1.27毫升, 7.29毫莫耳)在DCM (10毫升)中, 已於冰/鹽浴中冷卻之經攪拌溶液內, 逐滴添加氯化甲烷磺醯(0.571毫升, 7.38毫莫耳)。使反應混合物達到環境溫度, 並攪拌30分鐘。將六分之一反應混合物(~1.8毫升, ~0.41毫莫耳)逐滴添加至一氮四環(0.111毫升, 1.64毫莫耳)與DIEA (0.286毫升, 1.64毫莫耳)在DCM (1毫升)中之溶液內。將反應混合物於環境溫度下攪拌16小時, 然後以EtOAc (100毫升)稀釋, 以水(2 x 50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌, 以無水Na₂SO₄脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 獲得標的化合物3 (247毫克, 96%)。LC-MS: RT (方法A) 2.90分鐘; [M+H] 628.4.

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-(4-一氮四環-1-基甲基-苯

基乙炔基)-苯甲醯胺(118-1)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物3	627.75	1.0	247毫克	0.393
脛胺鹽酸鹽	69.49	6	164毫克	2.36
25% NaOMe/MeOH	54.02	12	1.08毫升	4.72
THF			2毫升	
MeOH			2毫升	

標的化合物**118-1** (3.0毫克，1.2%產率)係藉由按照關於異脛胺酸酯之一般方法製成，為白色固體。LC-MS: RT (方法A) 2.54分鐘; [M+H]

407.3.

化合物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率(%) ¹	純度(%) ²	[M+H]	滯留時間 (分鐘) ²
118-1	0.393	3.0	1.2	97.1	407.3	2.54

¹以反應之最後步驟中所使用化合物之量為基準。

²使用LC-MS分析方法A。

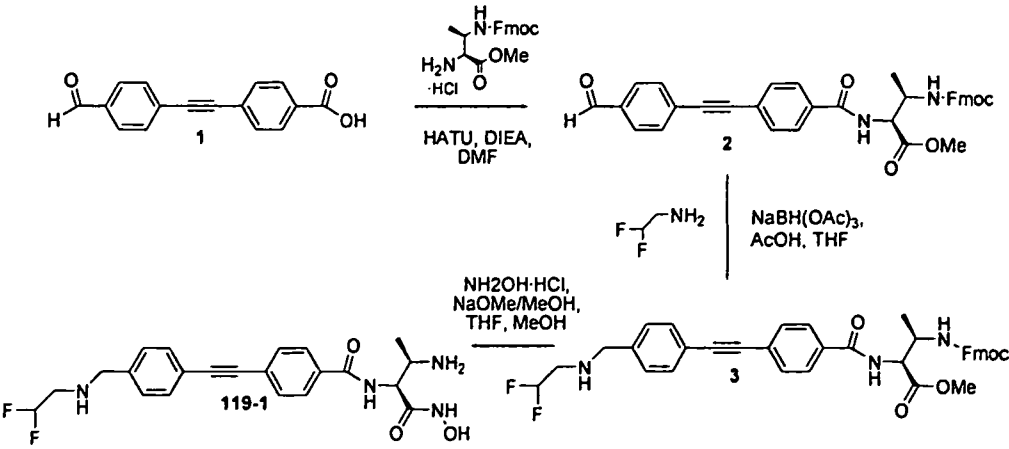
各下列化合物係按上述合成。

化合物 #	結構	RT ¹ (分鐘)	[M+H]
118-2		2.56	473.2
118-3		2.76	457.1
118-4		2.90	437.4
118-5		2.61	451.5
118-6		2.82	435.3
118-7		2.38	451.3
118-8		2.25	420.3
118-9		2.27	412.9
118-10		5.18	490.3

¹使用LC-MS分析方法A。

實例119

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-{4-[(2,2-二氟-乙胺基)-甲基]-苯基乙炔基}-苯甲醯胺(119-1)



(3S,4R)-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-2-[4-(4-甲醯基苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-丁酸甲酯(2)之合成

將化合物1 (448毫克, 1.79毫莫耳; 參閱實例A)、MeDAP (Fmoc, OMe)·HCl (700毫克, 1.79毫莫耳)、HATU (816毫克, 2.15毫莫耳)、DIEA (1.09毫升, 6.26毫莫耳)及DMF (3毫升)合併, 且將混合物於環境溫度下攪拌1小時。以EtOAc (50毫升)稀釋反應混合物, 以水(2 x 30毫升)與鹽水(30毫升)洗滌, 以無水MgSO₄脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 獲得標的化合物2 (1.533克, 146%)。LC-MS: RT (方法A) 7.06分鐘; [M+H] 587.2.

(2S,3R)-2-(4-{4-[(2,2-二氟-乙胺基)-甲基]-苯基乙炔基}-苯甲醯胺基)-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-丁酸甲酯(3)之合成

於化合物2 (147毫克, 0.251毫莫耳)與2,2-二氟乙胺(27毫克, 0.337毫莫耳)在THF (2毫升)中之經攪拌溶液內, 添加NaBH(OAc)₃(74毫克, 0.349毫莫耳), 並將混合物於環境溫度下攪拌72小時。反應混合物之LC-MS分析顯示僅10%轉化成所要之產物。添加2,2-二氟乙胺(20毫克, 0.251毫莫耳)、醋酸(0.1毫升, 1.75毫莫耳)及NaBH(OAc)₃(100毫克, 0.472毫莫耳), 並將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時。反應混合物之LC-MS分析顯示完全轉化成所要之產物。以5% NaHCO₃ (水溶液) (50毫升)使反應混合物淬滅, 並以EtOAc (3 x 20毫升)萃取。將合併之有機層以水(30毫升)與鹽水(30毫升)洗滌, 以無水MgSO₄脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 獲得標的化合物3 (178毫克, 109%)。LC-MS: RT (方法A) 5.60分鐘; [M+H] 652.3.

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-{4-[(2,2-二氟-乙胺基)-甲基]-苯基乙炔基}-苯甲醯胺(119-1)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物3	627.75	1.0	-	0.251
脛胺鹽酸鹽	69.49	6	105毫克	1.51
25% NaOMe/MeOH	54.02	12	0.685毫升	3.00
THF			2毫升	
MeOH			2毫升	

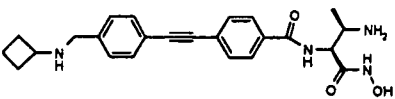
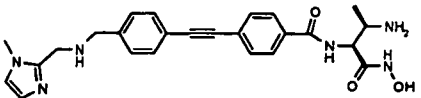
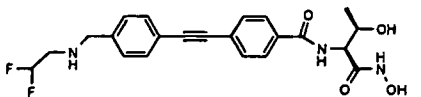
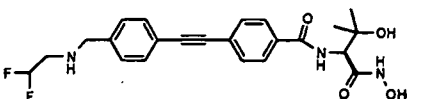
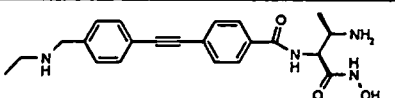
標的化合物**119-1** (20.1毫克, 12.2%產率)係藉由按照關於異脛胺酸酯之一般方法製成, 為白色固體。LC-MS: RT (方法A) 2.38分鐘; [M+H] 431.1 (C₂₂H₂₄F₂N₄O₃+H, 需要431.47)。

化合物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率(%) ¹	純度(%) ²	[M+H]	滯留時間 (分鐘) ²
119-1	0.251	20.1	12.2	99.2	431.1	2.38

¹以還原胺化作用中所使用化合物之量為基準。

²使用LC-MS分析方法A。

下列化合物係按上述製成。

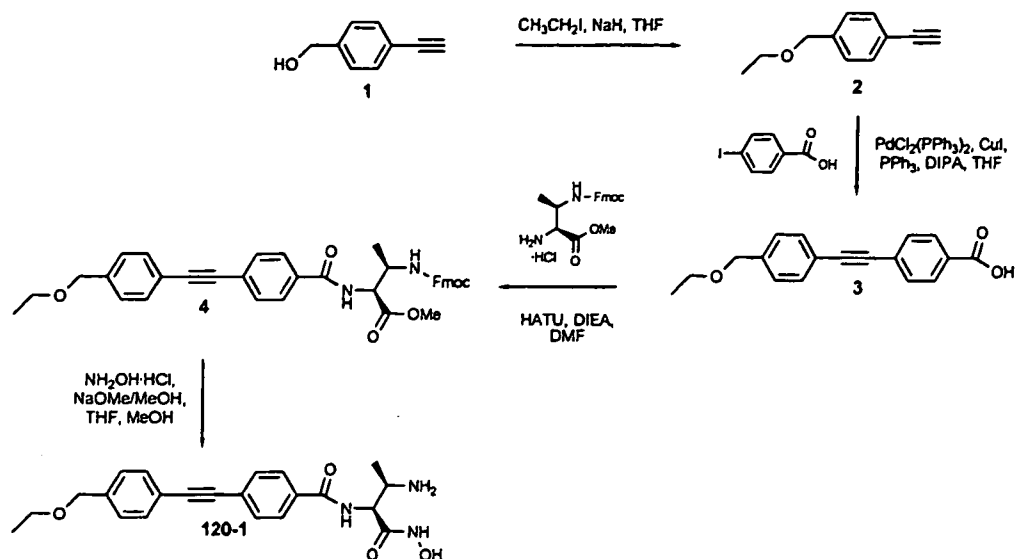
化合物 #	結構	RT (分鐘)	[M+H]
119-2		2.81 ¹	421.2
119-3		2.35 ¹	461.2
119-4		3.51 ²	432.3
119-5		3.78 ²	446.3
119-6		2.91 ²	395.1

¹使用LC-MS分析方法A。

²使用LC-MS分析方法B。

實例120

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-(4-乙氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(120-1)



1-乙氧基甲基-4-乙炔基-苯(2)之合成

於4-乙炔基苄醇(436毫克，3.30毫莫耳)在THF (2毫升)中之溶液內，添加NaH (101毫克，4.21毫莫耳)與碘化乙烷(0.486毫升，6.08毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌16小時。以鹽水(50毫升)稀釋反應混合物，並以EtOAc (2 x 50毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水(50毫升)洗滌，以無水MgSO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物於裝有Luknova急驟式管柱(80克矽膠，40-60微米平均粒子大小，60Å孔隙大小)之CombiFlash®Companion™單元上，藉正相急驟式層析純化；流率：60毫升/分鐘；流動相A：己烷；流動相B：EtOAc；梯度溶離0% B至30% B，歷經60分鐘。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮，獲得標的化合物2 (290毫克，55%)。LC-MS：RT (方法A) 5.16分鐘；化合物並非顯著地可離子化。

4-(4-乙氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸(3)之合成

於微波管件中，將化合物2 (271毫克，1.69毫莫耳)、4-碘苯甲酸(419毫克，1.69毫莫耳)、PdCl₂(PPh₃)₂(36毫克，0.051毫莫耳)、CuI (19毫克，0.100毫莫耳)、DIPA (4毫升，28.3毫莫耳)及THF (12毫升)合併。

將管件回填氮，密封，並在微波反應器(最大功率250W)中，於120℃下照射10分鐘。以EtOAc (200毫升)稀釋反應混合物，以2% H₂SO₄(75毫升)與水(75毫升)洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得標的化合物**3** (470毫克，99%)。LC-MS：RT (方法A) 5.79分鐘；化合物並非顯著地可離子化。

(2S,3R)-2-[4-(4-乙氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-丁酸甲酯(4)之合成

將化合物**3** (115毫克，0.410毫莫耳)、MeDAP (Fmoc，OMe)·HCl (161毫克，0.412毫莫耳)、HATU (187毫克，0.492毫莫耳)、DIEA (0.235毫升，1.34毫莫耳)及DMF (0.8毫升)合併，且將混合物於環境溫度下攪拌1小時。以EtOAc (50毫升)稀釋反應混合物，以水(2 x 30毫升)與鹽水(30毫升)洗滌，以無水MgSO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得標的化合物**4** (230毫克，91%)。LC-MS：RT (方法A) 7.45分鐘；[M+H] 617.2。
N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-(4-乙氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(120-1)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物 4	616.72	1.0	230毫克	0.372
羥胺鹽酸鹽	69.49	6	157毫克	2.26
25% NaOMe/MeOH	54.02	12	1.023毫升	4.48
THF			2毫升	
MeOH			2毫升	

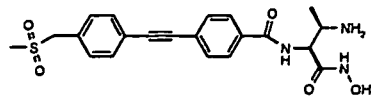
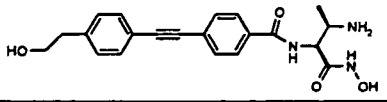
標的化合物**120-1** (28.7毫克，15.1%產率)係藉由按照關於異羥胺酸酯之一般方法製成，為白色固體。LC-MS：RT (方法A) 4.06分鐘；[M+H] 396.2 (C₂₂H₂₅N₃O₄+H，需要396.47)。

化合物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率(%) ¹	純度(%) ²	[M+H]	滯留時間 (分鐘) ²
120-1	0.372	28.7	15.1	99.7	396.2	4.06

¹以最後步驟中所使用化合物之量為基準。

²使用LC-MS分析方法A。

下列化合物係根據化合物5之程序合成。

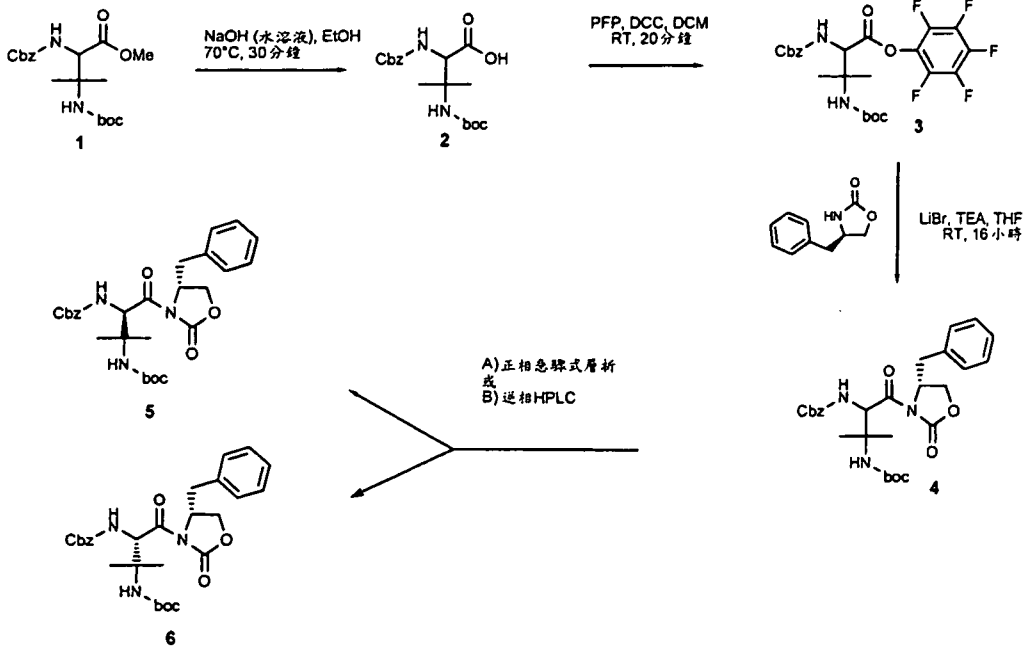
化合物 #	結構	RT (分鐘)	[M+H]
120-2		2.95 ¹	430.1
120-3		4.22 ²	382.3

¹使用LC-MS分析方法A。

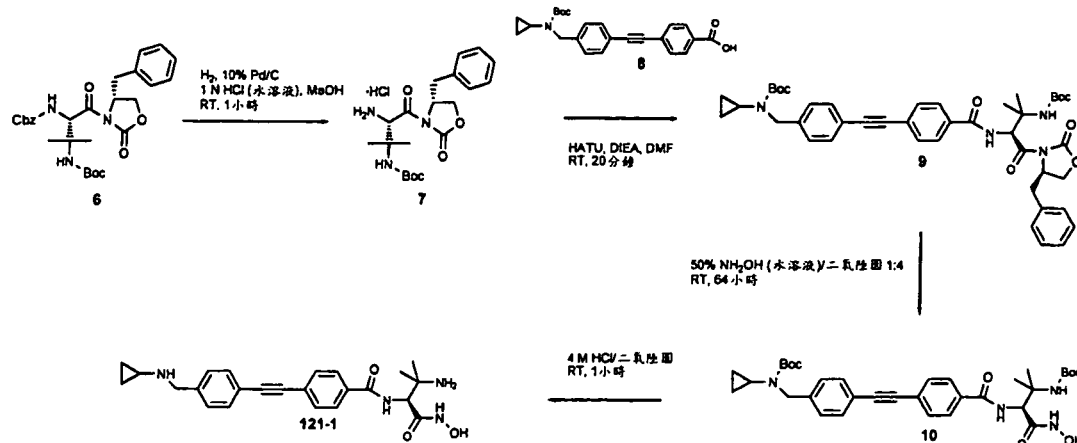
²使用LC-MS分析方法B。

實例121

N-((S)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-2-甲基-丙基)-4-(4-環丙胺基甲基-
苯基乙炔基)-苯甲醯胺(121-1)



圖式I



圖式II

2-苄氧羰基胺基-3-第三-丁氧羰基胺基-3-甲基-丁酸(2)之合成

使化合物1 (1.467, 3.86毫莫耳)溶於EtOH (10毫升)中，添加3M NaOH (水溶液) (10毫升，30毫莫耳)，並將混合物在70℃下加熱1小時。在真空中濃縮反應混合物，並使殘留物溶於水(50毫升)中，在冰/水浴中冷卻，且以10% H₃PO₄(水溶液)酸化至pH 2。以EtOAc (30毫升，2 x 20毫升)萃取混合物。將合併之有機層以水(30毫升)與鹽水(30毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得標的化合物2 (0.977克，69.1%)，為黏稠透明油。LC-MS: RT (方法A) 4.96分鐘; [M+H] 367.3 (C₁₈H₂₆N₂O₆+H, 需要367.43)。將粗產物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

2-苄氧羰基胺基-3-第三-丁氧羰基胺基-3-甲基-丁酸五氟苯基酯(3)之合成

於化合物2 (967毫克，2.64毫莫耳)與PFP (680毫克，3.69毫莫耳)在DCM (15毫升)中之溶液內，添加DCC (653毫克，3.16毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌3小時。過濾反應混合物，並將固體(DCU)以DCM (3 x 5毫升)洗滌。在真空中濃縮合併之濾液與洗液，及使殘留物於裝有Luknova急驟式管柱(40克矽膠，40-60微米平均粒子大小，60Å孔隙大小)之CombiFlash® Companion™單元上，藉正相急驟式層析純

化；流率：40毫升/分鐘；流動相A：己烷；流動相B：EtOAc；梯度溶離0% B至40% B，歷經60分鐘。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮，獲得標的化合物**3** (1.025克，72.9%)，為黏稠透明油。

LC-MS：RT (方法A) 7.25分鐘；[M+H] 533.2.

[3-((R)-4-苄基-2-酮基-四氫呋唑-3-基)-2-苄氧羰基胺基-1,1-二甲基-3-酮基-丙基]-胺甲羧酸第三-丁酯(**4**)-之合成

將化合物**3** (1.025克，1.92毫莫耳)、(R)-(+)-4-苄基-2-呋唑啉酮(0.5117克，2.89毫莫耳)、LiBr (0.3344克，3.85毫莫耳)、TEA (0.5366毫升，3.85毫莫耳)及THF (10毫升)合併，且將其在環境溫度下攪拌14小時。在真空中濃縮反應混合物，並使殘留物於水(50毫升)與EtOAc (30毫升)之間作分液處理。以EtOAc (2 x 20毫升)萃取水層。將合併之有機層以水(30毫升)與鹽水(30毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得標的化合物**4** (1.153克，115%)，為灰白色固體泡沫物。LC-MS分析(方法A)顯示非對映異構物化合物**5**與**6**，具有滯留時間Rt₅= 6.60分鐘，Rt₆= 6.78分鐘。兩者具有[M+H] 526.3 (C₂₈H₃₅N₃O₇+H, 需要526.62).

非對映異構物[(R)-1-((R)-4-苄基-2-酮基-四氫呋唑-3-羰基)-2-第三-丁氧羰基胺基-2-甲基-丙基]-胺甲羧酸苄基酯(**5**)與[(S)-1-((R)-4-苄基-2-酮基-四氫呋唑-3-羰基)-2-第三-丁氧羰基胺基-2-甲基-丙基]胺甲羧酸苄基酯(**6**)-之分離

方法1：

使粗製化合物**4** (1.153克)純化，及將其組份非對映異構物於裝有Luknova急驟式管柱(80克矽膠，40-60克平均粒子大小，60Å孔隙大小)之CombiFlash®Companion™單元上，藉正相急驟式管柱層析分離；流率：50毫升/分鐘；流動相A：己烷；流動相B：EtOAc；梯度溶離0% B至10% B，歷經5分鐘，接著為10% B至25% B，歷經90分鐘，25毫升

溶離份。將含有標的化合物之溶離份與大於95%之非對映異構物過量(d.e.)合併，及在真空中濃縮，獲得產物，為白色固體泡沫物(789.9毫克總產量，78.1%，得自3)。F104-110：化合物6，106.3毫克，96% d.e. F111-127：重疊，5與6之混合物，580.9毫克。F128-140：化合物5，102.7毫克，~96% d.e.

方法2：

使得自合併之溶離份111-127 (580.9毫克)，藉由方法A自純化而重疊之殘留物，接受預備規模逆相HPLC (Varian Microsorb 100-10 C-18管柱(50 x 300毫米)，流率：50毫升/分鐘，流動相A：0.1% TFA/水，流動相B：0.1% TFA/ACN，梯度溶離20% B至95% B，歷經90分鐘，UV 254毫微米監測器，50毫升溶離份)。將含有標的化合物之溶離份與大於95%之d.e.合併，以NaHCO₃(水溶液)中和，在真空中濃縮至大約一半原先體積，並以EtOAc (3 x 1:2體積EtOAc：體積水溶液)萃取。將合併之有機層以水(1:2體積H₂O：體積有機物質)與鹽水(1:2體積鹽水：體積有機物質)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得產物，為白色固體泡沫物(441毫克總產量，75.9%回收率)。F56-58：化合物5，153毫克，99.7% d.e. F59+60：重疊，5與6之混合物，181毫克。F61-63：化合物6，107毫克，97.7% d.e.

[(S)-2-胺基-3-((R)-4-苄基-2-酮基-四氫呋啶-3-基)-1,1-二甲基-3-酮基-丙基]-胺甲羧酸第三-丁酯鹽酸鹽(7)之合成

於化合物6 (207毫克，0.394毫莫耳) (得自分離方法1與2之合併部份，96.7% d.e.)在MeOH (2.5毫升)中之溶液內，添加1N HCl (0.394毫升)與10% Pd/C (22.3毫克)。將反應容器抽氣及回填H₂三次，並將反應混合物於H₂大氣及環境溫度下攪拌1小時。過濾反應混合物，及在真空中濃縮，獲得標的化合物7 (174.6毫克，103%)，為黏稠透明油，其會在靜置時結晶。LC-MS：RT (方法A) 4.11分鐘；[M+H] 392.4.

[(S)-3-((R)-4-苄基-2-酮基-四氫呋唑-3-基)-2-(4-{4-[(第三-丁氧羰基-環丙基-胺基)-甲基]-苯基乙炔基}-苯甲醯胺基)-1,1-二甲基-3-酮基-丙基]-胺甲羧酸第三-丁酯(9)之合成

於化合物**8** (167.7毫克, 0.428毫莫耳)與DIEA (0.355毫升, 2.04毫莫耳)在DMF (5毫升)中之溶液內, 添加HATU (162.9毫克, 0.428毫莫耳), 並將混合物於環境溫度下攪拌5分鐘。添加化合物**7** (174.6毫克, 0.408毫莫耳), 並將混合物於環境溫度下攪拌20分鐘。將反應混合物添加至0.1M HCl (水溶液) (80毫升)中, 並以EtOAc (3 x 25毫升)萃取。將合併之有機層以水(40毫升)與鹽水(40毫升)洗滌, 以無水Na₂SO₄脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 獲得標的化合物**9** (351毫克, 112%), 為膠黏性琥珀色固態泡沫物。LC-MS: RT (方法A) 8.60分鐘; [M+H] 765.7.

[(S)-2-(4-{4-[(第三-丁氧羰基-環丙基-胺基)-甲基]-苯基乙炔基}-苯甲醯胺基)-2-羥基胺甲醯基-1,1-二甲基-乙基]-胺甲羧酸第三-丁酯(10)之合成

使化合物**9** (0.408毫莫耳)溶於二氧陸圓(8毫升)中, 並音振, 且添加50% NH₂OH (水溶液) (2毫升)。將反應混合物於環境溫度下攪拌64小時。藉由在真空中濃縮, 使反應混合物降至大約1/3之原先體積, 以水(50毫升)稀釋, 以1M HCl (水溶液)中和, 並以EtOAc (3 x 30毫升)萃取。將合併之有機層以水(40毫升)與鹽水(40毫升)洗滌, 以無水Na₂SO₄脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 獲得標的化合物**10**, 為琥珀色固態泡沫物。LC-MS: RT (方法A) 6.72分鐘; [M+H] 621.6.

N-((S)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-2-甲基-丙基)-4-(4-環丙胺基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(121-1)之合成

於化合物**10**中, 添加4M HCl/二氧陸圓(5毫升), 並將混合物於環境溫度下攪拌1小時。於真空中移除揮發性物質, 獲得膠黏性琥珀色固體殘留物。使粗產物藉預備之規模逆相HPLC純化(Phenomenex Gemini

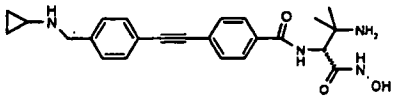
C-18管柱，110Å，30 x 100毫米，流率：20毫升/分鐘，流動相A：0.1% TFA/水，流動相B：0.1% TFA/ACN，梯度溶離5% B至20% B，歷經90分鐘，MS偵測)。將含有所要產物之溶離份合併，及凍乾，以提供標的化合物**121-1**之三氟醋酸鹽(44.6毫克，20.1%產率，得自**7**)，為白色固體。LC-MS：RT (方法A) 2.61分鐘；[M+H] 421.3.

化合物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率 (%) ¹	純度 (%) ²	[M+H]	滯留 時間(分鐘) ²
121-1	0.408	44.6	20.1	99.7	421.3	2.61

¹以偶合反應中所使用羧酸之量為基準。

²使用LC-MS分析方法A。

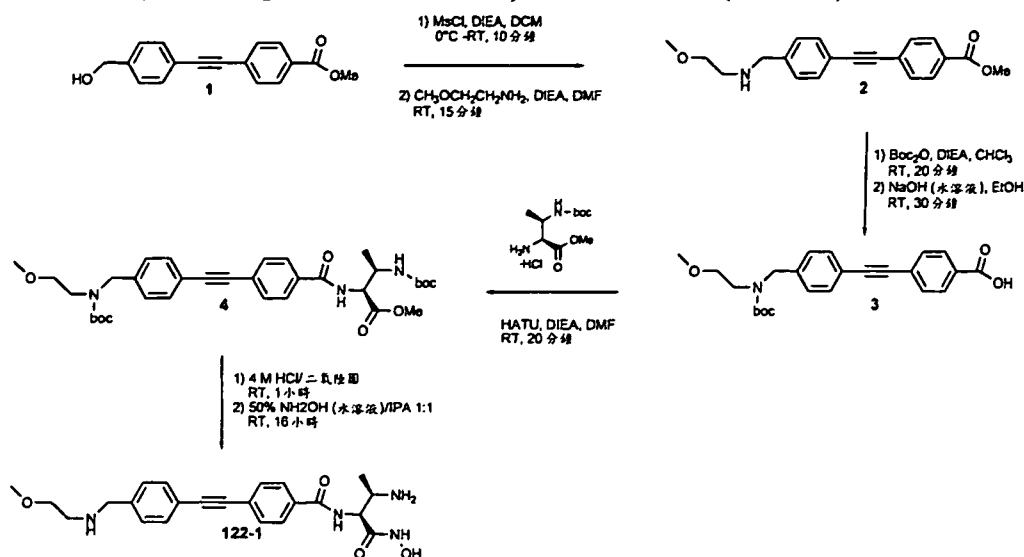
下列化合物係按上文關於**121-1**所述合成。

化合物	結構	RT (分鐘) ¹	[M+H]
121-2		2.61	421.2

¹使用LC-MS分析方法A。

實例122

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-{4-[(2-甲氧基-乙胺基)-甲基]-苯基乙炔基}-苯甲醯胺(122-1)



4-{4-[(2-甲氧基-乙胺基)-甲基]-苯基乙炔基}-苯甲酸甲酯(2)之合成

於化合物1 (200毫克, 0.751毫莫耳)與 DIEA (0.654毫升, 3.76毫莫耳)在 DCM (3毫升)中, 已於冰/水浴中冷卻之經攪拌懸浮液內, 逐滴添加氯化甲烷磺醯(0.070毫升, 0.901毫莫耳)。5分鐘後, 移除冰/水浴, 並將反應混合物於環境溫度下攪拌5分鐘。LC-MS: RT (方法A) 6.03分鐘; 化合物並非顯著地可離子化。將反應混合物逐滴添加至2-甲氧基乙胺(0.5毫升, 5.83毫莫耳)在 DMF (5毫升)中之溶液內, 並將混合物於環境溫度下攪拌15分鐘。在真空中濃縮反應混合物, 並使殘留物於水(100毫升)與 EtOAc (50毫升)之間作分液處理。分離液層, 且以 EtOAc (2 x 30毫升)萃取水層。將合併之有機層以水(50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌, 以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 獲得標的化合物2 (257毫克, 106%), 為黏稠琥珀色油。LC-MS: RT (方法A) 4.19分鐘; $[\text{M}+\text{H}]$ 324.3。將粗產物使用於下一合成步驟, 無需另外純化。

4-(4-{[第三-丁氧羰基-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-甲基}-苯基乙炔基)-苯甲酸(3)之合成

在已溶於CHCl₃(15毫升)中之化合物**2** (0.751毫莫耳)內，添加DIEA (0.262毫升，1.50毫莫耳)與Boc₂O (197毫克，0.903毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌20分鐘。*反應混合物之LC-MS分析顯示完全反應。LC-MS：RT (方法A) 7.48分鐘；

[M+H] 424.4。在真空中濃縮反應混合物，並使殘留物溶於EtOH (5毫升)中。添加NaOH (3M，水溶液) (2毫升，6毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌30分鐘。以水(75毫升)稀釋反應混合物，在冰/水浴中冷卻，以10% H₃PO₄(水溶液)酸化至pH 2，並以EtOAc (40毫升，2 x 20毫升)萃取。將合併之有機層以水(40毫升)與鹽水(40毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得標的化合物**3** (326毫克，106%，得自**1**)，為灰白色固體。LC-MS：RT (方法A) 6.20分鐘；[M+H] 410.2。將粗產物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

*Boc保護係被省略以供二級胺類。

(2S,3R)-3-第三-丁氧羰基胺基-2-[4-(4-{[第三-丁氧羰基-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-甲基}-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-丁酸甲酯(4)之合成

於化合物**3** (100毫克，0.244毫莫耳)與DIEA (0.128毫升，0.735毫莫耳)在DMF (2毫升)中之溶液內，添加HATU (111.4毫克，0.293毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌5分鐘。添加甲基DAP·HCl (72.2毫克，0.269毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌20分鐘。將反應混合物添加至0.1M HCl (水溶液) (80毫升)中，並以EtOAc (3 x 25毫升)萃取。將合併之有機層以水(40毫升)與鹽水(40毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得標的化合物**4** (207.8毫克，136%)，為膠黏性琥珀色固體。LC-MS：RT (方法A) 7.00分鐘；[M+H] 624.4 (C₃₄H₄₅N₃O₈+H，需要624.76)。將粗產物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-{4-[(2-甲氧基-乙胺基)-甲

基]-苯基乙炔基}-苯甲醯胺(122-1)之合成

試劑	M W	當 量	毫克/毫 升	毫莫 耳
化合物4	62	1.	-	0.24
HCl, 4.0M溶液在1,4- 二氧陸園中	3.75 36	0 82	5毫升	4 20
異丙醇(IPA)	.46		2毫升	
脛胺, 50重量%溶液 在水中	33 .03	13 3	2毫升	32.6

標的化合物**122-1** (11.0毫克, 8.37%產率, 得自**3**)係藉由按照關於異脛肪酸酯之一般方法製成, 為白色固體。LC-MS: RT (方法A) 2.35分鐘; [M+H] 425.2.

化合 物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率 (%) ¹	純度 (%) ²	[M+ H]	滯留 時間(分 鐘) ²
122- 1	0.24 4	11.0	8.37	96.7	425. 2	2.35

¹以偶合反應中所使用羧酸之量為基準。

²使用LC-MS分析方法A。

下列化合物係按關於**122-1**所述合成。

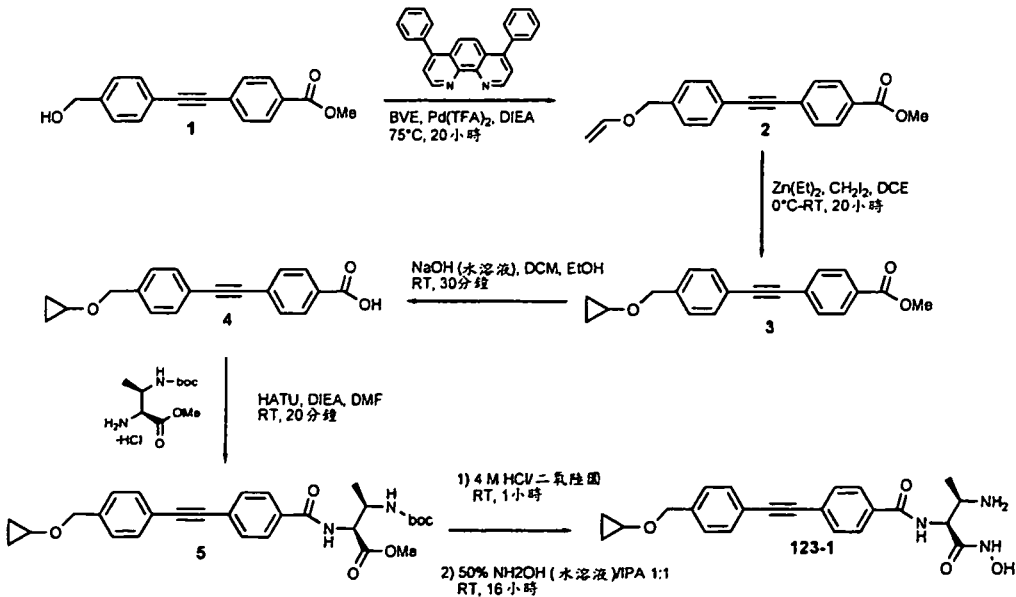
化合物	結構	RT (分鐘)	[M+H]
122-2		2.96 ¹	451.5
122-3		2.41 ¹	445.1
122-4		2.58 ¹	499.2
122-5		3.21 ²	465.6
122-6		2.94 ²	427.6
122-7 (與121-1相同)		3.20 ²	421.1
122-8		3.77 ²	466.3

¹使用LC-MS分析方法A。

²使用LC-MS分析方法B。

實例123

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-(4-環丙氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(123-1)



4-(4-乙烯基氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸甲酯(1)之合成

於小玻瓶中，使Pd(TFA)₂(3.1毫克，0.5莫耳%)與深二氮菲(3.1毫克，0.5莫耳%)溶於BVE (5毫升，38.8毫莫耳)中，並將混合物於環境溫度下攪拌5分鐘。添加化合物1 (500毫克，1.88毫莫耳)與DIEA (0.0164毫升，0.094毫莫耳)，將小玻瓶回填氮，加蓋，並在75℃下加熱20小時。在真空中濃縮反應混合物，及使殘留物於裝有Luknova急驟式管柱(40克矽膠，40-60微米平均粒子大小，60Å孔隙大小)之CombiFlash® Companion™單元上，藉正相急驟式層析純化；流率：40毫升/分鐘；流動相A：己烷；流動相B：EtOAc；梯度溶離0% B至40% B，歷經60分鐘。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮，獲得標的化合物2 (0.394克，71.8%)，為灰白色固體。LC-MS：RT (方法A) 7.28分鐘；化合物並非顯著地可離子化。

4-(4-環丙氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸甲酯(3)之合成

於化合物2 (150毫克，0.513毫莫耳)與CH₂I₂(0.100毫升，1.24毫莫耳)在無水DCE (3毫升)中，已於氮大氣下，在冰/水浴中冷卻之經攪拌溶液內，小心添加二乙鋅(1.0M，在己烷中；1.13毫升，1.13毫莫耳)。5分鐘後，移除冰/水浴，並將反應混合物於環境溫度下攪拌20小時。將反應混合物小心地添加至飽和NH₄Cl (水溶液) (50毫升)中，且以DCM (3 x 20毫升)萃取。將合併之有機層以1N HCl (30毫升)、水(30毫升)、飽和NaHCO₃(水溶液) (30毫升)及鹽水(20毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得標的化合物3 (180毫克，115%)，為灰白色固體。LC-MS：RT (方法A) 7.30分鐘；化合物並非顯著地可離子化。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃)δ0.5-0.65 (4H, m), 3.3 (1H, m), 3.9 (3H, s), 4.55 (2H, s), 7.3 (2H, d), 7.5-7.6 (4H, m), 8.0 (2H, d).

4-(4-環丙氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸(4)之合成

於化合物3 (~0.513毫莫耳)中，添加EtOH (5毫升)、DCM (2毫升)

及3M NaOH (水溶液) (2毫升，6毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌30分鐘。以水(150毫升)稀釋反應混合物，在冰/水浴中冷卻，以10% H₃PO₄(水溶液)酸化至pH 3，並以EtOAc (3 x 30毫升)萃取。將合併之有機層以水(30毫升)與鹽水(30毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得標的化合物**4** (113.9毫克，76%，得自**2**)，為稍微灰白色固體。LC-MS：RT (方法A) 6.06分鐘；化合物並非顯著地可離子化。

(2S,3R)-3-第三-丁氧羰基胺基-2-[4-(4-環丙氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-丁酸甲酯(5)之合成

於化合物**4** (111毫克，0.382毫莫耳)與DIEA (0.200毫升，1.15毫莫耳)在DMF (5毫升)中之溶液內，添加HATU (174毫克，0.458毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌5分鐘。添加甲基DAP·HCl (113毫克，0.420毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌20分鐘。將反應混合物添加至水(100毫升)中，且以EtOAc (3 x 30毫升)萃取。將合併之有機層以水(50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得標的化合物**5** (239.2毫克，123%)，為膠黏性琥珀色固態泡沫物。LC-MS：RT (方法A) 6.87分鐘；[M+H] 507.0 (C₂₉H₃₄N₂O₆+H, 需要507.61)。將粗產物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-(4-環丙氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(123-1)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物 5	506.60	1.0	-	~0.382
HCl, 4.0M溶液在1,4-二氧陸園中	36.46	31.4	3毫升	12
異丙醇(IPA)			4毫升	
羥胺, 50重量%溶液在水中	33.03	171	4毫升	65.3

標的化合物**123-1** (67.5毫克，33.9%產率，得自**4**)係藉由按照關於異脞氨酸酯之一般方法製成，為白色固體。LC-MS：RT (方法A) 4.19分鐘；[M+H] 408.3.

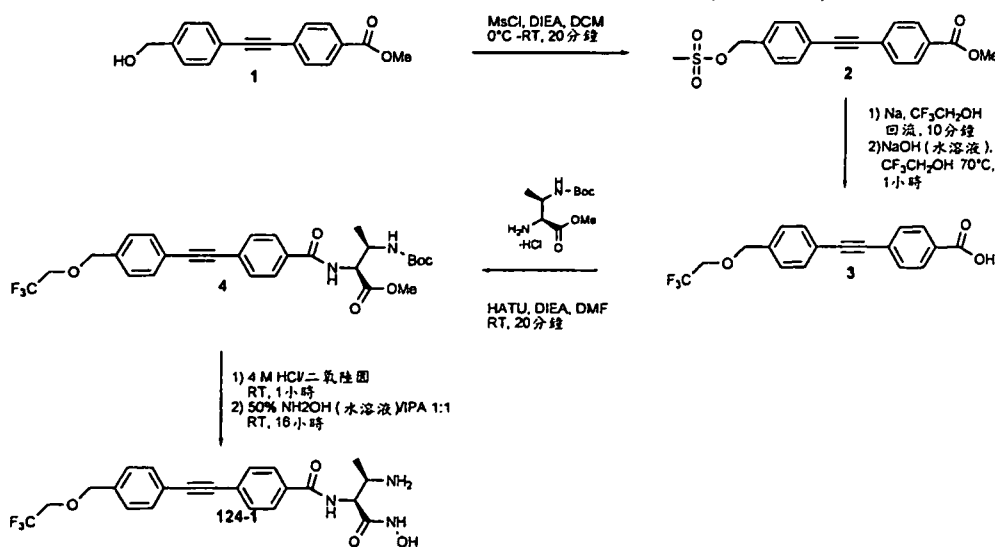
化合物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率(%) ¹	純度(%) ²	[M+H]	滯留時間 (分鐘) ²
123-1	0.382	67.5	33.9	97.7	408.3	4.19

¹以偶合反應中所使用羧酸之量為基準。

²使用LC-MS分析方法A。

實例124

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲醯胺(124-1)



4-(4-甲磺醯氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸甲酯(2)之合成

於化合物**1** (200毫克，0.751毫莫耳)與DIEA (0.262毫升，1.5毫莫耳)在DCM (5毫升)中，已於冰/水浴中冷卻之懸浮液內，逐滴添加氯化甲磺醯(0.070毫升，0.901毫莫耳)，並將混合物在冰/水浴中攪拌5分鐘。使反應混合物達到環境溫度，並攪拌10分鐘。將反應混合物以DCM (40毫升)稀釋，且以水(2 x 30毫升)洗滌。將合併之水層以DCM (2 x 20毫升)逆萃取。使合併之有機層以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得標的化合物**2** (254.5毫克，98.4%)，為灰白色固體。LC-MS：

RT (方法A) 6.05分鐘；化合物並非顯著地可離子化。

4-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸(3)之合成

使鈉(25毫克，1.09毫莫耳)完全溶於2,2,2-三氟乙醇(8毫升，111毫莫耳)中。添加化合物2 (254.5毫克，0.739毫莫耳)，並將混合物加熱至回流，歷經5分鐘。添加NaOH (3M，水溶液) (6毫升，18毫莫耳)，並將混合物在70℃下加熱1小時。以水(150毫升)稀釋反應混合物，在冰/水浴中冷卻，以10% H₃PO₄(水溶液)酸化至pH 3，及過濾。將固體以水(3 x 50毫升)洗滌，並藉由凍乾而乾燥，獲得標的化合物3 (238.9毫克，

96.7%)，為稍微灰白色固體。LC-MS：RT (方法A) 6.01分鐘；化合物並非顯著地可離子化。

(2S,3R)-3-第三-丁氧羰基胺基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲醯胺基}-丁酸甲酯(4)之合成

於化合物3 (100毫克，0.299毫莫耳)與DIEA (0.156毫升，0.897毫莫耳)在DMF (2毫升)中之溶液內，添加HATU (136毫克，0.359毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌5分鐘。添加甲基DAP·HCl (88.4毫克，0.329毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌20分鐘。將反應混合物添加至0.1M HCl (水溶液) (80毫升)中，並以EtOAc (3 x 25毫升)萃取。將合併之有機層以水(40毫升)與鹽水(40毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得標的化合物4 (192毫克，117%)，為膠黏性淡琥珀色固體。LC-MS：RT (方法A) 6.81分鐘；[M+H]⁺ 549.5。將粗產物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-苯基乙炔基]-苯甲醯胺(124-1)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物4	548.56	1.0	-	0.299
HCl, 4.0M溶液在1,4-二氧陸園中	36.46	53.5	4毫升	16
異丙醇IPA			2毫升	
脛胺, 50重量%溶液在水中	33.03	109	2毫升	32.6

標的化合物**124-1** (38.1毫克，22.6%產率，得自**3**)係藉由按照關於異脛肪酸酯之一般方法製成，為白色固體。LC-MS：RT (方法A) 4.35分鐘；[M+H] 449.9.

化合物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率(%) ¹	純度(%) ²	[M+H]	滯留時間 (分鐘) ²
124-1	0.299	38.1	22.6	95.8	449.9	4.35

¹以偶合反應中所使用羧酸之量為基準。

²使用LC-MS分析方法A。

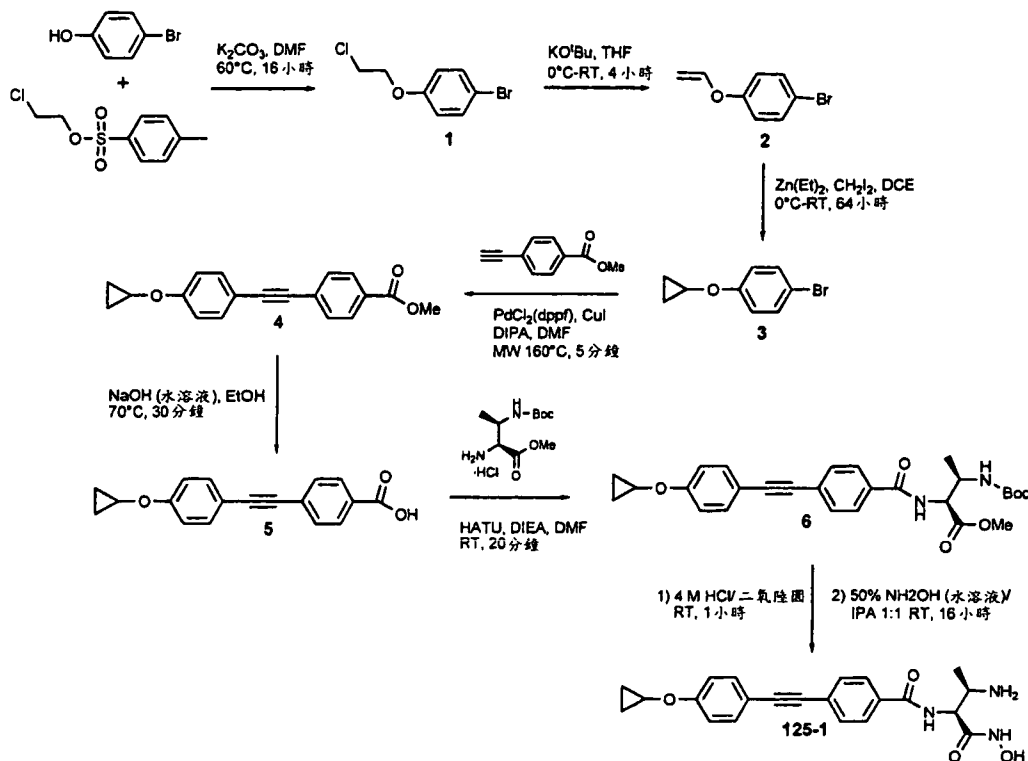
下列化合物係根據上述關於**124-1**之程序合成。

化合物	結構	RT (分鐘) ¹	[M+H]
124-2		4.25	410.1
124-3		3.98	432.3

¹使用LC-MS分析方法A。

實例125

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-(4-環丙氧基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(125-1)



1-溴基-4-(2-氯-乙氧基)-苯(1)之合成

於4-溴酚(2.0克, 11.6毫莫耳)與 K_2CO_3 (3.20克, 23.2毫莫耳)在DMF (50毫升)中之混合物內, 添加對-甲苯磺酸3-氯乙酯(2.52毫升, 13.9毫莫耳), 並將混合物在 60°C 下攪拌16小時。在真空中濃縮反應混合物, 並使殘留物於水(200毫升)與DCM (50毫升)之間作分液處理。以DCM (3 x 20毫升)進一步萃取水層。將合併之有機層以水(30毫升)與鹽水(30毫升)洗滌, 以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 獲得標的化合物**1** (3.12克, 115%), 為淡琥珀色油。LC-MS: RT (方法A) 5.83分鐘; 化合物並非顯著地可離子化。 ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 3.8 (2H, t), 4.2 (2H, t), 6.8 (2H, d), 7.4 (2H, d)。將粗產物使用於下一合成步驟, 無需另外純化。

1-溴基-4-乙烯基氧基-苯(2)之合成

於化合物**1** (~11.6毫莫耳)在THF (30毫升)中, 已於冰/水浴中冷卻之經攪拌溶液內, 以三份添加第三-丁醇鉀(1.95克, 17.3毫莫耳)。10分鐘後, 移除冰/水浴, 並將反應混合物於環境溫度下攪拌16小時。在

真空中濃縮反應混合物，並於水(150毫升)與DCM (50毫升)之間作分液處理。以DCM (3 x 30毫升)進一步萃取水層。將合併之有機層以水(40毫升)與鹽水(40毫升)洗滌，以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物於裝有Luknova急驟式管柱(40克矽膠，40-60微米平均粒子大小，60Å孔隙大小)之CombiFlash®Companion™單元上，藉正相急驟式層析純化；流率：40毫升/分鐘；流動相：己烷。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮，獲得標的化合物**2** (1.702克，74%，得自4-溴酚)，為透明油。LC-MS：RT (方法A) 5.95分鐘；化合物並非顯著地可離子化。 ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 4.45 (1H, dd), 4.75 (1H, dd), 6.6 (1H, dd), 6.85 (2H, d), 7.4 (2H, d).

1-溴基-4-環丙氧基-苯(**3**)之合成

於化合物**2** (1.702克，8.55毫莫耳)與 CH_2I_2 (5.52毫升，68.4毫莫耳)在無水DCE (75毫升)中，已於氮大氣下，在冰/水浴中冷卻之經攪拌溶液內，小心添加二乙鋅(1.0M，在己烷中；68.4毫升，68.4毫莫耳)。30分鐘後，移除冰/水浴，並將反應混合物於環境溫度下攪拌64小時。將反應混合物小心地添加至飽和 NH_4Cl (水溶液) (200毫升)中，使混合物振盪，且分離液層，及以DCM (3 x 30毫升)萃取水層。將合併之有機層以1N HCl (100毫升)、水(100毫升)、飽和 NaHCO_3 (水溶液) (100毫升)及鹽水(80毫升)洗滌，以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得淡琥珀色油。使粗產物於裝有Luknova急驟式管柱(40克矽膠，40-60微米平均粒子大小，60Å孔隙大小)之CombiFlash®Companion™單元上，藉正相急驟式層析純化；流率：40毫升/分鐘；流動相：己烷。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮，獲得標的化合物**3** (1.310毫克，71.9%)，為透明油。LC-MS：RT (方法A) 5.87分鐘；化合物並非顯著地可離子化。 ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 0.75 (4H, m), 3.7 (1H, m), 6.9 (2H, d), 7.4 (2H, d).

4-(4-環丙氧基-苯基乙炔基)-苯甲酸甲酯(4)之合成

於微波管件中，裝填化合物3 (400毫克，1.88毫莫耳)、4-乙炔基-苯甲酸甲酯(330毫克，2.06毫莫耳)，PdCl₂(dppf)·H₂Cl₂(30.7毫克，2毫莫耳%)、CuI (14.3毫克，4毫莫耳%)、DIPA (0.40毫升，2.83毫莫耳)及DMF (6毫升)。將管件回填氮，密封，並在微波反應器(最大功率250W)中，於160℃下照射5分鐘。

以水(100毫升)稀釋反應混合物，並以EtOAc (3 x 30毫升)萃取。將合併之有機層以水(50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得膠黏性褐色固體。使粗產物於裝有Luknova急驟式管柱(40克矽膠，40-60微米平均粒子大小，60Å孔隙大小)之CombiFlash®Companion™單元上，藉正相急驟式層析純化；流率：40毫升/分鐘；流動相A：己烷；流動相B：EtOAc；梯度溶離0% B至40% B，歷經60分鐘。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮，獲得標的化合物4 (47.7毫克，8.7%)，為淡褐色固體。LC-MS：RT (方法A) 7.32分鐘；化合物並非顯著地可離子化。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ0.75 (4H, m), 3.7 (1H, m), 3.85 (3H, s), 7.0 (2H, d), 7.5 (2H, d), 7.6 (2H, d), 8.0 (2H, d).

4-(4-環丙氧基-苯基乙炔基)-苯甲酸(5)之合成

於化合物4 (47.7毫克，0.163毫莫耳)中，添加EtOH (5毫升)與3M NaOH (水溶液) (2毫升，6毫莫耳)。將反應混合物在70℃下加熱30分鐘。以水(150毫升)稀釋反應混合物，在冰/水浴中冷卻，以10% H₃PO₄(水溶液)酸化至pH 3，並以EtOAc (3 x 30毫升)萃取。將合併之有機層以水(30毫升)與鹽水(30毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得標的化合物5 (44.7毫克，98.8%)，為稍微灰白色固體。LC-MS：RT (方法A) 6.11分鐘；化合物並非顯著地可離子化。

(2S,3R)-3-第三-丁氧羰基胺基-2-[4-(4-環丙氧基-苯基乙炔基)-苯甲醯

胺基]-丁酸甲酯(6)之合成

於化合物5 (44.7毫克，0.161毫莫耳)與DIEA (0.084毫升，0.482毫莫耳)在DMF (2毫升)中之溶液內，添加HATU (73.5毫克，0.193毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌5分鐘。添加甲基DAP·HCl (47.6毫克，0.177毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌20分鐘。將反應混合物添加至水(100毫升)中，且以DCM (3 x 30毫升)萃取。將合併之有機層以水(30毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得標的化合物6 (159.7毫克，201%)，為黏稠琥珀色油。LC-MS：RT (方法A) 6.89分鐘；[M+H] 493.2。將粗產物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲鹽基-丙基)-4-(4-環丙氧基-苯基乙炔基)-苯甲鹽胺(125-1)之合成

於化合物6 (~0.161毫莫耳)中，添加4M HCl/二氧陸園(3毫升)，並將混合物於環境溫度下攪拌1小時。於真空中移除揮發性物質，且將殘留物以乙醚(2 x 10毫升)洗滌，在各洗滌後，離心，及移除上層清液，獲得淡琥珀色粉狀固體。LC-MS：RT (方法A) 4.91分鐘；[M+H] 393.2 (C₂₃H₂₄N₂O₄+H，需要393.47)。將異丙醇(4毫升)添加至固體中，並使混合物在冰/水浴中冷卻5分鐘。將NH₂OH (50%，水溶液) (4毫升)添加至混合物中，最初2毫升以逐滴方式，將反應混合物於冰浴中攪拌5分鐘，然後，將其在環境溫度下攪拌16小時。使溶劑體積在氮氣流下減少大約一半，並添加水(10毫升)。將此懸浮液充分攪拌(振動混和器與音振)，離心，及拋棄上層清液。將水(10毫升)添加至固體中，並將此懸浮液充分攪拌，離心，及拋棄上層清液。使潮濕之固體藉由凍乾而乾燥，獲得粗產物(41.7毫克，69.3%粗產率，得自5)，為灰白色固體。使粗產物藉預備之規模逆相HPLC純化(Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å，30 x 100毫米，流率：20毫升/分鐘，流動相A：0.1% TFA/

水，流動相B：0.1% TFA/ACN，梯度溶離15% B至40% B，歷經60分鐘，MS偵測)。將含有所要產物之溶離份合併，及凍乾，以提供標的化合物**125-1**之三氟醋酸鹽(30.2毫克，37.0%產率，得自**5**，56.1%回收率，得自粗產物)，為白色固體。LC-MS：RT (方法A) 4.39分鐘；[M+H] 394.3.

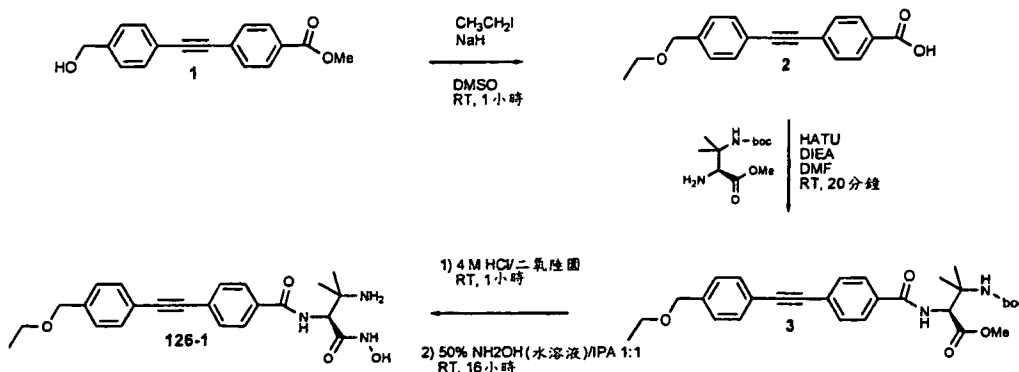
化合物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率(%) ¹	純度(%) ²	[M+H]	滯留時間 (分鐘) ²
125-1	0.161	30.2	37.0	100	394.3	4.39

¹以偶合反應中所使用羧酸之量為基準。

²使用LC-MS分析方法A。

實例126

N-((S)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-2-甲基-丙基)-4-(4-乙氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(**126-1**)



4-(4-乙氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲酸(**2**)之合成

於化合物**1** (1.5克，5.63毫莫耳)在無水DMSO (30毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(2.25克，56.3毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌10分鐘。添加碘化乙烷(0.591毫升，7.32毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌1小時。以水(150毫升)稀釋反應混合物，在冰/水浴中冷卻，以1M HCl (水溶液)酸化至pH 3，且以EtOAc (80毫升，2 x 50毫升)萃取。將合併之有機層以水(80毫升)與鹽水(80毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得黃色固體。使粗產物於裝有Luknova急驟式管柱(80克矽膠，40-60克平均粒子大小，60Å孔隙大小)之

CombiFlash®Companion™單元上，藉正相急驟式層析純化；流率：50 毫升/分鐘；流動相A：CH₂Cl₂；流動相B：MeOH；梯度溶離0% B至8% B，歷經60分鐘。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮，獲得標的化合物**2** (995毫克，63%)，為灰白色固體。LC-MS：RT (方法A) 5.89分鐘；化合物並非顯著地可離子化。¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ1.1 (3H, t), 3.6 (2H, q), 4.5 (2H, s), 7.4-8.0 (8H, m).

(S)-3-第三-丁氧羰基胺基-2-[4-(4-乙氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-3-甲基-丁酸甲酯(**3**)之合成

於化合物**2** (150毫克，0.535毫莫耳)與DIEA (0.280毫升，1.61毫莫耳)在DMF (5毫升)中之溶液內，添加HATU (244毫克，0.642毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌5分鐘。添加對掌性二甲基DAP (145毫克，0.589毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌20分鐘。將反應混合物添加至0.1M HCl (水溶液) (100毫升)中，且以EtOAc (3 x 30毫升)萃取。將合併之有機層以水(50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得標的化合物**3** (386毫克，142%)，為黏稠琥珀色油。LC-MS：RT (方法A) 7.20分鐘；[M+H] 509.3。將粗產物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

N-((S)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-2-甲基-丙基)-4-(4-乙氧基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(**126-1**)之合成

於化合物**3**中，添加4 B：0.1% TFA/ACN，梯度溶離20% B至55% B，歷經90分鐘，MS偵測M HCl/二氧陸園(4毫升)，並將混合物於環境溫度下攪拌1小時。於真空中移除揮發性物質，獲得膠黏性琥珀色固體。LC-MS：RT (方法A) 4.70分鐘；[M+H] 408.9 (C₂₄H₂₈N₂O₄+H，需要409.51)。將異丙醇(4毫升)添加至固體中，並使混合物在冰/水浴中冷卻5分鐘。將NH₂OH (50%，水溶液) (4毫升)添加至混合物中，最初2毫升以逐滴方式，將反應混合物於冰浴中攪拌5分鐘，然後，將其環

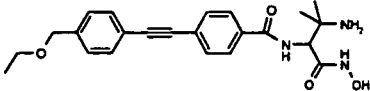
境溫度下攪拌16小時。使溶劑體積在氮氣流下減少大約一半，並添加水(10毫升)。將此懸浮液充分攪拌(振動混和器與音振)，離心，及拋棄上層清液。將水(10毫升)添加至固體中，並將此懸浮液充分攪拌，離心，及拋棄上層清液。使潮濕之固體藉由凍乾而乾燥，獲得粗產物(160.7毫克，73.3%粗產率，得自**2**)，為灰白色固體。使粗產物藉預備之規模逆相HPLC純化(Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å，30 x 100毫米，流率：20毫升/分鐘，流動相A：0.1% TFA/水流動相)。將含有所要產物之溶離份合併，及凍乾，以提供標的化合物**126-1**之三氟醋酸鹽(44.7毫克，16%產率，得自**2**，22%回收率，得自粗產物)，為白色固體。LC-MS：RT (方法A) 4.07分鐘；[M+H] 410.5 (C₂₃H₂₇N₃O₄+H，需要410.50)。

化合物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率(%) ¹	純度(%) ²	[M+H]	滯留時間 (分鐘) ²
126-1	0.535	44.7	16	99.5	410.5	4.07

¹以偶合反應中所使用羧酸之量為基準。

²使用LC-MS分析方法A。

各下列化合物係如上文關於化合物**4**所述合成。

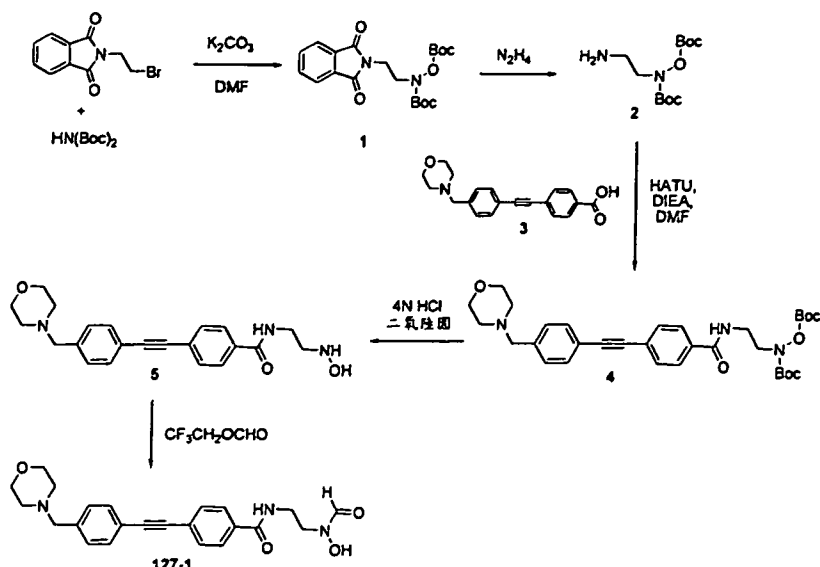
化合物 #	結構	RT (分鐘) ¹	[M+H]
126-2		4.24	410.3

¹使用LC-MS分析方法A。

實例127

N-[2-(甲醯基羥胺基)-乙基]-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-
苯甲醯胺(127-1)





N-(2-N,O-二-Boc-脢胺基乙基)鄰苯二甲醯亞胺(1)之合成

於N-(2-溴基乙基)-鄰苯二甲醯亞胺(473毫克，1.86毫莫耳)與N,O-二-Boc-脢胺(500毫克，2.14毫莫耳)在DMF (5毫升)中之混合物內，添加 K_2CO_3 (483毫克，3.49毫莫耳)。將反應混合物在65°C下攪拌過夜，接著以EtOAc (50毫升)稀釋。將溶液以水(15毫升x 2)與鹽水(30毫升)萃取。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物於裝有RediSep®急驟式管柱(正相35-60微米平均粒子大小矽膠，12克，Teledyne Isco)之CombiFlash®相關物件單元上，接受急驟式層析；流率=30毫升/分鐘；注射體積2毫升；流動相A：己烷；流動相B：EtOAc；梯度液0-50% B，在25分鐘內。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮，以提供標的化合物450毫克(59.2%)，為無色油。LC-MS [M+H] 407.0.

2-N,O-二Boc-脢胺基乙胺(2)之合成

將化合物2 (450毫克，1.11毫莫耳)與 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (250毫克，5.00毫莫耳)在EtOH (5毫升)中之溶液，於80°C下加熱1小時。使反應混合物冷卻至室溫，過濾所形成之白色沉澱物，並以EtOH (5毫升)洗滌。使濾液在真空中濃縮，及在真空中乾燥4小時。將化合物2以本身使用於下一化學轉變，無需進一步純化。LC-MS [M+H] 277.4.

N-(2-N,O-二-Boc-羥胺基-乙基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(4)之合成

將化合物**2** (0.55毫莫耳)、化合物**3** (160毫克, 0.5毫莫耳)、DIEA (330微升, 2.0毫莫耳)及HATU (230毫克, 0.6毫莫耳)之混合物, 於環境溫度下攪拌過夜, 接著以EtOAc (50毫升)稀釋, 並以水(15毫升x 2)與鹽水(30毫升)萃取。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥, 及在真空中蒸發。使殘留物於裝有RediSep[®]急驟式管柱(正相35-60微米平均粒子大小矽膠, 4克, Teledyne Isco)之CombiFlash[®]相關物件單元上, 接受急驟式層析; 流率= 18毫升/分鐘; 注射體積2毫升; 流動相A: 己烷; 流動相B: EtOAc; 梯度液0-30% B, 在30分鐘內。將含有所要產物之溶離份合併, 及在真空中濃縮, 以提供標的化合物250毫克(86.2%), 為白色固體。LC-MS [M+H] 480.2 (-Boc).

N-(2-羥胺基-乙基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(5)之合成

將化合物**4** (250毫克, 0.43毫莫耳)在4M HCl/二氧陸園(5毫升)中之溶液, 於室溫下攪拌1小時。在真空中蒸發溶劑。使殘留物在真空中乾燥, 以提供化合物**5**之二鹽酸鹽(184毫克, 95%), 為黃色固體。LC-MS [M+H] 380.1.

N-[2-(甲醯基羥胺基)-乙基]-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(127-1)

將化合物**5** (184毫克, 0.43毫莫耳)、2,2,2-三氟甲酸乙酯(74毫克, 0.58毫莫耳)、DIEA (165微升, 1.0毫莫耳)在THF (5毫升)中之混合物, 於65°C下攪拌2小時。在真空中濃縮反應混合物, 使殘留物溶於DMSO (600微升)中, 並使其接受HPLC純化[Phenomenex Gemini C-18管柱, 110Å(30 x 100毫米); 流率= 20毫升/分鐘; 流動相A: 100%水, 0.1% TFA; 流動相B: 100% ACN, 0.1% TFA; 梯度溶離10% B至40% B, 在

60分鐘內，偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併，及凍乾，以提供標的化合物之三氟醋酸鹽(40.3毫克，17.9%)，為白色固體。

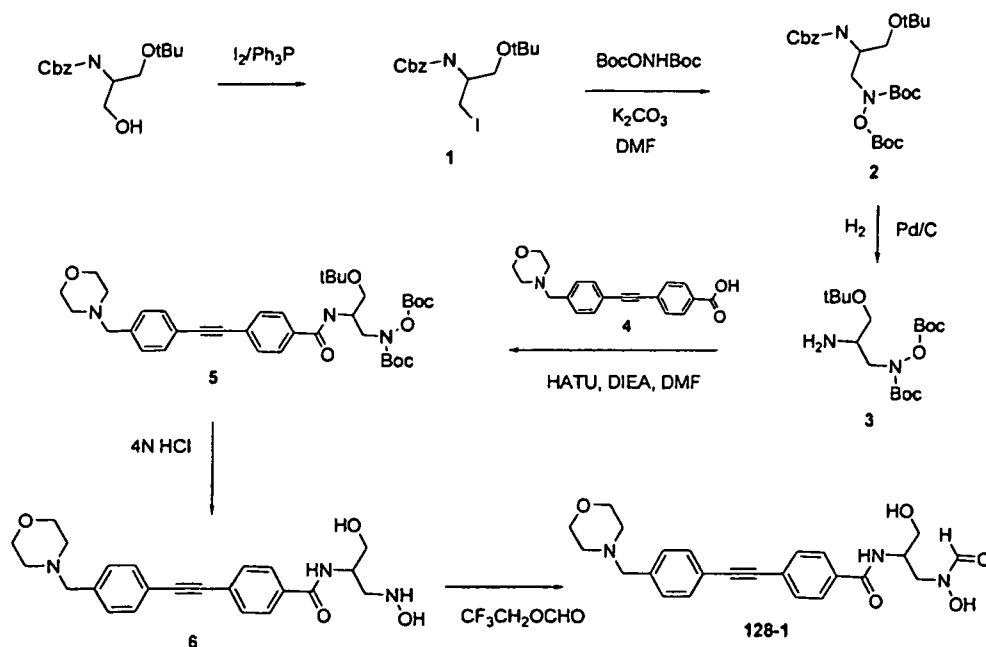
LC-MS [M+H] 408.4.

化合物	規模 (毫莫耳)	產量 (毫克)	產率(%)	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)*
127-1	0.43	40.3	17.9	95.7	408.4	3.15

* - [Chromolith SpeedRod RP-18e C18管柱(4.6 x 50毫米)；流率1.5毫升/分鐘；流動相A：0.1% TFA/水；流動相B 0.1% TFA/ACN；梯度溶離5% B至100% B，歷經9.5分鐘，偵測254毫微米]

實例128

N-[2-(甲醯基羥基-胺基)-1-羥甲基-乙基]-4-(4-嗎福啉-4-基-甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(128-1)



(2-第三-丁氧基-1-碘基甲基-乙基)-胺甲酸苄基酯(1)之合成

使N-Cbz-O-第三-Bu-絲胺醇(420毫克，1.5毫莫耳)、Ph₃P (487毫克，1.86毫莫耳)及咪唑(150毫克，2.2毫莫耳)之混合物溶於THF (10毫升)中，接著在3分鐘期間內，分次添加I₂(483毫克，3.49毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌過夜，然後以EtOAc (100毫升)稀釋，並以水(50毫升x 3)與鹽水(30毫升)萃取。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，及

在真空中蒸發。將殘留物以本身使用於下一化學轉變，無需另外純化。

LC-MS $[M+H^+]$ 392.0.

(2-第三-丁氧基-1-(N,O-二-Boc-羥胺基甲基-乙基)-胺甲基酸苄基酯(2)之合成

將化合物**1** (1.5毫莫耳)、N,O-二-Boc-羥胺(350毫克，1.5毫莫耳)及 K_2CO_3 (483毫克，3.49毫莫耳)在DMF (5毫升)中之混合物，於65°C下攪拌2小時。以EtOAc (50毫升)稀釋反應混合物，並以水(15毫升x 2)與鹽水(30毫升)萃取。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中移除溶劑。使殘留物於裝有RediSep®急驟式管柱(正相35-60微米平均粒子大小矽膠，12克，Teledyne Isco)之CombiFlash®相關物件單元上，接受急驟式層析；流率= 30毫升/分鐘；注射體積2毫升；流動相A：己烷；流動相B：EtOAc；梯度液0-95% B，在60分鐘內。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮，以提供標的化合物(518毫克，73.3%整體歷經2個步驟)，為無色油。LC-MS $[M+H^+]$ 497.2.

(2-第三-丁氧基-1-(N,O-二-Boc-羥胺基甲基)-乙胺(3)之合成

使化合物**2** (518毫克，1.04毫莫耳)在15毫升MeOH與5% Pd/C (200毫克)中之混合物溶液，於帕爾振盪器中，在65 psi下接受氫化過夜。藉過濾移除Pd/C，及使濾液在真空中濃縮，而產生無色油，將其使用於下一步驟，無需另外純化。LC-MS $[M+H^+]$ 363.4.

N-(2-第三-丁氧基-1-(N,O-二-Boc-羥胺基甲基)-乙基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(5)之合成

將化合物**3** (1.04毫莫耳)、化合物**4** (250毫克，0.71毫莫耳)、DIEA (496微升，3.0毫莫耳)及HATU (380毫克，1.0毫莫耳)之混合物，於環境溫度下攪拌45分鐘，接著以EtOAc (50毫升)稀釋，並以水(15毫升x 2)與鹽水(30毫升)萃取。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物於裝有RediSep®急驟式管柱(正相35-60微米平均粒子

大小矽膠，4克，Teledyne Isco)之CombiFlash®相關物件單元上，接受急驟式層析；流率= 18毫升/分鐘；注射體積2毫升；流動相A：己烷；流動相B：EtOAc；梯度液0-60% B，在60分鐘內。將含有所要產物之溶離份合併，及在真空中濃縮，以提供標的化合物**5** 250毫克(48.2%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 666.1.

N-(2-羥胺基-1-羥甲基-乙基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(**6**)之合成

將化合物**5** (0.37毫莫耳，250毫克)與4N HCl/二氧陸園(6毫升，24毫莫耳)之混合物於室溫下攪拌1.5小時。在真空中移除溶劑，並使HCl鹽溶於THF/DIEA混合物(10毫升/220微升)中。將一半所形成之溶液使用於下一步驟。LC-MS [M+H⁺] 410.0.

N-[2-(甲醯基羥胺基)-乙基]-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(**128-1**)

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物 6 (為溶液，參閱 先前步驟)。	276.34	1.0	-	0.18
三氟甲酸乙酯	128.05	11.1	195毫克	2.00
DIEA(為溶液，參閱 先前步驟)。	129.24	3.6	110微升	0.65
THF(為溶液，參閱 先前步驟)。			5毫升	

將三氟甲酸乙酯(20毫克，2毫莫耳)添加至得自前一步驟之溶液(~5毫升)中，並將反應混合物在55°C下攪拌1小時。在真空中濃縮反應混合物。使殘留物溶於DMSO (600微升)中，並使其接受HPLC純化[Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å(30 x 100毫米)；流率= 20毫升/分鐘；流動相A：100%水，0.1% TFA；流動相B：100% ACN，0.1% TFA；梯度溶離10% B至40% B，在60分鐘內，偵測254毫微米]。將含有所要

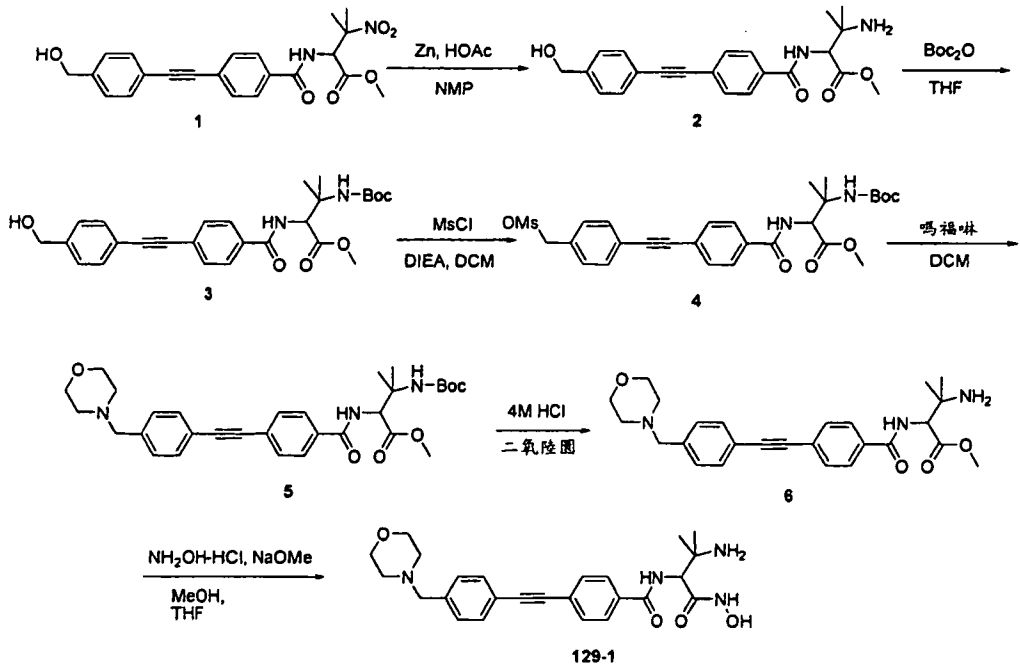
產物之溶離份合併，及凍乾，以提供標的化合物之三氟醋酸鹽(10.6毫克，10.7%)，為白色固體。

化合物	規模 (毫莫耳)	產量 (毫克)	產率(%)	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)*
128-1	0.18	10.6	10.7	97.7	438.1	2.94

* - [Chromolith SpeedRod RP-18e C18管柱(4.6 x 50毫米)；流率1.5毫升/分鐘；流動相A：0.1% TFA/水；流動相B 0.1% TFA/ACN；梯度溶離5% B至100% B，歷經9.5分鐘，偵測254毫微米]

實例129

3-胺基-N-羥基-3-甲基-2-[3-(4-嗎福啉-4基甲基-苯基)-丙炔醯基胺基]-丁醯胺(129-1)



3-胺基-2-[4-(4-羥甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-3-甲基-丁酸甲酯(2)之合成

於化合物1 (700毫克，1.7毫莫耳)在6毫升NMP與10毫升AcOH中之冷溶液內，在0℃下添加Zn粉劑(1.2克，18毫莫耳)。將反應混合物於25℃下激烈攪拌2小時，藉LC-MS監測，直到無起始物質留下為止。使反應混合物經過矽藻土墊過濾，將固體以DCM (3 x 10毫升)與MeOH (2 x

10毫升)洗滌，合併濾液與洗液，然後濃縮，獲得420毫克(65%)純化合物**2**，為無色油。LC-MS：RT (方法A) 3.36分鐘；[M+H] 638.7.

3-第三-丁氧羰基胺基-2-[4-(4-羥甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-3-甲基-丁酸甲酯(3)之合成

於化合物**2** (320毫克，0.84毫莫耳)在THF (4毫升)中之冷溶液內，在0℃下，添加二碳酸二-第三-丁酯(200毫克，0.92毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時，直到TLC (30% EtOAc在己烷中)顯示起始物質消失為止。將反應混合物以DCM (20毫升)稀釋，以飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，然後濃縮，獲得粗製化合物**3** 370毫克(92%)。

3-第三-丁氧羰基胺基-3-甲基-2-[4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-丁酸甲酯(5)之合成

在0℃下，於化合物**3** (370毫克，0.77毫莫耳)與DIEA (0.30毫升，1.6毫莫耳)之冷溶液中，添加MsCl (0.12毫升，1.54毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。直到TLC (30% EtOAc在己烷中)顯示起始物質消失為止。將反應混合物以DCM (20毫升)稀釋，以鹽水(2 x 20毫升)洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，濃縮，而得粗產物**4** (400毫克，90%)。

使甲烷磺酸酯**4**再溶於DCM (10毫升)中。於溶液中，在0℃下逐滴添加嗎福啉(0.35毫升，4.0毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌30分鐘。在真空中濃縮反應混合物，並使殘留物於水(30毫升)與EtOAc (30毫升)之間作分液處理。分離液層，且以EtOAc (2 x 10毫升)萃取水層。將合併之有機層以水(10毫升)與鹽水(10毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得化合物**5** (439毫克，100%)，為灰白色固體。
N-(2-胺基-1-羥基胺甲醯基-2-甲基-丙基)-4-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(6)之合成

在0℃下，於化合物**5** (148毫克)在二氧陸園(4毫升)中之混合物

內，添加HCl (4M，在二氧陸園中，4毫升)。將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時，直到LC-MS顯示起始物質消失為止。藉由真空移除HCl與溶劑；使殘留物溶於DCM中，以飽和NaHCO₃與鹽水洗滌，濃縮，而得粗製化合物**6**。

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲鹽基-丙基)-4-[4-(2-環丙基胺基-乙醯胺基)-苯基乙炔基]-苯甲醯胺(129-1)之合成

化合物**7**係使用關於異羥胺酸酯形成之一般方法製成。使粗產物藉預備之規模逆相HPLC純化(Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å，30 x 100毫米，流率：20毫升/分鐘，流動相A：0.1% TFA/水，流動相B：0.1% TFA/ACN，梯度溶離15% B至40% B，歷經60分鐘，MS偵測)。將含有所要產物之溶離份合併，及凍乾，以提供標的化合物**129-1**之三氟醋酸鹽(11.4毫克，6.2%產率)，為白色固體。LC-MS：RT (方法A) 2.79分鐘；[M+H] 451.1.

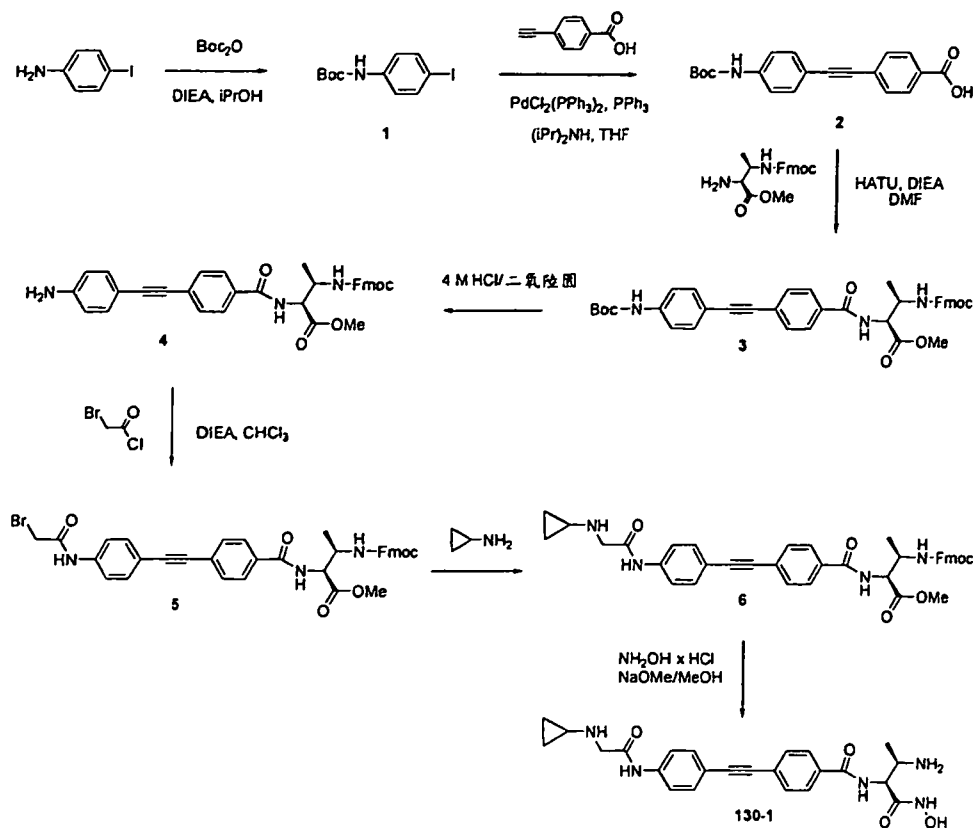
化合物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率 (%) ¹	純度 (%) ²	[M+H]	滯留 時間(分鐘) ²
129-1	1	11.4	6.2	99.5	451.1	2.79

¹以化合物**5**為基準。

²使用LC-MS分析方法A。

實例130

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲鹽基-丙基)-4-[4-(2-環丙基胺基-乙醯胺基)-苯基乙炔基]-苯甲醯胺(130-1)



(4-碘-苄基)-胺甲基酸第三-丁酯(1)之合成

於4-碘基苯胺(1.95克，5.0毫莫耳)在iPrOH (10毫升)中之溶液內，添加Boc₂O (1.199克，5.5毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌16小時。於真空中移除iPrOH，及使殘留物自Et₂O/己烷混合物結晶，獲得標的化合物**1** (1.219克，76%)，為灰白色固體。LC-MS: RT (方法A) 6.14分鐘；[2M+H] 638.7。

4-(4-第三-丁氧羰基胺基-苯基乙炔基)-苯甲酸(2)之合成

試劑	MW	當量	毫克，毫升	毫莫耳
4-乙炔基苯甲酸	146.15	1.0	146毫克	1.0
化合物 1	319.14	1.0	319毫克	1.0
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	703.91	0.03	21毫克	0.03
CuI	190.45	0.06	12毫克	0.06
(iPr) ₂ NH	101.19		0.6毫升	0.3
THF			1.2毫升	

化合物**2**係使用關於Sonogashira偶合之一般方法，但未使用PPh₃

製成。產量：355毫克。將粗產物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

LC-MS：RT (方法A) 6.05分鐘[M+H] 338.6.

(2S,3R)-2-[4-(4-第三-丁氧羰基胺基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-丁酸甲酯(3)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物2	337.38	1.0	355毫克	1.0
Fmoc-甲基DAP·HCl	390.87	1.0	390毫克	1.0
HATU	380.2	1.2	456毫克	1.2
DIEA	129.25	3.5	0.609毫升	3.5
DMF			1毫升	

化合物3係使用關於HATU偶合之一般方法製成。LC-MS：RT (方法A) 7.49分鐘[M+H] 674.2。將粗產物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

(2S,3R)-2-[4-(4-胺基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-丁酸甲酯(4)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物3	673.77	1.0	-	1.0
HCl, 4.0M溶液在1,4-二氧陸園中			4毫升	
二氧陸園			2毫升	

化合物4係使用關於BOC去除保護之一般方法製成。將粗產物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

(2S,3R)-2-{4-[4-(2-溴-乙醯胺基)-苯基乙炔基]-苯甲醯胺基}-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-丁酸甲酯(5)之合成

於化合物5 (137毫克，0.22毫莫耳)與DIEA (96微升，0.55毫莫耳)在CHCl₃(1毫升)中，已於冰/水浴中冷卻之懸浮液內，逐滴添加氯化溴乙醯(24微升，0.29毫莫耳)，並將混合物在冰/水浴中攪拌5分鐘。使反

應混合物達到環境溫度，並攪拌1.5小時。將反應混合物使用於下一步驟。LC-MS：RT (方法A) 6.91分鐘， $MH^+ = 695.5$ 。

(2S,3R)-2-{4-[4-(2-環丙基胺基-乙醯胺基)-苯基乙炔基]-苯甲醯胺基}-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-丁酸甲酯(6)之合成

將環丙基胺(24微升，0.35毫莫耳)添加至化合物6之反應混合物中，並將所形成之混合物於環境溫度下攪拌1小時。以EtOAc (80毫升)稀釋反應混合物，且將有機層以水(2 x 40毫升)與鹽水(40毫升)洗滌，以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得標的化合物6 (133毫克，90%)，為褐色固體。LC-MS：RT (方法A) 6.82分鐘， $MH^+ = 671.3$ 。
N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[4-(2-環丙基胺基-乙醯胺基)-苯基乙炔基]-苯甲醯胺(130-1)之合成

試劑	MW, d	當量	毫克，毫升	毫莫耳
化合物6	670.77	1.0	133毫克	0.2
$NH_2OH \times HCl$	69.49	6.0	92毫克	0.78
25% MeONa在MeOH中		12	0.6毫升	1.56
THF			2毫升	
MeOH			2毫升	

化合物130-1係使用關於異脛胺酸酯形成之一般方法製成。LC-MS：RT (方法A) 2.48分鐘， $MH^+ = 450.2$ 。使粗產物藉預備之規模逆相HPLC純化(Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å，30 x 100毫米，流率：20毫升/分鐘，流動相A：0.1% TFA/水，流動相B：0.1% TFA/ACN，梯度溶離15% B至40% B，歷經60分鐘，MS偵測)。將含有所要產物之溶離份合併，及凍乾，以提供標的化合物130-1之三氟醋酸鹽(3.7毫克，0.54%產率)，為白色固體。LC-MS：RT (方法A) 3.08分鐘； $[M+H]$ 449.9。

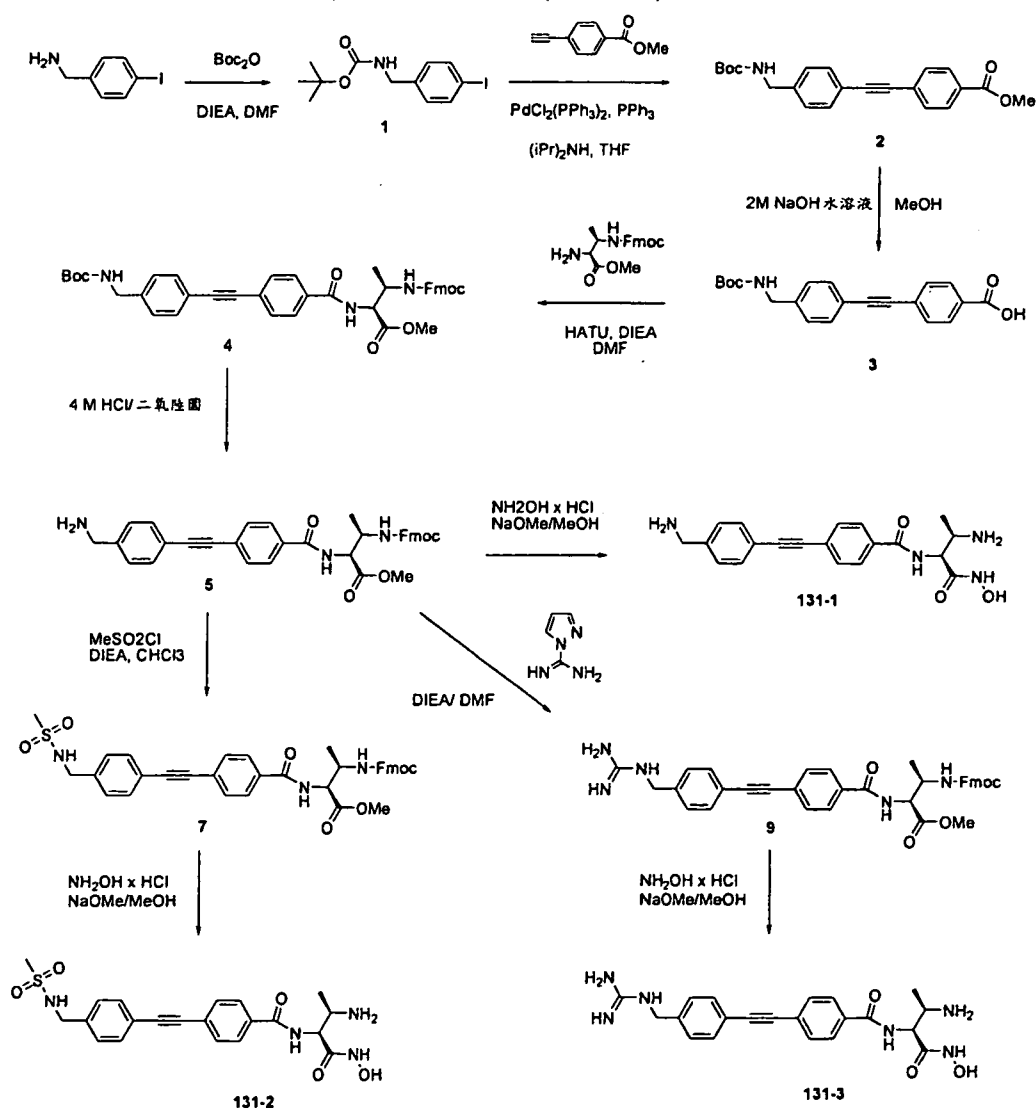
化合物	規模 (毫莫耳) ¹	產量 (毫克)	產率(%) ¹	純度(%) ²	$[M+H]$	滯留時間 (分鐘) ²
130-1	1	3.7	0.54	95.0	449.9	3.08

¹以偶合反應中所使用羧酸之量為基準。

²使用LC-MS分析方法A。

實例131

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-(4-胺基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(131-1)、N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[4-甲烷磺醯基胺基-甲基]-苯基乙炔基]-苯甲醯胺(131-2)及N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-(4-胍基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(131-3)



(4-碘-苄基)-胺甲羧酸第三-丁酯(1)之合成

於4-碘基苄胺(1.35克，5.0毫莫耳)與DIEA (0.96毫升，5.5毫莫耳)在DMF (5毫升)中之溶液內，添加 Boc_2O (1.09克，5.0毫莫耳)，並將混

合物於環境溫度下攪拌1小時。以EtOAc (125毫升)稀釋反應混合物，且將有機層以水(2 x 40毫升)與鹽水(40毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得標的化合物1 (1.635克，98%)，為灰白色固體。LC-MS：RT (方法A) 6.02分鐘；[2M+H] 667.0。將粗產物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

4-[4-(第三-丁氧羰基胺基-甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸甲酯(2)之合成

試劑	MW	當量	毫克，毫升	毫莫耳
4-乙炔基苯甲酸甲酯	160.17	1.0	1635毫克	4.9
化合物1	333.17	1.1	864毫克	5.4
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	703.91	0.03	104毫克	0.15
PPh ₃	262.29	0.1	129毫克	0.49
CuI	190.45	0.06	56毫克	0.3
(iPr) ₂ NH	101.19		3毫升	
THF			6毫升	

化合物2係使用關於Sonogashira偶合之一般方法製成。將粗產物使用於下一合成步驟，無需另外純化。LC-MS：RT (方法A) 5.92分鐘 [M+H] 366.2).

4-[4-(第三-丁氧羰基胺基-甲基)-苯基乙炔基]-苯甲酸(3)之合成

試劑	MW	當量	毫克，毫升	毫莫耳
化合物2	365.43	1.0	1.79克	4.91
2N NaOH水溶液	160.17	6.0	15毫升	30
MeOH			100毫升	
THF			50毫升	

將所有組份在室溫下攪拌16小時。於真空中移除大部份溶劑。將水(100毫升)添加至殘留物中。以2% H₂SO₄水溶液使水溶液酸化至pH = 2-3，並以EtOAc (2 x 50毫升)萃取。將合併之有機層以水(2 x 40毫升)、鹽水(50毫升)洗滌，及以Na₂SO₄脫水乾燥。於真空中移除EtOAc，獲得

所要之化合物**3** (1.650克，96%以化合物**1**為基準)，為灰白色固體。

LC-MS：RT (方法A) 5.76分鐘；低離子化作用。

(2S,3R)-2-[4-[4-(第三-丁氧羰基胺基-甲基)-苯基乙炔基]-苯甲醯胺基]-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-丁酸甲酯(4)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物 3	351.41	1.0	235毫克	0.67
Fmoc-甲基DAP·HCl	390.87	1.0	200毫克	0.67
HATU	380.2	1.2	306毫克	0.8
DIEA	129.25	3.5	0.408毫升	2.35
DMF			1毫升	

化合物**4**係使用關於HATU偶合之一般方法製成。LC-MS：RT (方法A) 7.54分鐘[M+H] 688.2)。將粗產物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

(2S,3R)-2-[4-(4-胺基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺基]-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-丁酸甲酯(5)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物 4	687.8	1.0	-	0.67
HCl, 4.0M溶液在1,4-二氧陸園中			15毫升	
二氧陸園			5毫升	

化合物**5**係使用關於BOC去除保護之一般方法製成。LC-MS：RT (方法A) 5.47分鐘[M+H] 588.3。將粗產物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-(4-胺基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(131-1)之合成

試劑	MW, d	當量	毫克，毫升	毫莫耳
化合物5 HCl	624.14	1.0	137毫克	0.22
NH ₂ OH x HCl	69.49	6.0	92毫克	1.32
25% MeONa在MeOH中		12	0.63毫升	2.64
THF			2毫升	
MeOH			2毫升	

化合物 131-1 係使用關於異脛肪酸酯形成之一般方法製成。

LC-MS：RT (方法A) 2.17分鐘，MH⁺= 367.0.

**(2S,3R)-3-(9H-蒽-9-基甲氧羰基胺基)-2-{4-[4-(甲烷磺醯基胺基-甲基)-
苯基乙炔基]-苯甲醯胺基}-丁酸甲酯(7)之合成**

於化合物5 (137毫克，0.22毫莫耳)與DIEA (77微升，0.44毫莫耳)在CHCl₃(0.5毫升)中，已於冰/水浴中冷卻之懸浮液內，逐滴添加氯化甲烷磺醯(22微升，0.29毫莫耳)，並將混合物在冰/水浴中攪拌5分鐘。使反應混合物達到環境溫度，並攪拌30分鐘。以EtOAc (100毫升)稀釋反應混合物，以水(2 x 30毫升)與鹽水(25毫升)洗滌。使合併之有機層以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得標的化合物7 (141毫克，97%)，為灰白色固體。LC-MS：RT (方法A) 6.37分鐘，M+H⁺= 666.4. **N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-[4-甲烷磺醯基-胺基-甲基)-苯基乙炔基]-苯甲醯胺(131-2)**

試劑	MW, d	當量	毫克，毫升	毫莫耳
化合物7	665.77	1.0	141毫克	0.21
NH ₂ OH x HCl	69.49	6.0	92毫克	1.32
25% MeONa在MeOH中		12	0.63毫升	2.64
THF			2毫升	
MeOH			2毫升	

化合物 131-2 係使用關於異脛肪酸酯形成之一般方法製成。

LC-MS : RT (方法A) 3.13分鐘, $MH^+ = 445.3$.

**(2S,3R)-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-2-[4-(4-胍基-甲基-苯基乙炔基)-
苯甲醯胺基]-丁酸甲酯(9)之合成**

於化合物**5** (137毫克, 0.22毫莫耳)與DIEA (191微升, 1.1毫莫耳)在DMF (0.5毫升)中之懸浮液內, 添加1H-吡啶-1-羧甲脒HCl (71毫克, 0.48毫莫耳), 並將混合物在60℃下攪拌1小時。以EtOAc (80毫升)稀釋反應混合物, 以水(2 x 30毫升)與鹽水(25毫升)洗滌。使合併之有機層以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 獲得標的化合物**9** (82毫克, 65%), 為灰白色固體。LC-MS : RT (方法A) 5.48分鐘, $MH^+ = 630.3$.
N-((1S,2R)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-(4-胍基甲基-苯基乙炔基)-苯甲醯胺(131-3)之合成

試劑	MW, d	當量	毫克, 毫升	毫莫耳
化合物 9	629.72	1.0	82毫克	0.13
$NH_2OH \times HCl$	69.49	6.0	55毫克	0.78
25% MeONa在MeOH中		12	0.35毫升	1.56
THF			2毫升	
MeOH			2毫升	

化合物**131-3**係使用關於異脛肪酸酯形成之一般方法製成。

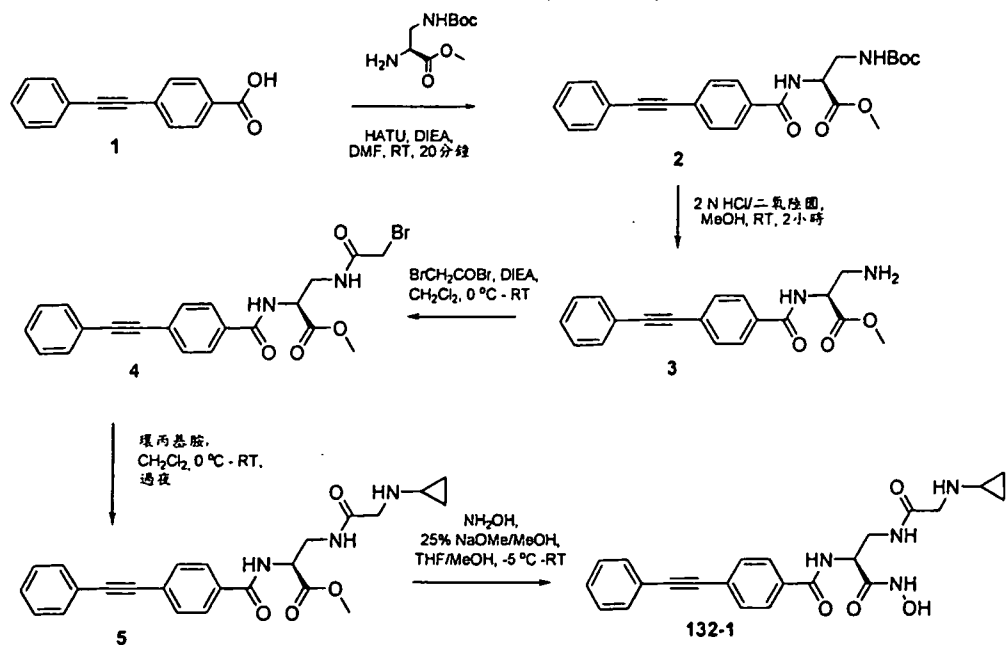
LC-MS : RT (方法A) 2.72分鐘, $MH^+ = 409.2$.

下列化合物係按上述製成。

化合物 #	結構	滯留 時間 (分鐘)	MH ⁺ (m/z)	HPLC- MS 方法
131-1		2.58	367.1	A
131-2		4.23	445.5	A
131-3		2.99	409.1	A

實例132

N-[(S)-2-(2-環丙胺基-乙醯胺基)-1-羥基胺甲醯基-乙基]-4-苯基乙炔基-苯甲醯胺(132-1)



(S)-3-第三-丁氧羰基胺基-2-(4-苯基乙炔基-苯甲醯胺基)-丙酸甲酯(2)之合成

於化合物1 (210毫克, 0.94毫莫耳)與H-(S)-Dap(N'-Boc)-OMe鹽酸鹽(275毫克, 1.08毫莫耳)在DMF (5毫升)中之混合物內, 添加HATU (429毫克, 1.13毫莫耳), 接著為DIEA (491微升, 2.82毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌20分鐘, 以0.1M HCl水溶液(50毫

升)稀釋，並以EtOAc (60毫升x 2)萃取。將合併之有機層以水(60毫升)與鹽水(60毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中蒸發，獲得標的化合物**2** (397毫克，100%)，為黃色油。LC-MS [M+H] 424.0。將化合物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

(S)-3-胺基-2-(4-苯基乙炔基-苯甲醯胺基)-丙酸甲酯(3)之合成

於化合物**2** (397毫克，0.94毫莫耳)在二氧陸園(2毫升)與MeOH (2毫升)中之溶液內，添加4N HCl在二氧陸園中之溶液(4毫升，16毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌。反應之完成係藉LC-MS監測。於完成(在2小時內)後，在真空中蒸發溶劑。使殘留物溶於i-PrOH (10毫升)中，及在真空中蒸發。重複兩次前文所提及之程序，以提供標的產物**3**之鹽酸鹽(337毫克，100%)，為淡黃色固體。LC-MS [M+H] 323.7.

(S)-3-(2-溴-乙醯胺基)-2-(4-苯基乙炔基-苯甲醯胺基)-丙酸甲酯(4)之合成

在0℃下，於化合物**3**鹽酸鹽(337毫克，0.94毫莫耳)與DIEA (410微升，2.35毫莫耳)在CH₂Cl₂(8毫升)中之混合物內，添加溴乙醯溴(82微升，0.94毫莫耳)。使反應混合物溫熱至環境溫度，並攪拌30分鐘。在真空中蒸發CH₂Cl₂。使殘留物溶於EtOAc (100毫升)中，以水(50毫升)與鹽水(50毫升x 2)洗滌。使有機相以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中蒸發。使粗產物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，利用5% MeOH/CH₂Cl₂作為梯度液，獲得標的產物**4** (270毫克，65%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 445.9.

(S)-3-(2-環丙胺基-乙醯胺基)-2-(4-苯基乙炔基-苯甲醯胺基)-丙酸甲酯(5)之合成

在0℃下，於化合物**4** (67毫克，0.15毫莫耳)在CH₂Cl₂(2毫升)中之溶液內，添加環丙基胺(36微升，0.53毫莫耳)。使反應混合物在0℃下保持10分鐘，然後，使混合物溫熱至環境溫度，並攪拌過夜。於完成

後，在真空中移除溶劑。以水(40毫升)稀釋殘留物，以1N HCl酸化至pH 4，並以EtOAc (40毫升x 2)萃取。將合併之有機層以水(50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中蒸發，以提供標的產物**5** (63毫克，100%)，為淡黃色油。LC-MS [M+H] 420.9.

N-[(S)-2-(2-環丙基胺基-乙醯胺基)-1-羥基胺甲醯基-乙基]-4-苯基乙炔基-苯甲醯胺(**132-1**)之合成

在-5℃及氮氣下，於化合物**5** (63毫克，0.15毫莫耳)與羥胺鹽酸鹽(83毫克，1.2毫莫耳)在MeOH (無水，2毫升)與THF (無水，0.8毫升)中之經攪拌懸浮液內，逐滴添加25% NaOMe/ MeOH (343微升，1.5毫莫耳)。將反應混合物於-5℃下再攪拌5分鐘。使反應混合物之溫度升高至環境溫度。反應之完成係藉LC-MS監測。於完成(在20分鐘內)後，在低溫下以MeOH中之1N HCl使反應混合物酸化至pH~5，及在真空中蒸發。使殘留物溶於DMSO (400微升)中，並使其接受HPLC純化[Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å(30 x 100毫米)；流率= 20毫升/分鐘；流動相A：100%水，0.1% TFA；流動相B：100% ACN，0.1% TFA；梯度溶離8% B至60% B，在60分鐘內，偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併，及凍乾，以提供標的產物**132-1**之三氟醋酸鹽(32.4毫克)，為白色固體。LC-MS [M+H] 421.1.

化合物	規模 (毫莫耳)*	產量 (毫克)	產率(%)*	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)**
132-1	0.15	32.4	40.5	97.9	421.1	5.63

* -以化合物**4**之量為基準

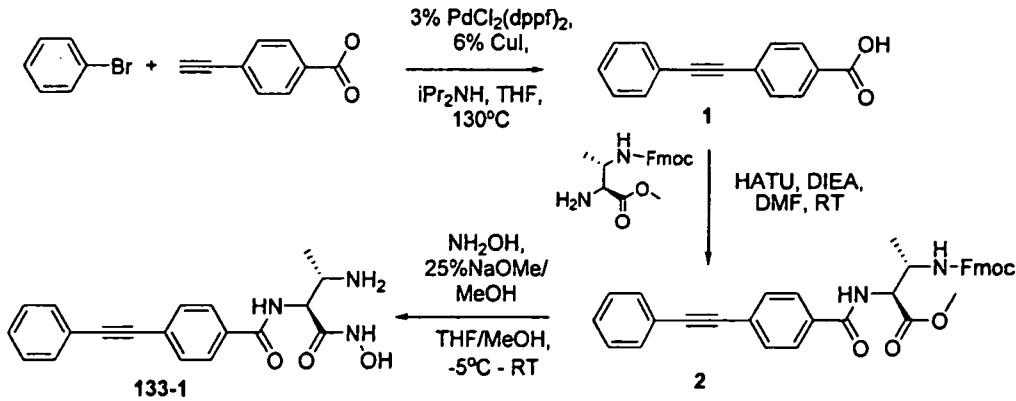
** - HPLC-MS方法B

各下列化合物係按上述，使用(S)-DAP(N'-Boc)-OMe x HCl或(S)-Me-DAP(N'-Boc)-OMe x HCl及適當胺合成。

化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留時間 (分鐘)	HPLC-MS 方法
132-2		435.1	4.04	A
132-3		485.1	6.55	B
132-4		485.1	4.49	A
132-5		499.1	4.60	A
132-6		499.1	4.61	A

實例133

N-((1S,2S)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-丙基)-4-苯基乙炔基-苯甲醯
胺(133-1)



4-苯基乙炔基-苯甲酸(1)之合成

使4-乙炔基-苯甲酸(146毫克，1.0毫莫耳)、溴苯(116微升，1.1毫莫耳)、PdCl₂(dppf)₂(24.5毫克，0.03毫莫耳)與碘化銅(I) (11毫克，0.06

毫莫耳)及二異丙基胺(7.0毫升，2.3毫莫耳)溶於THF (2毫升)中，並於氮氣下密封。然後，將反應混合物迅速地攪拌1分鐘，並在微波反應器中，於130℃下放置15分鐘。接著，將混合物以EtOAc (50毫升)與水(40毫升)稀釋。在混合，及以3M HCl調整至pH~5後，移除水相。將有機相以0.3M HCl (20毫升x 2)與鹽水(30毫升)洗滌。經過無水Na₂SO₄過濾褐色溶液，並蒸發溶劑，產生標的粗產物，使其藉HPLC純化法純化[Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å(30 x 100毫米)；流率= 20毫升/分鐘；流動相A：100%水，0.1% TFA；流動相B：100% ACN，0.1% TFA；梯度溶離30% B至70% B，在60分鐘內，偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併，及使ACN在真空中濃縮。將產物以EtOAc (50毫升)萃取，以鹽水(50毫升x 2)洗滌，以無水Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中蒸發溶劑。使殘留物在真空中乾燥過夜，以提供標的化合物2 (160毫克，72%)，為白色固體。LC-MS [M+H] 223.3.

(2S,3S)-3-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-2-(4-苯基乙炔基-苯甲醯胺基)-丁酸甲酯(2)之合成

試劑	MW	當量	克/毫升	毫莫耳
化合物1	222.25	1.0	53毫克	0.24
H-(別)-Me-DAP-(N'-Fmoc)-OMe x	390.86	1.2	113毫克	0.29
HCl*	380.23	1.2	110毫克	0.29
HATU	129.24	3	125微升	0.72
DIEA			1.5毫升	
DMF				

* -胺基酸係根據圖式2合成

化合物2係根據關於HATU偶合之一般方法，經由與H-(別)-Me-DAP-(N'-Fmoc)-OMe x HCl反應，以定量產率製成。LC-MS [M+H] 559.5 (C₃₅H₃₀N₂O₅+H, 需要559.64)。將化合物使用於下一合成

步驟，無需另外純化。

N-((1S,2S)-2-胺基-1-羥基胺甲鹽基-丙基)-4-苯基乙炔基-苯甲醯胺 (133-1)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物2	558.64	1.0	134毫克	0.24
NH ₂ OH x HCl	69.49	10	167毫克	2.40
25% NaOMe/MeOH		12	658微升	2.88
MeOH			3毫升	
THF			1.2毫升	

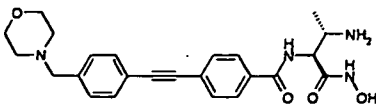
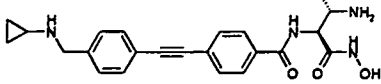
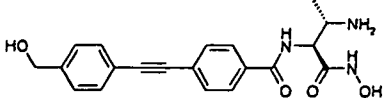
化合物**133-1**係藉由按照關於異羧胺酯形成，無水之一般方法製成。使粗製化合物藉HPLC純化[Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å(30 x 100毫米)；流率= 20毫升/分鐘；流動相A：100%水，0.1% TFA；流動相B：100% ACN，0.1% TFA；梯度溶離15% B至40% B，歷經60分鐘，偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併，及凍乾，以提供標的化合物**133-1**之三氟醋酸鹽(21.1毫克)，為白色固體。LC-MS：[M+H] 338.3.

化合物	規模 (毫莫耳)*	產量 (毫克)	產率(%)*	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)*
133-1	0.24	21.1毫克	23.4	98.6	338.3	5.62

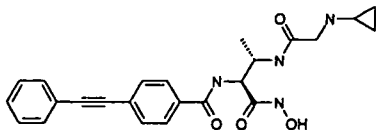
* -以偶合反應中所使用羧酸之量為基準

** - HPLC-MS方法B

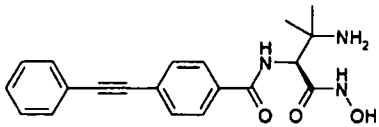
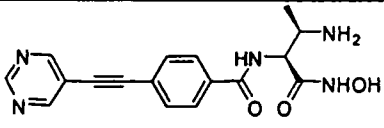
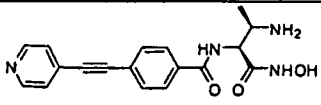
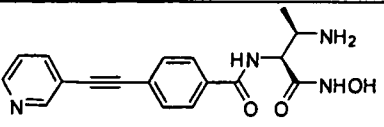
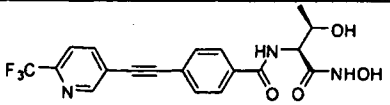
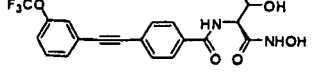
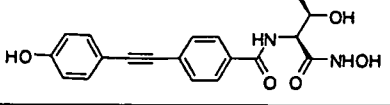
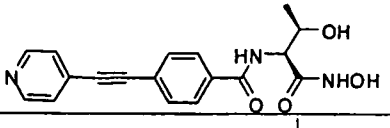
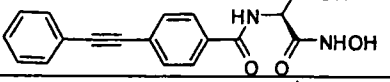
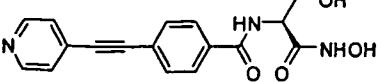
各下列化合物係按上述，自適當羧酸開始而合成。

化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留 時間 (分鐘)	HPLC- MS 方法
133-2		437.1	2.88	B
133-3		407.1	3.24	B
133-4		368.3	3.41	B

下列化合物係如關於**實例132**中之化合物**132-1**之合成所述，使用H-(別)-Me-DAP-(N'-Fmoc)-OMe x HCl與Fmoc去除保護(20%六氫吡啶在EtOAc中)合成。

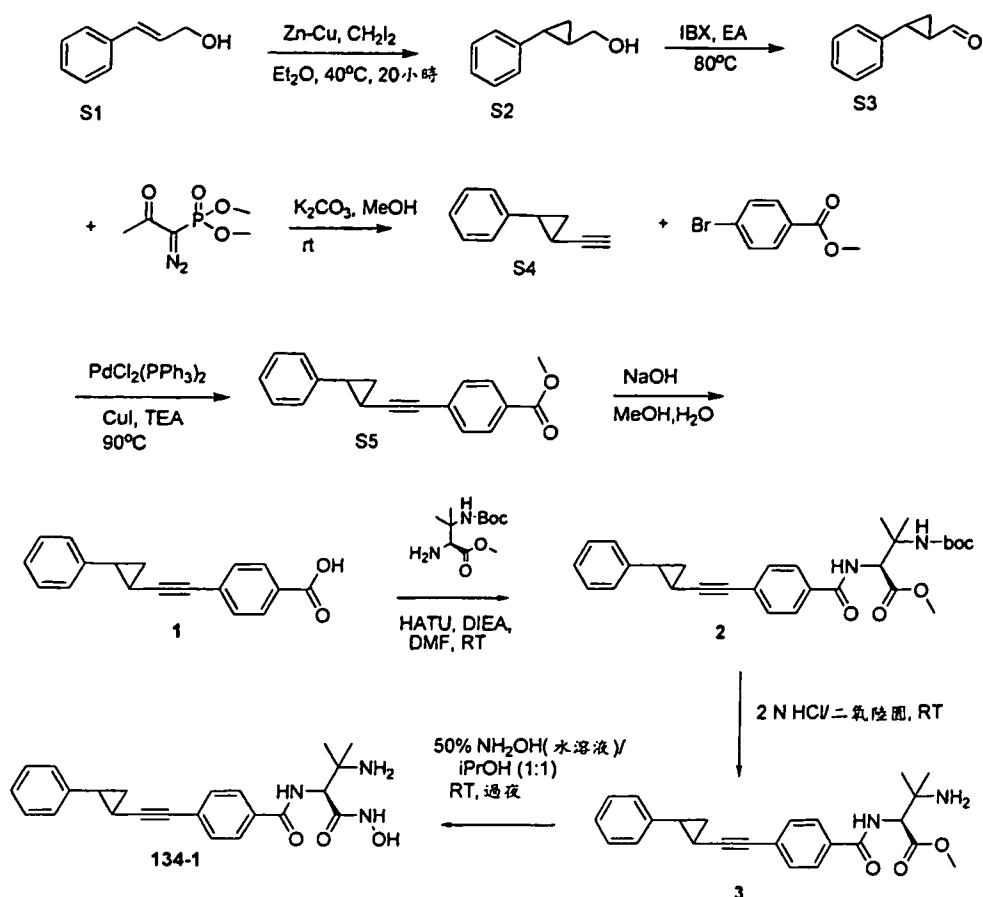
化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留 時間 (分鐘)	HPLC- MS 方法
133-5		453.1	5.89	B

各下列化合物係按上述，自適當羧酸開始而合成。

化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留時間 (分鐘)	HPLC-MS 方法
133-6		352.3	5.68	B
133-7		339		
133-8		338		
133-9		338		
133-10		408.1		
133-11		423.1		
133-12		355.1		
133-13		340.1		
131-14		353.1		
131-15		354.1		

實例134

N-((S)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-2-甲基-丙基)-4-(2-苯基-環丙基乙炔基)-苯甲醯胺(134-1)



(2-苯基環丙基)甲醇(S2)

於N₂下，在攪拌下，將3.5克Me₃SiCl (32毫莫耳)逐滴添加至53克Zn/Cu粉末與50毫升Et₂O之混合物中，將混合物攪拌10分鐘，並添加1.6毫升CH₂I₂與10毫升Et₂O之溶液。使混合物溫熱至回流，並在回流下逐滴添加26.7毫升CH₂I₂(320毫莫耳)、21.5克ACHL025-1 (160毫莫耳)及160毫升Et₂O之溶液。於添加後，添加13.6毫升CH₂I₂(160毫莫耳)與30毫升Et₂O之溶液。將反應混合物攪拌15小時。於反應後，添加300毫升飽和NH₄Cl，且過濾混合物。將有機層以飽和NH₄Cl、鹽水洗滌，藉由MgSO₄脫水乾燥，濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，獲得9.7克ACHL025-2 (41%產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δppm: 0.91-0.99 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 7.07-7.28 (m, 5H).

2-苯基環丙烷羧甲醛(S3)

將18.7克IBX (66.9毫莫耳，3.0當量)添加至3.3克ACHL025-2 (22.3毫莫耳)在60毫升EA中之溶液內。使混合物溫熱至80℃過夜。TLC顯示此物質係完全消耗。過濾反應混合物，及使濾液濃縮，獲得3.5克粗製ACHL025-3。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) : δ ppm 1.53-1.56 (m, 1H), 1.66-1.71 (m, 1H), 2.08-2.10 (m, 1H), 2.63-2.68 (m, 1H), 7.16-7.29 (m, 5H), 9.07 (s, 1H).

(2-乙炔基環丙基)苯(S4)

於重氮基膦酸酯(9.56克，50毫莫耳)與ACHL015-3 (8克，54.8毫莫耳，1.1當量)在MeOH (200毫升)中之溶液內，添加K₂CO₃(13.8克，100毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌過夜。過濾混合物，並使濾液濃縮，獲得粗製物。使粗製物於矽膠上藉管柱層析純化(PE/EA=50/0-50/1)，獲得4.1克ACHL025-4 (57%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) : δ ppm 1.23 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 7.10-7.26 (m, 5H)

4-((2-苯基環丙基)乙炔基)苯甲酸甲酯(S5)

在N₂下，於4.1克ACHL025-4 (28.9毫莫耳)與6.2克4-溴基苯甲酸甲酯(28.9毫莫耳)在100毫升TEA中之溶液內，添加2克PdC₂l(PPh₃) (2.89毫莫耳)與0.55克CuI (2.89毫莫耳)。使混合物溫熱至90℃，並攪拌過夜。過濾反應混合物，及濃縮成粗產物。使粗產物藉管柱層析純化(PE/EA=100/0-100-1)，獲得3.4克(S5) (42%產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 1.40-1.47 (m, 2H), 1.72-1.74 (m, 1H), 2.39-2.42 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 7.13-7.32 (m, 5H), 7.45-7.47 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.96-7.98 (d, J = 8 Hz, 2H).

4-((2-苯基環丙基)乙炔基)苯甲酸甲酯(1)

於4.1克ACHL025-5 (14.8毫莫耳)在30毫升MeOH與20毫升水中之溶液內，添加6克NaOH。將混合物在室溫下攪拌4小時。添加200毫升水，並以1N HCl將混合物調整至PH=4。以EA萃取混合物，且將有機

層藉由鹽水洗滌，藉由MgSO₄脫水乾燥，濃縮，獲得3.3克ACHL025 (85%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) : δppm 1.43 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 7.17-7.31 (m, 5H), 7.50-7.52 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.90-7.92 (d, J = 8 Hz, 2H), 13.10 (s, 1H)

(S)-3-第三-丁氧羰基胺基-3-甲基-2-[4-(2-苯基-環丙基乙炔基)-苯甲醯胺基]-丁酸甲酯(2)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物1	262.3	1.0	150毫克	0.57
H-(S)-diMe-DAP-(N'-Boc)-OMe	246.3	1.15	162毫克	0.66
HATU	380.23	1.2	259毫克	0.68
DIEA	129.24	3	298微升	1.71
DMF			3毫升	

化合物 2 係根據關於 HATU 偶合之一般方法，經由與 H-(S)-diMe-DAP-(N'-Boc)-OMe偶合，以定量產率製成。LC-MS [M+H] 492.0 (C₂₉H₃₄N₂O₅+H, 需要491.60)。將化合物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

(S)-3-胺基-3-甲基-2-[4-(2-苯基-環丙基乙炔基)-苯甲醯胺基]-丁酸甲酯 (3)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物2	490.6	1.0	280毫克	0.57
4N HCl/二氧陸園		14.0	2毫升	8.0
二氧陸園			2毫升	

化合物3係使用關於Boc去除保護之一般方法，以定量產率製成。LC-MS [M+H] 392.0 (C₂₄H₂₆N₂O₃+H, 需要391.49)。將化合物使用於下一合成步驟，無需另外純化。

N-((S)-2-胺基-1-羥基胺甲醯基-2-甲基-丙基)-4-(2-苯基-環丙基乙炔

基)-苯甲醯胺(134-1)之合成

試劑	MW	當量	毫克/毫升	毫莫耳
化合物3 x HCl	426.94	1.0	243毫克	0.57
50% NH ₂ OH水溶液	33	57.5	2毫升	32.8
i-PrOH			2毫升	

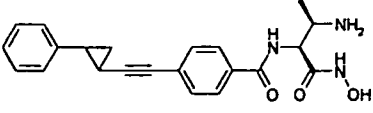
化合物**134-1**係藉由按照關於異脛肼酸酯形成，含水之一般方法製成。使粗製化合物藉HPLC純化[Phenomenex Gemini C-18管柱，110Å(30 x 100毫米)；流率= 20毫升/分鐘；流動相A：100%水，0.1% TFA；流動相B：100% ACN，0.1% TFA；梯度溶離15% B至60% B，歷經60分鐘，偵測254毫微米]。將含有所要產物之溶離份合併，及凍乾，以提供標的化合物**134-1**之三氟醋酸鹽(63.2毫克)，為白色固體。LC-MS：[M+H] 392.3.

化合物	規模 (毫莫耳)*	產量 (毫克)	產率(%)*	純度(%)	[M+H]	滯留時間 (分鐘)*
134-1	0.57	63.2	22.0	98.8	392.3	6.45

* -以偶合反應中所使用羧酸之量為基準

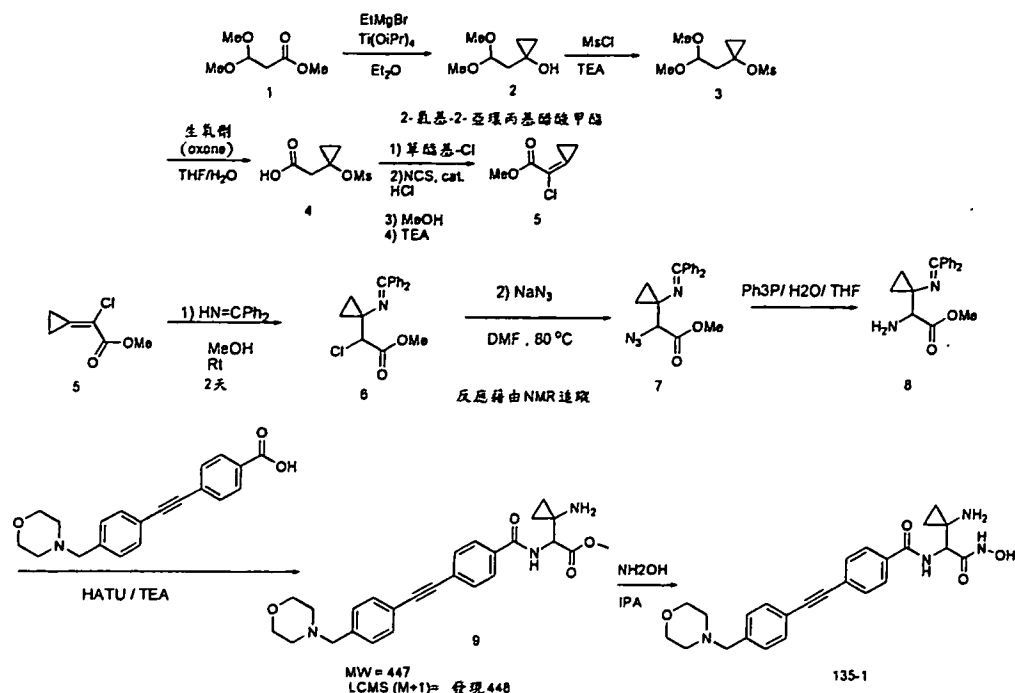
** - HPLC-MS方法B

下列化合物係按上述，使用H-(S)-Me-DAP-(N'-Boc)-OMe合成。

化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)	滯留時間 (分鐘)	HPLC- MS 方法
134-2		378.3	6.24	B

實例135

N-(1-(1-胺基環丙基)-2-(脛胺基)-2-酮基乙基)-4-((4-(嗎福啉基甲基)苯基)乙炔基)苯甲醯胺(135-1)之合成



1-(2,2-二甲氧基乙基)環丙醇(2)之合成

於裝有架空攪拌器之三頸燒瓶中，使3,3-二甲氧基丙酸甲酯(28.2克，190毫莫耳)之溶液在N₂下冷卻至0℃。然後慢慢添加Ti(OiPr)₄(11.3毫升，38.1毫莫耳)，並將溶液在0℃下攪拌10分鐘。接著，於此經冷卻之溶液中，經由注射泵，在~3毫升/分鐘下，添加EtMgBr溶液(158毫升，475毫莫耳)，並激烈攪拌，在添加完成後，使溶液慢慢溫熱至環境溫度，並再攪拌18小時。然後，使溶液冷卻至0℃，並慢慢添加去離子水(45毫升)，且激烈攪拌。在0℃下攪拌20分鐘後，使混合物經過無水MgSO₄墊真空過濾。在真空中濃縮透明無色溶液，及藉急驟式層析純化(0-50% /EtOAc/己烷)，提供所要之產物(2)，為透明無色油(8.60克，31%)。¹H NMR (DMSO)δ5.04 (s, 1H), 4.62 (t, J = 5.3, 1H), 3.22 (s, 6H), 1.69 (d, J = 5.3, 2H) 0.50 (dd, J = 4.9, 6.9, 2H), 0.37 (dd, J = 4.2, 6.2, 2H)。

甲磺酸1-(2,2-二甲氧基乙基)環丙酯(3)之合成

於化合物2 (8.60克，58.9毫莫耳)在CH₂Cl₂中之溶液內，連續添加TEA (12.6毫升，124毫莫耳)。然後，使溶液冷卻至0℃，並逐滴添加氯

化甲烷磺鹽(8.09克，70.65毫莫耳)。於添加完成後，將溶液在0℃下攪拌10分鐘，然後，使其溫熱至環境溫度，並攪拌4小時。接著，將溶液以NaHSO₄水溶液(1.0N，2 x 100毫升)、NaHCO₃水溶液(飽和，2 x 100毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。單離所要之產物(3)，為透明無色油(13.62克)。

2-(1-(甲磺鹽基氧基)環丙基)醋酸(4)之合成

使化合物3 (13.62克，60.8毫莫耳)溶於THF (150毫升)與水(50毫升)中，並冷卻至0℃。於此經冷卻之溶液中，添加分次Oxone®(54.07克，88毫莫耳)。在添加完成後，將漿液在0℃下攪拌10分鐘，溫熱至環境溫度。於環境溫度下8小時後，

將漿液以去離子H₂O (100毫升)稀釋，並以EtOAc (3 x 150毫升)萃取。使合併之有機物質脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及在真空中濃縮。產物(4)係被單離成濃稠無色油(8.4克)。

2-氯基-2-亞環丙基醋酸甲酯(5)之合成

於N₂下，使化合物4 (4克，20.6毫莫耳)溶於無水DCE (100毫升)中，並冷卻至0℃。然後慢慢添加二氯化亞硫鹽(1.8毫升，30毫莫耳)，並使溶液回流30分鐘。於環境溫度下，添加NCS (3.32克，25毫莫耳)與4滴濃HCl，並將溶液於回流下加熱8小時。在室溫下添加MeOH (50毫升)，且將此溶液在室溫下攪拌3小時，接著為TEA (10毫升，100毫莫耳)，並再持續攪拌1小時。在減壓下移除溶劑，添加水(100毫升)，且將產物以醋酸乙酯萃取，脫水乾燥(Na₂SO₄)，及藉急驟式層析純化(0-15% EA在己烷中)，獲得1.2克2-氯基-2-亞環丙基醋酸甲酯5。H¹ NMR (DMSO-d₆) 1.5 (t, 2H), 1.73 (t, 2H) 3.73 (s, 3H)

2-氯基-2-(1-(二苯亞甲基胺基)環丙基)醋酸甲酯(6)之合成

於甲醇(35毫升)、氯化物產物5 (1.39克，9.48毫莫耳)中之二苯基亞胺(2.05克，11.37毫莫耳)內，以無水甲醇(14毫升)添加，並於室溫下

攪拌24小時。使反應混合物濃縮，獲得3.39克**6**：¹H NMR (CDCl₃) 0.70-0.9 (m, 3H), 1.20-1.24 (m, 1H) 3.62 (s, 3H), 4.29, (s, 1H), 7.23-7.58 (m, 10H).

2-疊氮基-2-(1-(二苯亞甲基胺基)環丙基)醋酸甲酯(**7**)之合成

使氯化物產物**6** (3.24克，99毫莫耳)再溶於無水DMF (25毫升)中，添加NaN₃ (1.3克，200毫莫耳)，並在85℃下加熱18小時。將反應混合物以醋酸乙酯(100毫升)稀釋，且添加水5毫升。分離有機層，脫水乾燥，及濃縮，獲得2.8克**7**。LCMS (M+1) 335，化學式：C₁₉H₁₈N₄O₂ MW：334.37.

2-胺基-2-(1-(二苯亞甲基胺基)環丙基)醋酸甲酯(**8**)之合成

將THF (5毫升)與水(1毫升)中之化合物**7** (480毫克，1.43毫莫耳)、PPh₃ (278毫克，1.06毫莫耳)攪拌18小時。以醋酸乙酯(100毫升)稀釋反應混合物，並添加水5毫升。分離有機層，脫水乾燥，及濃縮，獲得粗製**8**，將其使用於下一步驟，未進行任何進一步純化。

2-(4-(環丙基丁-1,3-二炔基)苯甲醯胺基)-2-(1-羥基環丙基)醋酸甲酯(**9**)之合成

使化合物4-((4-(嗎福啉基甲基)苯基)乙炔基)苯甲酸(100毫克，0.31毫莫耳)、HATU (120毫克，0.31毫莫耳)及DIEA (0.5毫升，過量)在CH₃CN (15毫升)中之溶液，於環境溫度下保持10分鐘，接著添加化合物**8** (408毫克，1.31毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌20分鐘，並濃縮，然後以水(10毫升)稀釋。將溶液以醋酸乙酯(20毫升x 2)與鹽水(20毫升)萃取。使有機層以MgSO₄脫水乾燥，及蒸發，而得粗產物**9**，160毫克2-(1-胺基環丙基)-2-(4-((4-(嗎福啉基甲基)苯基)乙炔基)苯甲醯胺基)醋酸甲酯。LC-MS (M+1) 448；化學式：C₂₆H₂₉N₃O₄；MW：447.53.

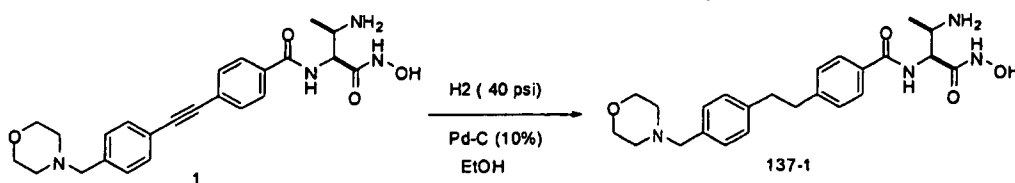
N-(1-(1-胺基環丙基)-2-(羥胺基)-2-酮基乙基)-4-((4-(嗎福啉基甲基)苯

基)乙炔基)苯甲醯胺(135-1)之合成

將脛胺水溶液(2毫升，50%水溶液)添加至酯9 (0.16克，0.35毫莫耳)在異丙醇(15毫升)中之經攪拌溶液內，攪拌18小時。移除過量溶劑，並使產物於逆相HPLC上純化，獲得化合物(135-1) (6毫克)。LC-MS (M+1) 449：化學式：C₂₅H₂₈N₄O₄；
MW：448.51.

實例136

N-((2S,3R)-3-胺基-1-(脛胺基)-1-酮基丁-2-基)-4-(4-(嗎福啉基甲基)苯乙基)苯甲醯胺(137-1)

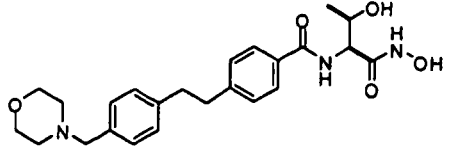
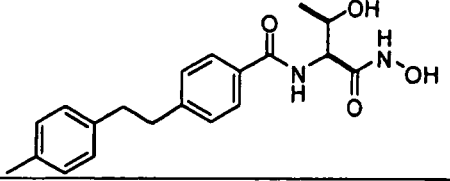
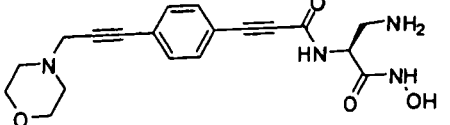
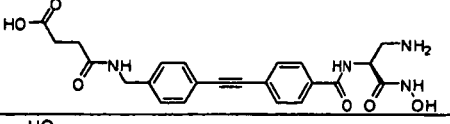
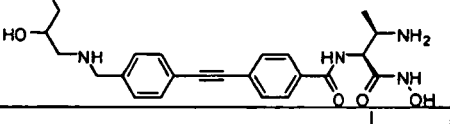
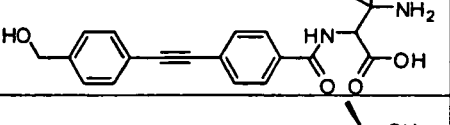
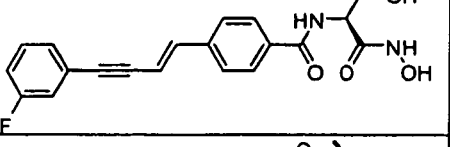
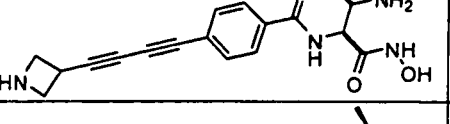
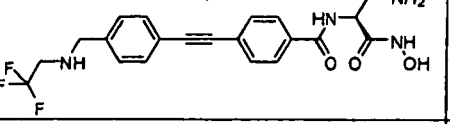
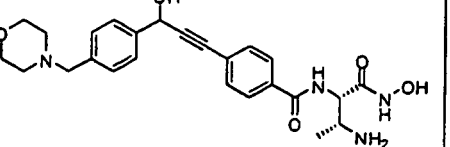


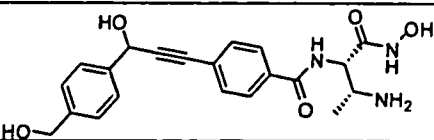
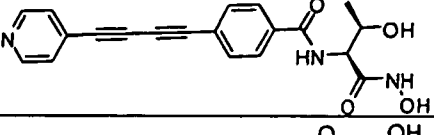
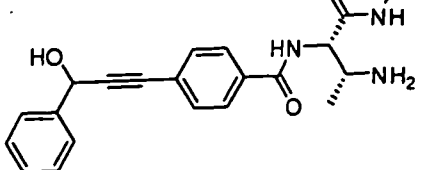
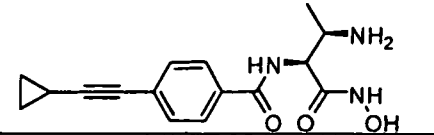
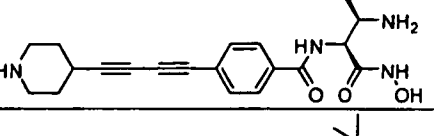
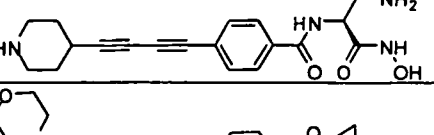
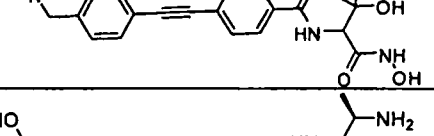
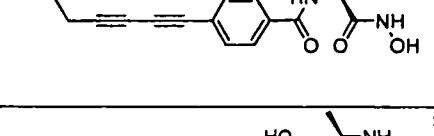
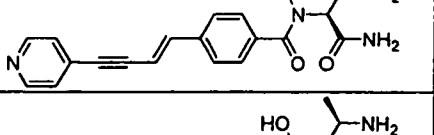
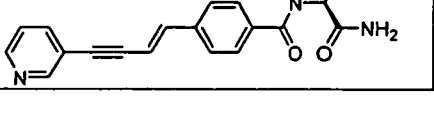
使化合物1 (200毫克，0.45毫莫耳)溶於甲醇(20毫升)中，接著添加Pd/C (10重量%，46毫克)。使反應混合物在室溫下接受氫化(帕爾裝置，46 psi) 15分鐘。過濾觸媒，並以甲醇洗滌。使濾液在真空中蒸發，以提供標的化合物136 (184毫克)，為無色油。LC-MS [M+H] 441.0 (C₁₀H₂₀N₂O₄+H, 需要440.24).

實例137

下列化合物係根據上述合成程序製成。

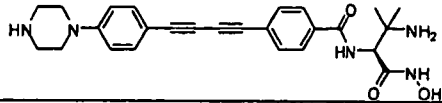
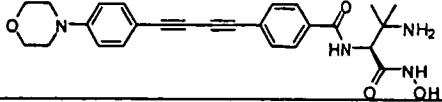
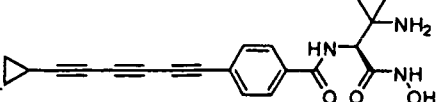
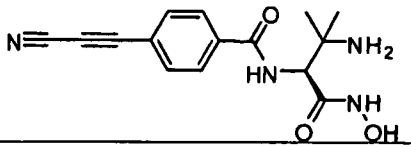
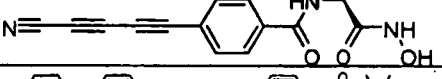
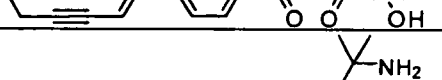
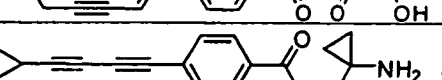
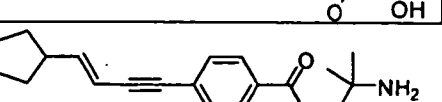
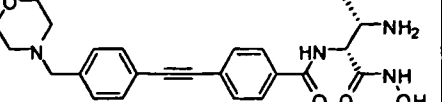
化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)
137-1		383.4
137-2		534.6
137-3		465.5
137-4		381.4
137-5		382.4
137-6		421.5
137-7		445.5

137-8		442.5
137-9		358.4
137-10		370.4
137-11		452.4
137-12		365.4
137-13		441.5
137-14		383.4
137-15		341.4
137-16		449.4
137-17		467.5

137-18		398.4
137-19		364.4
137-20		368.4
137-21		302.3
137-22		369.4
137-23		383.5
137-24		450.5
137-25		344.4
137-26		364.4
137-27		364.4

實例138

下列化合物可根據上述合成程序製成。

化合物 #	結構	MH ⁺ (m/z)
138-1		460.5
138-2		461.6
138-3		363.4
138-4		300.3
138-5		324.3
138-6		473.6
138-7		329.4
138-8		343.3
138-9		338.4
138-10		344.4
138-11		437.5
138-12		437.5

LC-MS分析方法

所有LC-MS光譜係使用具有離子噴霧MS偵測器(PE SCIEX API 365 LC/MS/MS)與UV/VIS (254毫微米)偵測(Shimadzu SPD-10A)之HPLC (管柱：Phenomenex, Onyx Monolithic C18, 4.6 x 50毫米. 流率：1.5毫升/分鐘. 流動相A：在水中之0.1%三氟醋酸. 流動相B：在乙腈中之0.1%三氟醋酸)，於下列梯度液下獲得：

方法A (12分鐘方法)：5% B至100% B，歷經9.6分鐘。

方法B (分析5-60)：5% B至60% B，歷經9.1分鐘。

方法C (6分鐘方法)：5% B至100% B，歷經4.6分鐘。

方法D (分析5-35)：5% B至35% B，歷經9.1分鐘。

NMR數據

所有NMR光譜係在Bruker 250 NMR (250 MHz)或Varian 400 (400 MHz)上，使用DMSO-d₆或CDCl₃取得。

生物學擬案與數據

細菌篩檢與培養物

將細菌單離物在35°C下，於環境空氣中，在Mueller-Hinton瓊脂(Beckton Dickinson, Franklin Lakes, NJ)上，藉由過夜轉種，自-70°C冷凍之儲備液培養。經測試之臨床單離物係得自美國及國外之各種地理學上不同醫院(Focus Diagnostics, Herndon, VA與JMI, North Liberty, IA)。品管菌種係來自美國培養物類型收集處(ATCC；Rockville, Md)。其他原發性試驗組菌種係使用標準分子生物學技術產生。菌種AECO063不會針對大腸桿菌表現主要多藥物射流泵，而係高度容易接受許多抗細菌劑。標的酵素替代菌種(AECO061 -大腸桿菌、AECO062 -綠膿假單胞菌及AECO065 -玻曼尼不動桿菌)具有大腸桿菌*lpxC*基因之非功能性基因組複本，該基因係藉由得自原本大腸桿菌*lpxC*啟動子之控制下(大腸桿菌菌種背景MG1655)所顯示物種之帶有質粒順序所

互補。

感受性測試

最低抑制濃度(MIC)係藉由培養基微稀釋方法，根據臨床與實驗室標準學會(CLSI)指引進行測定。簡言之，生物體懸浮液係經調整至0.5 McFarland標準，而產生最後接種物在 3×10^5 與 7×10^5 菌落形成單位(CFU)/毫升之間。藥物稀釋液與接種物係在無菌陽離子調整之Mueller-Hinton培養基(Beckton Dickinson)中製成。將100微升之接種物體積添加至包含具有藥物之2-倍連續稀釋液之100微升培養基之井中。將所有經接種之微稀釋盤在環境空氣中，於35℃下培養18-24小時。於培養之後，阻止可見生長(OD_{600} 毫微米 < 0.05)之藥物之最低濃度係被記錄為MIC。檢測之性能係利用實驗室品質控制菌種，與左旋弗薩辛(levofloxacin)，一種具有經界定MIC範圍之化合物，根據CLSI指引進行監控。典型上，本發明化合物具有MIC值為0.03 - 64 mic/毫升。因此，關於某些代表性化合物之數據係示於下表1中。

在系統綠膿假單胞菌與大腸桿菌感染之老鼠模式中之功效

使體重22-26克之雄性CD-1老鼠以綠膿假單胞菌菌種ATCC27853或大腸桿菌ATCC25922在血液心臟灌注培養基(BHI, DIFCO, USA)加上5%黏液素(Sigma, USA)中之0.5毫升細菌懸浮液，以腹膜腔內方式感染。所使用細菌細胞之數目為將殺死90%動物之劑量(LD_{90} ， 6.5×10^4 CFU對於綠膿假單胞菌， 4.5×10^5 CFU對於大腸桿菌)之大約2倍。於感染後一小時(1小時)下，將待測化合物以靜脈內方式，以劑量範圍為0.3毫克/公斤至50毫克/公斤注射，每服藥組群十隻老鼠。每日觀察老鼠之存活，歷經7天，並計算化合物造成50%老鼠存活之劑量(ED_{50})。實例3/12a証實在大腸桿菌敗血病模式中 $ED_{50} < 20$ 毫克/公斤。

在嗜中性白血球減少症大腿模式中之功效

在以2份劑量之環磷醯胺感染之前，賦與老鼠嗜中性白血球減少

症，然後，以肌內方式，在大腿中以 10^5 - 10^6 CFU之細菌感染。參閱 Gudmundsson S., Erlensdottir H., "老鼠大腿感染模式" *動物感染模式手冊*, M. A. Sande與O. Zak編著；London：大學出版社1999，第137-144頁。於感染後，將單獨作為負對照組之抗生素或媒劑在2小時與14小時下投予兩次。於感染後24小時下，將大腿採集、均化及覆蓋，以度量每隻大腿之CFU存活數目。在感染後2小時，亦採集得自動物子集之大腿，以記錄就在最初抗生素處理(預處理)之前所存在之CFU。靜態劑量，其係被定義為於感染後，造成在24小時下相同於0小時下所度量CFU負載所需要之劑量，係藉由Prizm中之標準方法，計算自劑量回應曲線。

表1

化合物 #	AECO 001	AECO 001 HSA AGP	AECO 063	APAE 001	APAE 006	APAE 006 + PMBN	AABA1060	ASAU001
62-6	C			D	B			D
62-7	C	C	B	D	B		C	D
62-10	B			D	A			D
62-8	C			D	C			D
62-11	B			D	A			D
62-9	C			D	B			D
62-4	B			D	B			D
62-5	B			D	C			D
48-5	D	D	D	D	D		D	D
47-5	D	D	D	D	C		D	D
46-4	C	C	B	C	A		D	D
41-5	D	D	C	C	A	A	D	D
43-7	D	D	C	C	A	A	D	D
42-7	C	C	C	C	A	A	C	D
60-5	C	D	C	D	C	B	D	D
115-2	A	B	A	A	A	A	B	D
115-3	A	A	A	B	A	A	B	D
66-5	A	B	A	B	A	A	B	D
67-9	B	C	A	C	A	A	D	D
67-7	A	B	A	B	A	A	B	D
67-8	A	B	A	B	A	A	B	D
65-6	C	D	B	C	B	A	C	D
64-7	B	C	A	B	A	A	C	D
59-8	C	D	C	D	C	C	D	D
67-5	A	B	A	B	A	A	C	D

68-6	A	B	A	B	A	A	C	D
66-6	A	B	A	C	A	A	C	D
30-12a	A	A	A	A	A	A	B	D
30-12b	B	C	A	B	A	A	C	D
30-11a	B	C	B	C	B	A	C	D
115-4	B	C	A	A	A	A	C	D
115-5	A	B	A	B	A	A	B	D
115-6	B	B	A	A	A	A	C	D
115-7	A	B	A	B	A	A	B	D
115-8	A	B	A	A	A	A	B	D
96-1	A	A	A	B	A	A	B	D
110-3	A	B	A	A	A	A	B	D
110-6	A	B	A	B	A	A	B	D
111-3	A	B	A	B	A	A	B	D
110-7	A	B	A	B	A	A	A	D
111-2	B	B	A	B	A	A	B	C
111-4	A	C	A	B	A	A	C	D
110-4	A	B	A	B	A	A	C	C
110-2	A	B	A	B	A	A	B	D
118-10	A	B	A	C	B	A	B	D
96-4	A	B	A	B	A	A	B	D
132-4	A	B	A	B	A	A	B	C
113-2	A	B	A	A	A	A	B	D

113-1	A	B	A	B	A	A	C	D
113-3	A	B	A	B	A	A	B	D
113-4	A	B	A	B	A	A	B	D
110-5	A	B	A	B	A	A	B	D
112-1	A	C	A	A	A	A	B	D
112-2	B	C	A	B	A	A	D	D
112-3	A	C	A	B	A	A	C	C
110-8	A	C	A	B	A	A	C	D
110-9	A	B	A	B	A	A	B	D
110-10	A	B	A	B	A	A	C	C
110-11	A	B	A	C	A	A	C	C
110-12	A	A	A	B	A	A	A	C
112-4	A	B	A	A	A	A	A	C
112-5	A	B	A	A	A	A	A	C
127-1	C	C	B	D	C	C	D	D
97-1	A	A	A	B	A	A	B	C
97-2	A	A	A	A	A	A	A	C
98-1	A	A	A	A	A	A	C	C
116-1	C	C	C	B	A	A	C	C
117-1	D	D	D	D	D	D	D	D
117-2	D	D	D	D	D	C	D	D
118-1	C	C	B	B	A	A	C	C
118-2	A	C	A	A	A	A	B	C

118-3	A	B	A	B	A	A	B	C
128-1	C	C	C	C	C	C	C	C
113-11	A	C	A	B	A	A	C	D
96-2	A	B	A	B	A	A	B	C
96-3	A	B	A	B	A	A	B	C
98-3	A	A	A	B	A	A	C	D
98-2	A	B	A	B	A	A	C	C
99-1	A	B	A	B	A	A	C	C
100-1	A	B	A	B	A	A	C	C
119-1	A	B	A	A	A	A	B	C
119-2	B	C	B	A	A	A	D	D
119-3	B	B	A	B	A	A	C	D
131-1	C	D	C	B	A	A	D	D
131-2	B	C	A	A	A	A	C	D
131-3	C	C	C	B	A	A	C	C
82-2	A	C	A	A	A	A	C	C
82-3	A	C	A	A	A	A	B	C
86-2	A	A	A	B	A	A	B	C
82-4	A	B	A	B	A	A	B	B
101-2	A	C	A	B	A	A	C	C
102-3	A	B	A	A	A	A	C	C
101-3	A	B	A	A	A	A	B	C
101-1	A	B	A	B	A	A	C	C

101-4	A	B	A	B	A	A	C	C
102-2	A	B	A	B	A	A	B	C
102-1	A	B	A	B	A	A	C	C
102-4	A	B	A	B	A	A	C	D
133-7	A	B	A	A	A	A	A	B
133-8	C	C	B	B	A	A	C	D
133-9	C	C	B	B	A	A	C	D
86-3	A	A	A	A	A	A	B	C
82-5	A	B	A	A	A	A	B	B
82-6	A	B	A	B	B	A	C	C
113-9	A	B	A	A	A	A	A	C
113-10	A	B	A	B	A	A	B	C
103-1	A	B	A	B	A	A	D	D
137-1	A	B	A	B	A	A	D	D
137-2	A	B	A	B	A	A	C	D
137-3	A	B	A	B	A	A	C	C
120-3	A	B	A	A	A	A	B	D
113-8	A	B	A	B	A	A	A	C
104-2	A	B	A	B	A	A	C	C
104-1	A	B	A	B	A	A	B	C
104-3	A	B	A	A	A	A	A	C
104-4	A	B	A	A	A	A	B	C
113-7	A	B	A	B	A	A	B	D

113-5	A	A	A	A	A	A	A	C
101-5	A	B	A	A	A	A	A	C
137-4	D	D	C	D	C	C	D	D
82-7	A	B	A	A	A	A	A	B
82-8	A	B	A	C	A	A	D	D
82-9	A	B	A	B	A	A	B	B
82-10	A	B	A	B	A	A	B	B
82-11	B	B	A	C	B	A	C	C
88-3	A	B	A	A	A	A	B	D
88-4	B	C	A	A	A	A	C	D
91-2	A	B	A	A	A	A	A	B
82-12	A	B	A	B	A	A	B	C
102-5	A	A	A	A	A	A	B	D
88-2	A	B	A	A	A	A	B	B
133-2	A	C	A	A	A	A	C	D
109-1	A	B	A	B	A	A	B	D
137-5	A	B	A	A	A	A	B	C
129-1	A	B	A	A	A	A	B	D
137-6	A	B	A	A	A	A	B	C
137-7	A	B	A	A	A	A	B	C
120-1	A	B	A	A	A	A	B	C
82-13	A	A	A	A	A	A	A	C
133-4	B	C	A	A	A	A	D	D

136-1	B	C	A	B	A	A	C	C
137-8	B	C	A	B	A	A	C	C
137-9	A	B	A	B	A	A	B	C
118-4	A	B	A	A	A	A	C	D
118-5	B	B	A	A	A	A	C	D
118-6	B	B	A	A	A	A	C	C
118-7	A	B	A	A	A	A	B	C
85-2	A	B	A	B	A	A	C	C
85-1	A	B	A	B	A	A	C	C
87-2	A	A	A	A	A	A	C	C
87-3	A	A	A	A	A	A	A	C
133-3	A	B	A	A	A	A	C	D
133-1	A	B	A	A	A	A	A	C
133-10	B	B	A	C	A	A	C	C
133-11	A	C	A	C	B	A	C	C
118-8	A	B	A	A	A	A	B	C
88-1	A	B	A	B	A	A	C	C
133-5	A	B	A	C	A	A	A	C
114-2	A	B	A	B	A	A	B	C
105-1	A	B	A	B	A	A	C	C
105-3	C	C	B	C	B	A	C	C
109-2	A	B	A	B	A	A	B	C
133-12	A	B	A	A	A	A	C	C

118-9	A	B	A	A	A	A	B	C
119-6	B	B	A	A	A	A	C	C
114-3	A	B	A	A	A	A	A	C
114-4	A	B	A	B	A	A	B	B
114-5	A	B	A	B	A	A	A	B
114-6	A	B	A	B	B	A	B	B
114-7	B	B	A	B	B	A	B	B
114-8	A	B	A	A	A	A	B	C
114-9	B	B	A	A	A	A	B	C
114-1	A	B	A	A	A	A	A	B
88-9	A	B	A	B	A	A	C	C
88-10	A	B	A	B	A	A	B	C
114-10	A	B	A	B	A	A	B	C
137-26	C	C	B	C	B	A	C	C
137-27	C	C	B	C	A	A	C	C
82-14	A	C	A	A	A	A	A	C
82-15	A	C	A	A	A	A	A	C
88-5	A	A	A	B	A	N/A	A	C
137-12	B	C	B	B	A	A	C	C
91-3	A	B	A	A	A	A	B	B
91-4	A	B	A	B	A	A	B	B
120-2	B	C	A	B	A	A	C	C
82-16	A	B	A	A	A	A	A	C

105-2	A	A	A	B	A	A	C	C
105-4	A	B	A	C	B	A	C	C
105-5	B	B	A	C	B	A	C	C
91-5	A	A	A	A	A	A	B	C
82-17	A	A	A	A	A	A	A	B
119-4	A	A	A	A	A	A	B	C
119-5	A	A	A	A	A	A	A	C
133-13	C	C	B	C	A	A	C	C
133-15	B	B	A	B	A	A	B	C
133-14	A	A	A	B	A	A	A	C
137-13	C	C	B	C	A	A	C	C
91-30	C	C	B	A	A	A	C	C
130-1	B	C	A	A	A	A	B	C
82-18	A	B	A	B	A	A	C	C
82-19	A	B	A	B	A	A	A	C
91-6	A	A	A	A	A	A	A	C
114-11	A	C	A	C	A	A	B	C
137-14	A	C	A	B	A	A	B	C
114-12	A	B	A	B	A	A	A	C
114-13	A	B	A	B	A	A	B	C
114-14	A	B	A	B	A	A	A	C
82-20	A	B	A	B	A	A	B	C
82-21	A	B	A	B	A	A	A	C

132-1	A	B	A	B	A	A	B	C
132-3	A	B	A	C	A	A	B	C
88-12	A	B	A	A	A	A	A	B
92-2	C	C	B	C	B	B	C	C
91-17	A	B	A	A	A	A	B	C
82-22	A	C	A	C	C	A	C	C
91-10	A	A	A	A	A	A	A	C
87-1	A	B	A	A	A	A	A	C
88-6	A	B	A	B	A	A	B	C
104-5	A	A	A	B	A	A	A	B
126-2	A	A	A	B	A	A	A	C
121-1	A	A	A	A	A	A	B	C
121-2	B	C	B	C	A	A	C	C
101-6	A	C	A	A	A	A	B	C
92-1	B	C	B	B	A	A	C	C
122-1	B	B	A	B	A	A	C	C
123-1	A	B	A	B	A	A	B	C
137-16	A	B	A	B	A	A	B	C
106-6	A	C	A	B	A	A	B	C
106-7	A	B	A	B	A	A	B	C
137-17	C	C	C	C	B	A	C	C
137-18	C	C	C	C	B	B	C	C
137-19	A	B	A	B	A	A	C	C

124-1	A	B	A	B	A	A	C	C
91-11	A	C	A	B	A	A	C	C
88-7	A	B	A	B	A	A	B	C
91-12	A	A	A	A	A	A	A	B
124-2	A	B	A	B	A	A	B	C
124-3	A	B	A	B	A	A	B	C
132-5	C	C	N/A	C	A	N/A	C	C
132-2	A	B	A	B	A	A	C	C
132-6	B	C	A	C	A	A	C	C
106-4	B	C	A	B	A	A	C	C
91-13	A	B	A	A	A	A	B	B
82-23	A	C	A	C	A	A	C	C
114-15	B	C	A	A	A	A	B	C
86-4	A	B	A	B	A	A	B	C
82-24	A	B	A	B	A	A	A	B
107-2	A	B	A	A	A	A	A	B
106-1	A	B	A	C	A	A	C	C
107-3	A	B	A	A	A	A	B	C
106-5	A	B	A	B	A	A	B	C
107-1	A	B	A	A	A	A	B	C
106-3	A	C	A	A	A	A	C	C
137-20	C	C	C	C	B	A	B	C
133-6	A	A	A	A	A	A	A	B

91-14	A	B	A	A	A	A	A	B
82-25	A	A	A	A	A	A	A	C
82-26	A	C	A	B	B	A	B	B
91-1	A	A	A	A	A	A	A	B
106-2	A	B	A	B	A	A	B	C
91-7	A	B	A	A	A	A	B	B
91-8	A	B	A	A	A	A	B	B
89-1	A	B	A	A	A	A	B	C
93-1	A	C	A	A	A	A	A	C
137-21	C	C	C	B	A	A	B	C
114-16	A	A	A	B	A	A	A	C
107-4	A	A	A	A	A	A	A	B
122-5	A	A	A	A	A	A	A	C
88-8	A	A	A	A	A	A	B	C
122-6	A	A	A	A	A	A	B	C
91-15	A	B	A	A	A	A	A	B
125-1	A	B	A	B	A	A	A	C
86-1	A	B	A	A	A	A	B	C
137-22	C	C	C	B	B	B	C	C
137-23	C	C	C	B	A	B	C	C
137-24	A	B	A	B	A	A	B	C
94-1	A	B	A	A	A	A	B	C
82-1	A	B	A	B	A	A	B	C

84-1	A	B	A	C	B	A	C	C
86-5	A	C	A	A	A	A	B	C
114-17	A	B	A	B	A	A	B	B
91-9	A	A	A	A	A	A	A	B
137-25	C	C	B	C	A	A	C	C
107-5	A	B	A	B	A	A	A	B
88-13	A	A	A	A	A	A	A	B
88-15	A	A	A	A	A	A	A	B
83-2	A	C	A	A	A	A	B	C
91-16	A	A	A	A	A	A	A	B
83-1	A	B	A	A	A	A	A	C
88-11	A	A	A	A	A	N/A	A	C
88-14	A	B	A	A	A	A	A	C
107-6	A	B	A	B	A	A	A	C
134-1	B	B	A	B	A	A	A	C
134-2	B	C	B	B	A	A	B	C
122-8	A	A	A	A	A	A	B	C
126-1	A	A	A	A	A	A	A	C
82-27	A	B	A	B	A	A	B	C
89-2	A	B	A	A	A	A	A	C
114-18	A	B	A	A	A	A	A	C
122-2	A	B	A	A	A	A	B	C
122-3	A	A	A	A	A	A	A	C

122-4	A	B	A	A	A	A	A	C
102-6	A	B	A	A	A	A	B	C
89-3	A	A	A	A	A	A	B	C
91-21	A	B	A	B	A	A	B	B
91-22	A	B	A	B	A	A	B	B
91-23	A	B	A	B	A	A	B	B
138-10	A	B	A	B	A	A	B	B
87-4	A	B	A	A	A	A	A	C
88-16	A	B	A	A	A	A	A	C
89-4	C	C	B	B	A	A	C	C
89-5	B	B	A	A	A	A	B	C
82-28	A	B	A	B	A	A	A	B
113-6	A	A	A	A	A	A	A	C
91-18	A	A	A	B	B	A	B	C
91-19	A	A	A	B	A	A	B	C
91-20	A	B	A	B	B	A	B	C
89-6	B	B	A	A	A	A	B	C
89-7	B	B	A	B	A	A	C	C
114-19	A	B	A	A	A	A	A	B
114-20	A	B	A	B	A	A	A	B
82-29	A	A	N/A	A	A	N/A	A	B
86-6	A	B	A	B	A	A	B	C
86-7	A	B	A	B	A	A	A	C

91-24	A	B	A	A	A	N/A	B	B
91-25	C	C	C	C	B	B	C	C
91-26	A	A	A	A	A	N/A	A	C
91-27	A	B	A	A	A	N/A	B	C
91-28	A	B	A	B	A	A	B	B
88-17	A	C	A	A	A	A	B	C
115-1	A	B	A	B	A	A	B	D
137-11	D	D	C	C	B	B	D	D
137-10	D	D	D	D	C	C	D	D

MIC索引

2.0微克/毫升或較低之MIC = A

大於2.0微克/毫升至16.0微克/毫升之MIC = B

大於16.0微克/毫升至64.0微克/毫升之MIC = C

大於64.0微克/毫升之MIC = D

* AECO001 為 ATCC25922，AECO063 為帶有 *acrAB* 突變之 ATCC25922，APAE001 為 ATCC27853，APAE006 為綠膿假單胞菌之菌種，其中所有射流泵係經失活，APAE006+PMBN 表示於每毫升8微克多粒菌素B九肽存在下，具有所指示菌種之MIC，AABA1060 為玻曼尼不動桿菌之臨床單離物，ASAU001 為金黃色葡萄球菌(ATCC29213)之實驗室菌種。

如下表2中所示，將關於AECO001對於十四對化合物之MIC作比較(n=2數據)。對於每對化合物(化合物133-7及133-6之對除外)，此等化合物係於結構上相同，惟A部份基團除外。更明確言之，A在一種化合物中為-C(CH₃)₂NH₂，而A在另一種化合物中為-CHCH₃NH₂。如所示，關於每對化合物，其中A為-C(CH₃)₂NH₂之化合物係較有效。

表2

化合物 # (A = -CHCH ₃ NH ₂)	化合物 # (A = -C(CH ₃) ₂ NH ₂)	關於 AECO001 之 MICs 比例 [化合物(A = -CHCH ₃ NH ₂) / 化合物(A = -C(CH ₃) ₂ NH ₂)]
91-2	91-12	5.6
91-3	91-14	3.3
82-16	82-25	1.6
91-7	91-1	7.2
88-3	88-8	5.1
91-13	91-15	6.5
91-8	91-9	5.2
88-12	88-13	4.1
91-17	91-16	2.6
89-1	89-2	1.6
115-2	121-1	4.0
133-7	133-6	20.8
118-7	122-5	2.4
118-9	122-6	2.1

如下表3中所示，三對化合物係在嗜中性白血球減少症大腿功效模式中經測試。對於每對化合物，此等化合物係於結構上相同，惟A部份基團除外。更明確言之，A在一種化合物中為-C(CH₃)₂NH₂，而A在另一種化合物中為-C(CH₃)₂OH。>1之比例係表示其中A為-C(CH₃)₂NH₂之化合物具有較低靜態劑量，且因此於活體內為較有效化合物。對全部三對化合物，其中A為-C(CH₃)₂NH₂之化合物具有優於其中A為-C(CH₃)₂OH之化合物之活體內功效。此外，係計算每對化合物對感染菌種(ATCC43816)之MIC比例。>1之比例係表示其中A為-C(CH₃)₂NH₂之化合物具有較低MIC，且因此對此菌種係較有效。當嗜中性白血球減少症大腿功效之比例係被正規化，以反映出MIC上之差異時，已發現其中A為-C(CH₃)₂NH₂之化合物仍然具有優越活性，相對於其中A為-C(CH₃)₂OH之化合物，証實官能基-C(CH₃)₂NH₂係給予關於

活體內抗細菌活性之有利性質，其並非可容易地自MIC預測。

表3

化合物# (A = -C(CH ₃) ₂ NH ₂)	化合物# (A = -C(CH ₃) ₂ OH)	大腿靜態 劑量之比例	關於 ATCC43816 之MIC比例 [化合物 (A = -CH(CH ₃) ₂ OH/ 化合物 (A = -C(CH ₃) ₂ NH ₂))	經正規化至 MIC之大腿靜 態 劑量之比例
88-13	88-11	>7x	1.6	>4.4x
91-12	91-6	>3x	1.0	>3x
122-5	122-8	>2x	0.5	>4x

應明瞭的是，根據本發明之有機化合物可顯示互變異構現象。因在本專利說明書內之化學結構僅可表示可能互變異構形式之一，故應明瞭的是，本發明係涵蓋所畫出結構之任何互變異構形式。

再者，雖然本發明之特定具體實施例已針對說明之目的而被說明與描述於本文中，但應明瞭的是，本發明當然不受其所限，因一些修正可在未偏離本發明之精神與範圍下由熟諳此藝者施行，特別是在明白前述陳述內容之後。因此，本發明除了如隨文所附之請求項以外並不受到限制。

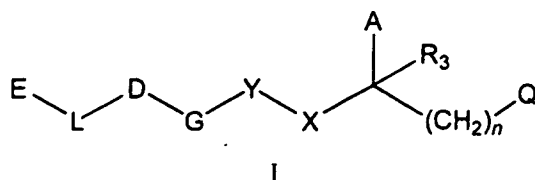
在本專利說明書中所引用之所有美國專利、美國專利申請案公報、美國專利申請案、外國專利、外國專利申請案及非專利刊物，係以其全文併於本文供參考，達不會與本說明文不一致之程度。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種具有下式(I)之化合物，



或其立體異構物、藥學上可接受之鹽或酯，

其中：

E係選自由下列基團組成之群：

- (1) H，
- (2) 經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基，
- (3) 經取代或未經取代之 C_2 - C_6 -烯基，
- (4) 經取代或未經取代之 C_2 - C_6 -炔基，
- (5) 經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} -環烷基，
- (6) 經取代或未經取代之芳基，
- (7) 經取代或未經取代之雜環基，及
- (8) 經取代或未經取代之雜芳基；

L為不存在，或選自由下列基團組成之群：

- (1) 經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基，
- (2) $-(\text{NR}^{3\text{L}})_{0-1}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}^{3\text{L}}-(\text{CH}_2)_{0-4}-$ ，
- (3) $-(\text{NR}^{3\text{L}})_{0-1}-\text{C}(\text{R}^{1\text{L}}, \text{R}^{2\text{L}})-\text{NR}^{3\text{L}}-\text{C}(\text{R}^{1\text{L}}, \text{R}^{2\text{L}})-$ ，
- (4) $-\text{C}(\text{R}^{1\text{L}}, \text{R}^{2\text{L}})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{1\text{L}}, \text{R}^{2\text{L}})-$ ，
- (5) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}^{3\text{L}}-\text{C}(\text{R}^{1\text{L}}, \text{R}^{2\text{L}})-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_{0-4}-$ ，
- (6) $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^{1\text{L}}, \text{R}^{2\text{L}})-\text{NHCO}-$ ，
- (7) $-\text{CONR}^{3\text{L}}-$ ，
- (8) $-\text{NR}^{3\text{L}}\text{CO}-$ ，

- (9) $-\text{NR}^{3\text{L}}-$,
- (10) $-\text{SO}_2\text{NR}^{3\text{L}}-$,
- (11) $-\text{NR}^{3\text{L}}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{3\text{L}}-$,
- (12) 經取代或未經取代之 C_3-C_{10} -環烷基 ,
- (13) 經取代或未經取代之芳基 ,
- (14) 經取代或未經取代之雜環基 , 及
- (15) 經取代或未經取代之雜芳基 ,

其中：

各 $\text{R}^{1\text{L}}$ 、 $\text{R}^{2\text{L}}$ 及 $\text{R}^{3\text{L}}$ 係獨立選自由下列基團組成之群：

- (a) H ,
- (b) 經取代或未經取代之 C_1-C_6 -烷基 ,
- (c) 被芳基取代之 C_1-C_6 -烷基 ,
- (d) 被雜環基取代之 C_1-C_6 -烷基 , 及
- (e) 被雜芳基取代之 C_1-C_6 -烷基 ,

或 $\text{R}^{1\text{L}}$ 與 $\text{R}^{3\text{L}}$ 和彼等所連接之原子一起可形成經取代或未經取代之雜環，具有3至8個環原子，其中該雜環之1-2個環原子係選自 N、O 及 S；

D 為不存在，或選自包括：

- (1) 經取代或未經取代之 C_3-C_{10} -環烷基 ,
- (2) 經取代或未經取代之芳基 ,
- (3) 經取代或未經取代之雜環基 , 及
- (4) 經取代或未經取代之雜芳基；

G 係選自由下列基團組成之群：

- (1) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}-$,
- (2) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{S}-(\text{CH}_2)_{0-4}-$,
- (3) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}^{1\text{G}}-(\text{CH}_2)_{0-4}-$,

- (4) $-\text{C}(=\text{O})-$,
- (5) $-\text{NR}^{1\text{G}}\text{C}(=\text{O})-$,
- (6) $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{G}}-$,
- (7) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{G}}-$,
- (8) $-\text{C}\equiv\text{C}-$,
- (9) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-$,
- (10) $-\text{CR}^{2\text{G}}=\text{CR}^{2\text{G}}-$,
- (11) $-\text{S}(=\text{O})-$,
- (12) $-\text{SO}_2-$,
- (13) $-\text{C}(\text{R}^{3\text{G}})_2-\text{S}(=\text{O})-$,
- (14) $-\text{S}(=\text{O})-\text{C}(\text{R}^{3\text{G}})_2-$,
- (15) $-\text{C}(\text{R}^{3\text{G}})_2-\text{SO}_2-$,
- (16) $-\text{SO}_2-\text{C}(\text{R}^{3\text{G}})_2-$,
- (17) $-\text{CR}^{3\text{G}}=\text{CR}^{3\text{G}}-\text{CR}^{3\text{G}}=\text{CR}^{3\text{G}}-$,
- (18) $-\text{C}(\text{R}^{3\text{G}})_2-$,
- (19) $-\text{CR}^{3\text{G}}=\text{CR}^{3\text{G}}-\text{C}\equiv\text{C}-$,
- (20) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CR}^{3\text{G}}=\text{CR}^{3\text{G}}-$,
- (21) $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-$,
- (22) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(=\text{O})-$,
- (23) 經取代或未經取代之 C_3 - C_{10} -環烷基 ,
- (24) 經取代或未經取代之芳基 ,
- (25) 經取代或未經取代之雜環基 , 及
- (26) 經取代或未經取代之雜芳基 ,

其中：

$\text{R}^{1\text{G}}$ 為經取代或未經取代之 C_1 - C_6 -烷基；

各 $\text{R}^{2\text{G}}$ 與 $\text{R}^{3\text{G}}$ 係獨立選自由 H、鹵原子及經取代或未經取代之

C_1-C_6 -烷基所組成之群；

Y為不存在，或選自由下列基團組成之群：

- (1) 經取代或未經取代之 C_3-C_{10} -環烷基，
- (2) 經取代或未經取代之芳基，
- (3) 經取代或未經取代之雜環基，及
- (4) 經取代或未經取代之雜芳基；

X係選自由下列基團組成之群：

- (1) $-(C=O)NR_4-$ ，
- (2) $-C_1-C_6$ -烷基- $-(C=O)NR_4-$ ，
- (3) $-C_2-C_6$ -烯基- $-(C=O)NR_4-$ ，
- (4) $-C_2-C_6$ -炔基- $-(C=O)NR_4-$ ，
- (5) $-CH_2NR_4-$ ，
- (6) $-SO_2NR_4-$ ，
- (7) $-S(=O)NR_4-$ ，
- (8) $-NR_4C(=O)-$ ，及
- (9) $-NR_4-$ ，

其中當Y為雙環狀經取代或未經取代之雜環基或雜芳基時，則X為不存在；

R_3 為H或經取代或未經取代之 C_1-C_6 -烷基；

R_4 為(1) H或經取代或未經取代之 C_1-C_6 -烷基，或(2) R_4 與Y和彼等所連接之原子一起可形成雙環狀經取代或未經取代之雜環基或雜芳基；

n為整數0-6；

A係 $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a}, R^{2a})(CH_2)_{0-4}OR^{3a}$ ，

其中：

R^{3a} 係選自由下列基團組成之群：

- (a) 經取代或未經取代之 C_1-C_6 -烷基，
- (b) 經取代或未經取代之芳基，
- (c) 經取代或未經取代之雜環基，及
- (d) 經取代或未經取代之雜芳基，

各 R^{1a} 及 R^{2a} 係獨立選自由下列基團組成之群：

- (a) H，
- (b) 經取代或未經取代之 C_1-C_6 -烷基，
- (c) 經取代或未經取代之芳基，
- (d) 經取代或未經取代之雜環基，及
- (e) 經取代或未經取代之雜芳基，且

Q 為 $-C(=O)N(R_1, R_2)$ ，

其中：

R_1 係 -OH，

R_2 係選自由下列基團組成之群：

- (1) H，
- (2) 經取代或未經取代之 C_1-C_6 -烷基，
- (3) 經取代或未經取代之 C_2-C_6 -烯基，
- (4) 經取代或未經取代之 C_2-C_6 -炔基，
- (5) 經取代或未經取代之芳基，
- (6) 經取代或未經取代之雜環基，及
- (7) 經取代或未經取代之雜芳基。

2. 如請求項1之化合物，其中G係選自由下列基團組成之群：

- (1) $-C\equiv C-$ ，
- (2) $-C\equiv C-C\equiv C-$ ，
- (3) $-CR^{3G}=CR^{3G}-C\equiv C-$ ，及
- (4) $-C\equiv C-CR^{3G}=CR^{3G}-$ 。

3. 如請求項2之化合物，其中G係選自由下列基團組成之群：
 - (1) $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ，
 - (2) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-$ ，
 - (3) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-$ ，及
 - (4) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$ 。
4. 如請求項1之化合物，其中X為 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}_4-$ 。
5. 如請求項4之化合物，其中X為 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$ 。
6. 如請求項1之化合物，其中Q為 $-(\text{C}=\text{O})\text{NHOH}$ 。
7. 如請求項1之化合物，其中 n 為0。
8. 如請求項1之化合物，其中 R_3 為H。
9. 如請求項1之化合物，其中Y為經取代或未經取代之芳基。
10. 如請求項9之化合物，其中Y為經取代或未經取代之苯基。
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，及藥學上可接受之載劑或稀釋劑。
12. 一種如請求項1之化合物，其係用於治療具有革蘭陰性細菌感染之病患。
13. 一種如請求項11之醫藥組合物，其係用於治療具有革蘭陰性細菌感染之病患。
14. 一種如請求項1至10中任一項之化合物之用途，其係用於製造供治療革蘭陰性細菌感染用之藥劑。
15. 一種如請求項11之醫藥組合物之用途，其係用於製造供治療革蘭陰性細菌感染用之藥劑。