

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2H-吡唑衍生物

ANTIBACTERIAL 2H-INDAZOLE DERIVATIVES

本發明係關於抗菌2H-吡唑衍生物、含有其之醫藥組合物及此等化合物在製造用於治療細菌感染之藥劑中的用途。此等化合物適用作抗微生物劑，其可有效針對多種人類及獸醫學病原體，尤其革蘭氏陰性(Gram-negative)好氧及厭氧細菌。本發明化合物可視情況連續或同時與一或多種可有效針對細菌感染的治療劑組合使用。

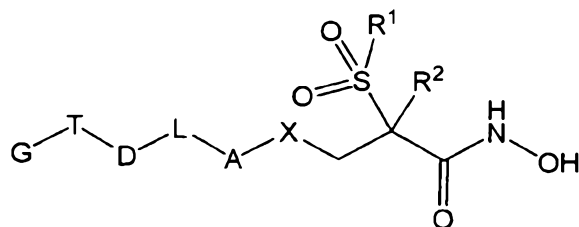
抗生素的密集使用對微生物施加選擇性演化壓力以產生基因基抗性機制。現代醫學及社會經濟學行為藉由在例如人造關節中製造病原微生物之緩慢生長境況，且藉由在例如免疫功能不全患者中支持長期宿主儲集而使抗性發展之問題加劇。

在醫院環境中，增加數目之金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、腸球菌屬 (*Enterococcus spp.*)、腸內菌科 (*Enterobacteriaceae*) (諸如肺炎克雷伯氏桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*))、鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*) 及綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 的菌株 (主要感染源) 變得更具有耐藥性且因此難以 (若不可能) 治療。此在革蘭氏陰性生物體情況下尤其顯著，此種情況正變得令人憂慮，因為已有數十年未批准新穎藥劑且開發途徑似乎匱乏。

因此，存在對解決革蘭氏陰性耐藥性細菌，尤其第三代耐頭孢菌素及耐卡巴盤尼姆型肺炎克雷伯氏桿菌及耐多藥物型綠膿桿菌及鮑氏不動桿菌的新型抗菌化合物的重要醫學需求。一種解決對已確認的

抗生素種類的交叉抗性問題的方式為抑制新的目標。在此態樣中，LpxC，其為脂多醣(革蘭氏陰性細菌之外細胞膜的主要成分)之生物合成的必需酶，受到一些關注且最近已公開若干相關LpxC抑制劑的專利申請案。

舉例而言，WO 2011/045703描述式(A1)之抗菌化合物

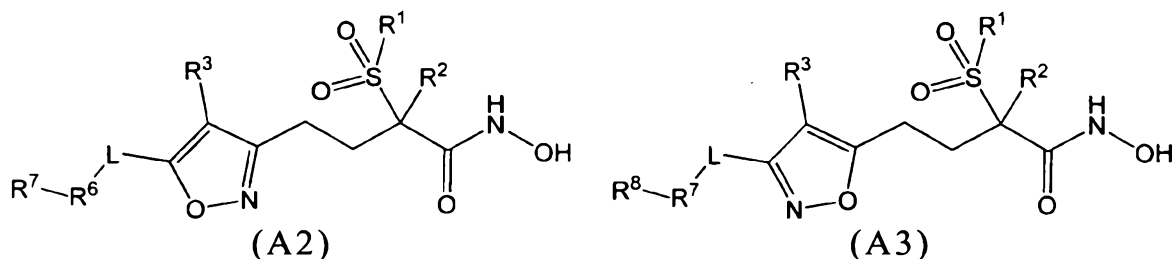


(A1)

其中 R^1 為 (C_1-C_3) 烷基； R^2 為 H 或 (C_1-C_3) 烷基；X 為 CH_2 、O、NH、S 或 SO_2 ；A 為視情況經取代之苯基或 6 員雜芳基；L 不存在或為 S、SH、OH、 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_z-O-(CH_2)_n-$ 、 $-S-(CH_2)_z-$ 或 $-(CH_2)_z-S-$ ；D 不存在或為視情況經取代之含有碳環或雜環組分的基團，其視情況附接 (C_1-C_3) 烷基鏈；T 不存在或為 $-(CH_2)_z-$ 、 $-(CH_2)_z-O-$ 或 $-O-(CH_2)_p-C(O)-(CH_2)_n-$ ；G 不存在或為視情況經取代之碳環或雜環基；且 n 及 p 為整數，其各自在 0 至 3 範圍內且 z 為 1 至 3 範圍內之整數。

WO 2011/073845 及 WO 2012/120397 描述具有與式(A1)類似之結構式的抗菌化合物，然而對應於式(A1)之基團 A 的基團由此分別表示吡啶-2-酮或氟吡啶-2-酮殘基。

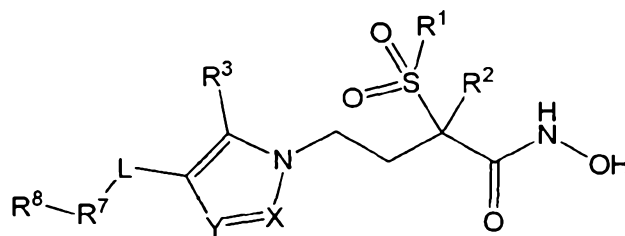
WO 2012/137094 描述化學式(A2)及(A3)之抗菌化合物



其中 R^1 為 (C_1-C_3) 烷基； R^2 為 H 或 (C_1-C_3) 烷基； R^3 為 H、 (C_1-C_3) 烷

氧基、(C₁-C₃)烷基、氰基、(C₁-C₃)鹵烷氧基、(C₁-C₃)鹵烷基、鹵素或羥基；L為一鍵、-(CH₂)_n-、-(CH₂)_nO(CH₂)_p-、-(CH₂)_nNR⁴(CH₂)_p-、-(CH₂)_nSO₂NR⁴(CH₂)_p-、-(CH₂)_nCONR⁴(CH₂)_p-或-(CH₂)_nNR⁴CO(CH₂)_p-；R⁴及R⁵獨立地為H、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基羰基、(C₃-C₈)環烷基、(C₃-C₈)環烷基(C₁-C₆)烷基或甲醯基；n為0、1、2、3或4；p為0、1、2、3或4；R⁶為(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、(C₁-C₆)烷基-NR⁴-(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷硫基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷硫基羰基、(C₆-C₁₂)芳基、(C₆-C₁₂)芳氧基、(C₆-C₁₂)芳硫基、(C₆-C₁₂)芳基-NR⁴-、(C₃-C₈)環烷基、(C₃-C₈)環烷氧基、(C₃-C₈)環烷硫基、(C₅-C₈)環烷基-NR⁴-、(C₅-C₁₂)雜芳基、(C₅-C₁₂)雜芳氧基、(C₅-C₁₂)雜芳硫基、(C₅-C₁₂)雜芳基-NR⁴-、(C₃-C₁₃)雜環基、(C₃-C₁₃)雜環基氧基、(C₃-C₁₃)雜環基硫基、(C₃-C₁₃)雜環-NR⁴-、羥基(C₁-C₁₀)烷基、巯基(C₁-C₆)烷基、(NR⁴R⁵)烷基或(NR⁴R⁵)羰基；且R⁷不存在或為(C₆-C₁₂)芳基、(C₆-C₁₂)芳基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)環烷基、(C₃-C₈)環烷基(C₁-C₆)烷基、(C₅-C₁₂)雜芳基、(C₅-C₁₂)雜芳基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₃)雜環基或(C₃-C₁₃)雜環基(C₁-C₆)烷基。

WO 2012/137099描述式(A4)之抗菌化合物



(A4)

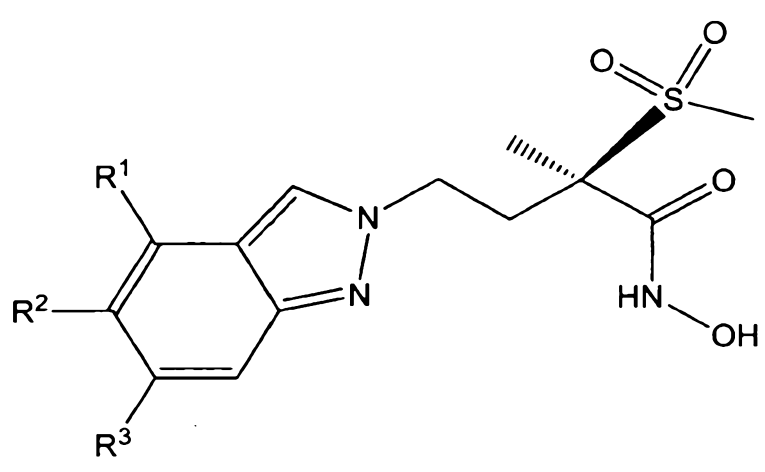
其中R¹為(C₁-C₃)烷基；R²為H或(C₁-C₃)烷基；R³為H或(C₁-C₃)烷基；X為N或CR⁴；Y為N或CR⁴；R⁴為H或(C₁-C₃)烷基；L為一鍵、(C₂-C₆)伸烯基、(C₁-C₆)伸烷基、(C₂-C₆)伸炔基、-(CH₂)_nO(CH₂)_p-、-(CH₂)_nS(CH₂)_p-、-(CH₂)_nNR⁵(CH₂)_p-、-(CH₂)_nSO₂NR⁵(CH₂)_p-、

$(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{SO}_2(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^5(\text{CH}_2)_p-$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{CO}(\text{CH}_2)_p-$ ；
 R^5 及 R^6 獨立地為H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 (C_3-C_8) 環烷基、
 (C_3-C_8) 環烷基 (C_1-C_6) 烷基或甲醯基； n 為0、1、2、3或4； p 為0、1、
2、3或4； R^7 為 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷
基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 (C_1-C_6) 烷
基- NR^5 - (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷硫基、 (C_1-C_6) 烷硫基 (C_1-C_6) 烷基、
 (C_1-C_6) 烷硫基羰基、 (C_2-C_6) 炔基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳氧基、
 $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳硫基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基- NR^5 -、氰基、氰基 (C_1-C_6) 烷基、 $(\text{C}_5-$
 $\text{C}_8)$ 環烯基、 (C_3-C_8) 環烷基、 (C_3-C_8) 環烷氧基、 (C_3-C_8) 環烷硫基、
 (C_5-C_8) 環烷基- NR^5 - $(\text{C}_5-\text{C}_{12})$ 雜芳基、 $(\text{C}_5-\text{C}_{12})$ 雜芳氧基、 $(\text{C}_5-\text{C}_{12})$ 雜芳
硫基、 $(\text{C}_5-\text{C}_{12})$ 雜芳基- NR^5 -、 $(\text{C}_3-\text{C}_{13})$ 雜環基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{13})$ 雜環基氧基、
 $(\text{C}_3-\text{C}_{13})$ 雜環基硫基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{13})$ 雜環基- NR^5 -、羥基 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、巯基
 (C_1-C_6) 烷基、 (NR^5R^6) 烷基或 (NR^5R^6) 羰基；且 R^8 不存在或為 $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$
芳基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 環烷基、 (C_3-C_8) 環烷基 $(\text{C}_1-$
 $\text{C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_5-\text{C}_{12})$ 雜芳基、 $(\text{C}_5-\text{C}_{12})$ 雜芳基 (C_1-C_6) 烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{13})$ 雜環
基或 $(\text{C}_3-\text{C}_{13})$ 雜環基 (C_1-C_6) 烷基。

本發明提供新穎的抗菌2*H*-吡啶衍生物，亦即本文中所描述之式I化合物。

本發明之各種實施例呈現在下文中：

1) 本發明係關於式I化合物



I

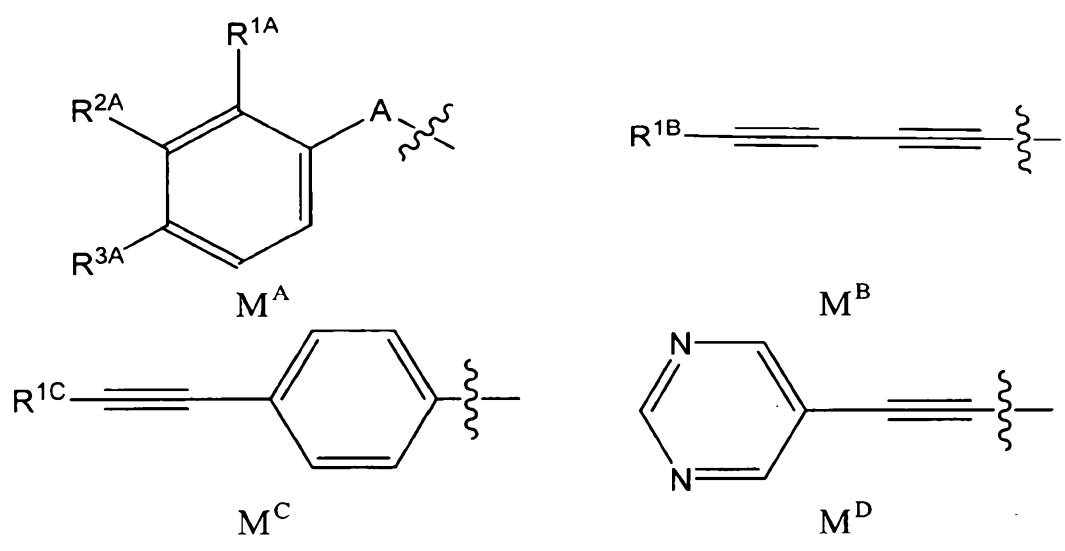
其中

R^1 表示H或鹵素；

R^2 表示(C₃-C₄)炔基氧基或基團M；

R^3 表示H或鹵素；

M為下文呈現之基團M^A、M^B、M^C及M^D中之一者



其中A表示一鍵、CH₂CH₂、CH=CH或C≡C；

R^{1A} 表示H或鹵素；

R^{2A} 表示H、(C₁-C₃)烷氧基或鹵素；

R^{3A} 表示H、(C₁-C₃)烷氧基、羥基(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₃)烷氧基(C₂-C₃)烷氧基、二羥基(C₃-C₄)烷氧基、(C₁-C₃)硫烷氧基、三氟甲氧基、胺基、二(C₁-C₃)烷胺基、2-羥基乙醯胺基、羥基(C₁-C₄)烷基、1-5

胺基環丙基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1,2-二羥基乙基、3-羥基氧雜環丁-3-基、3-(羥基(C₁-C₃)烷基)氧雜環丁-3-基、3-胺基氧雜環丁-3-基、3-(二(C₁-C₃)烷胺基)氧雜環丁-3-基、3-羥基硫雜環丁-3-基、嗎啉-4-基(C₂-C₃)烷氧基、嗎啉-4-基-(C₁-C₂)烷基、噁唑-2-基或[1,2,3]三唑-2-基；

R^{1B}表示3-羥基氧雜環丁-3-基、3-胺基氧雜環丁-3-基、3-羥基硫雜環丁-3-基、羥基(C₁-C₃)烷基、二羥基(C₂-C₄)烷基、胺基(C₁-C₄)烷基、(二甲胺基)甲基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-(1,2-二羥基乙基)環丙-1-基、1-((磷醯氧基)甲基)環丙基、1-(((二甲基甘胺醯基)氧基)甲基)環丙基、1-甲基-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-(羥基甲基)-2-甲基環丙基、1-胺基環丙基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-胺基甲基-環丙-1-基、1-氟-2-(羥基甲基)環丙基、2-氟-2-(羥基甲基)環丙基、1-(羥基甲基)環丁基、3-羥基-氧雜環丁-3-基、3-羥基甲基-氧雜環丁-3-基、1-(2-羥基乙醯基)吡啶-3-基、1-(2-胺基乙醯基)吡啶-3-基、1-甘胺醯基氮雜環丁-3-基、1-(2-胺基-2-甲基丙醯基)吡啶-3-基、3-(2-胺基乙醯胺基)環戊基、反-(順-3,4-二羥基)-環戊-1-基、3-羥基甲基雙環[1,1,1]戊-1-基、哌啶-4-基、1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基、1-(2-胺基乙醯基)哌啶-4-基、4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基、5-胺基四氫-2H-哌喃-2-基、(1*s*,3*r*)-(1-羥基-3-(羥基甲基)環丁基)甲基或3-羥基氧雜環丁-3-基甲基；及

R^{1C}表示1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-(1,2-二羥基乙基)環丙-1-基、1-甲基-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-(羥基甲基)-2-甲基環丙基、1-胺基環丙基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1-氟-2-(羥基甲基)環丙基或2-氟-2-(羥基甲基)環丙基；

及式I化合物之鹽(特定言之，醫藥學上可接受之鹽)。

以下段落提供本發明化合物之各種化學部分的定義，且除非另

外明確陳述之定義提供較寬或狹窄定義，否則意欲在本說明書及申請專利範圍通篇中一致地適用：

❖ 單獨或組合使用之術語「烷基」係指含有一至四個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。術語「 (C_x-C_y) 烷基」(x 及 y 各自為整數)係指含有 x 至 y 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。舉例而言， (C_1-C_3) 烷基含有一至三個碳原子。烷基之代表性實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。較佳為甲基及乙基。最佳為甲基。

❖ 單獨或組合使用之術語「二烷基胺基」係指其中每個氫原子已由如先前所定義之烷基置換之胺基，其中烷基可相同或不同。術語「二 (C_x-C_y) 烷基胺基」(x 及 y 各自為整數)係指其中各烷基獨立含有 x 至 y 個碳原子之如先前所定義之二烷基胺基。舉例而言，二 (C_1-C_3) 烷基胺基為其中各烷基獨立含有一至三個碳原子之如先前所定義之二烷基胺基。二烷基胺基之代表性實例包括二甲胺基、二乙胺基、*N*-乙基-*N*-甲基-胺基及*N*-異丙基-*N*-甲基-胺基。較佳為二甲基胺基及二乙基胺基。最佳為二甲基胺基。

❖ 單獨或組合使用之術語「羥基烷基」係指其中一個氫原子已由羥基置換之如先前所定義之烷基。術語「羥基 (C_x-C_y) 烷基」(x 及 y 各自為整數)係指含有 x 至 y 個碳原子之如先前所定義之羥基烷基。舉例而言，羥基 (C_1-C_4) 烷基為含有一至四個碳原子之如先前所定義之羥基烷基。羥基烷基之代表性實例包括羥基甲基、2-羥基乙基、2-羥基丙基及3-羥基丙基。較佳為羥基甲基及2-羥基乙基。最佳為羥基甲基。

❖ 單獨或組合使用之術語「二羥基烷基」係指含有兩個至四個碳原子之烷基，其中兩個不同碳原子上之兩個氫原子各自由羥基置換。舉例而言，「二羥基 (C_2-C_4) 烷基」係指含有兩個至四個碳原子之

烷基，其中兩個不同碳原子上之兩個氫原子各自由羥基置換。較佳二羥基(C_2-C_4)烷基為1,2-二羥基乙基及1,2-二羥基-2-甲基乙基。

❖ 單獨或組合使用之術語「胺基烷基」係指其中一個氫原子已由胺基置換之如先前所定義之烷基。術語「胺基(C_x-C_y)烷基」(x 及 y 各自為整數)係指含有 x 至 y 個碳原子之如先前所定義之胺基烷基。舉例而言，胺基(C_1-C_4)烷基為含有一至四個碳原子之如先前所定義之胺基烷基。胺基(C_1-C_4)烷基之代表性實例包括胺基甲基、2-胺基乙基、2-胺基丙基及3-胺基丙基。較佳為2-胺基丙基及2-胺基-2-甲基丙基。最佳為2-胺基丙基。

❖ 單獨或組合使用之術語「烷氧基」係指含有一至四個碳原子之直鏈或分支鏈烷氧基。術語「(C_x-C_y)烷氧基」(x 及 y 各自為整數)係指含有 x 至 y 個碳原子之如先前所定義之烷氧基。舉例而言，(C_1-C_3)烷氧基含有一至三個碳原子。烷氧基之代表性實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基及異丙氧基。較佳為甲氧基及乙氧基。最佳為甲氧基。

❖ 單獨或組合使用之術語「羥基烷氧基」係指其中一個氫原子已由羥基置換之如先前所定義之烷氧基。舉例而言，「羥基(C_1-C_4)烷氧基」係指含有一至四個碳原子之烷氧基，其中一個氫原子已由羥基置換。較佳羥基(C_1-C_4)烷氧基為2-羥基乙氧基。

❖ 單獨或組合使用之術語「二羥基烷基」係指含有三至四個碳原子之烷氧基，其中兩個不同碳原子上之兩個氫原子各自由羥基置換。舉例而言，「二羥基(C_3-C_4)烷氧基」係指含有三至四個碳原子之烷氧基，其中兩個不同碳原子上之兩個氫原子各自由羥基置換。較佳二羥基(C_3-C_4)烷氧基為2,3-二羥基丙氧基。

❖ 單獨或組合使用之術語「烷氧基烷氧基」係指含有兩個至四個碳原子之烷氧基，其中一個氫原子由含有一至四個碳原子之烷氧基置換。舉例而言，「(C_1-C_3)烷氧基(C_2-C_3)烷氧基」係指含有兩個至三

個碳原子之直鏈或分支鏈烷氧基，其中一個氫原子由含有一至三個碳原子之直鏈或分支鏈烷氧基置換。較佳(C₁-C₃)烷氧基(C₂-C₃)烷氧基為2-甲氧基乙氧基。

❖ 單獨或組合使用之術語「硫烷氧基」係指含有一至四個碳原子之直鏈或分支鏈烷氧基，其中氧原子已由硫原子置換。術語「(C_x-C_y)硫烷氧基」(x及y各自為整數)係指含有x至y個碳原子之如先前所定義之硫烷氧基。舉例而言，(C₁-C₃)硫烷氧基含有一至三個碳原子。硫烷氧基之代表性實例包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基及異丙硫基。較佳為甲硫基及乙硫基。最佳為甲硫基。

❖ 單獨或組合使用之術語「炔基氧基」係指含有兩個至五個碳原子之直鏈或分支鏈炔基氧基。術語「(C_x-C_y)炔基氧基」(x及y各自為整數)係指含有x至y個碳原子之如先前所定義之炔基氧基。舉例而言，(C₃-C₄)炔基氧基含有三至四個碳原子。炔基氧基之代表性實例包括丙-2-炔-1-基氧基、丁-2-炔-1-基氧基及丁-3-炔-1-基氧基。較佳為丁-2-炔-1-基氧基及丁-3-炔-1-基氧基。

❖ 術語「3-(羥基(C₁-C₃)烷基)氧雜環丁-3-基」係指氧雜環丁-3-基，其中氧雜環丁烷環之位置3處的碳上的氫已由如先前所定義之羥基(C₁-C₃)烷基置換。3-(羥基(C₁-C₃)烷基)氧雜環丁-3-基之實例為3-羥基甲基-氧雜環丁-3-基及3-(2-羥基乙基)-氧雜環丁-3-基。最佳3-(羥基(C₁-C₃)烷基)氧雜環丁-3-基為3-羥基甲基-氧雜環丁-3-基。

❖ 術語「3-(二(C₁-C₃)烷基)氧雜環丁-3-基」係指氧雜環丁-3-基，其中氧雜環丁烷環之位置3處的碳上的氫已由如先前所定義之二(C₁-C₃)烷基胺基置換。3-(二(C₁-C₃)烷基)氧雜環丁-3-基之實例為3-二甲胺基-氧雜環丁-3-基及3-二乙胺基-氧雜環丁-3-基。最佳3-(二(C₁-C₃)烷基)氧雜環丁-3-基為3-二甲胺基-氧雜環丁-3-基。

❖ 術語「嗎啉-4-基-(C₂-C₃)烷氧基」係指如先前所定義之(C₂-C₃)

C₃)烷氧基，其中一個氫原子由嗎啉-4-基置換。嗎啉-4-基-(C₂-C₃)烷氧基之實例為2-嗎啉-4-基-乙氧基及3-嗎啉-4-基-丙氧基。

❖ 術語「嗎啉-4-基-(C₁-C₂)烷基」係指如先前所定義之(C₁-C₂)烷基，其中一個氫原子由嗎啉-4-基置換。嗎啉-4-基-(C₁-C₂)烷基之實例為嗎啉-4-基甲基及2-嗎啉-4-基-乙基。最佳N-嗎啉基(C₁-C₂)烷基為嗎啉-4-基甲基。

❖ 術語「鹵素」係指氟、氯、溴或碘，且較佳係指氟或氯，且最佳係指氟。

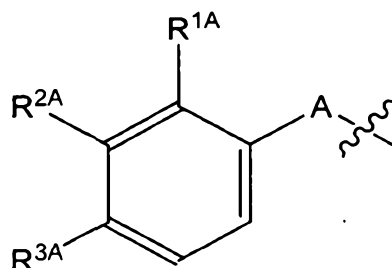
❖ 當用於本文中時，術語「喹諾酮抗性」係指環丙沙星(ciprofloxacin)之最小抑制濃度為至少16 mg/l之菌株(該最小抑制濃度係藉由「Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically」, Approved standard, 第7版, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, USA (2006)中所述之標準方法量測)。

❖ 當用於本文中時，術語「多藥物抗性」係指選自三種不同抗生素類別的至少三種抗生素化合物具有超過其各別臨床斷點之最小抑制濃度(MIC)的菌株，其中該三種不同抗生素類別係選自青黴素、青黴素與β-內醯胺酶抑制劑之組合、頭孢菌素、碳青黴烯、單醯胺菌素、氟-喹諾酮、胺基糖苷、膦酸、四環素及多黏菌素。臨床斷點係根據由臨床及實驗室標準學會(Clinical and Laboratory Standards Institute)(Wayne, PA, USA)公開之最新可用清單定義。因此，臨床斷點為MIC之位準，在該位準下，在既定時間，認為細菌對藉由相應抗生素或抗生素組合進行之處理敏感或具有抗性。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保持本發明化合物之所需生物活性且呈現最小非所需毒理學作用之鹽。取決於本發明化合物中存在之鹼性及/或酸性基團，該等鹽包括無機或有機酸及/或鹼加成鹽。

關於參考文獻，參見例如『*Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.*』，P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (編)，Wiley-VCH(2008)及『*Pharmaceutical Salts and Co-crystals*』，Johan Wouters及Luc Quéré (編)，RSC Publishing(2012)。

在本文中，雜有波浪線之鍵展示所描繪的自由基與分子之其餘部分的連結點。舉例而言，以下所描繪的自由基

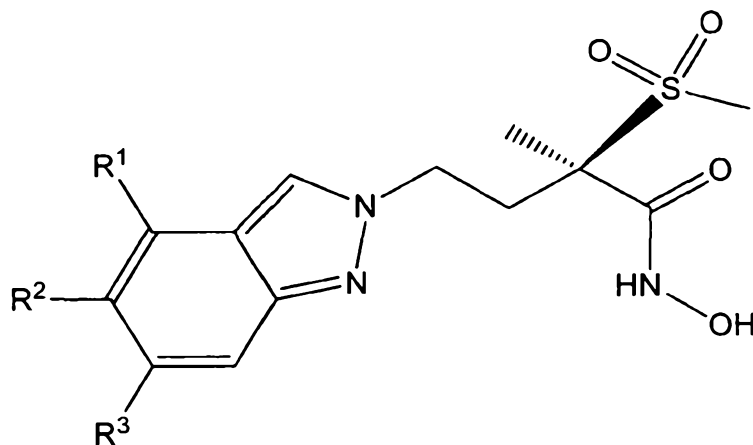


其中A表示一鍵，且 R^{1A} 、 R^{2A} 及 R^{3A} 中之每一者表示H，為苯基。

此外，如本文所使用之術語「室溫」係指25°C之溫度。

除非關於溫度使用，否則位於數值「X」之前的術語「約」在本申請案中係指自X減10% X延伸至X加10% X的區間，且較佳指自X減5% X延伸至X加5% X的區間。在溫度之特定情況下，位於溫度「Y」之前的術語「約」係指在本申請案中自溫度Y減10°C 延伸至Y加10°C 的區間，且較佳指自Y減5°C 延伸至Y加5°C 的區間。

2) 本發明尤其係關於式I化合物，其亦為式I_P之化合物



I_P

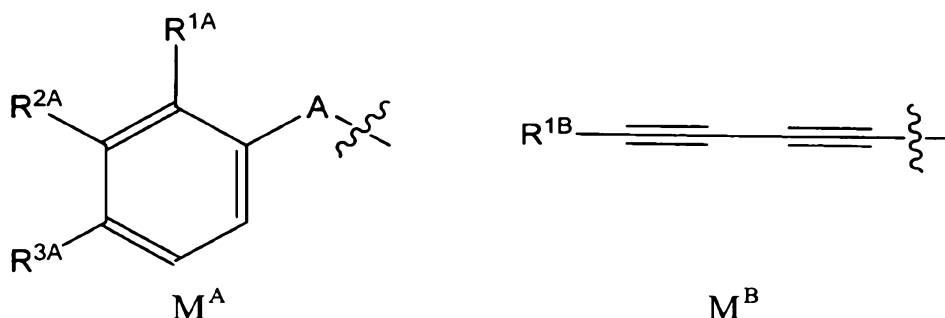
其中

R^1 表示H或鹵素；

R^2 表示(C₃-C₄)炔基氧基或基團M；

R^3 表示H或鹵素；

M為以下呈現之基團M^A及M^B中之一者



其中A表示一鍵、CH₂CH₂、CH=CH或C≡C；

R^{1A} 表示H或鹵素；

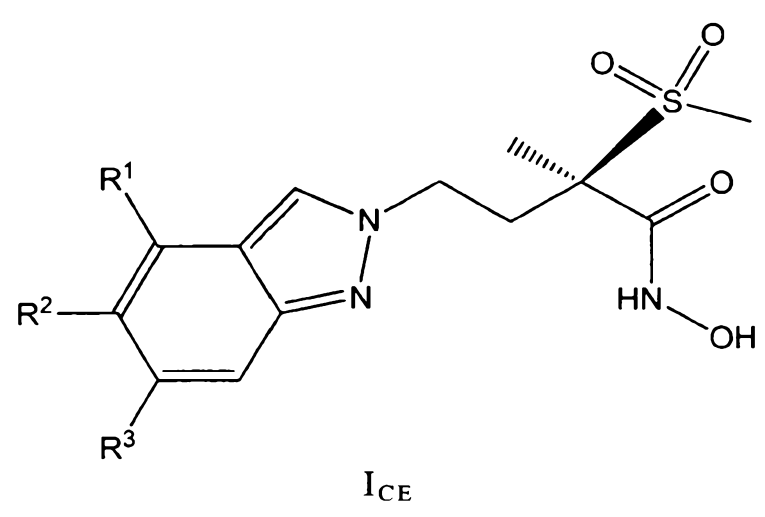
R^{2A} 表示H、(C₁-C₃)烷氧基或鹵素；

R^{3A} 表示H、(C₁-C₃)烷氧基、羥基(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₃)硫烷氧基、三氟甲氧基、胺基、二(C₁-C₃)烷基胺基、羥基(C₁-C₄)烷基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1,2-二羥基乙基、3-羥基氧雜環丁-3-基、3-(羥基(C₁-C₃)烷基)氧雜環丁-3-基、3-胺基氧雜環丁-3-基、3-(二(C₁-C₃)烷基胺基)氧雜環丁-3-基、3-羥基硫雜環丁-3-基、嗎啉-4-基(C₂-C₃)烷氧基、嗎啉-4-基-(C₁-C₂)烷基、噁唑-2-基或[1,2,3]三唑-2-基；及

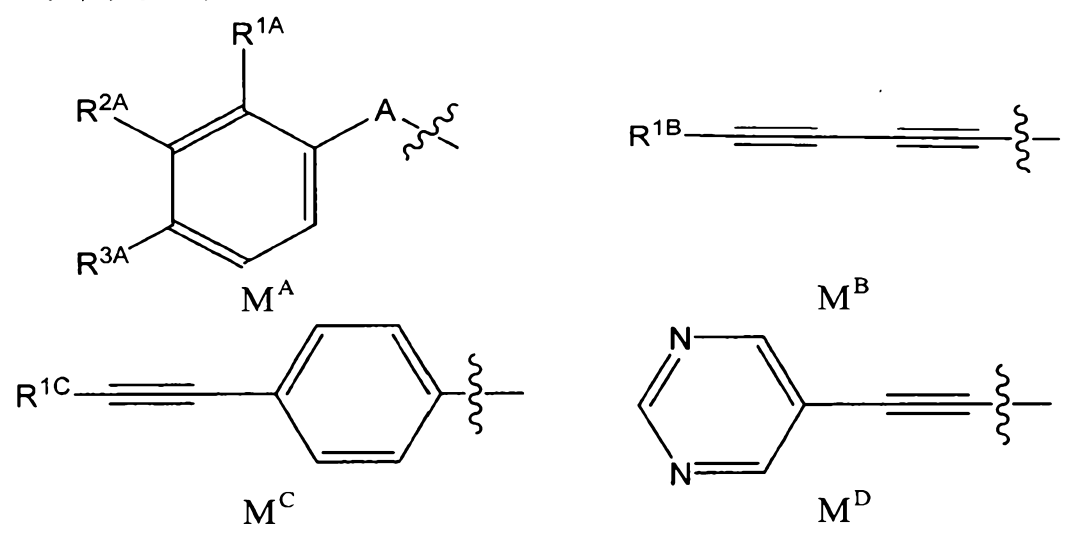
R^{1B} 表示3-羥基氧雜環丁-3-基、3-羥基硫雜環丁-3-基、羥基(C₁-C₃)烷基、胺基(C₁-C₃)烷基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基或4-羥基四氫-2H-嘧喃-4-基；

及式I_p化合物之鹽(特定言之，醫藥學上可接受之鹽)。

3) 本發明尤其係關於如實施例1)之式I化合物，其亦為式I_{CE}之化合物



其中
R¹表示H或鹵素；
R²表示基團M；
R³表示H或鹵素；
M為下文呈現之基團M^A、M^B、M^C及M^D中之一者



其中A表示一鍵、CH=CH或C≡C；
R^{1A}表示H或鹵素；
R^{2A}表示H或鹵素；
R^{3A}表示H、(C₁-C₃)烷氧基、羥基(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₃)烷氧基
(C₂-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)硫烷氧基、三氟甲氧基、胺基、二(C₁-C₃)烷
基胺基、2-羥基乙醯胺基、羥基(C₁-C₄)烷基、1-胺基環丙基、1-羥基

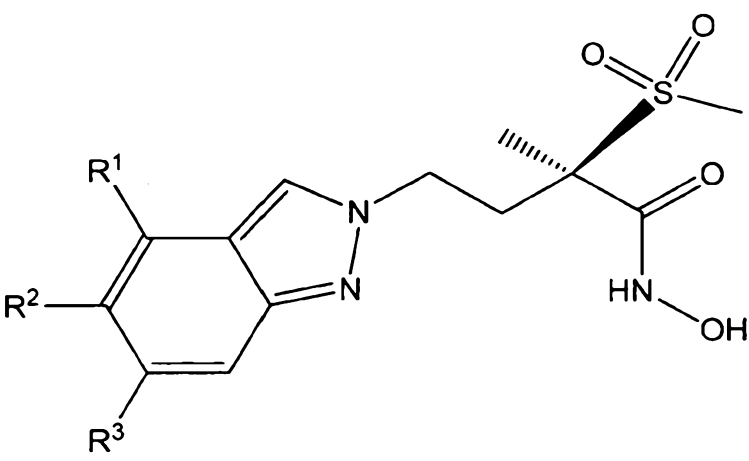
甲基-環丙-1-基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1,2-二羥基乙基、3-羥基氧雜環丁-3-基、3-(羥基(C₁-C₃)烷基)氧雜環丁-3-基、3-胺基氧雜環丁-3-基、3-(二(C₁-C₃)烷基胺基)氧雜環丁-3-基、嗎啉-4-基-(C₁-C₂)烷基或[1,2,3]三唑-2-基；

R^{1B}表示3-羥基氧雜環丁-3-基、3-胺基氧雜環丁-3-基、3-羥基硫雜環丁-3-基、羥基(C₁-C₃)烷基、1,2-二羥基乙基、1,2-二羥基-2-甲基乙基、胺基(C₁-C₄)烷基、(二甲胺基)甲基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-(1,2-二羥基乙基)環丙-1-基、1-((膦醯氧基)甲基)環丙基、1-(((二甲基甘胺醯基)氧基)甲基)環丙基、1-甲基-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-(羥基甲基)-2-甲基環丙基、1-胺基環丙基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-胺基甲基-環丙-1-基、1-氟-2-(羥基甲基)環丙基、2-氟-2-(羥基甲基)環丙基、1-(羥基甲基)環丁基、3-羥基甲基-氧雜環丁-3-基、1-(2-羥基乙醯基)吡啶-3-基、1-(2-胺基乙醯基)吡啶-3-基、1-甘胺醯基氮雜環丁-3-基、1-(2-胺基-2-甲基丙醯基)吡啶-3-基、3-(2-胺基乙醯胺基)環戊基、反-(順-3,4-二羥基)-環戊-1-基、3-羥基甲基雙環[1,1,1]戊-1-基、哌啶-4-基、1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基、1-(2-胺基乙醯基)哌啶-4-基、4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基、5-胺基四氫-2H-哌喃-2-基、(1*s*,3*r*)-(1-羥基-3-(羥基甲基)環丁基)甲基或3-羥基氧雜環丁-3-基甲基；及

R^{1C}表示反-2-羥基甲基-環丙-1-基；

及式I_{CE}之化合物之鹽(特定言之，醫藥學上可接受之鹽)。

4) 本發明尤其係關於如實施例3)之式I_{CE}之化合物，其亦為式I_{CEP}之化合物



I CEP

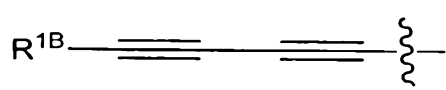
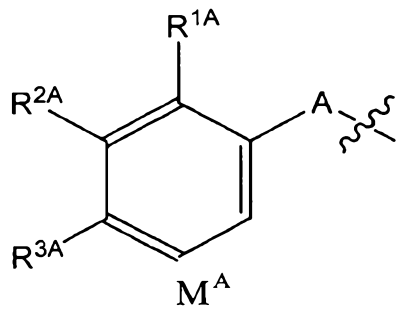
其中

R¹表示H或鹵素；

R²表示基團M；

R³表示H或鹵素；

M為以下呈現之基團M^A及M^B中之一者



其中A表示一鍵、CH=CH或C≡C；

R^{1A}表示H或鹵素；

R^{2A}表示H或鹵素；

R^{3A}表示H、(C₁-C₃)烷氧基、羥基(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₃)硫烷氧基、三氟甲氧基、胺基、二(C₁-C₃)烷基胺基、羥基(C₁-C₄)烷基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1,2-二羥基乙基、3-羥基氧雜環丁-3-基、3-(羥基(C₁-C₃)烷基)氧雜環丁-3-基、3-胺基氧雜環丁-3-基、3-(二(C₁-C₃)烷基胺基)氧雜環丁-3-基、嗎啉-4-基(C₁-C₂)烷基或[1,2,3]三唑-2-基；

R^{1B} 表示3-羥基氧雜環丁-3-基、3-羥基硫雜環丁-3-基、羥基(C_1-C_3)烷基、胺基(C_1-C_3)烷基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基或4-羥基四氫-2H-嘧喃-4-基；

及式 I_{CEP} 之化合物之鹽(特定言之，醫藥學上可接受之鹽)。

5) 特定言之，根據實施例1)至4)中之一者之式I化合物將使得 R^1 表示H或氟， R^3 表示H或氟， R^{1A} (當存在時)表示H或氟且及 R^{2A} (當存在時)表示H或氟。

6) 根據本發明之一個主要實施例，如實施例1)至5)中之一者定義之式I化合物將使得 R^2 表示基團 M^A 。

7) 實施例6)之一個子實施例係關於如實施例6)中定義之式I化合物，其中A表示一鍵。

8) 如實施例7)之式I化合物較佳將使得 R^{1A} 表示H或鹵素， R^{2A} 表示H或(C_1-C_3)烷氧基且 R^{3A} 表示(C_1-C_3)烷氧基、羥基(C_2-C_4)烷氧基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷氧基、二羥基(C_3-C_4)烷氧基、(C_1-C_3)硫烷氧基或[1,2,3]三唑-2-基。

9) 如實施例8)之式I化合物將尤其使得 R^{1A} 表示H或鹵素， R^{2A} 表示H且 R^{3A} 表示(C_1-C_3)烷氧基、(C_1-C_3)硫烷氧基或[1,2,3]三唑-2-基。

10) 如實施例7)之式I化合物更佳將使得 R^{1A} 表示H或氟， R^{2A} 表示H或甲氧基且 R^{3A} 表示甲氧基、2-羥基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2,3-二羥基丙氧基、甲硫基或[1,2,3]三唑-2-基。

11) 如實施例10)之式I化合物將尤其使得 R^{1A} 表示H或氟， R^{2A} 表示H且 R^{3A} 表示甲氧基、甲硫基或[1,2,3]三唑-2-基。

12) 實施例6)之另一個子實施例係關於如實施例6)中定義之式I化合物，其中A表示 $CH=CH$ 。

13) 如實施例12)之式I化合物較佳將使得 R^{1A} 表示H， R^{2A} 表示H且 R^{3A} 表示H、羥基(C_1-C_4)烷基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基或3-羥基氧雜環丁-3-基。

14) 特定言之，如實施例12)之式I化合物將使得 R^{1A} 表示H， R^{2A} 表示H且 R^{3A} 表示H。

15) 實施例6)之另一個子實施例係關於如實施例4)中定義之式I化合物，其中A表示 $C\equiv C$ 。

16) 如實施例15)之式I化合物較佳將使得 R^{1A} 表示H或鹵素， R^{2A} 表示H或鹵素且 R^{3A} 表示 (C_1-C_3) 烷氧基、羥基 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_3) 硫烷氧基、胺基、2-羥基乙醯胺基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、1-胺基環丙基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1,2-二羥基乙基、3-羥基氧雜環丁-3-基、3-(羥基 (C_1-C_3) 烷基)氧雜環丁-3-基、3-胺基氧雜環丁-3-基、嗎啉-4-基- (C_1-C_2) 烷基或[1,2,3]三唑-2-基。

17) 特定言之，如實施例16)之式I化合物將使得 R^{1A} 表示H或鹵素， R^{2A} 表示H或鹵素且 R^{3A} 表示 (C_1-C_3) 烷氧基、羥基 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_3) 硫烷氧基、胺基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1,2-二羥基乙基、3-羥基氧雜環丁-3-基、3-(羥基 (C_1-C_3) 烷基)氧雜環丁-3-基、3-胺基氧雜環丁-3-基、嗎啉-4-基- (C_1-C_2) 烷基或[1,2,3]三唑-2-基。

18) 如實施例15)之式I化合物更佳將使得 R^{1A} 表示H或氟， R^{2A} 表示H且 R^{3A} 表示羥基 (C_1-C_4) 烷氧基、2-羥基乙醯胺基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、1-胺基環丙基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1,2-二羥基乙基或3-羥基氧雜環丁-3-基。

19) 特定言之，如實施例18)之式I化合物將使得 R^{1A} 表示H或氟， R^{2A} 表示H且 R^{3A} 表示羥基 (C_1-C_4) 烷氧基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1,2-二羥基乙基或3-羥基氧雜環丁-3-基。

20) 如實施例15)之式I化合物甚至更佳將使得 R^{1A} 表示H， R^{2A} 表示H且 R^{3A} 表示羥基 (C_1-C_4) 烷基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1,2-二羥基

基乙基或3-羥基氧雜環丁-3-基(且特定言之，使得 R^{1A} 表示H， R^{2A} 表示H且 R^{3A} 表示1-羥基乙基、2-羥基乙基、2-羥基丙-2-基、1,2-二羥基乙基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基或3-羥基氧雜環丁-3-基)。

21) 特定言之，如實施例20)之式I化合物將使得 R^{1A} 表示H， R^{2A} 表示H且 R^{3A} 表示羥基(C_1-C_4)烷基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基或3-羥基氧雜環丁-3-基。

22) 根據本發明之另一個主要實施例，如實施例1)至5)中之一者定義之式I化合物將使得 R^2 表示基團 M^B 。

23) 如實施例22)之式I化合物較佳將使得 R^{1B} 表示1,2-二羥基乙基、3-羥基氧雜環丁-3-基、3-羥基硫雜環丁-3-基、羥基(C_1-C_3)烷基、胺基(C_1-C_3)烷基、(二甲胺基)甲基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-(1,2-二羥基乙基)環丙-1-基、1-甲基-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-(羥基甲基)-2-甲基環丙基、1-胺基環丙基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1-氟-2-(羥基甲基)環丙基、2-氟-2-(羥基甲基)環丙基、1-(羥基甲基)環丁基、3-羥基甲基-氧雜環丁-3-基、1-(2-羥基乙醯基)吡啶-3-基、1-(2-胺基乙醯基)吡啶-3-基、1-甘胺醯基氮雜環丁-3-基、1-(2-胺基-2-甲基丙醯基)吡啶-3-基、3-(2-胺基乙醯胺基)環戊基、反-(順-3,4-二羥基)-環戊-1-基、3-羥基甲基雙環[1,1,1]戊-1-基、哌啶-4-基、1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基、4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基、5-胺基四氫-2H-哌喃-2-基、(1*s*,3*r*)-(1-羥基-3-(羥基甲基)環丁基)甲基或3-羥基氧雜環丁-3-基甲基。

24) 特定言之，如實施例23)之式I化合物將使得 R^{1B} 表示3-羥基氧雜環丁-3-基、3-羥基硫雜環丁-3-基、羥基(C_1-C_3)烷基、胺基(C_1-C_3)烷基或反-2-羥基甲基-環丙-1-基。

25) 如實施例22)之式I化合物更佳將使得 R^{1B} 表示3-羥基硫雜環丁-3-基、胺基(C_1-C_3)烷基、(二甲胺基)甲基、1-羥基甲基-環丙-1-基、

反-2-(1,2-二羥基乙基)環丙-1-基、1-甲基-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-(羥基甲基)-2-甲基環丙基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1-氟-2-(羥基甲基)環丙基、2-氟-2-(羥基甲基)環丙基、1-(羥基甲基)環丁基、3-羥基-氧雜環丁-3-基、3-羥基甲基-氧雜環丁-3-基、1-(2-羥基乙醯基)吡啶-3-基、1-(2-胺基乙醯基)吡啶-3-基、1-甘胺醯基氮雜環丁-3-基、反-(順-3,4-二羥基)-環戊-1-基、3-羥基甲基雙環[1,1,1]戊-1-基、1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基、5-胺基四氫-2H-哌喃-2-基或3-羥基氧雜環丁-3-基甲基。

26) 特定言之，如實施例25)之式I化合物將使得 R^{1B} 表示3-羥基硫雜環丁-3-基、胺基(C_1 - C_3)烷基或反-2-羥基甲基-環丙-1-基。

27) 如實施例22)之式I化合物將甚至更佳使得 R^{1B} 表示3-羥基硫雜環丁-3-基、2-胺基丙-2-基、(二甲胺基)甲基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-(1,2-二羥基乙基)環丙-1-基、1-甲基-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-(羥基甲基)-2-甲基環丙基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1-氟-2-(羥基甲基)環丙基、2-氟-2-(羥基甲基)環丙基、1-(2-胺基乙醯基)吡啶-3-基、1-甘胺醯基氮雜環丁-3-基、反-(順-3,4-二羥基)-環戊-1-基或3-羥基甲基雙環[1,1,1]戊-1-基。

28) 特定言之，如實施例27)之式I化合物將使得 R^{1B} 表示3-羥基硫雜環丁-3-基、2-胺基丙-2-基或反-2-羥基甲基-環丙-1-基。

29) 根據本發明之另一主要實施例，如實施例1)或3)中定義之式I化合物將使得 R^2 表示基團 M^C 。

30) 如實施例29)之式I化合物較佳將使得 R^{1C} 表示1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-(1,2-二羥基乙基)環丙-1-基、1-甲基-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-(羥基甲基)-2-甲基環丙基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1-氟-2-(羥基甲基)環丙基或2-氟-2-(羥基甲基)環丙基。

31) 特定言之，如實施例29)之式I化合物將使得 R^{1C} 表示反-2-羥

基甲基-環丙-1-基。

32) 根據本發明之另一主要實施例，如實施例1)或3)中定義之式I化合物將使得 R^2 表示基團 M^D 。

33) 根據本發明之另一主要實施例，如實施例1)或2)中定義之式I化合物將使得 R^2 表示 (C_3-C_4) 炔基氧基。

34) 如實施例33)之式I化合物較佳將使得 R^2 表示丁-2-炔-1-基氧基。

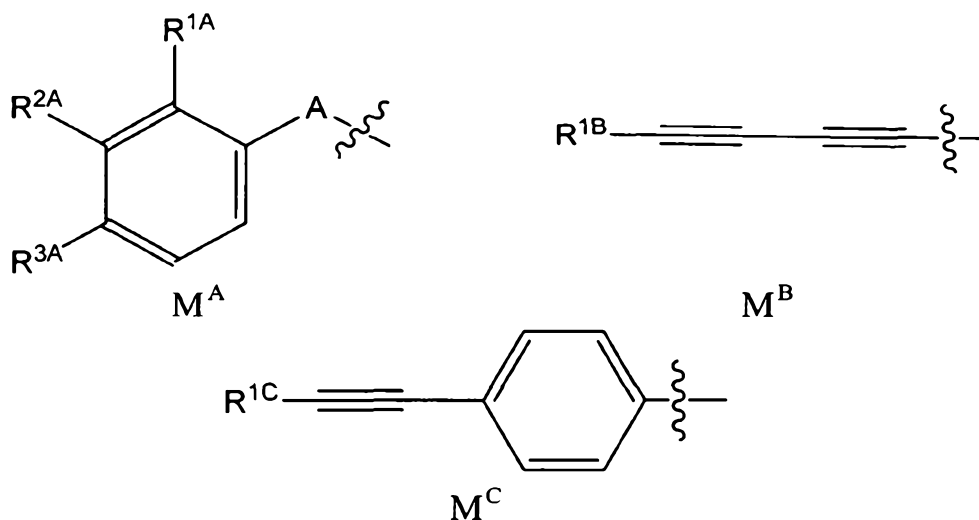
35) 根據本發明之一個主要變體，根據實施例1)至4)中之一者之式I化合物將使得 R^1 表示H且 R^3 表示H。

36) 根據本發明之另一主要變體，根據實施例1)至4)中之一者之式I化合物將使得 R^1 表示氟且 R^3 表示H。

37) 根據本發明之另一主要變體，根據實施例1)至4)中之一者之式I化合物將使得 R^1 表示H且 R^3 表示氟。

38) 在較佳實施例中，如實施例1)之式I化合物將使得：

- ❖ R^1 表示H或鹵素；
- ❖ R^2 表示基團M；
- ❖ R^3 表示H或鹵素；及
- ❖ M為下文呈現之基團 M^A 、 M^B 及 M^C 中之一者



其中A表示一鍵或C=C；

R^{1A} 表示H或鹵素；

R^{2A} 表示H或鹵素；

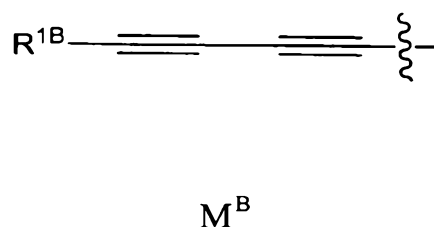
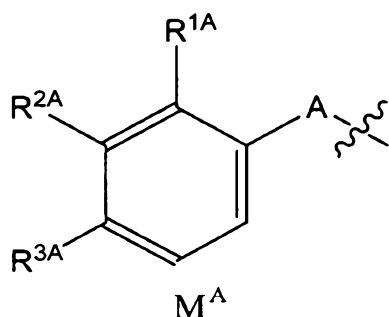
R^{3A} 表示(C₁-C₃)烷氧基、羥基(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)硫烷氧基、胺基、2-羥基乙醯胺基、羥基(C₁-C₄)烷基、1-胺基環丙基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1,2-二羥基乙基、3-羥基氧雜環丁-3-基、3-(羥基(C₁-C₃)烷基氧雜環丁-3-基、3-胺基氧雜環丁-3-基、嗎啉-4-基-(C₁-C₂)烷基或[1,2,3]三唑-2-基；

R^{1B} 表示1,2-二羥基乙基、3-羥基氧雜環丁-3-基、3-羥基硫雜環丁-3-基、羥基(C₁-C₃)烷基、胺基(C₁-C₃)烷基、(二甲胺基)甲基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-(1,2-二羥基乙基)環丙-1-基、1-甲基-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-(羥基甲基)-2-甲基環丙基、1-胺基環丙基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1-氟-2-(羥基甲基)環丙基、2-氟-2-(羥基甲基)環丙基、1-(羥基甲基)環丁基、3-羥基甲基-氧雜環丁-3-基、1-(2-羥基乙醯基)吡啶-3-基、1-(2-胺基乙醯基)吡啶-3-基、1-甘胺醯基氮雜環丁-3-基、1-(2-胺基-2-甲基丙醯基)吡啶-3-基、3-(2-胺基乙醯胺基)環戊基、反-(順-3,4-二羥基)-環戊-1-基、3-羥基甲基雙環[1,1,1]戊-1-基、哌啶-4-基、1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基、4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基、5-胺基四氫-2H-哌喃-2-基、(1*s*,3*r*)-(1-羥基-3-(羥基甲基)環丁基)甲基或3-羥基氧雜環丁-3-基甲基；及

R^{1C} 表示1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-(1,2-二羥基乙基)環丙-1-基、1-甲基-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-(羥基甲基)-2-甲基環丙基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1-氟-2-(羥基甲基)環丙基或2-氟-2-(羥基甲基)環丙基。

39) 特定言之，如實施例38)之式I化合物將為如實施例2)中定義之式I_P之化合物，其中：

- ❖ R^1 表示 H 或鹵素；
- ❖ R^2 表示基團 M；
- ❖ R^3 表示 H 或鹵素；及
- ❖ M 為以下呈現之基團 M^A 及 M^B 中之一者



其中 A 表示一鍵或 $C \equiv C$ ；

R^{1A} 表示 H 或鹵素；

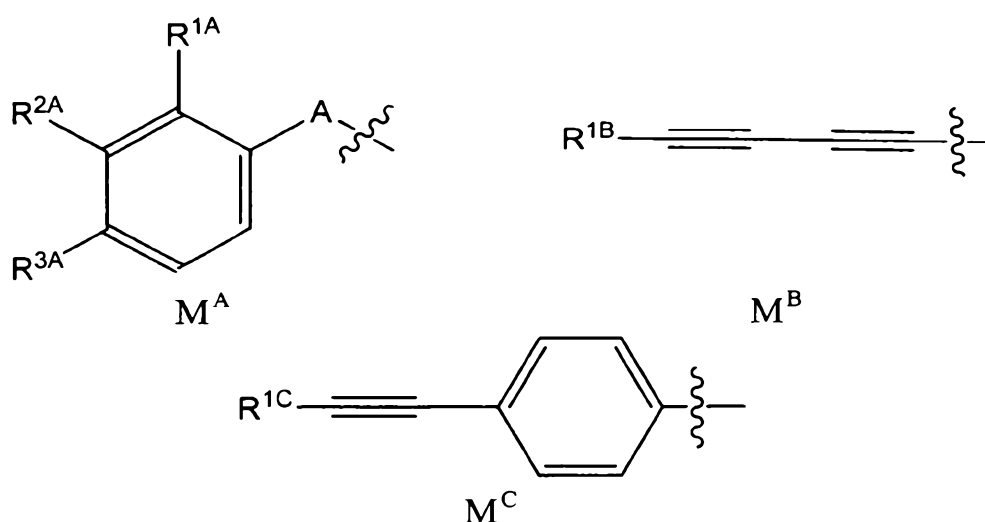
R^{2A} 表示 H 或鹵素；

R^{3A} 表示 (C_1-C_3) 烷氧基、羥基 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_3) 硫烷氧基、胺基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1,2-二羥基乙基、3-羥基氧雜環丁-3-基、3-(羥基 (C_1-C_3) 烷基) 氧雜環丁-3-基、3-胺基氧雜環丁-3-基、嗎啉-4-基- (C_1-C_2) 烷基或 [1,2,3] 三唑-2-基；及

R^{1B} 表示 3-羥基氧雜環丁-3-基、3-羥基硫雜環丁-3-基、羥基 (C_1-C_3) 烷基、胺基 (C_1-C_3) 烷基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基或 4-羥基四氫-2H-嘓喃-4-基。

40) 在更佳實施例中，如實施例 1) 之式 I 化合物將使得：

- ❖ R^1 表示 H 或氟；
- ❖ R^2 表示基團 M；
- ❖ R^3 表示 H 或氟；及
- ❖ M 為下文呈現之基團 M^A 、 M^B 及 M^C 中之一者



其中A表示C≡C；

R^{1A}表示H或氟；

R^{2A}表示H；

R^{3A}表示羟基(C₁-C₄)烷氧基、2-羟基乙酯氨基、羟基(C₁-C₄)烷基、1-胺基環丙基、1-羟基甲基-環丙-1-基、反-2-羟基甲基-環丙-1-基、1,2-二羟基乙基或3-羟基氧雜環丁-3-基；

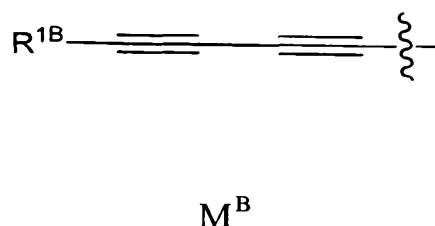
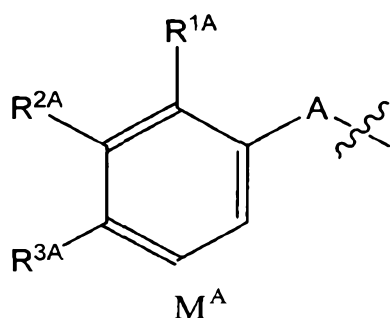
R^{1B}表示3-羟基氧雜環丁-3-基、3-羟基硫雜環丁-3-基、羟基(C₁-C₃)烷基、胺基(C₁-C₃)烷基、(二甲胺基)甲基、1-羟基甲基-環丙-1-基、反-2-(1,2-二羟基乙基)環丙-1-基、1-甲基-2-羟基甲基-環丙-1-基、2-(羟基甲基)-2-甲基環丙基、反-2-羟基甲基-環丙-1-基、1-氟-2-(羟基甲基)環丙基、2-氟-2-(羟基甲基)環丙基、1-(羟基甲基)環丁基、1-(2-羟基乙酯基)吡啶-3-基、1-(2-胺基乙酯基)吡啶-3-基、1-甘胺酯基氮雜環丁-3-基、反-(順-3,4-二羟基)-環戊-1-基、3-羟基甲基雙環[1,1,1]戊-1-基、1-(2-羟基乙酯基)哌啶-4-基、5-胺基四氫-2H-哌喃-2-基或3-羟基氧雜環丁-3-基甲基；及

R^{1C}表示1-羟基甲基-環丙-1-基、反-2-(1,2-二羟基乙基)環丙-1-基、1-甲基-2-羟基甲基-環丙-1-基、2-(羟基甲基)-2-甲基環丙基、反-2-羟基甲基-環丙-1-基、1-氟-2-(羟基甲基)環丙基或2-氟-2-(羟基甲基)

環丙基。

41) 特定言之，如實施例40)之式I化合物將為如實施例2)中定義之式I_P之化合物，其中：

- ❖ R¹表示H或氟；
- ❖ R²表示基團M；
- ❖ R³表示H或氟；及
- ❖ M為以下呈現之基團M^A及M^B中之一者



其中A表示C≡C；

R^{1A}表示H或氟；

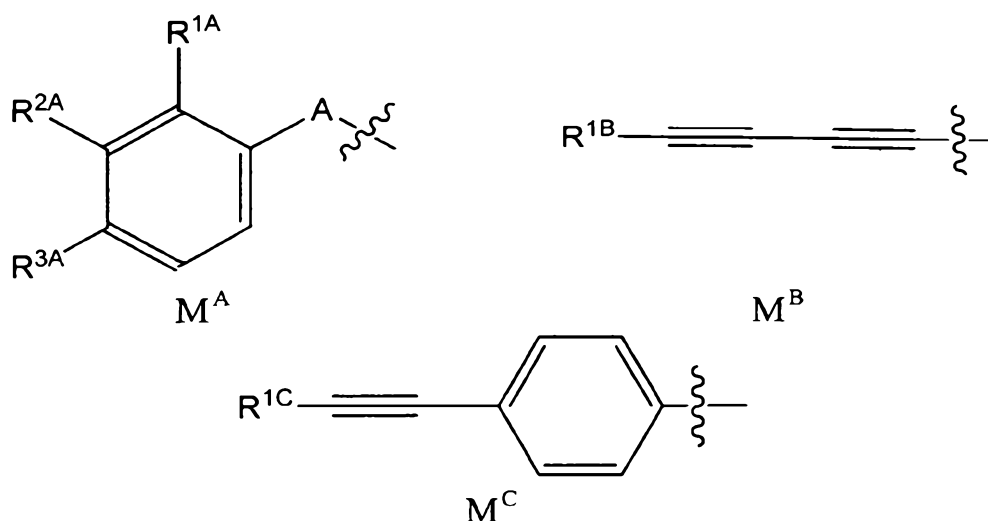
R^{2A}表示H；

R^{3A}表示羥基(C₁-C₄)烷氧基、羥基(C₁-C₄)烷基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1,2-二羥基乙基或3-羥基氧雜環丁-3-基；及

R^{1B}表示3-羥基氧雜環丁-3-基、3-羥基硫雜環丁-3-基、羥基(C₁-C₃)烷基、胺基(C₁-C₃)烷基或反-2-羥基甲基-環丙-1-基。

42) 在甚至更佳實施例中，如實施例1)之式I化合物將使得：

- ❖ R¹表示H或氟；
- ❖ R²表示基團M；
- ❖ R³表示H；及
- ❖ M為下文呈現之基團M^A、M^B及M^C中之一者



其中A表示 $C\equiv C$ ；

R^{1A} 表示H；

R^{2A} 表示H；

R^{3A} 表示羥基(C_1 - C_4)烷基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1,2-二羥基乙基或3-羥基氧雜環丁-3-基(尤其1-羥基乙基、2-羥基乙基、2-羥基丙-2-基、1,2-二羥基乙基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基或3-羥基氧雜環丁-3-基)；

R^{1B} 表示3-羥基硫雜環丁-3-基、胺基(C_1 - C_3)烷基、(二甲胺基)甲基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-(1,2-二羥基乙基)環丙-1-基、1-甲基-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-(羥基甲基)-2-甲基環丙基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1-氟-2-(羥基甲基)環丙基、2-氟-2-(羥基甲基)環丙基、1-(2-胺基乙醯基)吡啶-3-基、1-甘胺醯基氮雜環丁-3-基、反-(順-3,4-二羥基)-環戊-1-基或3-羥基甲基雙環[1,1,1]戊-1-基；及

R^{1C} 表示反-2-羥基甲基-環丙-1-基。

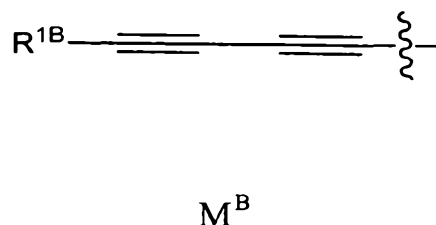
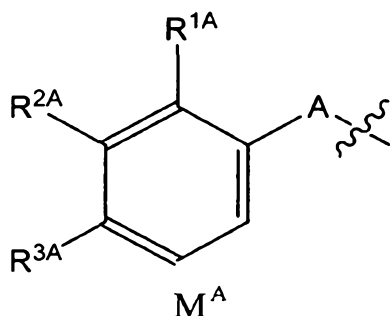
43) 特定言之，如實施例42)之式I化合物將為如實施例2)中定義之式I_p之化合物，其中：

❖ R^1 表示H或氟；

❖ R^2 表示基團M；

❖ R^3 表示H；及

❖ M為以下呈現之基團 M^A 及 M^B 中之一者



其中A表示 $C\equiv C$ ；

R^{1A} 表示H；

R^{2A} 表示H；

R^{3A} 表示羥基(C_1 - C_4)烷基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基或3-羥基氧雜環丁-3-基；及

R^{1B} 表示3-羥基硫雜環丁-3-基、胺基(C_1 - C_3)烷基或反-2-羥基甲基-環丙-1-基。

44) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至43)中之一者中定義之式I化合物以及同位素標記，尤其 ^2H (氘)標記之如實施例1)至43)中之一者中定義之式I化合物，該等化合物除了一或多個原子各自由具有相同原子數但原子質量與在自然界中通常發現的原子質量不同的原子置換以外，與如實施例1)至43)中之一者中定義之式I化合物相同。同位素標記，尤其 ^2H (氘)標記之式I化合物及其鹽(特定言之，醫藥學上可接受之鹽)因此屬於本發明之範疇內。由較重的同位素 ^2H (氘)進行氫之取代可產生較大的代謝穩定性，引起例如活體內半衰期延長、劑量需求降低或安全概況改良。在本發明之一個變體中，式I化合物未經同位素標記，或其僅由一或多個氘原子標記。可與下文所描述之方法類似，但使用適合的反應劑或起始材料之適合的同位素變體來製備同位素標記之式I化合物。

45) 尤其較佳為如實施例1)或2)中定義之以下式I化合物：

-(*R*)-4-[5-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-4-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-4-[6-氟-5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-4-[4-氟-5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-4-[6-氟-5-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-4-[4-氟-5-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-[5-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-丁醯胺；

-(*R*)-4-[5-(2-氟-4-甲基硫基-苯基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-4-{5-[4-(3-胺基-氧雜環丁-3-基)-苯基乙炔基]-吡啶-2-基}-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-4-[5-(4-二甲基胺基-苯基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-[5-(4-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((3-羥基硫雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基))-2*H*₅

吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-(4-氟-5-((4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((4-羥基四氫-2*H*-吡喃-4-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((4-(1-(羥基甲基)環丙基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-[5-((*E*)-苯乙烯基)-吡啶-2-基]-丁醯胺；

-(*R*)-4-{4-氟-5-[4-((1*S**,2*S**)-2-羥基甲基-環丙基)-丁-1,3-二炔基]-吡啶-2-基}-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-4-[5-(4-胺基-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-{5-[4-(3-羥基-氧雜環丁-3-基)-苯基乙炔基]-吡啶-2-基}-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((4-(羥基甲基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-[5-(3-氟-4-羥基甲基-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-4-[4-氟-5-(4-羥基甲基-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-4-(5-(5-胺基-5-甲基己-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-{5-[4-(2-羥基-乙基)-苯基乙炔基]-吡啶-2-基}-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(2*R*)-4-{5-[4-((*R*)-1,2-二羥基-乙基)-苯基乙炔基]-吡啶-2-基}-*N*-

羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((3-羥基氧雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-{4-氟-5-[4-(3-羥基-氧雜環丁-3-基)-苯基乙炔基]-吡啶-2-基}-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-4-{5-[4-(3-二甲基胺基-氧雜環丁-3-基)-苯基乙炔基]-吡啶-2-基}-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-4-{6-氟-5-[4-(3-羥基-氧雜環丁-3-基)-丁-1,3-二炔基]-吡啶-2-基}-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-[5-(5-羥基-5-甲基-己-1,3-二炔基)-吡啶-2-基]-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((4-((*R*)-1-羥基乙基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((4-((*S*)-1-羥基乙基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-[5-(2-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-(((1*S*,2*S*)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-(((1*R*,2*R*)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-{4-氟-5-[4-(3-羥基-氧雜環丁-3-基)-丁-1,3-二炔基]-吡啶-2-基}-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-4-[5-(2-氟-4-羥基甲基-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲

基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-4-(6-氟-5-((4-(3-羥基氧雜環丁-3-基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((4-((1*R*,2*R*)-2-(羥基甲基)環丙基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((4-((1*S*,2*S*)-2-(羥基甲基)環丙基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((4-(3-(羥基甲基)氧雜環丁-3-基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((4-(2-羥基乙氧基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

以及其鹽(特定言之，醫藥學上可接受之鹽)。

46) 進一步較佳為如實施例1)或2)中定義之以下式I化合物：

-(*R*)-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-{5-[4-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-苯基]-吡啶-2-基}-丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-{5-[4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基}-丁醯胺；

-(*R*)-4-{5-[2-氟-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基}-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-4-(5-丁-2-炔基氧基-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-(5-苯乙基-吡啶-2-基)-丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-[5-(4-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-丁醯胺；

-(*R*)-4-(5-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-

(甲基磺醯基)丁醯胺；

以及其鹽(特定言之，醫藥學上可接受之鹽)。

47) 亦尤其較佳為如實施例1)中定義之以下式I化合物：

-(R)-4-(5-((3-氟-4-(2-羥基乙醯胺基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-4-(5-((*R*)-5,6-二羥基-5-甲基己-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((4-(2-羥基乙醯胺基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-(5-((3-胺基氧雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-(4-(2-羥基乙醯胺基)苯基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-(5-(2-氟-4-(2-羥基乙氧基)苯基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-(5-((4-((*S*)-1,2-二羥基乙基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-(6-氟-5-(((1*S*,2*S*)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-(4-氟-5-(((1*S*,2*S*)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-(5-((*S*)-5,6-二羥基己-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((1-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡

唑-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((3-(羥基甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡唑-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-(5-(4-((*R*)-2,3-二羥基丙氧基)-2-氟苯基)-2*H*-吡唑-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(5-(嘧啶-5-基乙炔基)-2*H*-吡唑-2-基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-(4-(((1*S**,2*S**)-2-(羥基甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-2*H*-吡唑-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-(5-(((2*S**,5*S**)-5-胺基四氫-2*H*-吡喃-2-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡唑-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-磷酸二氫(1-(4-((2-(4-(羥基胺基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基丁基)-2*H*-吡唑-5-基)乙炔基)苯基)環丙基)甲酯；

-二甲基甘胺酸(*R*)-(1-(4-((2-(4-(羥基胺基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基丁基)-2*H*-吡唑-5-基)乙炔基)苯基)環丙基)甲酯；

-(*R*)-4-(5-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3,4-二羥基環戊基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡唑-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-(5-((1-胺基環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡唑-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-(5-((1*S*,3*R*)-1-羥基-3-(羥基甲基)環丁基)戊-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡唑-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-(((1*R*,2*R*)-2-(羥基甲基)-1-甲基環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡唑-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((3-(羥基甲基)氧雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡唑-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-(((1*R*,2*S*)-2-(羥基甲基)-2-甲基環丙基)丁-1,3-二

炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-(5-((3-(2-胺基乙醯胺基)環戊基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-(5-(((1*R*,2*R*)-2-((*S*)-1,2-二羥基乙基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-(5-(((1*R*,2*R*)-2-(胺基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((1-(羥基甲基)環丁基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-(5-(((1*R*,2*R*)-1-氟-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-(5-(5-(二甲基胺基)戊-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(5-(哌啶-4-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)丁醯胺；

-(*R*)-4-(5-(((1*R*,2*R*)-2-氟-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-(5-((4-(1-胺基環丙基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-(5-(3-羥基氧雜環丁-3-基)戊-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((1-(2-羥基乙醯基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-(5-(6-胺基-6-甲基庚-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基

-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-(5-((1-甘胺醯基哌啶-4-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-(5-((1-甘胺醯基氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(*R*)-4-(5-((1-(2-氨基-2-甲基丙醯基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

以及其鹽(特定言之，醫藥學上可接受之鹽)。

48) 本發明亦係關於如實施例1)中定義之式I化合物，其係選自由以下組成之群：實施例45)中列舉之化合物、實施例46)中列舉之化合物及實施例47)中列舉之化合物。特定言之，其亦係關於選自由以下組成之群之式I化合物的群：實施例45)中列舉之化合物、實施例46)中列舉之化合物及實施例47)中列舉之化合物，該等化合物之群進一步對應於實施例2)至43)中之一者，以及該等化合物之鹽(特定言之，醫藥學上可接受之鹽)。本發明亦係關於選自由以下組成之群之任何個別式I化合物：實施例45)中列舉之化合物、實施例46)中列舉之化合物及實施例47)中列舉之化合物，及該等個別化合物之鹽(特定言之，醫藥學上可接受之鹽)。

根據本發明，亦即根據以上實施例1)至48)中之一者之式I化合物，呈現抗菌活性，尤其針對革蘭氏陰性生物體且因此適於治療哺乳動物，尤其人類中之細菌感染。該等化合物亦可用於獸醫學應用，諸如治療家畜及伴侶動物中之感染。其可進一步構成用於保持無機及有機材料之物質，特定言之，所有類型之有機材料，例如聚合物、潤滑劑、塗料、纖維、皮革、紙及木材。

其因此可用於治療或預防由發酵性或非發酵性革蘭氏陰性細菌引起之感染性病徵，尤其由敏感性及多藥物抗性革蘭氏陰性細菌引起

之病症。該等革蘭氏陰性細菌之實例包括不動桿菌屬(*Acinetobacter spp.*)，諸如鮑氏不動桿菌或溶血不動桿菌(*Acinetobacter haemolyticus*)；伴放線放線桿菌(*Actinobacillus actinomycetemcomitans*)；無色桿菌屬(*Achromobacter spp.*)，諸如木糖氧化無色桿菌(*Achromobacter xylosoxidans*)或糞產無色桿菌(*Achromobacter faecalis*)；氣單胞菌屬(*Aeromonas spp.*)，諸如伴放線氣單胞菌(*Aeromonas hydrophila*)；擬桿菌屬(*Bacteroides spp.*)，諸如脆弱擬桿菌(*Bacteroides fragilis*)、塞氏擬桿菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、吉氏擬桿菌(*Bacteroides distasonis*)、卵形擬桿菌(*Bacteroides ovatus*)或普通擬桿菌(*Bacteroides vulgatus*)；亨氏巴東桿菌(*Bartonella henselae*)；鮑特氏菌屬(*Bordetella spp.*)，諸如百日咳鮑特氏菌(*Bordetella pertussis*)；疏螺旋體屬(*Borrelia spp.*)，諸如伯氏疏螺旋體(*Borrelia burgdorferi*)；布魯桿菌屬(*Brucella spp.*)，諸如馬爾他布魯氏桿菌(*Brucella melitensis*)；伯克霍爾德氏菌屬(*Burkholderia spp.*)，諸如洋蔥伯克霍爾德氏菌(*Burkholderia cepacia*)、類鼻疽伯克霍爾德氏菌(*Burkholderia pseudomallei*)或鼻疽伯克霍爾德氏菌(*Burkholderia mallei*)；彎曲桿菌屬(*Campylobacter spp.*)，諸如空腸彎曲桿菌(*Campylobacter jejuni*)、胚胎彎曲桿菌(*Campylobacter fetus*)或大腸彎曲桿菌(*Campylobacter coli*)；西地西菌屬(*Cedecea*)；衣原體屬(*Chlamydia spp.*)，諸如肺炎衣原體(*Chlamydia pneumoniae*)、沙眼衣原體(*Chlamydia trachomatis*)；檸檬酸桿菌屬(*Citrobacter spp.*)，諸如差異檸檬酸桿菌(*Citrobacter diversus*) (克氏(*koseri*))或弗氏檸檬酸桿菌(*Citrobacter freundii*)；貝氏克柯斯體(*Coxiella burnetii*)；愛德華氏菌屬(*Edwardsiella spp.*)，諸如遲緩愛德華菌(*Edwardsiella tarda*)；埃立克次體(*Ehrlichia chaffeensis*)；侵蝕艾肯菌(*Eikenella corrodens*)；腸桿菌屬(*Enterobacter spp.*)，諸如陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*)、產

氣腸桿菌 (*Enterobacter aerogenes*)、成團腸桿 (*Enterobacter agglomerans*)、大腸桿菌 (*Escherichia coli*)；土拉熱弗朗西斯氏菌 (*Francisella tularensis*)；梭桿菌屬 (*Fusobacterium spp.*)；嗜血桿菌屬 (*Haemophilus spp.*)，諸如流感嗜血桿菌 (*Haemophilus influenzae*) (陽性及陰性 β -內醯胺酶)或杜克雷嗜血桿菌 (*Haemophilus ducreyi*)；幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*)；金氏金菌 (*Kingella kingae*)；克雷伯氏菌屬 (*Klebsiella spp.*)，諸如產酸克雷伯氏菌 (*Klebsiella oxytoca*)、肺炎克雷伯氏桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)，包括編碼超廣譜 β -內醯胺酶 (下文中稱為「ESBL」)、碳青黴烯酶 (KPC)、慕尼黑頭孢噻肟酶 (cefotaximase-Munich；CTX-M)、金屬- β -內醯胺酶及AmpC型 β -內醯胺酶之克雷伯氏桿菌，該等酶賦予針對當前可用的頭孢菌素、頭黴素 (cephamycin)、碳青黴烯 (carbapenem)、 β -內醯胺及 β -內醯胺/ β -內醯胺酶抑制劑組合之抗性；鼻硬結克雷伯氏菌 (*Klebsiella rhinoscleromatis*)或臭鼻克雷伯氏菌 (*Klebsiella ozaenae*)；嗜肺性退伍軍人桿菌 (*Legionella pneumophila*)；溶血性曼氏桿菌 (*Mannheimia haemolyticus*)；卡他莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*) (陽性及陰性 β -內醯胺酶)；摩氏摩根菌 (*Morganella morganii*)；奈瑟氏菌屬 (*Neisseria spp.*)，諸如淋病奈瑟氏菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)或奈瑟氏腦膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)；巴斯德菌屬 (*Pasteurella spp.*)，諸如多殺巴斯德菌 (*Pasteurella multocida*)；類志賀鄰單胞菌 (*Plesiomonas shigelloides*)；卟啉單胞菌屬 (*Porphyromonas spp.*)，諸如不解糖卟啉單胞菌 (*Porphyromonas asaccharolytica*)；普氏菌屬 (*Prevotella spp.*)，諸如人體普氏菌 (*Prevotella corporis*)、中間體普氏菌 (*Prevotella intermedia*)或牙髓普氏菌 (*Prevotella endodontalis*)；變形桿菌屬 (*Proteus spp.*)，諸如奇異變形桿菌 (*Proteus mirabilis*)、普通變形桿菌 (*Proteus vulgaris*)、彭氏變形桿菌 (*Proteus penneri*)或產黏變形桿菌

(*Proteus myxofaciens*)；不解糖卟啉單胞菌；類志賀毗鄰單胞菌(*Plesiomonas shigelloides*)；普羅威登斯菌屬(*Providencia spp.*)，諸如斯氏普羅威登斯菌(*Providencia stuartii*)、雷氏普羅威登斯菌(*Providencia rettgeri*)或產鹼普羅威登斯菌(*Providencia alcalifaciens*)；假單胞菌屬(*Pseudomonas spp.*)，諸如綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)(包括抗頭孢他啶(ceftazidime-)、頭孢匹羅(cefpirome-)及頭孢吡肟(cefepime-)性綠膿桿菌(*P. aeruginosa*)；抗卡巴盤尼姆(carbapenem)性綠膿桿菌或抗喹諾酮(quinolone)性綠膿桿菌)或螢光假單胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)；普氏立克次體(*Rickettsia prowazekii*)；沙門氏菌屬(*Salmonella spp.*)，諸如傷寒沙門氏菌(*Salmonella typhi*)或副傷寒沙門氏菌(*Salmonella paratyphi*)；黏質沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)；志賀桿菌屬(*Shigella spp.*)，諸如福氏志賀桿菌(*Shigella flexneri*)、鮑氏志賀桿菌(*Shigella boydii*)、索氏志賀桿菌(*Shigella sonnei*)或痢疾志賀桿菌(*Shigella dysenteriae*)；念珠狀鏈桿菌(*Streptobacillus moniliformis*)；嗜麥芽窄食單胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)；密螺旋體屬(*Treponema spp.*)；弧菌屬(*Vibrio spp.*)，諸如霍亂弧菌(*Vibrio cholerae*)、副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)、創傷弧菌(*Vibrio vulnificus*)、溶藻弧菌(*Vibrio alginolyticus*)；耶爾森菌屬(*Yersinia spp.*)，諸如結腸炎耶爾森菌(*Yersinia enterocolitica*)、鼠疫耶爾森菌(*Yersinia pestis*)或假結核病耶爾森菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)。

因此本發明之式I化合物適用於治療由發酵性或非發酵性革蘭氏陰性細菌引起之多種感染，尤其諸如以下之感染：病院肺炎(與由嗜肺性退伍軍人桿菌、流感嗜血桿菌或肺炎衣原體引起之感染有關)；尿路感染；全身感染(菌血症及敗血症)；皮膚及軟組織感染(包括燒傷患者)；手術感染；腹內感染；肺部感染(包括囊腫性纖維化患者中之

肺部感染)；幽門螺旋桿菌(及相關胃部併發症之緩解，諸如消化性潰瘍疾病、胃癌發生等)；心內膜炎；糖尿病性腳部感染；骨髓炎；與由流感嗜血桿菌或卡他莫拉菌引起之感染有關的中耳炎、竇炎、支氣管炎、扁桃腺炎及乳突炎；與由或溶血放線桿菌引起之感染相關的咽炎、風濕熱及絲球體腎炎；與由特氏衣原體 (*Chlamydia trachomatis*)、杜克雷嗜血桿菌、梅毒螺旋體、解脲支原體 (*Ureaplasma urealyticum*)或奈瑟氏淋球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)引起之感染相關的性傳播疾病；與由柔氏螺旋體菌引起之感染相關的全身發熱性症候群；與由伯氏疏螺旋體引起之感染相關的萊姆病；與由沙眼衣原體、淋病奈瑟氏菌或流感嗜血桿菌(*H. influenzae*)引起之感染相關的結膜炎、角膜炎及淚囊炎；與由空腸彎曲桿菌引起之感染相關的胃腸炎；與由百日咳鮑特氏菌引起之感染相關的持續性咳嗽及與由擬桿菌屬引起之感染相關的氣性壞疽。可根據本發明之方法治療或預防之其他細菌感染及與該等感染相關之病症在J. P. Sanford等人，「*The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*」，第26版(Antimicrobial Therapy, Inc., 1996)中提及。

先前所列感染及病原體僅解釋為實例且決不作為限制。

因此，本發明之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於製備藥劑，且適用於預防或治療細菌感染，特定言之，用於預防或治療由革蘭氏陰性細菌，尤其由多藥物抗性革蘭氏陰性細菌引起之細菌感染。

因此，本發明之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽可尤其用於製備藥劑，且適用於預防或治療由選自由以下組成之群的革蘭氏陰性細菌引起之細菌感染：鮑氏不動桿菌、伯克霍爾德氏菌屬(例如洋蔥伯克霍爾德氏菌)、檸檬酸桿菌屬、產氣腸桿菌、陰溝腸桿菌大腸桿菌、產酸克雷伯氏菌、肺炎克雷伯氏桿菌、黏質沙雷氏菌、嗜麥芽窄

食單胞菌及綠膿桿菌(尤其用於預防或治療由鮑氏不動桿菌細菌、大腸桿菌細菌、肺炎克雷伯氏桿菌細菌或綠膿桿菌細菌引起之細菌感染，且特定言之，用於預防或治療由抗喹諾酮性鮑氏不動桿菌細菌或抗喹諾酮性肺炎克雷伯氏桿菌細菌介導之細菌感染)。

本發明之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽可更尤其用於製備藥劑，且適用於預防或治療由選自由以下組成之群的革蘭氏陰性細菌引起的細菌感染：檸檬酸桿菌屬、產氣腸桿菌、陰溝腸桿菌大腸桿菌、產酸克雷伯氏菌、肺炎克雷伯氏桿菌、黏質沙雷氏菌、嗜麥芽窄食單胞菌及綠膿桿菌細菌(尤其由選自由以下組成之群的革蘭氏陰性細菌引起的細菌感染：肺炎克雷伯氏桿菌及綠膿桿菌細菌，且特定言之，由綠膿桿菌細菌引起之細菌感染)。

因此，本發明之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於製備藥劑，且適用於預防或治療選自以下之細菌感染：尿路感染、全身感染(諸如菌血症及敗血症)、皮膚及軟組織感染(包括燒傷患者)、手術感染；腹內感染及肺部感染(包括囊腫性纖維化患者中之感染)。

本發明之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽可更尤其用於製備藥劑，且適用於預防或治療選自以下之細菌感染：尿路感染、腹內感染及肺部感染(包括囊腫性纖維化患者中之感染)，且特定言之，用於預防或治療選自以下之細菌感染：尿路感染及腹內感染。

此外，本發明之式I化合物呈現內源性抗菌特性且具有改良革蘭氏陰性細菌之外細胞膜對其他抗菌藥劑之滲透性的能力。其與另一種抗菌藥劑組合使用可提供一些其他優點，諸如由於所用劑量較低或治療時間較短而使藥物副作用降低、較快地治癒感染從而縮短住院時間、增加所控制的病原體範圍及降低對抗生素之抗性發展的發生率。與本發明之式I化合物組合使用之抗菌劑將選自由以下組成之群：青黴素抗生素(諸如安比西林(ampicillin)、哌拉西林(piperacillin)、青黴

素G、阿莫西林(amoxicillin)或替卡西林(ticarcillin)、頭孢菌素抗生素(諸如頭孢曲松(ceftriaxone)、頭孢他啶(cefatazidime)、頭孢吡肟(cefepime)、頭孢噻肟(cefotaxime)、卡巴盤尼姆(carbapenem)抗生素(諸如亞胺培南(imipenem)或美羅培南(meropenem))、單醯胺菌素抗生素(諸如安曲南(aztreonam))、氟喹諾酮抗生素(諸如環丙沙星(ciprofloxacin)、莫西沙星(moxifloxacin)或左氧氟沙星(levofloxacin))、巨環內酯抗生素(諸如紅黴素(erythromycin)或阿奇黴素(azithromycin))、胺基糖苷抗生素(諸如阿米卡星(amikacin)、健大黴素(gentamycin)或托普黴素(tobramycin))、糖肽抗生素(諸如萬古黴素(vancomycin)或替考拉寧(teicoplanin))、四環素抗生素(諸如四環素、土黴素(oxytetracycline)、多西環素(doxycycline)、二甲胺四環素或泰格環黴素(tigecycline))及利奈唑胺(linezolid)、克林達黴素(clindamycin)、特拉萬星(telavancin)、達托黴素(daptomycin)、新生黴素(novobiocin)、立複黴素(rifampicin)及多黏菌素(polymyxin)。與本發明之式I化合物組合使用之抗菌劑較佳將選自由以下組成之群：萬古黴素、泰格環黴素及立複黴素。

因此，本發明之一個態樣係關於根據實施例1)至48)中之一者之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以預防或治療細菌感染(特定言之，先前提及之由革蘭氏陰性細菌，尤其由多藥物抗性革蘭氏陰性細菌引起之感染中之一種)的藥劑。本發明之另一態樣係關於根據實施例1)至48)中之一者之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於預防或治療細菌感染(特定言之，用於預防或治療先前提到之由革蘭氏陰性細菌，尤其由多藥物抗性革蘭氏陰性細菌引起之感染中之一種)。本發明之又一個態樣係關於根據實施例1)至48)中之一者之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥劑。本發明之又一態樣係關於醫藥組合物，其含有作為活性成分之根

據實施例1)至48)中之一者之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種治療上惰性賦形劑。

與在人類中相同，亦可使用式I化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)治療其他物種(例如豬、反芻動物、馬、狗、貓及家禽)中之細菌感染。

本發明亦係關於式I、 I_P 、 I_{CE} 或 I_{CEP} 之化合物之藥理學上可接受之鹽以及組合物及調配物。

適當且有利時，在本文中對式I、 I_P 、 I_{CE} 或 I_{CEP} 之化合物之任何參考應理解為亦提及該等化合物之鹽(且尤其醫藥學上可接受之鹽)。

本發明之醫藥組合物含有作為活性劑之至少一種式I化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)及視情況選用之載劑及/或稀釋劑及/或佐劑，且亦可含有其他已知抗生素。

式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用作藥劑，例如呈用於經腸或非經腸投藥之醫藥組合物形式。

可以任何熟習此項技術者所熟悉之方式(參見例如Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第21版(2005), 第5部分, 「Pharmaceutical Manufacturing」[由Lippincott Williams & Wilkins出版])，藉由將所述式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽(視情況與其他有治療價值的物質組合)與適合之無毒、惰性、治療上相容的固體或液體載劑材料及(視需要)常用醫藥佐劑一起製成蓋倫投藥劑型(galenical administration form)來實現醫藥組合物之製備。

本發明之另一態樣係關於預防或治療患者中革蘭氏陰性細菌感染的方法，其包含投與該患者醫藥活性量之如實施例1)至48)中之一者之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。因此，本發明提供預防或治療患者中由革蘭氏陰性細菌引起之細菌感染的方法(尤其用於預防或治療由鮑氏不動桿菌細菌、大腸桿菌細菌、肺炎克雷伯氏桿菌細菌

或綠膿桿菌細菌引起之細菌感染，且特定言之，用於預防或治療由抗喹諾酮性鮑氏不動桿菌抗喹諾酮性細菌或肺炎克雷伯氏桿菌抗喹諾酮性細菌引起之細菌感染)，其包含投與該患者醫藥活性量之如實施例1)至48)中之一者之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

此外，本發明之式I化合物亦可用於清潔目的，例如自手術儀器、導管及人工植人物移除病原性微生物及細菌或使房間或區域無菌。出於該等目的，式I化合物可包含於溶液或噴霧調配物中。

因此，本發明係關於如實施例1)中定義之式I化合物，或考慮其各別依附性而由實施例2)至48)中的任一者之特徵進一步限制，及其醫藥學上可接受之鹽。其亦係關於該等化合物作為藥劑之用途，尤其用於預防或治療細菌感染，特定言之，用於預防或治療由革蘭氏陰性細菌引起之細菌感染(尤其用於預防或治療由鮑氏不動桿菌細菌、大腸桿菌細菌、肺炎克雷伯氏桿菌細菌或綠膿桿菌細菌引起之細菌感染，且特定言之，用於預防或治療由抗喹諾酮性鮑氏不動桿菌抗喹諾酮性細菌或肺炎克雷伯氏桿菌抗喹諾酮性細菌引起之細菌感染)。

因此，以下相關如實施例1)之式I化合物的實施例為可能的及希望的，且在此特定地以個別化形式揭示：

1、2+1、3+1、4+3+1、5+1、5+2+1、5+3+1、5+4+3+1、6+1、6+2+1、6+3+1、6+4+3+1、6+5+1、6+5+2+1、6+5+3+1、6+5+4+3+1、7+6+1、7+6+2+1、7+6+3+1、7+6+4+3+1、7+6+5+1、7+6+5+2+1、7+6+5+3+1、7+6+5+4+3+1、8+7+6+1、8+7+6+2+1、8+7+6+3+1、8+7+6+4+3+1、8+7+6+5+1、8+7+6+5+2+1、8+7+6+5+3+1、8+7+6+5+4+3+1、9+8+7+6+1、9+8+7+6+2+1、9+8+7+6+3+1、9+8+7+6+4+3+1、9+8+7+6+5+1、9+8+7+6+5+2+1、9+8+7+6+5+3+1、9+8+7+6+5+4+3+1、10+7+6+1、10+7+6+2+1、10+7+6+3+1、10+7+6+4+3+1、10+7+6+5+1、10+7+6+5+2+1、

10+7+6+5+3+1、10+7+6+5+4+3+1、11+10+7+6+1、11+10+7+6+2+1、
 11+10+7+6+3+1、11+10+7+6+4+3+1、11+10+7+6+5+1、
 11+10+7+6+5+2+1、11+10+7+6+5+3+1、11+10+7+6+5+4+3+1、
 12+6+1、12+6+2+1、12+6+3+1、12+6+4+3+1、12+6+5+1、
 12+6+5+2+1、12+6+5+3+1、12+6+5+4+3+1、13+12+6+1、
 13+12+6+2+1、13+12+6+3+1、13+12+6+4+3+1、13+12+6+5+1、
 13+12+6+5+2+1、13+12+6+5+3+1、13+12+6+5+4+3+1、14+12+6+1、
 14+12+6+2+1、14+12+6+3+1、14+12+6+4+3+1、14+12+6+5+1、
 14+12+6+5+2+1、14+12+6+5+3+1、14+12+6+5+4+3+1、15+6+1、
 15+6+2+1、15+6+3+1、15+6+4+3+1、15+6+5+1、15+6+5+2+1、
 15+6+5+3+1、15+6+5+4+3+1、16+15+6+1、16+15+6+2+1、
 16+15+6+3+1、16+15+6+4+3+1、16+15+6+5+1、16+15+6+5+2+1、
 16+15+6+5+3+1、16+15+6+5+4+3+1、17+16+15+6+1、
 17+16+15+6+2+1、17+16+15+6+3+1、17+16+15+6+4+3+1、
 17+16+15+6+5+1、17+16+15+6+5+2+1、17+16+15+6+5+3+1、
 17+16+15+6+5+4+3+1、18+15+6+1、18+15+6+2+1、18+15+6+3+1、
 18+15+6+4+3+1、18+15+6+5+1、18+15+6+5+2+1、18+15+6+5+3+1、
 18+15+6+5+4+3+1、19+18+15+6+1、19+18+15+6+2+1、
 19+18+15+6+3+1、19+18+15+6+4+3+1、19+18+15+6+5+1、
 19+18+15+6+5+2+1、19+18+15+6+5+3+1、19+18+15+6+5+4+3+1、
 20+15+6+1、20+15+6+2+1、20+15+6+3+1、20+15+6+4+3+1、
 20+15+6+5+1、20+15+6+5+2+1、20+15+6+5+3+1、
 20+15+6+5+4+3+1、21+20+15+6+1、21+20+15+6+2+1、
 21+20+15+6+3+1、21+20+15+6+4+3+1、21+20+15+6+5+1、
 21+20+15+6+5+2+1、21+20+15+6+5+3+1、21+20+15+6+5+4+3+1、
 22+1、22+2+1、22+3+1、22+4+3+1、22+5+1、22+5+2+1、5

22+5+3+1 、 22+5+4+3+1 、 23+22+1 、 23+22+2+1 、 23+22+3+1 、
 23+22+4+3+1 、 23+22+5+1 、 23+22+5+2+1 、 23+22+5+3+1 、
 23+22+5+4+3+1 、 24+23+22+1 、 24+23+22+2+1 、 24+23+22+3+1 、
 24+23+22+4+3+1 、 24+23+22+5+1 、 24+23+22+5+2+1 、
 24+23+22+5+3+1 、 24+23+22+5+4+3+1 、 25+22+1 、 25+22+2+1 、
 25+22+3+1 、 25+22+4+3+1 、 25+22+5+1 、 25+22+5+2+1 、
 25+22+5+3+1 、 25+22+5+4+3+1 、 26+25+22+1 、 26+25+22+2+1 、
 26+25+22+3+1 、 26+25+22+4+3+1 、 26+25+22+5+1 、
 26+25+22+5+2+1 、 26+25+22+5+3+1 、 26+25+22+5+4+3+1 、
 27+22+1 、 27+22+2+1 、 27+22+3+1 、 27+22+4+3+1 、 27+22+5+1 、
 27+22+5+2+1 、 27+22+5+3+1 、 27+22+5+4+3+1 、 28+27+22+1 、
 28+27+22+2+1 、 28+27+22+3+1 、 28+27+22+4+3+1 、 28+27+22+5+1 、
 28+27+22+5+2+1 、 28+27+22+5+3+1 、 28+27+22+5+4+3+1 、 29+1 、
 29+3+1 、 30+29+1 、 30+29+3+1 、 31+29+1 、 31+29+3+1 、 32+1 、
 32+3+1 、 33+1 、 33+2+1 、 34+33+1 、 34+33+2+1 、 35+1 、 35+2+1 、
 35+3+1 、 35+4+3+1 、 36+1 、 36+2+1 、 36+3+1 、 36+4+3+1 、 37+1 、
 37+2+1 、 37+3+1 、 37+4+3+1 、 38+1 、 39+38+1 、 40+1 、 41+40+1 、
 42+1 、 43+42+1 、 44+1 、 44+2+1 、 45+1 、 45+2+1 、 46+1 、 46+2+1 、
 47+1 、 48+38+1 、 48+39+38+1 、 48+40+1 、 48+41+40+1 、 48+42+1 及
 48+43+42+1 。

在前述清單中，數字係指根據上文所提供實施例編號而定的實施例，而「+」指與另一實施例之依附性。不同的個別化實施例藉由頓號來分離。換言之，「6+2+1」例如係指實施例6)依附於實施例2)、依附於實施例1)，亦即實施例「6+2+1」對應於由實施例2)及6)之特徵進一步限制的實施例1)。同樣，「13+12+6+1」係指實施例13)在細節上作必要修改後依附於實施例12)及6)、依附於實施例1)，亦即實施

例「13+12+6+1」對應於由實施例6)之特徵進一步限制、由實施例12)及13)之特徵進一步限制的實施例1)。

可使用下文描述之程序根據本發明製造式I化合物。

式I化合物之製備

縮寫：

遍及本說明書及實例使用以下縮寫：

Ac	乙醯基
AcOH	乙酸
aq.	水性
Boc	第三丁氧基羰基
Bs	4-溴苯磺醯基(溴苯磺酸酯)
BuLi	正丁基鋰
CC	矽膠管柱層析
Cipro	環丙沙星(ciprofloxacin)
conc.	濃縮
Cy	環己基
DAD	二極體陣列檢測
dba	二苯亞甲基丙酮
DCC	二環己基碳化二亞胺
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIBALH	氫化二異丁基鋁
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵

EA	乙酸乙酯
EDC	<i>N</i> -(3-二甲胺基丙基)- <i>N'</i> -乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
e.e.	對映異構體過量
ELSD	蒸發光散射檢測器
ESI	電灑離子化
eq.	當量
Et	乙基
EtOH	乙醇
Et ₂ O	乙醚
HATU	六氟磷酸 <i>O</i> -(7-氮雜苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四 甲錄
Hept	庚烷
Hex	己烷
HOBT	羥基苯并三唑
HPLC	高壓液相層析
IT	內部溫度
LC	液相層析
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MS	質譜
Ms	甲磺醯基(methylsulfonyl/mesyl)
NBS	<i>N</i> -溴代丁二醯亞胺
Nf	九氟丁烷磺醯基
NMR	核磁共振
Ns	4-硝基苯磺醯基(硝基苯磺酸酯)

org.	有機
Pd/C	鈀/碳
PE	石油醚
% w/w	重量百分比
PEPPSI™-IPr	[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)二氯化鈀(II)
Ph	苯基
PPTS	對甲苯磺酸吡啶鎂鹽
prep-HPLC	製備型高壓液相層析
Pyr	吡啶
Q-phos	1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二-第三丁基膦基)二茂鐵
quant.	定量產量
rt	室溫
sat.	飽和
SK-CC01-A	2'-(二甲基胺基)-2-聯苯基-氯化鈀(II)二降萘基膦錯合物
S-Phos	2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯
TBAF	氟化四-正丁基銨
TBDMS	第三丁基二甲基矽烷基
TBDPS	第三丁基二苯基矽烷基
tBu	第三丁基
TEA	三乙胺
Tf	三氟甲基磺醯基(三氟甲磺醯基)
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
THP	四氫吡喃基

TLC	薄層層析
TMS	三甲基矽烷基
TMSE	2-(三甲基矽烷基)乙基
t_R	滯留時間
Ts	對甲苯磺醯基

一般反應技術：

一般反應技術1 (羧酸保護基移除)：

如下移除羧酸酯衍生物(CONHOR)之保護基團R：

- 當R為THP、(2-甲基丙氧基)乙基、甲氧基甲基、tBu、COOtBu或COtBu時：藉由在0℃與室溫之間在諸如DCM、二噁烷、乙醚或MeOH之有機溶劑中，用例如TFA或HCl進行酸處理，或藉由在室溫與80℃之間在EtOH中用對甲苯磺酸吡啶鎘處理；

- 當R為三苯甲基時：藉由在諸如MeOH或DCM之有機溶劑中，用經稀釋之酸(諸如檸檬酸或HCl)處理；

- 當R為苄甲基時：藉由使用一般反應技術5進行氫化；

- 當R為TMSE時：藉由使用氟陰離子源，諸如0℃的含BF₃·醚合物複合物之MeCN、在0℃與+40℃之間的含TBAF之THF或在0℃與+40℃之間的含HF之MeCN或水，或使用酸性條件，諸如含AcOH之THF/MeOH或含HCl之MeOH；

- 當R為烯丙基時：藉由在K₂CO₃或清除劑(諸如雙甲酮、嗎啉或氫化三丁基錫)存在下，在諸如MeOH之溶劑中用Pd(PPh₃)₄處理；

- 當R為COMe時：藉由在諸如MeOH之溶劑中用經稀釋之NaOH或Na₂CO₃處理。

其他用於移除羧酸保護基之一般方法已描述於 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第3版(1999), 23-147；T.W. Greene, P.G.M. Wuts; (出版商: John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.)中。

一般反應技術2 (醯胺偶合)：

在無水非質子性溶劑(諸如DCM、MeCN或DMF)中在-20℃與60℃之間，在活化劑(諸如DCC、EDC、HOBt、正丙基膦酸環酐、HATU或二-(*N*-丁二醯亞胺基)碳酸鹽)存在下，羧酸與胺衍生物反應(參見G. Benz, *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming編; Pergamon Press: New York (1991), 第6卷, 第381頁)。或者，羧酸可藉由在-20℃與60℃之間與純乙二醯氯或亞硫醯二氯反應或在如DCM之溶劑中反應轉化成其相對應的酸氯化物而活化。其他活化劑可見於*Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*; 第2版, R. C. Larock, Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, 1999. Section nitriles, carboxylic acids and derivatives 第1941-1949頁。

一般反應技術3 (鈴木偶合(Suzuki coupling))：

芳族鹵化物(典型地為溴化物)與必要硼酸衍生物或其等效硼酸酯(例如四甲基乙二醇酯)在鈀催化劑及鹼(諸如K₂CO₃、Cs₂CO₃、K₃PO₄、tBuONa或tBuOK)存在下，通常在水(20%至50%)存在下在20℃與120℃之間於諸如甲苯、THF、二噁烷、DME或DMF之溶劑中反應。典型鈀催化劑之實例為三芳基膦鈀錯合物，諸如Pd(PPh₃)₄。此等催化劑亦可由常用鈀源(諸如Pd(OAc)₂或Pd₂(dba)₃)及配位體(諸如三烷基膦(例如PCy₃或P(tBu)₃)、二烷基膦基聯苯(例如S-Phos)或二茂鐵基膦(例如Q-phos))現場製備。或者，吾人可使用市售的基於環鈀配合物(例如SK-CC01-A)或N-雜環碳烯錯合物(例如PEPPSI™-IPr)之預催化劑。反應亦可藉由使用相應的芳族三氟甲磺酸酯進行。反應之其他變化描述於Miyaura及Suzuki, *Chem. Rev.* (1995), **95**, 2457-2483; Bellina等人, *Synthesis* (2004), 2419-2440; Mauger及Mignani, *Aldrichimica Acta* (2006), **39**, 17-24; Kantchev等人, *Aldrichimica Acta* (2006), **39**, 97-5

111 ; Fu, *Acc. Chem. Res.* (2008), **41**, 1555-1564及其中所引用之參考文獻中。

一般反應技術4 (蘭頭偶合(Sonogashira coupling)):

在諸如DMF之溶劑中在20°C至100°C之間，使用催化量之鈀鹽、有機鹼(諸如TEA)及催化量之銅衍生物(通常為碘化亞銅)使炔烴衍生物與相應溴衍生物反應(參見Sonogashira, K., *Metal-Catalyzed Reactions*, Diederich, F., Stang, P.J.編; Wiley-VCH, New York (1998))。

一般反應技術5 (雙鍵之氫化):

溶解於諸如MeOH、EA或THF之溶劑中的不飽和衍生物在貴金屬催化劑(諸如Pd/C或PtO₂)上或在阮尼鎳(Raney Ni)上氫化。在反應結束時，濾出催化劑且在減壓下蒸發濾液。或者，可使用Pd/C及作為氫源之甲酸銨藉由催化轉移氫化來進行還原。

一般反應技術6 (酯轉化成酸):

當酯側鏈為直鏈烷基時，通常藉由在0°C與80°C之間，在水-二噁烷或水-THF混合物中用鹼金屬氫氧化物(諸如LiOH、KOH或NaOH)處理來進行水解。當酯側鏈為tBu時，相應酸之釋放亦可在純TFA或含經稀釋之TFA或HCl之有機溶劑(諸如醚或THF)中進行。當酯側鏈為烯丙基時，反應在諸如THF之溶劑中，在0°C與50°C之間，在烯丙基陽離子清除劑(諸如嗎啉、雙甲酮或氫化三丁基錫)存在下，在四(三苯基膦)鈀(0)存在下進行。當酯側鏈為苯甲基時，反應在諸如MeOH、THF或EA之溶劑中，在貴金屬催化劑(諸如Pd/C)存在下，在氫氣下進行。用於引入其他酸保護基之其他策略及移除該等保護基之一般方法已描述於*Protecting Groups in Organic Synthesis* 第3版(1999), 369-441; T.W.Greene, P.G.M. Wuts; (出版商: John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.)中。

一般反應技術7 (乙醇活化):

乙醇在 -30°C 與 $+50^{\circ}\text{C}$ 之間，在無水非質子性溶劑(諸如 Pyr、THF 或 DCM)中，在諸如 TEA 之鹼存在下與 MsCl、TfCl、BsCl、NfCl、NsCl 或 TsCl 反應。在三氟甲磺酸酯或甲磺酸酯之情況下，亦可使用 Tf_2O 或 Ms_2O 。

一般反應技術8 (形成碘、氯或溴衍生物):

使用一般反應技術7獲得之磺酸鹽可在 40°C 與 120°C 之間，在 MeCN 或 DMF 中與諸如 NaI 或 NaBr 之鹵化鈉反應，從而傳遞相應的鹵化衍生物。或者，相應的溴化物或氯化物亦可藉由相應的醇衍生物分別與 PBr_3 或 PCl_3 反應而獲得。

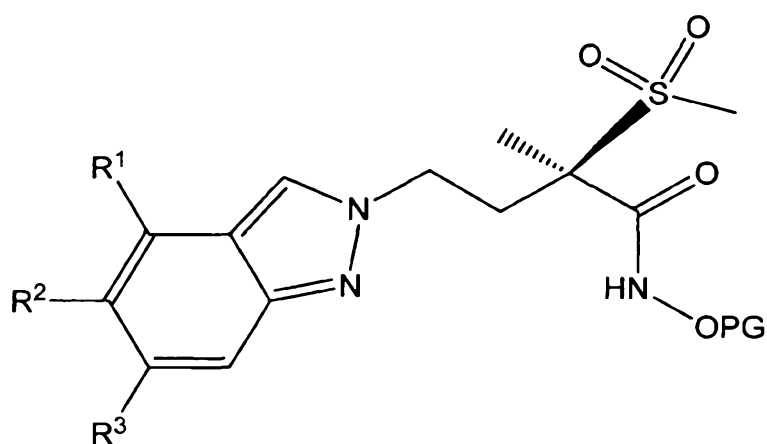
一般製備方法:

製備式I化合物:

式I化合物可藉由以下給出之方法，藉由實施例中給出之方法或藉由類似方法來製造。最佳反應條件可隨所用特定反應物或溶劑而變化，但該等條件可藉由常規最佳化程序由熟習此項技術者來確定。

以下部分描述用於製備式I化合物之一般方法。若未另外指示，則通用基團 R^1 、 R^2 、 R^3 、M、 M^{A} 、 M^{B} 、 M^{C} 、 M^{D} 、A、 $\text{R}^{1\text{A}}$ 、 $\text{R}^{2\text{A}}$ 、 $\text{R}^{3\text{A}}$ 、 $\text{R}^{1\text{B}}$ 及 $\text{R}^{1\text{C}}$ 係如關於式I所定義。遍及下文中重複使用之一般合成方法參考及描述於以上名稱為「一般反應技術」之部分中。在一些情況下，某些通用基團可與以下程序及方案中所說明之集合不相容且因此將需要使用保護基。使用保護基為在此項技術中熟知的(參見例如「*Protective Groups in Organic Synthesis*」, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999)。

可藉由使用一般反應技術1脫除式II化合物之保護基獲得式I化合物



II

其中 R^1 、 R^2 及 R^3 具有與式I中相同之含義且PG表示THP、TMSE、苯甲基、三苯甲基、(2-甲基丙氧基)乙基、甲氧基甲基、烯丙基、tBu、乙醯基、COOtBu或COtBu。反應亦可用外消旋物質進行且(R)對映異構體可藉由對掌性HPLC分離而獲得。

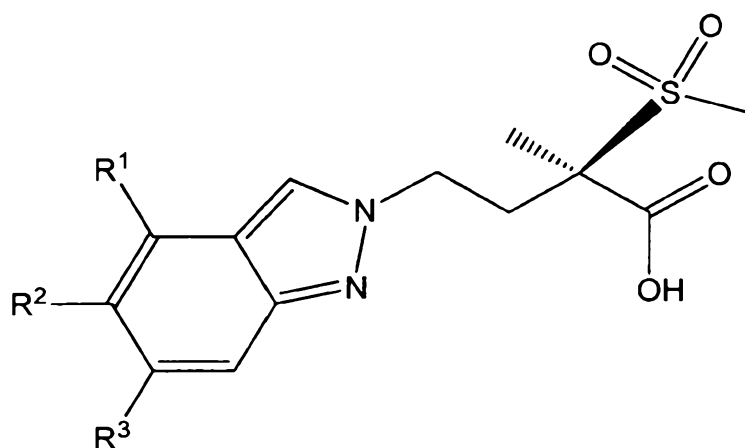
可視需要使用標準方法將由此獲得之式I化合物轉化成其鹽，且尤其轉化成其醫藥學上可接受之鹽。

此外，每當以對映異構體之混合物形式獲得式I化合物時，可使用熟習此項技術者已知的方法分離對映異構體，例如藉由非對映異構鹽之形成及分離或藉由在對掌性固定相(諸如Regis Whelk-O1 (R,R)(10 μ m)管柱、Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μ m)管柱或Daicel ChiralPak IA (10 μ m)或AD-H (5 μ m)管柱)上進行HPLC。對掌性HPLC之典型條件為在0.8至150 mL/min之流動速率下，溶離劑A (EtOH，在存在或不存在胺(諸如TEA或二乙胺)之情況下)及溶離劑B (己烷)之等位溶劑混合物。

製備式II化合物：

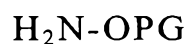
可藉由以下步驟獲得式II化合物：

a) 使用一般反應技術2使式III化合物



III

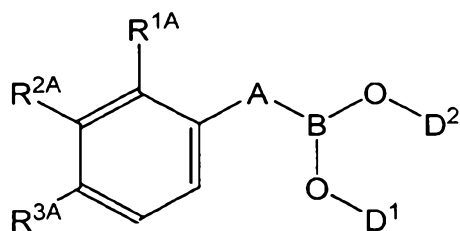
其中 R^1 、 R^2 及 R^3 具有與式I中相同之各別含義，與式IV化合物反應



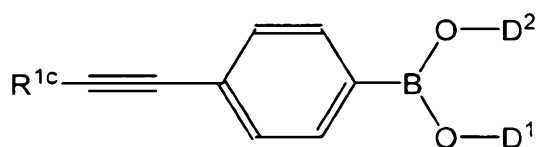
IV

其中PG具有與式II中相同之含義(此反應亦可用外消旋式III化合物進行，且可接著藉由反應產物之對掌性HPLC分離來獲得(R)-對映異構體)；或

b) 使用一般反應技術3使式Va或Vb之硼衍生物

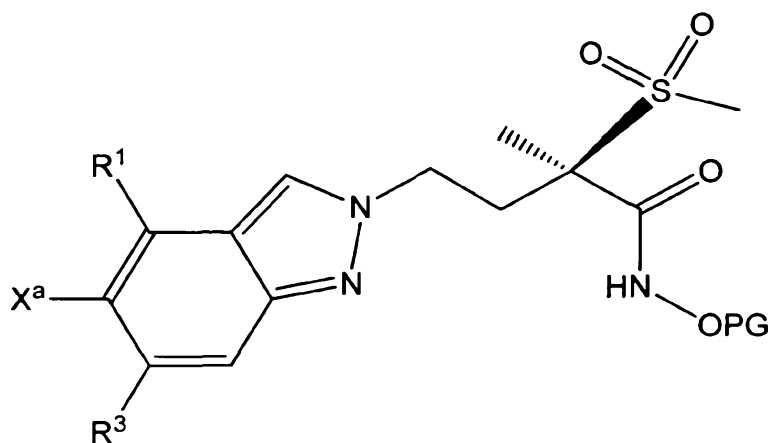


Va



Vb

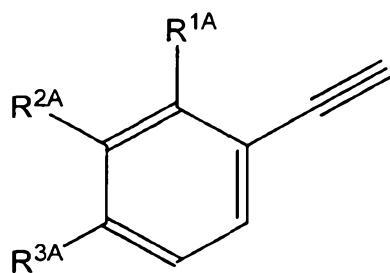
其中 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 及 R^{1C} 具有與式I中相同之各別含義，A表示一鍵或 $CH=CH$ 且 D^1 及 D^2 表示H、甲基或乙基或 D^1 及 D^2 共同表示 $CH_2C(Me)_2CH_2$ 或 $C(Me)_2C(Me)_2$ ，與式VI化合物反應



VI

其中 R^1 及 R^3 具有與式I中相同之各別含義， X^a 表示鹵素(諸如溴或碘)且PG具有與式II中相同之含義(此反應亦可用外消旋式VI化合物進行且可接著藉由反應產物之對掌性HPLC分離來獲得(R)-對映異構體)；或

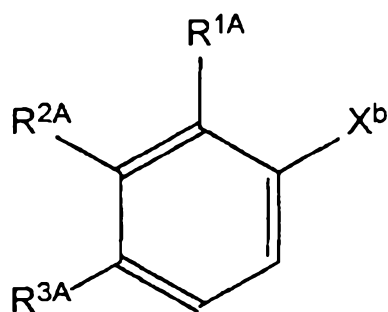
c) 使用一般反應技術4使式VII化合物



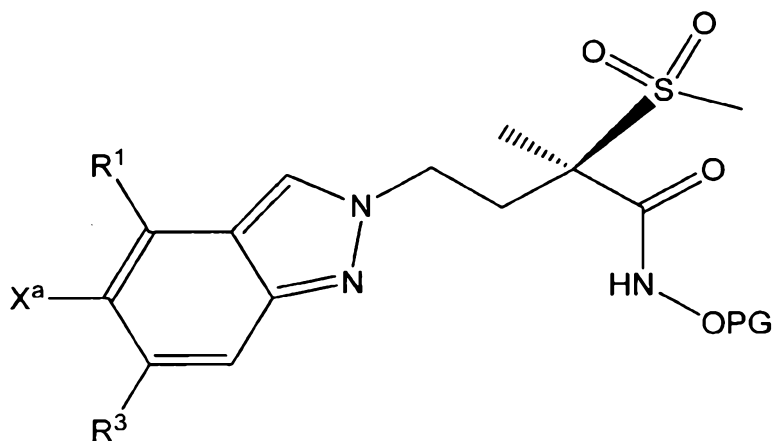
VII

其中 R^{1A} 、 R^{2A} 及 R^{3A} 具有與式I中相同之各別含義，與如以上章節b)中定義之式VI化合物反應，其中 X^a 表示碘(此反應亦可用外消旋式VI化合物進行且可接著藉由反應產物之對掌性HPLC分離來獲得(R)-對映異構體)；或

d) 使用一般反應技術4使式VIII化合物

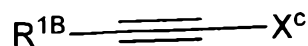
**VIII**

其中R^{1A}、R^{2A}及R^{3A}具有與式I中相同之各別含義且X^b表示碘或溴(且較佳為碘)，與式VIa化合物反應

**VIa**

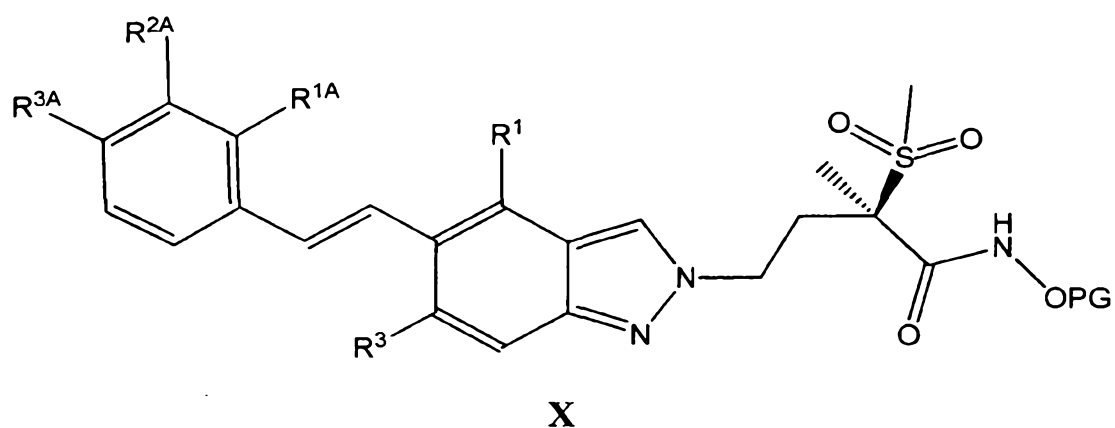
其中R¹及R³具有與式I中相同之各別含義，X^a表示乙炔基且PG具有與式II中相同之含義(此反應亦可用外消旋式VIa化合物進行且可接著藉由反應產物之對掌性HPLC分離來獲得(R)-對映異構體)；或

e) 使用一般反應技術4使式IX化合物

**IX**

其中R^{1B}具有與式I中相同之含義且X^c表示碘或溴(且較佳為碘)，與如以上章節d)中定義之式VIa化合物反應(此反應亦可用外消旋式VIa化合物進行且可接著藉由反應產物之對掌性HPLC分離來獲得(R)-對映異構體)；或

f) 使用一般反應技術5使式X化合物氫化

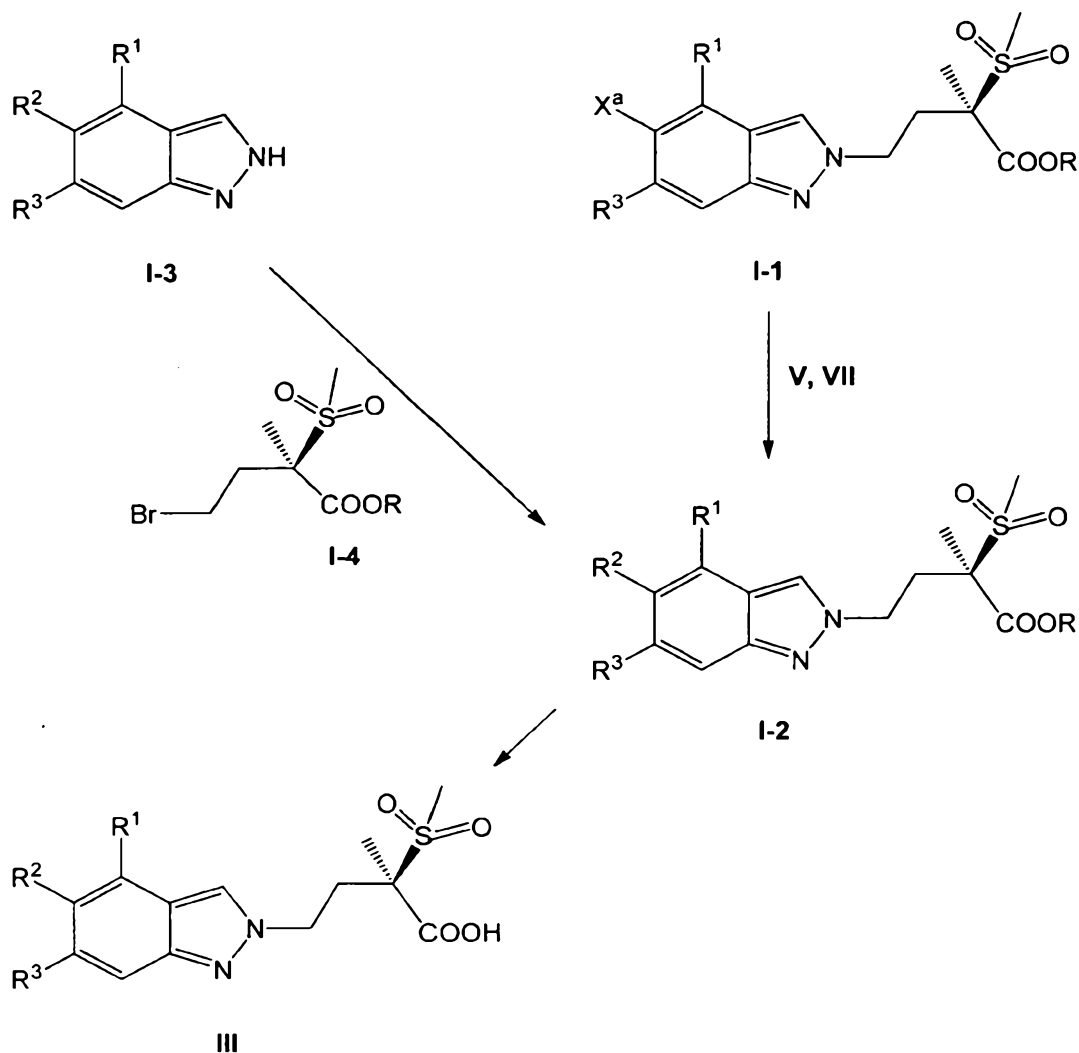


其中 R^1 、 R^3 、 R^{1A} 、 R^{2A} 及 R^{3A} 具有與式I中相同之各別含義且PG具有與式II中相同之含義(此反應亦可用外消旋式X化合物進行且可接著藉由反應產物之對掌性HPLC分離來獲得(R)-對映異構體)。

製備化學式III、IV、Va、Vb、VI、VIa、VII、VIII、IX及X之合成中間體：

式III化合物：

可如下文方案1中概述製備式III化合物。



在流程1中， R^1 、 R^2 及 R^3 具有與式I中相同之各別含義， X^a 表示鹵素(諸如碘或溴)且R表示(C_1 - C_5)烷基、烯丙基或苯甲基。反應亦可用外消旋物質進行且當合適時，可在任何步驟藉由對掌性HPLC分離獲得(R)-對映異構體。

式I-1之衍生物可使用一般反應技術3 (X^a 表示溴或碘)與酮酸或式Va或Vb之酯衍生物反應(流程1)或使用一般反應技術4 (X^a 表示碘)與式VII之炔烴衍生物反應，得到式I-2之衍生物。或者，亦可藉由使式I-3之吲唑衍生物與式I-4之溴基衍生物反應來獲得(在分離作為副產物獲得之異構1*H*-吲唑-1-基衍生物之後)式I-2之衍生物。可使用一般反應技術6將式I-2化合物轉化成式III之羧酸衍生物。

式IV化合物：

式IV化合物可商購(PG=THP、tBu、COOtBu或烯丙基)或可根據WO 2010/060785 (PG=(2-甲基丙氧基)乙基)或Maerker, *J. Org. Chem.* (1972), 37, 3520-3523 (PG=COtBu)製備。

式Va化合物：

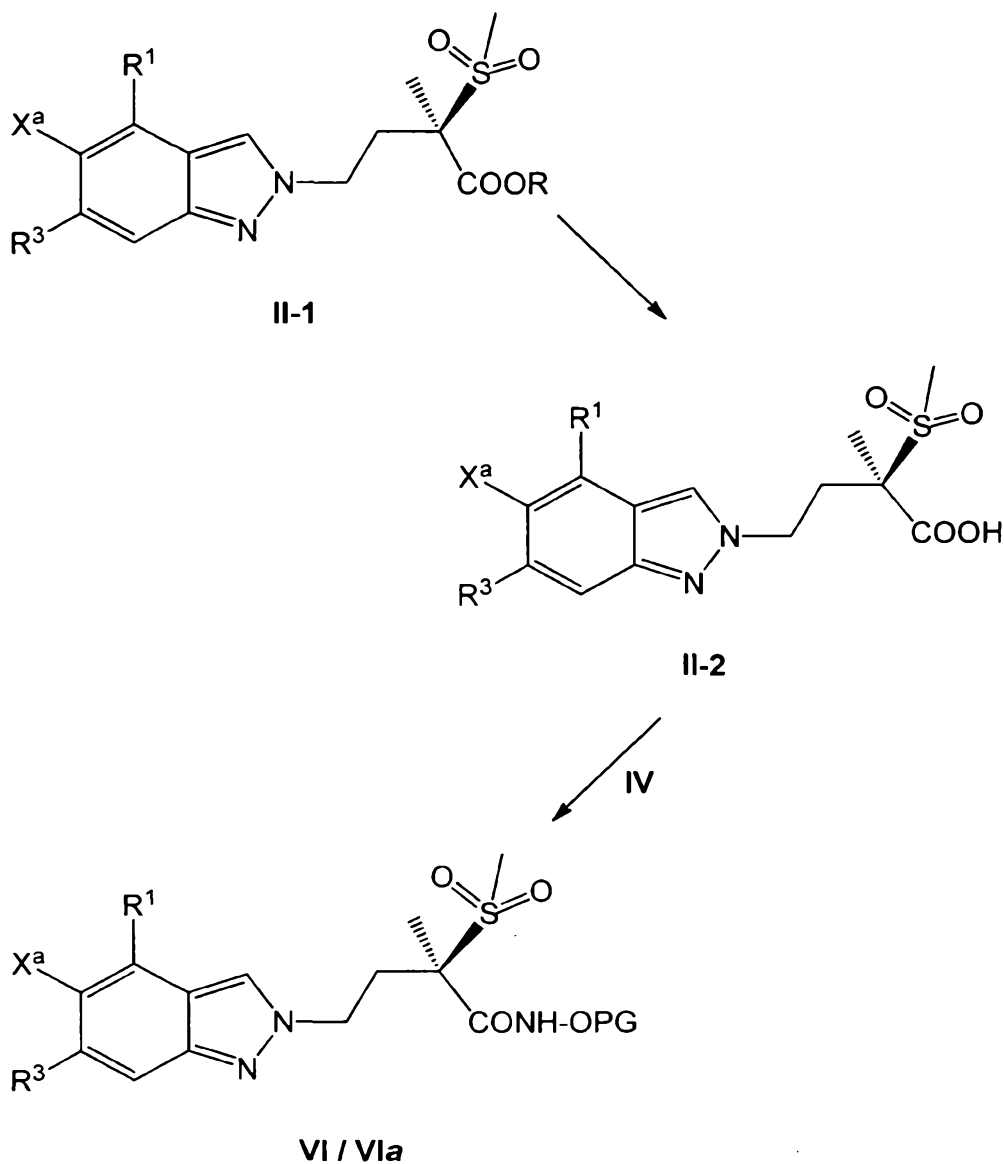
式Va化合物(其中A為一鍵且D¹及D²各自表示H或(C₁-C₂)烷基)可商購或可以三((C₁-C₂)烷基)硼酸鹽及相應可商購的溴衍生物(視情況接著酸性水解)為起始物質根據Sleveland等人, *Org. Process Res. Dev.* (2012), 16, 1121-1130來製備。式Va之化合物(其中A表示一鍵且D¹及D²共同表示CH₂C(Me)₂CH₂或C(Me)₂C(Me)₂)可商購或可以雙(頻哪醇根基)二硼烷或5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼吡(均可商購)及相應可商購的式VIII之溴衍生物為起始物質根據WO 2012/093809來製備。式Va之化合物(其中A為CH=CH且D¹及D²各自表示H)可商購或可根據Perner等人, *Biorg. Med. Chem. Lett.* (2005), 15, 2803-2807, 藉由兒茶酚甲硼烷在適合的炔烴衍生物上反應, 接著進行酸性水解來製備。

式Vb化合物：

式Vb化合物(其中D¹及D²各自表示H或(C₁-C₂)烷基)可如WO 2010/100475或WO 03/050132中所描述, 藉由使式VII化合物(其中Xc表示H)與適合的4-鹵基-苯基硼酸或硼酸酯反應來製備。

式VI及VIa之化合物：

可如下文流程2中所概述來製備式VI及VIa之化合物。



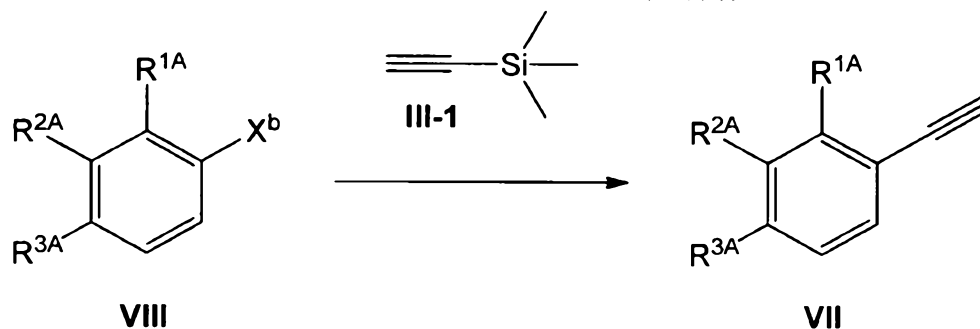
流程2

在流程2中， R^1 及 R^3 具有與式I中相同之各別含義， R 表示(C_1 - C_5)烷基、烯丙基或苯甲基， X^a 表示鹵素(諸如碘或溴)或乙炔基且PG具有與式II中相同之含義。反應亦可用外消旋物質進行且當合適時，可在任何步驟藉由對掌性HPLC分離獲得(R)-對映異構體。

可使用一般反應技術6使式II-1之衍生物轉化(流程2)成式II-2之羧酸衍生物，且使用一般反應技術2與式IV化合物進一步反應，由此得到式VI (X^a =鹵素)或Via(X^a =乙炔基)之化合物。

式VII化合物：

式VII化合物可商購或可如下文流程3中所概述製備。



流程3

在流程3中， R^{1A} 、 R^{2A} 及 R^{3A} 具有與式I中相同之各別含義且 X^b 表示鹵素，諸如溴或碘。

可藉由在CuI及反-*N,N'*-二甲基環己烷二胺存在下與NaI反應將式VIII之衍生物(其中 X^b 表示溴)轉化(流程3)成相應衍生物(其中 X^b 表示碘)。所得式VIII化合物(其中 X^b 表示碘)可在CuI及 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 存在下與三甲基矽烷基乙炔(III-1)反應，接著在適合的醇溶劑(諸如MeOH)中用無機鹼(諸如 K_2CO_3)處理，或在THF中用TBAF處理，得到式VII之衍生物。

式IX化合物：

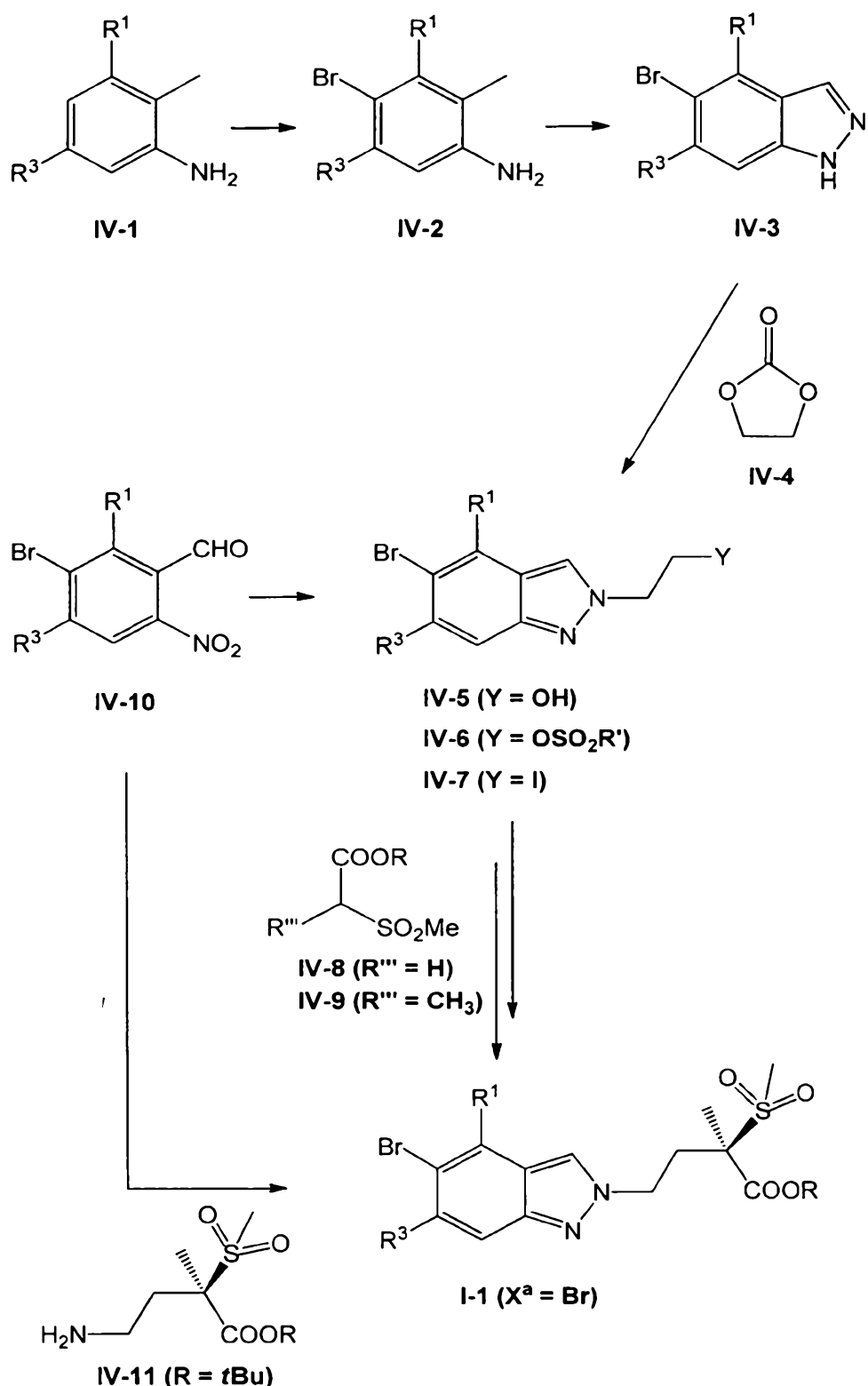
式IX化合物(其中 X^c 表示碘)可藉由在無機鹼(諸如KOH)存在下，用碘使相應化合物(其中 X^c)碘化來製備。

式X化合物：

可與名稱為「製備式II化合物」之章節中子章節b)中所述之方法類似地製備式X化合物。

其他合成中間體及起始材料：

可如下文流程4中所概述製備式I-1化合物，其中 X^a 表示溴。



流程4

在流程4中，R¹及R³具有與式I中相同之含義，R表示(C₁-C₅)烷基、烯丙基或苯甲基且Y表示I、OH或OSO₂R'，其中R'表示Me、CF₃或甲苯基。

可使式IV-1化合物與NBS反應(流程4)，得到式IV-2之衍生物。式IV-2之衍生物可如WO 2012/037410中所描述在AcOH存在下與NaNO₂反應，得到式IV-3之吡啶衍生物。式IV-3化合物可在NaH存在下與1,3-二氧環戊-2-酮(IV-4)反應，在分離異構2-(1*H*-吡啶-1-基)乙醇衍生物之後，得到式IV-5化合物。或者，式IV-5化合物可藉由使式IV-10化合物在三烷基亞磷酸酯存在下與乙醇胺反應而獲得。可分別使用一般反應技術7及8將式IV-5化合物依序轉化成式IV-6及IV-7之衍生物。式IV-7化合物可在NaH存在下與式IV-8之(C₁-C₃)烷基2-(甲基磺醯基)乙酸酯衍生物反應，接著在NaH存在下用MeI烷基化，或在NaH存在下直接與式IV-9之2-(甲基磺醯基)丙酸酯衍生物反應，得到式I-1化合物，其中X^a表示溴。亦可藉由在三烷基亞磷酸酯存在下，使式IV-10化合物與式IV-11之胺反應來獲得式I-1化合物，其中R為第三丁基。最終可藉由在CuI及反-*N,N*-二甲基環己烷二胺存在下與NaI反應，將其中R為第三丁基之式I-1化合物轉化成其中X^a表示碘之式I-1化合物。

可由其中X^a表示溴之式I-1化合物藉由在CuI及反-*N,N'*-二甲基環己烷二胺存在下與NaI反應來製備其中X^a表示乙炔基之式II-1化合物。可使所得的其中表示碘之式I-1化合物在CuI及PdCl₂(PPh₃)₂存在下與三甲基矽烷基乙炔反應，接著在適合的醇溶劑(諸如MeOH)中用無機鹼(諸如K₂CO₃)處理，或在THF中用TBAF處理。

式III-1、IV-1、IV-4、IV-8、IV-9及IV-10之化合物可商購或可藉由熟習此項技術者已知的標準方法製備。

式IV-11化合物可自R表示tBu之式I-4化合物以疊氮化鈉在DMF中在室溫與80℃之間範圍內的溫度親核取代，及接著疊氮化物使用氫在催化劑(諸如Pd/C)存在下在溶劑(諸如MeOH、EA或其混合物)中還原而製備。或者，疊氮化物可使用PPh₃在水性溶劑(諸如THF)中在室溫與60℃之間的溫度還原成相應的式IV-11之胺。對掌性胺可自式I-4之

對掌性溴化物，或由外消旋疊氮化物中間物或外消旋胺使用對掌性 HPLC 技術分離獲得。R 表示 tBu 之式 I-4 化合物可與 WO 2011/073845 中對於 R 表示 Et 之式 I-4 化合物所述之方法類似地製備。

X^b 表示溴之式 VIII 化合物可商購或可藉由熟習此項技術者已知的標準方法製備。X^b 表示碘之式 VIII 化合物可自相應溴衍生物與 NaI 在銅(I)鹽及配位體(諸如反-*N,N'*-二甲基環己-1,2-二胺)存在下在溶劑(諸如二噁烷)中在室溫與 100°C 之間範圍內的溫度或在微波烘箱中於 150°C 反應獲得。

本發明之特定實施例描述於以下實例中，該等實例用於更詳細地說明本發明而不以任何方式限制其範疇。

實例

所有溫度均以°C 陳述。除非另外指明，否則反應於室溫進行。

分析性 TLC 表徵係用 0.2 mm 板：Merck，矽膠 60 F₂₅₄ 進行。溶離係用 EA、Hept、DCM、MeOH 或其混合物進行。用 UV 或用 KMnO₄ (3 g)、K₂CO₃ (20 g)、NaOH 5% (3 mL) 及 H₂O (300 mL) 之溶液與隨後加熱來進行檢測。

CCs 係使用 Brunswick 60A 矽膠 (0.032-0.63 mm) 或使用 ISCO CombiFlash 系統及預填充的 SiO₂ 濾筒進行，溶離是用 Hept-EA 或 DCM-MeOH 混合物以適合梯度進行。當化合物含有酸官能基時，將 1% AcOH 添加至溶離劑中。當化合物含有鹼性官能基時，將 25% NH₄OH 水溶液添加至溶離劑中。

化合物藉由 ¹H-NMR (300 MHz) (Varian Oxford)；或藉由 ¹H-NMR (400 MHz) (Bruker Advance 400) 表徵。化學位移 δ 以相對於所用溶劑之百萬分率提供；多峰性：s = 單峰，d = 雙重峰，t = 三重峰，q = 四重峰，p = 五重峰，hex = 六重峰，hep = 七重峰，m = 多重峰，br. = 寬峰；耦合常數 J 以 Hz 提供。或者化合物藉由 LC-MS (具有 S

Agilent 1100 Binary Pump及DAD及ELSD之Sciex API 2000或具有Agilent 1200 Binary Pump、DAD及ELSD之按捷倫四極MS 6140)；藉由TLC (來自Merck，矽膠60 F₂₅₄之TLC板)；或藉由熔點表徵。

分析性LC-MS資料已使用以下各別條件獲得：

- MS1資料：

- 管柱：Zorbax SB-Aq，3.5 μm，4.6×50 mm；
- 注射體積：1 μL；
- 管柱烘箱溫度：40°C；
- 檢測：UV 210 nm，ELSD及MS；
- MS電離模式：ESI+；
- 溶離劑：A：H₂O + 0.04% TFA；及B：MeCN；
- 流動速率：4.5 mL/min；
- 梯度：5% B至95% B (0.0 min-1.0 min)，95%B (1.0 min-1.45 min)。

- MS2資料：

- 管柱：來自Waters之Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm 2.1×50 mm，在Acquity UPLC管柱管理器中在60°C下恆溫；
- 泵：Waters Acquity Binary，Solvent Manager；
- MS：Waters SQ檢測器；
- DAD：Acquity UPLC PDA檢測器；
- ELSD：Acquity UPLC ELSD；
- 溶離劑A：H₂O + 0.05% TFA；及 B：MeCN + 0.045% TFA；
- 溶離方法：梯度：2.0 min內2% B至98% B；
- 流動速率：1.0 mL/min；
- 偵測：UV 214 nm及ELSD。

對於各測試化合物之相應的[M+H⁺]峰所給出的小數之數目視實

際所用LC-MS裝置之精確性而定。

製備型HPLC純化係使用以下各別條件在配備有Gilson 215自動取樣器、Gilson 333/334泵、Dionex MSQ Plus檢測器系統及Dionex UVD340U (或Dionex DAD-3000)UV檢測器之Gilson HPLC系統上進行：

- 方法1：

- 管柱：Waters Atlantis T3 OBD，10 μ m，30×75 mm；

- 流動速率：75 mL/min；

- 溶離劑：A：H₂O+0.1% HCOOH；B：MeCN+0.1% HCOOH；

- 梯度：90% A至5% A (0.0 min - 4.0 min)，5% A (4.0 min - 6.0 min)。

- 方法2：

- 管柱：Waters XBridge C18，10 μ m，30 × 75 mm；

- 流動速率：75 mL/min；

- 溶離劑：A：H₂O + 0.1% HCOOH；B：MeCN + 0.1% HCOOH；

- 梯度：70% A至5% A (0.0 min - 3.5 min)，5% A (3.5 min - 6.0 min)。

- 方法3：

- 管柱：Waters XBridge C18，10 μ m，30×75 mm；

- 流動速率：75 mL/min；

- 溶離劑：A：H₂O + 0.5% NH₄OH溶液(25%)；B：MeCN；

- 梯度：90% A至5% A (0.0 min - 4.0 min)，5% A (4.0 min - 6.0 min)。

此外，隨後使用該等條件進行半製備型對掌性HPLC。

半製備型對掌性HPLC方法A：

使用相應實驗協定中在括號之間指示的溶離劑混合物、流動速率及檢測條件，在Daicel ChiralPak AS-H管柱(20×250 mm，5 μM)上進行半製備型對掌性HPLC。藉由使用相應實驗協定中在括號之間指示的流動速率下的相同溶離劑混合物，在Daicel ChiralPak AS-H管柱(4.6×250 mm，5 μM)上進行分析性樣品之溶離來獲得滯留時間。

半製備型對掌性HPLC方法B：

使用相應實驗協定中在括號之間指示的溶離劑混合物、流動速率及檢測條件，在Daicel ChiralPak AY-H管柱(20×250 mm，5 μM)上進行半製備型對掌性HPLC。藉由使用相應實驗協定中在括號之間指示的流動速率下的相同溶離劑混合物，在Daicel ChiralPak AY-H管柱(4.6×250 mm，5 μM)上進行分析性樣品之溶離來獲得滯留時間。

半製備型對掌性HPLC方法C：

使用相應實驗協定中在括號之間指示的溶離劑混合物、流動速率及檢測條件，在Daicel ChiralCel OD-H管柱(20×250 mm，5 μM)上進行半製備型對掌性HPLC。藉由使用相應實驗協定中在括號之間指示的流動速率下的相同溶離劑混合物，在Daicel ChiralCel OD-H管柱(4.6×250 mm；5 μM)上進行分析性樣品之溶離來獲得滯留時間。

半製備型對掌性HPLC方法D：

使用相應實驗協定中在括號之間指示的溶離劑混合物、流動速率及檢測條件，在Daicel ChiralCel OJ-H管柱(20×250 mm，5 μM)上進行半製備型對掌性HPLC。藉由使用相應實驗協定中在括號之間指示的流動速率下的相同溶離劑混合物，在Daicel ChiralCel OJ-H管柱(4.6×250 mm；5 μM)上進行分析性樣品之溶離來獲得滯留時間。

半製備型對掌性HPLC方法E：

使用相應實驗協定中在括號之間指示的溶離劑混合物、流動速率及檢測條件，在Daicel ChiralCel AD-H管柱(20×250 mm；5 μM)上

進行半製備型對掌性HPLC。藉由使用相應實驗協定中在括號之間指示的流動速率下的相同溶離劑混合物，在Daicel ChiralCel AD-H管柱(4.6×250 mm；5 μM)上進行分析性樣品之溶離來獲得滯留時間。

半製備型對掌性HPLC方法F：

使用相應實驗協定中在括號之間指示的溶離劑混合物、流動速率及檢測條件，在Daicel ChiralPak IA管柱(20×250 mm；5 μM)上進行半製備型對掌性HPLC。藉由使用相應實驗協定中在括號之間指示的流動速率下的相同溶離劑混合物，在Daicel ChiralPak IA管柱(4.6×250 mm；5 μM)上進行分析性樣品之溶離來獲得滯留時間。

半製備型對掌性HPLC方法G：

使用相應實驗協定中在括號之間指示的溶離劑混合物、流動速率及檢測條件，在Daicel ChiralPak ASV管柱(20×250 mm；5 μM)上進行半製備型對掌性HPLC。

製備：

製備A：(*RS*)-4-(5-溴-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-*N*-(((*RS*)-四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)丁醯胺：

A.i. 2-(5-溴-2*H*-吡啶-2-基)乙醇：

變體I：

5-溴-1*H*-吡啶(10 g；市售)於DMF(330 mL)中之溶液冷卻至0℃且用NaH (於60%礦物油中；2.41g)逐份處理。使反應混合物達到室溫，於室溫下進一步攪拌1小時，用碳酸仲乙酯(17.9g)處理且在80℃下加熱3小時。反應混合物在減壓下濃縮，用10% NaHSO₄ (150 mL)水溶液稀釋且用EA (2×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，在減壓下濃縮且藉由CC (Hept-EA)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(5.4 g；44%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 8.33 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H); 7.95 (dd, *J* = 0.9, 1.95

Hz, 1H); 7.57 (td, $J = 0.9, 9.1$ Hz, 1H); 7.29 (dd, $J = 1.9, 9.1$ Hz, 1H); 4.94 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H); 4.44 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H); 3.85 (q, $J = 5.4$ Hz, 2H)。

$C_9H_9N_2OBr$ 之MS1 (ESI, m/z): 243.0 $[M+H^+]$; $t_R = 0.65$ min。

變體 II：

向5-溴-2-硝基苯甲醛(4.89 g; 21.3 mmol)於MeOH (53.9 mL)中之溶液中添加乙醇胺(1.3 mL, 21.5 mmol)。混合物在回流下攪拌1小時。冷卻之後，蒸發溶劑至乾燥。殘餘物溶解於 $P(OEt)_3$ (36.5 mL)中且混合物浸沒於加熱至 $150^\circ C$ 之油浴中保持20分鐘。在冷卻及濃度至乾燥之後，藉由CC (Hept-EA)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題吡啶(2.12 g; 41%產率)。

NMR資料與關於變體I之產物所報導相同。

A.ii. 甲烷磺酸3-(5-溴-2H-吡啶-2-基)乙酯：

中間物A.i (5.37g)於DCM (80 mL)及TEA (4.5 mL)中之溶液冷卻至 $0^\circ C$ 且用MsCl (1.94 mL)處理。反應混合物在 $0^\circ C$ 下攪拌30分鐘，使其達到室溫且用 Na_2CO_3 飽和水溶液(50 mL)處理。有機層用 $NaHCO_3$ 飽和水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，在減壓下濃縮且藉由CC (Hept-EA)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(3.3 g, 47%產率)。

$C_{10}H_{11}N_2O_3BrS$ 之MS1 (ESI, m/z): 320.9 $[M+H^+]$; $t_R = 0.76$ min。

A.iii. 5-溴-2-(3-碘基乙基)-2H-吡啶：

添加中間物A.ii (3.3 g)於2-丁酮(42 mL)及NaI 2.89 mg, 19.3mmol)中之溶液。反應混合物在 $80^\circ C$ 下攪拌2小時。反應混合物用水(15 mL)及EA (25 mL)稀釋。水層用EA (4×10 mL)萃取。合併之有機層用 Na_2SO_3 飽和溶液(25 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之所需化合物(3.22 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 8.41 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H); 7.99 (dd, $J = 0.9, 1.9$ Hz, 1H); 7.59 (td, $J = 0.9, 9.1$ Hz, 1H); 7.31 (dd, $J = 1.9, 9.1$ Hz, 1);

4.76 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H); 3.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H)。

$C_9H_9N_2BrI$ 之MS1 (ESI, m/z): 350.84 [$M+H^+$]; $t_R = 0.86$ min。

A.iv. (RS)-4-(5-溴-2H-呋唑-2-基)-2-(甲基磺醯基)丁酸乙酯：

在0°C下，向NaH (0.556 g; 13.9 mmol)於DMF (15 mL)中之懸浮液中緩慢添加乙酸乙酯甲磺醯酯(3 mL; 25 mmol)。使反應物升溫至室溫且攪拌30分鐘。逐滴添加中間物A.iii (3.21 g; 9.17 mmol)於DMF (53 mL)中之溶液且反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加20%NaHSO₄水溶液(25 mL)且混合物用EA (3×40 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(25 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮至乾燥。粗產物(6.33 g)藉由CC (Hept-EA)純化，得到混雜有過量的乙酸乙基甲基磺醯酯之呈黃色油狀之標題化合物(4.68 g)。

¹H NMR (d_6 -DMSO) δ : 8.37 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H); 7.96 (dd, $J = 0.9, 1.9$ Hz, 1H); 7.57 (td, $J = 0.9, 9.1$ Hz, 1H); 7.30 (dd, $J = 1.9, 9.1$ Hz, 1H); 4.56 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H); 4.27 (m, 1H); 3.96-4.08 (m, 2H); 3.11 (s, 3H); 2.55-2.63 (m, 2H); 1.14 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

A.v. (RS)-4-(5-溴-2H-呋唑-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸乙酯：
變體I：

在室溫下，向中間物A.iv (4.68 g; 12mmol)於DMF (67.1 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃ (4.96 g; 15.2mmol)且攪拌混合物15分鐘。添加CH₃I (3 mL; 48.1 mmol)且攪拌混合物隔夜。接著添加更多的Cs₂CO₃ (1.96 g, 6.02 mmol)及CH₃I (0.751 mL; 12 mmol)且攪拌反應混合物隔夜。添加水(20 mL)及EA (40 mL)。分離兩個層。水層用EA (4×35 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由CC (Hept-EA)純化粗產物，得到呈黃色油狀之標題化合物(2.91 g, 60%產率)。

¹H NMR (d_6 -DMSO) δ : 8.41 (s, 1H); 7.96 (m, 1H); 7.57 (d, $J = 9.15$

Hz, 1H); 7.30 (dd, $J = 1.9, 9.1$ Hz, 1H); 4.58-4.69 (m, 1H); 4.42-4.54 (m, 1H); 3.88-4.05 (m, 2H); 3.10 (s, 3H), 2.78-2.89 (m, 1H); 2.44 (重疊 m, 1H); 1.58 (s, 3H); 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

變體II：

向中間物A.iii (0.537 g ; 1.53 mmol)及2-(甲基磺醯基)丙酸乙酯 (0.303 g ; 1.68 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (0.997 g ; 3.06 mmol)。反應物在80°C下攪拌2小時。添加水(30 mL)且兩個層用EA (40 mL)稀釋。水層用EA (30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮至乾燥。粗產物藉由CC (Hept-EA)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(0.171 g，28%產率)。

NMR資料與關於變體I之產物所報導相同。

A.vi. (RS)-4-(5-溴-2H-呔啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-((四氫-2H-呔喃-2-基)氧基)丁醯胺：

向冰凍的中間物A.v (2.91 g ; 7.23 mmol)於THF-MeOH- H_2O (2-2-1, 81 mL)中之溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.19 g ; 16 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。溶劑在真空中蒸發且殘餘物乾燥至恆重。所得固體溶解於DMF (70 mL)中且相繼添加 $\text{HOBT}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.96 g，14.5 mmol)、TEA (3.2 mL ; 23 mmol)、 $\text{NH}_2\text{-OTHP}$ (1.72 g，14.7 mmol)及EDC (2.72 g，14.2 mmol)。接著懸浮液在60°C下攪拌2小時。添加更多地EDC (0.699 g，3.65 mmol)、 $\text{NH}_2\text{-OTHP}$ (0.86 g，7.36 mmol)且反應混合物在60°C下加熱隔夜。反應混合物濃縮至乾燥。添加水(50 mL)及EA (70 mL)。有機層用水(15 mL)、飽和 NaHCO_3 (15 mL)及鹽水 (20 mL)洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮至乾燥。藉由CC (DCM-MeOH)純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(2.17 g，63%產率)。

^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ (立體異構體之混合物): 11.3 (寬單峰, 1H);

8.39 (m, 1H); 7.92-7.96 (m, 1H); 7.55-7.60 (m, 1H); 7.30 (dd, $J = 1.9$, 9.1 Hz, 1H); 4.89-4.95 (m, 1H); 4.49-4.59 (m, 1H); 4.32-4.43 (m, 1H); 3.95-4.16 (m, 1H); 3.47-3.53 (m, 1H); 3.05 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.76-2.86 (m, 1H); 2.34-2.46 (m, 1H); 1.61-1.71 (m, 3H); 1.46-1.58 (m, 3H); 1.51 (s, 1.5H); 1.48 (s, 1.5H)。

$C_{18}H_{24}N_3O_5BrS$ 之 MS1 (ESI, m/z): 474.05 [$M+H^+$]; $t_R = 0.80$ min。

製備 B: (RS)-4-(5-溴-6-氟-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)丁醯胺:

B.i. 2-(5-溴-6-氟-2H-吡啶-2-基)乙醇:

向5-溴-4-氟-2-硝基苯甲醛(2.0 g; 8.06 mmol; 市售)於MeOH (5 ml)中之溶液中添加乙醇胺(0.61 mL)。混合物在回流下攪拌1小時。冷卻之後，蒸發溶劑至乾燥。殘餘物溶解於 $P(OEt)_3$ (14 mL)中且混合物浸沒於加熱至150°C之油浴中保持20分鐘。在冷卻及濃度至乾燥之後，藉由CC (Hept-EA)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題吡啶(1.17 g; 56%產率)。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.95 (s, 1H); 7.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H); 7.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H); 4.49-4.53 (m, 2H); 4.09-4.15 (m, 2H)。

$C_9H_8N_2OBrF$ 之MS1 (ESI, m/z): 258.97 [$M+H^+$]; $t_R = 0.64$ min。

B.ii. (RS)-4-(5-溴-6-氟-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)丁醯胺:

以中間物B.i (1.3 g, 5.02 mmol)為起始物質且與製備A步驟A.ii至A.v類似地進行，獲得呈無色泡沫狀之標題化合物(1.2 g; 產率: 95% (甲磺酸酯形成)、96% (碘形成)、93% (變體I)及86% (變體II)(烷基化)、60% (皂化)及95% (與THPO-NH₂偶合之醯胺))。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ (立體異構體之混合物): 11.4 (寬單峰, 0.5H); 5

11.3 (寬單峰, 0.5H); 8.44 (寬單峰, 1H); 8.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H); 7.54-7.60 (m, 1H); 4.92-4.96 (m, 0.5H); 4.87-4.91 (m, 0.5H); 4.47-4.59 (m, 1H); 4.30-4.43 (m, 1H); 3.97-4.16 (m, 1H); 3.72 (m, 0.5H); 3.45-3.55 (m, 1H); 3.05 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.76-2.86 (m, 1H); 2.34-2.46 (m, 1H); 1.61-1.71 (m, 2H); 1.46-1.58 (m, 2H); 1.51 (s, 1.5H); 1.49 (s, 1.5H)。

$C_{18}H_{23}N_3O_5BrFS$ 之MS1 (ESI, m/z): 492.04 $[M+H^+]$; $t_R = 0.81$ min。

製備C：(*R*)-4-(5-溴-4-氟-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸乙酯：

向冰凍的NaH (60%於礦物油中, 0.21 g, 5.12 mmol)於DMF (3.2 mL)中之懸浮液中緩慢添加5-溴-4-氟-1*H*-吡啶(1 g; 4.65 mmol)於DMF (3.7 mL)中之溶液, 保持其低於6°C。反應混合物在0°C下攪拌1小時; 接著添加(*R*)-4-溴-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸乙酯(1.67 g; 5.81 mmol; 如WO 2012/137099中所描述製備)於DMF (1.8 mL)中之溶液, 保持其低於3°C。混合物升溫至室溫且攪拌3小時。反應混合物用NaHSO₄水溶液(15%, 5 mL)、水(50 mL)及EA (25 mL)稀釋。分離兩個相且水層用EA (2×25 mL)萃取。合併之有機層經MgSO₄乾燥且過濾且濃縮至乾燥。藉由CC (Hept-EA梯度)純化殘餘物, 首先得到1-吡啶區位異構體(0.9 g, 46%產率), 且接著得到標題區位異構體(0.8 g, 39%產率), 仍混雜有20%的1-吡啶區位異構體。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ : 8.68 (s, 1H); 7.35-7.45 (m, 2H); 4.65 (m, 1H); 4.49 (m, 1H); 3.85-4.06 (m, 2H); 3.10 (s, 3H); 2.86 (m, 1H); 2.47 (與DMSO重疊; m, 1H); 1.60 (s, 3H); 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

$C_{15}H_{18}N_2O_4BrFS$ 之MS1 (ESI, m/z): 423.01 $[M+H^+]$; $t_R = 0.86$ min。

製備D：2-(2-氟-4-(甲硫基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉：

雙(頻哪醇根基)二硼(1.15 g ; 4.5 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.248 g ; 0.3 mmol)及KOAc (1.27 g ; 13 mmol)之混合物用氮氣沖洗15分鐘且用4-溴-3-氟硫代苯甲醚(1 g ; 4.3 mmol ; 市售)於二噁烷(17 mL)中之溶液處理。反應混合物加熱至回流保持3小時。冷卻之後，過濾反應混合物且濾液濃縮至乾燥。藉由CC (Hept-EA)純化殘餘物得到呈黃色油狀之標題化合物(0.84 g, 73%產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.61 (dd, J = 6.5, 7.9 Hz, 1H); 6.98 (dd, J = 1.7, 7.9 Hz, 1H); 6.87 (dd, J = 1.7, 10.2 Hz, 1H); 2.47 (s, 3H); 1.34 (s, 12H)。

C₁₃H₁₈O₂BFS之MS1 (ESI, m/z) : 269.2 [M+H⁺]; t_R = 0.96 min。

製備 E : (2RS)-4-(5-乙炔基-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-(((RS)-四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)丁醯胺 :

E.i. (RS)-4-(5-碘-吡啶-2-基)-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁酸乙酯 :

向微波小瓶中添加中間物A.v (0.592 g ; 1.47 mmol)於1,4-二噁烷(2.4 mL)中之溶液、反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.026 mL : 0.165 mmol ; 0.11當量)、NaI (0.445 g, 2.94 mmol)且接著添加CuI (0.029 g, 0.149 mmol)。反應混合物在180°C下微波處理20分鐘。添加水(10 mL)及EA (30 mL)。水層用EA (30 mL)萃取一次。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮至乾燥。藉由CC (Hept-EA)純化殘餘物得到呈無色油狀之標題化合物(0.55 g ; 74%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 8.37 (寬單峰, 1H); 8.14 (寬單峰, 1H); 7.43 (寬單峰, 2H); 4.56-4.68 (m, 1H); 4.40-4.52 (m, 1H); 3.89-4.04 (m, 2H); 3.10 (s, 3H); 2.76-2.89 (m, 1H); 2.39-2.45 (重疊m, 1H); 1.57 (s, 3H); 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

C₁₅H₁₉N₂O₄IS之MS1 (ESI, m/z) : 451.0 [M+H⁺]; t_R = 0.85 min。

E.ii. (RS)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(5-((三甲基矽烷基)乙炔基)-2H-吡啶-2-基)丁酸乙酯 :

將CuI (0.04 g, 0.22 mmol)及PdCl₂(PPh₃)₂ (0.08 g, 0.11 mmol)引[5

入雙頸圓底燒瓶中。在用氮氣沖洗30分鐘之後，相繼添加中間物E.i (0.5 g ; 1.11 mmol)於脫氣的THF (8 mL)中之溶液及三甲基矽烷基乙炔 (0.17 mL ; 1.22 mmol)。逐滴添加脫氣的TEA (0.39 mL , 2.78 mmol)且反應在50°C下進行2小時。混合物濃縮至乾燥且藉由CC (Hept-EA)純化殘餘物得到呈棕色膠狀之標題化合物(0.43 g , 93%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 8.46 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 7.21 (dd, J = 1.2, 8.9 Hz, 1H); 4.58-4.71 (m, 1H); 4.42-4.55 (m, 1H); 3.84-4.07 (m, 2H); 3.12 (s, 3H); 2.79-2.92 (m, 1H); 2.39-2.53 (重疊m, 1H); 1.61 (s, 3H); 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H); 0.24 (s, 9H)。

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{SSi}$ 之MS (ESI, m/z) : 421.2 [$\text{M}+\text{H}^+$] ; t_R = 0.96 min。

E.iii. (RS)-4-(5-乙炔基-2H-呋唑-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸乙酯：

向中間物E.ii (0.2 g ; 0.48 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加TBAF (1 M於THF中 ; 0.37 mL)。混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中移除溶劑且藉由CC (Hept-EA梯度)純化殘餘物，得到呈粉紅色膠狀之標題化合物(0.1 g , 61%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 8.46 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 7.24 (dd, J = 1.2, 8.9 Hz, 1H); 4.59-4.71 (m, 1H); 4.42-4.55 (m, 1H); 4.04 (s, 1H); 3.86-4.07 (重疊m, 2H); 3.11 (s, 3H); 2.78-2.92 (m, 1H); 2.39-2.54 (重疊m, 1H); 1.60 (s, 3H); 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 之MS (ESI, m/z) : 349.1 [$\text{M}+\text{H}^+$] ; t_R = 0.80 min。

E.iv. (2RS)-4-(5-乙炔基-2H-呋唑-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-*N*-(((RS)-四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺：

以中間物E.iii (0.1 g ; 0.28 mmol)為起始物質，與製備A步驟A.vi類似地進行(皂化及與THPO- NH_2 醯胺偶合)，獲得呈灰白色泡沫狀之標題醯胺(0.087 g ; 2個步驟之後75%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ (立體異構體之混合物): 11.4 (s, 1H); 8.44 (寬單

峰, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.56-7.62 (m, 1H); 7.23 (dd, $J = 1.2, 8.9$ Hz, 1H); 4.90-4.97 (m, 1H); 4.48-4.61 (m, 1H); 4.31-4.45 (m, 1H); 4.03-4.14 (重疊m, 1H); 4.03 (s, 1H); 3.46-3.56 (m, 1H); 3.06 (s, 3x 0.5H); 3.04 (s, 3x 0.5H); 2.76-2.90 (m, 1H); 2.34-2.48 (重疊m, 1H); 1.62-1.72 (m, 3H); 1.47-1.58 (m, 6H)。

$C_{20}H_{25}N_3O_5S$ 之MS (ESI, m/z): 420.2 [$M+H^+$]; $t_R = 0.77$ min。

製備 F: (R)-4-(5-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸乙酯:

F.i. 5-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2H-吡啶:

5-溴-1H-吡啶(9.1 g, 46.2 mmol)、2-氟-4-甲氧基苯基酮酸(8.24 g, 48.5 mmol)、 K_2CO_3 (21 g, 152 mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (3.2 g, 2.77 mmol)之混合物用氫氣沖洗15分鐘。添加二噁烷(255 mL)及水(70 mL)。混合物在90°C下加熱23小時。冷卻之後, 添加水(100 mL)及EA (80 mL)且分離兩個層。水層用EA (2x100 mL)萃取且合併之有機層用鹽水洗滌, 經 $MgSO_4$ 乾燥且濃縮至乾燥。殘餘物在DCM (30 mL)中濕磨, 得到呈白色固體之標題化合物(4.08 g, 36%產率)。濃縮濾液且藉由CC (Hept-EA梯度)純化殘餘物, 得到更多的呈淡黃色固體狀之標題化合物(3.65 g, 33%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 13.0 (寬單峰, 1H); 8.09 (寬單峰, 1H); 7.83 (寬單峰, 1H); 7.55-7.60 (m, 1H); 7.41-7.49 (m, 2H); 6.83-6.95 (m, 2H); 3.79 (s, 3H)。

$C_{14}H_{11}N_2OF$ 之MS1 (ESI, m/z): 434.2 [$M+H^+$]; $t_R = 0.84$ min。

F.ii. (R)-4-(5-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸乙酯:

以中間物F.i (4.07 g; 15.1 mmol)及(R)-4-溴-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸乙酯(5.22 g; 18.2 mmol, 如WO 2012/137099中所描述製備)為起始物質, 且與製備C類似地進行, 獲得呈無色膠狀之標題化合物(2.03 g, 30%產率)。藉由CC (Hept-EA梯度)純化殘餘物。

5

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 8.46 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.47 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.34-7.40 (m, 1H); 6.97-6.85 (m, 2H); 4.60-4.71 (m, 1H); 4.44-4.57 (m, 1H); 3.92-4.08 (m, 2H); 3.82 (s, 3H); 3.13 (s, 3H); 2.81-2.93 (m, 1H); 2.37-2.53 (重疊m, 1H); 1.62 (s, 3H); 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{FS}$ 之MS1 (ESI, m/z): 449.1 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.90$ min。

用Hept-EtOH 1-9溶離，使用ChiralPak IA (4.6×250 mm, $5 \mu\text{M}$)管柱在 1.4 mL/min 之流動速率下(在 210 nm 下UV檢測)藉由對掌性HPLC測定e.e.。因此由*rac*-4-溴-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸基酯產生之外消旋體之所得滯留時間分別為5.6及10.8分鐘。標題(R)-對映異構體為第二溶離化合物。e.e.>99%。

製備G：3-(碘基乙炔基)氧雜環丁-3-醇：

向3-乙炔基氧雜環丁-3-醇(1.097 g; 11.2 mmol; 市售)於MeOH (50 mL)及 1 M KOH水溶液(28 mL)中之溶液中添加碘(3.549 g; 14 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌2小時。添加水(150 mL)及DCM (500 mL)。水層用EA (500 mL)萃取。有機層用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮得到呈淡黃色固體狀之所需化合物(2.21 g, 88%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 4.60 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H); 4.45 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H)。

製備H：(R)-4-(5-碘-呋啶-2-基)-2-甲基磺醯基-2-甲基-N-[(RS)-(四氫-吡喃-2-基)氧基]-丁醯胺：

H.i. (R)-4-(5-溴-呋啶-2-基)-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁酸乙酯：

以5-溴-1H-呋啶(2 g; 10.2 mmol)為起始物質且與製備C類似地進行，在藉由CC (DCM-EA)純化之後獲得呈橙色膠狀之標題(R)-對映異構體(1.71 g, 42%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 8.42 (s, 1H); 7.97 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H); 7.59 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H); 7.32 (dd, $J = 9.1, 1.8$ Hz, 1H); 4.57-4.70 (m, 1H); 4.42-4.55 (m, 1H); 3.86-4.08 (m, 2H); 3.12 (s, 3H); 2.71-2.91 (m, 1H);

2.40-2.55 (重疊m, 1H); 1.60 (s, 3 H); 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

$C_{15}H_{19}N_2O_4BrS$ 之MS (ESI, m/z): 403.0 $[M+H^+]$; $t_R = 0.83$ min。

H.ii. (*R*)-4-(5-碘-呋/唑-2-基)-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁酸乙酯：

以中間物H.i (1.57 g; 3.91 mmol)為起始物質且與製備E步驟E.i類似地進行，獲得呈黃色膠狀之標題碘化物(1.32 g, 75%產率)。

$C_{15}H_{19}N_2O_4IS$ 之MS1 (ESI, m/z): 451.0 $[M+H^+]$; $t_R = 0.85$ min。

H.iii. (*R*)-4-(5-碘-呋/唑-2-基)-2-甲基磺醯基-2-甲基-*N*-[(*RS*)-(四氫-哌喃-2-基)氧基]-丁醯胺：

以中間物H.ii (1 g; 2.22 mmol)為起始物質且與製備一個步驟A.vi類似地進行(皂化且與THPO-NH₂醯胺偶合)，獲得呈橙色稠油狀之標題化合物(0.833 g; 在2個步驟之後75%產率)。

¹H NMR (d_6 -DMSO) δ (立體異構體之混合物): 11.3 (寬單峰, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.14 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H); 7.39-7.46 (m, 2H); 4.91 (m, 1H); 4.52 (m, 1H); 4.37 (m, 1H); 4.05 (寬單峰, 1H); 3.49 (m, 1H); 3.04 (s, 3x 0.5H); 3.02 (s, 3x 0.5H); 2.82 (m, 1H); 2.41 (重疊m, 1H); 1.60-1.71 (m, 3H); 1.45-1.57 (m, 3H); 1.49 (s, 3x 0.5H); 1.47 (s, 3x 0.5H)。

$C_{18}H_{24}N_3O_5IS$ 之MS1 (ESI, m/z): 522.1 $[M+H^+]$; $t_R = 0.81$ min。

製備I：(*R*)-4-(5-碘-2*H*-呋/唑-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-*N*-(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)丁醯胺：

以中間物H.ii (0.326 g; 0.72 mmol)為起始物質且與製備A步驟A.vi類似地進行(皂化及與*O*-(2-三甲基矽烷基乙基)脛胺鹽酸鹽(市售)醯胺偶合)，獲得呈橙色稠油狀之標題化合物(0.36 g; 在2個步驟之後90%產率)。

¹H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.38 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 7.43-7.48 (m, 2H); 4.52-4.61 (m, 1H); 4.34-4.43 (m, 1H); 3.77-3.84 (m, 2H); 3.06 (s, 3H); 2.82-2.90 (m, 1H); 2.35-2.42 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 0.91-0.97 (m, 2H); 0.02 (s, 9H)。

5

$C_{18}H_{28}N_3O_4$ ISSi之MS1 (ESI, m/z): 538.1 $[M+H]^+$; $t_R = 0.81$ min。

製備 J: (2*R*)-4-(5-乙炔基-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-*N*-((四氫-2*H*-呋喃-2-基)氧基)丁醯胺:

以製備 H 之化合物 (0.502 g; 0.96 mmol) 及三甲基矽烷基乙炔 (0.151 mL, 1.1 當量) 為起始物質, 且與製備 E 步驟 E.ii 及 E.iii 類似地進行, 在藉由 CC (DCM-MeOH) 純化之後獲得呈灰白色泡沫狀之標題化合物 (0.3 g; 產率: 97% (菌頭偶合); 76% (矽烷基裂解))。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ (立體異構體之混合物): 11.42 (寬單峰, 1H); 8.45 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.24 (dd, $J = 1.1, 8.9$ Hz, 1H); 4.90-4.97 (m, 1H); 4.50-4.62 (m, 1H); 4.34-4.46 (m, 1H); 4.04 (s, 1H); 3.98-4.15 (重疊 m, 1H); 3.46-3.57 (m, 1H); 3.08 (s, 1.5H); 3.05 (s, 1.5H); 2.72-2.91 (m, 1H); 2.34-2.53 (重疊 m, 1H); 1.63-1.74 (m, 3H); 1.46-1.59 (重疊 m, 3H); 1.53 (s, 1.5H); 1.50 (s, 1.5H)。

$C_{20}H_{25}N_3O_5S$ 之MS (ESI, m/z): 420.0 $[M+H]^+$; $t_R = 0.77$ min。

製備 K: (2*R*)-4-(4-氟-5-碘-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-*N*-((*RS*)-(四氫-2*H*-呋喃-2-基)氧基)丁醯胺:

K.i. (*R*)-4-(4-氟-5-碘-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸乙酯:

向製備 C 之化合物 (0.49 g; 1.16 mmol) 於 1,4-二噁烷 (1.9 mL) 中之溶液中添加反-*N-N'*-二甲基環己烷-1,2-二胺 (0.07 mL, 0.47 mmol)、NaI (0.35 g, 2.4 mmol) 及 CuI (0.045 g, 0.23 mmol)。反應混合物在微波中於 180°C 下輻射 20 分鐘。添加水 (20 mL) 及 EA (30 mL)。水層用 EA (2×20 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌, 經 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾且濃縮至乾燥。藉由 CC (Hept-EA) 純化粗產物, 得到呈淡黃色固體狀之標題產物 (0.21 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 8.62 (s, 1H); 7.43-7.51 (m, 1H); 7.30 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H); 4.57-4.70 (m, 1H); 4.50 (m, 1H); 3.82-4.04 (m, 2H); 3.10

(s, 3H); 2.79-2.92 (m, 1H); 2.42-2.55 (重疊m, 1H); 1.59 (s, 3H); 1.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

$C_{15}H_{18}N_2O_4FIS$ 之 MS1 (ESI, m/z): 469.01 $[M+H^+]$; $t_R = 0.87$ min。

K.ii. (2*S*)-4-(4-氟-5-碘-2*H*-呔啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-*N*-((*RS*)-(四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺：

以中間物 *K.i* (0.197 g, 0.42 mmol) 為起始物質且與製備 A 步驟 A.vi 類似地進行(皂化及與 THPO-NH₂醯胺偶合)，獲得呈米色泡沫狀之標題醯胺(0.197 g；在2個步驟之後86%產率)。

¹H NMR (d_6 -DMSO) δ (立體異構體之混合物): 11.3 (寬單峰, 1H); 8.58 (s, 1H); 7.44-7.50 (m, 1H); 7.27-7.33 (m, 1H); 4.90-4.94 (m, 0.5H); 4.85-4.88 (m, 0.5H); 4.49-4.60 (m, 1H); 4.33-4.46 (m, 1H); 3.96-4.13 (m, 1H); 3.41-3.54 (m, 1H); 3.05 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.76-2.91 (m, 1H); 2.34-2.44 (m, 1H); 1.61-1.71 (m, 2H); 1.42-1.58 (m, 5H)。

$C_{18}H_{23}N_3O_5FIS$ 之 MS1 (ESI, m/z): 540.1 $[M+H^+]$; $t_R = 0.84$ min。

製備 L：3-(4-碘基苯)氧雜環丁-3-胺鹽酸鹽：

L.i. *N*-(3-(4-碘基苯)氧雜環丁-3-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺：

在 -78°C 下向 1,4-碘苯(4.36 g)於 THF (50 mL) 中之溶液中逐滴添加 BuLi (1.1 M 於己烷中, 11.4 mL)。在攪拌1小時之後，在 -78°C 下在30分鐘時程內逐滴添加 2-甲基-*N*-氧雜環丁-3-亞基丙烷-2-亞磺醯胺(1.64 g；市售)於 THF (10 mL) 中之溶液。反應混合物逐漸升溫至室溫。在1小時之後，添加飽和 NH₄Cl 且水層用 EA 萃取。合併之有機層用飽和 NaHCO₃ 及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮至乾燥。藉由 CC (EA-Hept) 純化殘餘物得到呈無色油狀之標題化合物(0.751 g, 21%產率)。

¹H NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 7.30 (d, $J = 8.4$

Hz, 2H); 6.35 (s, 1H); 4.98 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H); 4.90-4.94 (m, 1H); 4.85-4.88 (m, 1H); 4.67 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H); 1.11 (s, 9H)。

$C_{13}H_{18}NO_2IS$ 之MS1 (ESI, m/z): 379.97 $[M+H]^+$; $t_R = 0.78$ min。

L.ii. 3-(4-碘基苯)氧雜環丁-3-胺鹽酸鹽：

向中間物L.i (0.751 g, 1.98 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加4 M HCl之二噁烷溶液(1.06 mL)。在室溫下攪拌30分鐘之後，濾出固體且用己烷(3 mL)洗滌，得到呈白色固體之標題化合物(0.624 g, 100%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 9.14-9.30 (m, 3H); 7.82-7.90 (m, 2H); 7.34-7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 4.80-5.00 (m, 4H)。

$C_9H_{10}NOI$ 之MS1 (ESI, m/z): 299.89 $[M+Na]^+$; $t_R = 0.50$ min。

製備M：3-(4-碘基苯)-*N,N*-二甲基氧雜環丁-3-胺：

向製備L之化合物 (0.2 g; 0.642 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加甲醛水溶液(37%; 0.15 mL; 1.93 mmol)、 $NaBH(OAc)_3$ (0.816 g; 3.85 mmol)及硫酸鈉(0.03 g)。反應混合物在室溫下攪拌2小時。添加水(15 mL)及DCM (25 mL)。水層用DCM (15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.188 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 4.63-4.67 (m, 4H); 1.87 (s, 6H)。

$C_{11}H_{14}NOI$ 之MS1 (ESI, m/z): 304.1 $[M+H]^+$; $t_R = 0.54$ min。

製備N：乙酸((1*S,2*S**)-2-(溴乙炔基)環丙基)甲酯：**

N.i.a 乙酸((1*S**,2*S**)-2-(2,2-二溴乙烯基)環丙基)甲酯及

N.i.b. *rac*-[(1*S**,2*S**)-2-(2,2-二溴-乙烯基)-環丙基]-甲醇：

經45分鐘向在-20°C下冷卻之 CBr_4 (30.0 g, 88.9 mmol)於DCM (60 mL)中之溶液中逐滴添加 PPh_3 (45.8 g, 175 mmol)予DCM (100 mL)中之溶液。混合物在此溫度下持續攪拌30分鐘且接著冷卻至-78°C。經45

分鐘逐滴添加乙酸((1*S**,2*S**)-2-甲醯基環丙基)甲酯(6.18 g, 43.5 mmol, 如WO 2012/154204中所描述製備)於DCM (80 mL)中之溶液, 保持其低於-70°C。混合物在此溫度下攪拌30分鐘且經1小時升溫至室溫。在真空中移除溶劑且藉由CC (EA-Hept)純化殘餘物, 得到呈澄清油狀之標題乙酸酯(4.84 g, 37%產率), 且接著得到呈澄清油狀之標題乙醇(2.2 g, 20%產率)。

對於中間物N.i.a:

¹H NMR (CDCl₃) δ: 5.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 3.97 (m, 2H); 2.07 (s, 3H); 1.61 (m, 1H); 1.33 (m, 1H); 0.78-0.92 (m, 2H)。

C₈H₁₀O₂Br₂之MS1 (ESI, m/z): 295.0 [M+H⁺]; t_R = 0.87 min。

對於中間物N.i.b:

¹H NMR (CDCl₃) δ: 5.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 3.47-3.61 (m, 2H); 1.61-1.53 (m, 1H); 1.43 (m, 1H); 1.22-1.34 (m, 1H); 0.74-0.89 (m, 2H)。

N.ii. 乙酸((1*S**,2*S**)-2-(溴乙炔基)環丙基)甲酯:

向中間物N.i.a (0.5 g; 1.68 mmol)於THF (9.5 mL)中之溶液中添加三水合氟化四丁基銨(2.98 g; 9.35 mmol)。反應混合物在60°C下加熱4小時。反應混合物冷卻至室溫且用乙醚(50 mL)稀釋。有機相用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌, 經MgSO₄乾燥且濃縮至乾燥。藉由CC (EA-Hept)純化殘餘物得到呈黃色油狀之標題化合物(0.24 g, 68%產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.97 (dd, J = 6.5, 11.7 Hz, 1H); 3.84 (dd, J = 7.5, 11.7 Hz, 1H); 2.06 (s, 3H); 1.50 (m, 1H); 1.25 (m, 1H); 0.97 (m, 1H); 0.76 (m, 1H)。

製備O: (R)-4-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基)-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁酸第三丁酯:

O.i. (RS)-4-溴-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁酸第三丁酯:

向含有冰凍的2-(甲基磺醯基)丙酸乙酯(87.8 g, 0.422 mol)於DMF (0.6 L)中之懸浮液的雙頸圓底燒瓶中逐份添加NaH (60%於油分散液中, 21.6 g, 0.54 mol)。混合物在此溫度下攪拌5分鐘且在室溫下攪拌25分鐘。緩慢添加1,2-二溴乙烷(0.111 L, 1.28 mol)其反應混合物在70°C下攪拌19小時。將反應混合物分配於水(600 mL)與EA (600 mL)之間且水層用EA (3×200 mL)萃取3次。合併之有機層用鹽水(250 mL)洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾且濃縮至乾燥。藉由CC (Hept-EA梯度)純化殘餘物得到呈無色油狀之標題化合物(80.8 g, 60%產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.49 (m, 1H); 3.37 (m, 1H); 3.03 (s, 3H); 2.73 (m, 1H); 2.50 (m, 1H); 1.59 (s, 3H); 1.51 (s, 9H)。

O.ii. (R)-4-溴-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁酸第三丁酯:

藉由半製備型對掌性HPLC方法A (Hept-EtOH 9-1; 流動速率: 16 mL/min; 在220 nM下UV檢測)分離中間物O.i (4 g); 各別滯留時間(流動速率: 0.8 mL/min)為9.3及10.7分鐘。獲得呈無色油狀之標題(R)-對映異構體, 鑑別為第二溶離化合物(1.68 g)。

O.iii. (R)-4-疊氮基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁酸第三丁酯:

中間物O.ii (1.59 g; 5.04 mmol)及NaN₃ (0.83 g; 12.6 mmol)於DMF (45 mL)之混合物在80°C下加熱2.5小時。添加水(150 mL)及EA (50 mL)且分離各相。水層用EA (2×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮至乾燥, 得到呈無色油狀之標題疊氮化合物(1.4 g, 100%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 3.58 (m, 1H); 3.29 (重疊m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.42 (m, 與DMSO重疊, 1H); 1.98 (m, 1H); 1.44 (s, 9H); 1.43 (s, 3H)。

使用Hept/EtOH/DEA 9:1:0.005作為移動相且在210 nM下UV檢測, 在Daicel ChiralPak AS-H管柱(4.6×250 mm, 5 μM)上在0.8

mL/min之流動速率下溶離分析性樣品。外消旋樣品之各別滯留時間為10.6及12.1分鐘。標題(R)-對映異構體為第二溶離化合物(e.e. : 98.4%)。

O.iv. (R)-4-胺基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁酸第三丁酯：

向中間物O.iii (1.39 g ; 5.01 mmol)於THF (50.1 mL)中之溶液中添加PPh₃ (1.99 g ; 7.52 mmol)。反應混合物在60°C下加熱30分鐘，隨後添加水(10.4 mL)。混合物在60°C下攪拌1.5小時。在減壓下移除揮發物且將水性殘餘物用DCM-MeOH (9:1 ; 25 mL)及水(10 mL)稀釋。分離各相且水層用DCM-MeOH (9:1 ; 2×15 mL)萃取。合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由CC (含有NH₄OH水溶液之梯度的DCM-MeOH)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(1.25 g , 99%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 3.06 (s, 3H); 2.63-2.75 (m, 1H); 2.40-2.53 (m, 與DMSO重疊, 1H); 2.16-2.28 (m, 1H); 1.74-1.85 (m, 1H); 1.44 (s, 9H); 1.40 (s, 3H)。

C₁₀H₂₁NO₄S之MS1 (ESI, m/z) : 252.1 [M+H⁺] ; t_R = 0.47 min。

O.v. (R)-4-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基)-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁酸第三丁酯：

以5-溴-4-氟-2-硝基苯甲醛(0.6 g ; 2.42 mmol ; 市售)及中間物O.iv (0.64 g ; 2.54 mmol)為起始物質且與製備A步驟A.i，變體II類似地進行，在藉由CC (Hept-EA梯度)之後獲得呈淡黃色油狀之標題化合物(1.1 g , 100%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 8.51 (s, 1H); 8.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H); 7.59 (d, J = 10.1 Hz, 1H); 4.56-4.68 (m, 1H); 4.37-4.50 (m, 1H); 3.13 (s, 3H); 2.70-2.84 (m, 1H); 2.38-2.58 (m, 與DMSO重疊, 1H); 1.55 (s, 3H); 1.39 (s, 9H)。

C₁₇H₂₂N₂O₄BrFS之MS (ESI, m/z) : 450.9 [M+H⁺] ; t_R = 0.915

min。

製備P：*rac*-第三丁基-((1*R**,2*R**)-2-碘基乙炔基-環丙基甲氧基)-二甲基-矽烷：

P.i. *rac*-第三丁基-[(1*S**,2*S**)-2-(2,2-二溴-乙烯基)-環丙基甲氧基]-二甲基-矽烷：

向中間物N.i.b (1.52 g, 5.96 mmol)於THF (14 mL)中之混合物中添加咪唑(0.823 g, 12.1 mmol)及TBDMS-Cl (1.4 g, 9.3 mmol)。混合物在室溫下攪拌1小時。添加水(50 mL)及EA (40 mL)且傾析兩個層。有機層用EA (2×30 mL)萃取，用NaHCO₃飽和水溶液(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到粗產物。藉由CC (Hept-EA梯度)純化粗物質，得到呈無色油狀之標題化合物(1.56 g, 71%產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 5.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H); 3.58 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H); 1.55 (m, 1H); 1.19 (m, 1H); 0.87 (s, 9H); 0.87 (重疊m, 1H); 0.69 (m, 1H); 0.04 (s, 6H)。

P.ii. *Rac*-第三丁基-((1*R**,2*R**)-2-碘基乙炔基-環丙基甲氧基)-二甲基-矽烷：

經25分鐘向在-74℃下冷卻之中間物P.i (1.56 g, 4.22 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加BuLi (1.97 M於己烷中；4.29 mL；8.45 mmol)，保持其低於-70℃。在攪拌1小時之後，溶液升溫至0℃且經47分鐘逐滴添加碘(1.76 g, 6.97 mmol)之THF(14.2 mL)溶液。反應混合物在室溫下攪拌18小時。反應混合物用Na₂S₂O₃飽和溶液(50 mL)淬滅。分離兩個相。水層用DCM (2×150 mL)萃取。合併之有機層經Mg₂SO₄乾燥且濃縮至乾燥，得到呈黃色油狀之所需化合物(1.61 g, 定量)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.58 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H); 1.24-1.44 (m, 2H);

0.86 (s, 9H); 0.86 (重疊m, 1H); 0.78 (重疊m, 1H); 0.04 (s, 6H)。

製備Q：(4-乙炔基-3-氟苯基)甲醇：

以(3-氟-4-碘基苯)甲醇(0.510 g; 2.0 mmol; 市售)及三甲基矽烷基乙炔(0.31 mL, 1.1當量)為起始物質，且與製備E步驟E.ii及E.iii類似地進行，在藉由CC (DCM-MeOH)純化之後獲得呈無色油狀之標題化合物(0.23 g; 產率：96% (菌頭偶合)及79% (矽烷基裂解))。

^1H NMR δ (d_6 -DMSO): 7.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H); 7.18-7.24 (m, 1H); 7.12-7.17 (m, 1H); 5.42 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H); 4.53 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H); 4.45 (s, 1H)。

製備R：(R)-4-(5-乙炔基-6-氟-吡啶-2-基)-2-甲基磺醯基-2-甲基-N-[(R)-(四氫-哌喃-2-基)氧基]-丁醯胺：

R.i. (R)-4-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基)-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁酸：

向製備O之化合物(0.586 g, 1.3 mmol)與含4 N HCl之二噁烷(7 mL)之混合物中添加水(0.26 mL)。所得混合物在室溫下攪拌16小時。混合物濃縮至乾燥且與乙醚(3×15 mL)共同蒸發，得到呈米色固體狀之標題酸(0.52 g; 定量)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 8.50 (s, 1H); 8.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H); 7.59 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H); 4.57-4.70 (m, 1H); 4.41-4.53 (m, 1H); 3.13 (s, 3H); 2.71-2.83 (m, 1H); 2.38-2.56 (重疊m, 1H); 1.56 (s, 3H)。

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{BrFS}$ 之MS1 (ESI, m/z): 395.01 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.73$ min。

R.ii. (R)-4-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基)-2-甲基磺醯基-2-甲基-N-[(RS)-(四氫-哌喃-2-基)氧基]-丁醯胺：

向中間物R.i (0.52 g, 0.56 mmol)於DMF (12 mL)中之溶液中相繼添加HOBT (0.411 g, 3.04 mmol)、TEA (0.64 mL, 4.63 mmol)、THP-ONH₂ (0.387 g, 3.3 mmol)及EDC (0.583 g, 3.04 mmol)。接著懸浮液5

在室溫下攪拌隔夜。添加水(50 mL)及EA (50 mL)。有機層用水(50 mL)、NaHSO₄水溶液(5% w/w, 30 mL)、飽和NaHCO₃ (50 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到呈黃色膠狀之標題化合物(0.43 g, 66%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ (異構體之混合物): 11.41 (寬單峰, 1H); 8.46 (s, 1H); 8.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H); 7.59 (d, J = 10.2 Hz, 1H); 4.96 (寬單峰, 0.5H); 4.91 (寬單峰, 0.5H); 4.48-4.63 (m, 1H); 4.31-4.45 (m, 1H); 3.97-4.16 (m, 1H); 3.40-3.57 (m, 1H); 3.07 (s, 1.5H); 3.05 (s, 1.5H); 2.75-2.91 (m, 1H); 2.34-2.58 (重疊m, 1H); 1.63-1.77 (m, 3H); 1.53 (s, 1.5H); 1.38-1.62 (重疊m, 3H); 1.51 (s, 1.5H)。

C₁₈H₂₃N₃O₅BrFS之MS1 (ESI, m/z): 491.9 [M+H⁺]; t_R = 0.81 min。

R.iii. (R)-4-(5-乙炔基-6-氟-吡啶-2-基)-2-甲基磺醯基-2-甲基-N-[(RS)-(四氫-哌喃-2-基)氧基]-丁醯胺:

在7 mL燒瓶中，相繼引入中間物R.ii (0.42 g; 0.85 mmol)、雙(三-第三丁基膦)鈹(0.037 g; 0.07 mmol)、氟化銫(0.258 g; 1.71 mmol)、脫氣二噁烷(0.77 mL)及乙炔基三-正丁基錫(0.52 mL; 1.71 mmol)。溶液在80℃下攪拌2.5小時。混合物濃縮至乾燥且藉由CC (Hept-EA梯度)純化，得到呈淡黃色泡沫狀之標題化合物(0.106 g, 28%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ (異構體之混合物): 11.37-11.45 (m, 1H); 8.50 (寬單峰, 1H); 8.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H); 7.40-7.49 (m, 1H); 4.90-4.97 (m, 1H); 4.48-4.62 (m, 1H); 4.31-4.45 (重疊m, 1H); 4.33 (s, 1H); 3.98-4.15 (m, 1H); 3.47-3.57 (m, 1H); 3.07 (s, 1.5H); 3.05 (s, 1.5H); 2.73-2.92 (m, 1H); 2.34-2.54 (重疊m, 1H); 1.62-1.74 (m, 3H); 1.46-1.60 (重疊m, 3H); 1.54 (s, 1.5H); 1.52 (s, 1.5H)。

C₂₀H₂₄N₃O₅FS之MS1 (ESI, m/z): 438.0 [M+H⁺]; t_R = 0.79 min。

製備S: 3-(碘基乙炔基)硫雜環丁-3-醇:

S.i. 3-((三甲基矽烷基)乙炔基)硫雜環丁-3-醇:

經20分鐘向在 -78°C 下冷卻之TMS-乙炔(2.1 mL ; 14.8 mmol)於THF (33 mL)中之溶液中逐滴添加BuLi (1.97 M ; 8.5 mL ; 16.7 mmol)，保持其低於 -68°C 。反應混合物在相同溫度下攪拌5分鐘，接著升溫至 -20°C 且再次在 -76°C 下冷卻。接著經10分鐘逐滴添加3-硫雜環丁酮(1.02 g ; 11.3 mmol，市售)於THF (4.2 mL)中之溶液(其低於 -69°C)且攪拌反應混合物80分鐘，隨後升溫至室溫。藉由添加鹽水(30 mL)淬滅反應混合物且用EA (2×40 mL)萃取兩次。合併之有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到棕色固體(1.91 g，91%產率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.50 (s, 4H); 2.67 (寬單峰, 1H); 0.19 (s, 9H)。

S.ii. 3-乙炔基硫雜環丁-3-醇：

以中間物S.i (1.91 g，10.3 mmol)為起始物質且與製備E步驟E.iii類似地進行，獲得呈淡黃色油狀之標題炔烴(1.07 g ; 91%產率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.44-3.58 (m, 4H); 2.71 (寬單峰, 1H); 2.64 (s, 1H)。

S.iii. 3-(碘基乙炔基)硫雜環丁-3-醇：

以中間物S.ii (1.07 g ; 9.38 mmol)為起始物質且與製備G類似地進行，獲得呈棕色固體狀之標題化合物(1.83 g ; 81%產率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.43-3.57 (m, 4H); 2.71 (寬單峰, 1H)。

製備T：(1-(4-乙炔基苯基)環丙基)甲醇：

以(1-(4-碘基苯)環丙基)甲醇(0.660 g ; 2.4 mmol ; 市售)及TMS-乙炔(0.51 mL ; 1.5當量)為起始物質，且與製備E步驟E.ii及E.iii類似地進行(菌頭偶合：96%產率；矽烷基裂解：39%產率)，在藉由CC (Hept-EA)純化之後獲得呈淡黃色針狀之標題化合物(0.167 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.68 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.53 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5

0.81-0.92 (m, 2H), 0.67-0.79 (m, 2H)。

製備U：乙酸((1*S*,2*S*)-2-(溴乙炔基)環丙基)甲酯及乙酸((1*R*,2*R*)-2-(溴乙炔基)環丙基)甲酯：

藉由半製備型對掌性HPLC方法B (Hept-EtOH 9-1；流動速率：20 mL/min，在223 nm下UV檢測)分離製備N之外消旋產物(1.75 g)；各別滯留時間(流動速率：0.8 mL/min)為5.9及8.7分鐘。獲得呈澄清油狀之標題對映異構體(各0.64 g)。

第一溶離對映異構體，(1*S*,2*S*)組態：

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.97 (dd, *J* = 6.5, 11.7 Hz, 1H); 3.84 (dd, *J* = 7.5, 11.7 Hz, 1H); 2.06 (s, 3H); 1.50 (m, 1H); 1.25 (m, 1H); 0.97 (m, 1H); 0.76 (m, 1H)。

[α]_D = +96° (c = 1.03; MeOH)。

第二溶離對映異構體，(1*R*,2*R*)組態：

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.97 (dd, *J* = 6.5, 11.7 Hz, 1H); 3.84 (dd, *J* = 7.5, 11.7 Hz, 1H); 2.06 (s, 3H); 1.50 (m, 1H); 1.25 (m, 1H); 0.97 (m, 1H); 0.76 (m, 1H)。

[α]_D = -94° (c = 1.01; MeOH)。

已經由第二溶離對映異構體轉化成相應(S)及(R)α-甲氧基-α-三氟甲基苯基乙醯基酯且隨後如Tsuda等人, *Chem. Pharm. Bull.* (2003), **51**, 448-451所描述分析其NMR譜圖來測定此等化合物之各別絕對構型。

製備V： (4-碘-2-甲基丁-3-炔-2-基)胺基甲酸第三丁酯：

以(2-甲基丁-3-炔-2-基)胺基甲酸第三丁酯(1.02 g 5.6 mmol；市售)為起始物質且與製備G類似地進行，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(1.49 g；86%產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 4.64 (s, 1H); 1.55 (s, 6H); 1.46 (s, 9H)。

製備W： ((1*R*,2*R*)-2-(4-碘基苯)環丙基)甲醇及((1*S*,2*S*)-2-(4-碘基苯)環

丙基)甲醇：

藉由半製備型對掌性HPLC方法F (Hept-EtOH 3-1；流動速率：16 mL/min，在210 nm下UV檢測)分離*Rac*-(反-2-(4-碘基苯)環丙基)甲醇(0.956 g；如WO 2005/103032中所描述製備)；各別滯留時間(流動速率：0.8 mL/min)為5.7及7.1分鐘。獲得呈白色粉末狀之標題對映異構體(各自0.45 g)。

第一溶離對映異構體，(1*R*,2*R*)組態：

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 4.56 (寬單峰, 1H); 3.43 (m, 1H); 3.32 (m, 1H); 1.73 (m, 1H); 1.23 (m, 1H); 0.75-0.90 (m, 2H)。

[α]_D = -61° (c = 1.04, MeOH)。

第二溶離對映異構體，(1*S*,2*S*)組態：

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 4.56 (寬單峰, 1H); 3.43 (m, 1H); 3.32 (m, 1H); 1.73 (m, 1H); 1.23 (m, 1H); 0.75-0.90 (m, 2H)。

[α]_D = +62° (c = 1.04, MeOH)。

已經由第二溶離對映異構體轉化成相應(S)及(R)α-甲氧基-α-三氟甲基苯基乙醯基酯且隨後如Tsuda等人, *Chem. Pharm. Bull.* (2003), **51**, 448-451所描述分析其NMR譜圖來測定此等化合物之各別絕對構型。

製備X：(3-(4-碘基苯)氧雜環丁-3-基)甲醇：

以(3-(4-溴苯基)氧雜環丁-3-基)甲醇(0.24 g；0.98 mmol；市售)為起始物質且與製備E步驟E.i類似地進行，在藉由CC (Hept-EA)純化之後獲得呈灰白色固體狀之標題碘化物(0.27 g，94%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 7.69 (d, J = 7.1 Hz, 2H); 6.96 (d, J = 7.1 Hz, 2H); 5.10 (t, J = 5.6 Hz, 1H); 4.60-4.73 (m, 4H); 3.69 (d, J = 5.3 Hz, 2H)。

製備Y：N-(2-氟-4-碘基苯)-2-羥基乙醯胺：

以乙酸2-((4-溴-2-氟苯基)胺基)-2-側氧基乙酯(1.0 g ; 3.45 mmol ; 市售)為起始物質且與製備E步驟E.i類似地進行，獲得標題碘化物與相應乙酸酯之混合物。混合物溶解於MeOH (20 mL)中且添加K₂CO₃ (2.5 g ; 17.2 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌10分鐘。添加EA (100 mL)及水(60 mL)。水相用EA (100 mL)萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且過濾。濾液濃縮至乾燥以得到呈棕色固體狀之標題化合物(0.8 g ; 79%產率)。

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.66-7.78 (m, 2H); 7.51-7.57 (m, 1H); 5.85 (t, J = 5.9 Hz, 1H); 4.02 (d, J = 5.9 Hz, 2H)。

製備Z：(RS)-1-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-4-碘-2-甲基丁-3-炔-2-醇：

以(RS)-2-甲基丁-3-炔-1,2-二醇(1.031 g ; 10.3 mmol ; 如Knight及Qing, *Tetrahedron Lett.* (2009), 50(26), 3534-3537所報導製備)及TBDPS-Cl (3.95 mL ; 15.4 mmol)為起始物質且與製備P步驟P.i.(添加催化量之DMAP ; 90%產率)及製備G (100%產率)類似地依序進行，在藉由CC (DCM)純化之後獲得呈無色油狀之標題化合物(0.77 g)。

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.62-7.71 (m, 4H); 7.36-7.50 (m, 6H); 5.52 (s, 1H); 3.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 3.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 1.39 (s, 3H); 1.02 (s, 9H)。

製備AA：(3-(碘基乙炔基)氧雜環丁-3-基)胺基甲酸第三丁酯：

AA.i. (3-((三甲基矽烷基)乙炔基)氧雜環丁-3-基)胺基甲酸第三丁酯：

向3-((三甲基矽烷基)乙炔基)氧雜環丁-3-胺鹽酸鹽(0.123 g ; 0.6 mmol ; 市售)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TEA (0.18 mL ; 1.29 mmol)及Boc₂O (0.272 g ; 1.25 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌6小

時。再次添加 Boc_2O (0.272 g ; 1.25 mmol)且攪拌反應物隔夜。反應混合物用DCM (5 ml)稀釋且添加 NaHCO_3 飽和水溶液(5 ml)。分離各相且水層用DCM (2×5 mL)萃取兩次。合併之有機層用鹽水(5 ml)洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且濾液濃縮至乾燥，得到呈白色膠狀之標題化合物(0.312 g)，其稍微受 Boc_2O 污染。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.72-4.81 (m, 4H); 3.05 (寬單峰, 1H); 1.47 (s, 9H); 0.18 (s, 9H)。

AA.ii. (3-乙炔基氧雜環丁-3-基)胺基甲酸第三丁酯：

向中間物AA.i (0.211 g ; 0.783 mmol)於MeOH (1.6 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (0.162 g ; 1.17 mmol)。混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加水(5 ml)。混合物用DCM (2×10 mL)萃取兩次且有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾且濾液濃縮至乾燥。藉由CC (PE-EA)純化粗物質得到呈白色固體狀之標題化合物(0.173 g)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.02 (寬單峰, 1H); 4.84 (d, J = 6.2 Hz, 2H); 4.73 (d, J = 6.2 Hz, 2H); 2.57 (s, 1H); 1.47 (s, 9H)。

AA.iii. (3-(碘基乙炔基)氧雜環丁-3-基)胺基甲酸第三丁酯：

以中間物AA.ii (粗物質 ; 0.154 g ; 0.783 mmol)為起始物質且與製備P步驟P.ii類似地進行，獲得呈黃色油狀之標題化合物(0.234 g ; 92%產率)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.02 (寬單峰, 1H); 4.81-4.85 (m, 2H); 4.70-4.75 (m, 2H); 1.47 (s, 9H)。

製備AB：乙酸2-側氧基-2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)胺基)乙酯：

AB.i. 乙酸2-((4-碘基苯)胺基)-2-側氧基乙酯：

經15分鐘向4-碘苯胺(2.15 g ; 9.82 mmol ; 市售)於DCM (25 mL)中之溶液中逐滴添加乙醯氧基乙醯氯(1.16 mL ; 10.8 mmol)。混合物

在室溫下攪拌1.5小時。添加水(30 mL)。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到呈淺紫色固體狀之標題化合物(3.12 g，100%產率)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 10.18 (s, 1H); 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 4.64 (s, 2H); 2.12 (s, 3H)。

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{I}$ 之MS1 (ESI, m/z): 318.8 [$\text{M}+\text{H}^+$]; t_{R} = 0.76 min。

AB.ii. 乙酸2-側氧基-2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)胺基)乙酯：

以中間物AB.i (1.0 g; 3.15 mmol)為起始物質且與製備D類似地進行，在藉由CC (Hept-EA)純化之後獲得呈棕色油狀之標題化合物(0.43 g; 43%產率)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 10.20 (s, 1H); 7.57-7.64 (m, 4H); 4.63-4.68 (m, 2H); 2.13 (s, 3H); 1.29 (s, 12H)。

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{B}$ 之MS1 (ESI, m/z): 320.0 [$\text{M}+\text{H}^+$]; t_{R} = 0.82 min。

製備AC：2-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)乙-1-醇：

AC.i. 2-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)乙酸乙酯：

以2-(4-溴-3-氟苯氧基)乙酸乙酯(1.0 g; 3.61 mmol; 市售)為起始物質且與製備D類似地進行，在藉由CC (Hept-EA)純化之後獲得呈黃色油狀之標題化合物(0.816 g，70%產率)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7.53-7.57 (m, 1H); 6.75-6.81 (m, 2H); 4.86 (s, 2H); 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H); 1.28 (s, 12H); 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{BF}$ 之MS1 (ESI, m/z): 324.9 [$\text{M}+\text{H}^+$]; t_{R} = 0.93 min。

AC.ii. 2-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)乙-1-醇：

向中間物AC.i (0.81 g; 2.5 mmol)之冰凍的乙醇(4.5 mL)溶液中逐

份添加NaBH₄ (0.14 g ; 3.76 mmol)。攪拌混合物2小時。在室溫下相繼添加丙酮(0.37 mL)、EA (5 mL)及水(10 mL)。在減壓下餾出溶劑。將EA(20 mL)添加至所得殘餘物中。此有機相用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，接著濃縮至乾燥。藉由CC (DCM-MeOH梯度)純化殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物(0.48 g ; 68% 產率)。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.52-7.57 (m, 1H); 6.79 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1H); 6.74 (dd, J = 2.2, 11.5 Hz, 1H); 4.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H); 4.00-4.05 (m, 2H); 3.68-3.73 (m, 2H); 1.28 (s, 12H)。

製備AD：((1-(溴乙炔基)環丙基)甲氧基)(第三丁基)二苯基矽烷：

向溴化(二溴甲基)三苯基磷(8.527 g ; 16.6 mmol，如Fuerst等人, *J. Org. Chem.* (2013), **78**(17), 8748-8758中所描述製備)及THF(40 mL)之混合物中添加tBuOK溶液(1 M於THF中 ; 16.6 mL ; 16.6 mmol)。溶液在室溫下攪拌3分鐘，接著冷卻至0°C。逐滴添加1-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)環丙烷甲醛(2.2 g ; 6.62 mmol ; 如WO 2010/135536中所描述製備)於THF (23 mL)中之溶液。反應物在0°C下攪拌40分鐘。反應混合物冷卻至-78°C且快速添加tBuOK (1 M於THF中 ; 29.1 mL ; 29.1 mmol)且在-78°C下攪拌30分鐘。反應混合物用鹽水(150 mL)淬滅。水層用Et₂O (3×150 mL)萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮至乾燥。藉由CC (Hept/EA)純化殘餘物得到呈無色油狀之標題化合物(2.052 g，75%產率)。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.59-7.70 (m, 4H); 7.37-7.53 (m, 6H); 3.56 (s, 2H); 1.01 (s, 9H); 0.82-0.89 (m, 2H); 0.71-0.76 (m, 2H)。

製備AE：((3-(溴乙炔基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)(第三丁基)二苯基矽烷：

AE.i. 雙環[1.1.1]戊烷-1,3-二基二甲醇：

經45分鐘向在0℃下冷卻之雙環[1.1.1]戊烷-1,3-二甲酸二甲酯(1.74 g ; 9.45 mmol ; 市售)於THF (12 mL)中之溶液中逐滴添加LiAlH₄ (2.4 M於THF中 ; 5.29 mL ; 12.7 mmol) , 保持其低於15℃。懸浮液在室溫下攪拌3小時。粗混合物冷卻至0℃且相繼用水(0.48 mL)、15% NaOH溶液(0.48 mL)及水(1.44 mL)小心地淬滅。混合物在室溫下攪拌35分鐘。接著添加THF (17 mL)及MgSO₄且混合物在室溫下攪拌10分鐘, 隨後過濾且濃縮至乾燥。藉由CC (Hept-EA)純化殘餘物得到呈無色油狀之標題化合物(1.2 g ; 99%產率)。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 4.40 (t, J = 5.5 Hz, 2H); 3.35 (d, J = 5.6 Hz, 4H); 1.46 (s, 6H)。

AE.ii. (3-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 :

在室溫下向NaH (60%於礦物油中 ; 0.23 g ; 5.67 mmol)於THF (4.5 mL)中之懸浮液中緩慢添加中間物AE.i (0.66 g ; 5.16 mmol)於THF (3.3 mL)中之溶液, 保持其低於27℃。在攪拌1小時之後, 經15分鐘逐滴添加TBDPS-Cl (1.36 mL ; 5.16 mmol)於THF (2.8 mL)中之溶液。攪拌溶液4小時, 接著在Et₂O (20 mL)中稀釋。有機相用鹽水(2×20 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮至乾燥。藉由CC (Hept-EA)純化殘餘物得到呈無色油狀之標題化合物(0.49 g ; 26%產率)。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.56-7.64 (m, 4H); 7.39-7.50 (m, 6H); 4.43 (t, J = 5.6 Hz, 1H); 3.64 (s, 2H); 3.36 (d, J = 5.5 Hz, 2H); 1.49 (s, 6H); 1.01 (s, 9H)。

AE.iii. 3-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醛 :

經15分鐘向冷卻至-10℃的中間物AE.ii (1.09 g ; 2.98 mmol)於DCM (6.9 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.59 mL ; 9.31 mmol)。接著經

10分鐘逐滴添加Pyr.SO₃複合物(45% ; 1.44 g ; 4.07 mmol)於DMSO (4.03 mL)中之溶液。反應混合物在0℃下攪拌1.5小時且在室溫下攪拌1小時。將反應混合物分配於水(35 mL)與DCM (20 mL)之間。分離兩個層且水層用DCM (15 mL)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮至乾燥。殘餘物與甲苯(2×10 mL)共同蒸發且接著藉由CC (Hept-EA)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(0.94 g，87%產率)。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.53 (s, 1H); 7.57-7.62 (m, 4H); 7.41-7.49 (m, 6H); 3.68 (s, 2H); 1.86 (s, 6H); 1.01 (s, 9H)。

AE.iv. 第三丁基((3-(2,2-二溴乙基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)二苯基矽烷：

以中間物AE.iii (0.94 g ; 2.58 mmol)為起始物質且與製備N步驟N.i類似地進行，在藉由CC (Hept-EA)純化之後獲得呈黃色油狀之標題化合物(1.2 g ; 89%產率)。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.57-7.61 (m, 4H); 7.41-7.49 (m, 6H); 6.74 (s, 1H); 3.64 (s, 2H); 1.90 (s, 6H); 1.01 (s, 9H)。

AE.v. ((3-(溴乙炔基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)(第三丁基)二苯基矽烷：

在-78℃下冷卻之中間物AE.iv (0.45 g ; 0.86 mmol)於THF (2 mL)中之溶液用tBuOK溶液(1 M ; 3.8 mL ; 3.8 mmol)處理。反應混合物在-78℃下攪拌30分鐘，接著用鹽水(8 mL)稀釋且使其達到室溫。添加Et₂O (15 mL)。水相用Et₂O (15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到呈黃色油狀之標題化合物(0.37 g，97%產率)。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.55-7.60 (m, 4H); 7.41-7.49 (m, 6H); 3.60 (s, 2H); 1.91 (s, 6H); 1.00 (s, 9H)。

製備AF：(S)-2-(4-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊環-4-基)甲氧基)-2-氟5

苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉：

3- 氟 -4-(4,4,5,5- 四 甲 基 -1,3,2- 二 氧 硼 啉 -2- 基) 酚 (0.5 g ; 2.1 mmol ; 市 售)、(R)4- 甲 基 苯 磺 酸 (2,2- 二 甲 基 -1,3- 二 氧 雜 環 戊 環 -4- 基) 甲 酯 (0.6 g ; 2.1 mmol ; 市 售) 及 K_2CO_3 (0.58 g ; 4.2 mmol) 於 DMF (4 mL) 中 之 懸 浮 液 在 100 °C 下 攪 拌 隔 夜。混 合 物 冷 卻 至 室 溫 且 用 水 (40 mL) 稀 釋。混 合 物 用 EA (3×20 mL) 萃 取。合 併 之 有 機 層 用 鹽 水 (15 mL) 洗 滌，經 Na_2SO_4 乾 燥，過 濾 且 濃 縮 至 乾 燥。藉 由 CC (Hept-EA) 純 化 殘 餘 物，得 到 呈 黃 色 油 狀 之 標 題 化 合 物，其 在 靜 置 後 結 晶 (0.38 g ; 51% 產 率)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7.52-7.58 (m, 1H); 6.75-6.83 (m, 2H); 4.37-4.44 (m, 1H); 4.06-4.11 (m, 2H); 3.99-4.04 (m, 1H); 3.74 (dd, J = 6.4, 8.4 Hz, 1H); 1.35 (s, 3H); 1.31 (s, 3H); 1.28 (s, 12H)。

$C_{18}H_{26}O_5BF$ 之 MS1 (ESI, m/z): 353.1 [$M+H^+$]; t_R = 0.95 min。

製備 AG：(4-(((1*S,2*S**)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)環丙基)乙炔基)苯基)酮酸：**

AG.i. (1*S**,2*S**)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)環丙烷-1- 甲 醛：

以 反-1,2-環 丙 烷-1,2-二 甲 酸 二 乙 酯 (24.96 g ; 130 mmol ; 市 售) 為 起 始 物 質 且 與 製 備 AE 步 驟 AE.i 至 AE.iii 類 似 地 依 序 進 行 (還 原：100% 產 率；矽 烷 基 保 護：67% 產 率；及 斯 溫 氧 化 (Swern oxidation)：76% 產 率)，在 藉 由 CC (Hept-EA) 純 化 之 後 獲 得 呈 無 色 油 狀 之 標 題 化 合 物。

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.07 (s, 0.5 H), 9.06 (s, 0.5H); 7.65-7.69 (m, 4H); 7.40-7.49 (m, 6H); 3.76-3.81 (m, 1H); 3.64-3.69 (m, 1H); 1.83-1.89 (m, 1H); 1.73-1.80 (m, 1H); 1.25-1.30 (m, 1H); 1.10-1.15 (m, 1H); 1.06-1.08 (m, 9H)。

AG.ii. 第 三 丁 基 (((1*S**,2*S**)-2- 乙 炔 基 環 丙 基) 甲 氧 基) 二 苯 基 矽 烷：

中間物AG.i (1.890 g ; 5.58 mmol)及K₂CO₃ (1.543 g ; 11.2 mmol)於MeOH (50 mL)中之懸浮液用1-重氮-2-側氧基丙基膦酸二甲酯(1.180 g ; 6.14 mmol ; 市售)逐滴處理。反應混合物在室溫下攪拌24小時，隨後濃縮至乾燥。殘餘物溶解於DCM (50 mL)中且用水(40 mL)及鹽水洗滌。有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濾液濃縮至乾燥。藉由CC (Hept-EA)純化殘餘物得到呈無色油狀之標題化合物(1.65 g ; 88%產率)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.65-7.70 (m, 4H); 7.39-7.47 (m, 6H); 3.65-3.73 (m, 1H); 3.58-3.64 (m, 1H); 1.79-1.85 (m, 1H); 1.39-1.47 (m, 1H); 1.20-1.27 (m, 1H); 1.04-1.10 (m, 9H); 0.84-0.89 (m, 1H); 0.78-0.84 (m, 1H)。

AG.iii. (4-(((1*S**,2*S**)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)環丙基)乙炔基)苯基)酮酸：

將4-碘基苯酮酸(1.214 g ; 4.9 mmol ; 市售)及Pd(PPh₃)₄ (0.085 g ; 0.0735 mmol)於吡咯啉(10.1 mL ; 123 mmol)中之混合物脫氣。混合物冷卻至0℃且用中間物AG.ii (1.64 g ; 4.9 mmol)處理。反應在室溫下攪拌隔夜且濃縮至乾燥。殘餘物用水(80 mL)及EA (100 mL)稀釋。水相用1 N HCl酸化至pH=3且用EA (100 mL)萃取。有機層用水(80 mL)及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濾液濃縮至乾燥。藉由CC (Hept-EA)純化殘餘物，得到呈黃色泡沫狀之標題化合物(1.1 g ; 49%產率)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.11-8.18 (m, 2H); 7.68-7.74 (m, 4H); 7.49-7.55 (m, 2H); 7.39-7.49 (m, 6H); 3.63-3.82 (m, 2H); 1.53-1.60 (m, 1H); 1.44-1.52 (m, 1H); 1.09 (s, 9H); 0.91-1.04 (m, 2H)。

製備AH： ((3*R*,6*S*)-6-(溴乙炔基)四氫-2*H*-嘓喃-3-基)胺基甲酸第三丁酯：

以((3*R*,6*S*)-6-甲醯基四氫-2*H*-嘓喃-3-基)胺基甲酸第三丁酯(3.1 g ; 13.6 mmol , 如 Surivet 等人, *J. Med. Chem.* (2013), **56**, 7396-7415 中所描述製備)為起始物質且與製備 N 步驟 N.i (68%產率)及製備 AE 步驟 AE.v (97%產率)類似地依序進行, 在藉由 CC (Hept-EA)純化之後獲得呈白色固體狀之標題化合物(2.7 g)。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 6.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); 4.13 (dd, *J* = 2.7, 10.1 Hz, 1H); 3.76 (dd, *J* = 3.0, 10.5 Hz, 1H); 3.59-3.63 (m, 1H); 3.00-3.05 (m, 1H); 1.87-1.93 (m, 1H); 1.80-1.86 (m, 1H); 1.75-1.79 (m, 1H); 1.52-1.61 (m, 1H); 1.38 (s, 9H)。

製備 AI : ((1-(4-乙炔基苯基)環丙基)甲基)磷酸二-第三丁酯 :

在 0°C 下向製備 T 之化合物(0.051 g ; 0.3 mmol)於 THF (1.8 mL)中之溶液中添加四唑(0.45 M 於 MeCN 中 ; 0.12 mL ; 1.38 mmol)及二異丙基胺基磷酸二-第三丁酯(0.36 mL ; 1.14 mmol ; 市售)。反應混合物在 0°C 下攪拌隔夜。添加四唑(0.45 M 於 MeCN 中 ; 0.04 mL ; 0.46 mmol)及二異丙基胺基磷酸二-第三丁酯(0.12 mL ; 0.38 mmol)且在室溫下進行攪拌隔夜。在 0°C 下添加四唑(0.45 M 於 MeCN 中 ; 0.08 mL ; 0.92 mmol)及二異丙基胺基磷酸二-第三丁酯(0.24 mL ; 0.76 mmol)且在 40°C 下攪拌混合物 2 天。接著在 0°C 下添加四唑(0.45 M 於 MeCN 中 ; 0.04 mL ; 0.46 mmol)及二異丙基胺基磷酸二-第三丁酯(0.12 mL ; 0.38 mmol)且在 40°C 下攪拌反應混合物度過週末。混合物冷卻至 0°C 且經 30 分鐘緩慢添加 H₂O₂ (35% ; 3.2 mL)。在 0°C 下攪拌反應物 30 分鐘。添加水(5 mL)。水層用 EA (2×15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌, 經 MgSO₄ 乾燥且過濾。濾液濃縮至乾燥。在藉由 CC (Hept-EA)純化殘餘物之後, 獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.067 g ; 62% 產率)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.39-7.43 (m, 2H); 7.29-7.32 (m,

2H); 4.02 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H); 3.04 (s, 1H); 1.40 (s, 18H); 0.98-1.01 (m, 2H); 0.91-0.94 (m, 2H)。

製備AJ：二甲基甘胺酸(1-(4-乙炔基苯基)環丙基)甲酯：

向製備T之化合物(0.20 g ; 1.18 mmol)於DCM (13 mL)中之溶液中添加*N,N*-二甲基甘胺酸(0.13 g ; 1.18 mmol)、EDC (0.31 g ; 1.6 mmol)及DMAP (0.19 g ; 1.53 mmol)。在室溫下攪拌反應物27小時。向反應混合物中添加NaHCO₃水溶液(5% ; 5 mL)。水層用DCM (2×20 mL)萃取。合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮至乾燥。藉由CC (DCM-MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物(0.23 g ; 76%產率)。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ : 7.37-7.41 (m, 2H); 7.26-7.30 (m, 2H); 4.21 (s, 2H); 4.13 (s, 1H); 3.10 (s, 2H); 2.17 (s, 6H); 0.97-1.01 (m, 2H); 0.90-0.94 (m, 2H)。

C₁₆H₁₉NO₂之MS (ESI, m/z) : 258.07 [M+H⁺]; $t_R = 0.63$ min。

製備AK：(3*aR*,5*S*,6*aS*)-5-(溴乙炔基)-2,2-二甲基四氫-4*H*-環戊二烯并[d][1,3]二氧雜環戊烯：

以(3*aR*,5*S*,6*aS*)-5-(2,2-二溴乙烯基)-2,2-二甲基四氫-4*H*-環戊二烯并[d][1,3]二氧雜環戊烯(2.06 g ; 6.32 mmol ; 如WO 2013/170030中所描述製備)為起始物質且與製備AE步驟AE.v類似地進行，獲得呈黃色油狀之標題化合物(1.37 g , 88%產率)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.60-4.63 (m, 2H); 2.85-2.93 (m, 1H); 2.12-2.17 (m, 2H); 1.51-1.60 (重疊m, 2H); 1.41 (s, 3H); 1.26 (s, 3H)。

製備AL：(1-(碘基乙炔基)環丙基)胺基甲酸第三丁酯：

以1-乙炔基環丙基胺基甲酸第三丁酯(0.855 g ; 4.88 mmol ; 市售)為起始物質且與製備G類似地進行(91%產率)，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(1.36 g)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.85-5.16 (寬單峰, 1H); 1.49 (s, 9H); 1.18-1.24 (m, 2H); 1.05-1.11 (m, 2H)。

製備AM: (1*S*,3*R*)-3-(羥基甲基)-1-(3-碘基丙-2-炔-1-基)環丁-1-醇:

AM.i. (1*S*,3*R*)-3-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-1-(3-(三甲基矽烷基)丙-2-炔-1-基)環丁-1-醇:

在室溫下在氮氣氛圍下，向3-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)環丁-1-酮(2 g; 3.54 mmol; 如WO 2006/063281中所描述製備)於無水THF(5.9 mL)中之溶液中添加三甲基(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)丙-1-炔-1-基)矽烷(1.27 g; 5.32 mmol; 市售)於無水THF(5.9 mL)中之溶液，接著添加 ZnEt_2 (15%於甲苯中; 0.73 mL; 1.06 mmol)。反應物在室溫下攪拌4小時。添加水(10 mL)，接著小心地添加HCl水溶液(6 M; 0.3 mL)且攪拌反應混合物15分鐘。混合物用EA (3×15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濾液在減壓下濃縮。藉由CC (Hept-EA)純化殘餘物，得到呈無色油狀之所需產物(2 g; 定量)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7.59-7.63 (m, 4H); 7.41-7.49 (m, 6H); 5.09 (s, 1H); 3.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H); 2.31 (s, 2H); 1.88-1.99 (m, 3H); 1.22-1.31 (m, 2H); 1.00 (s, 9H); 0.07 (s, 9 H)。

$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}_2$ 之MS1 (ESI, m/z): 451.0 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 1.14$ min。

AM.ii. (1*S*,3*R*)-3-(羥基甲基)-1-(3-碘基丙-2-炔-1-基)環丁-1-醇:

以中間物AM.i (粗物質; 2 g; 1.77 mmol)為起始物質且與製備E步驟E.iii (72%產率)及製備G (48%產率)類似地依序進行，在藉由CC (Hept-EA)純化之後獲得呈黃色油狀之標題化合物(0.4 g)，該化合物結晶。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.69 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H); 2.71 (s, 2H); 2.29-2.35 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 1.89-1.95 (m, 2H)。

$C_8H_{11}O_2I$ 之MS1 (ESI, m/z) : 266.95 [$M+H^+$] ; t_R = 0.52 min。

製備AN : (((1*S*,2*S*)-2-(溴乙炔基)-2-甲基環丙基)甲氧基)(第三丁基)二苯基矽烷 :

AN.i. 乙酸((1*R*,2*R*)-2-(羥基甲基)-1-甲基環丙基)甲酯 :

在0°C下向乙酸((1*R*,2*R*)-2-甲醯基-1-甲基環丙基)甲酯(0.925 g ; 5.92 mmol, 如WO 2012/154204中所描述製備)於MeOH (10 mL)中之溶液中逐份添加NaBH₄ (0.297 g ; 7.7 mmol)。反應物在0°C下攪拌80分鐘, 接著在室溫下攪拌30分鐘。添加水(10 mL)及DCM (40 mL)且分離各相。水層用DCM-MeOH 9-1 (2×15 mL)萃取且合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且過濾。濾液濃縮至乾燥, 得到呈無色油狀之標題化合物(0.968 g ; 定量)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 3.89 (d, J = 11.3 Hz, 1H); 3.82 (d, J = 11.3 Hz, 1H); 3.74-3.80 (m, 1H); 3.49-3.56 (m, 1H); 2.08 (s, 3H); 1.19 (s, 3H); 1.09-1.15 (m, 1H); 0.70-0.76 (m, 1H); 0.27-0.31 (m, 1H)。

AN.ii. 乙酸((1*R*,2*R*)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-1-甲基環丙基)甲酯 :

以中間物AN.i (0.94 g ; 5.92 mmol)及TBDPSCl (1.6 mL ; 6.03 mmol)為起始物質且與製備P步驟P.i類似地進行, 在藉由CC (Hept-EA)純化之後獲得呈無色油狀之標題化合物(2.29 g ; 97%產率)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.66-7.70 (m, 4H); 7.35-7.45 (m, 6H); 3.84 (s, 2H); 3.82-3.88 (重疊m, 1H); 3.46-3.55 (m, 1H); 2.07 (s, 3H); 1.14 (s, 3H); 1.05 (s, 9H), 1.03-1.11 (重疊m, 1H); 0.59-0.65 (m, 1H); 0.14-0.19 (m, 1H)。

$C_{24}H_{32}O_3Si$ 之MS1 (ESI, m/z) : 397.01 [$M+H^+$] ; t_R = 1.13 min。

AN.iii. ((1*R*,2*R*)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-1-甲基環丙基)甲醇 :

S

向中間物AN.ii (2.29 g ; 5.77 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (1.59 g ; 11.5 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液4小時。過濾反應混合物且固體用DCM洗滌。濾液在減壓下蒸發。將殘餘物分配於水(30 mL)與DCM (40 mL)之間。水層用DCM-MeOH 9-1 (40 mL)及EA-MeOH 9-1 (40 mL)萃取。合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由CC (Hept-EA)純化殘餘物得到呈無色油狀之標題化合物(1.59 g ; 78%產率)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.66-7.72 (m, 4H); 7.36-7.45 (m, 6H); 3.86 (dd, J = 5.8, 11.1 Hz, 1H); 3.49 (dd, J = 8.7, 11.1 Hz, 1H); 3.38 (d, J = 11.0 Hz, 1H); 3.30 (d, J = 11.0 Hz, 1H); 1.16 (s, 3H); 1.05 (s, 9H); 0.95-1.02 (m, 1H); 0.55 (dd, J = 4.8, 9.0 Hz, 1H); 0.12-0.16 (m, 1H)。

AN.iv. (((1*R*,2*R*)-2-(溴乙炔基)-2-甲基環丙基)甲氧基)(第三丁基)二苯基矽烷：

以中間物AN.iii (1.59 g ; 4.5 mmol)為起始物質且與製備AE步驟AE.iii (92%產率)、製備N步驟N.i (85%產率)及製備AE步驟AE.v (98%產率)類似地依序進行，獲得呈黃色油狀之標題化合物(1.48 g)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.65-7.72 (m, 4H); 7.36-7.46 (m, 6H); 3.79 (dd, J = 5.6, 11.5 Hz, 1H); 3.49 (dd, J = 8.4, 11.5 Hz, 1H); 1.43-1.51 (m, 1H); 1.25 (s, 3H); 1.05 (s, 9H); 1.02 (dd, J = 4.7, 9.1 Hz, 1H); 0.37 (dd, J = 4.7, 6.4 Hz, 1H)。

製備AO：第三丁基((3-(碘基乙炔基)氧雜環丁-3-基)甲氧基)二苯基矽烷：

AO.i. 3-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)氧雜環丁烷-3-甲醛：

以氧雜環丁烷-3,3-二基二甲醇(5 g ; 42.3 mmol ; 市售)為起始物質且與製備AE步驟AE.i (95%產率)及AE.ii (90%產率)類似地依序進

行，在藉由CC (Hept-EA)純化之後獲得呈無色油狀之標題化合物 (12.87 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 9.82 (s, 1H); 7.59-7.62 (m, 4H); 7.44-7.50 (m, 6H); 4.66 (d, J = 6.3 Hz, 2H); 4.43 (d, J = 6.3 Hz, 2H); 4.15 (s, 2H); 0.98 (s, 9H)。

AO.ii. 第三丁基((3-(碘基乙炔基)氧雜環丁-3-基)甲氧基)二苯基矽烷：

以中間物AO.i (2 g ; 5.64 mmol)為起始物質且與製備AG步驟AG.ii (87%產率)及製備G (41%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC(方法3)純化之後獲得呈無色油狀之標題化合物(0.94 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7.64-7.72 (m, 4H); 7.42-7.54 (m, 6H); 4.58 (d, J = 5.8 Hz, 2H); 4.48 (d, J = 5.8 Hz, 2H); 3.90 (s, 2H); 1.03 (s, 9H)。

製備AP：乙酸((1*S*,2*S*)-2-(溴乙炔基)-1-甲基環丙基)甲酯：

AP.i. 乙酸(*R,E*)-3-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊環-4-基)-2-甲基烯丙酯：

向(*R,E*)-3-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊環-4-基)-2-甲基丙-2-烯-1-醇(1.4 g ; 8.1 mmol ; 如Smith III等人, *Tetrahedron* (2009), **65**(33), 6470-6488中所報導製備)於THF (48 mL)中之溶液中添加TEA (2.8 mL ; 20.1 mmol)。接著在0°C下經10分鐘逐滴添加AcCl (1.2 mL ; 16.5 mmol)。反應混合物在0°C下攪拌2小時。將反應混合物傾入水(80 mL)中且用EA (3×50 mL)萃取。合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下移出濾液。粗產物藉由CC (PE-EA)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(1.64 g ; 94%產率)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.48-5.51 (m, 1H); 4.79-4.84 (m, 1H); 4.44-4.52 (m, 2H); 4.07-4.11 (m, 1H); 3.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 2.09

(s, 3H); 1.75 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H); 1.43 (s, 3H); 1.40 (s, 3H)。

AP.ii. 乙酸((1*S*,2*S*)-2-((*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊環-4-基)-1-甲基環丙基)甲酯：

經20分鐘向冷卻至-25℃之經機械攪拌之中間物AP.i (1.64 g ; 7.65 mmol)於甲苯(102 mL)中之溶液中逐滴添加ZnEt₂ (15%於甲苯中 ; 34.5 mL ; 38.3 mmol)，保持其低於-20℃。接著經10分鐘逐滴添加二碘甲烷(6.5 mL ; 79.9 mmol)，保持其低於-20℃。反應混合物在-20℃下攪拌2小時，接著使其緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜。反應混合物用NH₄Cl飽和水溶液(33 mL)淬滅且用Et₂O (4×30 mL)萃取。合併之有機層用Na₂S₂O₃飽和水溶液(30 mL)、水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，接著經MgSO₄乾燥且過濾。在減壓下蒸發濾液之後，獲得黃色油(22.4 g)。粗產物藉由CC (PE-EA)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(1.4 g ; 80%產率)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.09 (dd, $J = 5.9, 7.9$ Hz, 1H); 3.89 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H); 3.77 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H); 3.70-3.76 (重疊m, 1H); 3.61-3.66 (m, 1H); 2.07 (s, 3H); 1.45 (s, 3H); 1.36 (s, 3H); 1.13 (s, 3H); 0.85-0.95 (m, 2H); 0.56 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H)。

AP.iii. 乙酸((1*S*,2*S*)-2-((*R*)-1,2-二羥基乙基)-1-甲基環丙基)甲酯：

中間物AP.ii (1.4 g ; 6.1 mmol)於AcOH (80% ; 14 mL)中之混合物在室溫下攪拌23小時。混合物添加至NaHCO₃飽和水溶液(100 mL ; pH 6-7)中且水層用DCM (3×60 mL)萃取。合併之有機層用水(10 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮至乾燥。殘餘物與環己烷共同蒸發。粗物質藉由CC (DCM-MeOH)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(1 g ; 87%產率)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 3.89 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H); 3.74 (d, J

= 11.3 Hz, 1H); 3.68 (dd, $J = 3.4, 11.2$ Hz, 1H); 3.57 (dd, $J = 7.4, 11.2$ Hz, 1H); 3.33-3.39 (m, 1H); 2.07 (s, 3H); 1.16 (s, 3H); 0.89 (td, $J = 5.7, 9.0$ Hz, 1H); 0.80 (dd, $J = 4.9, 8.8$ Hz, 1H); 0.48 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H)。

AP.iv. 乙酸((1*S*,2*S*)-2-甲醯基-1-甲基環丙基)甲酯：

向冷卻至0°C的中間物AP.iii (1 g ; 5.3 mmol)於THF (16.5 mL)、水(3.4 mL)及NaHCO₃飽和水溶液(1.6 mL)中之溶液中添加NaIO₄ (1.48 g ; 6.9 mmol)。反應混合物在0°C下攪拌30分鐘，接著過濾且用Et₂O洗滌。水層用Et₂O (3×40 mL)萃取。合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮至乾燥。獲得呈無色油狀之標題化合物(0.81 g ; 98%產率)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 9.47 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H); 4.00 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H); 3.85 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H); 2.09 (s, 3H); 1.92-1.97 (m, 1H); 1.39 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H); 1.32 (s, 3H); 1.21 (dd, $J = 5.0, 8.3$ Hz, 1H)。

AP.v. 乙酸((1*S*,2*S*)-2-(溴乙炔基)-1-甲基環丙基)甲酯：

以中間物AP.iv (0.81 g ; 5.19 mmol)為起始物質且與製備N步驟N.i (81%產率)及N.ii (62%產率)類似地依序進行，在藉由CC (PE/TBME)純化之後獲得呈無色油狀之標題化合物(0.6 g)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 3.89 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H); 3.80 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H); 2.07 (s, 3H); 1.39 (dd, $J = 5.5, 8.9$ Hz, 1H); 1.27 (s, 3H); 0.94 (dd, $J = 4.8, 8.9$ Hz, 1H); 0.65 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H)。

製備AQ：(2-((3-(碘基乙炔基)環戊基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯：

AQ.i. 3-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)環戊烷-1-甲酸甲酯：

向3-胺基環戊烷甲酸甲酯鹽酸鹽(0.87 g ; 4.58 mmol ; 市售)於DMF (17 mL)中之溶液中相繼添加HOBT (1.29 g ; 9.26 mmol)、TEA (2.2 mL ; 15.8 mmol)、Boc-Gly-OH (0.845 g ; 4.82 mmol ; 市售)及5

EDC (1.58 g ; 8.14 mmol)。反應混合物用DMF (6 mL)稀釋且懸浮液在室溫下攪拌3天。反應混合物在真空中濃縮且分配於水(20 mL)與EA (40 mL)之間。有機層用水(20 mL)、NaHSO₄水溶液(15% ; 20 mL)、NaHCO₃飽和水溶液(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥且過濾。濾液濃縮至乾燥，得到呈無色油狀之標題化合物(1.41 g ; 定量)。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H); 6.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H); 3.60 (s, 3H); 3.47 (d, J = 6.1 Hz, 2H); 2.76-2.85 (m, 1H); 2.08-2.16 (m, 1H); 1.77-1.87 (m, 3H); 1.54-1.62 (m, 1H); 1.41-1.48 (m, 1H); 1.33-1.39 (重疊m, 1H); 1.37 (s, 9H)。

C₁₄H₂₄N₂O₅之MS1 (ESI, m/z) : 301.05 [M+H⁺] ; t_R = 0.67 min。

AQ.ii. (2-((3-(羥基甲基)環戊基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯：

在0°C下，經1.5小時向中間物AQ.i (1.38 g ; 4.58 mmol)於THF (9 mL)中之溶液中添加DIBAH (1 M於甲苯中 ; 19 mL)，保持其低於5°C。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。藉由經10分鐘緩慢添加水(11 mL)來淬滅反應混合物。在攪拌2小時之後，混合物經矽藻土床過濾且在減壓下蒸發濾液。粗物質藉由CC (DCM-MeOH)純化，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(0.604 g ; 48%產率)。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.68 (d, J = 7.4 Hz, 1H); 6.82 (t, J = 5.9 Hz, 1H); 4.50 (t, J = 5.2 Hz, 1H); 3.91-4.06 (m, 1H); 3.46 (d, J = 6.1 Hz, 2H); 3.28-3.32 (m, 2H); 1.90-2.02 (m, 2H); 1.72-1.81 (m, 1H); 1.56-1.64 (m, 1H); 1.31-1.44 (重疊m, 2H); 1.37 (s, 9H); 1.01-1.11 (m, 1H)。

C₁₃H₂₄N₂O₄之MS1 (ESI, m/z) : 273.07 [M+H⁺] ; t_R = 0.56 min。

AQ.iii. (2-((3-甲醯基環戊基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯：

以中間物AQ.ii (0.604 g ; 2.22 mmol)為起始物質且與製備AE步驟AE.iii類似地進行，在藉由CC (DCM-MeOH)純化之後獲得呈黃色油狀

之標題化合物(0.483 g ; 81%產率)。

$C_{13}H_{22}N_2O_4$ 之MS1 (ESI, m/z) : 271.09 [$M+H^+$] ; t_R = 0.59 min。

AQ.iv. (2-((3-(碘基乙炔基)環戊基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯：

以中間物AQ.iii (0.483 g ; 1.79 mmol)為起始物質且與製備AG步驟AG.ii (87%產率)及製備G (90%產率)類似地依序進行，在藉由CC (DCM-MeOH)純化之後獲得呈黃色泡沫狀之標題化合物(0.55 g ; 1-1 順式-反式混合物)。

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.13-6.20 (m, 0.5H); 6.01-6.08 (m, 0.5H); 5.08 (寬單峰, 1H); 4.26-4.41 (m, 1H); 3.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H); 3.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H); 2.88-3.00 (m, 1H); 2.26-2.33 (m, 0.5H); 2.16-2.24 (m, 0.5H); 1.99-2.12 (m, 0.5H); 1.90-1.98 (m, 0.5H); 1.67-1.88 (m, 2H); 1.54-1.66 (重疊m, 1H); 1.36-1.49 (重疊m, 1H); 1.47 (s, 4.5H); 1.45 (s, 4.5H)。

$C_{14}H_{21}N_2O_3I$ 之MS1 (ESI, m/z) : 392.88 [$M+H^+$] ; t_R = 0.80 min。

製備AR : (S)-4-((1R,2R)-2-(溴乙炔基)環丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷：

以(1R,2R)-2-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊環-4-基)環丙烷-1-甲醛(1 g ; 5.88 mmol ; 如Mohapatra等人, *Tetrahedron Lett.* (2012), 53(49), 6718-6720中所描述製備)為起始物質且與製備N步驟N.i (79%產率)及製備AE步驟AE.v (92%產率)類似地依序進行，在藉由CC (PE-TBME)純化之後獲得呈黃色油狀之標題化合物(1.05 g)。

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.08-4.13 (m, 1H); 3.72-3.77 (m, 1H); 3.63-3.68 (m, 1H); 1.41 (s, 3H); 1.20-1.35 (重疊m, 2H); 1.32 (s, 3H); 0.83-1.00 (m, 2H)。

製備AS : (((1R,2R)-2-(碘基乙炔基)環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯：

以(((1R,2R)-2-甲醯基環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(0.56 g ; 5

2.81 mmol；市售)為起始物質且與製備AG步驟AG.ii (定量)及製備G (87%產率)類似地依序進行，獲得呈黃色油狀之標題化合物(0.746 g)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.64 (寬單峰, 1H); 3.08-3.17 (m, 1H); 2.90-2.97 (m, 1H); 1.44 (s, 9H); 1.30-1.38 (m, 1H); 1.24-1.30 (m, 1H); 0.90-0.95 (m, 1H); 0.68-0.74 (m, 1H)。

製備AT：((1-(溴乙炔基)環丁基)甲氧基)(第三丁基)二苯基矽烷：

以環丁烷-1,1-二基二甲醇(3.03 g；24.8 mmol；市售)為起始物質且與製備AE步驟AE.ii (98%產率)及AE.iii (86%產率)、製備N步驟N.i (93%產率)及製備AE步驟AE.v (定量)類似地依序進行，獲得呈無色油狀之標題化合物(4.79 g)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.70-7.74 (m 4H); 7.40-7.48 (m, 6H); 3.67 (s, 2H); 2.18-2.29 (m, 4H); 2.00-2.08 (m, 1H); 1.86-1.95 (m, 1H); 1.11 (s, 9H)。

製備AU：(((1*R*,2*R*)-2-(溴乙炔基)-2-氟環丙基)甲氧基)(第三丁基)二苯基矽烷：

AU.i. ((1*R*,2*R*)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-1-氟環丙基)甲醇：

向冷卻至-78℃的(1*R*,2*R*)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-1-氟環丙烷-1-甲酸乙酯(0.5 g；1.25 mmol；如Sakagami等人, *Bioorg. Med. Chem.* (2008), **16**(8), 4359-4366中所描述製備)於THF (9 mL)中之溶液中逐滴添加 LiBH_4 (2 M於THF中；2.2 mL；4.4 mmol)。使反應混合物達到室溫且在室溫下攪拌24小時。小心地添加MeOH (2 mL)，攪拌反應混合物20分鐘，濃縮至乾燥且分配於水(10 mL)與DCM (15 mL)之間。水層用DCM (2×10 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且過濾。在濾液濃縮至乾燥之後，獲得呈無色油狀之標題

化合物(0.429 g ; 96%產率)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.66-7.72 (m, 4H); 7.36-7.45 (m, 6H); 3.89 (ddd, J = 1.6, 6.0, 11.0 Hz, 1H); 3.80-3.83 (m, 1H); 3.70-3.78 (m, 2H); 1.74 (t, J = 6.4 Hz, 1H); 1.24-1.33 (m, 1H); 1.05 (s, 9H); 0.79-0.88 (m, 2H)。

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{FSi}$ 之MS1 (ESI, m/z) : 358.95 [$\text{M}+\text{H}^+$]; t_R = 1.01 min。

AU.ii. (((1*R*,2*R*)-2-(溴乙炔基)-2-氟環丙基)甲氧基)(第三丁基)二苯基矽烷：

以中間物AU.i (2.04 g ; 5.7 mmol)為起始物質且與製備AE步驟AE.iii (83%產率)、製備N步驟N.i (17%產率)及製備AE步驟AE.v (99%產率)類似地依序進行，獲得呈棕色油狀之標題化合物(0.351 g)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.66-7.70 (m 4H); 7.36-7.45 (m, 6H); 3.84 (ddd, J = 1.6, 5.8, 11.3 Hz, 1H); 3.71 (ddd, J = 1.1, 8.0, 11.3 Hz, 1H); 1.56-1.64 (m, 1H); 1.14-1.20 (m, 1H); 1.06 (s, 9H); 0.98-1.04 (m, 1H)。

製備AV：3-碘-*N,N*-二甲基丙-2-炔-1-胺：

以*N,N*-二甲基丙-2-炔-1-胺(1 g ; 12 mmol ; 市售)為起始物質且與製備G類似地進行，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(0.746 g ; 56%產率)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.45 (s, 2H); 2.33 (s, 6H)。

製備AW：4-(碘基乙炔基)哌啶-1-甲酸第三丁酯：

以4-乙炔基哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.952 g ; 4.55 mmol ; 市售)為起始物質且與製備G類似地進行，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(1.51 g ; 99%產率)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.62-3.74 (m, 2H); 3.14-3.23 (m, 2H); 2.70-2.78 (m, 1H); 1.72-1.80 (m, 2H); 1.55-1.63 (m, 2H); 1.45 (s, 9H)。

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{I}$ 之MS1 (ESI, m/z) : 335.85 [$\text{M}+\text{H}^+$]; t_R = 0.93 min。

製備AX：乙酸((1*R*,2*R*)-2-(溴乙炔基)-1-氟環丙基)甲酯：

AX.i. 乙酸((1*R*,2*R*)-2-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)-1-5

氟環丙基)甲酯：

以中間物AU.i (2.12 g ; 5.91 mmol)為起始物質且與製備AP步驟AP.i類似地進行，獲得呈黃色油狀之粗產物(2.3 g)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.66-7.71 (m, 4H); 7.36-7.45 (m, 6H); 4.27-4.35 (m, 2H); 3.90 (ddd, $J = 1.6, 5.8, 11.0$ Hz, 1H); 3.69 (ddd, $J = 1.2, 8.3, 11.0$ Hz, 1H); 2.11 (s, 3H); 1.31-1.40 (m, 1H); 1.06 (s, 9H); 0.80-0.94 (m, 2H)。

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 之MS1 (ESI, m/z): 400.98 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 1.09$ min。

AX.ii. 乙酸((1*R*,2*R*)-1-氟-2-(羥基甲基)環丙基)甲酯：

向中間物AX.i (2.16 g ; 5.39 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加TBAF (1 M於THF中 ; 7 mL)。反應混合物在室溫下攪拌1小時。反應混合物在真空中濃縮且藉由CC (DCM-MeOH)純化，得到呈黃色油狀之標題乙醇(0.726 g ; 83%產率)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.27-4.41 (m, 2H); 3.94 (m, 1H); 3.64 (m, 1H); 2.13 (s, 3H); 1.51 (m, 1H); 1.41 (m, 1H); 0.98-1.06 (m, 2H)。

AX.iii. 乙酸((1*R*,2*R*)-2-(溴乙炔基)-1-氟環丙基)甲酯：

以中間物AX.ii (0.725 g ; 4.46 mmol)為起始物質且與製備AE步驟AE.iii (100%產率)、製備N步驟N.i (52%產率)及製備AE步驟AE.v (57%產率)類似地依序進行，獲得呈無色油狀之標題化合物(0.351 g)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.21 (dd, $J = 1.3, 8.8$ Hz, 1H); 4.32-4.38 (m, 2H); 2.14 (s, 3H); 1.90-1.98 (m, 1H); 1.22-1.35 (m, 2H)。

製備AY：2-羥基-1-(4-(碘基乙炔基)哌啶-1-基)乙-1-酮：**AY.i. 1-(4-乙炔基哌啶-1-基)-2-羥基乙-1-酮：**

向4-乙炔基哌啶鹽酸鹽(0.720 g ; 4.94 mmol ; 市售)於MeCN (9.5

mL)及DMF(4.5 mL)中之溶液中添加TEA (3 mL ; 21.5 mmol)、EDC (1.17 g ; 5.97 mmol)、HOBt (0.935 g , 6.71 mmol)及乙醇酸(0.425 g ; 5.54 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌20小時。在減壓下移除溶劑。殘餘物用水(15 mL)及EA (15 mL)稀釋。分離兩個相且水層用EA (3×15 mL)萃取。合併之有機層用NaHCO₃ (30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮至乾燥。藉由CC (DCM-MeOH)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.569 g)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.44 (t, J = 5.4 Hz, 1H); 4.05 (d, J = 5.3 Hz, 2H); 3.80 (m, 1H); 3.47 (m, 1H); 3.05-3.18 (m, 2H); 2.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 2.65 (m, 1H); 1.66-1.81 (m, 2H); 1.31-1.53 (m, 2H)。

AY.ii. 2-羥基-1-(4-(碘基乙炔基)哌啶-1-基)乙-1-酮：

以中間物AY.i (0.255 g ; 1.52 mmol ; 市售)為起始物質且與製備G類似地進行，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(0.400 g ; 90%產率)。

C₉H₁₂NO₂I之MS1 (ESI, m/z) : 293.84 [M+H⁺] ; t_R = 0.63 min。

製備AZ：3-(3-碘基丙-2-炔-1-基)氧雜環丁-3-醇：

將裝有ZnBr₂ (1.08 g , 4.80 mmol)及Mg屑(5.85 g)之燒瓶在真空中於攪拌下在150℃下加熱2小時，且接著冷卻至室溫。添加Et₂O (90 mL)及幾滴1,2-二溴乙烷。接著逐滴添加含2-丙炔基溴(9 mL ; 118.78 mmol)之Et₂O (70 mL)。在相同溫度下攪拌混合物1小時。將3-氧雜環丁烷酮(3.15 g ; 43.71 mmol)及THF (420 mL)引入獨立燒瓶中。將導管插入有刻度之加料漏斗中，逐滴添加格林納試劑溶液(127 mL ; 65.56 mmol)。在相同溫度下攪拌溶液1小時且用NH₄Cl飽和水溶液及Hex (100 mL)稀釋。分離兩個層且水層用Hex (100 mL)萃取。合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。以由此獲得之粗中間物(4.33 g ; 38.63 mmol)為起始物質且與製備G類似地進行，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(3.01 g ; 33%產率)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.51 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H); 4.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H); 2.98 (s, 2H); 2.55 (s, 1H)。

製備BA：2-羥基-1-(3-(碘基乙炔基)氮雜環丁-1-基)乙-1-酮：

BA.i. 3-乙炔基氮雜環丁烷鹽酸鹽：

3-乙炔基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.34 g ; 7.37 mmol)於含4 N HCl之二噁烷(19 mL)中之溶液在室溫下攪拌1.5小時。反應混合物濃縮至乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.865 g ; 定量)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.09 (寬單峰, 1H); 9.80 (寬單峰, 1H); 4.13-4.28 (m, 4H); 3.77 (m, 1H); 2.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)。

BA.ii. 2-羥基-1-(3-(碘基乙炔基)氮雜環丁-1-基)乙-1-酮：

以中間物BA.i (0.865 g ; 7.37 mmol)為起始物質且與製備AY類似地進行，獲得呈棕色固體狀之標題化合物(0.142 g ; 31%產率)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.26-4.38 (m, 2H); 4.07-4.18 (m, 2H); 3.97-4.06 (m, 2H); 3.67 (m, 1H); 3.02 (寬單峰, 1H)。

$\text{C}_7\text{H}_8\text{NO}_2\text{I}$ 之MS1 (ESI, m/z) : 265.86 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.71$ min。

製備BB：(5-碘-2-甲基戊-4-炔-2-基)胺基甲酸第三丁酯：

以(2-甲基-4-側氧基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(0.51 g ; 2.57 mmol)為起始物質且與製備AG步驟AG.ii (93%產率)及製備G (96%產率)類似地進行，獲得呈粗淡黃色油狀之標題化合物(0.74 g)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.59 (s, 1H); 2.80 (s, 2H); 1.48 (s, 9H); 1.35 (s, 6H)。

製備BC：(2-(4-(碘基乙炔基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯：

以(2-(4-乙炔基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯(1.14 g ; 4.29 mmol，如WO 03/051797中所描述製備)為起始物質且與製備G類似地進行，獲得呈粗淡黃色油狀之標題化合物(1.56 g ; 93%產率)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.70 (M, 1H); 3.80 (m, 1H); 3.74-3.76 (m, 2H); 3.55 (m, 1H); 3.15 (m, 1H); 3.03 (m, 1H); 2.80 (m, 1H); 1.68-1.80 (m, 2H); 1.38-1.50 (m, 2H); 1.37 (s, 9H)。

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{I}$ 之MS1 (ESI, m/z): 392.87 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}} = 0.82$ min。

製備BD: (2-(3-(溴乙炔基)氮雜環丁-1-基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯:

BD.i. (2-(3-乙炔基氮雜環丁烷-1-基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯:

以中間物BA.i (0.406 g; 3.45 mmol)及Boc-Gly-OH (0.641 g; 3.66 mmol)為起始物質且與製備AY步驟AY.i類似地進行，獲得呈淡黃色油狀之標題化合物(0.535 g; 65%產率)，其在靜置後結晶。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.24 (s, 1H); 4.36 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H); 4.29 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H); 4.13 (m, 1H); 4.05 (dd, $J = 6.4, 9.3$ Hz, 1H); 3.71-3.75 (m, 2H); 3.45 (m, 1H); 2.33 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H); 1.44 (s, 9H)。

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ 之MS1 (ESI, m/z): 239.13 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}} = 0.63$ min。

BD.ii. (2-(3-(溴乙炔基)氮雜環丁-1-基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯:

向攪拌的中間物BD.i (0.206 g; 0.87 mmol)及NBS (0.185 g; 1.04 mmol)於丙酮(3.4 mL)中之溶液中添加 AgNO_3 (0.15 g; 0.09 mmol)。混合物在室溫下攪拌2小時。在過濾及在減壓下蒸發溶劑之後，粗物質(0.44 g)藉由CC (Hept-EA)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.214 g; 78%產率)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.24 (寬單峰, 1H); 4.34 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H); 4.27 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H); 4.14 (m, 1H); 4.04 (dd, $J = 6.3, 9.3$ Hz, 1H); 3.72 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H); 3.47 (m, 1H); 1.44 (s, 9H)。

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$ 之MS1 (ESI, m/z): 318.89 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}} = 0.73$ min。

製備BE：(1-(3-(碘基乙炔基)氮雜環丁-1-基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯：

BE.i. (1-(3-乙炔基氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)

胺基甲酸第三丁酯：

以中間物BA.i (0.235 g ; 2 mmol)及2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸(0.429 g ; 2.11 mmol)為起始物質，且與製備AY步驟AY.i類似地進行，獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.29 g ; 54%產率)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.93 (寬單峰, 1H); 3.94-4.60 (m, 4H); 3.32-3.40 (m, 1H); 2.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H); 1.58 (s, 3H); 1.40-1.52 (m, 12H)。

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 之MS1 (ESI, m/z) : 267.1 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_{\text{R}} = 0.67$ min。

BE.ii. (1-(3-(碘基乙炔基)氮雜環丁-1-基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸第三丁酯：

以中間物經BE.i (0.288 g ; 1.05 mmol)為起始物質且與製備G類似地進行，獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.367 g ; 88%產率)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.84-5.01 (寬單峰, 1H); 3.94-4.55 (m, 4H); 3.46-3.53 (m, 1H); 1.40-1.51 (m, 15H)。

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{I}$ 之MS1 (ESI, m/z) : 392.7 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_{\text{R}} = 0.76$ min。

參考實例：

參考實例1：(RS)-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-{5-[4-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-苯基]-吡啶-2-基}-丁醯胺甲酸鹽：

以製備A之化合物(0.088 g ; 0.19 mmol)及4-[3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基]丙基]嗎啉(0.068 g ; 0.19 mmol ; 市售)為起始物質，且與實例1步驟1.i及1.ii類似地進行(鈴木偶合：33%產率；使用TFA水溶液(50%，0.5 mL)代替PPTS/MeOH脫除保護基：39%產率)，在藉由製備型HPLC(方法1)純化之後獲得呈灰白色泡沫狀之標題化合物(0.013 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.0 (s, 1H); 9.61 (寬單峰, 1H); 9.24 (寬單峰, 1H); 8.41 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.58-7.67 (m, 3H); 7.52 (dd, $J = 1.7$, 9.1 Hz, 1H); 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); 4.48-4.60 (m, 1H); 4.29-4.40 (m, 1H); 4.06-4.13 (m, 2H); 3.94-4.03 (m, 2H); 3.57-3.69 (m, 2H); 3.35-3.52 (m, 4H); 3.05-3.17 (重疊m, 2H); 3.05 (s, 3H); 2.78-2.90 (m, 1H); 2.35-2.44 (重疊m, 1H); 2.08-2.19 (m, 2H); 1.50 (s, 3H)。

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ 之MS1 (ESI, m/z): 531.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_R = 0.55$ min。

參考實例2：(*RS*)-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-{5-[4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基}-丁醯胺甲酸鹽：

以製備A之化合物(0.087 g, 0.18 mmol)及4-[2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基]乙基]嗎啉(0.064 g, 0.19 mmol; 市售)為起始物質, 且與實例1步驟1.i及1.ii類似地進行, 在藉由製備型HPLC(方法1)純化之後獲得呈灰白色泡沫狀之標題化合物(0.025 g; 鈴木偶合: 35%產率; 使用TFA水溶液(50%, 0.5 mL)代替PPTS/MeOH脫除保護基: 77%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.0 (s, 1H); 9.96 (寬單峰, 1H); 9.25 (寬單峰, 1H); 8.42 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.62-7.68 (m, 3H); 7.52 (dd, $J = 1.7$, 9.1 Hz, 1H); 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); 4.48-4.60 (m, 1H); 4.29-4.40 (m, 3H); 3.33-3.77 (m, 8H); 3.05-3.17 (重疊m, 2H); 3.05 (s, 3H); 2.78-2.90 (m, 1H); 2.35-2.44 (重疊m, 1H); 1.50 (s, 3H)。

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ 之MS1 (ESI, m/z): 517.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_R = 0.53$ min。

參考實例3：(*RS*)-4-{5-[2-氟-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基}-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺甲酸鹽：

以製備A之化合物(0.097 g, 0.2 mmol)及4-[2-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基]乙基]-嗎啉(0.075 g, 0.21 mmol; 市售)為起始物質, 且與實例1步驟1.i及1.ii類似地進行, 在藉由製備5

型HPLC(方法1)純化之後獲得呈灰白色泡沫狀之標題化合物(0.025 g ; 鈴木偶合 : 63% 產率 ; 使用 TFA 水溶液 (50% , 0.5 mL) 代替 PPTS/MeOH 脫除保護基 : 42% 產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.0 (s, 1H); 9.96 (寬單峰, 1H); 9.28 (寬單峰, 1H); 8.42 (s, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.51 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.33-7.38 (m, 1H); 6.91-7.06 (m, 2H); 4.48-4.61 (m, 1H); 4.31-4.45 (m, 3H); 3.35-3.82 (m, 8H); 3.06-3.18 (重疊m, 2H); 3.05 (s, 3H); 2.78-2.89 (m, 1H); 2.35-2.45 (重疊m, 1H); 1.50 (s, 3H)。

$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_8\text{FS}$ 之MS1 (ESI, m/z): 535.1 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_{\text{R}} = 0.55$ min。

參考實例4 : (RS)-4-(5-丁-2-炔基氧基-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺 :

RE4.i. Rac-1-(四氫-哌喃-2-基)-1H-吡啶-5-醇 :

向1H-吡啶-5-醇(2.0 g ; 市售)於THF (20 mL)及DCM (20 mL)中之溶液中添加含3,4-二氫-2H-哌喃(1.4 mL)之DCM (4 mL)及MsOH (0.1 mL)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用DCM稀釋且用10%NaHSO₄水溶液洗滌。水層用DCM萃取。合併之有機層經MgSO₄乾燥, 過濾, 在減壓下濃縮。在藉由CC (DCM-MeOH)純化之後, 獲得呈非純的淡紅油狀之標題化合物(2.74 g, 84%產率), 仍受未知化合物污染。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 9.11 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 7.42-7.46 (m, 1H); 6.78-6.87 (m, 2H); 5.61 (dd, $J = 2.5, 9.5$ Hz, 1H); 3.89-3.97 (m, 1H); 3.61-3.74 (m, 1H); 1.86-2.04 (m, 2H); 1.63-1.80 (m, 2H); 1.50-1.60 (m, 2H)。

RE4.ii. (RS)-5-丁-2-炔基氧基-2-(四氫-哌喃-2-基)-2H-吡啶及 (RS)-5-丁-2-炔基氧基-1-(四氫-哌喃-2-基)-1H-吡啶 :

將中間物RE4.i (2.7 g, 12.6 mmol)、K₂CO₃ (2.1 g, 15.3 mmol)及1-溴-2-丁炔(1.1 mL, 12.6 mmol)於丙酮(10 mL)中之懸浮液回流隔

夜。濾出反應混合物，在減壓下蒸發濾液且藉由CC (Hept-EA)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(1.95 g，57%產率)。

$C_{16}H_{18}N_2O_2$ 之MS1 (ESI, m/z) : 271.1 $[M+H^+]$; $t_R = 0.87$ min。

RE4.iii. 5-丁-2-炔基氧基-1H-吡啶：

中間物RE4.ii (1.95 g)於DCM (56 mL)及TFA (14 mL)中之溶液在室溫下攪拌2小時。反應混合物蒸發至乾燥且殘餘物溶解於DCM中且用NaHCO₃飽和水溶液洗滌(以調整為pH 7)。水層用DCM萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由CC (Hept-EA)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之標題化合物(2.20 g)。

$C_{11}H_{10}N_2O$ 之MS1 (ESI, m/z) : 187.3 $[M+H^+]$; $t_R = 0.73$ min。

RE4.iv. 2-(5-丁-2-炔基氧基-吡啶-1-基)-乙醇：

以中間物RE4.iii (2.25 g)及碳酸伸乙酯(2.13 g)為起始物質，且與製備A步驟A.i變體I類似地進行，在藉由CC (Hept-EA)純化之後獲得呈與1-吡啶區位異構體之1-1混合物形式的標題化合物(棕色油；1.11 g；40%產率)。

$C_{13}H_{14}N_2O_2$ 之MS1 (ESI, m/z) : 231.2 $[M+H^+]$; $t_R = 0.66$ min及0.69 min (2種區位異構體)。

RE4.v. 甲磺酸2-(5-丁-2-炔基氧基-吡啶-2-基)-乙酯：

以中間物RE4.iv (1.11 g)及MsCl (0.49 mL)為起始物質，且與製備A步驟A.ii類似地進行，在藉由CC (Hept-EA)純化之後獲得呈與某種1-吡啶衍生物之混合物形式的標題化合物(黃色油；0.37 g；25%產率)。

$C_{14}H_{16}N_2O_4S$ 之MS1 (ESI, m/z) : 308.9 $[M+H^+]$; $t_R = 0.76$ min。

RE4.vi. 5-丁-2-炔基氧基-2-(2-碘-乙基)-2H-吡啶：

以中間物RE4.v (0.37 g)及NaI (0.32 g)為起始物質，且與製備A步驟A.iii類似地進行，在藉由CC (Hept-EA)純化之後獲得呈與某種1-吡啶區位異構體之混合物形式的標題化合物(黃色油；0.24 g；58%產率)。

率)。

$C_{13}H_{13}N_2OI$ 之MS1 (ESI, m/z): 340.8 $[M+H]^+$; $t_R = 0.85$ min。

RE4.vii. (RS)-4-(5-丁-2-炔基氧基-吡啶-2-基)-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁酸乙酯:

以中間物RE4.vi (0.24 g)及2-(甲基磺醯基)-丙酸酸乙酯(0.14 g; 市售)為起始物質, 且與製備A步驟A.v類似地進行, 在藉由CC (Hept-EA)純化之後獲得呈與某種1-吡啶衍生物之混合物形式的標題化合物(黃色油; 0.137 g; 50%產率)。

$C_{19}H_{24}N_2O_5S$ 之MS1 (ESI, m/z): 393.2 $[M+H]^+$; $t_R = 0.82$ min。

RE4.viii. (RS)-4-(5-丁-2-炔基氧基-吡啶-2-基)-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺:

以中間物RE4.vii (0.137 g)為起始物質, 且與製備A步驟A.vi (35%產率)及實例1步驟1.ii (62%產率)類似地依序進行, 在藉由製備型HPLC(方法2)純化之後獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.03 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.0 (寬單峰, 1H); 9.24 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.50 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H); 7.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H); 6.90 (dd, $J = 2.4$ Hz, 1H); 4.67-4.71 (m, 2H); 4.40-4.52 (m, 1H); 4.22-4.33 (m, 1H); 3.04 (s, 3H); 2.74-2.85 (m, 1H); 2.30-2.40 (m, 1H); 1.82 (t, $J = 2.3$ Hz, 3H); 1.48 (s, 3H)。

$C_{17}H_{21}N_3O_5S$ 之MS1 (ESI, m/z): 380.0 $[M+H]^+$; $t_R = 0.66$ min。

參考實例5: (RS)-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-(5-苯乙基-吡啶-2-基)-丁醯胺:

RE5.i. (RS)-(E)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-5-(5-苯乙基-2H-吡啶-2-基)-N-((四氫-2H-嘧喃-2-基)氧基)丁醯胺:

以製備A之化合物(0.107 g, 0.205 mmol)及反-2-苯基乙烯基酮(0.035 g; 市售)為起始物質, 且與實例1步驟1.i類似地進行, 在藉由

CC (Hept-EA)純化之後獲得呈白色泡沫狀之標題化合物(0.086 g, 85% 產率)。

$C_{26}H_{31}N_3O_5S$ 之MS1 (ESI, m/z): 498.2 $[M+H]^+$; $t_R = 0.90$ min。

RE5.ii. (RS)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-5-(5-苯乙基-2H-吡啶-2-基)-N-((四氫-2H-嘧喃-2-基)氧基)丁醯胺:

中間物RE5.i (0.102 g)及10% Pd/C (0.030 g)於EtOH (2 mL)及THF (3 mL)中之懸浮液在室溫下在氬氛圍下攪拌14小時。濾出催化劑, 用EA (2×)充分洗滌且在減壓下蒸發濾液, 得到呈灰色膠狀之標題化合物(0.095 g; 93%產率)。

$C_{26}H_{33}N_3O_5S$ 之MS1 (ESI, m/z): 500.2 $[M+H]^+$; $t_R = 0.90$ min。

RE5.iii. (R)-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-(5-苯乙基-吡啶-2-基)-丁醯胺:

以中間物RE5.ii (0.095 g)為起始物質且與實例1步驟1.ii類似地進行, 在藉由製備型HPLC (方法1)純化之後獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.031 g, 41%產率)。

$C_{21}H_{25}N_3O_4S$ 之MS1 (ESI, m/z): 416.1 $[M+H]^+$; $t_R = 0.78$ min。

參考實例6: (RS)-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-[5-(4-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-丁醯胺甲酸鹽:

以製備A之化合物(0.090 g, 0.19 mmol)及2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)噁唑(0.055 g; 0.21 mmol; 市售)為起始物質, 且與實例1步驟1.i及1.ii類似地進行(鈴木偶合: 32%產率; 脫除保護基27%產率), 獲得呈灰白色固體狀之標題化合物(0.009 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.0 (s, 1H); 9.24 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.00-8.11 (m, 3H); 7.81-7.88 (m, 2H); 7.60-7.73 (m, 2H); 7.38 (s, 1H); 4.48-4.60 (m, 1H); 4.30-4.44 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.78-2.90 (m, 1H); 2.35-2.44 (重疊m, 1H); 1.50 (s, 3H)。

$C_{22}H_{22}N_4O_5S$ 之MS1 (ESI, m/z): 455.2 $[M+H^+]$; $t_R = 0.73$ min。

參考實例7：(*RS*)-4-(5-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備A之化合物(0.090 g, 0.2 mmol)及(2-氟-3-甲氧基苯基)酮酸(0.045 g; 0.26 mmol; 市售)為起始物質，且與實例1步驟1.i及1.ii類似地進行(鈴木偶合：45%產率；脫除保護基：51%產率)，在藉由製備型HPLC(方法1)純化之後獲得呈灰白色固體狀之標題化合物(0.017 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.02 (s, 1H); 9.24 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 7.82 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.38 (m, 1H); 6.99-7.21 (m, 3H); 4.48-4.60 (m, 1H); 4.30-4.44 (m, 1H); 3.86 (s, 3H); 3.05 (s, 3H); 2.78-2.90 (m, 1H); 2.35-2.44 (重疊m, 1H); 1.50 (s, 3H)。

$C_{20}H_{22}N_3O_5FS$ 之MS1 (ESI, m/z): 436.1 $[M+H^+]$; $t_R = 0.73$ min。

本發明化合物之實例：

實例1：(*R*)-4-[5-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺：

1.i. (*RS*)-4-(5-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-*N*-(((*RS*)-四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)丁醯胺：

2-氟-4-甲氧基苯基酮(0.8 g, 4.61 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.203 g, 0.176 mmol)、 Na_2CO_3 (1.63 g, 15.1 mmol)之混合物在 N_2 下沖洗15分鐘。添加製備A之化合物(1.47 g, 3.1 mmol)於DME (21.1 mL)及水(8.6 mL)中之溶液。混合物在室溫下攪拌5分鐘且接著在90°C下加熱隔夜。添加水(40 mL)及EA (40 mL)。分離兩個層且水層用EA (5×10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥且濃縮至乾燥。藉由CC (Hept-EA)純化殘餘物得到呈白色泡沫狀之標題產物(1.15 g, 72%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ (立體異構體之混合物): 11.4 (寬單峰, 1H);

8.45 (s, 1H); 7.80 (寬單峰, 1H); 7.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.45 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.35 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 6.83-6.94 (m, 2H); 4.89-4.97 (m, 1H); 4.48-4.60 (m, 1H); 4.30-4.45 (m, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.51 (m, 1H); 3.09-3.17 (m, 1H); 3.06 (s, 1.5H); 3.04 (s, 1.5H); 2.77-2.93 (m, 1H); 2.46 (重疊m, 1H); 1.64-1.76 (m, 2H); 1.47-1.57 (m, 2H); 1.52 (s, 1.5H); 1.49 (s, 1.5H)。

$C_{25}H_{30}N_3O_6FS$ 之MS1 (ESI, m/z): 520.2 $[M+H^+]$; $t_R = 0.87$ min。

1.ii. *Rac*-4-[5-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺:

向中間物1.i (1.15 g, 2.22 mmol)於EtOH (22.1 mL)中之溶液中添加PPTS (0.35 g, 1.38 mmol)。反應混合物在75°C下攪拌隔夜。添加水(50 mL)且混合物在室溫下攪拌1.5小時。將沈澱之固體過濾且用水洗滌。後者用製備型HPLC(方法2)純化, 得到呈白色固體狀之標題產物(0.42 g, 44%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 9.25 (寬單峰, 1H); 8.43 (s, 1H); 7.77 (寬單峰, 1H); 7.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.45 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.35 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 6.83-6.94 (m, 2H); 4.48-4.60 (m, 1H); 4.29-4.41 (m, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.05 (s, 3H); 2.78-2.89 (m, 1H); 2.38-2.48 (m, 1H); 1.50 (s, 3H)。

$C_{20}H_{22}N_3O_5FS$ 之MS1 (ESI, m/z): 436.1 $[M+H^+]$; $t_R = 0.88$ min。

1.iii. (*R*)-4-[5-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺:

變體I:

藉由半製備型對掌性HPLC方法C (Hept-EtOH-TFA 1-1-0.002; 流動速率: 20 mL/min; 在210 nM下UV檢測)分離中間物1.ii (0.265 g); 分析性樣品之各別滯留時間(流動速率: 0.8 mL/min)為6.7及8.7分鐘。獲得呈米色固體狀之標題(*R*)-對映異構體(0.089 g), 鑑別為第二溶離化合物。

$C_{20}H_{22}N_3O_5FS$ 之MS1 (ESI, m/z): 436.1 $[M+H^+]$; $t_R = 0.88$ min。 5

變體II：

以製備F之化合物(2 g, 4.46 mmol)為起始物質且與製備A步驟A.vi (82%產率)及實例1步驟1.ii (92%產率)類似地依序進行，在過濾在脫除保護基步驟之過程期間形成之固體之後獲得呈白色固體狀之標題化合物(1.36 g)。

MS資料與關於變體I所得相同。使用關於變體I提及之分析性對掌性HPLC條件測定的e.e.>99%。

實例2：(R)-N-羥基-2-甲基磺醯基-4-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-2-甲基-丁醯胺：

2.i. (RS)-2-甲基磺醯基-4-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-2-甲基-丁酸乙酯：

以中間物A.v (0.171 g, 0.425 mmol)及4-甲氧基苯醯酸(0.101 g; 0.65 mmol; 市售)為起始物質，且與實例1步驟1.i類似地進行，在藉由CC (溶離劑：Hept-EA混合物梯度)純化之後獲得呈無色油狀之標題化合物(0.156 g, 86%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 8.39 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H); 7.96 (dd, $J = 0.9, 1.9$ Hz, 1H); 7.57 (td, $J = 0.9, 9.1$ Hz, 1H); 7.30 (dd, $J = 1.9, 9.1$ Hz, 1); 4.63 (m, 1H); 4.47 (m, 1H); 3.88-4.02 (m, 2H); 3.1 (s, 3H); 2.84 (m, 1H); 2.44 (m, 1H); 1.58 (s, 3H); 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 之MS1 (ESI, m/z): 431.1 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.88$ min。

2.ii. (RS)-4-(5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺：

向中間物2.i (0.157 g; 0.364 mmol)於THF-MeOH- H_2O 混合物(2-2-1; 5 mL)中之溶液中一次性添加LiOH (0.059 g; 0.79 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌1小時。溶劑在真空下蒸發。殘餘物溶解於水中且藉由製備型HPLC(方法2)直接純化，得到呈米色固體狀之所需產物

(0.056 g, 0.14 mmol)。後者溶解於DCM (2 mL)中。添加TEA (0.06 mL, 0.427 mmol)、THPO-NH₂ (0.034 g, 0.291 mmol)、EDC (0.053 g, 0.277 mmol)及HOBT.H₂O (0.038 g, 0.279 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物濃縮至乾燥。殘餘物溶解於DCM (20 mL)中。有機層用飽和NaHCO₃ (10 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由CC (溶離劑：DCM-MeOH混合物梯度)純化殘餘物，得到呈無色油狀之所需產物(0.08 g)。

C₂₅H₃₁N₃O₆S之MS1 (ESI, m/z) : 502.12 [M+H⁺] ; t_R = 0.85 min。

2.iii. (RS)-N-羥基-2-甲基磺醯基-4-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-2-甲基-丁醯胺：

以中間物2.ii (0.08 g ; 0.159 mmol)為起始物質且與實例1步驟1.ii類似地進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.041 g ; 62%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 11.0 (寬單峰, 1H); 9.27 (寬單峰, 1H); 8.41 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.56-7.67 (m, 3H); 7.52 (dd, J = 1.5, 9.1 Hz, 1H); 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 4.47-4.59 (m, 1H); 4.29-4.44 (m, 1H); 3.77 (s, 3H); 3.06 (s, 3H); 2.79-2.90 (m, 1H); 2.35-2.40 (m, 1H); 1.50 (s, 3H)。

C₂₀H₂₃N₃O₅S之MS1 (ESI, m/z) : 418.07 [M+H⁺] ; t_R = 0.65 min。

2.iv. (R)-N-羥基-2-甲基磺醯基-4-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-2-甲基-丁醯胺：

藉由半製備型對掌性HPLC方法D (MeCN-EtOH-TFA 3-17-0.02 ; 流動速率：16 mL/min ; 在257 nm下UV檢測)分離中間物2.iii (0.08 g) ; 各別滯留時間(流動速率：0.8 mL/min)為11.2及13.3分鐘。獲得呈米色固體狀之標題(R)-對映異構體(0.017 g)，鑑別為第二溶離化合物。

C₂₀H₂₃N₃O₅S之MS2 (ESI, m/z) : 418.1 [M+H⁺] ; t_R = 0.85 min。

實例3： (*R*)-4-[6-氟-5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺：

3.i. (*R*)-4-[6-氟-5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁酸第三丁酯：

以製備O之化合物(0.1 g, 0.22 mmol)及4-甲氧苯基酮(0.025 g, 0.17 mmol)為起始物質，且與實例1步驟1.i類似地進行，在藉由CC (溶離劑：Hept-EA混合物梯度)純化之後獲得呈米色膠狀之標題化合物(0.089 g; 84%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 8.48 (s, 1H); 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.37-7.48 (m, 3H); 7.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); 4.59 (m, 1H); 4.42 (m, 1H); 3.78 (s, 3H); 2.74 (m, 1H); 2.43 (m, 與DMSO重疊, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.39 (m, 9H)。

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{FS}$ 之MS1 (ESI, m/z): 477.1 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.96$ min。

3.ii. (*R*)-4-[6-氟-5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁酸：

向含中間物3.i (0.08 g, 0.18 mmol)之含4 N HCl之二噁烷(1.1 mL)中添加水(0.04 mL)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物濃縮至乾燥。粗殘餘物與 Et_2O (4 mL)共同蒸發兩次，得到呈灰白色固體狀之標題酸(0.08 g; 定量)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 8.50 (s, 1H); 7.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H); 7.40-7.50 (m, 3H); 7.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); 4.38-4.70 (m, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.14 (s, 3H); 2.68-2.86 (m, 1H); 2.39-2.58 (重疊m, 1H); 1.57 (s, 3H)

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{FS}$ 之MS1 (ESI, m/z): 421.0 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.79$ min。

3.iii. (*R*)-4-[6-氟-5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺：

以中間物3.ii (0.072 g, 0.17 mmol)為起始物質，且與實例2步驟ii (僅使用THPO- NH_2 及EDC之偶合反應; 100%產率)及實例1步驟1.ii (56%

產率)類似地依序進行，獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.04 g)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 11.0 (d, J = 1.7 Hz, 1H); 9.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H); 8.46 (s, 1H); 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.39-7.48 (m, 3H); 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 4.46-4.57 (m, 1H); 4.26-4.38 (m, 1H); 3.78 (s, 3H); 3.05 (s, 3H); 2.78-2.89 (m, 1H); 2.33-2.46 (m, 1H); 1.50 (s, 3H) .

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6\text{FS}$ 之MS1 (ESI, m/z) : 436.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}} = 0.74$ min。

實例4：(*R*)-4-[4-氟-5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺：

以製備C之化合物(0.11 g, 0.26 mmol)及4-甲氧苯基酮(0.049 g, 0.32 mmol)為起始物質，且與實例1步驟1.i (61%產率)、實例2步驟2.ii (90%產率)及實例1步驟1.ii (80%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法1)純化之後獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.043 g)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 11.0 (s, 1H); 9.24 (s, 1H); 8.62 (s, 1H); 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.38 (t, J = 8.7 Hz, 1H); 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 4.50-4.61 (m, 1H); 4.30-4.43 (m, 1H); 3.78 (s, 3H); 3.06 (s, 3H); 2.80-2.90 (m, 1H); 2.35-2.45 (重疊m, 1H); 1.53 (s, 3H)。

C₂₅H₃₀N₃O₆FS之MS1 (ESI, m/z) : 436.2 [M+H⁺] ; t_R = 0.75 min。

實例5：(R)-4-[6-氟-5-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺：

5.i. (RS)-5-(6-氟-5-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2H-吡啶-2-基)-N-羥基-3-甲基-3-(甲基磷酰基)丁酰胺：

以製備B之化合物(0.3 g, 0.61 mmol)及2-氟-4-甲氧苯基酮(0.137 g, 0.79 mmol)為起始物質，且與實例1步驟1.i及1.ii (鈴木偶合70%產率，脫除保護基49%產率)類似地進行，獲得呈白色泡沫狀之標題化合物(0.095 g)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 11.0 (s, 1H); 9.24 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 5.

7.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.43 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H); 7.35 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H); 6.84-6.95 (m, 2H); 4.48-4.59 (m, 1H); 4.28-4.39 (m, 1H); 3.81 (s, 3H); 3.05 (s, 3H); 2.77-2.89 (m, 1H); 2.35-2.44 (重疊m, 1H); 1.50 (s, 3H)。

$C_{20}H_{21}N_3O_5F_2S$ 之MS1 (ESI, m/z): 454.1 $[M+H^+]$; $t_R = 0.75$ min。

5.ii. (R)-4-[6-氟-5-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺:

藉由半製備型對掌性HPLC方法C (Hept-EtOH-TFA 1-1-0.002; 流動速率: 23 mL/min; 在210 nM下UV檢測)分離中間物5.i (0.095 g); 各別滯留時間(流動速率: 1.2 mL/min)為4.4及6.9分鐘。獲得呈白色固體狀之標題(R)-對映異構體(0.031g), 鑑別為第二溶離化合物。

$C_{20}H_{21}N_3O_5F_2S$ 之MS2 (ESI, m/z): 454.3 $[M+H^+]$; $t_R = 0.9$ min。

實例6: (R)-4-[4-氟-5-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺:

以製備C之化合物(0.16 g; 0.38 mmol)及(2-氟-4-甲氧基)苯基硼酸(0.085 g, 0.49 mmol)為起始物質, 且與實例1步驟1.i (66%產率)、實例2步驟2.ii (96%產率)及實例1步驟1.ii (74%產率)類似地依序進行, 在藉由製備型HPLC (方法1)純化之後獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.069 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.0 (s, 1H); 9.23 (s, 1H); 8.65 (s, 1H); 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.38 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H); 7.18-7.24 (m, 1H); 6.85-6.95 (m, 2H); 4.50-4.62 (m, 1H); 4.31-4.43 (m, 1H); 3.81 (s, 3H); 3.07 (s, 3H); 2.79-2.92 (m, 1H); 2.35-2.45 (重疊m, 1H); 1.53 (s, 3H)。

$C_{20}H_{21}N_3O_5F_2S$ 之MS1 (ESI, m/z): 454.1 $[M+H^+]$; $t_R = 0.77$ min。

實例7: (R)-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-[5-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-丁醯胺甲酸鹽:

7.i. (R)-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-[5-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-N-[(RS)-(四氫-哌喃-2-基)氧基]-丁醯胺:

將CuI (0.01 g ; 0.04 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.01 g , 0.02 mmol)、製備H之化合物(0.1 g ; 0.19 mmol)及4-(4-乙炔基苯甲基)嗎啉(0.05 g ; 0.23 mmol ; 如WO 2008/154642中所描述製備)引入雙頸圓形燒瓶中。在30分鐘期間用氮氣清空大氣，接著添加經脫氣的THF (1.3 mL)及經脫氣的TEA (0.07 mL , 0.48 mmol)。懸浮液在50°C下在氮氣氛圍下攪拌45分鐘。在濃縮至乾燥之後，藉由CC (DCM-MeOH+NH₄OH梯度)純化殘餘物，得到呈黃色泡沫狀之標題化合物(0.1 g ; 91%產率)，稍微混雜有雙炔烴殘餘物。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ (異構體之混合物): 11.39-11.48 (m, 1H); 8.45-8.49 (m, 1H); 7.98 (s, 1H); 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 7.47-7.54 (m, 2H); 7.32-7.39 (m, 3H); 4.92-5.00 (m, 1H); 4.51-4.64 (m, 1H); 4.32-4.47 (m, 1H); 3.98-4.18 (m, 1H); 3.44-3.65 (重疊m, 5H); 3.49 (s, 2H); 3.08 (s, 1.5H); 3.06 (s, 1.5H); 2.77-2.95 (m, 1H); 2.30-2.59 (重疊m, 5H); 1.65-1.74 (m, 3H); 1.55 (s, 1.5H); 1.49-1.59 (重疊m, 3H); 1.53 (s, 1.5H)。

C₃₁H₃₈N₄O₆S之MS1 (ESI, m/z) : 595.2 [M+H⁺] ; t_R = 0.66 min。

7.ii. (R)-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-[5-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基乙炔基)-呔啶-2-基]-丁醯胺甲酸鹽：

以中間物7.i (0.1 g , 0.16 mmol)為起始物質且與實例1步驟1.ii類似地進行，在藉由製備型HPLC (方法1)純化之後獲得呈淡黃色泡沫狀之標題化合物(0.085 g ; 92%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 11.0 (s, 1H); 9.94 (寬單峰, 1H); 9.24 (寬單峰, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.11 (寬單峰, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.59-7.65 (m, 3H); 7.47-7.55 (m, 2H); 7.32 (m, 1H); 4.55 (m, 1H); 4.26-4.42 (m, 2H); 3.84-4.08 (m, 2H); 3.05-3.68 (多峰m, 5H); 3.15 (s, 2H); 3.05 (s, 3H); 2.85 (m, 1H); 2.46 (m, 1H); 1.60 (s, 3H)。

C₂₆H₃₀N₄O₅S之MS1 (ESI, m/z) : 511.2 [M+H⁺] ; t_R = 0.57 min。 5

實例8：(R)-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-丁醯胺：

以製備H之化合物(0.103 g, 0.19 mmol)及(4-(三氟甲氧基)苯基)酮酸(0.043 g, 0.21 mmol)為起始物質，且與實例1步驟1.i及1.ii類似地進行(鈴木偶合：41%產率；脫除保護基：11%產率)，在藉由製備型HPLC(方法1)純化之後獲得呈白色泡沫狀之標題化合物(0.011 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.0 (s, 1H); 9.24 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 7.98 (s, 1H); 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H); 7.55 (dd, $J = 1.5, 9.0$ Hz, 1H); 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 4.49-4.60 (m, 1H); 4.29-4.41 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.78-2.90 (m, 1H); 2.35-2.44 (重疊m, 1H); 1.50 (s, 3H)。

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_3\text{S}$ 之MS1 (ESI, m/z): 472.1 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.81$ min。

實例9：(R)-4-[5-(2-氟-4-甲基硫基-苯基)-吡啶-2-基]-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺：

以製備H之化合物(0.1 g, 0.192 mmol)及製備D之化合物(0.062 g, 0.23 mmol)為起始物質，且與實例1步驟1.i及1.ii類似地進行(鈴木偶合：59%產率；脫除保護基：51%產率)，在藉由於乙醚中研磨而純化之後獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.024 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.0 (s, 1H); 9.24 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 7.38 (dd, $J = 1.4, 7.5$ Hz, 1H); 7.13-7.23 (m, 2H); 4.48-4.60 (m, 1H); 4.30-4.41 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.78-2.90 (m, 1H); 2.35-2.44 (重疊m, 1H); 1.50 (s, 3H)。

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{FS}_2$ 之MS1 (ESI, m/z): 452.2 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.81$ min。

實例10：(R)-4-{5-[4-(3-胺基-氧雜環丁-3-基)-苯基乙炔基]-吡啶-2-基}-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺甲苯-4-磺酸鹽：

以製備L之化合物(0.072 g; 0.23 mmol)及製備J之化合物(0.081 g; 0.2 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i (69%產率)及實例1步驟

1.ii (44%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.04 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO δ : 9.24 (寬單峰, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.61 (m, 5H); 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7.33 (dd, $J = 1.2, 8.9$ Hz, 1H); 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 4.76-4.85 (m, 4H); 4.55 (m, 1H); 4.34 (m, 1H); 3.25 (寬單峰, 3H); 2.84 (m, 1H); 2.48 (m, 與DMSO重疊, 1H); 2.26 (s, 3H); 1.53 (s, 3H)。

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 之MS1 (ESI, m/z): 483.1 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_{\text{R}} = 0.54$ min。

實例 11: (*R*)-4-[5-(4-二甲基胺基-苯基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺:

11.i. (*R*)-4-[5-(4-二甲基胺基-苯基)-吡啶-2-基]-2-甲基磺醯基-2-甲基-*N*-(2-三甲基矽烷基-乙氧基)-丁醯胺:

以製備I之化合物(0.103 g, 0.192 mmol)及[4-(二甲基胺基)苯基]酮酸(0.038 g; 市售)為起始物質，且與實例1步驟1.i類似地進行，獲得呈淡黃色油狀之標題化合物(0.095 g; 94%產率)。

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{SSi}$ 之MS1 (ESI, m/z): 531.1 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_{\text{R}} = 0.76$ min。

11.ii. (*R*)-4-[5-(4-二甲基胺基-苯基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺:

冰凍的中間物11.i (0.095 g, 0.18 mmol)於MeCN (3 mL)中之溶液用 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.205 mL)處理，且混合物在 0°C 下攪拌30分鐘。在減壓下蒸發溶劑且藉由製備型HPLC (方法2)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.033 g; 45%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.0 (s, 1H); 9.24 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H); 7.47-7.53 (m, 3H); 6.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H); 4.45-4.57 (m, 1H); 4.38-4.27 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.91 (s, 6H); 2.78-2.90 (m, 1H); 2.35-2.44 (重疊m, 1H); 1.50 (s, 3H)。

S

$C_{21}H_{26}N_4O_4S$ 之MS1 (ESI, m/z): 431.2 $[M+H]^+$; $t_R = 0.56$ min。

實例 12：(*R*)-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-[5-(4-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-丁醯胺：

以中間物H.i (0.11 g, 0.27 mmol)及2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]-2*H*-1,2,3-三唑(0.077 g; 0.28 mmol; 市售)為起始物質，且與實例1步驟1.i (76%產率)、製備A步驟A.vi (78%產率)及實例1步驟1.ii (82%產率)類似地依序進行，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物(0.052 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.0 (s, 1H); 9.24 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.11 (s, 2H); 8.01-8.09 (m, 3H); 7.85-7.89 (m, 2H); 7.67-7.71 (m, 1H); 7.58-7.63 (m, 1H); 4.48-4.60 (m, 1H); 4.29-4.40 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.78-2.90 (m, 1H); 2.35-2.44 (重疊m, 1H); 1.50 (s, 3H)。

$C_{21}H_{22}N_6O_4S$ 之MS1 (ESI, m/z): 455.1 $[M+H]^+$; $t_R = 0.75$ min。

實例 13：(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((3-羥基硫雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

13.i. (*R*)-4-(5-((3-羥基硫雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-*N*-(((*RS*)-四氫-2*H*-嘓喃-2-基)氧基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.103 g, 0.246 mmol)及製備S之化合物(0.063 g, 0.26 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i類似地進行，在藉由CC (DCM-MeOH)純化之後獲得呈黃色膠狀之標題化合物(0.123 g; 94%產率)。

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ (立體異構體之混合物): 11.38-11.44 (m, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.61-7.68 (m, 1H); 7.29-7.37 (m, 1H); 6.80 (s, 1H); 4.91-4.98 (m, 1H); 4.5-4.64 (m, 1H); 4.33-4.48 (m, 1H); 3.99-4.16 (m, 1H); 3.44-3.57 (m, 3H); 3.38 (d, $J = 10.3$ Hz,

2H), 3.08 (s, 1.5H); 3.05 (s, 1.5H); 2.78-2.92 (m, 1H); 2.36-2.55 (重疊 m, 1H); 1.63-1.74 (m, 3H); 1.48-1.60 (重疊 m, 3H); 1.54 (s, 1.5H); 1.52 (s, 1.5H)。

$C_{25}H_{29}N_3O_6S_2$ 之MS1 (ESI, m/z) : 532.00 $[M+H]^+$; t_R = 0.82 min。

13.ii. (R)-N-羥基-4-(5-((3-羥基硫雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

中間物13.i (0.123 g ; 0.23 mmol)於水(0.42 mL)及TFA (0.68 mL)中之溶液在室溫下攪拌15分鐘。藉由製備型HPLC (方法1)純化反應混合物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.012 g ; 11%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.02 (s, 1H); 9.25 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 7.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 6.80 (s, 1H); 4.50-4.63 (m, 1H); 4.30-4.43 (m, 1H); 3.50 (d, J = 9.4 Hz, 2H); 3.38 (d, J = 9.4 Hz, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.79-2.91 (m, 1H); 2.35-2.55 (重疊 m, 1H); 1.52 (s, 3H)。

$C_{20}H_{21}N_3O_5S_2$ 之MS1 (ESI, m/z) : 448.0 $[M+H]^+$; t_R = 0.70 min。

實例14：(R)-4-(4-氟-5-((4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙炔基)-2H-吡啶-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以2-(4-乙炔基苯基)丙-2-醇(0.028 g ; 0.17 mmol ; 如WO 2006/099972中所描述製備)及製備K之化合物(0.086 g ; 0.16 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i (64%產率)及實例1步驟1.ii (35%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法1)純化之後獲得呈橙色固體狀之標題化合物(0.016 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.02 (寬單峰, 1H); 9.25 (寬單峰, 1H); 8.74 (s, 1H); 7.45-7.56 (m, 5H); 7.29-7.38 (m, 1H); 5.10 (s, 1H); 4.52-4.65 (m, 1H); 4.33-4.44 (s, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.82-2.94 (m, 1H); 2.40-2.60 (重疊 m, 1H); 1.54 (s, 3H); 1.44 (s, 6H)。

$C_{24}H_{26}N_3O_5FS$ 之MS1 (ESI, m/z): 488.0 $[M+H]^+$; $t_R = 0.75$ min。

實例 15: (*R*)-*N*-羥基-4-(5-((4-羥基四氫-2*H*-哌喃-4-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

15.i. 4-(碘基乙炔基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇:

以4-乙炔基四氫-2*H*-哌喃-4-醇(1.17 g; 9.33 mmol; 市售)起始且與製備G類似地進行, 在藉由CC (Hept-EA)純化之後獲得呈黃色固體之標題碘化物(1.57g, 67%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 5.64 (s, 1H); 3.64-3.74 (m, 2H); 3.40-3.51 (m, 2H); 1.68-1.79 (m, 2H); 1.51-1.62 (m, 2H)。

15.ii. (*R*)-*N*-羥基-4-(5-((4-羥基四氫-2*H*-哌喃-4-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

以製備J之化合物(0.100 g; 0.24 mmol)及中間物15.i (0.078 g; 0.31 mmol)起始, 且與實例7步驟7.i (74%產率)及實例1步驟1.ii (62%產率)類似地依序進行, 在藉由製備型HPLC (方法1)純化之後獲得呈橙色固體之標題化合物(0.048 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.02 (s, 1H); 9.25 (s, 1H); 8.52 (s, 1H), 8.07 (s, 1H); 7.64 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H); 7.30 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H); 5.86-5.91 (m, 1H); 4.50-4.63 (m, 1H); 4.29-4.42 (m, 1H); 3.69-3.82 (m, 2H); 3.46-3.57 (m, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.78-2.92 (m, 1H); 2.34-2.55 (重疊m, 1H); 1.79-1.90 (m, 2H); 1.61-1.74 (m, 2H); 1.52 (s, 3H)。

$C_{22}H_{25}N_3O_6S$ 之MS1 (ESI, m/z): 459.9 $[M+H]^+$; $t_R = 0.64$ min。

實例 16: (*R*)-*N*-羥基-4-(5-((4-(1-(羥基甲基)環丙基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

以製備T之化合物(0.032 g, 0.19 mmol)及製備H之化合物(0.097 g; 0.19 mmol)起始, 且與實例7步驟7.i (69%產率)及實例1步驟1.ii (44%產率)類似地依序進行, 獲得呈米色固體之標題化合物(0.048

g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.03 (寬單峰, 1H); 9.26 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 7.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7.29-7.36 (m, 3H); 4.66-4.75 (m, 1H); 4.49-4.62 (m, 1H); 4.29-4.42 (m, 1H); 3.56 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H); 3.08 (s, 3H); 2.80-2.92 (m, 1H); 2.34-2.57 (重疊m, 1H); 1.54 (s, 3H); 0.84-0.93 (m, 2H); 0.73-0.82 (m, 2H)

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 之MS1 (ESI, m/z): 482.0 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.74$ min。

實例17: (R)-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-[5-((E)-苯乙烯基)-吡啶-2-基]-丁醯胺:

17.i. (RS)-(E)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-5-(5-苯乙烯基-2H-吡啶-2-基)-N-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丁醯胺:

以製備H之化合物(0.107 g, 0.205 mmol)及反-2-苯基乙烯基酮(0.035 g; 市售)為起始物質, 且與實例1步驟1.i類似地進行, 在藉由CC (Hept-EA)純化之後獲得呈白色泡沫狀之標題化合物(0.086 g, 85%產率)。

MS1 (ESI, m/z): 498.2 [$\text{M}+\text{H}^+$], $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$; $t_R = 0.90$ min。

17.ii. (R)-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-[5-((E)-苯乙烯基)-吡啶-2-基]-丁醯胺:

以中間物17.i (0.086 g, 0.17 mmol)為起始物質, 且與實例1步驟1.ii類似地進行, 在藉由與MeCN一起研磨且接著與乙醚一起研磨而純化之後獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.018 g; 25%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.0 (s, 1H); 9.96 (寬單峰, 1H); 9.28 (寬單峰, 1H); 8.42 (s, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.51 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.33-7.38 (m, 1H); 6.91-7.06 (m, 2H); 4.48-4.61 (m, 1H); 4.31-4.45 (m, 3H); 3.35-3.82 (m, 8H); 3.06-3.18 (重疊m, 2H); 3.05 (s, 3H); 2.78-2.89 (m, 1H); 2.35-2.45 (重疊m, 1H); 1.50 (s, 3H)。

5

$C_{21}H_{23}N_3O_4S$ 之MS1 (ESI, m/z) : 414.1 $[M+H]^+$; $t_R = 0.78$ min。

實例 18 : (R)-4-{4-氟-5-[4-((1*S**,2*S**)-2-羥基甲基-環丙基)-丁-1,3-二炔基]-吡啶-2-基}-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺 :

18.i. 4-(4-氟-5-((三甲基矽烷基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-甲基磺醯基-*N*-(((*RS*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺 :

以製備K之化合物(0.52 g, 0.96 mmol)及三甲基矽烷基乙炔(0.16 mL, 1.12 mmol)為起始物質, 且與製備E步驟E.ii類似地進行, 獲得呈橙色固體狀之標題化合物(0.5 g; 100%產率)。

$C_{23}H_{32}N_3O_5FSSi$ 之MS1 (ESI, m/z) : 510.0 $[M+H]^+$; $t_R = 0.95$ min。

18.ii. (R)-4-(5-乙炔基-4-氟-吡啶-2-基)-2-甲基磺醯基-2-甲基-*N*-[(*RS*)-(四氫-哌喃-2-基)氧基]-丁醯胺 :

中間物 18.i (0.5 g; 0.96 mmol)於MeOH (3.4 mL)中之溶液用 K_2CO_3 (0.240 g, 1.73 mmol)處理。混合物在室溫下攪拌45分鐘。反應混合物用DCM (30 mL)稀釋且添加水(20 mL)。分離兩個層。水層用DCM (2×15 mL)萃取兩次, 接著用DCM-MeOH 9-1 (2×15 mL)萃取兩次。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌, 經 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾且濃縮至乾燥, 得到呈淡黃色固體狀之所需產物(0.260 g; 62%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ (非對映異構體之混合物): 11.40 (寬單峰, 1H); 8.70 (s, 1H); 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.25 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H); 4.88-4.97 (m, 1H); 4.52-4.64 (m, 1H); 4.35-4.49 (重疊m, 1H); 4.38 (s, 1H); 3.96-4.14 (m, 1H); 3.45-3.56 (m, 1H); 3.08 (s, 1.5H); 3.05 (s, 1.5H); 2.79-2.93 (m, 1H); 2.36-2.55 (重疊m, 1H); 1.62-1.72 (m, 3H); 1.48-1.60 (重疊m, 3H); 1.53 (s, 1.5H); 1.52 (s, 1.5H)。

$C_{20}H_{24}N_3O_5FS$ 之MS1 (ESI, m/z) : 438.0 $[M+H]^+$; $t_R = 0.80$ min。

18.iii. (R)-4-(5-{4-[(1*S**,2*S**)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-環丙基]-丁-1,3-二炔基}-4-氟-吡啶-2-基)-2-甲基磺醯基-2-甲基-

N-[(*RS*)-(四氫-哌喃-2-基)氧基]-丁醯胺：

以中間物18.ii (0.130 g, 0.30 mmol)及製備P之化合物(0.135 g, 0.4 mmol)為起始物質，且與製備E步驟E.ii類似地進行，在藉由CC (DCM-MeOH 梯度)純化之後獲得呈淡棕色膠狀之標題化合物(0.167 g, 87%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ (非對映異構體之混合物): 11.37-11.44 (m, 1H); 8.69-8.81 (m, 1H); 7.44-7.68 (m, 1H); 7.22-7.42 (m, 1H); 4.86-4.97 (m, 1H); 4.51-4.67 (m, 1H); 4.33-4.50 (m, 1H); 3.97-4.16 (m, 1H); 3.43-3.57 (m, 1H); 3.24-3.31 (重疊m, 2H); 3.01-3.09 (m, 3H); 2.81-2.93 (m, 1H); 2.35-2.53 (重疊m, 1H); 1.41-1.73 (m, 12H); 0.94-1.03 (m, 1H); 0.76-0.93 (m, 9H); 0.00-0.10 (m, 6H)。

C₃₂H₄₄N₃O₆FSSi之MS1 (ESI, m/z): 646.0 [M+H⁺]; t_R = 1.10 min。

18.iv. (*R*)-4-{4-氟-5-[4-((1*S**,2*S**)-2-羥基甲基-環丙基)-丁-1,3-二炔基]-吡啶-2-基}-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺：

中間物18.iii (0.168 g, 0.26 mmol)於水(0.91 mL)及TFA (0.91 mL)中之溶液在室溫下攪拌30分鐘。藉由製備型HPLC (方法1)純化反應混合物，得到呈棕色固體狀之標題化合物(0.022 g, 19%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ (非對映異構體之混合物): 11.01 (s, 1H); 9.24 (寬單峰, 1H); 8.74 (s, 1H); 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.22-7.31 (m, 1H); 4.49-4.63 (m, 1H); 4.31-4.44 (m, 1H); 3.20-3.47 (m, 3H); 3.07 (s, 3H); 2.80-2.93 (m, 1H); 2.32-2.58 (重疊m, 1H); 1.39-1.56 (重疊m, 2H); 1.52 (s, 3H); 0.84-0.99 (m, 2H)。

C₂₁H₂₂N₃O₅FS之MS1 (ESI, m/z): 448.0 [M+H⁺]; t_R = 0.70 min。

實例19：(*R*)-4-[5-(4-胺基-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺：

19.i. (*R*)-4-(5-碘-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-*N*-(2-5

(三甲基矽烷基)乙氧基)丁醯胺：

以4-乙炔基苯胺(0.039 g, 0.33 mmol; 市售)及製備I之化合物(0.153 g, 0.28 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i類似地進行，在藉由CC (DCM-MeOH)純化之後獲得呈棕色油狀之標題炔烴(0.144 g; 97%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.3 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.60 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 6.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 5.54 (寬單峰, 2H); 4.49-4.64 (m, 1H); 4.31-4.45 (m, 1H); 3.80-3.86 (m, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.81-2.90 (m, 1H); 2.33-2.47 (m, 1H); 1.55 (s, 3H); 0.91-0.99 (m, 2H); 0.03 (s, 9H)。

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{SSi}$ 之 MS1 (ESI, m/z): 527.2 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.95$ min。

19.ii. (R)-4-[5-(4-胺基-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺：

冰凍的中間物19.i (0.144 g, 0.28 mmol)於MeCN (5 ml)中之溶液用 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.31 mL)處理且混合物在 0°C 下攪拌30分鐘。在減壓下蒸發溶劑且藉由製備型HPLC (方法2)純化殘餘物，得到呈米色固體狀之標題化合物(0.063 g, 54%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 9.32 (寬單峰, 1H); 8.41 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.24 (dd, $J = 1.5, 8.9$ Hz, 1H); 7.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); 6.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); 5.48 (寬單峰, 2H); 4.47-4.59 (m, 1H); 4.26-4.38 (m, 3H); 3.05 (s, 3H); 2.77-2.89 (m, 1H); 2.32-2.44 (m, 1H); 1.50 (s, 3H)。

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 之MS1 (ESI, m/z): 427.1 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.61$ min。

實例20：(R)-N-羥基-4-{5-[4-(3-羥基-氧雜環丁-3-基)-苯基乙炔基]-吡啶-2-基}-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺：

20.i. 3-(4-碘基苯)氧雜環丁-3-醇：

在-78℃下，1,4-二碘苯(0.800 g, 2.43 mmol)於THF (8 mL)中之溶液用BuLi (1.68 M於Hex中；2.23 mL)處理。在此溫度下攪拌30分鐘之後，溶液用3-氧雜環丁烷酮(0.24 g, 3.34 mmol)於THF (3 mL)中之懸浮液處理。使反應混合物達到室溫且進一步攪拌隔夜。反應混合物用10%NaHSO₄水溶液(4 mL)且用水及EA稀釋。水層用EA萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由CC (Hept-EA)純化殘餘物，得到呈無色固體狀之標題乙醇(0.2 g；55%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H); 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H); 6.39 (s, 1H); 4.73 (d, J = 6.8 Hz, 2H); 4.60 (d, J = 6.8 Hz, 2H)。

20.ii. 3-(4-乙炔基苯基)氧雜環丁-3-醇：

以中間物20.i (0.2 g；0.73 mmol)為起始物質且與製備E步驟E.ii類似地進行，在藉由CC (Hept-EA)純化之後獲得呈淺棕色固體狀之中間物3-(4-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)氧雜環丁-3-醇(0.17 g；94%產率)。後者溶解於MeOH (3 mL)中，用K₂CO₃ (0.182 g)處理且進一步在室溫下攪拌90分鐘。反應混合物用DCM稀釋且用水洗滌。水層用DCM萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀之終端炔烴(0.13 g；100%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 7.56-7.61 (m, 2H); 7.45-7.51 (m, 2H); 6.40 (s, 1H); 4.75 (d, J = 6.8 Hz, 2H); 4.63 (d, J = 6.8 Hz, 2H); 4.13 (s, 1H)。

20.iii. (RS)-4-((2R)-5-((4-(3-羥基氧雜環丁-3-基)苯基)乙炔基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丁醯胺：

以中間物20.ii (0.239 g, 1.37 mmol)及製備H之化合物(0.550 g；1.05 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i類似地進行，獲得呈淡黃5

色泡沫狀之標題化合物(0.481 g ; 80%產率)。

$C_{29}H_{33}N_3O_7S$ 之MS1 (ESI, m/z) : 568.3 $[M+H]^+$; $t_R = 0.79$ min。

20.iv. (R)-N-羥基-4-{5-[4-(3-羥基-氧雜環丁-3-基)-苯基乙炔基]-吡啶-2-基}-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺 :

以中間物20.iii (0.477 g ; 0.84 mmol)為起始物質且與實例1步驟1.ii類似地進行，在藉由製備型HPLC(方法2)純化之後獲得呈淡棕色泡沫狀之標題化合物(0.17 g , 42%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 8.48 (寬單峰, 1H); 7.97 (寬單峰, 1H); 7.51-7.66 (m, 6H); 7.32 (dd, $J = 1.3, 8.8$ Hz, 1H); 6.41 (寬單峰, 1H); 4.77 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H); 4.66 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H); 4.44-4.62 (m, 1H); 4.29-4.41 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.79-2.88 (m, 1H); 2.35-2.45 (m, 1H); 1.50 (s, 3H)。

$C_{25}H_{27}N_3O_8S$ 之MS1 (ESI, m/z) : 484.0 $[M+H]^+$; $t_R = 0.67$ min。

實例21 : (R)-N-羥基-4-(5-((4-(羥基甲基)苯基)乙炔基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺 :

21.i. (RS)-4-(5-((4-(羥基甲基)苯基)乙炔基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸乙酯 :

以(4-乙炔基苯基)甲醇(0.031 g ; 市售)及中間物E.i (0.097 g ; 0.2 mmol)為起始物質且與實例7步驟7.i類似地進行，在藉由CC (Hept-EA)純化之後獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.093 g , 95%產率)。

$C_{24}H_{26}N_2O_5S$ 之MS1 (ESI, m/z) : 455.2 $[M+H]^+$; $t_R = 0.83$ min。

21.ii. (RS)-N-羥基-4-(5-((4-(羥基甲基)苯基)乙炔基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺 :

以中間物21.i (0.090 g)為起始物質且與製備A步驟A.vi (100%產率)及實例1步驟1.ii (52%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC(方法1)純化之後獲得呈黃色固體狀之標題化合物(0.044 g)。

$C_{22}H_{23}N_3O_5S$ 之MS1 (ESI, m/z) : 442.1 $[M+H]^+$; $t_R = 0.67$ min。

21.iii. (R)-N-羥基-4-(5-((4-(羥基甲基)苯基)乙炔基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

藉由半製備型對掌性HPLC方法C (Hept-EtOH-TFA 1-3-0.0025 ; 流動速率 : 20 mL/min ; 在278 nM下UV檢測)分離中間物21.ii (0.04 g) ; 各別滯留時間(流動速率 : 1 mL/min)為4.2及5.4分鐘。獲得呈米色固體狀之標題(R)-對映異構體(0.089 g) , 鑑別為第二溶離化合物。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.0 (寬單峰, 1H); 9.23 (寬單峰, 1H); 8.47 (s, 1H); 7.96 (s, 1H); 7.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 7.31 (重疊m, 1H); 5.24 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H); 4.51 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H); 4.50-4.60 (重疊m, 1H); 4.29-4.41 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.78-2.89 (m, 1H); 2.33-2.45 (m, 1H); 1.50 (s, 3H)。

$C_{20}H_{22}N_3O_5FS$ 之MS2 (ESI, m/z) : 436.1 $[M+H]^+$; $t_R = 0.88$ min。

實例22 : (R)-4-[5-(3-氟-4-羥基甲基-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺：

22.i. (RS)-4-[5-(3-氟-4-羥基甲基-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-2-甲磺醯基-2-甲基-丁酸乙酯：

以(4-乙炔基苯基)-2-氟-甲醇(0.034 g ; 根據WO 2011/021209製備)及中間物E.i (0.097 g)為起始物質且與實例7步驟7.i類似地進行，在藉由CC (Hept-EA)純化之後獲得呈棕色膠狀之標題化合物(0.089 g , 87%產率)。

$C_{24}H_{25}N_2O_5FS$ 之MS1 (ESI, m/z) : 473.2 $[M+H]^+$; $t_R = 0.85$ min。

22.ii. (R)-4-[5-(3-氟-4-羥基甲基-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺：

以中間物22.i (0.085 mg)為起始物質且與實例21步驟21.ii及21.iii (皂化及醯胺偶合 : 89%產率 ; 脫除保護基 : 66%產率)類似地依序進

行，獲得呈對映異構體之混合物形式之標題化合物。藉由半製備型對掌性HPLC方法C (Hept-EtOH-TFA 1-9-0.01；流動速率：20 mL/min；在277 nM下UV檢測)分離外消旋體；各別滯留時間(流動速率：1 mL/min)為4.0及5.6分鐘。收集呈白色固體狀之標題(R)-對映異構體(0.01 g；對掌性分離：44%產率)，鑑別為第二溶離化合物。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.0 (寬單峰, 1H); 9.23 (寬單峰, 1H); 8.49 (s, 1H); 7.98 (s, 1H); 7.63 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7.29-7.39 (m, 3H); 5.32 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H); 4.55 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H); 4.50-4.60 (重疊m, 1H); 4.29-4.41 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.78-2.90 (m, 1H); 2.33-2.45 (m, 1H); 1.50 (s, 3H)。

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{FS}$ 之MS1 (ESI, m/z): 460.2 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.70$ min。

實例23：(R)-4-[4-氟-5-(4-羥基甲基-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺三氟乙酸鹽：

23.i. (RS)-4-(4-氟-5-((4-(羥基甲基)苯基)乙炔基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-(((RS)-四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丁醯胺：

以(4-乙炔基苯基)甲醇(0.021 g；市售)及製備C之化合物(0.080 g)為起始物質且與實例7步驟7.i類似地進行，在藉由CC (Hept-EA)純化之後獲得呈淡棕色固體狀之標題化合物(0.098 g，100%產率)。

$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6\text{FS}$ 之MS1 (ESI, m/z): 544.3 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.81$ min。

23.ii. (R)-4-[4-氟-5-(4-羥基甲基-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺三氟乙酸鹽：

以中間物23.i (0.091 g)為起始物質且與實例1步驟1.ii類似地進行，用乙醚濕磨所得粗產物，得到外消旋體。藉由半製備型對掌性HPLC方法E (Hept-EtOH-TFA 1-1-0.01；流動速率：23 mL/min；在220 nM下UV檢測)分離外消旋體；各別滯留時間(流動速率：1.4

mL/min)為8.7及11.6分鐘。收集呈米色固體狀之標題(R)-對映異構體(0.012 g ; 38%產率)，鑑別為第二溶離化合物。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 10.9 (寬單峰, 1H); 9.23 (寬單峰, 1H); 8.72 (s, 1H); 7.45-7.53 (m, 3H); 7.28-7.39 (m, 3H); 4.47-4.53 (m, 3H); 4.44-4.22 (m, 1H); 3.92 (寬單峰, 2H); 3.05 (s, 3H); 2.78-2.92 (m, 1H); 2.35-2.45 (m, 1H); 1.50 (s, 3H)。

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{FS}$ 之MS1 (ESI, m/z): 460.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$; t_R = 0.53 min。

實例24：(R)-4-(5-(5-胺基-5-甲基己-1,3-二炔-1-基)-2H-吡啶-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以中間物A.vi (0.090 g ; 0.19 mmol)及2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)噁唑(0.055 g ; 0.21 mmol ; 市售)為起始物質，且與實例1步驟1.i及1.ii (鈴木偶合：32%產率；脫除保護基：27%產率)類似地進行，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物(0.009 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.0 (s, 1H); 9.24 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.00-8.11 (m, 3H); 7.81-7.88 (m, 2H); 7.60-7.73 (m, 2H); 7.38 (s, 1H); 4.48-4.60 (m, 1H); 4.30-4.44 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.78-2.90 (m, 1H); 2.35-2.44 (重疊m, 1H); 1.50 (s, 3H)。

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 之MS1 (ESI, m/z): 455.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$; t_R = 0.73 min。

實例25：(R)-N-羥基-4-{5-[4-(2-羥基-乙基)-苯基乙炔基]-吡啶-2-基}-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺：

以製備J之化合物(0.081 g ; 0.155 mmol)及2-(4-碘基苯)乙醇(0.025 g ; 0.174 mmol ; 市售)為起始物質，且與實例7步驟7.i (68%產率)及實例1步驟1.ii (84%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.037 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 8.47 (s, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 4.47-4.53 (m, 3H); 4.44-4.22 (m, 1H); 3.92 (寬單峰, 2H); 3.05 (s, 3H); 2.78-2.92 (m, 1H); 2.35-2.45 (m, 1H); 1.50 (s, 3H)。

8.2 Hz, 2H); 4.63 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H); 4.48-4.58 (m, 1H); 4.27-4.41 (m, 1H); 3.60 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H); 3.06 (s, 3H); 2.75-2.90 (m, 1H); 2.74 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H); 2.33-2.43 (m, 1H); 1.52 (s, 3H)。

$C_{23}H_{25}N_3O_5S$ 之MS1 (ESI, m/z): 456.1 $[M+H]^+$; $t_R = 0.59$ min。

實例26：(2*R*)-4-{5-[4-((*R*)-1,2-二羥基-乙基)-苯基乙炔基]-吡啶-2-基}-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺：

以製備J之化合物(0.082 g; 0.195 mmol)及(*R*)-1-(4-碘基苯)-1,2-乙二醇(0.058 g, 0.22 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i (50%產率)及實例1步驟1.ii (37%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.017 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 8.47 (s, 1H); 7.96 (s, 1H); 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 5.29 (寬單峰, 1H); 4.71 (寬單峰, 1H); 4.48-4.61 (m, 2H); 4.28-4.42 (m, 1H); 3.39-3.47 (m, 2H); 3.06 (s, 3H); 2.78-2.90 (m, 1H); 2.32-2.51 (重疊m, 1H); 1.52 (s, 3 H)。

$C_{23}H_{25}N_3O_6S$ 之MS1 (ESI, m/z): 472.15 $[M+H]^+$; $t_R = 0.61$ min。

實例27：(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備H之化合物(0.1 g, 0.19 mmol)及2-(4-乙炔基苯基)丙-2-醇(0.034 g, 0.21 mmol; 如WO 2006/099972中所描述製備)為起始物質，且與實例7步驟7.i (79%產率)及實例1步驟1.ii (32%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法1)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.022 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.03 (s, 1H); 9.26 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 7.98 (s, 1H); 7.65 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H); 7.44-7.55 (m, 4H); 7.33 (dd, $J = 9.1, 1.0$ Hz, 1H); 5.08 (寬單峰, 1H); 4.49-4.63 (m, 1H); 4.28-4.42 (m,

1H); 3.08 (s, 3H); 2.79-2.93 (m, 1H); 2.33-2.54 (重疊m, 1H); 1.54 (s, 3H); 1.44 (s, 6H)。

$C_{24}H_{27}N_3O_5S$ 之MS1 (ESI, m/z) : 470.2 $[M+H]^+$; $t_R = 0.72$ min。

實例28：(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((3-羥基氧雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.148 g, 0.35 mmol)及製備G之化合物(0.090 g, 0.40 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i (54%產率)及實例1步驟1.ii (60%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.049 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 9.27 (寬單峰, 1H); 8.51 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.29 (dd, $J = 1.4, 8.9$ Hz, 1H); 6.71 (寬單峰, 1H); 4.70 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H); 4.54 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H); 4.54 (重疊m, 1H); 4.34 (m, 1H); 3.04 (s, 3H); 2.82 (m, 1H); 2.39 (重疊m, 1H); 1.54 (s, 3H)。

$C_{20}H_{21}N_3O_6S$ 之MS1 (ESI, m/z) : 431.7 $[M+H]^+$; $t_R = 0.63$ min。

實例29：(*R*)-4-{4-氟-5-[4-(3-羥基-氧雜環丁-3-基)-苯基乙炔基]-吡啶-2-基}-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺：

以中間物20.ii (0.04 g, 0.2 mmol)及製備K之化合物(0.1 g; 0.185 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i (57%產率)及實例1步驟1.ii (64%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法1)純化之後獲得呈淡黃色泡沫狀之標題化合物(0.032 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.0 (寬單峰, 1H); 9.22 (寬單峰, 1H); 8.73 (s, 1H); 7.46-7.70 (m, 5H); 7.33 (m, 1H); 6.43 (寬單峰, 1H); 4.73-4.79 (m, 2H); 4.61-4.68 (m, 2H); 4.55 (m, 1H); 4.37 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.79-2.88 (m, 1H); 2.35-2.45 (m, 1H); 1.50 (s, 3H)。

$C_{24}H_{24}N_3O_6FS$ 之MS1 (ESI, m/z) : 502.1 $[M+H]^+$; $t_R = 0.69$ min。

實例30：(*R*)-4-{5-[4-(3-二甲基胺基-氧雜環丁-3-基)-苯基乙炔基]-吡啶-2-基}-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺甲苯-4-磺酸鹽：

以製備J之化合物(0.1 g, 0.248 mmol)及製備M之化合物 (0.085 g, 0.28 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i (44%產率)及實例1步驟1.ii (39%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.030 g)。

$C_{33}H_{38}N_4O_8S_2$ 之MS1 (ESI, m/z): 511.1 $[M+H]^+$; $t_R = 0.45$ min。

實例31：(*R*)-4-{6-氟-5-[4-(3-羥基-氧雜環丁-3-基)-丁-1,3-二炔基]-吡啶-2-基}-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺：

以製備R之化合物(0.1 g, 0.23 mmol)及製備G之化合物(0.056 g, 0.25 mmol)為起始物質，且與製備E步驟E.ii (47%產率)及實例1步驟1.iii (27%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法1)純化之後獲得呈橙色泡沫狀之標題化合物(0.012 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 9.15-9.33 (m, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H); 7.51 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H); 6.77 (s, 1H); 4.73 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H); 4.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H); 4.49-4.62 (重疊m, 1H); 4.28-4.41 (m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.77-2.92 (m, 1H); 2.32-2.57 (重疊m, 1H); 1.52 (s, 3H)。

$C_{20}H_{20}N_3O_6FS$ 之MS1 (ESI, m/z): 449.9 $[M+H]^+$; $t_R = 0.64$ min。

實例32：(*R*)-*N*-羥基-4-[5-(5-羥基-5-甲基-己-1,3-二炔基)-吡啶-2-基]-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺：

以製備J之化合物(0.1 g; 0.248 mmol)及4-碘-2-甲基丁-3-炔-2-醇 (0.060 g; 0.28 mmol; 如 Rajender Reddy 等人, *Tetrahedron Lett.* (2010), **51**, 2170-2173中所報導製備)為起始物質，且與實例7步驟7.i (93%產率)及實例1步驟1.ii (66%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.063 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO): 8.49 (s, 1H); 8.01 (s, 1H); 7.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 4.46-4.61 (m, 1H); 4.28-4.40 (m, 1H); 2.76-2.90 (m, 3H); 2.31-2.50 (m, 與DMSO重疊, 1H); 1.49 (s, 3H); 1.40 (s, 6H)。

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ -MS1 (ESI, m/z): 418.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}} = 0.68$ min。

實例33：(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((4-((*R*)-1-羥基乙基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.1 g, 0.24 mmol)及(*R*)-1-(4-碘基苯)乙-1-醇(0.082 g; 0.33 mmol; 市售)為起始物質，且與實例7步驟7.i (73%產率)及實例1步驟1.ii (71%產率)類似地依序進行，藉由自水過濾來回收，獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.055 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.01 (s, 1H); 9.24 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 7.96 (s, 1H); 7.62 (d $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.44-7.51 (m, 2H); 7.34-7.40 (m, 2H); 7.31 (dd, $J = 1.3, 8.9$ Hz, 1H); 5.14-5.25 (m, 1H); 4.72 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H); 4.48-4.60 (m, 1H); 4.27-4.40 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.78-2.90 (m, 1H); 2.32-2.52 (重疊m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ -MS1 (ESI, m/z): 456.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}} = 0.70$ min。

實例34：(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((4-((*S*)-1-羥基乙基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.1 g, 0.24 mmol)及(*S*)-1-(4-碘基苯)乙-1-醇(0.082 g; 0.33 mmol; 市售)為起始物質，且與實例7步驟7.i (54%產率)及實例1步驟1.ii (79%產率)類似地依序進行，藉由自水過濾來回收，獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.043 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.01 (s, 1H); 9.24 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 7.96 (s, 1H); 7.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.44-7.51 (m, 2H); 7.34-7.40 (m, 2H); 5

7.31 (dd, $J = 1.3, 8.9$ Hz, 1H); 5.14-5.25 (m, 1H); 4.72 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H); 4.48-4.60 (m, 1H); 4.27-4.40 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.78-2.90 (m, 1H); 2.32-2.52 (重疊m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

$C_{23}H_{25}N_3O_5S$ 之MS1 (ESI, m/z) : 456.1 $[M+H]^+$; $t_R = 0.70$ min。

實例35：(*R*)-4-[5-(2-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺：

以製備H之化合物(0.10 g ; 0.19 mmol)及2-氟-4-三氟甲氧基苯基醯酸(0.052 g ; 0.23 mmol ; 市售)為起始物質，且與實例1步驟1.i (83%產率)及步驟1.ii (75%產率)類似地依序進行，藉由自水過濾來回收，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物(0.056 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.04 (寬單峰, 1H); 9.27 (寬單峰, 1H); 8.52 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.66-7.74 (m, 2H); 7.46-7.53 (m, 1H); 7.38-7.45 (m, 1H); 7.30-7.37 (m, 1H); 4.51-4.64 (m, 1H); 4.32-4.45 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.80-2.94 (m, 1H); 2.36-2.56 (重疊m, 1H); 1.53 (s, 3H)。

$C_{20}H_{19}N_3O_5F_4S$ 之MS1 (ESI, m/z) : 490.1 $[M+H]^+$; $t_R = 0.82$ min。

實例36：(*R*)-*N*-羥基-4-(5-(((1*S*,2*S*)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺甲酸鹽：

36.i. 乙酸((1*S*,2*S*)-2-((2-((*R*)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基-4-(((*RS*)-四氫-2*H*-吡喃-2-基)氧基)胺基)丁基)-2*H*-吡啶-5-基)丁-1,3-二炔-1-基)環丙基)甲酯：

以製備J之化合物(0.254 g ; 0.605 mmol)及製備U之右旋化合物(0.177 g ; 0.81 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i類似地進行，在藉由CC (Hept-EA)純化之後獲得呈淡黃色油狀之標題化合物(0.077 g, 23%產率)。

$C_{28}H_{33}N_3O_7S$ 之MS1 (ESI, m/z) : 555.97 $[M+H]^+$; $t_R = 0.90$ min。

36.ii. (*R*)-4-(5-(((1*S*,2*S*)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-

2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-*N*-(((*RS*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺：

向中間物36.i (0.124 g ; 0.223 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (0.062 g ; 0.447 mmol)。懸浮液在室溫下攪拌30分鐘。反應混合物用DCM (10 mL)稀釋且用15%NaHSO₄水溶液(8 mL)洗滌。水層用DCM/MeOH (9/1, 4×10 mL)萃取。合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到呈黃色油狀之所需產物(0.108 g)。

C₂₆H₃₁N₃O₆S之MS1 (ESI, *m/z*) : 513.91 [M+H⁺] ; t_R = 0.80 min。

36.iii. (*R*)-*N*-羥基-4-(5-(((1*S*,2*S*)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺甲酸鹽：

以中間物36.ii (0.108 g ; 0.24 mmol)為起始物質且與實例1步驟1.ii類似地進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.052 g, 57%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 11.98 (s, 1 H); 9.22 (寬單峰, 1 H); 8.46 (寬單峰, 1H); 8.11 (寬單峰, 1H); 7.97 (寬單峰, 1H); 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H); 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); 4.65 (m, 1H); 4.52 (m, 1H); 4.32 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.25 (重疊m, 1H); 3.04 (s, 3H); 2.81 (m, 1H); 2.38 (重疊m, 1H); 1.49 (s, 3H); 1.34-1.45 (m, 2H); 0.79-0.97 (m, 2H)。

C₂₁H₂₃N₃O₅S之MS1 (ESI, *m/z*) : 429.94 [M+H⁺] ; t_R = 0.68 min。

實例37：(*R*)-*N*-羥基-4-(5-(((1*R*,2*R*)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺甲酸鹽：

以製備J之化合物(0.252 g ; 0.602 mmol)及製備U之左旋化合物(0.177 g ; 0.81 mmol)為起始物質，且與實例36步驟36.i至36.iii (菌頭偶合：10%產率；乙酸裂解及脫除保護基：63%產率)類似地進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.056 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.98 (s, 1H); 9.22 (寬單峰, 1H); 8.46 (寬單峰, 1H); 8.11 (寬單峰, 1H); 7.97 (寬單峰, 1H); 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 4.65 (m, 1H); 4.52 (m, 1H); 4.32 (m, 1H); 3.23-3.40 (m, 2H); 3.04 (s, 3H); 2.81 (m, 1H); 2.38 (重疊m, 1H); 1.49 (s, 3H); 1.34-1.45 (m, 2H); 0.79-0.97 (m, 2H)。

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 之MS1 (ESI, m/z): 429.95 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.68$ min。

實例38：(*R*)-4-{4-氟-5-[4-(3-羥基-氧雜環丁-3-基)-丁-1,3-二炔基]-吡啶-2-基}-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺：

以中間物36.i (0.130 g; 0.30 mmol)及製備G之化合物(0.073 g; 0.32 mmol)為起始物質，且與製備E步驟E.ii (50%產率)及實例1步驟1.ii (45%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法1)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.030 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.01 (s, 1H); 9.24 (寬單峰, 1H); 8.79 (s, 1H); 7.47-7.54 (m, 1H); 7.28-7.37 (m, 1H); 6.77 (寬單峰, 1H); 4.73 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H); 4.56 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H); 4.52-4.61 (重疊m, 1H); 4.32-4.46 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.80-2.94 (m, 1H); 2.33-2.57 (重疊m, 1H); 1.53 (s, 3H)。

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_6\text{FS}$ 之MS (ESI, m/z): 449.86 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.65$ min。

實例39：(*R*)-4-[5-(2-氟-4-羥基甲基-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺：

以製備H之化合物(0.1 g; 0.19 mmol)及製備Q之化合物(0.037 g; 0.21 mmol; 如WO 2006/099972中所描述製備)為起始物質，且與實例7步驟7.i (79%產率)及實例1步驟1.ii (32%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法1)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.022 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.03 (寬單峰, 1H); 9.26 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 8.01 (s, 1H); 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H);

7.31-7.36 (m, 1H); 7.17-7.27 (m, 2H); 5.36-5.43 (m, 1H); 4.49-4.63 (m, 3H); 4.30-4.42 (m, 1H); 3.08 (s, 3H), 2.79-2.92 (m, 1H); 2.34-2.56 (重疊m, 1H); 1.54 (s, 3H)。

$C_{22}H_{22}N_3O_5FS$ 之MS1 (ESI, m/z) : 460.0 $[M+H]^+$; $t_R = 0.69$ min。

實例40 : 4-(6-氟-5-((4-(3-羥基氧雜環丁-3-基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺 :

以製備R之化合物(0.1 g, 0.18 mmol)及中間物20.ii (0.042 g, 0.24 mmol)為起始物質, 且與製備E步驟E.ii (67%產率)及實例1步驟1.iii (76%產率)類似地依序進行, 在藉由製備型HPLC (方法1)純化之後獲得呈淡黃色泡沫狀之標題化合物(0.046 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.03 (s, 1H); 9.25 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); 7.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H); 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H); 7.50 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H); 6.46 (s, 1H); 4.79 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H); 4.68 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H); 4.49-4.62 (m, 1H); 4.28-4.41 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.79-2.92 (m, 1H); 2.34-2.55 (重疊m, 1H); 1.54 (s, 3H)。

$C_{24}H_{24}N_3O_6FS$ 之MS1 (ESI, m/z) : 501.9 $[M+H]^+$; $t_R = 0.68$ min。

實例41 : (*R*)-*N*-羥基-4-(5-((4-((1*R*,2*R*)-2-(羥基甲基)環丙基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺 :

以製備J之化合物(0.106 g; 0.253 mmol)及製備W之第一溶離對映異構體(0.079 g; 0.288 mmol)為起始物質, 且與實例7步驟7.i (90%產率)及實例1步驟1.ii (38%產率)類似地依序進行, 在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.041 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.0 (s, 1H); 9.23 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.39 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H); 7.30 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H); 7.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H); 4.46-4.63 (重疊m, 2H); 4.26-4.40 (m, 1H); 3.40-3.53 (m, 1H); 3.26-3.38 (重疊m, 1H); 3.05 (s, 3H);

2.75-2.88 (m, 1H); 2.30-2.51 (重疊m, 1H); 1.75-1.86 (m, 1H); 1.51 (s, 3H); 1.22-1.35 (m, 1H); 0.80-0.95 (m, 2H)。

$C_{25}H_{27}N_3O_5S$ 之MS1 (ESI, m/z) : 481.95 $[M+H]^+$; $t_R = 0.62$ min。

實例42：(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((4-((1*S*,2*S*)-2-(羥基甲基)環丙基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.106 g ; 0.253 mmol)及製備W之第二溶離對映異構體(0.079 g ; 0.288 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i (71%產率)及實例1步驟1.ii (46%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.041 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.0 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.46-4.63 (重疊m, 2H), 4.26-4.40 (m, 1H), 3.40-3.53 (m, 1H), 3.26-3.38 (重疊m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.75-2.88 (m, 1H), 2.30-2.51 (重疊m, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.22-1.35 (m, 1H), 0.80-0.95 (m, 2H)。

$C_{25}H_{27}N_3O_5S$ 之MS1 (ESI, m/z) : 481.95 $[M+H]^+$; $t_R = 0.62$ min。

實例43：(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((4-(3-(羥基甲基)氧雜環丁-3-基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.100 g ; 0.24 mmol)及製備X之化合物(0.079 g ; 0.27 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i (72%產率)及實例1步驟1.ii (53%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法1)純化之後獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.041 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.03 (s, 1H); 9.26 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H); 7.35 (s, 1H); 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H); 5.08-5.20 (m, 1H); 4.72 (寬單峰, 4H); 4.47-4.65 (s, 1H); 4.29-4.42 (m, 1H); 3.68-3.76 (m, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.79-2.93 (m,

1H); 2.36-2.55 (重疊m, 1H); 1.54 (s, 3H)。

C₂₅H₂₇N₃O₆S之MS1 (ESI, m/z) : 497.8 [M+H⁺]; t_R = 0.66 min。

實例44：(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((4-(2-羥基乙氧基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.100 g ; 0.24 mmol)及2-(4-碘基苯氧基)乙醇(0.06 g ; 0.28 mmol ; 市售)為起始物質且與實例7步驟7.i (39%產率)及實例1步驟1.ii (67%產率)類似地依序進行，在自反應混合物沈澱且用水洗滌之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.041 g)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 11.03 (s, 1H); 9.24 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7.30 (dd, J = 0.9, 8.0 Hz, 1H); 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 4.84 (m, 1H); 4.54 (m, 1H); 4.34 (m, 1H); 3.96-4.04 (m, 2H); 3.66-3.74 (m, 2H); 3.05 (s, 3H); 2.83 (m, 1H); 2.39 (重疊m, 1H); 1.51 (s, 3H)。

C₂₃H₂₅N₃O₆S之MS1 (ESI, m/z) : 471.9 [M+H⁺]; t_R = 0.66 min。

實例45：(*R*)-4-(5-((3-氟-4-(2-羥基乙醯胺基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.100 g ; 0.24 mmol)及製備Y之化合物(0.084 g ; 0.29 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i (42%產率)及實例1步驟1.ii (64%產率)類似地依序進行，在自水過濾且於Et₂O中研磨之後獲得呈橙色固體狀之標題化合物(0.029 g)。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 11.06 (s, 1H); 9.44 (s, 1H); 9.29 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.08 (t, J = 8.3 Hz, 1H); 8.01 (s, 1H); 7.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 7.52 (d, J = 11.5 Hz, 1H); 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.35 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 5.91 (t, J = 5.9 Hz, 1H); 4.54-4.61 (m, 1H); 4.32-4.40 (m, 1H); 4.07 (d, J = 5.6 Hz, 2H); 3.08 (s, 3H); 2.83-2.90 (m, 1H); 2.35-2.46 (m, 1H); 1.54 (s, 3H)。

$C_{23}H_{23}N_4O_6FS$ 之MS1 (ESI, m/z) : 502.9 $[M+H]^+$; $t_R = 0.67$ min。

實例46： *(R)*-4-(5-((*R*)-5,6-二羥基-5-甲基己-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

46.i. *(2R)*-4-(5-((*R*)-6-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-5-羥基-5-甲基己-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-*N*-(((*RS*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.100 g ; 0.24 mmol)及製備Z之化合物(0.133 g ; 0.29 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i類似地進行，在藉由CC (DCM-MeOH)純化之後獲得呈橙色泡沫狀之標題化合物(0.103 g，57%產率)。

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ (立體異構體之混合物): 11.43 (s, 0.5H); 11.40 (s, 0.5H); 8.50 (寬單峰, 1H); 8.06 (寬單峰, 1H); 7.40-7.72 (m, 11H); 7.26-7.32 (m, 1H); 5.77 (s, 1H); 5.75 (s, 1H); 4.89-4.98 (m, 1H); 4.50-4.64 (m, 1H); 4.33-4.47 (m, 1H); 3.62-3.68 (m, 1H); 3.47-3.57 (m, 2H); 3.08 (s, 1.5H); 3.05 (s, 1.5H); 2.78-2.93 (m, 1H); 2.32-2.53 (重疊m, 1H); 1.63-1.75 (m, 3H); 1.51 (s, 3H); 1.41-1.60 (重疊m, 6H); 1.04 (s, 9H)。

$C_{41}H_{49}N_3O_7SSi$ 之MS1 (ESI, m/z) : 755.9 $[M+H]^+$; $t_R = 1.06$ min。

46.ii. *(2R)*-4-(5-((*R*)-5,6-二羥基-5-甲基己-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-*N*-(((*RS*)-四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺：

在回流下經6.5小時向中間物46.i (0.1 g ; 0.13 mmol)於MeOH (2 mL)中之攪拌溶液中添加氟化銨(0.04 g ; 1.06 mmol)。所得混合物濃縮至乾燥。藉由CC (DCM-MeOH)純化殘餘物，得到呈淡黃色泡沫狀之標題化合物(0.064 g ; 93%產率)。

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 11.34-11.42 (m, 1H); 8.46 (s,

1H); 8.01 (s, 1H); 7.60 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.22-7.29 (m, 1H); 5.72 (s, 1H); 5.52 (s, 1H); 5.00-5.07 (m, 1H); 4.87-4.95 (m, 1H); 4.47-4.60 (m, 1H); 4.30-4.44 (m, 1H); 3.95-4.13 (m, 1H); 3.22-3.54 (重疊m, 2H); 3.04 (s, 1.5H); 3.02 (s, 1.5H); 2.74-2.88 (m, 1H); 2.32-2.52 (重疊m, 1H); 1.61-1.71 (m, 3H); 1.44-1.57 (m, 6H); 1.32 (s, 3H)。

$C_{25}H_{31}N_3O_7S$ 之MS (ESI, m/z): 518.2 $[M+H]^+$; $t_R = 0.71$ min。

46.iii. (R)-4-(5-((R)-5,6-二羥基-5-甲基己-1,3-二炔-1-基)-2H-吡啶-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

以中間物46.ii (0.06 g; 0.116 mmol)為起始物質且與實例1步驟1.ii類似地進行，在藉由製備型HPLC (方法1)純化之後獲得呈橙色固體狀之標題化合物(0.025 g; 49%產率)。

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.53 (s, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.29 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H); 5.50-5.76 (m, 1H); 4.99-5.27 (m, 1H); 4.50-4.62 (m, 1H); 4.29-4.41 (m, 1H); 3.28-3.44 (重疊m, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.78-2.89 (m, 1H); 2.32-2.43 (m, 1H); 1.51 (s, 3H); 1.36 (s, 3H)。

$C_{20}H_{23}N_3O_6S$ 之MS1 (ESI, m/z): 434.2 $[M+H]^+$; $t_R = 0.59$ min。

實例47: (R)-N-羥基-4-(5-((4-(2-羥基乙醯胺基)苯基)乙炔基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

以製備J之化合物(0.100 g; 0.24 mmol)及2-羥基-N-(4-碘基苯)乙醯胺(0.069 g; 0.25 mmol; 市售)為起始物質且與實例7步驟7.i (51%產率)及實例1步驟1.ii (73%產率)類似地依序進行，在自水過濾之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.0411 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 11.06 (s, 1H); 9.88 (s, 1H); 9.29 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.65 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 5.62 (s,

5.76 (m, 1H); 4.52-4.61 (m, 1H); 4.31-4.40 (m, 1H); 4.02 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H); 3.08 (s, 3H); 2.82-2.90 (m, 1H); 2.35-2.45 (m, 1H); 1.54 (s, 3H)。

$C_{23}H_{24}N_4O_6S$ 之MS1 (ESI, m/z): 484.9 $[M+H]^+$; $t_R = 0.64$ min。

實例48：(*R*)-4-(5-((3-胺基氧雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺甲酸鹽：

以製備J之化合物(0.124 g ; 0.296 mmol)及製備AA之化合物(0.177 g ; 0.57 mmol)為起始物質且與實例7步驟7.i (定量)及實例13步驟13.ii (4%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法1)純化之後獲得呈黃色固體狀之標題化合物(0.005 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 11.00 (寬單峰, 1H); 9.32 (寬單峰, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.65 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 4.67 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H); 4.54-4.63 (m, 1H); 4.46 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H); 4.33-4.41 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.82-2.92 (m, 1H); 2.33-2.60 (重疊m, 1H); 1.52 (s, 3H)。

$C_{21}H_{24}N_4O_7S$ 之MS1 (ESI, m/z): 471.91 $[M+H]^+$; $t_R = 0.49$ min。

實例49：(*R*)-*N*-羥基-4-(5-(4-(2-羥基乙醯胺基)苯基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備H之化合物(0.124 g ; 0.296 mmol)及製備AB之化合物(0.0735 g ; 0.23 mmol)為起始物質且與實例1步驟1.i (39%產率)及1.ii (38%產率)類似地進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.012 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 10.95-11.15 (m, 1H); 9.75 (s, 1H); 9.30 (寬單峰, 1H); 8.46 (寬單峰, 1H); 7.94 (dd, $J = 0.8, 1.4$ Hz, 1H); 7.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); 7.68 (m, 1H); 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); 7.58 (dd, $J = 1.7, 9.0$ Hz, 1H); 5.69 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H); 4.52-4.60 (m, 1H); 4.33-4.40 (m, 1H); 4.02 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H); 3.09 (s, 3H); 2.83-2.91

(m, 1H); 2.39-2.46 (m, 1H); 1.53 (s, 3H)。

C₂₁H₂₄N₄O₆S之MS1 (ESI, m/z) : 460.9 [M+H⁺] ; t_R = 0.57 min。

實例50：(*R*)-4-(5-(2-氟-4-(2-羥基乙氧基)苯基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備H之化合物(0.1 g ; 0.192 mmol)及製備AC之化合物(0.065 g ; 0.23 mmol)為起始物質且與實例1步驟1.i (77%產率)及1.ii (51%產率)類似地進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.034 g)。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 10.95-11.18 (m, 1H); 9.16-9.41 (m, 1H); 8.47 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H); 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 6.85-6.99 (m, 2H); 4.92 (t, J = 5.4 Hz, 1H); 4.52-4.61 (m, 1H); 4.33-4.42 (m, 1H); 4.06 (t, J = 4.7 Hz, 2H); 3.74 (q, J = 4.9 Hz, 2H); 3.09 (s, 3H); 2.82-2.91 (m, 1H); 2.38-2.46 (m, 1H); 1.53 (s, 3H)。

C₂₁H₂₄N₃O₆FS之MS1 (ESI, m/z) : 465.9 [M+H⁺] ; t_R = 0.64 min。

實例51：(*R*)-4-(5-((4-((*S*)-1,2-二羥基乙基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.105 g ; 0.25 mmol)及(*S*)-1-(4-碘基苯)-1,2-乙二醇(0.0743 g ; 0.281 mmol ; 市售)為起始物質，且與實例7步驟7.i (70%產率)及實例1步驟1.ii (31%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈黃色固體狀之標題化合物(0.026 g)。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 11.0 (s, 1H); 9.28 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 5.34 (d, J = 4.3 Hz, 1H); 4.76 (t, J = 6.1 Hz, 1H); 4.53-4.61 (m, 2H); 4.32-4.40 (m, 2H); 3.39-3.48 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.85 (m, 1H); 2.35-2.45 (m, 1H); 1.545

(s, 3H)。

$C_{23}H_{25}N_3O_6S$ 之MS1 (ESI, m/z) : 471.93 $[M+H]^+$; t_R = 0.60 min。

實例52： (*R*)-*N*-羥基-4-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備H之化合物(0.1 g ; 0.192 mmol)及2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(0.064 g ; 0.23 mmol ; 市售)為起始物質，且與實例1步驟1.i (57%產率)及1.ii (29%產率)類似地進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.013 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 11.06 (s, 1H); 9.29 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.65-7.68 (m, 1H); 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 7.55 (dd, J = 1.6, 9.0 Hz, 1H); 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 4.51-4.60 (m, 1H); 4.32-4.40 (m, 1H); 4.11-4.17 (m, 2H); 3.66-3.71 (m, 2H); 3.33 (重疊s, 3H); 3.09 (s, 3H); 2.82-2.91 (m, 1H); 2.38-2.46 (m, 1H); 1.53 (s, 3H)。

$C_{22}H_{27}N_3O_6S$ 之MS1 (ESI, m/z) : 462.0 $[M+H]^+$; t_R = 0.71 min。

實例53： (*R*)-4-(6-氟-5-(((1*S*,2*S*)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備R之化合物(0.1 g ; 0.229 mmol)及製備U之(1*S*,2*S*)-組態之化合物(0.0546 g ; 0.251 mmol)為起始物質，且與實例37步驟37.i (定量)、實例36步驟36.ii (99%產率)及實例1步驟1.ii (66%產率)類似地依序進行，在自水過濾且於Et₂O中研磨之後獲得呈棕色固體狀之標題化合物(0.065 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 11.03 (s, 1H); 9.19-9.37 (m, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.13 (d, J = 7.1 Hz, 1H); 7.48 (d, J = 10.7 Hz, 1H); 4.50-4.58 (m, 1H); 4.29-4.38 (m, 1H); 3.41-3.46 (m, 1H); 3.23-3.29 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.80-2.88 (m, 1H); 2.34-2.42 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.42-

1.49 (m, 2H); 0.93-0.98 (m, 1H); 0.85-0.91 (m, 1H)。

$C_{21}H_{22}N_3O_5FS$ 之MSI (ESI, m/z): 447.9 $[M+H]^+$; $t_R = 0.69$ min。

實例 54: (*R*)-4-(4-氟-5-(((*1S*,*2S*)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

以中間物 18.ii (0.2 g; 0.459 mmol) 及製備 U 之 (*1S*,*2S*)-組態之化合物為起始物質，且與實例 37 步驟 37.i 及實例 36 步驟 36.ii (經兩個步驟，91% 產率) 及實例 1 步驟 1.ii (29% 產率) 類似地依序進行，在藉由製備型 HPLC (方法 1) 純化之後獲得呈米色泡沫狀之標題化合物 (0.054 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 11.05 (寬單峰, 1H); 9.28 (寬單峰, 1H); 8.75 (s, 1H); 7.47 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.24-7.29 (m, 1H); 4.71 (s, 1H); 4.53-4.60 (m, 1H); 4.33-4.41 (m, 1H); 3.39-3.45 (m, 1H); 3.22-3.34 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.82-2.89 (m, 1H); 2.35-2.44 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.41-1.48 (m, 2H); 0.92-0.97 (m, 1H); 0.85-0.90 (m, 1H)。

$C_{21}H_{22}N_3O_5FS$ 之MSI (ESI, m/z): 447.97 $[M+H]^+$; $t_R = 0.70$ min。

實例 55: (*R*)-4-(5-((*S*)-5,6-二羥基己-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

以製備 J 之化合物 (0.1 g; 0.238 mmol) 及 (*S*)-4-碘基丁-3-炔-1,2-二醇 (0.061 g; 0.286 mmol; 如 Wang 等人, *J. Org. Chem.* (2001), **66**, 2146-2148 中所報導製備) 為起始物質，且與實例 37 步驟 37.i 及實例 13 步驟 13.ii 類似地依序進行，在藉由製備型 HPLC (方法 2) 純化之後獲得呈棕色泡沫狀之標題化合物 (0.0213 g; 經兩個步驟，20% 產率)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 11.04 (s, 1H); 9.22-9.34 (m, 1H); 8.53 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H); 8.04-8.08 (m, 1H); 7.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.30 (dd, $J = 1.5, 8.9$ Hz, 1H); 4.52-4.62 (m, 1H); 4.32-4.40 (m, 1H); 4.35 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H); 3.47 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H); 3.08 (s, 3H); 2.81-2.89 (m, 1H); 2.35-2.44 (m, 1H); 1.52 (s, 3H)。

$C_{19}H_{21}N_3O_6S$ 之MS1 (ESI, m/z): 419.8 $[M+H]^+$; $t_R = 0.55$ min。

實例 56: (*R*)-*N*-羥基-4-(5-((1-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

以製備J之化合物(0.1 g; 0.238 mmol)及製備AD之化合物(0.112 g; 0.262 mmol)為起始物質，且與實例37步驟37.i (70%產率)、實例46步驟46.ii (87%產率)及實例1步驟1.II (59%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈白色泡沫狀之標題化合物(0.035 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 11.04 (s, 1H); 9.28 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 7.99-8.02 (m, 1H); 7.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.27 (dd, $J = 1.5, 8.9$ Hz, 1H); 5.03 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H); 4.52-4.60 (m, 1H); 4.32-4.39 (m, 1H); 3.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.81-2.88 (m, 1H); 2.36-2.43 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 0.91-0.95 (m, 2H); 0.86-0.90 (m, 2H)。

$C_{21}H_{23}N_3O_5S$ 之MS1 (ESI, m/z): 430.0 $[M+H]^+$; $t_R = 0.68$ min。

實例 57: (*R*)-*N*-羥基-4-(5-((3-(羥基甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

以製備J之化合物(0.07 g; 0.167 mmol)及製備AE之化合物(0.077 g; 0.167 mmol)為起始物質，且與實例37步驟37.i (86%產率)及實例13步驟13.ii (47%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈灰白色固體狀之標題化合物(0.03 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 11.04 (s, 1H); 9.28 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.63 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.28 (dd, $J = 1.5, 8.9$ Hz, 1H); 4.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H); 4.52-4.61 (重疊m, 1H); 4.32-4.40 (m, 1H); 3.35 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.80-2.89 (m, 1H); 2.36-2.43 (m, 1H); 1.98 (s, 6H); 1.52 (s, 3H)。

$C_{23}H_{25}N_3O_5S$ 之MS1 (ESI, m/z): 456.0 $[M+H]^+$; $t_R = 0.72$ min。

實例 58: (*R*)-4-(5-(4-((*R*)-2,3-二羥基丙氧基)-2-氟苯基)-2*H*-吡啶-2-

基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備H之化合物(0.12 g ; 0.23 mmol)及製備AF之化合物(0.097 g ; 0.276 mmol)為起始物質，且與實例1步驟1.i (80%產率)及實例13步驟13.ii (50%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈白色泡沫狀之標題化合物(0.044 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 11.06 (s, 1H); 9.30 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H); 7.47 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.39 (dt, $J = 1.6, 8.9$ Hz, 1H); 6.87-6.95 (m, 2H); 4.86-5.14 (m, 1H); 4.50-4.82 (重疊m, 1H); 4.50-4.63 (m, 1H); 4.31-4.43 (m, 1H); 4.07 (dd, $J = 4.1, 10.0$ Hz, 1H); 3.94 (dd, $J = 6.2, 10.0$ Hz, 1H); 3.78-3.85 (m, 1H); 3.46 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H); 3.09 (s, 3H); 2.82-2.91 (m, 1H); 2.38-2.46 (m, 1H); 1.53 (s, 3H)。

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_7\text{FS}$ 之MS1 (ESI, m/z) : 496.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_R = 0.59$ min。

實例59：(*R*)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(5-(嘧啶-5-基乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)丁醯胺：

以製備H之化合物(0.11 g ; 0.211 mmol)及5-乙炔基嘧啶(0.025 g ; 0.232 mmol ; 市售)為起始物質，且與實例7步驟7.i (71%產率)及實例1步驟1.ii (77%產率)類似地依序進行，在自水過濾之後獲得呈黃色固體狀之標題化合物(0.045 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 11.06 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H); 9.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); 9.20 (s, 1H); 9.03 (s, 2H); 8.57 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.70 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.40 (dd, $J = 1.5, 8.9$ Hz, 1H); 4.55-4.63 (m, 1H); 4.33-4.43 (m, 1H); 3.09 (s, 3H); 2.87 (m, 1H); 2.38-2.45 (m, 1H); 1.55 (s, 3H)。

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 之MS1 (ESI, m/z) : 413.9 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_R = 0.67$ min。

實例60：(*R*)-*N*-羥基-4-(5-(4-(((1*S,2*S**)-2-(羥基甲基)環丙基)乙炔基)-**

苯基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備C之化合物(0.1 g ; 0.248 mmol)及製備AG之化合物(0.118 g ; 0.26 mmol)為起始物質，且與實例1步驟1.i (48%產率)、實例2步驟2.ii (皂化：94%產率；與THPO-NH₂醯胺偶合：77%產率)及實例13步驟13.ii (36%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈灰白色固體狀之標題化合物(0.013 g)。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 11.06 (s, 1H); 9.30 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.00 (s, 1H); 7.65-7.74 (m, 3H); 7.59 (dd, J = 1.7, 9.1 Hz, 1H); 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 4.64-4.79 (m, 1H); 4.53-4.61 (m, 1H); 4.33-4.42 (m, 1H); 3.46 (dd, J = 5.4, 11.5 Hz, 1H); 3.29 (dd, J = 6.4, 11.5 Hz, 1H); 3.09 (s, 3H); 2.83-2.91 (m, 1H); 2.39-2.46 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.36-1.48 (m, 2H); 0.81-0.94 (m, 2H)。

C₂₅H₂₇N₃O₅S之MS1 (ESI, m/z) : 482.0 [M+H⁺]; t_R = 0.72 min。

實例61：(R)-4-(5-(((2*S,5*S**)-5-胺基四氫-2*H*-呋喃-2-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：**

以製備J之化合物(0.1 g ; 0.238 mmol)及製備AH之化合物(0.087 g ; 0.29 mmol)為起始物質，且與實例37步驟37.i (84%產率)及實例13步驟13.ii (67%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法3)純化之後獲得呈灰白色固體狀之標題化合物(0.058 g)。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.54 (d, J = 0.6 Hz, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 7.31 (dd, J = 1.5, 8.9 Hz, 1H); 4.53-4.61 (m, 1H); 4.30-4.41 (重疊m, 1H); 4.33 (dd, J = 2.7, 9.9 Hz, 1H); 3.77-3.84 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 3.03 (dd, J = 9.1, 10.8 Hz, 1H); 2.81-2.89 (m, 1H); 2.68-2.75 (m, 1H); 2.36-2.44 (m, 1H); 1.88-1.99 (m, 2H); 1.57-1.67 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.24-1.35 (m, 1H)。

C₂₂H₂₆N₄O₅S之MS1 (ESI, m/z) : 459.0 [M+H⁺]; t_R = 0.54 min。

實例62：(*R*)-磷酸二氫(1-(4-((2-(4-(*羥基胺基*)-3-甲基-3-(*甲基磺醯基*)-4-側氧基丁基)-2*H*-*吡啶*-5-基)乙炔基)苯基)環丙基)甲酯：

62.i. (*R*)-((1-(4-((2-(3-甲基-3-(*甲基磺醯基*)-4-側氧基-4-(((*RS*)-四氫-2*H*-*吡喃*-2-基)氧基)胺基)丁基)-2*H*-*吡啶*-5-基)乙炔基)苯基)環丙基)甲基)磷酸第三丁酯：

以製備小時之化合物(0.16 g ; 0.3 mmol)及製備AI之化合物(0.067 g ; 0.184 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i類似地進行，在藉由立方公分 (Hept-EA)純化之後獲得呈黃色油狀之標題化合物(0.06 g ; 43%產率)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 11.47 (s, 0.5H); 11.44 (s, 0.5H); 8.48 (s, 0.5H); 8.47 (s, 0.5H); 7.98 (s, 1H); 7.59-7.68 (m, 1H); 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7.31-7.38 (重疊m, 1H); 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 4.94-4.98 (m, 1H); 4.53-4.62 (m, 1H); 4.34-4.46 (m, 1H); 3.96-4.16 (m, 3H); 3.49-3.57 (m, 1H); 3.08 (s, 1.5H); 3.06 (s, 1.5H); 2.79-2.91 (m, 1H); 2.39-2.59 (重疊m, 1H); 1.65-1.74 (m, 3H); 1.47-1.60 (m, 6H); 1.35 (s, 18H); 0.99-1.04 (m, 2H); 0.92-0.97 (m, 2H)。

$\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{N}_3\text{O}_9\text{PS}$ 之MS1 (ESI, m/z) : 757.9 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_{\text{R}} = 0.99$ min。

62.ii. (*R*)-磷酸二氫(1-(4-((2-(4-(*羥基胺基*)-3-甲基-3-(*甲基磺醯基*)-4-側氧基丁基)-2*H*-*吡啶*-5-基)乙炔基)苯基)環丙基)甲酯：

向中間物62.i (0.058 g ; 0.077 mmol)於DCM (1.9 mL)中之溶液中添加TFA (0.87 mL ; 11 mmol)。反應物在室溫下攪拌20分鐘且濃縮至乾燥。藉由製備型HPLC (方法1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.005 g ; 11%產率)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 11.05 (s, 1H); 9.29 (寬單峰, 1H); 8.49 (s, 1H); 7.98 (s, 1H); 7.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7.31-7.35 (m, 3H); 4.51-4.64 (m, 1H); 4.31-4.45 (m, 1H); 3.95 (d, $J =$

= 5.3 Hz, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.82-2.91 (m, 1H); 2.35-2.60 (重疊m, 1H); 1.53 (s, 3H); 0.98-1.03 (m, 2H); 0.89-0.95 (m, 2H)。

C₂₅H₂₈N₃O₈PS之MS1 (ESI, m/z) : 561.91 [M+H⁺]; t_R = 0.64 min。

實例 63 : (*R*)-二甲基甘胺酸(1-(4-((2-(4-(羥基胺基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基丁基)-2*H*-吡啶-5-基)乙炔基)苯基)環丙基)甲酯鹽酸鹽 :

以製備H之化合物(0.25 g ; 0.48 mmol)及製備AJ之化合物(0.122 g ; 0.48 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i (43%產率)及實例13步驟13.ii (14%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法1)純化且自經稀釋之HCl溶液凍乾之後獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.017 g)。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 11.00-11.13 (寬單峰, 1H); 10.01-10.17 (寬單峰, 1H); 8.50 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 7.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7.32 (dd, J = 1.2, 8.9 Hz, 1H); 4.53-4.61 (m, 1H); 4.38 (s, 2H); 4.32-4.38 (重疊m, 1H); 4.19 (d, J = 2.1 Hz, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.82-2.90 (m, 1H); 2.80 (s, 6H); 2.38-2.50 (重疊m, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.05-1.09 (m, 2H); 0.98-1.02 (m, 2H)。

C₂₉H₃₄N₄O₆S之MS1 (ESI, m/z) : 567.02 [M+H⁺]; t_R = 0.66 min。

實例 64 : (*R*)-4-(5-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3,4-二羥基環戊基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺 :

以製備J之化合物(0.1 g ; 0.24 mmol)及製備AK之化合物(0.066 g ; 0.27 mmol)為起始物質，且與實例37步驟37.i (91%產率)及實例13步驟13.ii (30%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.029 g)。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 11.04 (s, 1H); 9.28 (寬單峰, 1H); 8.51 (d, J = 0.6 Hz, 1H); 8.00-8.02 (m, 1H); 7.61-7.64 (m, 1H); 7.27 (dd,

$J = 1.4, 8.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$); 4.53-4.60 (m, 1H); 4.32-4.39 (m, 1H); 3.94-3.98 (m, 2H); 3.13-3.21 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.82-2.89 (m, 1H); 2.37-2.44 (m, 1H); 1.90-1.97 (m, 2H); 1.75-1.82 (m, 2H); 1.52 (s, 3H)。

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ 之MS1 (ESI, m/z): 459.99 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_R = 0.62 \text{ min}$ 。

實例65：(*R*)-4-(5-((1-胺基環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.11 g; 0.262 mmol)及製備AL之化合物(0.0926 g; 0.302 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i (46%產率)及實例13步驟13.ii (47%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法3)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.023 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 10.72-11.35 (m, 1H); 9.11-9.53 (m, 1H); 8.51 (d, $J = 0.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$); 8.01 (s, 1H); 7.62 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$); 7.27 (dd, $J = 1.5, 8.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$); 4.52-4.61 (m, 1H); 4.32-4.40 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.81-2.89 (m, 1H); 2.36-2.45 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 0.98-1.02 (m, 2H); 0.88-0.92 (m, 2H)。

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 之MS1 (ESI, m/z): 415.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_R = 0.52 \text{ min}$ 。

實例66：(*R*)-*N*-羥基-4-(5-(5-((1*S*,3*R*)-1-羥基-3-(羥基甲基)環丁基)戊-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.1 g; 0.238 mmol)及製備AM之化合物(0.0856 g; 0.322 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i (64%產率)及實例1步驟1.ii (34%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈黃色泡沫狀之標題化合物(0.023 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 10.95-11.12 (m, 1H); 9.22-9.34 (m, 1H); 8.51 (s, 1H); 8.03-8.04 (m, 1H); 7.62 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$); 7.29 (dd, $J = 1.5, 8.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$); 5.24 (s, 1H); 4.53-4.60 (m, 1H); 4.49 (t, $J = 5.3 \text{ Hz}, 1\text{H}$); 4.32-4.40 (m, 1H); 3.37 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}, 2\text{H}$); 3.07 (s, 3H); S

2.81-2.89 (m, 1H); 2.63 (s, 2H); 2.36-2.44 (m, 1H); 2.04-2.11 (m, 2H); 1.92-2.00 (m, 1H); 1.70-1.77 (m, 2H); 1.52 (s, 3H)。

$C_{23}H_{27}N_3O_6S$ 之MS1 (ESI, m/z) : 474.0 $[M+H]^+$; t_R = 0.62 min。

實例 67 : (*R*)-*N*-羥基-4-(5-(((*1R,2R*)-2-(羥基甲基)-1-甲基環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-呋啉-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺 :

以製備J之化合物(0.1 g ; 0.238 mmol)及製備AN之化合物(0.122 g ; 0.286 mmol)為起始物質，且與實例37步驟37.i (91%產率)及實例13步驟13.ii (40%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈灰白色固體狀之標題化合物(0.037 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 11.04 (s, 1H); 9.28 (s, 1H); 8.50 (d, J = 0.6 Hz, 1H); 8.00-8.01 (m, 1H); 7.60-7.63 (m, 1H); 7.27 (dd, J = 1.5, 8.9 Hz, 1H); 4.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H); 4.52-4.61 (m, 1H); 4.32-4.41 (m, 1H); 3.59-3.65 (m, 1H); 3.23-3.31 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.81-2.89 (m, 1H); 2.36-2.44 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.40-1.48 (m, 1H); 1.32 (s, 3H); 1.11 (dd, J = 4.4, 9.3 Hz, 1H); 0.63 (dd, J = 4.6, 6.6 Hz, 1H)。

$C_{22}H_{25}N_3O_5S$ 之MS1 (ESI, m/z) : 444.0 $[M+H]^+$; t_R = 0.70 min。

實例 68 : (*R*)-*N*-羥基-4-(5-((3-(羥基甲基)氧雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-呋啉-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺 :

68.i. (*R*)-4-(5-((3-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)氧雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-呋啉-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-*N*-(((*RS*)-四氫-2*H*-呋喃-2-基)氧基)丁醯胺 :

以製備J之化合物(0.1 g ; 0.238 mmol)及製備AO之化合物(0.129 g ; 0.271 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i類似地進行，在藉由CC (DCM-MeOH)純化之後獲得呈黃色油狀之標題化合物(0.064 g ; 35%產率)。

$C_{42}H_{49}N_3O_7SSi$ 之MS1 (ESI, m/z) : 768.01 $[M+H]^+$; t_R = 1.10 min。

68.ii. (*R*)-4-(5-((3-(羥基甲基)氧雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-

2*H*-呔啉-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-*N*-(((*RS*)-四氫-2*H*-呔喃-2-基)氧基)丁醯胺：

向中間物68.i (0.64 g ; 0.836 mmol)於THF (1 mL)中之攪拌溶液中添加TBAF.3H₂O (0.109 g ; 0.334 mmol)。混合物在室溫下攪拌3小時且接著濃縮至乾燥。藉由CC (DCM-MeOH)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物(0.026 g)。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 11.45 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 7.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H); 5.48 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H); 4.91-4.98 (m, 1H); 4.61 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); 4.51-4.62 (重疊m, 1H); 4.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); 4.35-4.46 (m, 1H); 4.04-4.15 (m, 1H); 3.73 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); 3.49-3.55 (m, 1H); 3.08 (s, 1.5H); 3.06 (s, 1.5H); 2.79-2.90 (m, 1H); 2.34-2.45 (m, 1H); 1.65-1.77 (m, 3H); 1.47-1.63 (重疊m, 3H); 1.53 (s, 1.5H); 1.50 (s, 1.5H)。

C₂₆H₃₁N₃O₇S之MS1 (ESI, *m/z*) : 530.0 [M+H⁺] ; t_R = 0.75 min。

68.iii. (*R*)-*N*-羥基-4-(5-((3-(羥基甲基)氧雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-呔啉-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以中間物68.ii (0.026 g ; 0.0498 mmol)為起始物質且與實例1步驟1.ii類似地進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.019 g ; 86%產率)。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 11.00 (s, 1H); 9.28 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.06 (s, 1H); 7.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 7.31 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 5.48 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H); 4.61 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H); 4.55-4.60 (重疊m, 1H); 4.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); 4.33-4.42 (m, 1H); 3.73 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H); 3.08 (s, 3H); 2.81-2.89 (m, 1H); 2.35-2.45 (m, 1H); 2.08 (s, 1H); 1.53 (s, 3H)。

C₂₁H₂₃N₃O₆S之MS1 (ESI, *m/z*) : 445.96 [M+H⁺] ; t_R = 0.63 min。

實例 69： (*R*)-*N*-羥基-4-(5-(((1*R*,2*S*)-2-(羥基甲基)-2-甲基環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.1 g ; 0.238 mmol)及製備AP之化合物(0.066 g ; 0.286 mmol)為起始物質，且與實例37步驟37.i及實例36步驟36.ii (經兩個步驟，79%產率)及實例1步驟1.ii (82%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈黃色泡沫狀之標題化合物(0.07 g)。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 10.95-11.12 (m, 1H); 9.22-9.36 (m, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.02 (s, 1H); 7.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 7.28 (dd, J = 1.5, 8.9 Hz, 1H); 4.75 (t, J = 5.8 Hz, 1H); 4.52-4.60 (m, 1H); 4.31-4.40 (m, 1H); 3.31 (dd, J = 6.0, 11.3 Hz, 1H); 3.23 (dd, J = 5.6, 11.2 Hz, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.81-2.90 (m, 1H); 2.36-2.44 (m, 1H); 1.57 (dd, J = 5.3, 8.7 Hz, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.20 (s, 3H); 1.05 (dd, J = 4.1, 8.7 Hz, 1H); 0.63-0.66 (m, 1H)。

C₂₂H₂₅N₃O₅S之MS1 (ESI, m/z) : 444.0 [M+H⁺]; t_R = 0.70 min。

實例 70： (*R*)-4-(5-((3-(2-胺基乙醯胺基)環戊基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.08 g ; 0.191 mmol)及製備AQ之化合物(0.097 g ; 0.248 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i (57%產率)及實例13步驟13.ii (28%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法3)純化之後獲得呈米色泡沫狀之標題化合物(0.014 g)。

C₂₄H₂₉N₅O₅S之MS1 (ESI, m/z) : 499.9 [M+H⁺]; t_R = 0.58 min。

實例 71： (*R*)-4-(5-(((1*R*,2*R*)-2-((*S*)-1,2-二羥基乙基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.08 g ; 0.191 mmol)及製備AR之化合物(0.14 g ; 0.286 mmol)為起始物質，且與實例37步驟37.i (84%產率)及實例13

步驟13.ii (41%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.029 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 11.03 (s, 1H); 9.27 (s, 1H); 8.49 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H); 7.99-8.00 (m, 1H); 7.61 (dt, $J = 0.9, 9.0$ Hz, 1H); 7.25 (dd, $J = 1.5, 9.0$ Hz, 1H); 4.70 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H); 4.61 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H); 4.52-4.59 (m, 1H); 4.31-4.38 (m, 1H); 3.33-3.37 (重疊m, 2H); 3.26-3.31 (m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.80-2.88 (m, 1H); 2.35-2.43 (m, 1H); 1.51 (s, 3H); 1.48 (dt, $J = 4.9, 8.5$ Hz, 1H); 1.33-1.39 (m, 1H); 0.92-0.96 (m, 1H); 0.81-0.85 (m, 1H)。

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ 之MS1 (ESI, m/z): 460.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_R = 0.61$ min。

實例 72：(*R*)-4-(5-(((1*R*,2*R*)-2-(胺基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.1 g; 0.238 mmol)及製備AS之化合物(0.14 g; 0.286 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i (23%產率)及實例13步驟13.ii (59%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法3)純化之後獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.013 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.49 (s, 1H); 7.99-8.00 (m, 1H); 7.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.26 (dd, $J = 1.5, 8.9$ Hz, 1H); 4.50-4.61 (m, 1H); 4.32-4.41 (m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.77-2.90 (m, 1H); 2.58-2.69 (m, 1H); 2.46-2.55 (重疊m, 1H); 2.33-2.44 (m, 1H); 1.47-1.51 (重疊m, 1H); 1.50 (s, 3H); 1.33-1.41 (m, 1H); 0.85-0.98 (m, 2H)。

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 之MS1 (ESI, m/z): 429.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_R = 0.55$ min。

實例 73：(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((1-(羥基甲基)環丁基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

73.i. (2*R*)-4-(5-((1-(((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)甲基)環丁基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-*N*-(((*RS*)-5

四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.1 g ; 0.238 mmol)及製備AT之化合物(0.11 g ; 0.253 mmol)為起始物質，且與實例37步驟37.i類似地進行，在藉由CC (Hept-EA/MeOH)純化之後獲得呈粉紅色泡沫狀之標題化合物(0.16 g ; 87%產率)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 11.45 (s, 0.5H); 11.43 (s, 0.5H); 8.50 (d, $J = 0.4$ Hz, 0.5H); 8.49 (d, $J = 0.4$ Hz, 0.5H); 8.03-8.04 (m, 1H); 7.66-7.69 (m, 4H); 7.61-7.65 (m, 1H); 7.44-7.49 (m, 6H); 7.28 (dd, $J = 1.5, 9.0$ Hz, 1H); 4.96 (s, 0.5H); 4.92 (s, 0.5H); 4.53-4.61 (m, 1H), 4.36-4.45 (m, 1H); 4.08-4.15 (m, 0.5H); 4.02-4.08 (m, 0.5H); 3.75 (s, 2H); 3.49-3.56 (m, 1H); 3.08 (s, 1.5H); 3.05 (s, 1.5H); 2.79-2.90 (m, 1H); 2.38-2.46 (m, 1H); 2.14-2.25 (m, 4H); 1.95-2.02 (m, 1H); 1.86-1.93 (m, 1H); 1.63-1.73 (m, 3H); 1.54 (s, 1.5H); 1.52 (s, 1.5H); 1.49-1.59 (重疊 m, 3H); 1.05 (s, 9H)。

$\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_6\text{SSi}$ 之MS1 (ESI, m/z) : 765.86 [$\text{M}+\text{H}^+$] ; $t_R = 1.15$ min。

73.ii. *(2R)-4-(5-((1-(羥基甲基)環丁基)丁-1,3-二炔-1-基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-(((RS)四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺：*

向中間物73.i (0.15 g ; 0.2 mmol)於THF (0.4 mL)中之攪拌溶液中添加TBAF (1 M ; 1 mL ; 1 mmol)。混合物在室溫下攪拌6小時且接著濃縮至乾燥。藉由CC (Hept-EA/MeOH)純化殘餘物，得到呈灰白色泡沫狀之標題化合物(0.1 g ; 99%產率)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 11.45 (s, 0.5H); 11.43 (s, 0.5H); 8.49 (s, 0.5H); 8.48 (s, 0.5H); 8.02 (s, 1H); 7.61-7.64 (m, 1H); 7.28 (dd, $J = 1.4, 8.8$ Hz, 1H); 5.17 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H); 4.96 (s, 0.5H); 4.93 (s, 0.5H); 4.52-4.61 (m, 1H); 4.35-4.45 (m, 1H); 4.08-4.15 (m, 0.5H); 3.99-

4.07 (m, 0.5H); 3.49-3.57 (重疊m, 1H); 3.49 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H); 3.08 (s, 1.5H); 3.05 (s, 1.5H); 2.78-2.90 (m, 1H); 2.37-2.45 (m, 1H); 2.11-2.17 (m, 4H); 1.84-1.98 (m, 2H); 1.64-1.73 (m, 3H); 1.48-1.60 (重疊m, 3H), 1.53 (s, 1.5H), 1.51 (s, 1.5H)。

$C_{27}H_{33}N_3O_6S$ 之MS1 (ESI, m/z): 528.05 $[M+H^+]$; $t_R = 0.84$ min。

73.iii. (*R*)-*N*-羥基-4-(5-((1-(羥基甲基)環丁基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-呋/唑-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以中間物73.ii (0.1 g; 0.131 mmol)為起始物質且與實例1步驟1.ii類似地進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈灰白色固體狀之標題化合物(0.056 g; 97%產率)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 10.99-11.08 (m, 1H); 9.28 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.02-8.03 (m, 1H); 7.63 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.29 (dd, $J = 1.5, 8.9$ Hz, 1H); 5.18 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H); 4.52-4.61 (m, 1H); 4.32-4.41 (m, 1H); 3.50 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H); 3.08 (s, 3H); 2.81-2.90 (m, 1H); 2.37-2.45 (m, 1H); 2.12-2.18 (m, 4H); 1.85-2.02 (m, 2H); 1.52 (s, 3H)。

$C_{22}H_{25}N_3O_5S$ 之MS1 (ESI, m/z): 444 $[M+H^+]$; $t_R = 0.72$ min。

實例74：*(R)*-4-(5-(((1*R*,2*R*)-1-氟-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-呋/唑-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.1 g; 0.238 mmol)及製備AU之化合物(0.12 g; 0.279 mmol)為起始物質，且與實例37步驟37.i (87%產率)、實例73步驟73.ii (84%產率)及實例1步驟1.ii (80%產率)類似地依序進行，在於水中沈澱之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.06 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 11.05 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H); 9.28 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.33 (dd, $J = 1.4, 8.9$ Hz, 1H); 4.91 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H); 4.54-4.62 (m, 1H); 4.34-4.41 (m, 1H); 3.66-3.72 (m, 1H); 3.35-3.41 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.81-2.90 (m, 1H); 2.37-2.45 (m, 1H); 2.12-2.18 (m, 4H); 1.85-2.02 (m, 2H); 1.52 (s, 3H)。

3H); 2.82-2.90 (m, 1H); 2.37-2.44 (m, 1H); 1.64-1.71 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.38-1.44 (m, 1H); 1.23-1.31 (m, 1H)。

$C_{21}H_{22}N_3O_5FS$ 之MS1 (ESI, m/z) : 448.0 $[M+H]^+$; $t_R = 0.69$ min。

實例 75 : (*R*)-4-(5-(5-(二甲基胺基)戊-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺 :

以製備J之化合物(0.1 g ; 0.238 mmol)及製備AV之化合物(0.075 g ; 0.358 mmol)為起始物質，且與實例37步驟37.i (定量)及實例1步驟1.ii (41%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法3)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.042 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 11.02 (m, 1H); 9.29 (m, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.07 (m, 1H); 7.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.31 (dd, $J = 1.5, 8.9$ Hz, 1H); 4.57 (m, 1H); 4.37 (m, 1H); 3.48 (s, 2H); 3.08 (s, 3H); 2.86 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 2.23 (s, 6H); 1.53 (s, 3H)。

$C_{20}H_{24}N_4O_4S$ 之MS1 (ESI, m/z) : 458.0 $[M+H]^+$; $t_R = 0.51$ min。

實例 76 : (*R*)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(5-(哌啶-4-基丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)丁醯胺 :

以製備J之化合物(0.08 g ; 0.191 mmol)及製備AW之化合物(0.096 g ; 0.286 mmol)為起始物質，且與實例37步驟37.i (79%產率)及實例13步驟13.ii (66%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法3)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.042 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.51 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H); 8.03 (m, 1H); 7.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.29 (dd, $J = 1.5, 8.9$ Hz, 1H); 4.56 (m, 1H); 4.38 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.88-2.93 (m, 2H); 2.84 (m, 1H); 2.74 (m, 1H); 2.54-2.60 (m, 2H); 2.39 (m, 1H); 1.75-1.82 (m, 2H); 1.44-1.56 (重疊m, 2H); 1.51 (s, 3H)。

$C_{22}H_{26}N_4O_4S$ 之MS1 (ESI, m/z) : 443.0 $[M+H]^+$; $t_R = 0.55$ min。

實例 77：(*R*)-4-(5-(((1*R*,2*R*)-2-氟-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.1 g ; 0.238 mmol)及製備AX之化合物(0.084 g ; 0.358 mmol)為起始物質，且與實例37步驟37.i (88%產率)及實例1步驟1.ii (45%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法3)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.040 g)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 11.04 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H); 9.28 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H); 8.52 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H); 8.04 (m, 1H); 7.63 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.29 (dd, $J = 1.5, 8.9$ Hz, 1H); 5.25 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H); 4.57 (m, 1H); 4.36 (m, 1H); 3.59-3.74 (m, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.85 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.32-1.43 (m, 2H)。

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{FS}$ 之MS1 (ESI, m/z) : 448.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}} = 0.55$ min。

實例 78：(*R*)-*N*-羥基-4-(5-((1-(2-羥基乙醯基)吡啶-4-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.1 g ; 0.238 mmol)及製備AY之化合物(0.110 g ; 0.374 mmol)為起始物質，且與實例37步驟37.i (100%產率)及實例1步驟1.ii (35%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.044 g)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 11.05 (寬單峰, 1H); 9.30 (寬單峰, 1H); 8.52 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.63 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.29 (dd, $J = 1.5, 8.9$ Hz, 1H); 4.56 (重疊m, 1H); 4.53 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H); 4.36 (m, 1H); 4.09 (dd, $J = 2.4, 5.3$ Hz, 2H); 3.88 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.11-3.22 (m, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.95 (m, 1H); 2.84 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 1.79-1.90 (m, 2H); 1.45-1.62 (重疊m, 2H); 1.52 (s, 3H)。

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ 之MS1 (ESI, m/z) : 501.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}} = 0.67$ min。

實例 79：(*R*)-4-(5-((4-(1-胺基環丙基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-5

羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺甲酸鹽：

以製備J之化合物(0.1 g ; 0.238 mmol)及(1-(4-碘基苯)環丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.100 g ; 0.27 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i (42%產率)及實例13步驟13.ii (35%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法2)純化之後獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.044 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.51 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H); 7.99 (m, 1H); 7.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 7.34 (dd, $J = 1.5, 8.9$ Hz, 1H); 4.58 (m, 1H); 4.37 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.88 (m, 1H); 2.41 (m, 1H); 1.54 (s, 3H); 1.17-1.22 (m, 2H); 1.11-1.17 (m, 2H)。

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 之MS1 (ESI, m/z) : 467.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}} = 0.57$ min。

實例80：(R)-N-羥基-4-(5-(5-(3-羥基氧雜環丁-3-基)戊-1,3-二炔-1-基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.082 g ; 0.195 mmol)及製備AZ之化合物(0.080 g ; 0.332 mmol)為起始物質，且與實例37步驟37.i (81%產率)及實例1步驟1.ii (67%產率)類似地依序進行，在藉由CC (DCM-MeOH梯度)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.046 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 11.04 (s, 1H); 9.28 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.63 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.30 (dd, $J = 1.5, 8.9$ Hz, 1H); 6.08 (s, 1H); 4.57 (m, 1H); 4.45-4.48 (m, 2H); 4.41-4.44 (m, 2H); 4.36 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.86 (重疊m, 1H); 2.87 (s, 2H); 2.40 (m, 1H); 1.52 (s, 3H)。

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ 之MS1 (ESI, m/z) : 446.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}} = 0.62$ min。

實例81：(R)-N-羥基-4-(5-((1-(2-羥基乙醯基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.07 g ; 0.167 mmol)及製備BA之化合物(0.088 g ; 0.334 mmol)為起始物質，且與實例37步驟37.i (100%產率)及實例1步驟1.ii (12%產率)類似地依序進行，在藉由CC (DCM-MeOH梯度)純化之後獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.01 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 11.04 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H); 9.28 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.30 (dd, $J = 1.5, 8.9$ Hz, 1H); 5.01 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H); 4.58 (m, 1H); 4.48 (m, 1H); 4.37 (m, 1H); 4.17-4.22 (m, 2H); 3.92 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H); 3.86 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.86 (m, 1H); 2.41 (m, 1H); 1.52 (s, 3H)

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ 之MS1 (ESI, m/z): 473.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}} = 0.61$ min。

實例82：(*R*)-4-(5-(6-胺基-6-甲基庚-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

以製備J之化合物(0.085 g ; 0.203 mmol)及製備BB之化合物(0.124 g ; 0.384 mmol)為起始物質，且與實例37步驟37.i (74%產率)及實例13步驟13.ii (53%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法3)純化之後獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.03 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.51 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H); 8.04 (m, 1H); 7.63 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.29 (dd, $J = 1.5, 8.9$ Hz, 1H); 4.51-4.61 (m, 1H); 4.37 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.84 (m, 1H); 2.48 (s, 2H); 2.39 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.14 (s, 6H)。

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 之MS1 (ESI, m/z): 431.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}} = 0.55$ min。

實例83：(*R*)-4-(5-((1-甘胺醯基哌啶-4-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺甲酸鹽：

以製備J之化合物(0.1 g ; 0.238 mmol)及製備BC之化合物(0.094 g ; 0.239 mmol)為起始物質，且與實例7步驟7.i (53%產率)及實例13步

驟13.ii (11%產率)類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法3)純化之後獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.013 g)。

$C_{24}H_{29}N_5O_5S$ 之MS1 (ESI, m/z): 500.0 $[M+H]^+$; $t_R = 0.57$ min。

實例84：(*R*)-4-(5-((1-甘胺鹽基氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺鹽基)丁鹽胺：

以製備J之化合物(0.09 g; 0.215 mmol)及製備BD之化合物(0.074 g; 0.232 mmol)為起始物質，且與實例37步驟37.i及實例13步驟13.ii類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法3)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.037 g; 經兩個步驟，37%產率)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.52 (s, 1H); 8.06 (s, 1H); 7.63 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.29 (dd, $J = 1.5, 8.9$ Hz, 1H); 4.55 (m, 1H); 4.32-4.43 (m, 2H); 4.11-4.21 (m, 2H); 3.84 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.09-3.19 (m, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.83 (m, 1H); 2.38 (m, 1H); 1.51 (s, 3H)。

$C_{22}H_{25}N_5O_5S$ 之MS1 (ESI, m/z): 472.0 $[M+H]^+$; $t_R = 0.53$ min。

實例85：(*R*)-4-(5-((1-(2-胺基-2-甲基丙鹽基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺鹽基)丁鹽胺：

以製備J之化合物(0.098 g; 0.233 mmol)及製備BE之化合物(0.178 g; 0.455 mmol)為起始物質，且與實例37步驟37.i及實例13步驟13.ii類似地依序進行，在藉由製備型HPLC (方法3)純化之後獲得呈米色固體狀之標題化合物(0.031 g; 經兩個步驟，27%產率)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 9.21 (寬單峰, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.06 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H); 7.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 7.30 (dd, $J = 1.5, 8.9$ Hz, 1H); 4.74 (m, 1H); 4.56 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.38 (m, 1H); 4.13 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 3.68 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.83 (m, 1H); 2.39 (m, 1H); 1.51 (s, 3H); 1.19 (s, 6H)。

$C_{24}H_{29}N_5O_5S$ 之MS1 (ESI, m/z): 500.0 $[M+H]^+$ ，; $t_R = 0.55$ min。

此外，可使用，例如對掌性HPLC將參考實例1至7之外消旋混合物分離成其對映異構體。因此，將獲得以下其他的本發明化合物或鹽：

-(*R*)-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-{5-[4-(3 嗎啉-4-基-丙氧基)-苯基]-吡啶-2-基}-丁醯胺甲酸鹽；

-(*R*)-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-{5-[4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基}-丁醯胺甲酸鹽；

-(*R*)-4-{5-[2-氟-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基}-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺甲酸鹽；

-(*R*)-4-(5-丁-2-炔基氧基-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-(5-苯乙基-吡啶-2-基)-丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-[5-(4-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-丁醯胺甲酸鹽；及

-(*R*)-4-(5-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺。

本發明化合物之藥理學特性

活體外分析

細菌生長最小抑制濃度：

實驗方法：

最小抑制濃度(MIC; mg/L)係在陽離子調節之Mueller-Hinton培養液中藉由微稀釋法且按照「Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically」, Approved standard, 第7版, 臨床及實驗室標準委員會(Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI)文獻M7-A7, Wayne, PA, USA (2006)中所提

供之說明測定。

結果：

除實例62之化合物以外，所有實例化合物均針對若干革蘭氏陽性及革蘭氏陰性細菌進行測試。典型抗菌測試結果提供於以下表1中(MIC以mg/L給出)。肺炎克雷伯氏桿菌(*K. pneumoniae*)A-651及鮑氏不動桿菌T6474為多抗藥性病毒株(特定言之，抗喹諾酮性)，而大腸桿菌ATCC25922及綠膿桿菌ATCC27853為喹諾酮敏感性病毒株。

實例編號	大腸桿菌 ATCC25922之MIC	綠膿桿菌 ATCC27853之MIC	鮑氏不動桿菌 T6474之MIC	肺炎克雷伯氏桿菌 A-651之MIC
RE1	0.5	4	4	1
RE2	1	4	4	1
RE3	1	8	8	2
RE4	4	8	32	8
RE5	0.5	8	0.25	2
RE6	0.125	8	4	0.25
RE7	0.125	2	0.5	0.125
1	0.063	2	1	0.063
2	0.125	4	1	0.5
3	0.063	2	0.5	0.125
4	0.125	4	2	0.5
5	0.063	4	2	0.063
6	0.125	4	2	0.5
7	0.25	2	0.5	0.125
8	0.25	4	0.125	0.5
9	0.063	2	0.25	0.063
10	0.5	2	2	0.5
11	0.063	8	2	0.063
12	0.063	2	1	0.125
13	0.125	0.5	32	0.25
14	0.25	2	16	0.25
15	2	2	> 32	2
16	0.125	1	0.5	0.125
17	0.063	16	1	0.063
18	0.125	0.5	4	0.125
19	0.063	2	0.5	0.125
20	0.25	0.5	0.5	0.125
21	0.125	1	0.5	0.25
22	0.125	2	1	0.5
23	0.25	4	1	0.25
24	0.5	0.5	>32	1
25	0.063	0.5	0.5	0.063
26	0.5	1	8	0.5
27	0.063	0.5	0.25	0.125

實例編號	大腸桿菌 ATCC25922之MIC	綠膿桿菌 ATCC27853之MIC	鮑氏不動桿菌 T6474之MIC	肺炎克雷伯氏桿 菌A-651之MIC
28	0.5	1	> 32	0.5
29	0.25	1	0.5	0.25
30	1	4	2	2
31	1	2	> 32	1
32	0.5	1	32	0.5
33	0.063	0.5	2	0.125
34	0.063	0.5	1	0.125
35	0.125	4	0.25	0.5
36	0.063	0.25	2	0.125
37	0.063	0.25	2	0.063
38	0.5	1	> 32	1
39	0.125	1	0.25	0.125
40	0.125	1	1	0.25
41	0.125	1	0.125	0.063
42	0.063	0.25	0.125	0.063
43	1	2	2	1
44	0.125	1	0.25	0.25
45	0.25	1	8	1
46	4	4	> 32	8
47	0.25	1	1	0.5
48	2	2	> 32	4
49	4	4	> 32	4
50	0.5	2	2	1
51	1	0.5	1	0.5
52	0.125	2	1	0.5
53	≤ 0.063	0.5	2	0.125
54	≤ 0.063	0.5	4	≤ 0.063
55	2	2	> 32	4
56	0.25	0.5	> 32	0.5
57	0.125	0.5	8	0.25
58	2	2	8	4
59	4	8	8	8
60	≤ 0.063	0.5	≤ 0.063	0.125
61	2	1	> 8	4
63	2	8	8	4
64	0.125	0.25	4	0.5
65	0.125	0.5	> 32	0.125
66	1	2	> 32	4
67	0.125	0.25	32	0.125
68	1	1	> 32	1
69	≤ 0.063	0.25	2	0.125
70	1	2	> 32	1
71	0.25	0.25	8	0.5
72	2	2	> 8	4
73	0.125	1	32	0.25
74	0.125	0.5	4	0.125
75	0.125	0.5	> 32	0.15
76	8	2	> 32	32

實例編號	大腸桿菌 ATCC25922之MIC	綠膿桿菌 ATCC27853之MIC	鮑氏不動桿菌 T6474之MIC	肺炎克雷伯氏桿 菌A-651之MIC
77	0.125	0.25	4	0.25
78	0.5	1	4	2
79	0.125	1	2	0.25
80	0.5	1	32	1
81	0.5	1	4	1
82	4	4	> 32	8
83	2	4	32	8
84	1	0.5	> 32	4
85	4	2	> 32	8
Cipro	0.5	> 32	> 8	> 32

表1

實例62及63之化合物係在不存在鹼磷酸酶或酯酶之情況下、在鹼磷酸酶存在下及在酯酶存在下針對野生型大腸桿菌A-1261進行測試。相應抗菌測試結果提供於以下表2中(MIC以mg/L給出)。

實例編號	大腸桿菌A-1261之MIC		
	在不存在鹼磷酸酶或 酯酶之情況下	在鹼磷酸酶存在下(2 i.U./mL)	在酯酶存在下(10 i.U./mL)
62	> 16	1	> 16
63	0.25	0.5	0.063

表2

【圖式簡單說明】

無

【符號說明】

無

I646084

發明摘要

※ 申請案號：103131666

※ 申請日：103/09/12

※IPC 分類：
 C07D 231/56 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
 C07D 401/06 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
 C07D 403/06 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
 C07D 405/06 (2006.01)
 C07D 405/10 (2006.01)
 C07D 409/10 (2006.01)
 C07D 413/10 (2006.01)
 A61K 31/416 (2006.01)
 A61K 31/422 (2006.01)
 A61K 31/454 (2006.01)

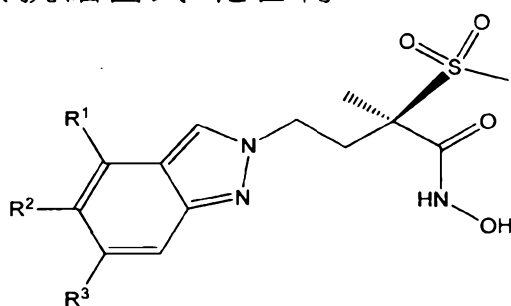
【發明名稱】

抗菌2H-吲唑衍生物

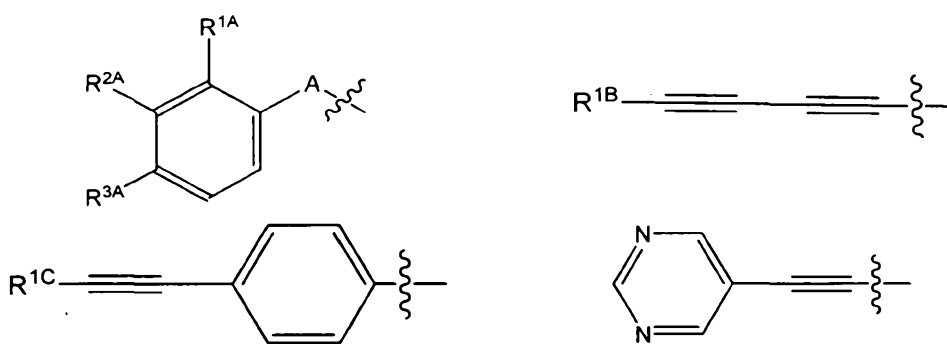
ANTIBACTERIAL 2H-INDAZOLE DERIVATIVES

【中文】

本發明係關於抗細菌式I化合物



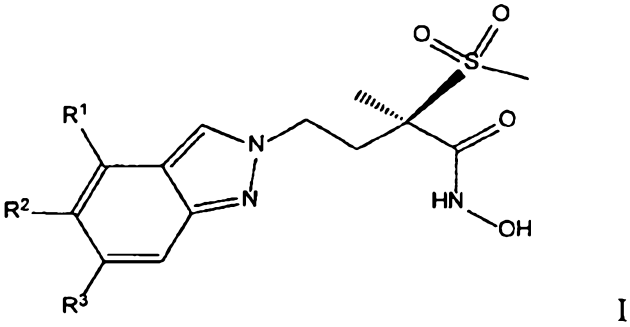
其中 R^1 為H或鹵素； R^2 為炔基氧基或基團M； R^3 為H或鹵素；M為以下基團中之一者



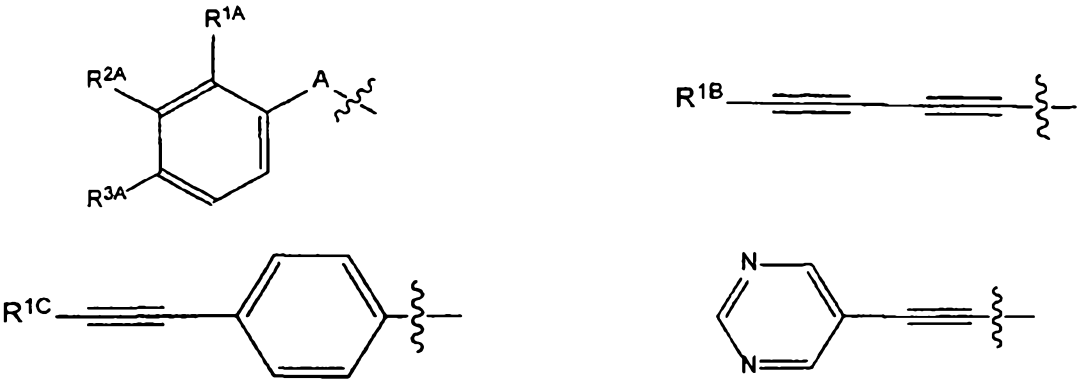
其中A為一鍵、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 或 $\text{C}\equiv\text{C}$ 且 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{1B} 及 R^{1C} 係如申請專利範圍第1項中所定義；
及其鹽。

【英文】

The invention relates to antibacterial compounds of formula I



wherein R^1 is H or halogen; R^2 is alkynyloxy or the group M; R^3 is H or halogen; M is one of the groups



wherein A is a bond, CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ or $\text{C}\equiv\text{C}$ and R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{1B} and R^{1C} are as defined in claim 1;

and salts thereof.

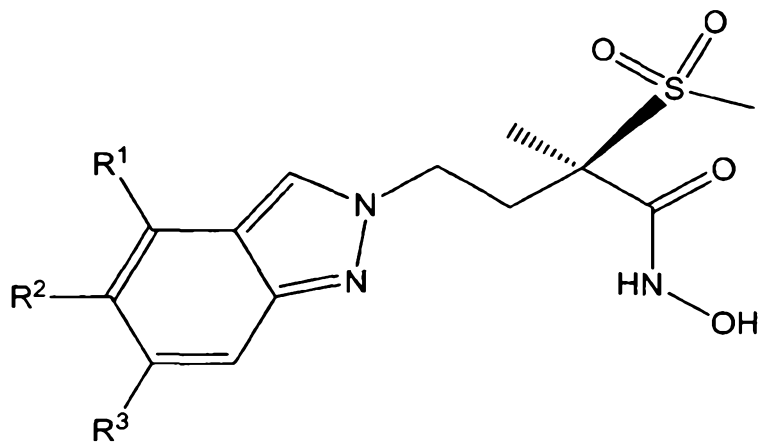
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

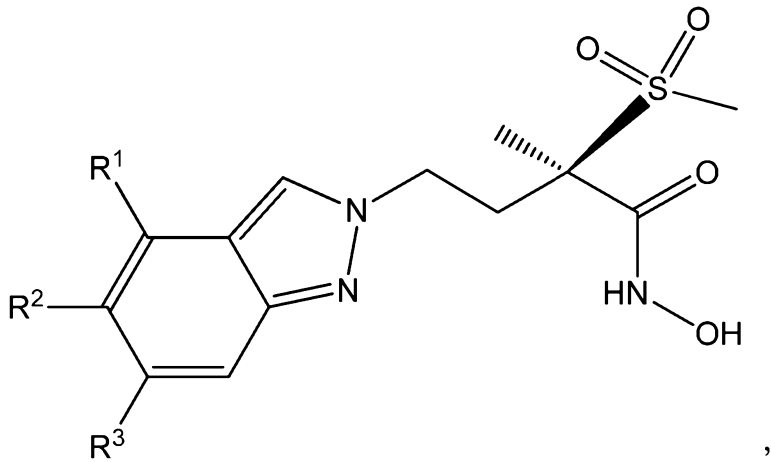
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



I

申請專利範圍

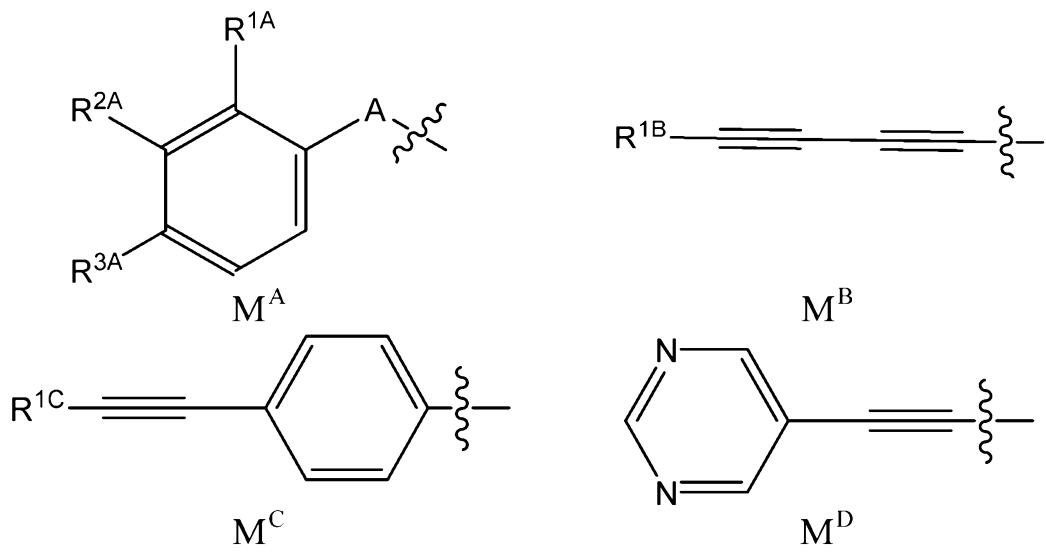
1. 一種式I化合物



I

其中

- R^1 表示H或鹵素；
- R^2 表示(C₃-C₄)炔基氧基或基團M；
- R^3 表示H或鹵素；
- M為下文呈現之基團M^A、M^B、M^C及M^D中之一者



- 其中A表示一鍵、CH₂CH₂、CH=CH或C≡C；
- R^{1A} 表示H或鹵素；
- R^{2A} 表示H、(C₁-C₃)烷氧基或鹵素；

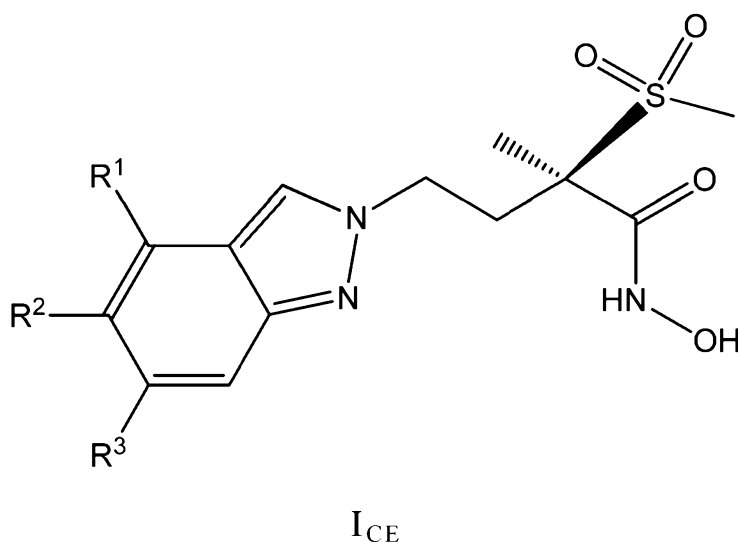
R^{3A} 表示H、 (C_1-C_3) 烷氧基、羥基 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_2-C_3) 烷氧基、二羥基 (C_3-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_3) 硫烷氧基、三氟甲氧基、胺基、二 (C_1-C_3) 烷基胺基、2-羥基乙醯胺基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、1-胺基環丙基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1,2-二羥基乙基、3-羥基氧雜環丁-3-基、3-(羥基 (C_1-C_3) 烷基)氧雜環丁-3-基、3-胺基氧雜環丁-3-基、3-(二 (C_1-C_3) 烷基胺基)氧雜環丁-3-基、3-羥基硫雜環丁-3-基、嗎啉-4-基 (C_2-C_3) 烷氧基、嗎啉-4-基- (C_1-C_2) 烷基、噁唑-2-基或[1,2,3]三唑-2-基；

R^{1B} 表示3-羥基氧雜環丁-3-基、3-胺基氧雜環丁-3-基、3-羥基硫雜環丁-3-基、羥基 (C_1-C_3) 烷基、二羥基 (C_2-C_4) 烷基、胺基 (C_1-C_4) 烷基、(二甲基胺基)甲基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-(1,2-二羥基乙基)環丙-1-基、1-((膦醯氧基)甲基)環丙基、1-(((二甲基甘胺醯基)氧基)甲基)環丙基、1-甲基-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-(羥基甲基)-2-甲基環丙基、1-胺基環丙基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-胺基甲基-環丙-1-基、1-氟-2-(羥基甲基)環丙基、2-氟-2-(羥基甲基)環丙基、1-(羥基甲基)環丁基、3-羥基-氧雜環丁-3-基、3-羥基甲基-氧雜環丁-3-基、1-(2-羥基乙醯基)氮雜環丁-3-基、1-(2-胺基乙醯基)氮雜環丁-3-基、1-甘胺醯基氮雜環丁-3-基、1-(2-胺基-2-甲基丙醯基)氮雜環丁-3-基、3-(2-胺基乙醯胺基)環戊基、反-(順-3,4-二羥基)-環戊-1-基、3-羥基甲基雙環[1,1,1]戊-1-基、哌啶-4-基、1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基、1-(2-胺基乙醯基)哌啶-4-基、4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基、5-胺基四氫-2H-哌喃-2-基、(1*s*,3*r*)-(1-羥基-3-(羥基甲基)環丁基)甲基或3-羥基氧雜環丁-3-基甲基；及

R^{1C} 表示1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-(1,2-二羥基乙基)環丙-1-

基、1-甲基-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-(羥基甲基)-2-甲基環丙基、1-胺基環丙基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1-氟-2-(羥基甲基)環丙基或2-氟-2-(羥基甲基)環丙基；或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之式I化合物，其為式I_{CE}化合物



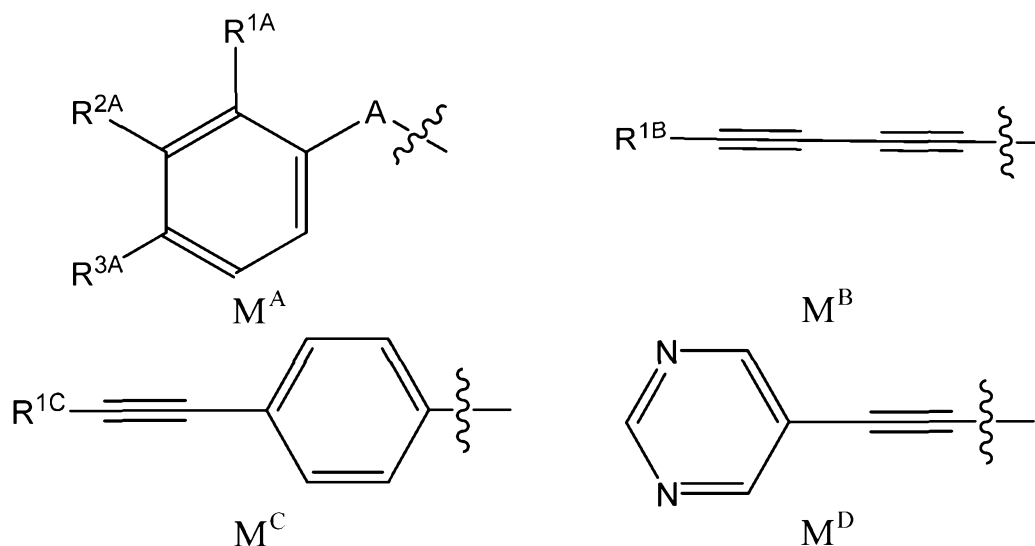
其中

R¹表示H或鹵素；

R²表示基團M；

R³表示H或鹵素；

M為下文呈現之基團M^A、M^B、M^C及M^D中之一者



其中A表示一鍵、CH=CH或C≡C；

R^{1A} 表示H或鹵素；

R^{2A} 表示H或鹵素；

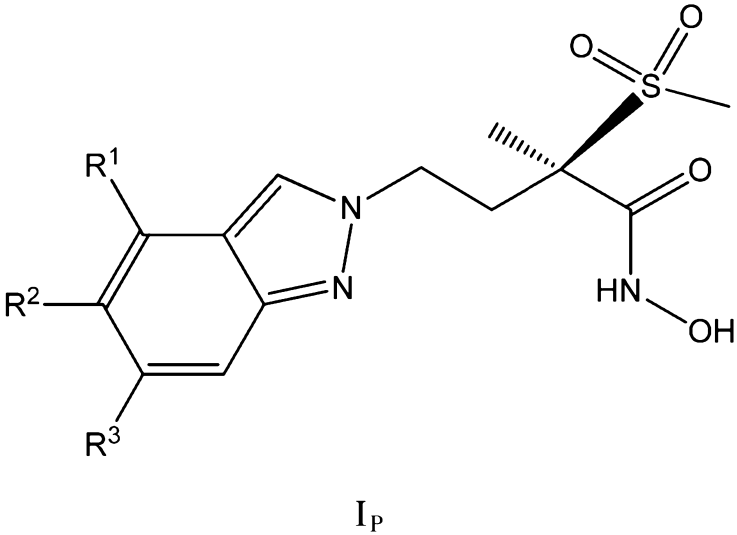
R^{3A} 表示H、 (C_1-C_3) 烷氧基、羥基 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_2-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_3) 硫烷氧基、三氟甲氧基、胺基、二 (C_1-C_3) 烷基胺基、2-羥基乙醯胺基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、1-胺基環丙基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1,2-二羥基乙基、3-羥基氧雜環丁-3-基、3-(羥基 (C_1-C_3) 烷基)氧雜環丁-3-基、3-胺基氧雜環丁-3-基、3-(二 (C_1-C_3) 烷基胺基)氧雜環丁-3-基、嗎啉-4-基- (C_1-C_2) 烷基或[1,2,3]三唑-2-基；

R^{1B} 表示3-羥基氧雜環丁-3-基、3-胺基氧雜環丁-3-基、3-羥基硫雜環丁-3-基、羥基 (C_1-C_3) 烷基、1,2-二羥基乙基、1,2-二羥基-2-甲基乙基、胺基 (C_1-C_4) 烷基、(二甲基胺基)甲基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-(1,2-二羥基乙基)環丙-1-基、1-((膦醯氧基)甲基)環丙基、1-(((二甲基甘胺醯基)氧基)甲基)環丙基、1-甲基-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-(羥基甲基)-2-甲基環丙基、1-胺基環丙基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-胺基甲基-環丙-1-基、1-氟-2-(羥基甲基)環丙基、2-氟-2-(羥基甲基)環丙基、1-(羥基甲基)環丁基、3-羥基甲基-氧雜環丁-3-基、1-(2-羥基乙醯基)氮雜環丁-3-基、1-(2-胺基乙醯基)氮雜環丁-3-基、1-甘胺醯基氮雜環丁-3-基、1-(2-胺基-2-甲基丙醯基)氮雜環丁-3-基、3-(2-胺基乙醯胺基)環戊基、反-(順-3,4-二羥基)-環戊-1-基、3-羥基甲基雙環[1,1,1]戊-1-基、哌啶-4-基、1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基、1-(2-胺基乙醯基)哌啶-4-基、4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基、5-胺基四氫-2H-哌喃-2-基、(1*s*,3*r*)-(1-羥基-3-(羥基甲基)環丁基)甲基或3-羥基氧雜環丁-3-基甲基；及

R^{1C} 表示反-2-羥基甲基-環丙-1-基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項1之式I化合物，其為式I_P化合物



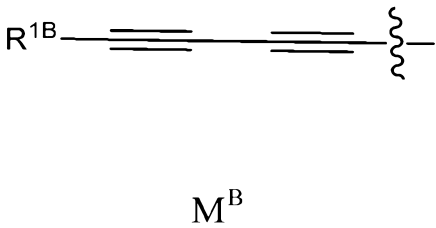
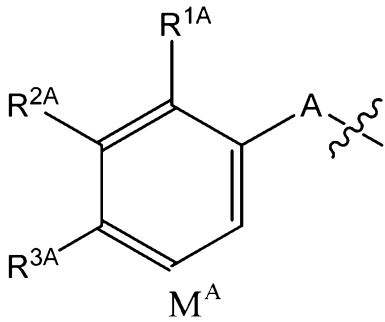
其中

R¹表示H或鹵素；

R²表示(C₃-C₄)炔基氧基或基團M；

R³表示H或鹵素；

M為以下呈現之基團M^A及M^B中之一者



其中A表示一鍵、CH₂CH₂、CH=CH或C≡C；

R^{1A}表示H或鹵素；

R^{2A}表示H、(C₁-C₃)烷氧基或鹵素；

R^{3A}表示H、(C₁-C₃)烷氧基、羥基(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₃)硫烷氧基、三氟甲氧基、胺基、二(C₁-C₃)烷基胺基、羥基(C₁-C₄)烷基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1,2-二羥基乙基、3-羥基氧雜環丁-3-基、3-(羥基(C₁-C₃)烷基)氧雜環丁-3-

基、3-胺基氧雜環丁-3-基、3-(二(C₁-C₃)烷基胺基)氧雜環丁-3-基、3-羥基硫雜環丁-3-基、嗎啉-4-基(C₂-C₃)烷氧基、嗎啉-4-基-(C₁-C₂)烷基、噁唑-2-基或[1,2,3]三唑-2-基；及

R^{1B}表示3-羥基氧雜環丁-3-基、3-羥基硫雜環丁-3-基、羥基(C₁-C₃)烷基、胺基(C₁-C₃)烷基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基或4-羥基四氫-2*H*-哌喃-4-基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

4. 如請求項1至3中任一項之式I化合物，其中R¹表示H或氟，R³表示H或氟，R^{1A}存在時表示H或氟，且R^{2A}存在時表示H或氟；

或其醫藥學上可接受之鹽。

5. 如請求項1至3中任一項之式I化合物，其中R²表示基團M^A；

或其醫藥學上可接受之鹽。

6. 如請求項5之式I化合物，其中A表示一鍵；

或其醫藥學上可接受之鹽。

7. 如請求項5之式I化合物，其中A表示C≡C；

或其醫藥學上可接受之鹽。

8. 如請求項7之式I化合物，其中R^{1A}表示H或氟，R^{2A}表示H，且R^{3A}表示羥基(C₁-C₄)烷氧基、2-羥基乙醯胺基、羥基(C₁-C₄)烷基、1-胺基環丙基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1,2-二羥基乙基或3-羥基氧雜環丁-3-基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

9. 如請求項1至3中任一項之式I化合物，其中R²表示基團M^B；

或其醫藥學上可接受之鹽。

10. 如請求項9之式I化合物，其中R^{1B}表示1,2-二羥基乙基、3-羥基氧雜環丁-3-基、3-羥基硫雜環丁-3-基、羥基(C₁-C₃)烷基、胺基(C₁-C₃)烷基、(二甲基胺基)甲基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反-2-

(1,2-二羥基乙基)環丙-1-基、1-甲基-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-(羥基甲基)-2-甲基環丙基、1-胺基環丙基、反-2-羥基甲基-環丙-1-基、1-氟-2-(羥基甲基)環丙基、2-氟-2-(羥基甲基)環丙基、1-(羥基甲基)環丁基、3-羥基甲基-氧雜環丁-3-基、1-(2-羥基乙醯基)氮雜環丁-3-基、1-(2-胺基乙醯基)氮雜環丁-3-基、1-甘胺醯基氮雜環丁-3-基、1-(2-胺基-2-甲基丙醯基)氮雜環丁-3-基、3-(2-胺基乙醯胺基)環戊基、反-(順-3,4-二羥基)-環戊-1-基、3-羥基甲基雙環[1,1,1]戊-1-基、哌啶-4-基、1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基、4-羥基四氫-2*H*-哌喃-4-基、5-胺基四氫-2*H*-哌喃-2-基、(1*s*,3*r*)-(1-羥基-3-(羥基甲基)環丁基)甲基或3-羥基氧雜環丁-3-基甲基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

11. 如請求項1至3中任一項之式I化合物，其中 R^2 表示基團 M^C ；

或其醫藥學上可接受之鹽。

12. 如請求項11之式I化合物，其中 R^{1C} 表示反-2-羥基甲基-環丙-1-基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

13. 如請求項1之式I化合物，其係選自以下：

-(*R*)-4-[5-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-4-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-4-[6-氟-5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(*R*)-4-[4-氟-5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(R)-4-[6-氟-5-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(R)-4-[4-氟-5-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(R)-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-[5-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)乙炔基]-吡啶-2-基]-丁醯胺；

-(R)-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-丁醯胺；

-(R)-4-[5-(2-氟-4-甲基硫基-苯基)-吡啶-2-基]-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(R)-4-{5-[4-(3-胺基-氧雜環丁-3-基)-苯基乙炔基]-吡啶-2-基}-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(R)-4-[5-(4-二甲基胺基-苯基)-吡啶-2-基]-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(R)-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-[5-(4-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-丁醯胺；

-(R)-N-羥基-4-(5-((3-羥基硫雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-4-(4-氟-5-((4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙炔基)-2H-吡啶-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-N-羥基-4-(5-((4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-N-羥基-4-(5-((4-(1-(羥基甲基)環丙基)苯基)乙炔基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-[5-((E)-苯乙烯基)-吡啶-2-基]-丁醯胺；

-(R)-4-{4-氟-5-[4-((1*S**,2*S**)-2-羥基甲基-環丙基)-丁-1,3-二炔基]-吡啶-2-基}-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(R)-4-[5-(4-胺基-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(R)-*N*-羥基-4-{5-[4-(3-羥基-氧雜環丁-3-基)-苯基乙炔基]-吡啶-2-基}-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(R)-*N*-羥基-4-(5-((4-(羥基甲基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-4-[5-(3-氟-4-羥基甲基-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(R)-4-[4-氟-5-(4-羥基甲基-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(R)-4-(5-(5-胺基-5-甲基己-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-*N*-羥基-4-{5-[4-(2-羥基-乙基)-苯基乙炔基]-吡啶-2-基}-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(2*R*)-4-{5-[4-((*R*)-1,2-二羥基-乙基)-苯基乙炔基]-吡啶-2-基}-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(R)-*N*-羥基-4-(5-((4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-*N*-羥基-4-(5-((3-羥基氧雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-4-{4-氟-5-[4-(3-羥基-氧雜環丁-3-基)-苯基乙炔基]-吡啶-2-基}-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(R)-4-{5-[4-(3-二甲基胺基-氧雜環丁-3-基)-苯基乙炔基]-吡啶-2-基}-*N*-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(R)-4-{6-氟-5-[4-(3-羥基-氧雜環丁-3-基)-丁-1,3-二炔基]-吡啶-2-基}-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(R)-N-羥基-4-[5-(5-羥基-5-甲基-己-1,3-二炔基)-吡啶-2-基]-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(R)-N-羥基-4-(5-((4-((R)-1-羥基乙基)苯基)乙炔基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-N-羥基-4-(5-((4-((S)-1-羥基乙基)苯基)乙炔基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-4-[5-(2-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(R)-N-羥基-4-(5-(((1S,2S)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-N-羥基-4-(5-(((1R,2R)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-4-{4-氟-5-[4-(3-羥基-氧雜環丁-3-基)-丁-1,3-二炔基]-吡啶-2-基}-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(R)-4-[5-(2-氟-4-羥基甲基-苯基乙炔基)-吡啶-2-基]-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-4-(6-氟-5-((4-(3-羥基氧雜環丁-3-基)苯基)乙炔基)-2H-吡啶-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-N-羥基-4-(5-((4-((1R,2R)-2-(羥基甲基)環丙基)苯基)乙炔基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-N-羥基-4-(5-((4-((1S,2S)-2-(羥基甲基)環丙基)苯基)乙炔基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-N-羥基-4-(5-((4-(3-(羥基甲基)氧雜環丁-3-基)苯基)乙炔基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-N-羥基-4-(5-((4-(2-羥基乙氧基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-{5-[4-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-苯基]-吡啶-2-基}-丁醯胺；

-(R)-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-{5-[4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基}-丁醯胺；

-(R)-4-{5-[2-氟-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-2-基}-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(R)-4-(5-丁-2-炔基氧基-吡啶-2-基)-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-丁醯胺；

-(R)-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-(5-苯乙基-吡啶-2-基)-丁醯胺；

-(R)-N-羥基-2-甲基磺醯基-2-甲基-4-[5-(4-噁唑-2-基-苯基)-吡啶-2-基]-丁醯胺；

-(R)-4-(5-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2*H*-吡啶-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-4-(5-((3-氟-4-(2-羥基乙醯胺基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-4-(5-((R)-5,6-二羥基-5-甲基己-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-N-羥基-4-(5-((4-(2-羥基乙醯胺基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-4-(5-((3-胺基氧雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-N-羥基-4-(5-(4-(2-羥基乙醯胺基)苯基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-4-(5-(2-氟-4-(2-羥基乙氧基)苯基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-4-(5-((4-((*S*)-1,2-二羥基乙基)苯基)乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-*N*-羥基-4-(5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-4-(6-氟-5-(((*1S*,2*S*)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-4-(4-氟-5-(((*1S*,2*S*)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-4-(5-((*S*)-5,6-二羥基己-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-*N*-羥基-4-(5-((1-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-*N*-羥基-4-(5-((3-(羥基甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-4-(5-(4-((*R*)-2,3-二羥基丙氧基)-2-氟苯基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(5-(嘧啶-5-基乙炔基)-2*H*-吡啶-2-基)丁醯胺；

-(R)-*N*-羥基-4-(5-(4-(((*1S**,2*S**)-2-(羥基甲基)環丙基)乙炔基)苯基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-4-(5-(((2*S**,5*S**)-5-胺基四氫-2*H*-吡喃-2-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-磷酸二氫(1-(4-((2-(4-(羥基胺基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基丁基)-2*H*-吡啶-5-基)乙炔基)苯基)環丙基)甲酯；

- (*R*)-二甲基甘胺酸(1-(4-((2-(4-(*經基*胺基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基丁基)-2*H*-吡啶-5-基)乙炔基)苯基)環丙基)甲酯；
- (*R*)-4-(5-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3,4-二*經基*環戊基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-*經基*-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；
- (*R*)-4-(5-((1-胺基環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-*經基*-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；
- (*R*)-*N*-*經基*-4-(5-(5-((1*S*,3*R*)-1-*經基*-3-(*經基*甲基)環丁基)戊-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；
- (*R*)-*N*-*經基*-4-(5-(((1*R*,2*R*)-2-(*經基*甲基)-1-甲基環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；
- (*R*)-*N*-*經基*-4-(5-((3-(*經基*甲基)氧雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；
- (*R*)-*N*-*經基*-4-(5-(((1*R*,2*S*)-2-(*經基*甲基)-2-甲基環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；
- (*R*)-4-(5-((3-(2-胺基乙醯胺基)環戊基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-*經基*-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；
- (*R*)-4-(5-(((1*R*,2*R*)-2-((*S*)-1,2-二*經基*乙基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-*經基*-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；
- (*R*)-4-(5-(((1*R*,2*R*)-2-(胺基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-*經基*-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；
- (*R*)-*N*-*經基*-4-(5-((1-(*經基*甲基)環丁基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；
- (*R*)-4-(5-(((1*R*,2*R*)-1-氟-2-(*經基*甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-*經基*-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；
- (*R*)-4-(5-(5-(二甲基胺基)戊-1,3-二炔-1-基)-2*H*-吡啶-2-基)-*N*-*經基*-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(5-(哌啶-4-基丁-1,3-二炔-1-基)-2H-吡啶-2-基)丁醯胺；

-(R)-4-(5-(((1R,2R)-2-氟-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-2H-吡啶-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-N-羥基-4-(5-((1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-4-(5-((4-(1-胺基環丙基)苯基)乙炔基)-2H-吡啶-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-N-羥基-4-(5-(5-(3-羥基氧雜環丁-3-基)戊-1,3-二炔-1-基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-N-羥基-4-(5-((1-(2-羥基乙醯基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2H-吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-4-(5-(6-胺基-6-甲基庚-1,3-二炔-1-基)-2H-吡啶-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-4-(5-((1-甘胺醯基哌啶-4-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2H-吡啶-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-4-(5-((1-甘胺醯基氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2H-吡啶-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-4-(5-((1-(2-胺基-2-甲基丙醯基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-2H-吡啶-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

14. 如請求項1至3中任一項之式I化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥劑。
15. 一種醫藥組合物，其含有如請求項1至13中任一項之式I化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，作為活性成分，及至少一種治療上惰性賦形劑。

16. 如請求項1至3中任一項之式I化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療細菌感染。
17. 如請求項16之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療革蘭氏陰性細菌感染(Gram-negative bacterial infection)。