



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201718484 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：105127566

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 26 日

(51)Int. Cl.：

C07D209/46 (2006.01)

C07D495/04 (2006.01)

A61K31/4035(2006.01)

A61K31/407 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2015/08/28

世界智慧財產權組織

PCT/EP2015/069757

(71)申請人：艾克泰聯製藥有限公司(瑞士) ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (CH)
瑞士

(72)發明人：潘查都 菲利普 PANCHAUD, PHILIPPE (CH)；許密特 克里斯汀 SCHMITT,
CHRISTINE (FR)；蘇伊費 尚－菲利浦 SURIVET, JEAN-PHILIPPE (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 176 頁

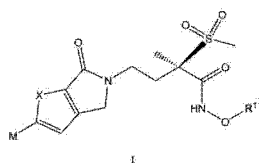
(54)名稱

抗菌環化吡咯啉-2-酮衍生物

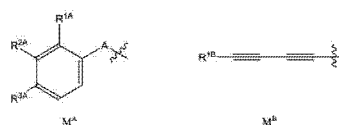
ANTIBACTERIAL ANNULATED PYRROLIDIN-2-ONE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於式 I 抗菌化合物

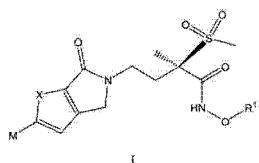


及關於其鹽，其中 X 表示硫或 CH=CH；R¹ 表示 H、PO₃H₂、SO₃H、膦醯氧基甲基或基團-CO-R²，其中 R² 係如申請專利範圍中定義，M 係如下所示之基團 M^A 及 M^B 中之一者

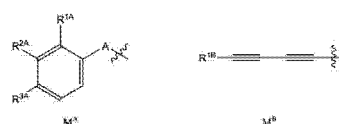


其中 A 表示鍵或 C≡C，且 R^{1A}、R^{2A}、R^{3A} 及 R^{1B} 係如申請專利範圍中定義。

The invention relates to antibacterial compounds of formula I

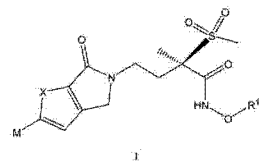


wherein X represents sulphur or CH=CH; R¹ represents H, PO₃H₂, SO₃H, phosphonooxymethyl or the group -CO-R² wherein R² is as defined in the claims M is one of the groups M^A and M^B represented below



wherein A represents a bond or C≡C and R^{1A}, R^{2A}, R^{3A} and R^{1B} are as defined in the claims; and to salts thereof.

特徵化學式：





申請日: 105.8.26

201718484

【發明摘要】

IPC分類:

C07D 209/46 (2006.01)

C07D 495/64 (2006.01)

A61K 3/4035 (2006.01)

A61K 3/407 (2006.01)

A61P 3/60 (2006.01)

【中文發明名稱】

抗菌環化吡咯啉-2-酮衍生物

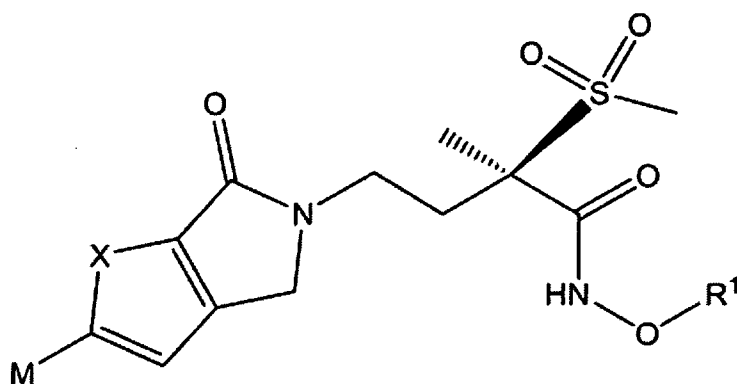
【英文發明名稱】

ANTIBACTERIAL ANNULATED PYRROLIDIN-2-ONE

DERIVATIVES

【中文】

本發明係關於式I抗菌化合物



I

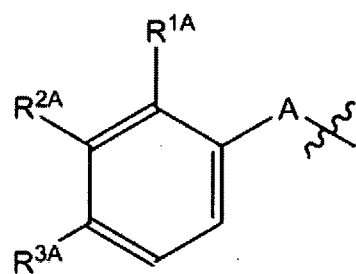
及關於其鹽，

其中

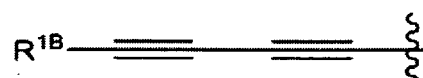
X表示硫或CH=CH；

R¹表示H、PO₃H₂、SO₃H、膦醯氧基甲基或基團-CO-R²，其中R²係如申請專利範圍中定義，

M係如下所示之基團M^A及M^B中之一者



M^A

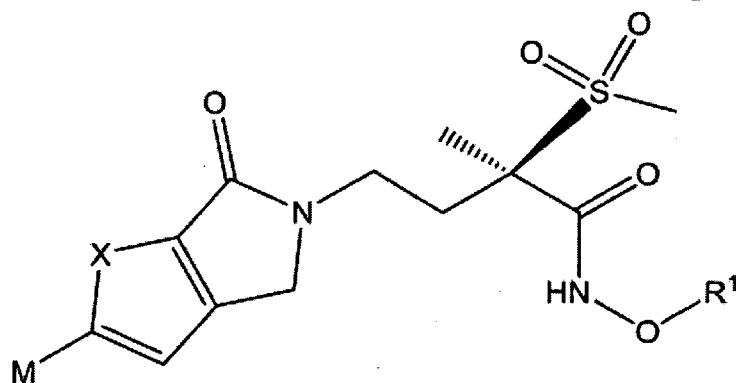


M^B

其中A表示鍵或 $C \equiv C$ ，且 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 及 R^{1B} 係如申請專利範圍中定義。

【英文】

The invention relates to antibacterial compounds of formula I



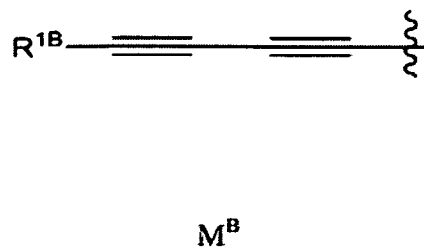
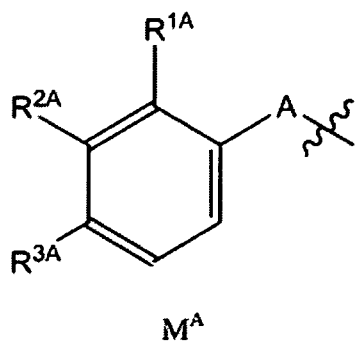
I

wherein

X represents sulphur or $CH=CH$;

R^1 represents H, PO_3H_2 , SO_3H , phosphonoxymethyl or the group $-CO-R^2$ wherein R^2 is as defined in the claims

M is one of the groups M^A and M^B represented below



wherein A represents a bond or $C \equiv C$ and R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} and R^{1B} are as defined in the claims;
and to salts thereof.

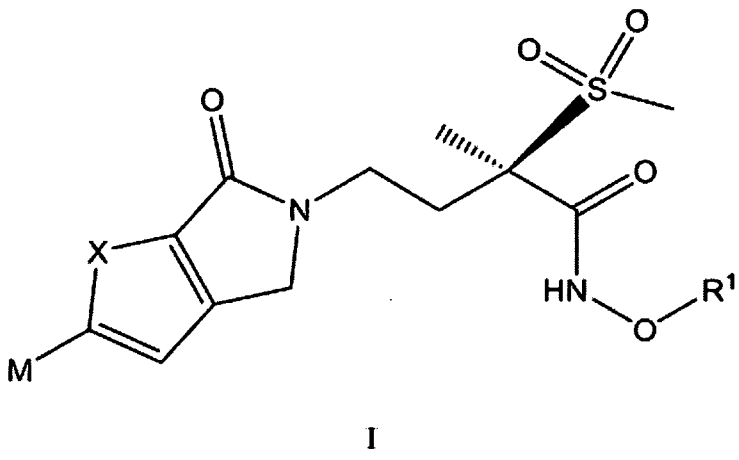
● 【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

● 【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗菌環化吡咯啉-2-酮衍生物

【英文發明名稱】

ANTIBACTERIAL ANNULATED PYRROLIDIN-2-ONE

DERIVATIVES

【技術領域】

【先前技術】

抗生素之廣泛使用已對微生物產生選擇性演化壓力以產生基於基因之耐藥機制。現代醫學及社會經濟行為因為病原微生物產生緩慢生長狀況(例如，於人造關節中)及因為支持長期宿主貯體(例如，於免疫功能不全之病患中)而加劇耐藥發展之問題。

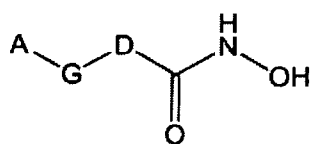
在醫院環境中，漸增數量之主要感染來源之金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、腸球菌屬(*Enterococcus spp.*)、腸桿菌科(*Enterobacteriaceae*) (諸如肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)、鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumannii*)及綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*))之菌株變得多重耐藥性及因此並非不可能難以治療的。特別以革蘭氏陰性有機體的例子而言，由於數十年間無新穎藥劑經得批准且發展管道顯得頗為空洞，其中此情況令人擔憂。

因此，針對解決革蘭氏陰性耐藥菌(特定言之，對第三代頭孢菌素及碳青黴烯類耐藥之肺炎克雷伯菌及多重耐藥性綠膿桿菌及鮑氏不動桿菌)之新穎抗菌化合物存在重要之醫學需求。處理對既定類別抗生素之交叉耐藥之問題之一種方法係抑制新穎目標物。在此態樣中，LpxC(其係脂多醣(革

蘭氏陰性菌之外膜之主要成分)之生物合成中之基本酶)已受到一些關注及關於LpxC抑制劑之數個專利申請案最近已經公開。

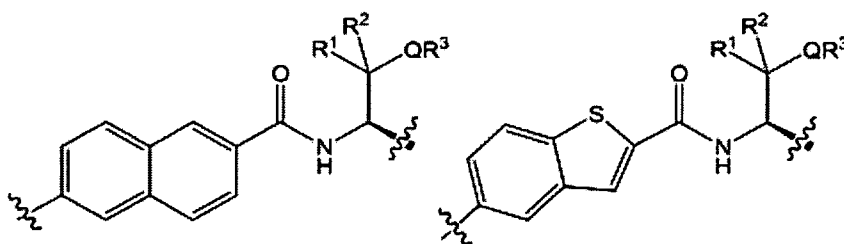
例如，WO 2011/045703、WO 2011/073845、WO 2012/120397、WO 2012/137094、WO 2012/137099、WO 2013/170165 及 WO 2015/066413描述具有結合至單環芳族或雜芳族環系統之N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺側鏈之抗菌化合物。

此外，WO 2013/170165描述式(A0)顯著抗菌化合物



(A0)

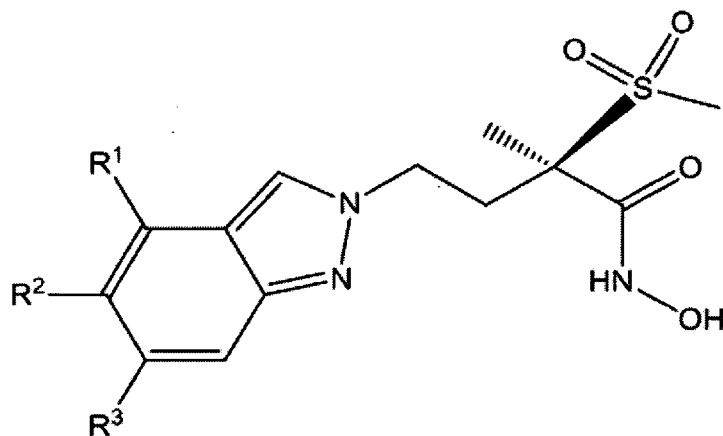
其中A係經取代之烷基，其中至少一個取代基係羥基，或A係經取代之環烷基，其中至少一個取代基係羥基或羥基烷基；G係包含至少一個碳碳雙鍵或碳碳三鍵及/或苯環之基團；及D表示選自以下之基團：



其中Q係O或NR，其中R係H或未經取代之(C₁-C₃)烷基；R¹及R²獨立地選自由H及經取代或未經取代之(C₁-C₃)烷基組成之群，或R¹及R²連同其等附接之碳原子形成未經取代之(C₃-C₄)環烷基或未經取代之4至6員雜環基團；及R³係選自由以下組成之群：氫、經取代或未經取代之(C₁-C₃)烷基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之環烷基烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之芳基烷基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之雜環基烷基、經取代或未經取代之雜芳基及經

取代或未經取代之雜芳基烷基。

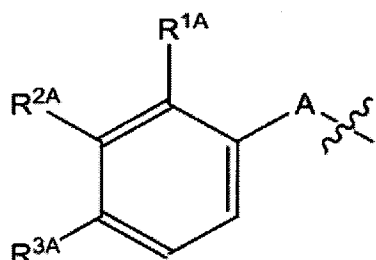
在WO 2015/036964中，吾人已報告具有通式(A1)之抗菌2H-吡啶衍生物



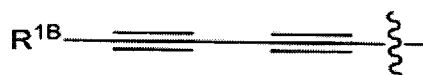
(A1)

其中

R^1 係H或鹵素； R^2 係 (C_3-C_4) 炔氧基或基團M； R^3 係H或鹵素；M係如下所示之基團 M^A 及 M^B 中之一者



M^A

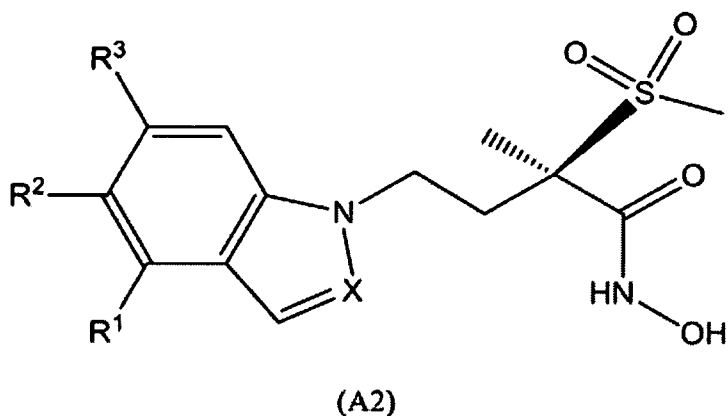


M^B

其中A係鍵、 CH_2CH_2 、 $CH=CH$ 或 $C\equiv C$ ； R^{1A} 表示H或鹵素； R^{2A} 表示H、烷氧基或鹵素； R^{3A} 表示H、烷氧基、羥基烷氧基、硫烷氧基、三氟甲氧基、胺基、二烷基胺基、羥基烷基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反式-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-(羥基烷基)氧雜環丁-3-基、3-胺基氧雜環丁-3-基、3-(二烷基胺基)氧雜環丁-3-基、3-羥基硫雜環丁烷-3-基、嗎啉-4-基烷氧基、嗎啉-4-基烷基、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-羥基硫雜環丁烷-3-基、羥基烷基、胺基烷基、反式-2-羥基甲基-環丙-1-基或4-羥基四氫-2H-嘓喃-4-基。

在WO 2015/091741中，吾人已報告具有通式(A2)之抗菌1H-吡唑衍生物



其中

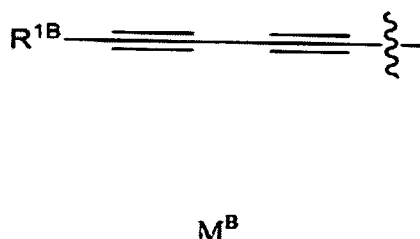
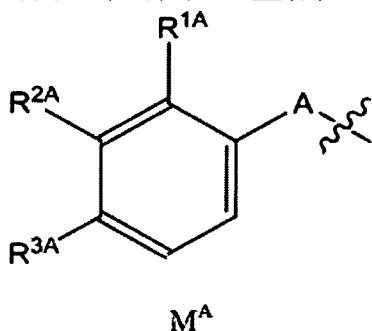
X表示N或CH；

R^1 表示H或鹵素；

R^2 表示(C₃-C₄)炔氧基或基團M；

R^3 表示H或鹵素；

M係如下所示之基團 M^A 及 M^B 中之一者



其中A表示鍵、CH₂CH₂、CH=CH或C≡C；

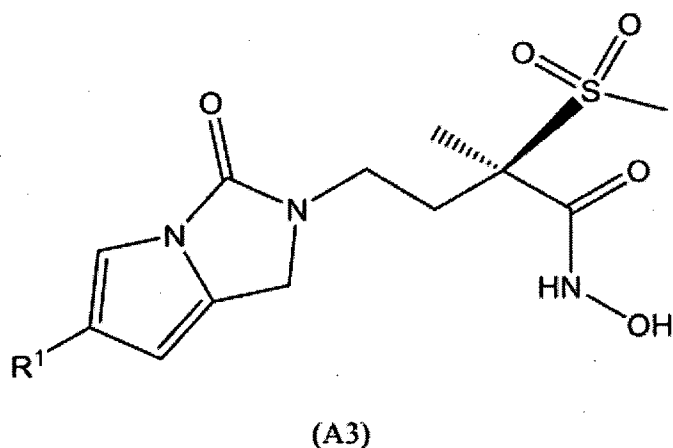
R^{1A} 表示H或鹵素；

R^{2A} 表示H、(C₁-C₃)烷氧基或鹵素；

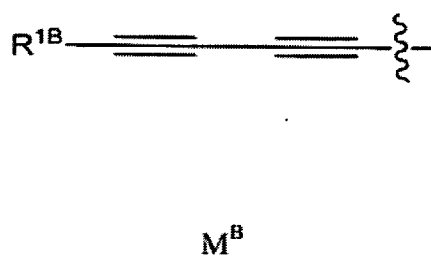
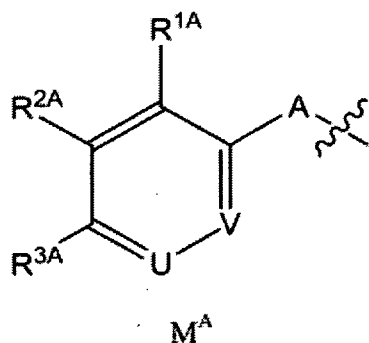
R^{3A} 表示H、 (C_1-C_3) 烷氧基、羥基 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_3) 硫烷氧基、三氟甲氧基、胺基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、2-羥基乙醯胺基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反式-2-羥基甲基-環丙-1-基、1,2-二羥基乙基、3-羥基氧雜環丁-3-基、3-(羥基 (C_1-C_3) 烷基)氧雜環丁-3-基、3-胺基氧雜環丁-3-基、羥基硫雜環丁烷-3-基、嗎啉-4-基 (C_2-C_3) 烷氧基、嗎啉-4-基- (C_1-C_2) 烷基、噁唑-2-基或[1,2,3]三唑-2-基；及

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

在WO 2015/132228中，吾人已報告具有通式(A3)之抗菌1,2-二氫-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-酮衍生物



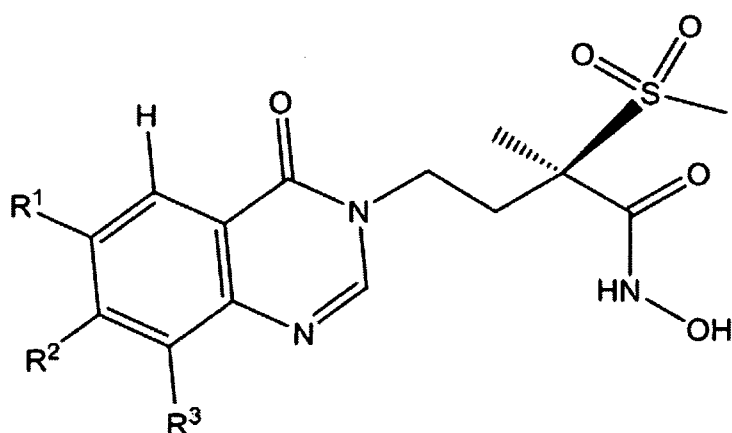
其中 R^1 係基團M；M係如下所示之基團 M^A 及 M^B 中之一者



其中A係鍵、 $CH=CH$ 或 $C \equiv C$ ；U係N或CH；V係N或CH； R^{1A} 係H或

鹵素； R^{2A} 係H、 (C_1-C_3) 烷氧基或鹵素； R^{3A} 係H、 (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、 (C_1-C_3) 硫烷氧基、三氟甲氧基、胺基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、3-羥基-3-甲基丁-1-炔-1-基、2-羥基乙醯胺基、(胺甲醯氧基)甲基、1-羥基甲基-環丙-1-基、1-胺基甲基-環丙-1-基、1-(胺甲醯氧基)甲基-環丙-1-基、1-(嗎啉-4-基)甲基環丙-1-基、反式-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-羥基硫雜環丁烷-3-基、嗎啉-4-基 (C_2-C_3) 烷氧基、[4-N- (C_1-C_3) 烷基哌嗪-1-基] (C_1-C_3) 烷基、嗎啉-4-基- (C_1-C_2) 烷基、[1,2,3]三唑-2-基或3-[羥基 (C_2-C_3) 烷基]-2-側氧基-咪唑啉-1-基；及 R^{1B} 係3-羥基氧雜環丁-3-基、3-羥基硫雜環丁烷-3-基、3-(羥基 (C_1-C_3) 烷基)氧雜環丁-3-基、羥基 (C_1-C_3) 烷基、1,2-二羥基乙基、胺基 (C_1-C_3) 烷基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反式-2-羥基甲基-環丙-1-基、反式-(順式-3,4-二羥基)-環戊-1-基或3-羥基甲基雙環[1,1,1]戊-1-基。

在WO 2015/173329中，吾人已報告具有通式(A4)之抗菌喹啉-4(3H)-酮衍生物

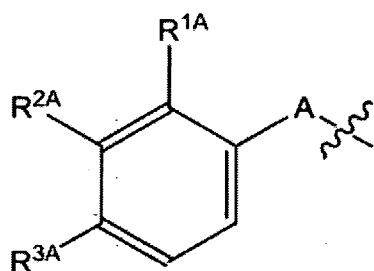


(A4)

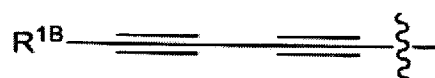
其中 R^1 係H或鹵素； R^2 係基團M； R^3 係H或鹵素；M係如下所示之基

第6頁(發明說明書)

團 M^A 及 M^B 中之一者



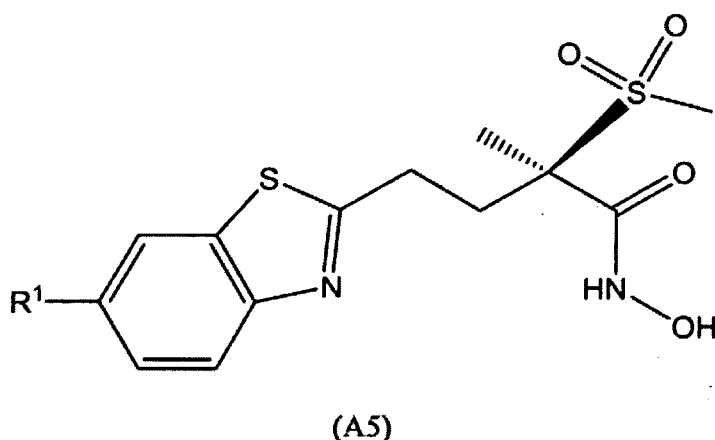
M^A



M^B

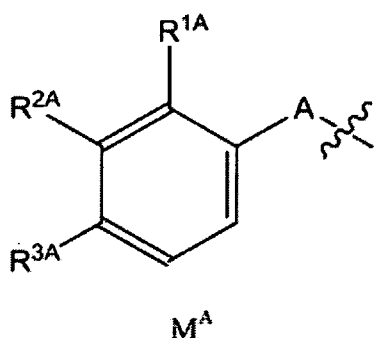
其中 A 表示鍵或 $C \equiv C$ ； R^{1A} 係 H 或鹵素； R^{2A} 係 H 、 (C_1-C_3) 烷氧基或鹵素； R^{3A} 係 H 、 (C_1-C_3) 烷氧基、羥基 (C_2-C_4) 烷氧基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、1,2-二羥基乙基、二 (C_1-C_3) 烷基胺基、1-羥基甲基-環丙-1-基、1-((二甲基甘胺鹽基)氧基)甲基-環丙-1-基、3-羥基氧雜環丁-3-基、嗎啉-4-基- (C_1-C_2) 烷基或嗎啉-4-基 (C_2-C_3) 烷氧基；及 R^{1B} 係羥基 (C_1-C_3) 烷基、胺基 (C_1-C_3) 烷基、1,2-二羥基丙-3-基、1-胺基-環丙-1-基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反式-2-羥基甲基-環丙-1-基，反式-2-胺基甲基-環丙-1-基、反式-2-羥基甲基-1-甲基-環丙-1-基、反式-2-羥基甲基-2-甲基-環丙-1-基、1-(1,2-二羥基乙基)-環丙-1-基、反式-2-(1,2-二羥基乙基)-環丙-1-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-羥基硫雜環丁烷-3-基、反式-(順式-3,4-二羥基)-環戊-1-基、3-(2-胺基乙鹽胺基)環戊基或3-羥基甲基雙環[1,1,1]戊-1-基。

在WO 2016/079688中，吾人已報告具有通式(A5)之抗菌苯并噻唑衍生物



其中

R^1 係基團M，藉此M係如下所示之基團 M^A 及 M^B 中之一者



其中A表示鍵或 $C \equiv C$ ；

R^{1A} 係H或鹵素；

R^{2A} 係H或鹵素；及

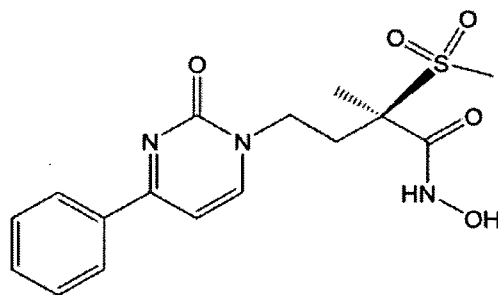
R^{3A} 係H、 (C_1-C_3) 烷氧基、羥基 (C_2-C_4) 烷氧基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、二羥基 (C_2-C_4) 烷基、2-羥基乙醯胺基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反式-2-羥基甲基-環丙-1-基、3-羥基氧雜環丁-3-基、3-(羥基 (C_1-C_3) 烷基)氧雜環丁-3-基、3-胺基氧雜環丁-3-基或1-胺基環丙-1-基；

及其中 R^{1B} 係羥基 (C_1-C_4) 烷基、二羥基 (C_2-C_4) 烷基、胺基 (C_1-C_4) 烷基、二 (C_1-C_4) 烷基胺基 (C_1-C_3) 烷基、1-胺基-環丙-1-基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反式-2-羥基甲基-環丙-1-基、反式-2-胺基甲基-環丙-1-基、反式-2-羥基甲基-1-甲基-環丙-1-基、反式-2-羥基甲基-2-甲基-環丙-1-基、順式-1-

氟-2-(羥基甲基)環丙-1-基、順式-2-氟-2-(羥基甲基)環丙-1-基、2-(1,2-二羥基乙基)-環丙-1-基、1-(羥基甲基)-環丁-1-基、順式-3-(羥基甲基)-1-羥基-環丁-1-基、3-羥基氧雜環丁-3-基、3-羥基氧雜環丁-3-基-(C₁-C₃)烷基、3-胺基氧雜環丁-3-基、3-羥基甲基-氧雜環丁-3-基、反式-(順式-3,4-二羥基)-環戊-1-基、3-羥基甲基雙環[1,1,1]戊-1-基、4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基、(3R,6S)-3-胺基四氫-2H-哌喃-6-基、哌啶-4-基、1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基、3-羥基硫雜環丁烷-3-基、1-(2-羥基乙醯基)氮雜環丁-3-基或1-甘胺醯基氮雜環丁-3-基；

及其鹽。

另外，於Montgomery等人，J. Med. Chem. (2012), 55(4), 1662-1670 中，揭示又其他LpxC抑制劑，尤其式(A6)化合物



(A6)

【發明內容】

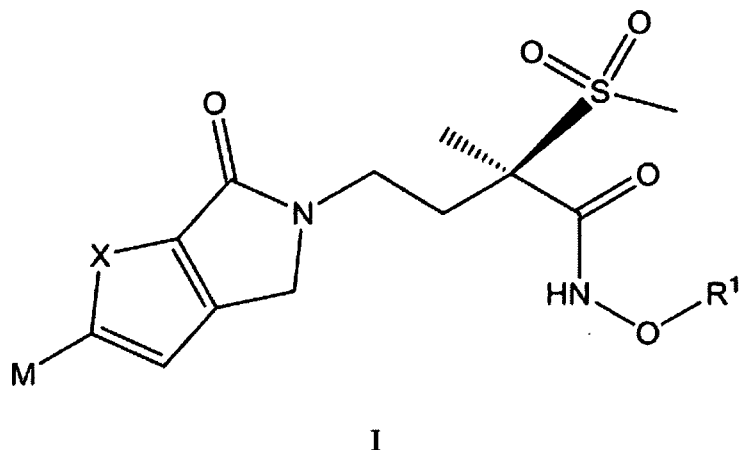
【實施方式】

本發明涉及抗菌環化吡咯啉-2-酮衍生物、含有其等之醫藥組合物及此等化合物於製造用於治療細菌感染之藥劑中之用途。此等化合物係有效對抗各種人類及獸醫病原體(尤其革蘭氏陰性好氧菌及厭氧菌)之有用之抗微生物劑。本發明之化合物可視需要(依次或同時)與一或更多種有效對抗細菌感染之治療劑組合使用。

本發明提供新穎抗菌環化吡咯啉-2-酮衍生物，即本文描述之式I化合物。

其後提供本發明之各種實施例：

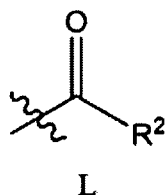
1) 本發明係關於式I化合物



其中

X表示硫或CH=CH；

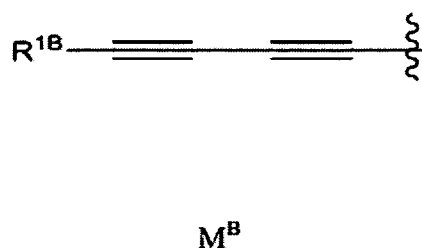
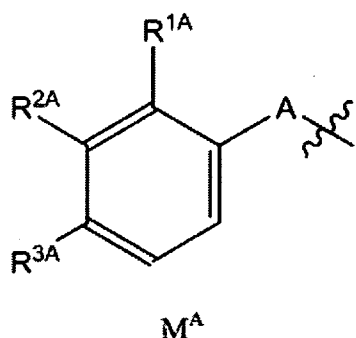
R¹表示H、PO₃H₂、SO₃H、膦醯氧基甲基或如下所示之基團L



其中

R²表示(C₁-C₄)烷基胺基(C₁-C₄)烷基、二(C₁-C₄)烷基胺基(C₁-C₄)烷基、膦醯氧基(C₁-C₄)烷基、膦醯氧基甲氧基、2-(膦醯氧基-(C₁-C₄)烷基)-苯基、[2-(膦醯氧基-(C₁-C₄)烷基)-苯基]-(C₁-C₄)烷基或(2-(膦醯氧基)-苯基)-(C₁-C₄)烷基(尤其2-(2-(膦醯氧基)-苯基)-乙基)；

M係如下所示之基團M^A及M^B中之一者



其中A表示鍵或 $C \equiv C$ ；

R^{1A} 表示H或鹵素(若係鹵素，則尤其氟)；

R^{2A} 表示H或鹵素；

R^{3A} 表示H、 (C_1-C_3) 烷氧基(尤其甲氧基)、羥基 (C_2-C_4) 烷氧基、羥基 (C_1-C_4) 烷基(尤其1-羥基-2-甲基丙-2-基)、1,2-二羥基乙基、(3-氟氮雜環丁-1-基)甲基、3-氟-1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁-3-基、3-氟-1-甲基-氮雜環丁-3-基、(4-羥基-3-氟哌啶-1-基)甲基、(4-羥基-3,3-二氟哌啶-1-基)甲基、(3-羥基氮雜環丁-1-基)甲基、3-(ω -羥基 (C_2-C_4) 烷基)-氮雜環丁-1-基、1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁-3-基、1-(氧雜環丁-3-基甲基)氮雜環丁-3-基或(4-羥基哌啶-1-基)甲基；

R^{1B} 表示胺基 (C_1-C_3) 烷基、1-胺基-環丙-1-基、反式-2-(2-二甲基胺基乙醯氧基甲基)-環丙-1-基、1-(2-二甲基胺基乙醯氧基甲基)-環丙-1-基、1-(3-羥基氮雜環丁烷)-1-羰氧基甲基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反式-2-羥基甲基-環丙-1-基、1-氟-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-氟-2-羥基甲基-環丙-1-基、1-{[(2-(磷醯氧基- (C_1-C_4) 烷基)-苯基)- (C_1-C_4) 烷基]羰氧基甲基}環丙-1-基、1-{[2-(磷醯氧基- (C_1-C_4) 烷基)-苯基]羰氧基甲基}環丙-1-基、1-{[(2-磷醯氧基-苯基)- (C_1-C_4) 烷基]羰氧基甲基}環丙-1-基、反式-2-{[(2-(磷醯氧基- (C_1-C_4) 烷基)-苯基)- (C_1-C_4) 烷基]羰氧基甲基}環丙-1-基、反式-2-{[2-(磷醯氧基- (C_1-C_4) 烷基)-苯基]羰氧基甲基}環丙-1-基、反式-2-{[(2-

膦醯氧基-苯基)-(C₁-C₄)烷基]羰氧基甲基}環丙-1-基、2-氟-2-{[(2-(膦醯氧基-(C₁-C₄)烷基)-苯基)-(C₁-C₄)烷基]羰氧基甲基}環丙-1-基、2-氟-2-{[(2-(膦醯氧基-(C₁-C₄)烷基)-苯基]羰氧基甲基}環丙-1-基、2-氟-2-{[(2-(膦醯氧基-苯基)-(C₁-C₄)烷基]羰氧基甲基}環丙-1-基、2-氟-2-(膦醯氧基甲基)-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-1-基、1-(2-羥基乙醯基)-氮雜環丁-3-基、反式-(順式-3,4-二羥基)-環戊-1-基、2-(1,2-二羥基乙基)環丙-1-基、1-(二甲基胺基)環丙-1-基、2-(嗎啉基甲基)環丙-1-基、2-((3-氟氮雜環丁-1-基)甲基)環丙基、N-(C₁-C₄)烷基-氮雜環丁-3-基(尤其N-甲基氮雜環丁-3-基)、N-(C₃-C₆)環烷基-氮雜環丁-3-基、3-氟-1-甲基-氮雜環丁-3-基、1-(甲基胺基)環丙-1-基、N-(ω-羥基(C₂-C₄)烷基)-氮雜環丁-3-基(尤其N-(2-羥基乙基)氮雜環丁-3-基)、2-(羥基甲基)-1-甲基氮雜環丁-3-基、N-(2-羥基-2-甲基丙基)氮雜環丁-3-基、N-(ω-鹵代(C₂-C₄)烷基)-氮雜環丁-3-基、1-(3-羥基丙氧基羰基)-氮雜環丁-3-基、2-(氟甲基)-1-甲基氮雜環丁-3-基、N-(3-羥基環丁基)氮雜環丁-3-基、N-(氧雜環丁-3-基甲基)氮雜環丁-3-基、N-(3-羥基氧雜環丁-3-基甲基)氮雜環丁-3-基、N-(四氫呋喃-3-基)氮雜環丁-3-基、N-(四氫-2H-吡喃-4-基)氮雜環丁-3-基、反式-2-羥基甲基-1-甲基氮雜環丁-4-基、(5-羥基甲基)-1-甲基吡咯啉-3-基、4-氟-1-甲基吡啶-4-基或1-(氧雜環丁-3-基)-氮雜環丁-3-基；

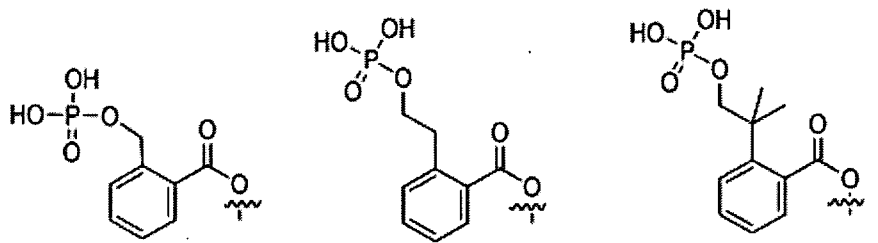
及本發明係關於此等式I化合物之鹽(特定言之，醫藥上可接受之鹽)。

應瞭解其中R¹不為H之片段-CO-NH-O-R¹中之基團-O-R¹表示-CO-NH-OH基團之前藥。應進一步瞭解R^{1B}子群2-二甲基胺基乙醯氧基、膦醯氧基、[(2-(膦醯氧基-(C₁-C₄)烷基)-苯基)-(C₁-C₄)烷基]羰氧基、[2-(膦醯氧基-(C₁-C₄)烷基)-苯基]羰氧基及[(2-膦醯氧基-苯基)-(C₁-C₄)烷基]羰

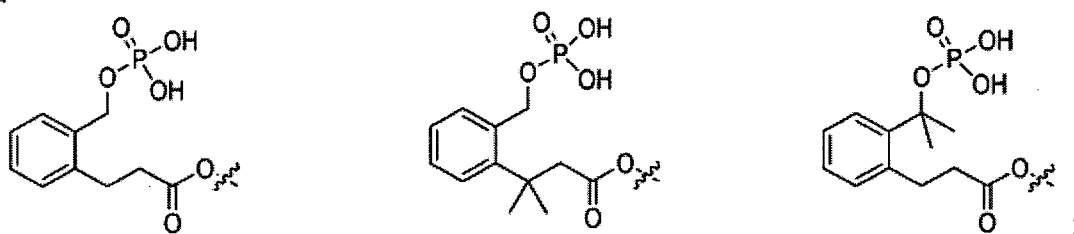
氧基表示相應羧基之前藥。

特定言之，

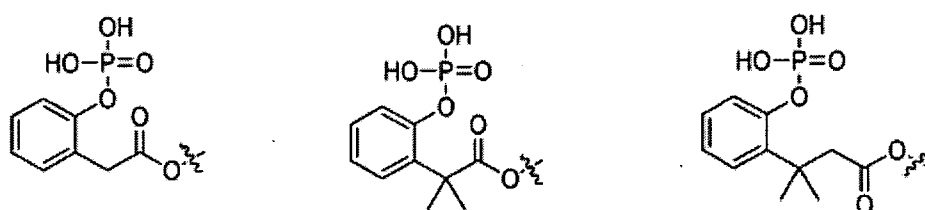
- 前藥基團[2-(膦酯氧基-(C₁-C₄)烷基)-苯基]羧基尤其係指：



- 前藥基團[(2-(膦酯氧基-(C₁-C₄)烷基)-苯基)-(C₁-C₄)烷基]羧基尤其係指：



- 前藥基團[(2-膦酯氧基-苯基)-(C₁-C₄)烷基]羧基尤其係指：



除非另外明確闡述之定義提供更廣義或更狹義之定義，否則下列段落針對根據本發明之化合物提供各種化學部分之定義及意欲一致地應用至整個說明書及申請專利範圍中：

❖ 單獨或組合使用之術語「烷基」或「烷基基團」係指含有一至四個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基。術語「(C_x-C_y)烷基」(x及y各係整數)係指含有x至y個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基。例如，(C₁-C₄)烷基含有一至四個碳原子。

❖ 單獨或組合使用之術語「環烷基」係指含有三至六個碳原子之飽和

環烴基。術語「 (C_x-C_y) 環烷基」(x 及 y 各係整數)係指含有 x 至 y 個碳原子之如定義之環烷基。 (C_3-C_6) 環烷基因此包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

❖單獨或組合使用之術語「**烴基烷基**」係指如之前定義之烷基，其中一個氫原子已經烴基置換。術語「**烴基 (C_x-C_y) 烷基**」(x 及 y 各係整數)係指如定義含有 x 至 y 個碳原子之烴基烷基。例如，烴基 (C_1-C_4) 烷基係含有一至四個碳原子之如之前定義之烴基烷基。單獨或組合使用之術語「 **ω -烴基 (C_2-C_4) 烷基**」係指含有二至四個碳原子之直鏈飽和烴基，即乙基、正丙基及正丁基，其中末端碳原子之一個氫原子已經烴基置換。 ω -烴基 (C_2-C_4) 烷基因此包括2-烴基-乙基、3-烴基-丙基及4-烴基-丁基。

❖單獨或組合使用之術語「**鹵代烷基**」係指含有一至四個碳原子之如之前定義之烷基，其中一或更多個(及可能所有)氫原子已經鹵素原子置換。術語「 **(C_x-C_y) 鹵代烷基**」(x 及 y 各係整數)係指含有 x 至 y 個碳原子之如之前定義之鹵代烷基。在子實施例中，單獨或組合使用之「 **ω -(C_2-C_4)鹵代烷基**」係指具有二或四個碳原子之烷基，其中一、二或三個末端氫原子已經鹵素原子置換。 ω -(C_2-C_4)鹵代烷基之代表性實例包括(尤其) ω -(C_2)氟烷基2-氟乙基、2,2-二氟乙基及2,2,2-三氟乙基。如用於取代基 R^{1B} 之定義中之較佳 ω -(C_2)氟烷基係2-氟乙基及三氟乙基，尤其2-氟乙基。

❖單獨或組合使用之術語「**胺基烷基**」係指如之前定義之烷基，其中一個氫原子已經胺基置換。術語「**胺基 (C_x-C_y) 烷基**」(x 及 y 各係整數)係指含有 x 至 y 個碳原子之如定義之胺基烷基。例如，胺基 (C_1-C_3) 烷基係含有一至三個碳原子之如之前定義之胺基烷基。

❖單獨或組合使用之「**烷基胺基烷基**」係指如之前定義之胺基烷基，

其中胺基之一個氫原子已經烷基置換，其中該烷基係如之前定義。術語「 $(C_{x'}-C_{y'})$ 烷基胺基 (C_x-C_y) 烷基」(x' 、 x 、 y' 及 y 各係整數)係指含有 x' 至 y' 及 x 至 y 個碳原子之如定義之烷基胺基烷基。例如， (C_1-C_4) 烷基胺基 (C_1-C_4) 烷基係如之前定義之烷基胺基烷基，其中兩個烷基彼此獨立地含有一至四個碳原子。

❖單獨或組合使用之術語「二烷基胺基烷基」係指如之前定義之胺基烷基，其中胺基之兩個氫原子已獨立地經烷基置換，其中該烷基係如之前定義。術語「二 $(C_{x'}-C_{y'})$ 烷基胺基 (C_x-C_y) 烷基」(x' 、 x 、 y' 及 y 各係整數)係指含有 x' 至 y' 及 x 至 y 個碳原子之如定義之二烷基胺基烷基，其中兩個 $(C_{x'}-C_{y'})$ 烷基可相同或不同。例如，二 (C_1-C_4) 烷基胺基 (C_1-C_4) 烷基係如之前定義之二烷基胺基烷基，其中三個烷基彼此獨立地含有一至四個碳原子。

❖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支鏈烷氧基。術語「 (C_x-C_y) 烷氧基」(x 及 y 各係整數)係指含有 x 至 y 個碳原子之如之前定義之烷氧基。例如， (C_1-C_3) 烷氧基含有一至三個碳原子。

❖單獨或組合使用之術語「羥基烷氧基」係指含有二至四個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基，其中該等碳原子中之一者攜載羥基。術語「羥基 (C_x-C_y) 烷氧基」(x 及 y 各係整數)係指含有 x 至 y 個碳原子之如之前定義之羥基烷氧基。例如，羥基 (C_2-C_4) 烷氧基含有二至四個碳原子。

❖術語「鹵素」係指氟、氯、溴或碘，及較佳係指氟或氯，及最佳係指氟。

❖當用於此內文中時，術語「對喹啉酮耐藥」係指如下之菌株：賽普沙辛(ciprofloxacin)對抗該菌株之最小抑制濃度(該最小抑制濃度係用描述於「Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria

that Grow Aerobically」，認可標準，第7版，臨床及實驗室標準研究所 (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, USA (2006)中之標準方法量測)為 16 mg/L或更高。

❖ 當用於此內文中時，術語「對碳青黴烯類耐藥」係指如下之菌株：亞胺培南(imipenem)對抗該菌株之最小抑制濃度(該最小抑制濃度係用描述於「Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically」，認可標準，第7版，臨床及實驗室標準研究所 (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, USA (2006)中之標準方法量測)為 16 mg/L或更高。

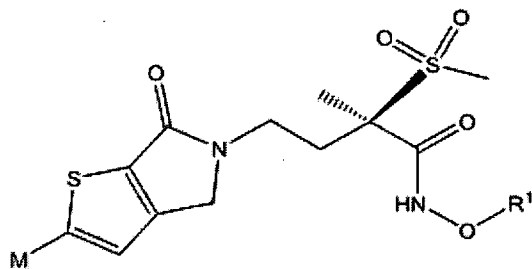
❖ 當用於此內文中時，術語「多重耐藥性」係指如下之菌株：選自三種不同抗生素類別之至少三種抗生素化合物對抗該菌株之最小抑制濃度(MIC)超過其等各自臨床指標(clinical breakpoint)，藉此該等三種不同抗生素類別係尤其選自青黴素、青黴素與 β -內醯胺酶抑制劑之組合、頭孢菌素、碳青黴烯類、單醯胺菌素、氟-喹啉酮、胺基糖苷、磷酸、四環素類及多黏菌素。臨床指標係根據由臨床及實驗室標準研究所(Clinical and Laboratory Standards Institute) (Wayne, PA, USA)公開之最新可獲得之列表定義。因此，臨床指標係在給定時間下，認為細菌易受相應抗生素或抗生素組合進行之治療之影響或對該治療具有抗性之MIC水平。

適當地及適宜地，上文及下文對本發明之式I化合物之任何參考應瞭解為亦係指此式I化合物之鹽，尤其係此式I化合物之醫藥上可接受之鹽。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指保留標的化合物之所需生物活性且顯示最小非所需毒理學效應之鹽。此等鹽取決於標的化合物中之鹼性及/或酸性基團之存在而包括無機或有機酸及/或鹼加成鹽。就參考而言，參見例如

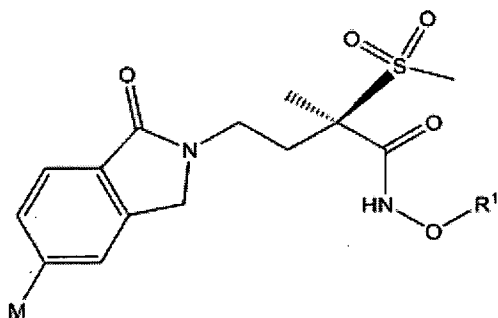
「Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.」，P. Heinrich Stahl、Camille G. Wermuth (編)，Wiley-VCH (2008) 及「Pharmaceutical Salts and Co-crystals」，Johan Wouters及Luc Quéré (編)，RSC Publishing (2012)。

在內文中，應瞭解式I化合物(其中X表示硫)具有下文指示之式：

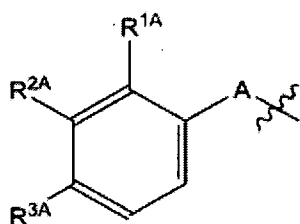


，及式I化合物(其中X表示CH=CH)

具有下文指示之式：



在此內文中，由波浪線中斷之鍵顯示畫至該分子剩餘部分之基團之附接點。例如，如下文繪示之基團



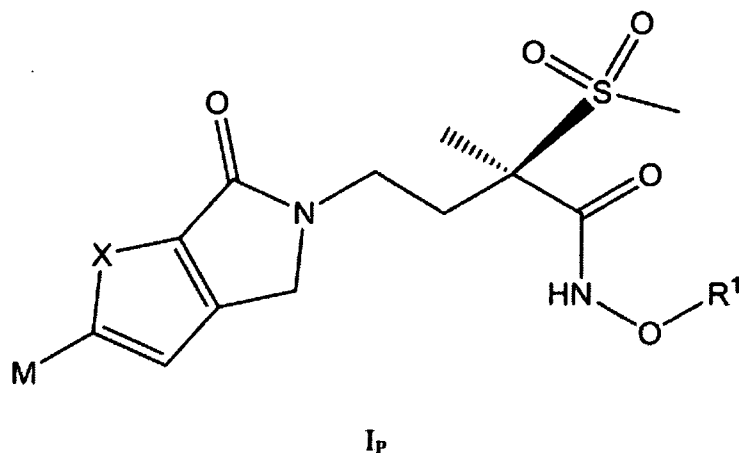
其中A表示鍵， R^{1A} 及 R^{2A} 兩者均表示H及 R^{3A} 表示1,2-二羥基乙基係4-(1,2-二羥基乙基)-苯基。

另外，如本文使用之術語「室溫」係指25℃之溫度。

除非關於溫度使用，否則放於數值「X」前之術語「約」在本申請案第17頁(發明說明書)

中係指自X減X之10%延伸至X加X之10%之區間，及較佳係指自X減X之5%延伸至X加X之5%之區間。在溫度之特定情況下，放置於「Y」前之術語「約」在本申請案中係指自溫度Y減10°C延伸至Y加10°C之區間，及較佳係指自Y減5°C延伸至Y加5°C之區間。

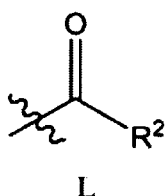
2)本發明尤其係關於根據實施例1)之式I化合物，其等亦係式I_p化合物



其中

X表示硫或CH=CH；

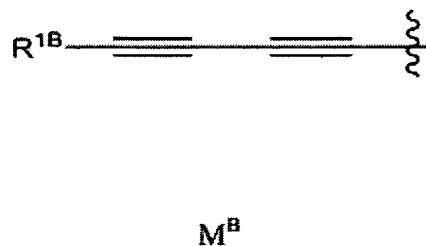
R¹表示H、PO₃H₂、SO₃H、磷醯氧基甲基或如下所示之基團L



其中

R²表示(C₁-C₄)烷基胺基(C₁-C₄)烷基、二(C₁-C₄)烷基胺基(C₁-C₄)烷基、磷醯氧基(C₁-C₄)烷基、磷醯氧基甲氧基、2-(磷醯氧基-(C₁-C₄)烷基)-苯基、[2-(磷醯氧基-(C₁-C₄)烷基)-苯基]-(C₁-C₄)烷基或(2-(磷醯氧基)-苯基)-(C₁-C₄)烷基(尤其2-(2-(磷醯氧基)-苯基)-乙基)；

M係如下所示之基團M^A及M^B中之一者



R^{1A} 表示H或鹵素(若係鹵素，則尤其氟)；

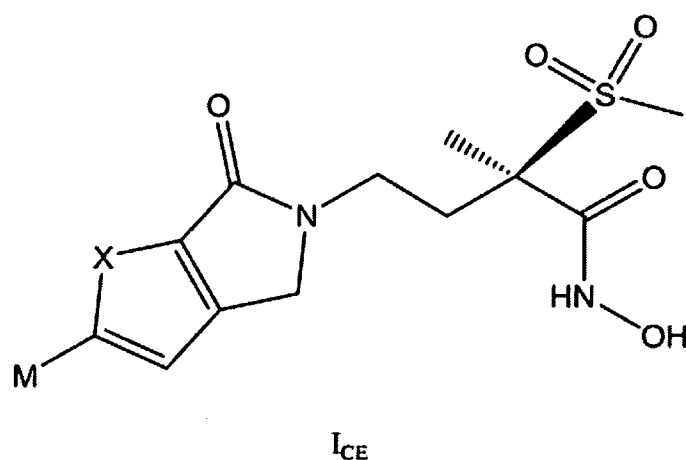
R^{3A}表示(C₁-C₃)烷氧基(尤其甲氧基)、羟基(C₂-C₄)烷氧基、羟基(C₂-C₄)烷基(尤其1-羟基-2-甲基丙-2-基)、1,2-二羟基乙基、(3-氟氮杂环丁基)甲基、3-氟-1-(氧杂环丁-3-基)氮杂环丁-3-基、3-氟-1-甲基-氮杂环丁-3-基、(4-羟基-3-氟哌啶-1-基)甲基、(4-羟基-3,3-二氟哌啶-1-基)甲基、(4-羟基-3-氟哌啶-1-基)甲基、3-(ω-羟基(C₂-C₄)烷基)-氮杂环丁-1-基或(4-羟基-3-氟哌啶-1-基)甲基；

第 19 頁(發明說明書)

基-(C₁-C₄)烷基)-苯基)-(C₁-C₄)烷基]羰氧基甲基}環丙-1-基、2-氟-2-{[2-(膦醯氧基-(C₁-C₄)烷基)-苯基]羰氧基甲基}環丙-1-基、2-氟-2-{[(2-膦醯氧基-苯基)-(C₁-C₄)烷基]羰氧基甲基}環丙-1-基、2-氟-2-(膦醯氧基甲基)-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-1-基、1-(2-羥基乙醯基)-氮雜環丁-3-基、反式-(順式-3,4-二羥基)-環戊-1-基、2-(1,2-二羥基乙基)環丙-1-基、1-(二甲基胺基)環丙-1-基、2-(嗎啉基甲基)環丙-1-基、N-(C₁-C₄)烷基-氮雜環丁-3-基(尤其N-甲基氮雜環丁-3-基)、N-(C₃-C₆)環烷基-氮雜環丁-3-基、3-氟-1-甲基-氮雜環丁-3-基、1-(甲基胺基)環丙-1-基、N-(ω-羥基(C₂-C₄)烷基)-氮雜環丁-3-基(尤其N-(2-羥基乙基)氮雜環丁-3-基)、4-氟-1-甲基哌啶-4-基或1-(氧雜環丁-3-基)-氮雜環丁-3-基；

及本發明係關於此等式I_p化合物之鹽(特定言之，醫藥上可接受之鹽)。

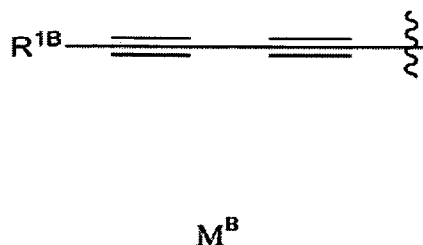
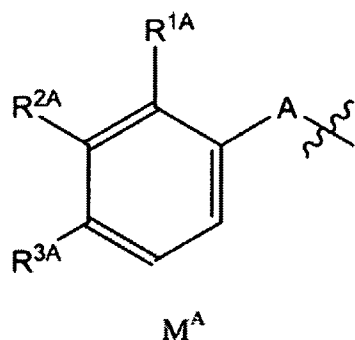
3)本發明(特定言之)係關於根據實施例1)之式I化合物，其等亦係式I_{CE}化合物



其中

X表示硫或CH=CH；

M係如下所示之基團M^A及M^B中之一者



其中A表示鍵或 $C \equiv C$ ；

R^{1A} 表示H或鹵素(若係鹵素，則尤其氟)；

R^{2A} 表示H；

R^{3A} 表示H、 (C_1-C_3) 烷氧基(尤其甲氧基)、羥基 (C_1-C_4) 烷基(尤其1-羥基-2-甲基丙-2-基)、(3-氟氮雜環丁-1-基)甲基、1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁-3-基或1-(氧雜環丁-3-基甲基)氮雜環丁-3-基；

R^{1B} 表示1-胺基-環丙-1-基、反式-2-(2-二甲基胺基乙醯氧基甲基)-環丙-1-基、1-(3-羥基氮雜環丁烷)-1-羰氧基甲基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反式-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-氟-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-氟-2-(膦醯氧基甲基)-環丙-1-基、反式-(順式-3,4-二羥基)-環戊-1-基、2-(1,2-二羥基乙基)環丙-1-基、反式-(順式-3,4-二羥基)-環戊-1-基、2-(1,2-二羥基乙基)環丙-1-基、2-((3-氟氮雜環丁-1-基)甲基)環丙基、N- (C_1-C_4) 烷基-氮雜環丁-3-基(尤其N-甲基氮雜環丁-3-基)、1-(甲基胺基)環丙-1-基、N-(ω -羥基 (C_2-C_4) 烷基)-氮雜環丁-3-基(尤其N-(2-羥基乙基)氮雜環丁-3-基)、2-(羥基甲基)-1-甲基氮雜環丁-3-基、N-(2-羥基-2-甲基丙基)氮雜環丁-3-基、N-(ω -鹵代 (C_2-C_4) 烷基)-氮雜環丁-3-基、1-(3-羥基丙氧基羰基)-氮雜環丁-3-基、2-(氟甲基)-1-甲基氮雜環丁-3-基、N-(3-羥基環丁基)氮雜環丁-3-基、N-(氧雜環丁-3-基甲基)氮雜環丁-3-基、N-(3-羥基氧雜環丁-3-基甲基)氮雜環丁-3-基、N-(四氫呋喃-3-基)氮雜環丁-3-基、N-(四氫-2H-吡喃-4-基)氮雜環丁-3-基、反式-2-羥基甲基-1-甲基氮雜環丁-4-基、(5-羥基甲

基)-1-甲基吡咯啉-3-基或1-(氧雜環丁-3-基)-氮雜環丁-3-基；

及本發明係關於此等式I_{CE}化合物之鹽(特定言之，醫藥上可接受之鹽)。

4)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至3)中之一者之式I化合物，其中X表示硫。

5)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至3)中之一者之式I化合物，其中X表示CH=CH。

6)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)、2)、4)及5)中之任何一者之式I化合物，其中R¹表示H。

7)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至6)中之任何一者之式I化合物，其中M表示基團M^A。

8)本發明之另一實施例係關於根據實施例7)之式I化合物，其中A表示鍵。

9)本發明之另一實施例係關於根據實施例7)之式I化合物，其中A表示C≡C。

10) 本發明之另一實施例係關於根據實施例7)至9)中任何一者之式I化合物，其中R^{1A}表示H。

11) 本發明之另一實施例係關於根據實施例7)至9)中任一項之式I化合物，其中R^{1A}表示鹵素。

12) 本發明之另一實施例係關於根據實施例11)之式I化合物，其中R^{1A}表示氟。

13) 本發明之另一實施例係關於根據實施例7)至12)中任何一者之式I化合物，其中R^{2A}表示H。

14) 本發明之另一實施例係關於根據實施例7)至13)中任何一者之式I化合物，其中 R^{3A} 表示 (C_1-C_3) 烷氧基(尤其甲氧基)、1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁-3-基、1-(氧雜環丁-3-基甲基)氮雜環丁-3-基或(3-氟氮雜環丁-1-基)甲基(及特定言之，其中 R^{3A} 表示 (C_1-C_3) 烷氧基(尤其甲氧基)或(3-氟氮雜環丁-1-基)甲基)。

15) 本發明之另一實施例係關於根據實施例7)至13)中任何一者之式I化合物，其中 R^{3A} 表示羥基 (C_1-C_4) 烷基(尤其1-羥基-2-甲基丙-2-基)。

16) 本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至6)中任何一者之式I化合物，其中M表示基團 M^B 。

17) 本發明之另一實施例係關於根據實施例16)之式I化合物，其中 R^{1B} 表示1-胺基-環丙-1-基、反式-2-(2-二甲基胺基乙醯氧基甲基)-環丙-1-基、順式-2-氟-2-羥基甲基-環丙-1-基、順式-2-氟-2-(膦醯氧基甲基)-環丙-1-基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反式-2-羥基甲基-環丙-1-基或 $N-(C_1-C_4)$ 烷基-氮雜環丁-3-基(尤其N-甲基氮雜環丁-3-基)。

18) 本發明之另一實施例係關於根據實施例16)之式I化合物，其中 R^{1B} 表示反式-(順式-3,4-二羥基)-環戊-1-基、1-(3-羥基氮雜環丁烷)-1-羰氧基甲基、 $N-(\omega$ -羥基 (C_2-C_4) 烷基)-氮雜環丁-3-基(尤其N-(2-羥基乙基)氮雜環丁-3-基)或1-(甲基胺基)環丙-1-基。

19) 本發明之又一實施例係關於根據實施例16)之式I化合物，其中 R^{1B} 表示2-(羥基甲基)-1-甲基氮雜環丁-3-基、 N -(2-羥基-2-甲基丙基)氮雜環丁-3-基、 $N-(\omega$ -鹵代 (C_2-C_4) 烷基)-氮雜環丁-3-基、1-(3-羥基丙氧基羰基)-氮雜環丁-3-基、 N -(3-羥基環丁基)氮雜環丁-3-基或 N -(四氫-2H-嘓喃-4-基)氮雜環丁-3-基。

20) 較佳地，根據實施例19)之式I化合物將係使得 R^{1B} 表示N-(ω -鹵代(C_2 - C_4)烷基)-氮雜環丁-3-基、N-(3-羥基環丁基)氮雜環丁-3-基或N-(四氫-2H-哌喃-4-基)氮雜環丁-3-基(及特定言之，使得 R^{1B} 表示N-(2-氟乙基)-氮雜環丁-3-基、N-(3-羥基環丁基)氮雜環丁-3-基或N-(四氫-2H-哌喃-4-基)氮雜環丁-3-基)。

21) 本發明之另一實施例係關於根據實施例1)或2)之式I化合物，其中：

X表示硫或 $CH=CH$ ；

R^1 表示H；

M表示 M^A 或 M^B ，

其中A表示鍵或 $C \equiv C$ ，

R^{1A} 表示H或鹵素(若係鹵素，則尤其氟)，

R^{2A} 表示H，及

R^{3A} 表示(C_1 - C_3)烷氧基(尤其甲氧基)、(3-氟氮雜環丁-1-基)甲基或羥基(C_1 - C_4)烷基(尤其1-羥基-2-甲基丙-2-基)；

及其中 R^{1B} 表示1-胺基-環丙-1-基、反式-(順式-3,4-二羥基)-環戊-1-基、反式-2-(2-二甲基胺基乙醯氧基甲基)-環丙-1-基、順式-2-氟-2-羥基甲基-環丙-1-基、順式-2-氟-2-(膦醯氧基甲基)-環丙-1-基、1-(3-羥基氮雜環丁烷)-1-羰氧基甲基、N-(ω -羥基(C_2 - C_4)烷基)-氮雜環丁-3-基(尤其N-(2-羥基乙基)氮雜環丁-3-基)、1-羥基甲基-環丙-1-基、反式-2-羥基甲基-環丙-1-基、1-(甲基胺基)環丙-1-基、N-(C_1 - C_4)烷基-氮雜環丁-3-基(尤其N-甲基氮雜環丁-3-基)或1-(氧雜環丁-3-基)-氮雜環丁-3-基。

22) 本發明之另一實施例係關於根據實施例1)或2)之式I化合物，其

中：

X表示CH=CH；

R¹表示H；

M表示基團M^B，

其中R^{1B}表示1-胺基-環丙-1-基或1-羥基甲基-環丙-1-基。

23) 本發明之另一實施例係關於根據實施例1)或2)之式I化合物，其中：

X表示硫；

R¹表示H；及

M表示基團M^A或M^B，

其中A表示鍵或C≡C，

R^{1A}表示H或氟，

R^{2A}表示H，

R^{3A}表示(C₁-C₃)烷氧基(尤其甲氧基)或(3-氟氮雜環丁-1-基)甲基，及

R^{1B}表示1-胺基-環丙-1-基、反式-2-(2-二甲基胺基乙醯氧基甲基)-環丙-1-基、反式-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-氟-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-氟-2-(膦醯氧基甲基)-環丙-1-基、2-(1,2-二羥基乙基)環丙-1-基、N-(C₁-C₄)烷基-氮雜環丁-3-基(尤其N-甲基氮雜環丁-3-基)、N-(ω-鹵代(C₂-C₄)烷基)-氮雜環丁-3-基、2-(氟甲基)-1-甲基氮雜環丁-3-基、N-(3-羥基環丁基)氮雜環丁-3-基、N-(四氫呋喃-3-基)氮雜環丁-3-基或N-(四氫-2H-吡喃-4-基)氮雜環丁-3-基。

24) 本發明之一子實施例係關於根據實施例23)之式I化合物，其中：

X表示硫；

R^1 表示 H；及

M 表示基團 M^A ，

其中 A 表示鍵或 $C \equiv C$ ，

R^{1A} 表示 H 或氟，

R^{2A} 表示 H，及

R^{3A} 表示 (C_1-C_3) 烷氧基 (尤其甲氧基) 或 (3-氟氮雜環丁-1-基) 甲基。

25) 本發明之另一子實施例係關於根據實施例 23) 之式 I 化合物，其中：

X 表示硫；

R^1 表示 H；及

M 表示基團 M^B ，

其中 R^{1B} 表示 1-胺基-環丙-1-基、反式-2-(2-二甲基胺基乙醯氧基甲基)-環丙-1-基、反式-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-氟-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-氟-2-(膦醯氧基甲基)-環丙-1-基、(1,2-二羥基乙基)環丙-1-基、N- (C_1-C_4) 烷基-氮雜環丁-3-基 (尤其 N-甲基氮雜環丁-3-基)、N-(ω -鹵代 (C_2-C_4) 烷基)-氮雜環丁-3-基、2-(氟甲基)-1-甲基氮雜環丁-3-基、N-(3-羥基環丁基)氮雜環丁-3-基、N-(四氫呋喃-3-基)氮雜環丁-3-基或 N-(四氫-2H-呋喃-4-基)氮雜環丁-3-基。

26) 本發明之另一實施例係關於如實施例 1) 至 25) 中之任何一者定義之式 I 化合物，其等係經同位素標記，尤其經 2H (氘) 標記之式 I 化合物，該等化合物係與如實施例 1) 至 25) 中之任何一者定義之式 I 化合物相同，只是一或更多個原子已各經具有相同原子序數但原子質量不同於自然中通常發現之原子質量之原子置換。經同位素標記 (尤其 2H (氘)) 標記之式 I 化合物

及其鹽(特定言之，醫藥上可接受之鹽)係因此於本發明之範圍內。以更重同位素²H (氘)取代氫可導致更大代謝穩定性，從而得到(例如)增加之活體內半衰期；減小之劑量需求或改善之安全性。在本發明之一項變體中，該等式I化合物係未經同位素標記或其等僅經一或更多個氘原子標記。經同位素標記之式I化合物可以類似於下文中描述之方法，但使用合適之試劑或初始材料之適當之同位素變化而製得。

27) 本發明之另一實施例係關於根據實施例1)或2)之式I化合物，其選自由以下組成之群：

-(2R)-N-羥基-4-(2-((4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)苯基)乙炔基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

及-(2R)-N-羥基-4-(2-((1-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

及本發明係關於此等化合物之鹽(特定言之，醫藥上可接受之鹽)。

28) 本發明之另一實施例係關於根據實施例1)或2)之式I化合物，其選自由以下組成之群：

-(2R)-N-羥基-4-(2-(((1R,2R)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-4-(2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-4-(2-((1-胺基環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-4-(2-(((1R,2R)-2-氟-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-N-羥基-2-甲基-4-(2-((1-(甲基胺基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(3R)-3-羥基氮雜環丁烷-1-羧酸-5-(5-(4-(羥基胺基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基丁基)-6-側氧基-5,6-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-2-基)戊-2,4-二炔-1-基酯；

-(2R)-N-羥基-2-甲基-4-(5-((1-(甲基胺基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-N-羥基-2-甲基-4-(5-((1-甲基氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(3R)-3-羥基氮雜環丁烷-1-羧酸-5-(2-(4-(羥基胺基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)戊-2,4-二炔-1-基酯；

-(2R)-4-(5-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-N-羥基-2-甲基-4-(2-((1-甲基氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-N-羥基-4-(5-((1-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-4-(5-((1-胺基環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-

基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-4-(2-((4-((3-氟氮雜環丁-1-基)甲基)苯基)乙炔基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(2-((1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺；

-((1R,2R)-1-氟-2-((5-((3R)-4-(羥基胺基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基丁基)-6-側氧基-5,6-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-2-基)丁-1,3-二炔-1-基)環丙基)甲基二氫磷酸鹽；

-(2R)-N-羥基-4-(2-((1-(2-羥基乙基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-4-(5-(((1R,2R)-2-氟-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-N-羥基-4-(2-(((1S,2S)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-二甲基甘胺酸((1S,2S)-2-((5-((3R)-4-(羥基胺基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基丁基)-6-側氧基-5,6-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-2-基)丁-1,3-二炔-1-基)環丙基)甲酯；及

-(2R)-4-(2-(((1S,3R,4S)-3,4-二羥基環戊基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)

基)丁醯胺；

及本發明係關於此等化合物之鹽(特定言之，醫藥上可接受之鹽)。

29) 本發明之又另一實施例係關於根據實施例1)之式I化合物，其選自由以下組成之群：

-(2R)-4-(2-(((1S,2S)-2-((2R)-1,2-二羥基乙基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-1-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-4-(2-((1-(2-氟乙基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(R)-N-羥基-4-(2-((1-異丙基氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-N-羥基-4-(2-((1-(2-羥基-2-甲基丙基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(2-((4-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁-3-基)苯基)乙炔基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺；

-(2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(6-側氧基-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺；

-(2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(2-((1-(氧雜環丁-3-基)甲基)

氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺；

-(2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(2-((4-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁-3-基)苯基)乙炔基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺；

-(2R)-4-(2-(((1S,2S)-2-((3-氟氮雜環丁-1-基)甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-N-羥基-4-(2-((1-((1S,3S)-3-羥基環丁基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-N-羥基-4-(2-((1-((1R,3R)-3-羥基環丁基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-N-羥基-4-(5-((4-(2-羥基乙基)苯基)乙炔基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-3-((5-(4-(羥基胺基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基丁基)-6-側氧基-5,6-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-2-基)丁-1,3-二炔-1-基)氮雜環丁烷-1-羧酸-3-羥基丙基酯；

-(2R)-N-羥基-4-(2-(((2R,3R)-2-(羥基甲基)-1-甲基氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-N-羥基-4-(2-(((3R,5R)-5-(羥基甲基)-1-甲基吡咯啉-3-基)丁

-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(6-側氧基-2-((1-((3R)-四氫呋喃-3-基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺；

-(2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(6-側氧基-2-((1-((3S)-四氫呋喃-3-基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺；

-(2R)-N-羥基-4-(2-((1-((3-羥基氧雜環丁-3-基)甲基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-N-羥基-4-(2-(((2R,4R)-4-(羥基甲基)-1-甲基氮雜環丁-2-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

-(2R)-4-(2-(((2S,3S)-2-(氟甲基)-1-甲基氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；及

-(2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(6-側氧基-2-(苯基乙炔基)-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺；

及本發明係關於此等化合物之鹽(特定言之，醫藥上可接受之鹽)。

30) 本發明進一步係關於選自由以下組成之群之式I化合物：實施例27)中列舉之化合物；實施例28)中列舉之化合物及實施例29)中列舉之化合物(及本發明尤其係關於選自由實施例27中列舉之化合物及實施例28中列

舉之化合物組成之群之式I化合物))。特定言之，本發明亦係關於選自由以下組成之群之式I化合物：實施例27)中列舉之化合物；實施例28)中列舉之化合物及實施例29)中列舉之化合物，該等化合物之群進一步對應於實施例1)至25)中之任何一者，及本發明係關於此等化合物（及本發明尤其係關於選自由實施例27)中列舉之化合物及實施例28)中列舉之化合物組成之群之式I化合物，該等化合物之群進一步對應於與實施例4)至18)及21))中之任何一者組合之實施例2)之鹽(特定言之，醫藥上可接受之鹽)。此外，本發明係關於選自由以下組成之群之個別式I化合物：實施例27)中列舉之化合物；實施例28)中列舉之化合物及實施例29)中列舉之化合物，及本發明係關於此等個別化合物之鹽(特定言之，醫藥上可接受之鹽)。

本發明(即，根據上文之實施例1)至30)中之任何一者)之式I化合物於生物環境(即，在可移除不為氫之基團 R^1 及可視需要將基團 R^{1B} 中存在的羥基前藥基團轉化成相應羥基之磷酸酶、酯酶、硫酸酯酶或其合適等效物之存在下)中顯示抗菌活性，其等尤其抗革蘭氏陰性有機體及因此適用於治療哺乳動物(尤其人類)中之細菌感染。該等化合物亦可用於獸醫應用中，諸如治療家畜及伴侶動物中之感染。其等可進一步構成用於保存無機材料及有機材料之物質，特定言之，有機材料之所有類型，例如聚合物、潤滑劑、塗料、纖維、皮革、紙及木材。

因此，其等可用於治療或預防由發酵性或非發酵性革蘭氏陰性菌引起之感染性失調症，尤其彼等由易感及多重耐藥性革蘭氏陰性菌引起者。此革蘭氏陰性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.)，諸如木糖氧化物色桿菌(*Achromobacter xylosoxidans*)或糞產鹼菌(*Achromobacter faecalis*)，產氣單胞桿菌屬(*Aeromonas spp.*)，諸如嗜水氣單胞菌(*Aeromonas hydrophila*)，擬桿菌屬(*Bacteroides spp.*)，諸如脆弱擬桿菌(*Bacteroides fragilis*)、多形擬桿菌(*Bacteroides theataioatamicron*)、吉氏擬桿菌(*Bacteroides distasonis*)、卵形擬桿菌(*Bacteroides ovatus*)或普通擬桿菌(*Bacteroides vulgatus*)、巴爾通體菌(*Bartonella henselae*)、波氏桿菌屬(*Bordetella spp.*)諸如百日咳博多特氏菌(*Bordetella pertussis*)，疏螺旋體(*Borrelia spp.*)，諸如博氏疏螺旋體(*Borrelia Burgdorferi*)、布魯菌屬(*Brucella spp.*)，諸如羊布魯氏菌(*Brucella melitensis*)，伯克霍爾德菌屬(*Burkholderia spp.*)，諸如洋蔥伯克霍爾德菌(*Burkholderia cepacia*)、類鼻疽桿菌(*Burkholderia pseudomallei*)或鼻疽假單孢菌(*Burkholderia mallei*)，彎麴菌屬(*Campylobacter spp.*)，諸如空腸彎曲桿菌(*Campylobacter jejuni*)、胎兒彎曲桿菌(*Campylobacter fetus*)或大腸彎曲桿菌(*Campylobacter coli*)、西地西菌屬(*Cedecea*)、衣原體菌屬(*Chlamydia spp.*)，諸如肺炎衣原體(*Chlamydia pneumoniae*)、細菌砂眼衣原體(*Chlamydia trachomatis*)、枸橼酸桿菌屬(*Citrobacter spp.*)，諸如差異檸檬酸桿菌(*Citrobacter diversus*) (克氏檸檬酸桿菌(*koseri*))或弗氏檸檬酸桿菌(*Citrobacter freundii*)、伯氏考克斯體(*Coxiella burnetii*)，迪茨菌屬(*Edwardsiella spp.*)，諸如遲緩愛德華氏菌(*Edwardsiella tarda*)、查菲埃立希體(*Ehrlichia chafeensis*)、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*)、聚團腸桿菌(*Enterobacter agglomerans*)、大腸埃希氏菌(*Escherichia coli*)、土

拉法蘭西斯菌(*Francisella tularensis*)，梭形桿菌屬(*Fusobacterium spp.*)，嗜血桿菌屬(*Haemophilus spp.*)，諸如流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*) (β -內醯胺酶陽性及陰性)或杜克雷嗜血桿菌(*Haemophilus ducreyi*)、幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)、金格桿菌(*Kingella kingae*)，克雷伯菌屬(*Klebsiella spp.*)，諸如產酸克雷伯菌(*Klebsiella oxytoca*)、肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*) (包括彼等編碼超廣譜 β -內醯胺酶(下文稱為「ESBL」)、碳青黴烯酶(KPC)、頭孢噻肟酶-Munich 30 (CTX-M)、金屬- β -內醯胺酶及AmpC型 β -內醯胺酶(其等對目前可獲得之頭孢菌素、頭黴素類、碳青黴烯類、 β -內醯胺及 β -內醯胺/ β -內醯胺酶抑制劑組合呈抗性)、鼻硬結克雷伯菌(*Klebsiella rhinoscleromatis*)或臭鼻克雷伯菌(*Klebsiella ozaenae*)、嗜肺軍團菌(*Legionella pneumophila*)、溶血曼海姆氏菌(*Mannheimia haemolyticus*)、卡他莫拉菌(*Moraxella catarrhalis*) (β -內醯胺酶陽性及陰性)、摩氏摩根菌(*Morganella morganii*)、奈瑟菌屬(*Neisseria spp.*)，諸如淋病奈瑟菌(*Neisseria gonorrhoeae*)或腦膜炎雙球菌(*Neisseria meningitidis*)，巴斯德菌屬(*Pasteurella spp.*)，諸如多殺性巴氏桿菌(*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*)，普雷沃菌屬(*Prevotella spp.*)，諸如人體普雷沃菌(*Prevotella corporis*)、中間普雷沃菌(*Prevotella intermedia*)或牙髓卟啉單胞菌(*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、類志賀鄰單胞菌，普羅威登菌屬(*Providencia spp.*)，諸

如斯氏普羅威登菌(*Providencia stuartii*)、雷氏普羅威登菌(*Providencia rettgeri*)或產鹼普羅威登菌(*Providencia alcalifaciens*)，假單胞菌屬(*Pseudomonas spp.*)，諸如綠膿假單胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*) (包括對頭孢他啶、頭孢匹羅及頭孢吡肟耐藥之銅綠假單胞菌(*P. aeruginosa*)、對碳青黴烯類耐藥之綠膿桿菌或對喹啉酮耐藥之銅綠假單胞菌)或螢光假單胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)、普氏立克次氏體(*Rickettsia prowazekii*)，沙門菌屬(*Salmonella spp.*)，諸如傷寒沙門菌(*Salmonella typhi*)或副傷寒沙門菌(*Salmonella paratyphi*)、黏質沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)，志賀菌屬(*Shigella spp.*)，諸如弗氏志賀菌(*Shigella flexneri*)、鮑氏志賀菌(*Shigella boydii*)、索氏志賀菌(*Shigella sonnei*)或痢疾志賀菌(*Shigella dysenteriae*)、念珠狀鏈桿菌(*Streptobacillus moniliformis*)、嗜麥芽寡養單胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)，密螺旋體(*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.*)，諸如小腸結腸炎耶爾森菌(*Yersinia enterocolitica*)、鼠疫耶爾森菌(*Yersinia pestis*)或假結核耶爾森菌(*Yersinia pseudotuberculosis*)。

因此，根據本發明之式I化合物係適用於治療各種由發酵性或非發酵性革蘭氏陰性菌引起之感染，尤其諸如以下之感染：醫院獲得性肺炎(係關於由嗜肺軍團菌、流感嗜血桿菌或肺炎衣原體引起之感染；尿路感染；系統性感染(菌血症及敗血症)；皮膚及軟組織感染(包括燒傷病患)；外科手術感染；腹腔內感染；肺部感染(包括彼等於患有膿包性纖維症之患者中者)；幽門螺旋桿菌(及相關胃併發症諸如消化性潰瘍疾病、胃黏膜癌變等之緩

解)；心內膜炎；糖尿病足感染；骨髓炎；與由流感嗜血桿菌或卡他莫拉菌引起之感染相關之中耳炎、竇炎、支氣管炎、扁桃體炎及乳突炎；與由溶血放線桿菌(*Actinobacillus haemolyticum*)引起之感染相關之咽炎、風濕熱及腎小球性腎炎；與由泌尿生殖道沙眼衣原體(*Chlamydia trachomatis*)、杜克雷嗜血桿菌、梅毒螺旋體(*Treponema pallidum*)、解脲支原體(*Ureaplasma urealyticum*)或奈瑟氏淋球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)引起之感染相關之性傳播疾病；與由回歸熱螺旋體(*Borrelia recurrentis*)引起之感染相關之系統性發熱症候群；與由伯氏疏螺旋體(*Borrelia burgdorferi*)引起之感染相關之萊姆病；與由泌尿生殖道沙眼衣原體、淋病奈瑟菌或流感嗜血桿菌引起之感染相關之結膜炎、角膜炎，及淚囊炎；與由空腸彎曲桿菌引起之感染相關之胃腸炎；與由百日咳博代氏桿菌(*Bordetella pertussis*)引起之感染相關之持續咳嗽及與由擬桿菌屬引起之感染相關之氣性壞疽。與可根據本發明之方法治療或預防之此等感染相關之其他細菌感染及失調症係參考於J. P. Sanford等人，「The sanford Guide to Antimicrobial Therapy」，第26版，(Antimicrobial Therapy, Inc., 1996)中。

感染及病原體之先前列表係僅瞭解為實例及不應以任何方式視為限制。

因此，根據本發明之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽可用於製備藥劑，及係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菌引起之細菌感染，尤其由多重耐藥性革蘭氏陰性菌引起之感染。

因此，根據本發明之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽可尤其用於製備藥劑，及係適用於預防或治療由選自由以下組成之群之革蘭氏陰性菌引

起之感染之細菌感染：鮑氏不動桿菌、伯克霍爾德菌屬(例如，洋蔥伯克霍爾德菌)、枸橼酸桿菌屬、產氣腸桿菌、陰溝腸桿菌、大腸埃希氏菌、產酸克雷伯菌、肺炎克雷伯菌、黏質沙雷氏菌、嗜麥芽寡糖單胞菌及綠膿假單胞菌(尤其用於預防或治療由鮑氏不動桿菌、大腸埃希氏菌、肺炎克雷伯菌或綠膿假單胞菌引起之細菌感染，及特定言之，用於預防或治療由對喹啉酮耐藥之鮑氏不動桿菌或對喹啉酮耐藥之肺炎克雷伯菌介導之細菌感染)。

因此，根據本發明之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽可更尤其用於製備藥劑，及係適用於預防或治療由選自由以下組成之群之革蘭氏陰性菌引起之細菌感染：枸橼酸桿菌屬、產氣腸桿菌、陰溝腸桿菌、大腸埃希氏菌、產酸克雷伯菌、肺炎克雷伯菌、黏質沙雷氏菌、嗜麥芽寡糖單胞菌及綠膿假單胞菌(尤其適用於預防或治療由選自由以下組成之群之革蘭氏陰性菌引起之細菌感染：肺炎克雷伯菌及綠膿假單胞菌，及特定言之，適用於預防或治療由綠膿桿菌引起之細菌感染)。

因此，根據本發明之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽可尤其用於製備藥劑，及係適用於預防或治療選自以下之細菌感染：尿路感染、系統性感染(諸如菌血症及敗血症)、皮膚及軟組織感染(包括燒傷病患)、外科手術感染；腹腔內感染及肺部感染(包括彼等於患有膿包性纖維症之病患中者)。

根據本發明之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽可更尤其用於製備藥劑，及係適用於預防或治療選自以下之細菌感染：尿路感染、腹腔內感染及肺部感染(包括彼等於患有膿包性纖維症之病患中者)，及特定言之，適用於預防或治療選自以下之細菌感染：尿路感染及腹腔內感染。

另外，根據本發明之式I化合物顯示抗菌性質且具有改善革蘭氏陰性菌之外膜對其他抗菌劑之滲透性之能力。其等與其他抗菌劑之組合使用可

提供一些其他優點，諸如因較低使用劑量或較短治療時間所致之降低之較低藥物副作用；更快治癒感染以縮短住院天數；增加受控病原體之光譜及減少對抗生素耐藥之發展之發生率。用於與根據本發明之式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(諸如氨比西林(ampicillin)、哌拉西林(piperacillin)、盤尼西林G (penicillin G)、阿莫西林(amoxicillin)或替凱西林(ticarcillin)、頭孢菌素抗生素(諸如頭孢曲松鈉(ceftriaxone)、頭孢他啶(cefatazidime)、頭孢吡肟、頭孢噻肟(cefotaxime))、碳青黴烯類抗生素(諸如亞胺培南或美羅培南(meropenem))、單醯胺菌素抗生素(諸如氨曲南(aztreonam))、氟喹啉酮抗生素(諸如賽普沙辛、莫西沙星(moxifloxacin)或左氧氟沙星(levofloxacin))、大環內脂抗生素(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)、慶大黴素(gentamycin)或妥布黴素(tobramycin))、醣肽抗生素(諸如萬古黴素(vancomycin)或替考拉寧(teicoplanin))、四環素抗生素(諸如四環素(tetracycline)、氧四環素(oxytetracycline)、強力黴素(doxycycline)、米諾環素(minocycline)或替加環素(tigecycline))及利奈唑胺(linezolid)、克林黴素(clindamycin)、特拉萬星(telavancin)、達托黴素(daptomycin)、新生黴素(novobiocin)、利福平(rifampicin)及多黏菌素(polymyxin)。較佳地，與根據本發明之式I化合物組合使用之抗菌劑將係選自由萬古黴素、替加環素及利福平組成之群。

此外，根據本發明之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽可用於製備藥劑，及係適用於預防或治療(及尤其治療)由如由美國疾控中心所列之生物威脅革蘭氏陰性菌病原體引起之感染(此等生物威脅細菌病原體之列表可

於網頁<http://www.selectagents.gov/SelectAgentsandToxinsList.html>上找到)，及特定言之，由選自由鼠疫耶爾森菌、土拉法蘭西斯菌(*Francisella tularensis*) (土拉法蘭西斯菌(*tularemia*))、類鼻疽桿菌及鼻疽假單孢菌組成之群之革蘭氏病原體引起之感染。

因此，本發明之一項態樣係關於根據實施例1)至30)中之任何一者之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造預防或治療細菌感染(特定言之，由革蘭氏陰性菌，尤其由多重耐藥性革蘭氏陰性菌引起之先前提及之感染中之任何一者)之藥劑。本發明之另一態樣係關於根據實施例1)至30)中之任何一者之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，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菌，尤其由多重耐藥性革蘭氏陰性菌引起之先前提及之感染中之任何一者)。本發明之又另一態樣係關於根據實施例1)至30)中之任何一者之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係作為藥劑。本發明之又另一態樣係關於含有根據實施例1)至30)中之任何一者之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分及至少一種治療惰性賦形劑之醫藥組合物。

與在人類中一樣，在其他物種諸如豬、反芻動物、馬、狗、貓及家禽中，細菌感染亦可使用式I化合物(或其醫藥上可接受之鹽)加以治療。

本發明亦係關於醫藥上可接受之鹽及係關於式I化合物之組合物及調配物。

根據本發明之醫藥組合物含有作為活性成分之至少一種式I化合物(或其醫藥上可接受之鹽)及視需要之載劑及/或稀釋劑及/或佐劑，且亦可含有額外已知抗生素。

式I化合物及其等醫藥上可接受之鹽可用作藥劑，例如，以用於經腸

或非經腸投與之醫藥組合物之形式。

醫藥組合物之產生可以任何熟習此項技術者將熟習之方式(參見例如 Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版(2005), 第5部分, 「Pharmaceutical Manufacturing」[Lippincott Williams及Wilkins發表])如下製造:藉由將本文描述之式I化合物或其等醫藥上可接受之鹽(視需要與其他具有治療價值之物質組合)連同合適、非毒性、惰性、治療相容性固體或液體載劑材料及視需要常用醫藥佐劑成為草萃投與形式(galenical administration form)。

本發明之另一態樣涉及用於預防或治療病患中之革蘭氏陰性菌感染之方法,其包括向該病患投與治療有效量之根據實施例1)至30)中之任何一者之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。因此,本發明提供用於預防或治療病患中由革蘭氏陰性菌引起之細菌感染(尤其用於預防或治療由鮑氏不動桿菌、大腸埃希氏菌、肺炎克雷伯菌或綠膿桿菌引起之細菌感染,及特定言之,用於預防或治療由對喹啉酮耐藥之鮑氏不動桿菌或對喹啉酮耐藥之肺炎克雷伯菌引起之細菌感染)之方法,其包括向該病患投與醫藥活性量之根據實施例1)至30)中之任何一者之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

此外,根據本發明之式I化合物亦可用於清除目的,例如,移除來自外科手術儀器、導管及人造移植物之病原微生物及細菌或以使得房間或區域無菌。出於此等目的,式I化合物可包含於溶液中或包含於噴霧調配物中。

因此,本發明係關於如實施例1)中定義之式I化合物或考量由實施例2)至30)中之任何一者之特徵之個別附屬性進一步限制之式I化合物,及其醫藥上可接受之鹽。此外,本發明係關於此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菌引

起之細菌感染(尤其用於預防或治療由不動桿菌、大腸埃希氏菌、肺炎克雷伯菌或綠膿假單胞菌引起之細菌感染，及特定言之，用於預防或治療由對喹啉酮耐藥之鮑氏不動桿菌或對喹啉酮耐藥之肺炎克雷伯菌引起之細菌感染)。因此與根據實施例1)之式I化合物相關之下列實施例係可能的及意欲的及因此以個性化形式特定揭示：

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

10+8+7+6+5+2+1 、 10+8+7+6+5+3+1 、 10+9+7+1 、 10+9+7+2+1 、
 10+9+7+3+1 、 10+9+7+4+1 、 10+9+7+4+2+1 、 10+9+7+4+3+1 、
 10+9+7+5+1 、 10+9+7+5+2+1 、 10+9+7+5+3+1 、 10+9+7+6+1 、
 10+9+7+6+2+1 、 10+9+7+6+4+1 、 10+9+7+6+4+2+1 、 10+9+7+6+4+3+1 、
 10+9+7+6+5+1 、 10+9+7+6+5+2+1 、 10+9+7+6+5+3+1 、 11+7+1 、
 11+7+2+1 、 11+7+3+1 、 11+7+4+1 、 11+7+4+2+1 、 11+7+4+3+1 、
 11+7+5+1 、 11+7+5+2+1 、 11+7+5+3+1 、 11+7+6+1 、 11+7+6+2+1 、
 11+7+6+4+1 、 11+7+6+4+2+1 、 11+7+6+4+3+1 、 11+7+6+5+1 、
 11+7+6+5+2+1 、 11+7+6+5+3+1 、 11+8+7+1 、 11+8+7+2+1 、 11+8+7+3+1 、
 11+8+7+4+1 、 11+8+7+4+2+1 、 11+8+7+4+3+1 、 11+8+7+5+1 、
 11+8+7+5+2+1 、 11+8+7+5+3+1 、 11+8+7+6+1 、 11+8+7+6+2+1 、
 11+8+7+6+4+1 、 11+8+7+6+4+2+1 、 11+8+7+6+4+3+1 、 11+8+7+6+5+1 、
 11+8+7+6+5+2+1 、 11+8+7+6+5+3+1 、 11+9+7+1 、 11+9+7+2+1 、
 11+9+7+3+1 、 11+9+7+4+1 、 11+9+7+4+2+1 、 11+9+7+4+3+1 、
 11+9+7+5+1 、 11+9+7+5+2+1 、 11+9+7+5+3+1 、 11+9+7+6+1 、
 11+9+7+6+2+1 、 11+9+7+6+4+1 、 11+9+7+6+4+2+1 、 11+9+7+6+4+3+1 、
 11+9+7+6+5+1 、 11+9+7+6+5+2+1 、 11+9+7+6+5+3+1 、 12+11+7+1 、
 12+11+7+2+1 、 12+11+7+3+1 、 12+11+7+4+1 、 12+11+7+4+2+1 、
 12+11+7+4+3+1 、 12+11+7+5+1 、 12+11+7+5+2+1 、 12+11+7+5+3+1 、
 12+11+7+6+1 、 12+11+7+6+2+1 、 12+11+7+6+4+1 、 12+11+7+6+4+2+1 、
 12+11+7+6+4+3+1 、 12+11+7+6+5+1 、 12+11+7+6+5+2+1 、
 12+11+7+6+5+3+1 、 12+11+8+7+1 、 12+11+8+7+2+1 、 12+11+8+7+3+1 、
 12+11+8+7+4+1 、 12+11+8+7+4+2+1 、 12+11+8+7+4+3+1 、

12+11+8+7+5+1 、 12+11+8+7+5+2+1 、 12+11+8+7+5+3+1 、
 12+11+8+7+6+1 、 12+11+8+7+6+2+1 、 12+11+8+7+6+4+1 、
 12+11+8+7+6+4+2+1 、 12+11+8+7+6+4+3+1 、 12+11+8+7+6+5+1 、
 12+11+8+7+6+5+2+1 、 12+11+8+7+6+5+3+1 、 12+11+9+7+1 、
 12+11+9+7+2+1 、 12+11+9+7+3+1 、 12+11+9+7+4+1 、
 12+11+9+7+4+2+1 、 12+11+9+7+4+3+1 、 12+11+9+7+5+1 、
 12+11+9+7+5+2+1 、 12+11+9+7+5+3+1 、 12+11+9+7+6+1 、
 12+11+9+7+6+2+1 、 12+11+9+7+6+4+1 、 12+11+9+7+6+4+2+1 、
 12+11+9+7+6+4+3+1 、 12+11+9+7+6+5+1 、 12+11+9+7+6+5+2+1 、
 12+11+9+7+6+5+3+1 、 13+7+1 、 13+7+2+1 、 13+7+3+1 、 13+7+4+1 、
 13+7+4+2+1 、 13+7+4+3+1 、 13+7+5+1 、 13+7+5+2+1 、 13+7+5+3+1 、
 13+7+6+1 、 13+7+6+2+1 、 13+7+6+4+1 、 13+7+6+4+2+1 、 13+7+6+4+3+1 、
 13+7+6+5+1 、 13+7+6+5+2+1 、 13+7+6+5+3+1 、 13+8+7+1 、 13+8+7+2+1 、
 13+8+7+3+1 、 13+8+7+4+1 、 13+8+7+4+2+1 、 13+8+7+4+3+1 、
 13+8+7+5+1 、 13+8+7+5+2+1 、 13+8+7+5+3+1 、 13+8+7+6+1 、
 13+8+7+6+2+1 、 13+8+7+6+4+1 、 13+8+7+6+4+2+1 、 13+8+7+6+4+3+1 、
 13+8+7+6+5+1 、 13+8+7+6+5+2+1 、 13+8+7+6+5+3+1 、 13+9+7+1 、
 13+9+7+2+1 、 13+9+7+3+1 、 13+9+7+4+1 、 13+9+7+4+2+1 、
 13+9+7+4+3+1 、 13+9+7+5+1 、 13+9+7+5+2+1 、 13+9+7+5+3+1 、
 13+9+7+6+1 、 13+9+7+6+2+1 、 13+9+7+6+4+1 、 13+9+7+6+4+2+1 、
 13+9+7+6+4+3+1 、 13+9+7+6+5+1 、 13+9+7+6+5+2+1 、
 13+9+7+6+5+3+1 、 13+10+1 、 13+10+2+1 、 13+10+7+1 、 13+10+7+2+1 、
 13+10+7+3+1 、 13+10+7+4+1 、 13+10+7+4+2+1 、 13+10+7+4+3+1 、

13+10+7+5+1 、 13+10+7+5+2+1 、 13+10+7+5+3+1 、 13+10+7+6+1 、
 13+10+7+6+2+1 、 13+10+7+6+4+1 、 13+10+7+6+4+2+1 、
 13+10+7+6+4+3+1 、 13+10+7+6+5+1 、 13+10+7+6+5+2+1 、
 13+10+7+6+5+3+1 、 13+10+8+7+1 、 13+10+8+7+2+1 、 13+10+8+7+3+1 、
 13+10+8+7+4+1 、 13+10+8+7+4+2+1 、 13+10+8+7+4+3+1 、
 13+10+8+7+5+1 、 13+10+8+7+5+2+1 、 13+10+8+7+5+3+1 、
 13+10+8+7+6+1 、 13+10+8+7+6+2+1 、 13+10+8+7+6+4+1 、
 13+10+8+7+6+4+2+1 、 13+10+8+7+6+4+3+1 、 13+10+8+7+6+5+1 、
 13+10+8+7+6+5+2+1 、 13+10+8+7+6+5+3+1 、 13+10+9+7+1 、
 13+10+9+7+2+1 、 13+10+9+7+3+1 、 13+10+9+7+4+1 、
 13+10+9+7+4+2+1 、 13+10+9+7+4+3+1 、 13+10+9+7+5+1 、
 13+10+9+7+5+2+1 、 13+10+9+7+5+3+1 、 13+10+9+7+6+1 、
 13+10+9+7+6+2+1 、 13+10+9+7+6+4+1 、 13+10+9+7+6+4+2+1 、
 13+10+9+7+6+4+3+1 、 13+10+9+7+6+5+1 、 13+10+9+7+6+5+2+1 、
 13+10+9+7+6+5+3+1 、 13+11+7+1 、 13+11+7+2+1 、 13+11+7+3+1 、
 13+11+7+4+1 、 13+11+7+4+2+1 、 13+11+7+4+3+1 、 13+11+7+5+1 、
 13+11+7+5+2+1 、 13+11+7+5+3+1 、 13+11+7+6+1 、 13+11+7+6+2+1 、
 13+11+7+6+4+1 、 13+11+7+6+4+2+1 、 13+11+7+6+4+3+1 、
 13+11+7+6+5+1 、 13+11+7+6+5+2+1 、 13+11+7+6+5+3+1 、
 13+11+8+7+1 、 13+11+8+7+2+1 、 13+11+8+7+3+1 、 13+11+8+7+4+1 、
 13+11+8+7+4+2+1 、 13+11+8+7+4+3+1 、 13+11+8+7+5+1 、
 13+11+8+7+5+2+1 、 13+11+8+7+5+3+1 、 13+11+8+7+6+1 、
 13+11+8+7+6+2+1 、 13+11+8+7+6+4+1 、 13+11+8+7+6+4+2+1 、

13+11+8+7+6+4+3+1 、 13+11+8+7+6+5+1 、 13+11+8+7+6+5+2+1 、
 13+11+8+7+6+5+3+1 、 13+11+9+7+1 、 13+11+9+7+2+1 、
 13+11+9+7+3+1 、 13+11+9+7+4+1 、 13+11+9+7+4+2+1 、
 13+11+9+7+4+3+1 、 13+11+9+7+5+1 、 13+11+9+7+5+2+1 、
 13+11+9+7+5+3+1 、 13+11+9+7+6+1 、 13+11+9+7+6+2+1 、
 13+11+9+7+6+4+1 、 13+11+9+7+6+4+2+1 、 13+11+9+7+6+4+3+1 、
 13+11+9+7+6+5+1 、 13+11+9+7+6+5+2+1 、 13+11+9+7+6+5+3+1 、
 13+12+11+7+1 、 13+12+11+7+2+1 、 13+12+11+7+3+1 、
 13+12+11+7+4+1 、 13+12+11+7+4+2+1 、 13+12+11+7+4+3+1 、
 13+12+11+7+5+1 、 13+12+11+7+5+2+1 、 13+12+11+7+5+3+1 、
 13+12+11+7+6+1 、 13+12+11+7+6+2+1 、 13+12+11+7+6+4+1 、
 13+12+11+7+6+4+2+1 、 13+12+11+7+6+4+3+1 、 13+12+11+7+6+5+1 、
 13+12+11+7+6+5+2+1 、 13+12+11+7+6+5+3+1 、 13+12+11+8+7+1 、
 13+12+11+8+7+2+1 、 13+12+11+8+7+3+1 、 13+12+11+8+7+4+1 、
 13+12+11+8+7+4+2+1 、 13+12+11+8+7+4+3+1 、 13+12+11+8+7+5+1 、
 13+12+11+8+7+5+2+1 、 13+12+11+8+7+5+3+1 、 13+12+11+8+7+6+1 、
 13+12+11+8+7+6+2+1 、 13+12+11+8+7+6+4+1 、
 13+12+11+8+7+6+4+2+1 、 13+12+11+8+7+6+4+3+1 、
 13+12+11+8+7+6+5+1 、 13+12+11+8+7+6+5+2+1 、
 13+12+11+8+7+6+5+3+1 、 13+12+11+9+7+1 、 13+12+11+9+7+2+1 、
 13+12+11+9+7+3+1 、 13+12+11+9+7+4+1 、 13+12+11+9+7+4+2+1 、
 13+12+11+9+7+4+3+1 、 13+12+11+9+7+5+1 、 13+12+11+9+7+5+2+1 、
 13+12+11+9+7+5+3+1 、 13+12+11+9+7+6+1 、 13+12+11+9+7+6+2+1 、

$13+12+11+9+7+6+4+1$ 、 $13+12+11+9+7+6+4+2+1$ 、
 $13+12+11+9+7+6+4+3+1$ 、 $13+12+11+9+7+6+5+1$ 、
 $13+12+11+9+7+6+5+2+1$ 、 $13+12+11+9+7+6+5+3+1$ 、 $14+7+1$ 、
 $14+7+2+1$ 、 $14+7+3+1$ 、 $14+7+4+1$ 、 $14+7+4+2+1$ 、 $14+7+4+3+1$ 、
 $14+7+5+1$ 、 $14+7+5+2+1$ 、 $14+7+5+3+1$ 、 $14+7+6+1$ 、 $14+7+6+2+1$ 、
 $14+7+6+4+1$ 、 $14+7+6+4+2+1$ 、 $14+7+6+4+3+1$ 、 $14+7+6+5+1$ 、
 $14+7+6+5+2+1$ 、 $14+7+6+5+3+1$ 、 $14+8+7+1$ 、 $14+8+7+2+1$ 、 $14+8+7+3+1$ 、
 $14+8+7+4+1$ 、 $14+8+7+4+2+1$ 、 $14+8+7+4+3+1$ 、 $14+8+7+5+1$ 、
 $14+8+7+5+2+1$ 、 $14+8+7+5+3+1$ 、 $14+8+7+6+1$ 、 $14+8+7+6+2+1$ 、
 $14+8+7+6+4+1$ 、 $14+8+7+6+4+2+1$ 、 $14+8+7+6+4+3+1$ 、 $14+8+7+6+5+1$ 、
 $14+8+7+6+5+2+1$ 、 $14+8+7+6+5+3+1$ 、 $14+9+7+1$ 、 $14+9+7+2+1$ 、
 $14+9+7+3+1$ 、 $14+9+7+4+1$ 、 $14+9+7+4+2+1$ 、 $14+9+7+4+3+1$ 、
 $14+9+7+5+1$ 、 $14+9+7+5+2+1$ 、 $14+9+7+5+3+1$ 、 $14+9+7+6+1$ 、
 $14+9+7+6+2+1$ 、 $14+9+7+6+4+1$ 、 $14+9+7+6+4+2+1$ 、 $14+9+7+6+4+3+1$ 、
 $14+9+7+6+5+1$ 、 $14+9+7+6+5+2+1$ 、 $14+9+7+6+5+3+1$ 、 $14+10+1$ 、
 $14+10+2+1$ 、 $14+10+7+1$ 、 $14+10+7+2+1$ 、 $14+10+7+3+1$ 、 $14+10+7+4+1$ 、
 $14+10+7+4+2+1$ 、 $14+10+7+4+3+1$ 、 $14+10+7+5+1$ 、 $14+10+7+5+2+1$ 、
 $14+10+7+5+3+1$ 、 $14+10+7+6+1$ 、 $14+10+7+6+2+1$ 、 $14+10+7+6+4+1$ 、
 $14+10+7+6+4+2+1$ 、 $14+10+7+6+4+3+1$ 、 $14+10+7+6+5+1$ 、
 $14+10+7+6+5+2+1$ 、 $14+10+7+6+5+3+1$ 、 $14+10+8+7+1$ 、
 $14+10+8+7+2+1$ 、 $14+10+8+7+3+1$ 、 $14+10+8+7+4+1$ 、
 $14+10+8+7+4+2+1$ 、 $14+10+8+7+4+3+1$ 、 $14+10+8+7+5+1$ 、
 $14+10+8+7+5+2+1$ 、 $14+10+8+7+5+3+1$ 、 $14+10+8+7+6+1$ 、

14+10+8+7+6+2+1 、 14+10+8+7+6+4+1 、 14+10+8+7+6+4+2+1 、
 14+10+8+7+6+4+3+1 、 14+10+8+7+6+5+1 、 14+10+8+7+6+5+2+1 、
 14+10+8+7+6+5+3+1 、 14+10+9+7+1 、 14+10+9+7+2+1 、
 14+10+9+7+3+1 、 14+10+9+7+4+1 、 14+10+9+7+4+2+1 、
 14+10+9+7+4+3+1 、 14+10+9+7+5+1 、 14+10+9+7+5+2+1 、
 14+10+9+7+5+3+1 、 14+10+9+7+6+1 、 14+10+9+7+6+2+1 、
 14+10+9+7+6+4+1 、 14+10+9+7+6+4+2+1 、 14+10+9+7+6+4+3+1 、
 14+10+9+7+6+5+1 、 14+10+9+7+6+5+2+1 、 14+10+9+7+6+5+3+1 、
 14+11+7+1 、 14+11+7+2+1 、 14+11+7+3+1 、 14+11+7+4+1 、
 14+11+7+4+2+1 、 14+11+7+4+3+1 、 14+11+7+5+1 、 14+11+7+5+2+1 、
 14+11+7+5+3+1 、 14+11+7+6+1 、 14+11+7+6+2+1 、 14+11+7+6+4+1 、
 14+11+7+6+4+2+1 、 14+11+7+6+4+3+1 、 14+11+7+6+5+1 、
 14+11+7+6+5+2+1 、 14+11+7+6+5+3+1 、 14+11+8+7+1 、
 14+11+8+7+2+1 、 14+11+8+7+3+1 、 14+11+8+7+4+1 、
 14+11+8+7+4+2+1 、 14+11+8+7+4+3+1 、 14+11+8+7+5+1 、
 14+11+8+7+5+2+1 、 14+11+8+7+5+3+1 、 14+11+8+7+6+1 、
 14+11+8+7+6+2+1 、 14+11+8+7+6+4+1 、 14+11+8+7+6+4+2+1 、
 14+11+8+7+6+4+3+1 、 14+11+8+7+6+5+1 、 14+11+8+7+6+5+2+1 、
 14+11+8+7+6+5+3+1 、 14+11+9+7+1 、 14+11+9+7+2+1 、
 14+11+9+7+3+1 、 14+11+9+7+4+1 、 14+11+9+7+4+2+1 、
 14+11+9+7+4+3+1 、 14+11+9+7+5+1 、 14+11+9+7+5+2+1 、
 14+11+9+7+5+3+1 、 14+11+9+7+6+1 、 14+11+9+7+6+2+1 、
 14+11+9+7+6+4+1 、 14+11+9+7+6+4+2+1 、 14+11+9+7+6+4+3+1 、

14+11+9+7+6+5+1 、 14+11+9+7+6+5+2+1 、 14+11+9+7+6+5+3+1 、
 14+12+11+7+1 、 14+12+11+7+2+1 、 14+12+11+7+3+1 、
 14+12+11+7+4+1 、 14+12+11+7+4+2+1 、 14+12+11+7+4+3+1 、
 14+12+11+7+5+1 、 14+12+11+7+5+2+1 、 14+12+11+7+5+3+1 、
 14+12+11+7+6+1 、 14+12+11+7+6+2+1 、 14+12+11+7+6+4+1 、
 14+12+11+7+6+4+2+1 、 14+12+11+7+6+4+3+1 、 14+12+11+7+6+5+1 、
 14+12+11+7+6+5+2+1 、 14+12+11+7+6+5+3+1 、 14+12+11+8+7+1 、
 14+12+11+8+7+2+1 、 14+12+11+8+7+3+1 、 14+12+11+8+7+4+1 、
 14+12+11+8+7+4+2+1 、 14+12+11+8+7+4+3+1 、 14+12+11+8+7+5+1 、
 14+12+11+8+7+5+2+1 、 14+12+11+8+7+5+3+1 、 14+12+11+8+7+6+1 、
 14+12+11+8+7+6+2+1 、 14+12+11+8+7+6+4+1 、
 14+12+11+8+7+6+4+2+1 、 14+12+11+8+7+6+4+3+1 、
 14+12+11+8+7+6+5+1 、 14+12+11+8+7+6+5+2+1 、
 14+12+11+8+7+6+5+3+1 、 14+12+11+9+7+1 、 14+12+11+9+7+2+1 、
 14+12+11+9+7+3+1 、 14+12+11+9+7+4+1 、 14+12+11+9+7+4+2+1 、
 14+12+11+9+7+4+3+1 、 14+12+11+9+7+5+1 、 14+12+11+9+7+5+2+1 、
 14+12+11+9+7+5+3+1 、 14+12+11+9+7+6+1 、 14+12+11+9+7+6+2+1 、
 14+12+11+9+7+6+4+1 、 14+12+11+9+7+6+4+2+1 、
 14+12+11+9+7+6+4+3+1 、 14+12+11+9+7+6+5+1 、
 14+12+11+9+7+6+5+2+1 、 14+12+11+9+7+6+5+3+1 、 14+13+7+1 、
 14+13+7+2+1 、 14+13+7+3+1 、 14+13+7+4+1 、 14+13+7+4+2+1 、
 14+13+7+4+3+1 、 14+13+7+5+1 、 14+13+7+5+2+1 、 14+13+7+5+3+1 、
 14+13+7+6+1 、 14+13+7+6+2+1 、 14+13+7+6+4+1 、 14+13+7+6+4+2+1 、

$14+13+7+6+4+3+1$ 、 $14+13+7+6+5+1$ 、 $14+13+7+6+5+2+1$ 、
 $14+13+7+6+5+3+1$ 、 $14+13+8+7+1$ 、 $14+13+8+7+2+1$ 、 $14+13+8+7+3+1$ 、
 $14+13+8+7+4+1$ 、 $14+13+8+7+4+2+1$ 、 $14+13+8+7+4+3+1$ 、
 $14+13+8+7+5+1$ 、 $14+13+8+7+5+2+1$ 、 $14+13+8+7+5+3+1$ 、
 $14+13+8+7+6+1$ 、 $14+13+8+7+6+2+1$ 、 $14+13+8+7+6+4+1$ 、
 $14+13+8+7+6+4+2+1$ 、 $14+13+8+7+6+4+3+1$ 、 $14+13+8+7+6+5+1$ 、
 $14+13+8+7+6+5+2+1$ 、 $14+13+8+7+6+5+3+1$ 、 $14+13+9+7+1$ 、
 $14+13+9+7+2+1$ 、 $14+13+9+7+3+1$ 、 $14+13+9+7+4+1$ 、
 $14+13+9+7+4+2+1$ 、 $14+13+9+7+4+3+1$ 、 $14+13+9+7+5+1$ 、
 $14+13+9+7+5+2+1$ 、 $14+13+9+7+5+3+1$ 、 $14+13+9+7+6+1$ 、
 $14+13+9+7+6+2+1$ 、 $14+13+9+7+6+4+1$ 、 $14+13+9+7+6+4+2+1$ 、
 $14+13+9+7+6+4+3+1$ 、 $14+13+9+7+6+5+1$ 、 $14+13+9+7+6+5+2+1$ 、
 $14+13+9+7+6+5+3+1$ 、 $14+13+10+1$ 、 $14+13+10+2+1$ 、 $14+13+10+7+1$ 、
 $14+13+10+7+2+1$ 、 $14+13+10+7+3+1$ 、 $14+13+10+7+4+1$ 、
 $14+13+10+7+4+2+1$ 、 $14+13+10+7+4+3+1$ 、 $14+13+10+7+5+1$ 、
 $14+13+10+7+5+2+1$ 、 $14+13+10+7+5+3+1$ 、 $14+13+10+7+6+1$ 、
 $14+13+10+7+6+2+1$ 、 $14+13+10+7+6+4+1$ 、 $14+13+10+7+6+4+2+1$ 、
 $14+13+10+7+6+4+3+1$ 、 $14+13+10+7+6+5+1$ 、 $14+13+10+7+6+5+2+1$ 、
 $14+13+10+7+6+5+3+1$ 、 $14+13+10+8+7+1$ 、 $14+13+10+8+7+2+1$ 、
 $14+13+10+8+7+3+1$ 、 $14+13+10+8+7+4+1$ 、 $14+13+10+8+7+4+2+1$ 、
 $14+13+10+8+7+4+3+1$ 、 $14+13+10+8+7+5+1$ 、 $14+13+10+8+7+5+2+1$ 、
 $14+13+10+8+7+5+3+1$ 、 $14+13+10+8+7+6+1$ 、 $14+13+10+8+7+6+2+1$ 、
 $14+13+10+8+7+6+4+1$ 、 $14+13+10+8+7+6+4+2+1$ 、

$14+13+10+8+7+6+4+3+1$ 、 $14+13+10+8+7+6+5+1$ 、
 $14+13+10+8+7+6+5+2+1$ 、 $14+13+10+8+7+6+5+3+1$ 、 $14+13+10+9+7+1$ 、
 $14+13+10+9+7+2+1$ 、 $14+13+10+9+7+3+1$ 、 $14+13+10+9+7+4+1$ 、
 $14+13+10+9+7+4+2+1$ 、 $14+13+10+9+7+4+3+1$ 、 $14+13+10+9+7+5+1$ 、
 $14+13+10+9+7+5+2+1$ 、 $14+13+10+9+7+5+3+1$ 、 $14+13+10+9+7+6+1$ 、
 $14+13+10+9+7+6+2+1$ 、 $14+13+10+9+7+6+4+1$ 、
 $14+13+10+9+7+6+4+2+1$ 、 $14+13+10+9+7+6+4+3+1$ 、
 $14+13+10+9+7+6+5+1$ 、 $14+13+10+9+7+6+5+2+1$ 、
 $14+13+10+9+7+6+5+3+1$ 、 $14+13+11+7+1$ 、 $14+13+11+7+2+1$ 、
 $14+13+11+7+3+1$ 、 $14+13+11+7+4+1$ 、 $14+13+11+7+4+2+1$ 、
 $14+13+11+7+4+3+1$ 、 $14+13+11+7+5+1$ 、 $14+13+11+7+5+2+1$ 、
 $14+13+11+7+5+3+1$ 、 $14+13+11+7+6+1$ 、 $14+13+11+7+6+2+1$ 、
 $14+13+11+7+6+4+1$ 、 $14+13+11+7+6+4+2+1$ 、 $14+13+11+7+6+4+3+1$ 、
 $14+13+11+7+6+5+1$ 、 $14+13+11+7+6+5+2+1$ 、 $14+13+11+7+6+5+3+1$ 、
 $14+13+11+8+7+1$ 、 $14+13+11+8+7+2+1$ 、 $14+13+11+8+7+3+1$ 、
 $14+13+11+8+7+4+1$ 、 $14+13+11+8+7+4+2+1$ 、 $14+13+11+8+7+4+3+1$ 、
 $14+13+11+8+7+5+1$ 、 $14+13+11+8+7+5+2+1$ 、 $14+13+11+8+7+5+3+1$ 、
 $14+13+11+8+7+6+1$ 、 $14+13+11+8+7+6+2+1$ 、 $14+13+11+8+7+6+4+1$ 、
 $14+13+11+8+7+6+4+2+1$ 、 $14+13+11+8+7+6+4+3+1$ 、
 $14+13+11+8+7+6+5+1$ 、 $14+13+11+8+7+6+5+2+1$ 、
 $14+13+11+8+7+6+5+3+1$ 、 $14+13+11+9+7+1$ 、 $14+13+11+9+7+2+1$ 、
 $14+13+11+9+7+3+1$ 、 $14+13+11+9+7+4+1$ 、 $14+13+11+9+7+4+2+1$ 、
 $14+13+11+9+7+4+3+1$ 、 $14+13+11+9+7+5+1$ 、 $14+13+11+9+7+5+2+1$ 、

14+13+11+9+7+5+3+1 、 14+13+11+9+7+6+1 、 14+13+11+9+7+6+2+1 、
 14+13+11+9+7+6+4+1 、 14+13+11+9+7+6+4+2+1 、
 14+13+11+9+7+6+4+3+1 、 14+13+11+9+7+6+5+1 、
 14+13+11+9+7+6+5+2+1 、 14+13+11+9+7+6+5+3+1 、
 14+13+12+11+7+1 、 14+13+12+11+7+2+1 、 14+13+12+11+7+3+1 、
 14+13+12+11+7+4+1 、 14+13+12+11+7+4+2+1 、
 14+13+12+11+7+4+3+1 、 14+13+12+11+7+5+1 、
 14+13+12+11+7+5+2+1 、 14+13+12+11+7+5+3+1 、
 14+13+12+11+7+6+1 、 14+13+12+11+7+6+2+1 、
 14+13+12+11+7+6+4+1 、 14+13+12+11+7+6+4+2+1 、
 14+13+12+11+7+6+4+3+1 、 14+13+12+11+7+6+5+1 、
 14+13+12+11+7+6+5+2+1 、 14+13+12+11+7+6+5+3+1 、
 14+13+12+11+8+7+1 、 14+13+12+11+8+7+2+1 、
 14+13+12+11+8+7+3+1 、 14+13+12+11+8+7+4+1 、
 14+13+12+11+8+7+4+2+1 、 14+13+12+11+8+7+4+3+1 、
 14+13+12+11+8+7+5+1 、 14+13+12+11+8+7+5+2+1 、
 14+13+12+11+8+7+5+3+1 、 14+13+12+11+8+7+6+1 、
 14+13+12+11+8+7+6+2+1 、 14+13+12+11+8+7+6+4+1 、
 14+13+12+11+8+7+6+4+2+1 、 14+13+12+11+8+7+6+4+3+1 、
 14+13+12+11+8+7+6+5+1 、 14+13+12+11+8+7+6+5+2+1 、
 14+13+12+11+8+7+6+5+3+1 、 14+13+12+11+9+7+1 、
 14+13+12+11+9+7+2+1 、 14+13+12+11+9+7+3+1 、
 14+13+12+11+9+7+4+1 、 14+13+12+11+9+7+4+2+1 、

14+13+12+11+9+7+4+3+1 、 14+13+12+11+9+7+5+1 、
 14+13+12+11+9+7+5+2+1 、 14+13+12+11+9+7+5+3+1 、
 14+13+12+11+9+7+6+1 、 14+13+12+11+9+7+6+2+1 、
 14+13+12+11+9+7+6+4+1 、 14+13+12+11+9+7+6+4+2+1 、
 14+13+12+11+9+7+6+4+3+1 、 14+13+12+11+9+7+6+5+1 、
 14+13+12+11+9+7+6+5+2+1 、 14+13+12+11+9+7+6+5+3+1 、 15+7+1 、
 15+7+2+1 、 15+7+3+1 、 15+7+4+1 、 15+7+4+2+1 、 15+7+4+3+1 、
 15+7+5+1 、 15+7+5+2+1 、 15+7+5+3+1 、 15+7+6+1 、 15+7+6+2+1 、
 15+7+6+4+1 、 15+7+6+4+2+1 、 15+7+6+4+3+1 、 15+7+6+5+1 、
 15+7+6+5+2+1 、 15+7+6+5+3+1 、 15+8+7+1 、 15+8+7+2+1 、 15+8+7+3+1 、
 15+8+7+4+1 、 15+8+7+4+2+1 、 15+8+7+4+3+1 、 15+8+7+5+1 、
 15+8+7+5+2+1 、 15+8+7+5+3+1 、 15+8+7+6+1 、 15+8+7+6+2+1 、
 15+8+7+6+4+1 、 15+8+7+6+4+2+1 、 15+8+7+6+4+3+1 、 15+8+7+6+5+1 、
 15+8+7+6+5+2+1 、 15+8+7+6+5+3+1 、 15+9+7+1 、 15+9+7+2+1 、
 15+9+7+3+1 、 15+9+7+4+1 、 15+9+7+4+2+1 、 15+9+7+4+3+1 、
 15+9+7+5+1 、 15+9+7+5+2+1 、 15+9+7+5+3+1 、 15+9+7+6+1 、
 15+9+7+6+2+1 、 15+9+7+6+4+1 、 15+9+7+6+4+2+1 、 15+9+7+6+4+3+1 、
 15+9+7+6+5+1 、 15+9+7+6+5+2+1 、 15+9+7+6+5+3+1 、 15+10+1 、
 15+10+2+1 、 15+10+7+1 、 15+10+7+2+1 、 15+10+7+3+1 、 15+10+7+4+1 、
 15+10+7+4+2+1 、 15+10+7+4+3+1 、 15+10+7+5+1 、 15+10+7+5+2+1 、
 15+10+7+5+3+1 、 15+10+7+6+1 、 15+10+7+6+2+1 、 15+10+7+6+4+1 、
 15+10+7+6+4+2+1 、 15+10+7+6+4+3+1 、 15+10+7+6+5+1 、
 15+10+7+6+5+2+1 、 15+10+7+6+5+3+1 、 15+10+8+7+1 、

15+10+8+7+2+1 、 15+10+8+7+3+1 、 15+10+8+7+4+1 、
 15+10+8+7+4+2+1 、 15+10+8+7+4+3+1 、 15+10+8+7+5+1 、
 15+10+8+7+5+2+1 、 15+10+8+7+5+3+1 、 15+10+8+7+6+1 、
 15+10+8+7+6+2+1 、 15+10+8+7+6+4+1 、 15+10+8+7+6+4+2+1 、
 15+10+8+7+6+4+3+1 、 15+10+8+7+6+5+1 、 15+10+8+7+6+5+2+1 、
 15+10+8+7+6+5+3+1 、 15+10+9+7+1 、 15+10+9+7+2+1 、
 15+10+9+7+3+1 、 15+10+9+7+4+1 、 15+10+9+7+4+2+1 、
 15+10+9+7+4+3+1 、 15+10+9+7+5+1 、 15+10+9+7+5+2+1 、
 15+10+9+7+5+3+1 、 15+10+9+7+6+1 、 15+10+9+7+6+2+1 、
 15+10+9+7+6+4+1 、 15+10+9+7+6+4+2+1 、 15+10+9+7+6+4+3+1 、
 15+10+9+7+6+5+1 、 15+10+9+7+6+5+2+1 、 15+10+9+7+6+5+3+1 、
 15+11+7+1 、 15+11+7+2+1 、 15+11+7+3+1 、 15+11+7+4+1 、
 15+11+7+4+2+1 、 15+11+7+4+3+1 、 15+11+7+5+1 、 15+11+7+5+2+1 、
 15+11+7+5+3+1 、 15+11+7+6+1 、 15+11+7+6+2+1 、 15+11+7+6+4+1 、
 15+11+7+6+4+2+1 、 15+11+7+6+4+3+1 、 15+11+7+6+5+1 、
 15+11+7+6+5+2+1 、 15+11+7+6+5+3+1 、 15+11+8+7+1 、
 15+11+8+7+2+1 、 15+11+8+7+3+1 、 15+11+8+7+4+1 、
 15+11+8+7+4+2+1 、 15+11+8+7+4+3+1 、 15+11+8+7+5+1 、
 15+11+8+7+5+2+1 、 15+11+8+7+5+3+1 、 15+11+8+7+6+1 、
 15+11+8+7+6+2+1 、 15+11+8+7+6+4+1 、 15+11+8+7+6+4+2+1 、
 15+11+8+7+6+4+3+1 、 15+11+8+7+6+5+1 、 15+11+8+7+6+5+2+1 、
 15+11+8+7+6+5+3+1 、 15+11+9+7+1 、 15+11+9+7+2+1 、
 15+11+9+7+3+1 、 15+11+9+7+4+1 、 15+11+9+7+4+2+1 、

$15+11+9+7+4+3+1$ 、 $15+11+9+7+5+1$ 、 $15+11+9+7+5+2+1$ 、
 $15+11+9+7+5+3+1$ 、 $15+11+9+7+6+1$ 、 $15+11+9+7+6+2+1$ 、
 $15+11+9+7+6+4+1$ 、 $15+11+9+7+6+4+2+1$ 、 $15+11+9+7+6+4+3+1$ 、
 $15+11+9+7+6+5+1$ 、 $15+11+9+7+6+5+2+1$ 、 $15+11+9+7+6+5+3+1$ 、
 $15+12+11+7+1$ 、 $15+12+11+7+2+1$ 、 $15+12+11+7+3+1$ 、
 $15+12+11+7+4+1$ 、 $15+12+11+7+4+2+1$ 、 $15+12+11+7+4+3+1$ 、
 $15+12+11+7+5+1$ 、 $15+12+11+7+5+2+1$ 、 $15+12+11+7+5+3+1$ 、
 $15+12+11+7+6+1$ 、 $15+12+11+7+6+2+1$ 、 $15+12+11+7+6+4+1$ 、
 $15+12+11+7+6+4+2+1$ 、 $15+12+11+7+6+4+3+1$ 、 $15+12+11+7+6+5+1$ 、
 $15+12+11+7+6+5+2+1$ 、 $15+12+11+7+6+5+3+1$ 、 $15+12+11+8+7+1$ 、
 $15+12+11+8+7+2+1$ 、 $15+12+11+8+7+3+1$ 、 $15+12+11+8+7+4+1$ 、
 $15+12+11+8+7+4+2+1$ 、 $15+12+11+8+7+4+3+1$ 、 $15+12+11+8+7+5+1$ 、
 $15+12+11+8+7+5+2+1$ 、 $15+12+11+8+7+5+3+1$ 、 $15+12+11+8+7+6+1$ 、
 $15+12+11+8+7+6+2+1$ 、 $15+12+11+8+7+6+4+1$ 、
 $15+12+11+8+7+6+4+2+1$ 、 $15+12+11+8+7+6+4+3+1$ 、
 $15+12+11+8+7+6+5+1$ 、 $15+12+11+8+7+6+5+2+1$ 、
 $15+12+11+8+7+6+5+3+1$ 、 $15+12+11+9+7+1$ 、 $15+12+11+9+7+2+1$ 、
 $15+12+11+9+7+3+1$ 、 $15+12+11+9+7+4+1$ 、 $15+12+11+9+7+4+2+1$ 、
 $15+12+11+9+7+4+3+1$ 、 $15+12+11+9+7+5+1$ 、 $15+12+11+9+7+5+2+1$ 、
 $15+12+11+9+7+5+3+1$ 、 $15+12+11+9+7+6+1$ 、 $15+12+11+9+7+6+2+1$ 、
 $15+12+11+9+7+6+4+1$ 、 $15+12+11+9+7+6+4+2+1$ 、
 $15+12+11+9+7+6+4+3+1$ 、 $15+12+11+9+7+6+5+1$ 、
 $15+12+11+9+7+6+5+2+1$ 、 $15+12+11+9+7+6+5+3+1$ 、 $15+13+7+1$ 、

15+13+11+8+7+6+5+3+1 、 15+13+11+9+7+1 、 15+13+11+9+7+2+1 、
 15+13+11+9+7+3+1 、 15+13+11+9+7+4+1 、 15+13+11+9+7+4+2+1 、
 15+13+11+9+7+4+3+1 、 15+13+11+9+7+5+1 、 15+13+11+9+7+5+2+1 、
 15+13+11+9+7+5+3+1 、 15+13+11+9+7+6+1 、 15+13+11+9+7+6+2+1 、
 15+13+11+9+7+6+4+1 、 15+13+11+9+7+6+4+2+1 、
 15+13+11+9+7+6+4+3+1 、 15+13+11+9+7+6+5+1 、
 15+13+11+9+7+6+5+2+1 、 15+13+11+9+7+6+5+3+1 、
 15+13+12+11+7+1 、 15+13+12+11+7+2+1 、 15+13+12+11+7+3+1 、
 15+13+12+11+7+4+1 、 15+13+12+11+7+4+2+1 、
 15+13+12+11+7+4+3+1 、 15+13+12+11+7+5+1 、
 15+13+12+11+7+5+2+1 、 15+13+12+11+7+5+3+1 、
 15+13+12+11+7+6+1 、 15+13+12+11+7+6+2+1 、
 15+13+12+11+7+6+4+1 、 15+13+12+11+7+6+4+2+1 、
 15+13+12+11+7+6+4+3+1 、 15+13+12+11+7+6+5+1 、
 15+13+12+11+7+6+5+2+1 、 15+13+12+11+7+6+5+3+1 、
 15+13+12+11+8+7+1 、 15+13+12+11+8+7+2+1 、
 15+13+12+11+8+7+3+1 、 15+13+12+11+8+7+4+1 、
 15+13+12+11+8+7+4+2+1 、 15+13+12+11+8+7+4+3+1 、
 15+13+12+11+8+7+5+1 、 15+13+12+11+8+7+5+2+1 、
 15+13+12+11+8+7+5+3+1 、 15+13+12+11+8+7+6+1 、
 15+13+12+11+8+7+6+2+1 、 15+13+12+11+8+7+6+4+1 、
 15+13+12+11+8+7+6+4+2+1 、 15+13+12+11+8+7+6+4+3+1 、
 15+13+12+11+8+7+6+5+1 、 15+13+12+11+8+7+6+5+2+1 、

15+13+12+11+8+7+6+5+3+1 、 15+13+12+11+9+7+1 、
 15+13+12+11+9+7+2+1 、 15+13+12+11+9+7+3+1 、
 15+13+12+11+9+7+4+1 、 15+13+12+11+9+7+4+2+1 、
 15+13+12+11+9+7+4+3+1 、 15+13+12+11+9+7+5+1 、
 15+13+12+11+9+7+5+2+1 、 15+13+12+11+9+7+5+3+1 、
 15+13+12+11+9+7+6+1 、 15+13+12+11+9+7+6+2+1 、
 15+13+12+11+9+7+6+4+1 、 15+13+12+11+9+7+6+4+2+1 、
 15+13+12+11+9+7+6+4+3+1 、 15+13+12+11+9+7+6+5+1 、
 15+13+12+11+9+7+6+5+2+1 、 15+13+12+11+9+7+6+5+3+1 、 16+1 、
 16+2+1 、 16+3+1 、 16+4+1 、 16+4+2+1 、 16+4+3+1 、 16+5+1 、 16+5+2+1 、
 16+5+3+1 、 16+6+1 、 16+6+2+1 、 16+6+4+1 、 16+6+4+2+1 、 16+6+4+3+1 、
 16+6+5+1 、 16+6+5+2+1 、 16+6+5+3+1 、 17+16+1 、 17+16+2+1 、
 17+16+3+1 、 17+16+4+1 、 17+16+4+2+1 、 17+16+4+3+1 、 17+16+5+1 、
 17+16+5+2+1 、 17+16+5+3+1 、 17+16+6+1 、 17+16+6+2+1 、
 17+16+6+4+1 、 17+16+6+4+2+1 、 17+16+6+4+3+1 、 17+16+6+5+1 、
 17+16+6+5+2+1 、 17+16+6+5+3+1 、 18+16+1 、 18+16+2+1 、 18+16+3+1 、
 18+16+4+1 、 18+16+4+2+1 、 18+16+4+3+1 、 18+16+5+1 、 18+16+5+2+1 、
 18+16+5+3+1 、 18+16+6+1 、 18+16+6+2+1 、 18+16+6+4+1 、
 18+16+6+4+2+1 、 18+16+6+4+3+1 、 18+16+6+5+1 、 18+16+6+5+2+1 、
 18+16+6+5+3+1 、 19+16+1 、 19+16+2+1 、 19+16+3+1 、 19+16+4+1 、
 19+16+4+2+1 、 19+16+4+3+1 、 19+16+5+1 、 19+16+5+2+1 、
 19+16+5+3+1 、 19+16+6+1 、 19+16+6+2+1 、 19+16+6+4+1 、
 19+16+6+4+2+1 、 19+16+6+4+3+1 、 19+16+6+5+1 、 19+16+6+5+2+1 、

19+16+6+5+3+1、20+19+16+1、20+19+16+2+1、20+19+16+3+1、
20+19+16+4+1、20+19+16+4+2+1、20+19+16+4+3+1、20+19+16+5+1、
20+19+16+5+2+1、20+19+16+5+3+1、20+19+16+6+1、
20+19+16+6+2+1、20+19+16+6+4+1、20+19+16+6+4+2+1、
20+19+16+6+4+3+1、20+19+16+6+5+1、20+19+16+6+5+2+1、
20+19+16+6+5+3+1、21+1、21+2+1、22+1、22+2+1、23+1、23+2+1、
24+23+1、24+23+2+1、25+23+1、25+23+2+1、26、27+1、27+2+1、28+1、
28+2+1、29+1及30。

在上文之列表中，數字係指根據上文提供之編號之實施例，而「+」指示來自另一實施例之附屬項。不同個性化實施例藉由逗號隔開。換而言之，例如，「4+3+1」係指實施例4)依賴於實施例3)，依賴於實施例1)，即實施例「4+3+1」對應於實施例1)進一步藉由實施例3)及4)之特徵限制。

應瞭解式I化合物(其中 R^1 不為H及/或其中基團 R^{1B} 包含2-二甲基胺基乙醯氧基、膦醯氧基、[(2-(膦醯氧基-(C_1 - C_4)烷基)-苯基)-(C_1 - C_4)烷基]羰氧基、[2-(膦醯氧基-(C_1 - C_4)烷基)-苯基]羰氧基，或[(2-膦醯氧基-苯基)-(C_1 - C_4)烷基]羰氧基)可需經磷酸酶及/或酯酶及/或任何生物系統生物活化以在向人類投與後發揮其等抗菌活性。

式I化合物可根據本發明使用下文描述之程序製造。

式I化合物之製法

縮寫：

下列縮寫係用於整個說明書及實例中：

Ac	乙醯基
AcOH	乙酸
AIBN	偶氮雙異丁腈

aq.	水性
Boc	第三丁氧基羰基
CC	矽膠上之管柱層析術
Cipro	賽普沙辛
Cy	環己基
DAD	二極體陣列偵測
dba	二亞苺基丙酮
DCC	二環己基碳二亞胺
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMAP	4-二甲基胺基-吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DSC	碳酸N,N'-二琥珀醯亞胺酯
EA	乙酸乙酯
EDC	N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽
e.e.	對映體超量
ELSD	蒸發光散射偵測器
ESI	電噴霧離子化法
eq.	當量
Et	乙基
Et ₂ O	乙醚
EtOH	乙醇
h	小時
HATU	六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基異脲鎗
Hept	庚烷
Hex	己烷

HOBT	羥基苯并三唑
HPLC	高效液相層析術
iPr	異丙基
iPrOH	異丙醇
IT	內溫
LC-MS	液相層析術-質譜術
LDA	二異丙基醯胺鋰
LiHMDS	六甲基二矽疊氮化鋰
MCPBA	3-氯過苯甲酸
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
min	分鐘
MS	質譜術
Ms	甲磺醯基(methanesulfonyl)(甲磺醯基(mesyl))
NBS	N-溴琥珀醯亞胺
n-Bu	正丁基
NMP	N-甲基-2-吡咯啉酮
NMR	核磁共振
org.	有機
Pd/C	碳載鈀
PEPPSFI™-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
製備HPLC	製備型HPLC
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
rt	室溫
sat.	飽和
SK-CC01-A	2'-(二甲基胺基)-2-聯苯基-氯化鈀(II)二降冰片基膦錯合物
S-Phos	2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯
TBAF	四正丁基氟化銨
TBDPSCI	第三丁基二苯基氯矽烷
TBME	第三丁基甲基醚
tBu	第三丁基

TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
THP	四氫吡喃基
TLC	薄層層析術
TMS	三甲基甲矽烷基
TMSE	2-(三甲基甲矽烷基)乙基
tR	滯留時間
Ts	對甲苯磺醯基
UV	紫外線

一般反應技術：

一般反應技術1 (羧酸保護基或磷酸保護基移除)：

羧酸酯衍生物之保護基(CONHOPG)或磷酸酯衍生物之保護基(P(O)(OPG')₂)係如下移除：

-當PG或PG'係THP、(2-甲基丙氧基)乙基、甲氧基甲基、tBu、COOtBu或COtBu時：藉由使用(例如)含於有機溶劑(諸如DCM、二噁烷、Et₂O或MeOH)中之TFA或HCl在0℃至rt下之酸性處理或藉由使用含於EtOH中之對甲苯磺酸吡啶鎊在rt至+80℃下之處理；

-當PG或PG'係三苯甲基時：藉由使用於有機溶劑(諸如MeOH或DCM)中之稀釋酸(諸如檸檬酸或HCl)之處理；

-當PG或PG'係TMSE時：藉由使用於MeCN中之氟陰離子源(諸如BF₃醚合物錯合物)在0℃下，於THF中之TBAF在0℃至+40℃下或於MeCN或水中之HF在0℃至+40℃下，或使用酸性條件，諸如於THF/MeOH中之AcOH或於MeOH中之HCl；

-當PG或PG'係烯丙基時：藉由使用於溶劑(諸如MeOH)中之Pd(PPh₃)₄在K₂CO₃或去除劑(諸如雙甲酮、嗎啉或三丁基氫化錫)之存在下之處理。

移除羧酸保護基之其他一般方法已描述於T.W. Greene及P.G.M.

Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第3版(1999), 23-147 (Publisher: John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.)中。

一般反應技術2 (醯胺鍵形成)：

使羧酸與脛胺或胺衍生物在活化劑(諸如DCC、EDC、HOBT、正丙基磷酸環酐、HATU或DSC)之存在下於無水非質子性溶劑(諸如DCM、MeCN或DMF)中在-20℃至60℃下反應(參見G. Benz in *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming編；Pergamon Press: New York (1991), 第6卷, 第381頁)。或者, 羧酸可藉由與純淨的草醯氯或亞硫醯氯或含於溶劑(諸如DCM)中之草醯氯或亞硫醯氯在-20℃至60℃下反應以轉化成其相應酸性氯化物而經活化。其他活化劑可發現於R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*, 第2版(1999), section nitriles, carboxylic acids and derivatives, 第1941-1949頁(Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto)中。

一般反應技術3 (鈴木(Suzuki)交叉偶合反應)：

使芳族鹵化物(通常係溴化物)與所需之硼酸衍生物或其硼酸酯等效物(例如, 頻哪醇酯)在靶觸媒及鹼(諸如 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 K_3PO_4 、tBuONa或tBuOK)之存在下在20與120℃間於溶劑(諸如甲苯、THF、二噁烷、DME或DMF)中, 通常在水(20至50%)之存在下反應。典型靶觸媒之實例係三芳基膦鈀錯合物(諸如 $Pd(PPh_3)_4$)。此等觸媒亦可當場製備自常見鈀源(諸如 $Pd(OAc)_2$ 或 $Pd_2(dba)_3$)及配體(諸如三烷基膦(例如, PCy_3 或 $P(tBu)_3$))、二烷基膦基聯苯(例如, S-Phos)或二茂鐵膦(例如, Q-phos)。或者, 吾人可使用基於環鈀化合物(例如, SK-CC01-A)或N-雜環碳烯錯合物(例如,

PEPPSITM-IPr)之市售預觸媒。反應亦可藉由使用相應芳族三氟甲磺酸酯進行。該反應之其他變化係描述於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, *Acta* (2006), 39, 97-111; Fu, *Acc. Chem. Res.* (2008), 41, 1555-1564及本文引用之參考文獻中。

一般反應技術4 (鹵代芳基-炔烴或炔烴-鹵代炔烴交叉偶合)：

使用催化量之鈀鹽、有機鹼(諸如TEA)及催化量之銅衍生物(通常係碘化亞銅)於溶劑(諸如DMF)中在20至100°C之溫度下使炔烴衍生物與鹵代芳基或鹵代炔烴衍生物偶合(參見Sonogashira, K. in *Metal-Catalyzed Reactions*, Diederich, F., Stang, P.J.編; Wiley-VCH: New York (1998))。或者, 炔烴-鹵代炔烴交叉偶合反應可使用僅催化量之銅衍生物在水性脛胺及鹼(諸如哌啶或吡咯啶)之存在下進行(參見Chodkiewicz及Cadiot, C. R. *Hebd. Seances Acad. Sci.* (1955), 241, 1055-1057)。

一般反應技術5 (酯轉化成酸)：

當酯側鏈係直鏈烷基時, 水解通常係藉由使用鹼金屬氫氧化物(諸如LiOH、KOH或NaOH)於水-二噁烷或水-THF混合物在0°C與80°C間之處理進行。當酯側鏈係tBu時, 相應酸之釋放亦可於純淨TFA或經稀釋之TFA或HCl中於有機溶劑(諸如醚或THF)中進行。當酯側鏈係烯丙基時, 該反應係在肆(三苯基膦)鈀(0)之存在下在烯丙基陽離子去除劑(諸如嗎啉、雙甲酮或三丁基氫化錫)之存在下在0°C與50°C間於溶劑(諸如THF)中進行。當酯側鏈係苄基時, 該反應係在氫下在貴金屬觸媒(諸如Pd/C)之存在下於溶劑(諸如MeOH、THF或EA)中進行。引入其他酸性保護基之其他策略及移除該等

酸性保護基之一般方法已描述於T.W. Greene及P.G.M. Wuts, *Protecting Groups Organic Synthesis*, 第3版(1999), 369-441 (Publisher: John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.)中。

一般反應技術6 (還原性胺化)：

胺與醛或酮間之反應係於容許通過物理或化學方式(例如，溶劑-水共沸物之蒸餾或乾燥劑(諸如分子篩、 MgSO_4 或 Na_2SO_4 之存在))移除所形成之水之溶劑系統中進行。此溶劑通常係甲苯、Hex、THF、DCM或DCE或溶劑之混合物(諸如DCE/MeOH)。該反應可藉由痕量之酸(通常係AcOH)催化。中間物亞胺係用合適之還原劑(例如， NaBH_4 、 NaBHCN_3 或 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)或通過在貴金屬觸媒(諸如Pd/C)上氫化而還原。該反應係在 -10°C 與 110°C 間(較佳在 0°C 與 60°C 間)進行。該反應亦可以一鍋式進行。該反應亦可於質子性溶劑(諸如MeOH或水)中在甲基吡啶-硼烷錯合物之存在下進行(Tetrahedron (2004), 60, 7899-7906)。

一般製備方法：

式I化合物之製法：

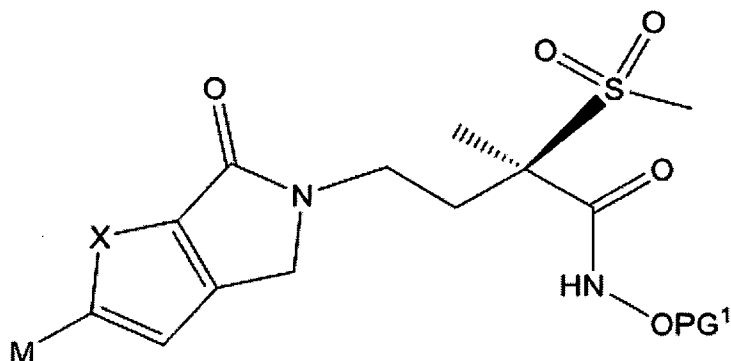
式I化合物可藉由下文給定之方法，藉由實例中給定之方法或藉由類似方法來製造。最佳化反應條件可隨所用之特定反應物或溶劑而變化，但此等條件可藉由熟習此項技術者藉由例行最佳化程序判定。

下文之章節描述用於製備式I化合物之一般方法。若未明確指示，則一般基團 R^1 、 R^2 、 X 、 M^A 、 M^B 、 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 及 R^{1B} 係如針對式I定義。整個下文中重複使用之一般合成方法係參考及描述於上文章節標題為「一般反應技術」中。在一些實例中，某些一般基團可與下文之程序及方案中繪示之總成相容且因此將需要使用保護基。此項技術中熟知保護基之使用

(參見例如 T.W. Greene、P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版(1999), Wiley-Interscience)。

式I化合物(其中 $R^1 = H$)之製法；

式I化合物(其中 $R^1 = H$)可藉由使用一般反應技術1使式II化合物去保護獲得



II

其中X及M具有如式I中之相同含義及 PG^1 表示THP、TMSE、三苯甲基、(2-甲基丙氧基)乙基、甲氧基甲基、烯丙基、tBu、COOtBu或COtBu。該反應亦可使用外消旋材料進行及(R)對映體可藉由對掌性HPLC分離獲得。

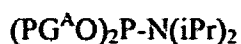
視需要，因此獲得之式I化合物可使用標準方法轉化成其等鹽，及尤其轉化成其等醫藥上可接受之鹽。

另外，每當式I化合物係以對映體之混合物之形式獲得時，該等對映體可使用熟習此項技術者已知的方法分離，例如，藉由非對映體鹽之形成及分離或在對掌性固定相(諸如Regis Whelk-O1(R,R) (10 μ m)管柱、Daicel ChiralCel OD-H (5至10 μ m)管柱或Daicel ChiralPak IA (10 μ m)或AD-H (5 μ m)管柱)上藉由HPLC進行分離。對掌性HPLC之典型條件係溶離劑A (EtOH，在有或無胺(諸如TEA或二乙胺)之情況下)及溶離劑B (Hex)之等度混合物，以0.8至150 mL/min之流動速率。

式I化合物(其中 $R^1 \neq H$)之製法；

式I化合物(其中 $R^1 \neq H$)可藉由以下獲得：

a)使式I化合物(其中 $R^1 = H$ ，及X與M係如式I中定義)與式III化合物(其中 PG^A 表示第三丁基)反應



III。

該反應係在鹼(諸如四唑)之存在下於溶劑(諸如乙腈)中在約 $0^\circ C$ 之溫度下進行。氧化反應係接著添加氧化劑(諸如過氧化氫)於水或MCPBA中進行(此順序亦可使用式I外消旋化合物(其中 $R = H$)進行及然後(R)-對映體可藉由反應產物之對掌性HPLC分離獲得)。存在於M上可與上文提及之反應條件相容之官能基可於進行該反應前受保護及於進行該反應後去保護。 PG^A 之最終裂解可使用導致式I化合物(其中 $R^1 = PO_3H_2$)之一般反應技術1進行。

b)使式I化合物(其中 $R^1 = H$ ，及X及M係如式I中定義)與式IV化合物(其中 R^2 具有如式I中之相同含義)反應



IV。

該反應可使用一般反應技術2進行，該反應得到其中 $R^1 = C(O)R^2$ 的式I化合物(此反應亦可使用外消旋式I化合物(其中 $R = H$)進行及然後(R)-對映體可藉由反應產物之對掌性HPLC分離獲得。存在於 R^2 及M上無法與上文提及之反應條件相容之官能基可在進行該反應前受保護及在進行該反應後去保護。

c)使式I化合物(其中 $R^1 = H$ 及X及M係如式I中定義)與式V化合物(其

中Y^a表示碘、溴或氯及PG^A具有如式III中之相同含義)反應



V

該反應可在礦物鹼(諸如NaH或K₂CO₃)之存在下或在有機鹼(諸如TEA或DIPEA)之存在下於溶劑(諸如THF)中在於約-50℃與室溫間變化之溫度內進行。存在於M上無法與上文提及之反應條件相容之官能基可在進行該反應前受保護及在進行該反應後去保護。此順序亦可使用外消旋式I化合物(其中R = H)進行及然後(R)-對映體可藉由反應產物之對掌性HPLC分離獲得。PG^A之最終裂解可使用一般反應技術1進行，其得到其中R¹ = CH₂-O-PO₃H₂的式I化合物。

d)使式I化合物(其中R¹ = H，及X及M係如式I中定義)與Pyr.SO₃錯合物或Me₂NCHO.SO₃錯合物於溶劑(諸如DMF或吡啶)中反應，其得到其中R¹ = SO₃H的式I化合物。存在於M上無法與上文提及之反應條件相容之官能基可在進行該反應前受保護及在進行該反應後去保護。此順序亦可使用外消旋式I化合物(其中R = H)進行及然後(R)-對映體可藉由反應產物之對掌性HPLC分離獲得。

視需要，因此獲得之式I化合物可使用標準方法轉化成其等鹽，及尤其轉化成其等醫藥上可接受之鹽。

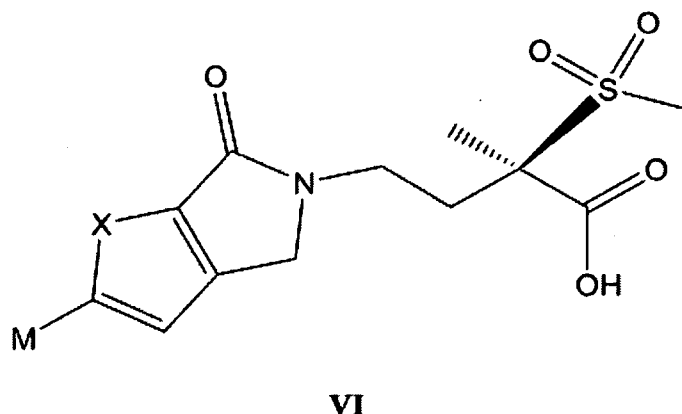
另外，每當式I化合物係以對映體之混合物之形式獲得時，該等對映體皆可使用熟習此項技術者已知的方法進行分離，例如，藉由非對映體鹽之形成及分離或藉由HPLC在對掌性固定相(諸如Regis Whelk-O1(R,R)(10 μm)管柱、Daicel ChiralCel OD-H (5至10 μm)管柱或Daicel ChiralPak IA (10 μm)或AD-H (5 μm)管柱)上進行分離。對掌性HPLC之典型條件係

溶離劑A (EtOH，在有或無胺(諸如TEA或二乙胺)存在之情況下)及溶離劑B (Hex)之等度混合物，以0.8至150 mL/min之流動速率。

式II化合物之製法：

式II化合物可藉由以下獲得：

a)使用一般反應技術2使式VI化合物(其中X及M係如式I中定義)

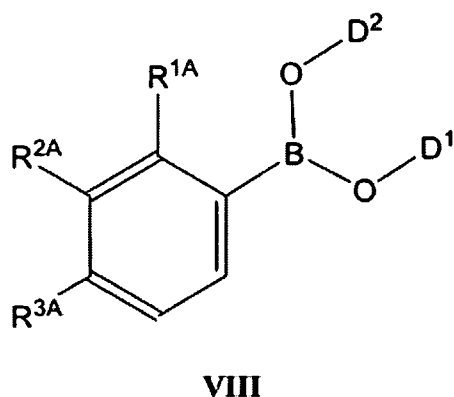


與式VII化合物(其中PG¹具有如式II之相同含義)反應
H₂N-OPG¹

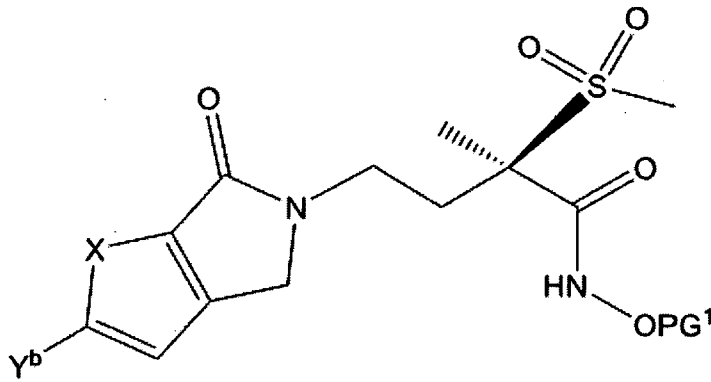
VII

(此反應亦可使用式VI外消旋化合物進行及然後(R)-對映體可藉由反應產物之對掌性HPLC分離獲得)，藉此存在於M上無法與一般反應技術2中提及之偶合條件相容之官能基可在進行該反應前受保護及在進行該反應後去保護；或

b)使用一般反應技術3使式VIII硼衍生物



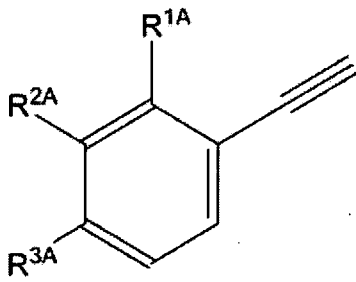
其中 R^{1A} 、 R^{2A} 及 R^{3A} 具有如式I中之相同各自含義， D^1 及 D^2 表示H、甲基或乙基或 D^1 及 D^2 一起表示 $CH_2C(Me)_2CH_2$ 或 $C(Me)_2C(Me)_2$ ，與IX化合物反應



IX

其中X係如式I中定義， Y^b 表示鹵素(諸如溴或碘)及 PG^1 具有如式II中之相同含義，從而得到其中M表示 M^A 及A表示鍵的式II化合物(此反應亦可使用式IX外消旋化合物進行及然後(R)-對映體可藉由反應產物之對掌性HPLC分離獲得)；或

c)使用一般反應技術4使式X化合物(其中 R^{1A} 、 R^{2A} 及 R^{3A} 具有如式I中之相同各自含義)

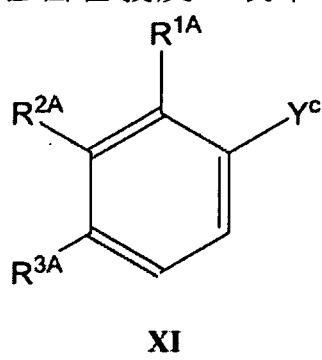


X

與如上文部分b)中定義之式IX化合物(其中 Y^b 表示碘)反應，從而得到其中M表示 M^A 及A表示 $C \equiv C$ 的式II化合物 (此反應亦可使用式IX外消旋化合物進行及然後(R)-對映體可藉由反應產物之對掌性HPLC分離獲得)；或

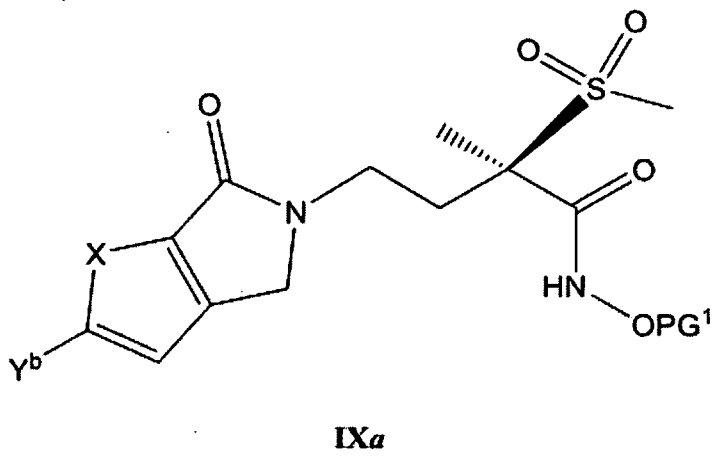
d)使用一般反應技術4使式XI化合物(其中 R^{1A} 、 R^{2A} 及 R^{3A} 具有如式I中

之相同各自含義及Y^c表示碘或溴(及較佳係碘))



與式IXa化合物(其中Y^b表示乙炔基及PG¹具有如式II中之相同含義)

反應



，從而得到其中M表示M^A及A表示C≡C的式II化合物(此反應亦可使用式IX外消旋化合物進行及然後(R)-對映體可藉由反應產物之對掌性HPLC分離獲得)；或

e)使用一般反應技術4使式XII化合物(其中R^{1B}具有如式I中之相同含義及Y^d表示碘或溴)

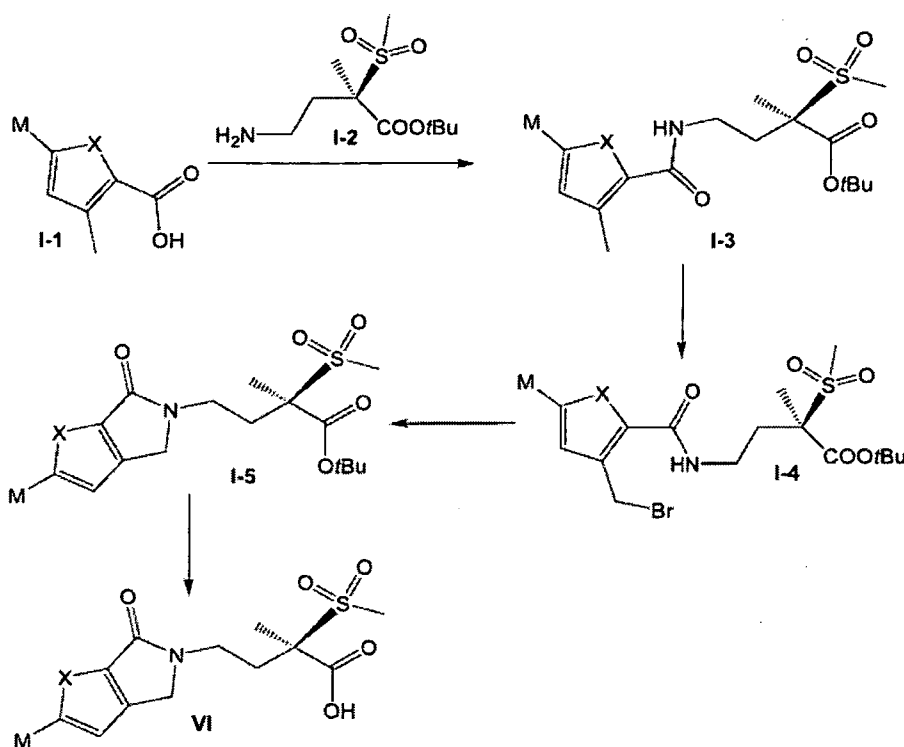


與如上文部分d)中定義之式IXa化合物反應，從而得到其中M表示M^B的式II化合物(此反應亦可使用式IXa外消旋化合物進行及然後(R)-對映體可使用反應產物之對掌性HPLC分離獲得)。

式VI、VII、VIII、IX、IXa、X、XI及XII合成中間物之製法：

式VI化合物：

式VI化合物可如下文方案1中之總結進行。

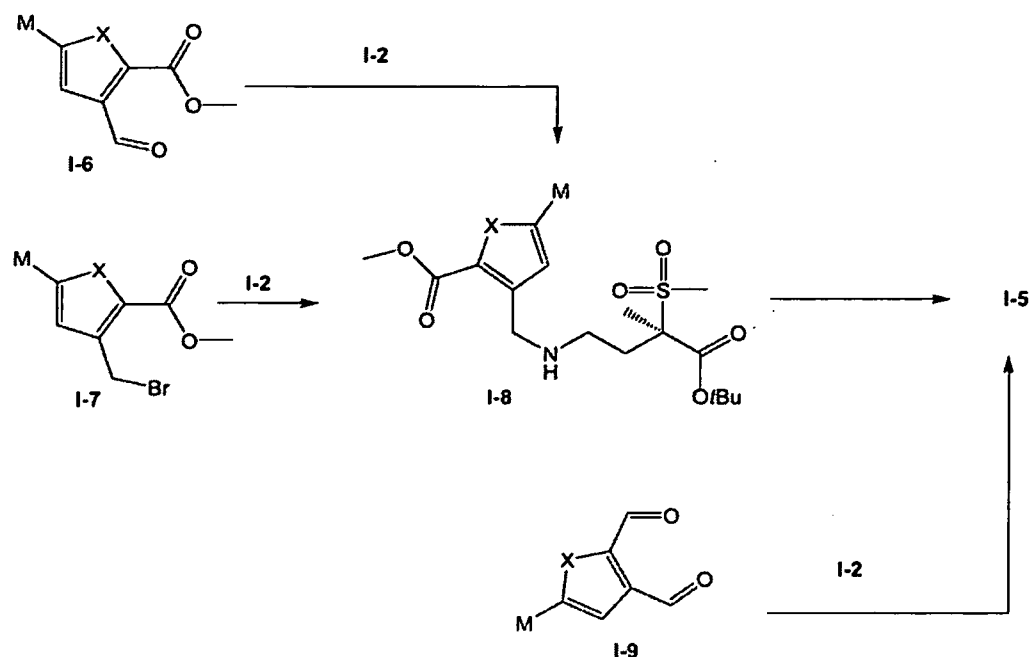


方案1

在方案1中，X及M具有如式I中之相同含義。該反應亦可使用外消旋材料進行及(R)-對映體可當合適時在任何步驟中藉由對掌性HPLC分離。

式I-3衍生物可藉由使用一般反應技術2使式I-1噻吩羧酸與式I-2胺反應(方案1)獲得。式I-3衍生物可用含於溶劑(諸如CCl₄)中之NBS在自由基引發劑(諸如AIBN)之存在下處理；通常在回流下進行之此反應提供式I-4之溴甲基衍生物。接著該後者藉由使用含於溶劑(諸如THF)中之鹼(諸如LDA或LiHMDS)處理而轉化成式I-5化合物。該反應可在介於-20℃與室溫間之溫度下且理想上在室溫下進行。式I-5衍生物可使用一般反應技術5轉化成式VI化合物。

或者，式I-5化合物亦可如下文方案2中之總結來製備。



方案2

在方案2中，X及M具有如式I中之相同含義。該反應亦可使用外消旋材料進行及(R)-對映體可當合適時在任何步驟中藉由對掌性HPLC分離獲得。

式I-8衍生物可使用一般反應技術6自式I-6衍生物及式I-2之胺獲得(方案2)。或者，式I-8衍生物可藉由於tBuOH中在介於50°C與85°C間之溫度下，理想地在85°C下在鹼(諸如K₂CO₃)之存在下用式I-2胺處理式I-7之溴甲基衍生物而獲得(方案2)。式I-8衍生物可自發地產生式I-5化合物。或者，式I-8衍生物可依次應用一般反應技術5及2轉化成式I-5衍生物。

式I-5衍生物亦可藉由式I-9之二醛衍生物與式I-2胺於DMF中在介於室溫與約60°C間之溫度下，及理想地在約50°C下反應(方案2)獲得。或者，此冷凝步驟可於DCM中在AcOH之存在下在室溫下進行。

式VII化合物：

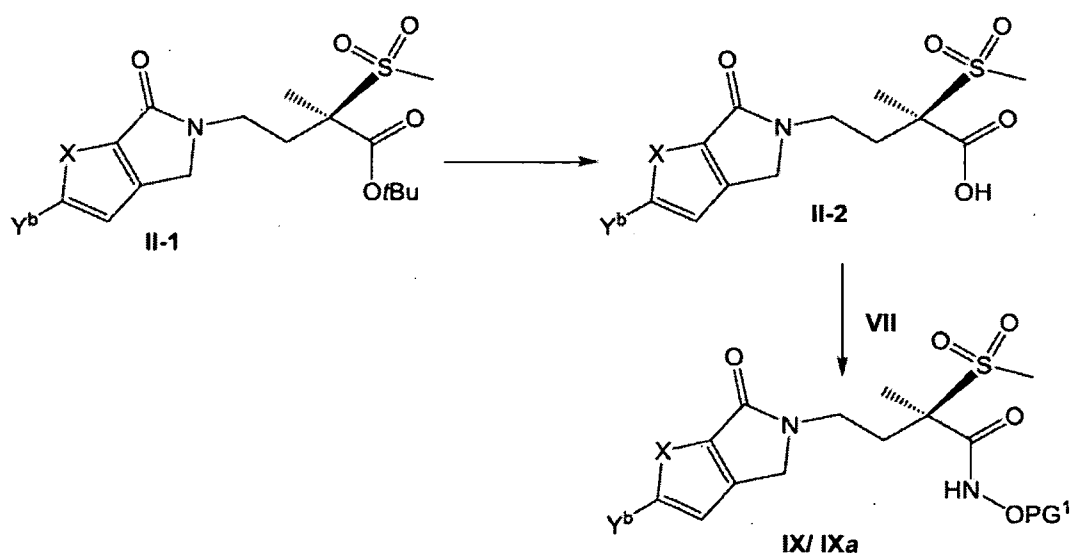
式VII化合物係市售的(PG^1 = 甲氧基甲基、THP、TMSE、三苯甲基、 $t\text{Bu}$ 、 COOtBu 或烯丙基)或可根據WO 2010/060785 (PG^1 = (2-甲基丙氧基)乙基)或Marmer及Maerker, J. Org. Chem. (1972), 37, 3520-3523 (PG^1 = COtBu)來製備。

式VIII化合物：

式VIII化合物(其中 D^1 及 D^2 各表示H或 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷基)係市售的或可根據Sleveland等人, Organic Process Research & Development (2012), 16, 1121-1130自三 $((\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷基)硼酸酯及相應市售溴衍生物(視需要接著係酸性水解)開始來製備。式VIII化合物(其中 D^1 及 D^2 一起表示 $\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2$ 或 $\text{C}(\text{Me})_2\text{C}(\text{Me})_2$)係市售的或可根據WO 2012/093809自雙(頻哪酸根)二硼烷或5,5-二甲基-1,2,3-二氧硼雜環烷(皆係市售)及相應市售式VIII溴衍生物開始來製備。

式IX及IXa化合物：

式IX及IXa化合物可如下文方案3中之總結來製備。



方案3

15+13+7+2+1 、 15+13+7+3+1 、 15+13+7+4+1 、 15+13+7+4+2+1 、
 15+13+7+4+3+1 、 15+13+7+5+1 、 15+13+7+5+2+1 、 15+13+7+5+3+1 、
 15+13+7+6+1 、 15+13+7+6+2+1 、 15+13+7+6+4+1 、 15+13+7+6+4+2+1 、
 15+13+7+6+4+3+1 、 15+13+7+6+5+1 、 15+13+7+6+5+2+1 、
 15+13+7+6+5+3+1 、 15+13+8+7+1 、 15+13+8+7+2+1 、 15+13+8+7+3+1 、
 15+13+8+7+4+1 、 15+13+8+7+4+2+1 、 15+13+8+7+4+3+1 、
 15+13+8+7+5+1 、 15+13+8+7+5+2+1 、 15+13+8+7+5+3+1 、
 15+13+8+7+6+1 、 15+13+8+7+6+2+1 、 15+13+8+7+6+4+1 、
 15+13+8+7+6+4+2+1 、 15+13+8+7+6+4+3+1 、 15+13+8+7+6+5+1 、
 15+13+8+7+6+5+2+1 、 15+13+8+7+6+5+3+1 、 15+13+9+7+1 、
 15+13+9+7+2+1 、 15+13+9+7+3+1 、 15+13+9+7+4+1 、
 15+13+9+7+4+2+1 、 15+13+9+7+4+3+1 、 15+13+9+7+5+1 、
 15+13+9+7+5+2+1 、 15+13+9+7+5+3+1 、 15+13+9+7+6+1 、
 15+13+9+7+6+2+1 、 15+13+9+7+6+4+1 、 15+13+9+7+6+4+2+1 、
 15+13+9+7+6+4+3+1 、 15+13+9+7+6+5+1 、 15+13+9+7+6+5+2+1 、
 15+13+9+7+6+5+3+1 、 15+13+10+1 、 15+13+10+2+1 、 15+13+10+7+1 、
 15+13+10+7+2+1 、 15+13+10+7+3+1 、 15+13+10+7+4+1 、
 15+13+10+7+4+2+1 、 15+13+10+7+4+3+1 、 15+13+10+7+5+1 、
 15+13+10+7+5+2+1 、 15+13+10+7+5+3+1 、 15+13+10+7+6+1 、
 15+13+10+7+6+2+1 、 15+13+10+7+6+4+1 、 15+13+10+7+6+4+2+1 、
 15+13+10+7+6+4+3+1 、 15+13+10+7+6+5+1 、 15+13+10+7+6+5+2+1 、
 15+13+10+7+6+5+3+1 、 15+13+10+8+7+1 、 15+13+10+8+7+2+1 、
 15+13+10+8+7+3+1 、 15+13+10+8+7+4+1 、 15+13+10+8+7+4+2+1 、

15+13+10+8+7+4+3+1、15+13+10+8+7+5+1、15+13+10+8+7+5+2+1、
 15+13+10+8+7+5+3+1、15+13+10+8+7+6+1、15+13+10+8+7+6+2+1、
 15+13+10+8+7+6+4+1、15+13+10+8+7+6+4+2+1、
 15+13+10+8+7+6+4+3+1、15+13+10+8+7+6+5+1、
 15+13+10+8+7+6+5+2+1、15+13+10+8+7+6+5+3+1、15+13+10+9+7+1、
 15+13+10+9+7+2+1、15+13+10+9+7+3+1、15+13+10+9+7+4+1、
 15+13+10+9+7+4+2+1、15+13+10+9+7+4+3+1、15+13+10+9+7+5+1、
 15+13+10+9+7+5+2+1、15+13+10+9+7+5+3+1、15+13+10+9+7+6+1、
 15+13+10+9+7+6+2+1、15+13+10+9+7+6+4+1、
 15+13+10+9+7+6+4+2+1、15+13+10+9+7+6+4+3+1、
 15+13+10+9+7+6+5+1、15+13+10+9+7+6+5+2+1、
 15+13+10+9+7+6+5+3+1、15+13+11+7+1、15+13+11+7+2+1、
 15+13+11+7+3+1、15+13+11+7+4+1、15+13+11+7+4+2+1、
 15+13+11+7+4+3+1、15+13+11+7+5+1、15+13+11+7+5+2+1、
 15+13+11+7+5+3+1、15+13+11+7+6+1、15+13+11+7+6+2+1、
 15+13+11+7+6+4+1、15+13+11+7+6+4+2+1、15+13+11+7+6+4+3+1、
 15+13+11+7+6+5+1、15+13+11+7+6+5+2+1、15+13+11+7+6+5+3+1、
 15+13+11+8+7+1、15+13+11+8+7+2+1、15+13+11+8+7+3+1、
 15+13+11+8+7+4+1、15+13+11+8+7+4+2+1、15+13+11+8+7+4+3+1、
 15+13+11+8+7+5+1、15+13+11+8+7+5+2+1、15+13+11+8+7+5+3+1、
 15+13+11+8+7+6+1、15+13+11+8+7+6+2+1、15+13+11+8+7+6+4+1、
 15+13+11+8+7+6+4+2+1、15+13+11+8+7+6+4+3+1、
 15+13+11+8+7+6+5+1、15+13+11+8+7+6+5+2+1、

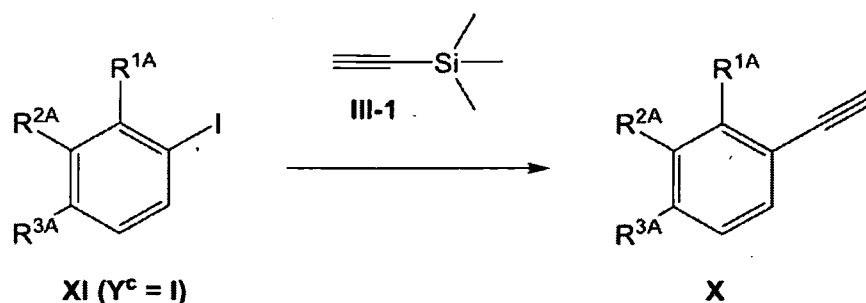
在方案3中，X係如式I中定義， Y^b 表示鹵素(諸如碘或溴)或乙炔基及PG¹具有如於式II中之相同含義。該反應亦可使用外消旋材料進行及(R)-對映體可當合適時在任何步驟中藉由對掌性HPLC分離獲得。

式II-1化合物(其中 $Y^b = \text{Br}$) (方案3)可藉由轉化成與NaI在銅(I)鹽及配體(諸如反式-N,N'-二甲基環己-1,2-二胺)之存在下於溶劑(諸如二噁烷)中在介於室溫與100°C間之溫度下，或於150°C下之微波爐中反應而轉化成式II-1化合物(其中 $Y^b = \text{碘}$)。式II-1化合物(其中 $Y^b = \text{乙炔基}$)可藉由使用一般反應技術4令式II-1化合物(其中 $Y^b = \text{碘}$)與三甲基甲矽烷基乙炔(III-1)反應，接著用於THF中之TBAF處理而獲得。或者，TMS基團可使用 K_2CO_3 作為試劑於MeOH中裂解。

可使用一般反應技術5將式II-1化合物轉化成式II-2化合物。式II-2化合物可使用一般反應技術2而進一步與VII化合物反應，因此提供式IX / IX α 化合物。式IX化合物(其中 Y^b 表示碘)可自式IX化合物(其中 $Y^b = \text{溴}$)藉由與NaI在銅(I)鹽及配體(諸如反式-N,N'-二甲基環己-1,2-二胺)之存在下於溶劑(諸如二噁烷)中在介於室溫與100°C間之溫度下反應或於在約150°C下之微波爐中反應來獲得。式IX α 化合物(其中 $Y^b = \text{乙炔基}$)可藉由使用一般反應技術4使式IX化合物(其中 $Y^b = \text{碘}$)與三甲基甲矽烷基乙炔(III-1)反應，接著用於THF中之TBAF處理獲得。或者，TMS基團可使用 K_2CO_3 作為試劑於MeOH中裂解。

式X化合物：

式X化合物係市售的或可如下文方案4中之總結來製備。



方案4

在方案4中， $\text{R}^{1\text{A}}$ 、 $\text{R}^{2\text{A}}$ 及 $\text{R}^{3\text{A}}$ 具有如式I中之相同各自含義。

XI化合物(其中 Y^c 表示碘)可使用一般反應技術4與三甲基甲矽烷基乙炔(III-1)反應(方案4)，接著用於THF中之TBAF處理，以提供式X衍生物。

式XI化合物：

式XI化合物(其中 Y^c 表示溴)係市售的或可藉由熟習此項技術者已知的標準方法製備。式XI化合物(其中 Y^c 表示碘)可自相應之溴衍生物藉由與NaI在銅(I)鹽及配體(諸如反式-N,N'-二甲基環己-1,2-二胺)之存在下於溶劑(諸如二噁烷)中在介於室溫與 100°C 間之溫度下反應或於在約 150°C 下之微波爐中反應來獲得。

式XII化合物：

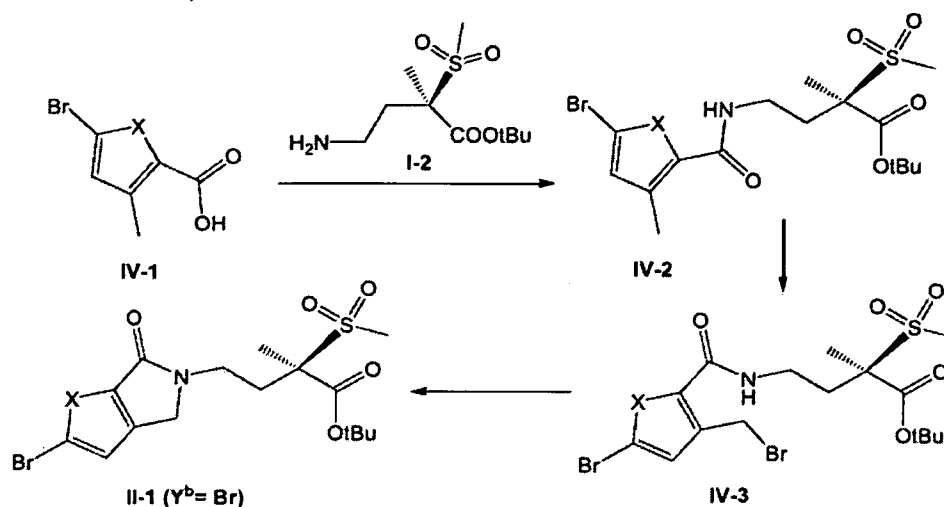
XII化合物(其中 Y^d 表示碘)可藉由相應之化合物(其中 Y^d 將係H)與碘在無機鹼(諸如KOH)之存在下碘化來製備。式XII化合物(其中 Y^d 表示溴)可自相應之化合物(其中 Y^d 將係H)，藉由使用NBS在 AgNO_3 之存在下於溶劑(諸如丙酮或MeCN)中之處理來製備。式XII化合物(其中 Y^d 將係H)係市售的或可藉由熟習此項技術者已知的標準方法來製備。

其他合成中間物及起始材料：

式I-1、I-6、I-7及I-9化合物係市售的或可藉由熟習此項技術者已知的標準方法來製備。

式I-2化合物可如下文標題為「實例」之章節(參見製法A及B)中之描述來製備，或藉由熟習此項技術者已知的標準方法來製備。

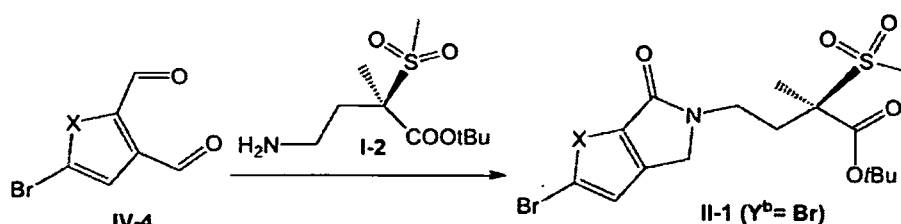
式II-1化合物(其中 Y^b 表示Br)可如下文方案5中之總結來製備。



在方案5中，X係如式I中定義。

式IV-I化合物可使用一般反應技術2藉由與式I-2胺反應而轉化(方案5)為式IV-2醯胺衍生物。所得之式IV-2衍生物可轉化成藉由用含於溶劑(諸如 CCl_4)中之NBS在自由基引發劑(諸如AIBN)之存在下進行處理而轉化成式IV-3衍生物；此反應係通常在回流下進行。接著將所得之式IV-3溴衍生物轉化成藉由使用鹼(諸如LDA或LiHMDS)於溶劑(諸如THF)中進行處理而轉化成式II-1化合物(其中 Y^b 係Br)。

式II-1化合物(其中 Y^b 係Br)亦可如下文方案6中之總結來製備。



在方案6中，X係如式I中定義。

式II-1化合物可藉由使式IV-4化合物與式I-2胺於DCM中在乙酸之存在下在介於室溫與40°C間之溫度下(理想地，在室溫下)進行反應而獲得(方案6)。該反應亦可使用外消旋材料進行及(R)-對映體可當合適時在任何步驟中藉由對掌性HPLC分離獲得。

式III、IV及V化合物係市售的或可藉由熟習此項技術者已知的標準方法來製備。

式IV-1及IV-4化合物係市售的或可藉由熟習此項技術者已知的標準方法來製備。

本發明之特定實施例係描述於下列實例中，其等用於更詳細地繪示本發明而不以任何方式限制本發明之範圍。

實例

所有溫度係以°C闡述。除非另有指示，否則該等反應在室溫下進行。除非另有指示，否則在反應混合物之處理程序期間自液體-液體萃取產生之合併有機層係用最小體積之鹽水清洗，在MgSO₄上乾燥，過濾及蒸發至乾燥以提供所謂之蒸發殘餘物。

分析型TLC特徵描述係用0.2 mm板進行：Merck，矽膠60 F₂₅₄。溶離係用EA、Hept、DCM、MeOH或其混合物進行。偵測係用UV或用KMnO₄ (3 g)、K₂CO₃ (20 g)、5% NaOH (3 mL)及H₂O (300 mL)之溶液及後續加熱完成。

CC係使用Brunschwig 60A 矽膠(0.032至0.63 mm)或使用ISCO CombiFlash系統及預包裝SiO₂濾筒進行，溶離係用具有適當梯度之Hept-EA或DCM-MeOH混合物進行。當化合物含有酸性官能時，將1%之

AcOH添加至溶離劑中。當化合物含有鹼性官能時，將25%之 NH_4OH 水溶液添加至溶離劑中。

該等化合物藉由 ^1H -NMR (300 MHz, Varian Oxford ; 400 MHz, Bruker Avance 400或500 MHz, Bruker Avance 500 Cryoprobe)進行特徵描述。化學位移 δ 係相對於使用之溶劑以ppm表示；多重性：s = 單重態，d = 雙重態，t = 三重態，q = 四重態，p = 五重態，hex = 六重態，hep = 七重態，m = 多重態，br = 寬態，偶合常數J係以Hz表示。或者或另外，化合物係藉由LC-MS (具有Agilent 1100 Binary Pump及DAD及ELSD之Sciex API 2000 或具有Agilent 1200 Binary Pump、DAD及ELSD之Agilent quadrupole MS 6140)進行特徵描述。

分析型LC-MS資料已使用下列各自條件獲得：

- 管柱：Zorbax SB-Aq, 30.5 μm , 4.6 x 50 mm；
- 注射體積：1 μL ；
- 管柱烘箱溫度：40 $^\circ\text{C}$ ；
- 偵測：UV 210 nm，ELSD及MS；
- MS離子化模式：ESI+；
- 溶離劑：A： H_2O + 0.04% TFA；及B：MeCN；
- 流動速率：40.5 mL/min；
- 梯度：5% B至95% B (0.0分鐘至1.0分鐘)，95% B (1.0分鐘至1.45分鐘)。

針對各測試化合物之相應 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 峰值給定之小數之數量取決於實際使用之LC-MS裝置之精確度。

製備型HPLC純化係於配備Gilson 215自動進樣器、Gilson 333/334

泵、Dionex MSQ Plus 偵測器系統及 Dionex UVD340U (或 Dionex DAD-3000) UV 偵測器之 Gilson HPLC 系統上，使用下列各自條件進行：

- 方法1：
 - 管柱：Waters XBridge C18, 10 μ m, 30 x 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 分鐘至 4.0 分鐘)，5% A (4.0 分鐘至 6.0 分鐘)。
- 方法2：
 - 管柱：Waters XBridge C18, 10 μ m, 30 x 75 mm；
 - 流動速率：75 mL/min；
 - 溶離劑：A：H₂O + 0.5% HCOOH；B：MeCN；
 - 梯度：90% A 至 5% A (0.0 分鐘至 4.0 分鐘)，5% A (4.0 分鐘至 6.0 分鐘)。
- 方法3：
 - 管柱：Waters Atlantis T3 OBD, 10 μ m, 30 x 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 分鐘至 4.0 分鐘)，5% A (4.0 分鐘至 6.0 分鐘)。

另外，半製備型及分析型對掌性 HPLC 係使用下文條件進行。

半製備型對掌性 HPLC 方法 A：

半製備型對掌性 HPLC 係於 Daicel ChiralPak AS-H 管柱(250 x 20 mm,

20 μm)上使用相應實驗方案中之括號間指示之溶離劑混合物、流動速率及偵測條件進行。滯留時間係藉由於Daicel ChiralPak AS-H管柱(250 x 4.6 mm, 5 μm)上使用相同溶離劑混合物以相應實驗方案中之括號間指示之流動速率溶離分析型樣品獲得。

半製備型對掌性HPLC方法B：

半製備型對掌性HPLC係於Daicel ChiralCel OD-H管柱(20 x 250 mm; 5 μm)上使用相應實驗方案中之括號間指示之溶離劑混合物、流動速率及偵測條件進行。滯留時間係藉由於Daicel ChiralCel OD-H管柱(4.6 x 250 mm; 5 μm)上使用相同溶離劑混合物以相應實驗方案中之括號間指示之流動速率溶離分析型樣品獲得。

半製備型對掌性HPLC方法C：

半製備型對掌性HPLC係於Daicel ChiralPak AY-H管柱(20 x 250 mm, 5 μm)上使用相應實驗方案中之括號間指示之溶離劑混合物、流動速率及偵測條件進行。滯留時間係藉由於Daicel ChiralPak AY-H管柱(4.6 x 250 mm, 5 μm)上使用相同溶離劑混合物以相應實驗方案中之括號間指示之流動速率溶離分析型樣品獲得。

半製備型對掌性HPLC方法D：

半製備型對掌性HPLC係於Daicel ChiralPak IA管柱(30 x 250 mm, 5 μm)上使用相應實驗方案中之括號間指示之溶離劑混合物、流動速率及偵測條件進行。滯留時間係藉由於Daicel ChiralPak IA管柱(4.6 x 250 mm, 5 μm)上使用相同溶離劑混合物以相應實驗方案中之括號間指示之流動速率溶離分析型樣品獲得。

分析型對掌性HPLC方法E：

滯留時間係藉由Daicel ChiralPak AD-H管柱(4.6 x 250 mm, 5 μ m)上使用相同溶離劑混合物以相應實驗方案中之括號間指示之流動速率溶離分析型樣品獲得。

半製備型對掌性HPLC方法F：

半製備型對掌性HPLC係於Daicel ChiralPak IC管柱(30 x 250 mm, 5 μ m)上使用相應實驗方案中之括號間指示之溶離劑混合物、流動速率及偵測條件進行。滯留時間係藉由Daicel ChiralPak IC管柱(4.6 x 250 mm, 5 μ m)上使用相同溶離劑混合物以相應實驗方案中之括號間指示之流動速率溶離分析型樣品獲得。

程序：

程序A：

將CuI (0.048 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.025 mmol)、碘代衍生物(0.148 mmol)及末端炔烴(0.16 mmol)引入雙頸圓底燒瓶中。氣氛係用氮沖刷30分鐘，然後添加經脫氣之THF (1.2 mL)及經脫氣之TEA (0.43 mmol)。在氮氣氛下在50°C下將懸浮液攪拌3小時。濃縮至乾燥後，然後殘餘物藉由CC (Hept-EA或DCM-MeOH)或藉由製備型HPLC使用合適方法純化。

程序B：

向於EtOH (2 mL)中之受THP保護之羧酸衍生物(0.07 mmol)中添加PPTS (0.012 g; 0.04 mmol)。在80°C下將混合物攪拌2小時，冷卻至室溫及直接藉由CC (DCM-MeOH)或藉由製備型HPLC使用合適方法純化。

程序C：

將CuI (0.036 g; 0.189 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.072 g; 0.102 mmol)、(三甲基甲矽烷基)乙炔基乙炔(0.703 mmol)及鹵代衍生物(0.581 mmol)引

入雙頸圓底燒瓶中。氣氛係用氮沖刷30分鐘，然後添加經脫氣之THF (4 mL)及經脫氣之TEA (0.2 mL; 1.44 mmol)。在氮氣氛下在50°C下將懸浮液攪拌2小時。濃縮至乾燥後，然後殘餘物藉由CC (Hept-EA)純化。

程序D：

將CuCl (0.003 g; 0.026 mmol)添加至正BuNH₂ (30%，溶於水中，0.336 mL)之溶液中。依次添加NH₂OH.HCl (0.025 g, 0.35 mmol)及於正BuNH₂ (30%，溶於水中，1 mL)中之炔烴(0.23 mmol)之溶液。所得之懸浮液立即用冰水浴冷卻。添加於Et₂O (0.5 mL)中之鹵代炔烴(0.25 mmol)之溶液及然後容許反應混合物繼續反應1.5小時。然後藉由CC (DCM-MeOH)或藉由製備型HPLC使用合適方法純化蒸發殘餘物以提供雙炔烴產物。

程序E：

用氮沖刷溴代衍生物(1.63 mmol)、苯基硼酸或硼酸酯衍生物(1.8 mmol)、K₂CO₃ (0.34 g; 2.4 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (0.19 g; 0.16 mmol)之混合物15分鐘。添加二噁烷(6 mL)及水(1.5 mL) 及使混合物回流1小時。冷卻後，添加水(15 mL)及EA (20 mL)及使兩層分離。用EA (2 x 20 mL)萃取水層及用鹽水清洗合併之有機層，在MgSO₄上乾燥及濃縮至乾燥。然後殘餘物藉由CC (Hept-EA)純化。

程序F：

向於MeOH (1.2 mL)及水(0.4 mL)中之受THP保護之羧酸衍生物(0.15 mmol)之溶液中添加2M HCl (0.6 mL; 1.2 mmol)。攪拌反應混合物直至反應完成。在用飽和NaHCO₃溶液中中和後，反應混合物用DCM-MeOH (9-1, 3 x 20 mL)萃取。然後藉由CC (DCM-MeOH)或藉由製備型HPLC使用合適方法純化蒸發殘餘物。

程序G：

將CuI (0.2 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.1 mmol)、末端炔烴衍生物(1 mmol)及碘代衍生物(1.2 mmol)引入雙頸圓底燒瓶中。氣氛用氮沖刷30分鐘，然後添加經脫氣之THF (5 mL)及經脫氣之TEA (2.5 mmol)。在氮氣氛下在50℃下將懸浮液攪拌45分鐘。濃縮至乾燥後，然後殘餘物藉由CC (Hept-EA)或藉由製備型HPLC使用合適方法純化。

製法：

製法A：(2RS)-4-胺基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸第三丁基酯：

Ai. (RS)-2-(甲基磺醯基)丙酸第三丁基酯：

向於tBuOH (350 mL)中之甲烷亞磺酸鈉(100 g; 929 mmol)之懸浮液中添加2-溴丙酸第三丁基酯(150 mL; 877 mmol)。在90℃下在氮氣氛下將反應混合物攪拌24小時，然後冷卻至室溫及濃縮至乾燥。將殘餘物分配在水(750 mL)與EA (600 mL)之間。水層用EA (2 x 500 mL)萃取。蒸發殘餘物提供呈白黃色固體之標題化合物(175 g, 96%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 1H); 3.11 (s, 3H); 1.45 (s, 9H); 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

A.ii. (2RS)-4-溴-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸第三丁基酯：

向於DMF (750 mL)中之中間物A.i (130 g; 626 mmol)之冰凍懸浮液中逐份添加NaH (60%，溶於礦物油中；32.1 g; 802 mmol)，歷時1.5小時，保持溫度低於7℃。在0℃下將混合物攪拌1.5小時，容許達到室溫及攪拌0.5小時。用冰浴將該混合物冷卻至12℃及然後滴加1,2-二溴乙烷(166 mL; 1.9 mol)，保持溫度低於22℃。將該反應混合物攪拌2小時。將該混合物倒入冷水(1 L)及Et₂O (1 L)內及用Et₂O (2 x 750 mL)萃取水層。有機層用冷水

(2 x 500 mL)清洗。藉由CC (Hept-EA)純化蒸發殘餘物以提供呈淡黃色油之標題化合物(116.8 g; 59%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.71-3.63 (m, 1H); 3.45-3.37 (m, 1H); 3.12 (s, 3H); 2.72-2.62 (m, 1H); 2.43-2.33 (m, 1H); 1.49 (s, 3H); 1.46 (s, 9H)。

A.iii. (2RS)-4-疊氮基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸第三丁基酯：

向於DMF (400 mL)中之中間物A.ii (70.3 g; 223 mmol)之溶液中添加疊氮化鈉(54.6 g; 831 mmol)。在80°C下將反應攪拌過夜。將該混合物冷卻至室溫及添加水(500 mL)及EA (500 mL)。用EA (2 x 500 mL)萃取水層及用水(2 x 500 mL)萃取有機層。於Hept中研磨蒸發殘餘物，過濾及用Hept清洗以提供呈白色固體之標題化合物(59.6 g; 96%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.66-3.60 (m, 1H); 3.35-3.29 (重疊m, 1H); 3.11 (s, 3H); 2.49-2.43 (m, 1H); 2.04-1.96 (m, 1H); 1.46 (s, 9H); 1.44 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z)：針對 $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ ，278.95 [$\text{M}+\text{H}^+$]； t_R = 0.80分鐘。

A.iv. (2RS)-4-胺基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸第三丁基酯：

用10% Pd/C (2.3 g)處理含於tBuOH/EA (1/1, 900 mL)之混合物中之中間物A.iii (45 g; 162 mmol)之溶液。在氫下將懸浮液攪拌4小時。然後將10% Pd/C (0.5 g)添加至該懸浮液中及在氫下將該反應攪拌2天。濾除觸媒及將濾液濃縮至乾燥以提供粗材料，其在靜置時結晶(灰色固體；40.6 g; 99%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.06 (s, 3H); 2.75-2.63 (m, 1H); 2.53-2.40 (重疊m, 1H); 2.28-2.16 (m, 1H); 1.85-1.74 (m, 1H); 1.44 (s, 9H); 1.40 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z)：針對 $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ ，252.03 [$\text{M}+\text{H}^+$]； t_R = 0.45分鐘。

製法B：(2R)-4-胺基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸第三丁基酯：

B.i. (2R)-4-疊氮基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸第三丁基酯：

中間物A.iii (184 g)係藉由半製備型對掌性HPLC方法A (Hept-iPrOH 4-1；流動速率：570 mL/min；在235 nM下進行UV偵測)分離；各自滯留時間係8.3及10.7分鐘。獲得呈淺橙色油之識別為第二溶離化合物之標題(R)-對映體(90.7 g)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.66-3.60 (m, 1H); 3.35-3.29 (重疊m, 1H); 3.11 (s, 3H); 2.50-2.43 (重疊m, 1H); 2.04-1.97 (m, 1H); 1.46 (s, 9H); 1.44 (s, 3H)。

B.ii. (2R)-4-胺基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸第三丁基酯：

自中間物B.i (45 g; 162 mmol)開始並類似於製法A步驟A.iv進行，獲得呈灰色固體之標題化合物(40.6 g; 99%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.06 (s, 3H); 2.75-2.63 (m, 11H); 2.53-2.40 (重疊m, 1H); 2.28-2.16 (m, 1H); 1.85-1.74 (m, 1H); 1.44 (s, 9H); 1.40 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z)：針對 $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ ，252.03 $[\text{M}+\text{H}^+]$ ； t_R = 0.45分鐘。

製法C：(2RS)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(6側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁酸第三丁基酯：

C.i.(2RS)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(3-甲基噻吩-2-甲醯胺基)丁酸第三丁基酯：

向於DMF (150 mL)中之製法A之化合物(6.91 g; 27.5 mmol)及3-甲基-2-噻吩羧酸(3.97 g; 27.4 mmol)之溶液中添加EDC (10.31 g; 53.2 mmol)、HOBT (7.59 g; 55 mmol)及TEA (11 mL, 78.9 mmol)。將反應混合物攪拌

過夜。濃縮至乾燥後，殘餘物用H₂O (50 mL)及EA (60 mL)稀釋。將兩層分離及有機層用15%飽和NaHSO₄ (40 mL)及飽和NaHCO₃水溶液 (40 mL)清洗。蒸發殘餘物提供在靜置時結晶之黃色油(10.3 g, 100%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 8.01 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)。

MS (ESI, m/z): 針對C₁₆H₂₅NO₅S₂, 375.91 [M+H⁺]; t_R = 0.81分鐘。

C.ii.(RS)-4-(3-(溴甲基)噻吩-2-甲醯胺基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸第三丁基酯:

在回流下將於CCl₄ (60 mL)中之中間物C.i (3.18 g; 8.47 mmol)、NBS (1.83 g; 10.2 mmol)及AIBN (0.140 g; 0.85 mmol)之混合物加熱過夜。將溶液冷卻至室溫，用DCM (70 mL)稀釋及用水(60 mL)清洗。蒸發殘餘物提供呈淡黃色膠之標題化合物(3.33 g; 86%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 8.37 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.37-3.29 (重疊m, 1H), 3.27-3.19 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

MS (ESI, m/z): 針對C₁₆H₂₄NO₅BrS₂, 455.87 [M+H⁺]; t_R = 0.86分鐘。

C.iii.(2RS)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁酸第三丁基酯:

向冷卻至-20°C之於THF (65 mL)中之中間物C.ii (3.33 g, 粗)之溶液中滴加LiHMDS (1M, 溶於THF中, 8.6 mL; 8.6 mmol), 歷時5分鐘。將

反應混合物攪拌3小時。添加10% NaHSO₄水溶液 (50 mL)終止反應混合物及用EA (3 x 40 mL)萃取。藉由CC (Hept-EA梯度)純化蒸發殘餘物以提供呈黃色固體之標題化合物(0.562 g; 18%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 7.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.47-4.36 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)。

MS (ESI, m/z): 針對C₁₆H₂₃NO₅S₂, 373.8 [M+H⁺]; t_R = 0.76分鐘。

製法D: (2RS)-4-(2-溴-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-(((RS)-四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺:

D.i.(3RS)-5-溴-3-(((4-(第三丁氧基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-側氧基丁基)胺基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯:

在回流下將於tBuOH (90 mL)中之5-溴-3-(溴甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 (1.38 g; 4.42 mmol)、製法A之化合物(1.05 g; 4.18 mmol)及K₂CO₃ (0.683 g; 4.94 mmol)之混合物攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物及殘餘物藉由CC (含有1%之NH₄OH水溶液之DCM-MeOH)純化以提供呈黃色膠之純標題化合物(1.06 g; 50%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 7.38 (s, 1H); 3.93 (s, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.06 (s, 3H); 2.60 (m, 1H); 2.42-2.27 (m, 2H); 1.82 (m, 1H); 1.39 (s, 9H); 1.38 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z): 針對C₁₇H₂₆NO₆BrS₂, 485.76 [M+H⁺]; t_R = 0.72分鐘。

D.ii. (3RS)-5-溴-3-(((4-(第三丁氧基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基丁基)胺基)甲基)噻吩-2-羧酸:

將LiOH.H₂O (0.290 g; 3.86 mmol)添加至於THF-MeOH-水(2-2-1, 20 mL)中之中間物D.i (1.06 g; 2.2 mmol)之溶液中。將反應攪拌2.5小時。在真空下蒸發溶劑以提供呈黃色膠之粗產物(1.35 g; > 95%產率)。該產物無需進一步純化即可使用。

MS (ESI, m/z): 針對C₁₆H₂₄NO₆BrS₂, 471.9 [M+H⁺]; t_R = 0.66分鐘。

D.iii. (2RS)-4-(2-溴-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸第三丁基酯:

向於DMF (25 mL)中之中間物D.ii (1.35 g, 粗)之溶液中添加EDC (0.863 g; 4.46 mmol)、HOBT (0.615 g; 4.46 mmol)及TEA (0.885 mL; 6.35 mmol)。將所得混合物攪拌過夜。將反應混合物濃縮至乾燥。將殘餘物溶於H₂O (30 mL)及EA (40 mL)中。使層分離。有機層用15% NaHSO₄水溶液 (25mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (25 mL)及鹽水(20 mL)清洗。藉由CC (Hept-EA梯度)純化蒸發殘餘物以提供呈黃色膠之標題化合物(0.145 g; 15%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 7.48 (s, 1H), 4.46-4.37 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.56-2.46 (重疊m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)。

MS (ESI, m/z): 針對C₁₆H₂₂NO₅BrS₂, 453.75 [M+H⁺]; t_R = 0.85分鐘。

D.iv. (2RS)-4-(2-溴-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸:

變體A: 向於二噁烷(3.2 mL)中之於4N HCl中之中間物D.iii (0.153 g; 0.34 mmol)之混合物中添加H₂O (0.078 mL)。將反應混合物攪拌過夜。將

反應混合物濃縮至乾燥，然後與Et₂O (10 mL)共蒸發以產生呈黃色固體之標題酸(0.155 g；定量)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 7.47 (s, 1H); 4.45-4.36 (m, 2H); 3.68-3.61 (m, 1H); 3.54-3.48 (m, 1H); 3.11 (s, 3H); 2.58-2.46 (重疊m, 1H); 2.07-1.98 (m, 1H); 1.53 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z): 針對C₁₂H₁₄NO₅BrS₂, 397.76 [M+H⁺]; t_R = 0.64分鐘。

或者，如下製備標題化合物：

變體B：向於AcOH (30 mL)中之製法C之化合物(0.557 g; 1.49 mmol)之溶液中依次添加苄基三甲基三溴化銨(3.01 g; 7.48 mmol)及ZnCl₂ (0.748 g; 5.48 mmol)。將所得之混合物攪拌過夜。藉由添加15% NaHSO₄水溶液(25 mL)終止反應混合物及用EA (3 x 30 mL)萃取。使蒸發殘餘物與環己烷(3 x 25 mL)進一步共蒸發以提供標題化合物(2.73 g，受苄基三甲基銨鹽污染)。

MS (ESI, m/z): 針對C₁₂H₁₄NO₅BrS₂, 397.7 [M+H⁺]; t_R = 0.64分鐘 (Zorbax)。

D.v. (2RS)-4-(2-溴-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-(((2RS)-四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺：

向於DMF (1.4 mL)中之中間物D.iv (0.155 g；粗)之溶液中依次添加HOBT (0.099 g; 0.71 mmol)、TEA (0.141 mL; 1.01 mmol)、THP-OH₂(0.099 g; 0.83 mmol)及EDC (0.128 g; 0.66 mmol)。反應混合物用DMF (0.7 mL)稀釋及將懸浮液攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物並分配於H₂O (10 mL)與EA (10 mL)之間。有機層用15% NaHSO₄水溶液(10

mL)及飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL)清洗。藉由使用Hept-EA梯度之CC純化蒸發殘餘物以提供呈黃色膠之標題化合物(0.073 g, 44%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 11.35 (s, 0.5H); 11.32 (s, 0.5H); 7.47 (s, 0.5H); 7.46 (s, 0.5H); 4.88-4.84 (m, 0.5H); 4.61-4.58 (m, 0.5H); 4.49-4.36 (m, 2H); 4.08-3.92 (m, 1H); 3.59-3.49 (m, 2H); 3.46-3.40 (m, 1H); 3.06 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.65-2.47 (重疊m, 1H); 2.00-1.91 (m, 1H); 1.68-1.60 (m, 3H); 1.59-1.45 (重疊m, 3H); 1.56 (s, 1.5H); 1.54 (s, 1.5H)。

MS (ESI, m/z) : 針對C₁₇H₂₃N₂O₆BrS₂, 496.9 [M+H⁺]; t_R = 0.74分鐘。

製法E : 2-(4-乙炔基苯基)-2-甲基丙-1-醇 :

在管中, 使2-(4-溴苯基)-2-甲基丙-1-醇(0.742 g; 3.2 mmol; 市售)、雙(三第三丁基膦)鈾(0.141 g; 0.276 mmol)及CsF (0.981 g; 6.47 mmol)脫氣。使二噁烷(18 mL)脫氣及同時與乙炔基第三正丁基錫(1.4 mL, 4.83 mmol)添加至該等管內。使混合物脫氣三次及在80°C下將反應攪拌1.5小時。蒸發至乾燥後, 該混合物藉由CC (Hept-EA梯度)純化以提供呈赭色固體之標題化合物(0.539 g; 20 96%產率)。

¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.42-7.33 (m, 4H); 4.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H); 4.09 (s, 1H); 3.40 (d, J = 5.4 Hz, 2H); 1.20 (s, 6H)。

製法F : (2RS)-4-(2-乙炔基-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-(((2RS)-四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺 :

F.i. (2RS)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(6-側氧基-2-((三甲基甲矽烷基)乙炔基)-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-(((2RS)-四氫-2H-哌喃

-2-基)氧基)丁醯胺：

自製法D之化合物(0.288 g; 0.58 mmol) 開始並類似於程序C進行，製得呈棕色固體之標題化合物(0.189 g, 64%產率)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 11.35 (s, 0.5H); 11.33 (s, 0.5H); 7.48 (s, 0.5H); 7.47 (s, 0.5H); 4.86 (m, 0.5H); 4.65 (m, 0.5H); 4.51-4.36 (m, 2H); 4.07-3.94 (m, 1H); 3.63-3.37 (m, 3H); 3.06 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.67-2.46 (重疊m, 1H); 1.98 (m, 1H); 1.69-1.45 (重疊m, 6H); 1.55 (s, 1.5H); 1.54 (s, 1.5H); 0.25 (m, 9H)。

MS (ESI, m/z)：針對 $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$ ，513.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$ ； t_{R} = 0.90分鐘。

F.ii. (2RS)-4-(2-乙炔基-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-(((2RS)-四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺：

向於MeOH (3.4 mL)中之中間物F.i (0.189 g; 0.37 mmol)之溶液中添加 K_2CO_3 (0.080 g; 0.58 mmol)。將反應混合物攪拌1小時。該反應混合物用水(20 mL)及EA (40 mL)稀釋。將相分離及水層用EA-MeOH (9-1, 5 x 20 mL)萃取。合併之有機層係於 MgSO_4 上乾燥，過濾並在減壓下蒸發以產生呈棕色膠之標題化合物(0.164 g, > 95%產率)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 11.35 (s, 0.5H); 11.32 (s, 0.5H); 7.50 (s, 0.5H); 7.50 (s, 0.5H); 4.88 (s, 1H); 4.86 (m, 0.5H); 4.61 (m, 0.5H); 4.49-4.36 (m, 2H); 4.02 (m, 1H); 3.62-3.50 (m, 2H); 3.43 (m, 1H); 3.06 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.66-2.45 (重疊m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.69-1.44 (重疊m, 6H); 1.56 (s, 1.5H); 1.55 (s, 1.5H)。

MS (ESI, m/z)：針對 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ ，440.93 $[\text{M}+\text{H}^+]$ ； t_{R} = 0.72分鐘。

製法G：((1-(溴乙炔基)環丙基)甲氧基)(第三丁基)二苯基矽烷：

向(二溴甲基)三苯基溴化磷(8.527 g; 16.6 mmol)及THF (40 mL)之混合物中添加tBuOK之溶液(1M，溶於THF中；16.6 mL; 16.6 mmol)。將所得之深棕色溶液攪拌3分鐘，然後冷卻至0°C。滴加於THF (23 mL)中之1-(((第三丁基二苯基甲矽烷基)氧基)甲基)環丙烷甲醛(2.2 g; 6.62 mmol；如於WO 2010/135536中之描述製得)之溶液。在0°C下將反應攪拌40分鐘。將反應混合物冷卻至-78°C及快速添加tBuOK (1M，溶於THF中；29.1 mL; 29.1 mmol)及在-78°C下攪拌30分鐘。該反應混合物用鹽水(150 mL)終止。分離水層及用Et₂O (3 x 150 mL)萃取。藉由CC (Hept-EA)純化蒸發殘餘物以提供呈無色油之標題化合物(2.05 g; 75%產率)。

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

製法H：乙酸((1S,2S)-2-(溴乙炔基)環丙基)甲酯及乙酸((1R,2R)-2-(溴乙炔基)環丙基)甲酯：

H.i. 乙酸((1S*,2S*)-2-(2,2-二溴乙烯基)環丙基)甲酯：

向冷卻至-20°C之於DCM (60 mL)中之CBr₄ (30.0 g; 88.9 mmol)之溶液中歷時45分鐘滴加於DCM (100 mL)中之PPh₃ (45.8 g, 175 mmol)之溶液。在此溫度下持續攪拌混合物30分鐘及然後冷卻至-78°C。歷時45分鐘滴加於DCM (80 mL)中之乙酸((1S*,2S*)-2-甲醯基環丙基)甲酯(6.18 g, 43.5 mmol，如於WO 2012/154204中之描述製得)之溶液，保持內溫低於-70°C。在此溫度下將該混合物攪拌30分鐘及容許歷時1小時升溫至室溫。在真空中移除溶劑及殘餘物藉由CC (EA-Hept)純化以提供呈澄清油之標題乙酸酯(4.84 g; 37%產率)。

^1H NMR (CDCl_3) 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); 0.92-0.78 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Br}_2$, 295.0 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.87$ 分鐘。

H.ii. 乙酸((1S,2S)-2-(溴乙炔基)環丙基)甲酯及乙酸((1R,2R)-2-(溴乙炔基)環丙基)甲酯:

向於THF (75 mL)中之中間物H.i (3.94 g; 13.2 mmol)之溶液中添加TBAF三水合物(23.2 g; 72.8 mmol)。在60°C下將反應混合物加熱4小時。將該反應混合物冷卻至室溫及用 Et_2O (150 mL)稀釋。有機相用水(60 mL)及鹽水(60 mL)清洗，於 MgSO_4 上乾燥及濃縮至乾燥。殘餘物藉由CC (EA-Hept)純化以提供呈黃色油之標題化合物(1.76 g, 61%產率)。外消旋產物係藉由半製備型對掌性HPLC方法A (Hept-EtOH 9-1; 流動速率: 20 mL/min, 在223 nm下進行UV偵測)分離，各自滯留時間(流動速率: 0.8 mL/min)係5.9及8.7分鐘。獲得呈澄清油之標題對映體(各0.64 g)。

第一溶離對映體，(1S,2S)-構形:

^1H NMR (CDCl_3) 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)。

$[\alpha]_D = +96^\circ$ ($c = 1.03$; MeOH)。

第二溶離對映體，(1R,2R)-構形:

^1H NMR (CDCl_3) 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)。

$[\alpha]_D = -94^\circ$ ($c = 1.01$; MeOH)。

此等化合物之各自絕對構形已通過第二溶離對映體轉化成相應之(S)及(R)- α -甲氧基- α -三氟甲基苯基乙醯基酯及如藉由Tsuda等人於Chem. Pharm. Bull. (2003), 51, 448-451中之描述後續分析其等NMR譜而進行判定。

製法I：(2R)-4-(2-溴-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-(((2RS)-四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺：

自製法B之化合物(0.988 g; 3.9 mmol)及3-甲基-2-噻吩羧酸(0.566 g; 3.9 mmol)開始並繼續根據製法C及製法D步驟D.iv (變體B)及D.v中之描述進行，獲得呈黃色膠之標題化合物(0.085 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 11.35 (s, 0.5H); 11.32 (s, 0.5H); 7.47 (s, 0.5H); 7.46 (s, 0.5H); 4.88-4.84 (m, 0.5H); 4.61-4.58 (m, 0.5 H); 4.49-4.36 (m, 2H); 4.08-3.92 (m, 1H); 3.59-3.49 (m, 2H); 3.46-3.40 (m, 1H); 3.06 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.65-2.47 (重疊m, 1H); 2.00-1.91 (m, 1H); 1.68-1.60 (m, 3H); 1.59-1.45 (重疊m, 3H); 1.56 (s, 1.5H); 1.54 (s, 1.5H)。

MS (ESI, m/z)：針對 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6\text{BrS}_2$ ，494.86 $[\text{M}+\text{H}^+]$ ； t_{R} = 0.74分鐘。

或者，該標題化合物可如下文描述製備：

I.i (2R)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁酸第三丁基酯：

向冷卻至 0°C 之於DCM (64 mL)中之噻吩二甲醛(1.06 g; 7.37 mmol)及製法B之化合物(1.92 g; 7.63 mmol)之溶液中添加AcOH (1.8 mL; 31.5 mmol)。使反應進行4小時。將反應混合物濃縮至乾燥及殘餘物與環己烷(2 x 10 mL)共蒸發兩次。藉由CC (Hept-EA-MeOH)純化殘餘物以提供呈微紅

色固體之標題化合物(2.71 g; 98%產率)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 7.96 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H); 7.23 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H); 4.47-4.36 (m, 2H); 3.62 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 3.11 (s, 3H); 2.53-2.47 (重疊m, 1H); 2.03 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.33 (s, 9H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}_2$, 373.9 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_{\text{R}} = 0.76$ 分鐘。

I.ii.(2R)-4-(2-溴-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸第三丁基酯:

向於AcOH (14 mL)及水(7 mL)中之中間物I.i (2.71 g; 7.26 mmol)之溶液中滴加溴(0.44 mL; 8.55 mmol)。在相同溫度下將所得之溶液攪拌1小時。添加水(20 mL)及混合物係用EA (2 x 20 mL)萃取。合併之萃取物係用10% NaHSO_3 水溶液 (20 mL)及飽和 NaHCO_3 水溶液(20 mL)清洗。藉由CC (Hept-EA-MeOH)純化蒸發殘餘物以提供呈黃色膠之標題化合物(1.65 g, 50%產率)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 7.48 (s, 1H); 4.42 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H); 3.59 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 3.10 (s, 3H); 2.52-2.48 (重疊m, 1H); 2.03 (m, 1H); 1.51 (s, 3H); 1.35 (s, 9H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{BrS}_2$, 453.7 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_{\text{R}} = 0.84$ 分鐘。

I.iii.(2R)-4-(2-溴-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-(((2RS)-四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺:

自中間物I.ii (1.60 g; 3.53 mmol)開始並根據製法D步驟D.iv (變體A, >95%產率)及D.v (80%產率)中之描述進行, 獲得呈黃色膠之標題化合物(0.497 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : (非對映體之混合物) 11.35 (s, 0.5H); 11.32

(s, 0.5H); 7.47 (s, 0.5H); 7.46 (s, 0.5H); 4.88-4.84 (m, 0.5H); 4.61-4.58 (m, 0.5H); 4.49-4.36 (m, 2H); 4.08-3.92 (m, 1H); 3.59-3.49 (m, 2H); 3.46-3.40 (m, 1H); 3.06 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.65-2.47 (重疊m, 1H); 2.00-1.91 (m, 1H); 1.68-1.60 (m, 3H); 1.59-1.45 (重疊m, 3H); 1.56 (s, 1.5H); 1.54 (s, 1.5H)。

MS (ESI, m/z) : 針對 $C_{17}H_{23}N_2O_6BrS_2$, 494.86 $[M+H]^+$; $t_R = 0.74$ 分鐘。

製法J : 1-(溴乙炔基)環丙-1-胺鹽酸鹽 :

J.i.(1-甲醯基環丙基)胺基甲酸第三丁基酯 :

向冷卻至 $-20^{\circ}C$ 之於DCM (235 mL)中之(1-(羥基甲基)環丙基)胺基甲酸第三丁基酯(市售, 15 g; 80.3 mmol)之溶液中緩慢添加DIPEA (45 mL; 263 mmol)。歷時45分鐘滴加於DMSO (108 mL, 1.5 mol)中之 $Pyr.SO_3$ (38.75 g; 110 mmol)之溶液, 保持內溫低於 $-5^{\circ}C$ 。在此溫度下將反應混合物攪拌3小時。將該反應混合物分配於水(1 L)與DCM (200 mL)之間。將兩層分離及水層用DCM (300 mL)萃取一次。用甲苯(2 x 300 mL)進一步蒸發蒸發殘餘物並藉由CC (Hept-EA)純化以提供呈白色固體之標題產物(13.18 g, 89%產率)。

1H NMR (d6-DMSO) δ : 8.99 (s, 1H); 7.56 (s, 1H); 1.41-1.34 (重疊m, 2H); 1.39 (s, 9H); 1.16-1.13 (m, 2H)。

J.ii.(1-(2,2-二溴乙烯基)環丙基)胺基甲酸第三丁基酯 :

自中間物J.i (13.1 g; 71.2 mmol)開始並根據製法H步驟H.i (90%產率)中之描述進行, 藉由CC (Hept-EA)純化後, 獲得呈白色固體之標題化合物(21.8 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 7.46 (s, 1H); 6.48 (s, 1H); 1.37 (s, 9H); 0.94-0.97 (m, 2H); 0.89-0.92 (m, 2H)。

J.iii.(1-(溴乙炔基)環丙基)胺基甲酸第三丁基酯：

將冷卻至 -78°C 之於THF (90 mL)中之中間物J.ii (13.64 g; 40 mmol)之溶液用含於THF (220 mL)中之tBuOK (24.73 g; 220 mmol)之新鮮懸浮液處理1小時。反應在 -78°C 下進行3小時。在歷時1小時升溫至 -10°C 後，添加鹽水(450 mL)及Et₂O (360 mL)。分離水層及用Et₂O (360 mL)萃取。藉由CC (Hept-EA)純化蒸發殘餘物以提供呈白色固體之標題化合物(8.34 g; 80%產率)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 7.61 (s, 1H); 1.38 (s, 9H); 1.07-1.03 (m, 2H); 0.95-0.91 (m, 2H)。

J.iv.1-(溴乙炔基)環丙-1-胺鹽酸鹽：

將於4M HCl中於二噁烷(33 mL; 132 mmol)中之中間物J.iii (8.34 g; 32 mmol)之溶液攪拌3小時。蒸發至乾燥後，將殘餘物用Et₂O (50 mL)研磨以於過濾及乾燥至恆定重量後產生呈白色固體之標題化合物(6.24 g, 99%產率)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 8.94 (s, 2H); 1.34-1.27 (m, 2H); 1.27-1.20 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z)：針對C₇H₁₀N₂Br，201.01 [M+MeCN+H⁺]；t_R = 0.24 分鐘。

製法K：(2R)-4-(2-乙炔基-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-((2RS)-(四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺：

自製法I之化合物(0.497 g; 1 mmol)開始並繼續類似於製程C (76%產率)及製法F步驟F.ii (> 95%產率)進行，獲得呈淡褐色固體之標題化合物(0.334 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : (非對映體之混合物) 11.35 (s, 0.5H); 11.32 (s, 0.5H); 7.50 (s, 0.5H); 7.49 (s, 0.5H); 4.87 (m, 1H); 4.86 (m, 0.5H); 4.61 (m, 0.5H); 4.48-4.37 (m, 15 2H); 4.03 (m, 0.5H); 3.97 (m, 0.5H); 3.61-3.50 (m, 2H); 3.43 (m, 1H); 3.06 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.64-2.46 (重疊m, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.66-1.60 (m, 2H); 1.59-1.46 (重疊m, 4H); 1.56 (s, 1.5H); 1.55 (s, 1.5H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$, 440.95 $[\text{M}+\text{H}^+]$; t_{R} = 0.72分鐘。

製法L: 苯甲酸((1R,2R)-2-(溴乙炔基)-1-氟環丙基)甲酯:

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

向冷卻至 -78°C 之於THF (9 mL)中之(1R*,2R*)-2-(((第三丁基二苯基甲矽烷基)氧基)甲基)-1-氟環丙烷-1-羧酸乙酯(0.5 g; 1.25 mmol; 如於Sakagami等人, Bioorg. Med. Chem (2008), 16(8), 4359-4366中之描述製得)之溶液中滴加 LiBH_4 (2M, 溶於THF中; 2.2 mL; 4.4 mmol)。容許反應混合物達到室溫並在室溫下攪拌24小時。小心添加MeOH (2 mL), 將反應混合物攪拌20分鐘, 濃縮至乾燥及分配於(10 mL)與DCM (15 mL)之間。用DCM (2 x 10 mL)萃取水層。於 Na_2SO_4 上乾燥合併之有機層及過濾。將濾液濃縮至乾燥後, 獲得呈無色油之標題化合物(0.429 g; 96%產率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.72-7.66(m, 4H); 7.45-7.36 (m, 6H); 3.89 (ddd, J = 1.6, 6.0, 11.0 Hz, 1H); 3.83-3.80 (m, 1H); 3.78-3.70 (m, 2H); 1.74 (t, J

= 6.4 Hz, 1H); 1.33-1.24 (m, 1H); 1.05 (s, 9H); 0.88-0.79 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $C_{21}H_{27}O_2FSi$, 358.95 $[M+H]^+$; t_R = 1.01分鐘。

L.ii. 苯甲酸((1R*,2R*)-2-(((第三丁基二苯基甲矽烷基)氧基)甲基)-1-氟環丙基)甲酯:

向於THF (93 mL)中之中間物L.i (5.51 g, 15.4 mmol)之溶液中添加TEA (6 mL; 43.1 mmol)。在0°C下歷時2分鐘滴加氯化苯甲醯(3.6 mL; 30.7 mmol)。在0°C下將反應混合物攪拌5小時，接著倒於水(75 mL)上。用EA (3 x 50 mL)萃取水層。於MgSO₄上乾燥合併之有機層及濃縮至乾燥。藉由CC (Hept-EA)純化殘餘物以提供呈無色油之標題化合物(6.49 g; 91%產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 8.12-8.09 (m, 2H); 7.70-7.67 (m, 4H); 7.56 (m, 1H); 7.44-7.40 (m, 4H); 7.38-7.35 (m, 4H); 4.62 (m, 1H); 4.51 (ddd, J = 1.1, 13.0, 23.8 Hz, 1H); 3.93 (ddd, J = 1.5, 5.6, 11.0 Hz, 1H); 3.70 (ddd, J = 1.1, 8.4, 10.9 Hz, 1H); 1.46 (m, 1H); 1.30 (m, 1H); 1.02 (s, 7H); 0.97 (m, 1H); 0.91-0.84 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $C_{28}H_{31}O_3FSi$, 463.07 $[M+H]^+$; t_R = 1.14分鐘。

L.iii. 苯甲酸((1R*, 2R*)-1-氟-2-(羥基甲基)環丙基)甲酯:

向於THF (26 mL)中之中間物L.ii (6.49 g; 14 mmol)之溶液中添加TBAF (1M, 溶於THF中, 17 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌45分鐘。在真空中濃縮該反應混合物及藉由CC (DCM-MeOH)純化殘餘物以提供呈黃色油之標題化合物(2.81 g; 89%產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 8.10-8.08 (m, 2H); 7.58 (m, 1H); 7.48-7.45 (m, 2H); 4.64 (m, 1H); 4.55 (m, 1H); 3.97 (ddd, J = 1.5, 5.8, 11.8 Hz, 1H); 3.68 (ddd, J = 1.4, 8.7, 11.8 Hz, 1H); 1.52 (m, 1H); 1.12-1.04 (m, 2H)。

L.iv. 苯甲酸((1R,2R)-2-(2,2-二溴乙烯基)-1-氟環丙基)甲酯：

自中間物L.iii (2.77 g; 12.4 mmol)開始並接著類似於製法J步驟J.i (84%產率)及製法H步驟H.i (添加2當量TEA, 77%產率)進行，獲得對映體之混合物(2.71 g)。藉由半製備型對掌性HPLC方法C (Hept-EtOH 3-7；流動速率：16 mL/min，在224 nm處進行UV偵測)分離後，獲得呈白色固體之標題對映體(第一溶離對映體) (1.25 g)。分析對掌性HPLC (Hept-EtOH 3-7；流動速率：0.8 mL/min)上之滯留時間係5.3分鐘。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 8.01-7.99 (m, 2H); 7.69 (m, 1H); 7.58-7.54 (m, 2H); 6.38 (dd, $J = 1.4, 8.9$ Hz, 1H); 4.75-4.57 (m, 2H); 2.09 (m, 1H); 1.55-1.48 (m, 2H)。

L.v. 苯甲酸((1R,2R)-2-(溴乙炔基)-1-氟環丙基)甲酯：

向於THF (20 mL)中之中間物L.iv (2.05 g, 5.42 mmol)之溶液中添加TBAF (1M，溶於THF中，22 mL; 21.7 mmol)。將混合物攪拌過夜。用EA (50 mL)及水(30 mL)稀釋反應混合物。將兩層分離並用EA (3 x 50 mL)萃取有機層。藉由CC (Hept-EA)純化蒸發殘餘物以提供呈淡黃色油之標題化合物(1.1 g; 68%產率)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 8.03-7.99 (m, 2H); 7.70 (m, 1H); 7.60-7.55 (m, 2H); 4.67-4.51 (m, 2H); 2.09-2.04 (m, 1H); 1.49-1.37 (m, 2H)。

製法M：1-(溴乙炔基)-N-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽：

M.i.(1-(((第三丁基二苯基甲矽烷基)氧基)甲基)環丙基)胺基甲酸第三丁基酯：

向於DCM (40 mL)中之(1-(羥基甲基)環丙基)胺基甲酸第三丁基酯(3.5 g; 18.7 mmol)及咪唑(2.54 g; 37.4 mmol)之溶液中添加TBDPSCI

(4.11 mL; 18.7 mmol)。將反應混合物攪拌4小時。添加水(50 mL)及DCM (20 mL)。將兩層分離並用DCM (2 x 25 mL)萃取水相兩次。藉由CC (EA-Hept)純化蒸發殘餘物以提供呈無色油之標題化合物(8.85 g; >95%產率)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 7.64-7.60 (m, 4H); 7.49-7.40 (m, 6H); 7.20 (s, 1H); 3.66 (s, 2H); 1.36 (br s, 9H); 1.00 (s, 9H); 0.71-0.65 (m, 2H); 0.64-0.60 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Si}$, 426.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$; t_{R} = 1.11分鐘。

M.ii.(1-(((第三丁基二苯基甲矽烷基)氧基)甲基)環丙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯:

將於無水DMF (21 mL)中之NaH (60%, 溶於油分散系中, 1.33 g; 33.2 mmol)之懸浮液滴加至於無水DMF (13 mL)中之中間物M.i (7.85 g; 18.4 mmol)之冰凍溶液中。將反應混合物攪拌30分鐘, 然後滴加MeI (1.38 mL; 22.1 mmol)。在室溫下攪拌3小時後, 小心添加水(200 mL)並用EA (2 x 100 mL)萃取所得懸浮液。藉由CC (Hept-EA)純化蒸發殘餘物以提供呈白色固體之標題化合物(5.78 g, 71%產率)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{Si}$, 440.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$; t_{R} = 1.15分鐘。

M.iii.1-(溴乙炔基)-N-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽:

自中間物M.ii (6.57 g; 14.9 mmol)開始並繼續類似於製法L步驟L.iii (97%產率)、製法J步驟J.i (91%產率)、製法H步驟H.i (91%產率)及製法J步驟J.iii (98%產率)及J.iv (98%產率)進行, 於 Et_2O 中進行最終研磨後, 獲得呈白色固體之標題化合物(2.4 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 9.73 (s, 2H); 2.65 (s, 3H); 1.46-1.42 (m, 2H);

1.29-1.24 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z)：針對 C_6H_8NBr ，173.99 $[M+H^+]$ ； t_R = 0.35分鐘。

製法N：3-羥基氮雜環丁烷-1-羧酸3-溴丙-2-炔-1-基酯：

N.i. (2,5-二側氧基吡咯啉-1-基)碳酸3-溴丙-2-炔-1-基酯：

向於MeCN (85 mL)中之3-溴丙-2-炔-1-醇(1 g; 7.41 mmol)之溶液中添加TEA (2.1 mL; 14.8 mmol)及DSC (6.0 g; 22.2 mmol)。將反應混合物攪拌30分鐘。該反應混合物用EA (100 mL)稀釋及用5%檸檬酸水溶液(3 x 50 mL)清洗。藉由CC (Hept-EA)純化蒸發殘餘物以提供呈米黃色固體之標題產物(1.38 g; 67%產率)。

1H NMR (d6-DMSO) δ : 5.13 (s, 2H); 2.83 (s, 4H)。

N.ii. 3-羥基氮雜環丁烷-1-羧酸3-溴丙-2-炔-1-基酯：

向於DCM (65 mL)中之中間物N.i (1.38 g; 5 mmol)之溶液中添加3-羥基氮雜環丁烷鹽酸鹽(0.559 g, 5 mmol)及TEA (1.39 mL; 10 mmol)。攪拌45分鐘後，將反應混合物稀釋於DCM (200 mL)中並用飽和 $NaHCO_3$ (3 x 200 mL)清洗。藉由CC (Hept-EA)純化蒸發殘餘物以提供呈白色固體之標題化合物(0.875 g)。

1H NMR (d6-DMSO) δ : 5.35 (m, 1H); 4.26-4.22 (m, 2H); 3.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 2.82 (s, 4H); 1.39 (m, 9H)。

製法O：(2R)-4-(5-乙炔基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-(((2RS)-四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺：

O.i.(2R)-4-(5-溴-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸第三丁基酯：

將 $NaBH(OAc)_3$ (1.48 g; 7 mmol)添加至於DCM (30 mL)中之製法B

之化合物(1.6 g; 6.37 mmol)、4-溴-2-甲醯基苯甲酸甲酯(1.53 g, 6.23 mmol)及AcOH (0.365 mL, 6.37 mmol)之溶液中。將反應混合物攪拌5小時。添加DCM (50 mL)及飽和NaHCO₃ (100 mL)。將兩層分離。藉由CC (Hept-EA)純化蒸發殘餘物以提供呈白色固體之標題化合物(1.47 g; 52%產率)。

¹H NMR (d6-DMSO) δ : 7.90 (d, J = 1.0 Hz, 1H); 7.68 (dd, J = 1.7, 8.1 Hz, 1H); 7.61 (m, 1H); 4.49 (m, 2H); 3.71-3.65 (m, 1H); 3.55 (m, 1H); 3.12 (s, 3H); 2.51 (重疊m, 1H); 2.06 (m, 1H); 1.54 (s, 3H); 1.34 (s, 9H)。

MS (ESI, m/z): 針對C₁₈H₂₄NO₅BrS, 447.92 [M+H⁺]; t_R = 0.85分鐘。

O.ii.(2R)-4-(5-碘-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸第三丁基酯:

向於二噁烷(7 mL)中之中間物O.i (1.37 g; 3.07 mmol)之溶液中添加反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.194 mL; 1.23 mmol)、NaI (0.920 g; 6.14 mmol)及CuI (0.117 g; 0.614 mmol)。然後在125°C下將反應混合物加熱3小時。冷卻後,蒸發溶劑並將殘餘物放於水(200 mL)及EA (250 mL)中。用EA (2 x 200 mL)萃取水層。藉由CC (Hept-EA)純化蒸發殘餘物以提供呈黃色固體之標題產物(1.17 g; 74%產率)。

¹H NMR (d6-DMSO) δ : 8.07 (s, 1H); 7.85 (dd, J = 1.2, 7.9 Hz, 1H); 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 4.46 (m, 2H); 3.70-3.64 (m, 1H); 3.54 (m, 1H); 3.12 (s, 3H); 2.51 (重疊m, 1H); 2.05 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.34 (s, 9H)。

MS (ESI, m/z): 針對C₁₈H₂₄NO₅IS, 493.91 [M+H⁺]; t_R = 0.87分鐘。

O.iii.(2R)-4-(5-碘-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁酸:

向於DCM (6.5 mL)中之中間物O.ii (1.11 g; 2.26 mmol)之冰凍溶液中

添加Et₃SiH (0.4 mL, 2.5 mmol)及TFA (5 mL; 65.3 mmol)。攪拌4小時後，將反應混合物冷卻至0°C並滴加Et₂O (12 mL)。濾除固體並僅用Et₂O清洗以於乾燥至恆定重量後提供呈黃色固體之標題化合物(0.93 g; 94%產率)。

¹H NMR (d6-DMSO) δ: 13.71 (m, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.85 (dd, J = 1.1, 7.9 Hz, 1H); 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 4.45 (m, 2H); 3.73-3.68 (m, 1 H); 3.56 (m, 1 H); 3.12 (s, 3H); 2.57-2.53 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 1.55 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z): 針對C₁₄H₁₆NO₅IS, 437.87 [M+H⁺]; t_R = 0.68分鐘。

O.iv. (2R)-4-(5-乙炔基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-(((2RS)-四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺:

自中間物O.iii (0.83 g; 1.91 mmol)開始，及繼續類似於製法D步驟D.v (98%產率)、程序C (94%產率)及製法F步驟F.ii (79%產率)進行，藉由CC (Hept-EA)純化後獲得呈米黃色泡沫之標題化合物(0.587 g)。

MS (ESI, m/z): 針對C₂₁H₂₆N₂O₆S, 435.01 [M+H⁺]; t_R = 0.73分鐘。

製法P: 3-(溴乙炔基)氮雜環丁烷鹽酸鹽:

P.i. 3-(溴乙炔基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁基酯:

向於丙酮(66 mL)中之3-乙炔基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁基酯(3 g; 16.6 mmol, 如於WO 2014/165075中之描述製得)及NBS (3.55 g; 19.9 mmol)之溶液中添加AgNO₃ (0.3 g; 1.77 mmol)。將混合物攪拌2小時。在於矽藻土上乾燥及在減壓下蒸發溶劑後，藉由CC (Hex-TBME)純化殘餘物以提供呈黃色油之標題化合物(4 g, 93%產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 4.14 (m, 2H); 3.96 (dd, J = 6.3 Hz, 8.4 Hz, 2H); 3.34 (m, 1H); 1.46 (s, 9H)。

P.ii.3-(溴乙炔基)氮雜環丁烷鹽酸鹽:

自中間物P.i (0.670 g, 2.7 mmol)開始並類似於製法J步驟J.iv進行，在於Et₂O中研磨後，提供呈灰白色固體之標題化合物(0.49 g; 97%產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 9.44-9.10 (m, 2H); 4.15-4.06 (m, 2H); 3.96-3.87 (m, 2H); 3.74 (m, 1H)。

MS (ESI, m/z): 針對C₅H₆NBr, 162.0 [M+H⁺]; t_R = 0.23分鐘。

製法Q: (2R)-4-(5-溴-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-(((2RS)-四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺:

自中間物O.i (0.98 g; 2.2 mmol)開始並類似於製法O步驟O.iii (92%產率)及製法D步驟D.v (57%產率)進行，藉由CC (Hept-EA)純化後獲得呈淡黃色泡沫之標題化合物(0.54 g)。

MS (ESI, m/z): 針對C₁₉H₂₅N₂O₆BrS, 489.15 [M+H⁺]; t_R = 0.75分鐘。

製法R: (1-(溴乙炔基)環丙基)甲醇:

自製法G之化合物(3 g; 7.26 mmol)開始並類似於製法L步驟L.iii (88%產率)進行，藉由CC (Hept-EA)純化後獲得呈無色油之標題化合物(1.12 g)。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 4.90 (t, J = 6.0 Hz, 1H); 3.32 (d, J = 6.0 Hz, 2H); 0.80-0.77 (m, 2H); 0.76-0.72 (m, 2H)。

製法S: 3-氟-1-(4-碘苄基)氮雜環丁烷:

將於DMF (7.5 mL)中之4-碘苄基溴化物(0.250 g, 0.842 mmol)、3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(0.297 g; 2.53 mmol)及K₂CO₃ (0.465 g; 3.37 mmol)之混合物攪拌7小時。將反應混合物倒入冰水(5 mL)內及用DCM (2 x 10 mL)萃取。蒸發殘餘物提供呈黃色液體之標題化合物(0.20 g; 83%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.66-7.63 (m, 2H); 7.04-7.02 (m, 2H); 5.13 (m, 1H); 3.69-3.62 (m, 2H); 3.61 (s, 2H); 3.23-3.14 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NFI}$, 291.89 [$\text{M}+\text{H}^+$]; t_{R} = 0.54分鐘。

製法T: 二第三丁基磷酸((1R,2R)-2-(溴乙炔基)-1-氟環丙基)甲酯:

T.i.((1R,2R)-2-(溴乙炔基)-1-氟環丙基)甲醇:

向於MeOH (23 mL)中之製法L之化合物(1.400 g; 4.71 mmol)之溶液中添加 K_2CO_3 (1.302 g; 9.42 mmol)。將懸浮液攪拌45分鐘。添加DCM (230 mL)及用10% NH_4SO_4 溶液(60 mL)清洗混合物。用DCM-MeOH (9-1, 2 x 200 mL)萃取水層。藉由CC (Hept-EA)純化蒸發殘餘物以提供呈淡黃色油之標題化合物(0.625 g, 69%產率)。

$^1\text{H NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$) δ : 5.17 (t, J = 6.0 Hz, 1H); 3.68-3.52 (m, 2H); 1.72 (m, 1H); 1.28-1.15 (m, 2H)。

T.ii. 二第三丁基磷酸((1R,2R)-2-(溴乙炔基)-1-氟環丙基)甲酯:

向冷卻至 0°C 之於THF (2 mL)中之中間物T.i (0.258 g; 1.34 mmol)之溶液中滴加NaH (60%, 溶於礦物油中, 0.0802 g; 2.01 mmol)。在 0°C 下將反應混合物攪拌30分鐘及滴加二第三丁基磷氯化物(0.428 g, 1.87 mmol), 保持內溫低於 8°C 。讓反應進行過夜。添加EA (20 mL)及 H_2O (20 mL)。將層分離並用EA (20 mL)萃取水層。藉由CC (Hept-EA)純化蒸發殘餘物以提供呈無色油之標題化合物(0.386 g; 75%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.18-3.99 (m, 2H); 1.92 (m, 1H); 1.41 (s, 18H); 1.39-1.30 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{BrFP}$, 385.00 [$\text{M}+\text{H}^+$]; t_{R} = 0.91分鐘。

製法U: 3-(溴乙炔基)-1-(2-((第三丁二甲基甲矽烷基)氧基)乙基)氮雜

環丁烷：

向於DCM (76 mL)中之製法P之化合物(1.5 g; 7.63 mmol)之溶液中添加(第三丁基二甲基矽氧基)乙醛(4.44 mL; 21 mmol)及NaBH(OAc)₃ (9.5 g; 45 mmol)。將反應混合物攪拌3小時。添加飽和NaHCO₃ 水溶液(80 mL)及DCM (10 mL)。用DCM (2 x 70 mL)萃取水層。藉由CC (Hept-EA)純化蒸發殘餘物以提供呈黃色油之標題化合物(2.29 g; 94%產率)。

¹H NMR (d6-DMSO) δ: 3.52 (t, J = 5.7 Hz, 2H); 3.46 (t, J = 7.3 Hz, 2H); 3.23-3.16 (m, 1H); 2.98 (t, J = 7.8 Hz, 2H); 2.44 (t, J = 5.7 Hz, 2H); 0.86 (s, 9H); 0.03 (s, 6H)。

MS (ESI, m/z)：針對C₁₃H₂₄NOBrSi, 317.99 [M+H⁺]; t_R = 0.74分鐘。

製法V：(3aR,5S,6aS)-5-(溴乙炔基)-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯：

V.i. (3aR,5S,6aS)-5-(溴乙炔基)-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯：

自(3aR,5S,6aS)-5-(2,2-二溴乙烯基)-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯(2.43 g; 6.32 mmol；如於WO 2013/170030中之描述製得)及類似於製法J步驟J.iii進行，獲得呈黃色油之標題化合物(1.80 g; 99%產率)。

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

Vii. (3aR,5S,6aS)-5-(溴乙炔基)-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯：

在50℃下將於1M HCl (20 mL)及THF (20 mL)中之中間物V.i (1.01 g;

4.13 mmol)之溶液攪拌1小時。冷卻後，添加EA (50 mL)及將兩層分離。水層用固體NaCl飽和及用EA (2 x 25 mL)萃取。藉由CC (Hept-EA-MeOH)純化蒸發殘餘物以提供呈白色固體之標題化合物(0.658 g, 78%產率)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 4.49-4.47 (m, 2H); 3.94-3.89 (m, 2H); 2.97 (m, 1H); 1.88-1.83 (m, 2H); 1.71-1.66 (m, 2H)。

製法W：(2R)-1-(1S,2S)-2-(溴乙炔基)環丙基)乙烷-1,2-二醇：

W.i.((1S,2S)-2-((4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基)環丙基)甲醇：

向三甲基碘化銻(1.32 g; 6.0 mmol)及NaH (60%分散系於油中; 0.24 g; 6.0 mmol)之混合物中滴加DMSO (6 mL)。將反應混合物攪拌1小時，及滴加於THF (6 mL)中之(R,E)-3-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基)丙烯酸第三丁基酯之溶液(如於Sugano等人，Chemistry - A European Journal (2012), 18(31), 9682-9690; 1.14 g; 5.0 mmol中製得)。在室溫下將該反應混合物攪拌過夜。滴加鹽水(30 mL)及所得之混合物用Et₂O (3 x 30 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水(4 x 10 mL)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾及小心蒸發至乾燥。將粗產物(1.2 g)溶於THF (20 mL)中及將溶液冷卻至0°C。添加LiAlH₄ (0.38 g; 10 mmol)。反應在0°C下進行1小時。添加水(0.3 mL)，1M NaOH (0.3 mL)及水(1 mL)。所得之混合物通過矽藻土墊過濾及用THF (50 mL)清洗。使濾液濃縮至乾燥及藉由CC (Hept-EA)純化殘餘物以提供呈淡黃色油之標題化合物(0.78 g; 75%產率)。

^1H NMR (CDCl₃) δ : 4.09 (dd, J = 6.0, 8.0 Hz, 1H); 3.69 (m, 1H); 3.61 (td, J = 6.0, 7.6 Hz, 1H); 3.53-3.45 (m, 2H); 1.43 (s, 3H); 1.34 (s, 3H); 1.05 (m, 1H); 0.89 (m, 1H); 0.68 (dt, J = 5.0, 8.5 Hz, 1H); 0.58 (dt, J = 5.1, 8.4 Hz, 1H)。

W.ii. (1S,2S)-2-((4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基)環丙烷-I-甲
醛：

自中間物W.i (2.52 g; 14.6 mmol)開始並根據製法J步驟J.i中之描述進行，藉由CC (EA-Hept)純化後獲得呈淡黃色油之標題化合物(1.78 g; 71%產率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 9.12 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H); 4.11 (dd, $J = 6.1, 8.2$ Hz, 1H); 3.81 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H); 3.70 (dd, $J = 6.8, 8.2$ Hz, 1H); 1.84-1.90 (m, 1H); 1.67-1.73 (m, 1H); 1.43 (s, 3H); 1.34 (s, 3H); 1.21-1.27 (m, 2H)。

W.iii. (4R)-4-((1S,2S)-2-乙炔基環丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷：

於MeOH (12.5 mL)中之中間物W.ii (2.32 g; 13.6 mmol)及 K_2CO_3 (3.767 g; 27.3 mmol)之懸浮液用 (1-重氮基-2-側氧基丙基)膦酸二甲酯 (2.880 g; 15 mmol)滴加處理。在室溫下將反應混合物攪拌2小時。將溶劑蒸發及將殘餘物溶解於DCM (20 mL)及水(15 mL)中。用DCM (15 mL)萃取水層一次。蒸發殘餘物提供呈黃色油之標題化合物(1.74 g; 77%產率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.13 (dd, $J = 6.0, 8.1$ Hz, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.68 (m, 1H); 1.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H); 1.44 (s, 3H); 1.34 (m, 1H); 1.35 (s, 3H); 1.27-1.22 (m, 1H); 1.02-0.92 (m, 2H)。

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

自中間物W.iii (1.74 g; 10.5 mmol)開始並類似於製法P步驟P.i進行，藉由CC(DCM-Hept)純化後獲得呈淡黃色油之標題化合物(0.7 g; 27%產率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.13 (dd, $J = 6.0, 8.1$ Hz, 1H); 3.78 (dd, $J = 7.0, 8.1$ Hz, 1H); 3.68 (m, 1H); 1.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H); 1.44 (s, 3 H); 1.35 (s, 3H); 1.34 (重疊m, 1H); 1.25 (m, 1H); 1.00 (m, 1H); 0.95 (m, 1H)。

W.v. (2R)-1-((1S, 2S)-2-(溴乙炔基)環丙基)乙烷-1,2-二醇：

在50°C下攪拌於1M HCl水溶液(3.26 mL)及THF (0.652 mL)中之中間物W.iv (0.663 g; 2.7 mmol)之溶液。將EA (15 mL)添加至混合物中及將兩層分離。水層用NaCl飽和及用EA (2 x 15 mL)再次萃取。蒸發殘餘物提供黃色油(0.492 g; 90%產率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.80 (dd, $J = 3.2, 11.2$ Hz, 1H); 3.63 (dd, $J = 7.4, 11.1$ Hz, 1H); 10 3.30 (td, $J = 3.2, 7.0$ Hz, 1H); 1.33-1.26 (m, 3H); 0.94-0.88 (m, 2H)。

製法X：3-(溴乙炔基)-1-(2-氟乙基)氮雜環丁烷：

向於MeOH (11 mL)中之製法P之化合物(0.6 g, 1.19 mmol)之懸浮液中依次添加TEA (0.48 mL; 3.46 mmol)及1-碘-2-氟乙烷(0.46 mL; 5.25 mmol)。在60°C下將反應混合物攪拌過夜。在室溫下冷卻反應混合物及在減壓下濃縮該反應混合物。藉由CC (Hex-EA)純化殘餘物以提供呈無色油之標題產物(0.24 g, 98%產率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.41 (m, 1H); 4.32 (m, 1H); 3.52-3.47 (m, 2H); 3.23 (quint, $J = 7.4$ Hz, 1H); 3.05-3.01 (m, 2H); 2.67 (m, 1H); 2.61 (m, 1H)。

MS (ESI, m/z)：針對 $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{NBrF}$ ，206.0 [$\text{M}+\text{H}^+$]； $t_R = 0.27$ 分鐘。

製法Y：3-(溴乙炔基)-1-異丙基氮雜環丁烷：

自製法P之化合物(0.65 g; 3.31 mmol)及丙酮(0.067 mL; 9.1 mmol)並

類似於製法U進行，藉由CC (DCM-MeOH梯度)純化後獲得呈無色油之標題化合物(0.67 g; > 95%產率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.41-3.37 (m, 2H); 3.10 (quint, $J = 7.4$ Hz, 1H); 2.91-2.85 (m, 2H); 2.22 (hep, $J = 6.1$ Hz, 1H); 0.81 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NBr}$, 204.0 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.37$ 分鐘。

製法Z: 1-(3-(溴乙炔基)氮雜環丁-1-基)-2-甲基丙-2-醇:

在室溫下向於EtOH (58 mL)中之製法P之化合物(0.73 g; 3.72 mmol)之溶液中添加1,2-環氧基-2-甲基丙烷(0.51 mL; 5.57 mmol)及TEA (1.55 mL; 11.1 mmol)。在60°C下將混合物加熱3小時。將反應混合物蒸發至乾燥及藉由CC (DCM-MeOH梯度)純化殘餘物以提供呈棕色油之標題化合物(0.57 g; 67%產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 4.04 (s, 1H); 3.55-3.50 (m, 2H); 3.21 (quint, $J = 7.6$ Hz, 1H); 3.02-2.99 (m, 2H); 2.26 (s, 2H); 1.01 (s, 6H)。

製法AA: 3-(4-碘苯基)-1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁烷:

AA.i. 3-(4-碘苯基)氮雜環丁烷鹽酸鹽:

自3-(4-溴苯基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁基酯(1.32 g; 4.23 mmol)開始並繼續類似於製法O.步驟O.ii (70%產率)及製法J步驟J.iv (96%產率)進行，在於 Et_2O 中研磨後，獲得呈灰白色固體之標題化合物(0.27 g)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NI}$, 259.9 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.54$ 分鐘。

AA.ii. 3-(4-碘苯基)-1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁烷:

自中間物AA.i (0.54 g; 1.83 mmol)及3-氧雜環丁酮(0.198 g; 2.74 mmol)開始，類似於製法U進行，藉由CC (DCM-MeOH)純化後獲得呈灰白色固體之標題化合物(0.369 g; 64%產率)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 4.55-4.58 (m, 2H); 4.38 (dd, $J = 5.4$ Hz, 6.2 Hz, 2H); 3.74 (m, 1H); 3.56-3.66 (m, 3H); 3.13-3.16 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NOI}$, 259.9 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}} = 0.56$ 分鐘。

製法AB: 3-(溴乙炔基)-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)氮雜環丁烷:

自製法P之化合物(0.60 g; 3.0 mmol)及四氫-4H-呋喃-4-酮(0.067 mL; 9.1 mmol)開始並類似於製法U進行，無需純化即可獲得呈米黃色固體之標題化合物(0.67 g; > 95%產率)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 3.80-3.75 (m, 2H); 3.45-3.40 (m, 2H); 3.29-3.23 (m, 2H); 3.17 (m, 1H); 2.95-2.89 (m, 2H); 2.19 (m, 1H); 1.58-1.51 (m, 2H); 1.12-1.04 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NOBr}$, 245.99 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}} = 0.35$ 分鐘。

製備AC: 3-(溴乙炔基)-1-(氧雜環丁-3-基甲基)氮雜環丁烷:

自製法P之化合物(0.5 g; 2.57 mmol)及氧雜環丁烷-3-甲醛(0.264 g; 2.91 mmol)開始並類似於製法U進行，無需純化即可獲得呈黃色油之標題化合物(0.60 g; > 95%產率)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 4.56 (dd, $J = 5.9, 7.8$ Hz, 2H); 4.22-4.19 (m, 2H); 3.42-3.39 (m, 2H); 3.18 (quint, $J = 7.4$ Hz, 1H); 2.94-2.91 (m, 2H); 2.87 (m, 1H); 2.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H)。

製法AD: 3-(4-碘苯基)-1-(氧雜環丁-3-基甲基)氮雜環丁烷:

自中間物AA.i (0.536 g; 1.82 mmol)及氧雜環丁烷-3-甲醛(0.191 g; 2.11 mmol)開始並類似於製法U進行，藉由CC (DCM-MeOH)純化後獲得呈無色油之標題化合物(0.469 g; 79%產率)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 7.68-7.64 (m, 2H); 7.16-7.13 (m, 2H); 4.59 (dd, $J = 5.8, 7.8$ Hz, 2H); 4.26 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H); 3.58-3.51 (m, 3H); 3.07-3.00 (m, 2H); 2.94 (m, 1H); 2.73-2.68 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NOI}$, 329.9 [$\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}^+$]; $t_{\text{R}} = 0.56$ 分鐘。

製法AE: 1-(((1S,2S)-2-(溴乙炔基)環丙基)甲基)-3-氟氮雜環丁烷:

AE.i. ((1S,2S)-2-(溴乙炔基)環丙基)甲醇:

自(S,S)-構形之中間物H.ii (1.09 g; 5.0 mmol)開始並類似於製法T步驟T.i進行，無需進一步純化即可獲得呈淡黃色油之標題化合物(0.95 g; >95%產率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.56 (dd, $J = 5.9, 7.8$ Hz, 2H); 4.22-4.19 (m, 2H); 3.42-3.39 (m, 2H); 3.18 (quint, $J = 7.4$ Hz, 1H); 2.94-2.91 (m, 2H); 2.87 (m, 1H); 2.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H)。

AE.ii. 4-甲基苯磺酸((1S,2S)-2-(溴乙炔基)環丙基)甲酯:

向冷卻至 0°C 之於DCM (9 mL)中之中間物AE.i (0.950 g; 5.0 mmol)之溶液中添加TEA (1.4 mL; 10 mmol)及TsCl (1.09 g; 5.64 mmol)。在室溫下將該溶液攪拌過夜。反應混合物用DCM (10 mL)稀釋及用飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL)清洗。用DCM (10 mL)萃取水層。藉由CC (Hept-EA)純化蒸發殘餘物以提供呈無色油之標題化合物(1.43 g; 86%產率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.80-7.78 (m, 2H); 7.36-7.34 (m, 2H); 3.94 (dd, $J = 6.8, 10.9$ Hz, 1H); 3.85 (dd, $J = 7.5, 10.9$ Hz, 1H); 2.46 (s, 3H); 1.46 (m, 1H); 1.20 (ddd, $J = 4.4, 5.4, 8.9$ Hz, 1H); 0.97 (dt, $J = 5.2, 8.6$ Hz, 1H); 0.74

(dt, $J = 5.5, 8.8$ Hz, 1H)。

AE.iii.1-(((1S,2S)-2-(溴乙炔基)環丙基)甲基)-3-氟氮雜環丁烷：

自中間物AE.ii (1.43 g; 4.35 mmol)開始並類似於製法S進行，藉由CC (DCM-MeOH)純化後獲得呈淡黃色油之標題化合物(0.7 g; 70%產率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 5.14 (m, 1H); 3.80-3.72 (m, 2H); 3.17 (ddd, $J = 5.2, 8.0, 23.5$ Hz, 2H); 2.46-2.36 (m, 2H); 1.19 (m, 1H); 1.09 (m, 1H); 0.91 (dt, $J = 4.9, 8.6$ Hz, 1H); 0.65 (m, 1H)。

MS (ESI, m/z)：針對 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NBrF}$ ，232.0 [$\text{M}+\text{H}^+$]； $t_R = 0.43$ 分鐘。

製法AF：乙酸(1r,3r)-3-(3-(溴乙炔基)氮雜環丁-1-基)環丁酯及乙酸(1s,3s)-3-(3-(溴乙炔基)氮雜環丁-1-基)環丁酯：

自製法P之化合物(0.5 g; 2.56 mmol)及乙酸3-側氧基環丁酯(0.366 g, 2.85 mmol)開始並類似於製法U進行，分別在CC (Hept-EA)後獲得標題化合物。獲得呈淡黃色油之第一溶離同分異構物((1r,3r)-同分異構物(反式))(0.217 g; 31%產率)。獲得呈淡黃色油之第二溶離同分異構物((1s,3s)-同分異構物(順式))，其在靜置時結晶(0.21 g; 30%產率)。

(1r,3r)-同分異構物：

^1H NMR (CDCl_3) δ : 5.09 (m, 1H); 3.66-3.57 (m, 2H); 3.24 (m, 1H); 3.19 (m, 1H); 3.09-3.01 (m, 2H); 2.29-2.22 (m, 2H); 2.14-2.06 (m, 2H); 2.02 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z)：針對 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{Br}$ ，271.9 [$\text{M}+\text{H}^+$]； $t_R = 0.45$ 分鐘。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 5.09 (m, 1H); 4.71 (m, 1H); 3.62-3.54 (m, 2H); 3.27 (m, 1H); 3.19-3.13 (m, 2H); 2.88 (m, 1H); 2.53-2.48 (m, 2H); 2.02 (s, 3H); 1.99-1.93 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z) : 針對 $C_{11}H_{14}NO_2Br$, 271.9 $[M+H^+]$; t_R = 0.44分鐘。

製法AG : 3-(溴乙炔基)氮雜環丁烷-1-羧酸3-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙酯 :

AG.i. (2,5二側氧基吡咯啉-1-基)碳酸3-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙酯 :

自3-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙-1-醇(市售 , 0.4 g; 2.04 mmol)開始並根據製法N步驟N.i中之描述進行 , 藉由CC (Hept-EA)純化後獲得呈無色油之標題化合物(0.637 g; 94%產率)。

1H NMR (d6-DMSO) δ : 4.41 (t, J = 6.3 Hz, 2H); 3.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H); 2.81 (s, 4H); 1.88 (quint, J = 6.2 Hz, 2H); 0.87 (s, 9 H); 0.05 (s, 6H)。

AG.ii. 3-(溴乙炔基)氮雜環丁烷-1-羧酸3-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙酯 :

自中間物AG.i (0.635 g; 2 mmol)及製法P之化合物(0.393 g; 2 mmol)開始並類似於製法N步驟N.ii進行 , 藉由CC (Hept-EA)純化後獲得呈無色油之標題化合物(0.580 g; 77%產率)。

1H NMR (d6-DMSO) δ : 4.13 (m, 2H); 4.02 (t, J = 6.1 Hz, 2H); 3.77-3.81 (m, 2H); 3.64 (t, J = 6.1 Hz, 2H); 3.51 (m, 1H); 1.72 (quint, J = 6.2 Hz, 2H); 0.87 (s, 9H); 0.04 (s, 6H)。

MS (ESI, m/z) : 針對 $C_{15}H_{26}NO_3BrSi$, 377.9 $[M+H^+]$; t_R = 1.02分鐘。

製法AH : ((2R,3R)-3-(溴乙炔基)-1-甲基氮雜環丁-2-基)甲醇 :

AH.i.(2R)-N-烯丙基-N-(3-(苄氧基)-2-羥基丙基)甘胺酸第三丁基酯 :

苄氧基在燒瓶中裝入(R)-苄基縮水甘油醚(40.0 g; 244 mmol)及烯丙基胺(183 mL; 2436 mmol)。將水(1 mL)添加至混合物中及將反應升溫至

55°C 及攪拌過夜。移除溶劑後，獲得呈淡黃色油之粗產物(54 g; 100%產率)。將後者(54.0 g; 244 mmol)溶於THF (500 mL)中及添加溴乙酸第三丁基酯(54 mL; 366 mmol)及TEA(68 mL; 488 mmol)。容許在室溫下將混合物攪拌1小時。將反應混合物分配於水(500 mL)與Et₂O (500 mL) 之間。分離兩層及用Et₂O (500 mL)萃取水相。藉由CC (Hept-EA)純化蒸發殘餘物以產生呈無色油之標題化合物(68 g, 83%產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.38-7.29 (m, 5H); 5.89-5.78 (m, 1H); 5.23-5.14 (m, 2H); 4.61-4.57 (m, 2H); 3.91-3.84 (m, 1H); 3.73 (s, 1H); 3.51 (m, 2H); 3.40-3.33 (m, 1H); 3.29-3.22 (m, 3H); 2.84-2.79 (m, 1H); 2.65-2.56 (m, 1H); 1.51-1.46 (m, 9H)。

MS (ESI, m/z) : 針對C₁₉H₃₀NO₄ , 336.1 [M+H⁺] ; t_R = 0.71分鐘。

AH.ii.(2R)-N-烯丙基-N-(3-(苄氧基)-2-氯丙基)甘胺酸第三丁基酯：

向於DCM (500 mL)中之AH.i. (68.0 g; 203 mmol)之溶液中添加亞硫酸氯(30.3 mL; 416 mmol)及將混合物加熱至回流，歷時1h。將該混合物分配於DCM (100 mL)與飽和NaHCO₃ (500 mL)之間。將兩相分離及用DCM (500 mL)萃取水相。將蒸發殘餘物溶於DMF (500 mL)中及將混合物加熱至65°C，歷時2天。該混合物用水(500 mL)及Et₂O (500 mL)稀釋及分離該等相。用Et₂O (500 mL)萃取水相兩次。藉由CC (Hept-EA)純化蒸發殘餘物以產生呈無色油之標題化合物(60 g; 84%產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.30-7.41 (m, 5H); 5.73-5.89 (m, 1H); 5.11-5.26 (m, 2H); 4.57-4.68 (m, 2H); 4.10 (m, 1H); 3.77-3.82 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.34-3.40 (m, 4H); 3.09-3.17 (m, 1H); 2.90-3.04 (m, 1H); 1.47-1.51 (m, 9H)。

MS (ESI, m/z) : 針對 $C_{19}H_{29}NO_3Cl$, 353.9 [$M+H^+$] ; t_R = 0.84分鐘。

AH.iii.(2S,3R)-1-烯丙基-3-((苄氧基)甲基)氮雜環丁烷-2-羧酸第三丁基酯及(2R,3R)-1-烯丙基-3-((苄氧基)甲基)氮雜環丁烷-2-羧酸第三丁基酯：

將於THF (600 mL) / HMPA (60 mL)中之中間物AH.ii (58.7 g, 166 mmol)之溶液冷卻至 $-78^{\circ}C$ 及緩慢添加LiHMDS (1M, 溶於THF中, 250 mL, 250 mmol)之溶液。容許將混合物升溫至 $0^{\circ}C$, 歷時3小時。反應藉由添加飽和 NH_4Cl 終止。用EA (500 mL)萃取水相兩次。藉由CC (Hept-EA)純化蒸發殘餘物以提供呈無色油之兩種標題非對映體((2S,3R) : 35.3 g, 67%產率 ; (2R,3R) : 7.8 g, 15%產率)。

(2S,3R)-同分異構物：

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.39-7.29 (m, 5H); 5.92-5.77 (m, 1H); 5.23-5.15 (m, 1H); 5.14-5.06 (m, 1H); 4.55-4.51 (m, 2H); 3.85-3.79 (m, 1H); 3.76-3.69 (m, 1H); 3.67-3.62 (m, 1H); 3.29-3.25 (m, 1H); 3.18-3.12 (m, 2H); 2.97 (t, J = 7.4 Hz, 1H); 2.89-2.82 (m, 1H); 1.46-1.41 (m, 9H)。

MS (ESI, m/z) : 針對 $C_{19}H_{28}NO_3$, 318.1 [$M+H^+$] ; t_R = 0.72分鐘。

(2R,3R)-同分異構物：

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.44-7.34 (m, 5H); 5.92-5.79 (m, 1H); 5.26-5.17 (m, 1H); 5.15-5.07 (m, 1H); 4.60-4.54 (m, 2H); 3.62-3.51 (m, 2H); 3.50-3.43 (m, 2H); 3.35-3.26 (m, 1H); 3.08 (m, 1H); 2.90-2.82 (m, 2H); 1.52-1.44 (m, 9H)。

MS (ESI, m/z) : 針對 $C_{19}H_{28}NO_3$, 318.1 [$M+H^+$] ; t_R = 0.72分鐘。

AH.iv. ((2R,3R)-1-烯丙基-3-((苄氧基)甲基)氮雜環丁-2-基)甲醇：

將於 THF (50 mL) 中之 (2R,3R)-構形之中間物 AH.iii (7.8 g; 24.6 mmol) 之溶液冷卻至 0°C 及緩慢添加 LiAlH₄ (2M, 溶於 THF 中, 25 mL; 50 mmol) 之溶液。將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時及然後加熱至室溫。2 小時後, 反應藉由小心添加 1M NaOH 水溶液 (20 mL) 終止及將所得之漿體攪拌 1 小時。濾除固體及將濾液濃縮至乾燥。粗產物 (6 g; > 95% 產率) 無需進一步純化即可用於下一步驟中。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.42-7.29 (m, 5H); 5.84-5.72 (m, 1H); 5.24-5.18 (m, 1H); 5.15-5.08 (m, 1H); 4.59-4.50 (m, 2H); 3.62-3.56 (m, 1H); 3.55-3.40 (m, 4H); 3.24-3.12 (m, 2H); 3.12-3.03 (m, 1H); 3.03-2.91 (m, 1H); 2.79-2.66 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 針對 C₁₅H₂₂NO₂, 248.1 [M+H⁺]; t_R = 0.57 分鐘。

AH.v. (2R,3R)-1-烯丙基-3-((苄氧基)甲基)-2-(((第三丁基聯苯基甲矽烷基)氧基)甲基)氮雜環丁烷:

自中間物 AH.iv (6.0 g; 24.3 mmol) 開始並類似於製法 M 步驟 M.i 進行, 藉由 CC (Hept-EA) 純化後獲得呈無色油之標題化合物 (11.7 g; > 95% 產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.73-7.67 (m, 5H); 7.49-7.29 (m, 10H); 5.85-5.70 (m, 1H); 5.21-5.12 (m, 1H); 5.10-5.01 (m, 1H); 4.58-4.44 (m, 2H); 3.86-3.77 (m, 1H); 3.74-3.67 (m, 1H); 3.60-3.44 (m, 3H); 3.39-3.27 (m, 1H); 3.19-3.11 (m, 1H); 3.06-2.94 (m, 1H); 2.78-2.65 (m, 1H); 2.61-2.47 (m, 1H); 1.12-1.03 (m, 9H)。

MS (ESI, m/z): 針對 C₃₁H₃₉NO₂Si, 486.2 [M+H⁺]; t_R = 0.94 分鐘。

AH.vi. (2R,3R)-3-((苄氧基)甲基)-2-(((第三丁基二苯基甲矽烷基)氧

基)甲基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁基酯：

向於DCM-EtOH混合物(1:2; 200 mL)中之中間物AH.v. (11.7 g; 24.1 mmol)之溶液中添加N-甲基巴比妥酸(5.64 g; 36.1 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (1.39 g; 1.2 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌30分鐘。在真空中移除溶劑及將殘餘物溶解於DCM (200 mL)中及添加Boc₂O (7.88 g; 36.1 mmol)及將混合物攪拌18小時。在真空中移除溶劑及令蒸發殘餘物直接經受CC (Hept-EA)以提供呈無色油之標題化合物(13.5 g; > 95%產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.65-7.73 (m, 4H); 7.31-7.48 (m, 11H); 4.55 (s, 2H); 3.96-4.06 (m, 2H); 3.72-3.81 (m, 1H); 3.59-3.69 (m, 3H); 2.86-2.97 (m, 1H); 2.72-2.78 (m, 1H); 1.40 (s, 9H); 1.08 (s, 9H)。

MS (ESI, m/z)：針對C₃₃H₄₄NO₄Si，546.1 [M+H⁺]；t_R = 1.16分鐘。

AH.vii.(2R,3R)-2-(((第三丁基二苯基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-(羥基甲基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁基酯：

向於MeOH (200 mL)中之中間物AH.vi (14 g, 25.7 mmol)之溶液中添加Pd/C (10重量%；2 g)。在氫氣氛下攪拌混合物。5天後，過濾懸浮液及濃縮濾液。藉由CC 20 (Hept-EA)純化以提供呈無色油之標題化合物(4.45 g; 38%產率)及經再分離之初始材料。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.69 (m, 4H); 7.50-7.36 (m, 6H); 4.11-4.00 (m, 1H); 3.97-3.90 (m, 2H); 3.88-3.84 (m, 1H); 3.84-3.76 (m, 2H); 3.67-3.57 (m, 1H); 2.82-2.69 (m, 1H); 1.39 (s, 9H); 1.14-1.06 (m, 9H)。

MS (ESI, m/z)：針對C₂₆H₃₇NO₄Si，456.14 [M+H⁺]；t_R = 1.04分鐘。

AH.viii.(2R,3R)-2-(((第三丁基二苯基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-甲醯基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁基酯：

自中間物AH.vii (1.2 g; 2.63 mmol)開始並類似於製法J步驟J.i進行，藉由CC (Hept-EA)純化後獲得呈無色油之標題化合物(0.96 g; 81%產率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 9.77 (s, 1H); 7.67-7.60 (m, 4H); 7.50-7.41 (m, 6H); 4.36 (m, 1H); 4.08-3.82 (m, 3H); 3.75 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 1.28 (m, 9H) 1.02 (s, 9H)。

AH.ix. (2R,3R)-3-(溴乙炔基)-2-(羥基甲基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁基酯：

自中間物AH.viii (1.62 g; 3.57 mmol)開始並類似於製法H步驟H.i (77%產率)及H.ii (88%產率)進行，藉由CC (Hept-EA)純化後獲得呈無色油之標題化合物(0.701 g)。

^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 4.95 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H); 4.04 (m, 1H); 3.88 (m, 1H); 3.65-3.59 (m, 2H); 3.52 (m, 1H); 3.26 (m, 1H); 1.38 (s, 9H)。

AH.x. ((2R,3R)-3-(溴乙炔基)氮雜環丁-2-基)甲醇：

向於MeCN (1.1 mL)中之中間物AH.ix (0.264 g; 0.91 mmol)之溶液中添加於 H_2O (2.4 mL)中之 H_2SO_4 (0.27 mL, 4.89 mmol)。在 60°C 下將反應攪拌1小時。將該溶液冷卻至室溫，然後添加15% NaOH水溶液直至 $\text{pH} = 7$ 。將混合物濃縮至乾燥。於DCM-MeOH混合物(9-1; 50 mL)中將殘餘物研磨40分鐘。過濾後，將殘餘物溶解於DCM-MeOH (9-1; 10 mL)中，於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾及蒸發以提供呈白色固體之標題化合物(0.121 g; 70%產率)。

^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 4.01 (m, 1H); 3.67-3.56 (m, 2H); 3.50 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H); 3.44-3.24 (重疊m, 3H)。

MS (ESI, m/z)：針對 $\text{C}_6\text{H}_8\text{NOSBr}$ ，190.02 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.22$ min。

AH.xi. ((2R,3R)-3-(溴乙炔基)-1-甲基氮雜環丁-2-基)甲醇：

向於DCM (8 mL)中之中間物AH.x (0.119 g; 0.63 mmol)之懸浮液中添加37%甲醛水溶液(0.054 mL; 1.88 mmol)及NaBH(OAc)₃ (0.698 g; 3.19 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌40分鐘。緩慢添加飽和NaHCO₃水溶液(5 mL)及DCM (10 mL)。用DCM (2 x 15 mL)萃取水層。蒸發殘餘物提供呈淡黃色油之標題化合物(0.098 g; 77%產率)。

MS (ESI, m/z)：針對C₇H₁₀NOSBr，206.03 [M+H⁺]；t_R = 0.24分鐘。

製法AI：((2R,4RS)-4-(溴乙炔基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇：

AI.i.(2R,4R)-2-(((第三丁基二苯基甲矽烷基)氧基)甲基)-4-((甲基磺醯基)氧基)吡咯啉-1-羧酸第三丁基酯：

在0°C下向於DCM (22 mL)中之(2R,4R)-2-(((第三丁基二苯基甲矽烷基)氧基)甲基)-4-羥基吡咯啉-1-羧酸第三丁基酯(如於WO 2014/078609中之描述製得；2 g; 4.39 mmol)及TEA (1.22 mL; 8.78 mmol)之攪拌溶液中添加MsCl (0.35 mL; 4.52 mmol)。容許使反應混合物歷時30分鐘達到室溫。添加飽和NaHCO₃水溶液 (15 mL)及將相分離。用DCM (10 mL)萃取水層。蒸發殘餘物提供呈黃色膠之粗標題化合物(2.37 g; > 95%產率)。

MS (ESI, m/z)：針對C₂₇H₃₉NO₆SSi，534.2.0 [M+H⁺]；t_R = 1.08分鐘。

AI.ii.(2R,4RS)-2-(((第三丁基二苯基甲矽烷基)氧基)甲基)-4-碘吡咯啉-1-羧酸第三丁基酯：

向於2-丁酮(17 mL)中之中間物AI.i (2.37 g, 4.39 mmol)之溶液中添加NaI (2 g, 13.4 mmol)。在80°C下將反應混合物攪拌26小時。將該反應混合物冷卻至室溫，用水(30 mL)及EA (20 mL)稀釋。用EA (20 mL)萃取水層

一次。藉由CC (Hept-EA)純化蒸發殘餘物以提供呈無色油之標題化合物 (2.04 g; 81%產率)。

MS (ESI, m/z): 針對 $C_{26}H_{36}NO_3IS$, 566.1 $[M+H^+]$; t_R = 1.16分鐘。

AI.iii.(2R,4RS)-2-(((第三丁基二苯基甲矽烷基)氧基)甲基)-4-((三甲基甲矽烷基)乙炔基)吡咯啉-1-羧酸第三丁基酯:

將EtMgBr (1M, 溶於THF中; 2.65 mL; 2.65 mmol)滴加至溶解於THF (2.7 mL)中之TMS-乙炔(0.38 mL; 2.65 mmol)之溶液中。在室溫下將混合物攪拌15分鐘, 然後在在50°C下攪拌1小時。在另一燒瓶中, 將FeBr₂ (0.06 g, 0.27 mmol)及中間物AI.ii (1 g; 1.77 mmol)溶解於THF (4.5 mL)及NMP (2 mL)中。歷時8分鐘滴加預熱格任亞試劑溶液。在室溫下將所得之深色混合物攪拌3小時。EA (20 mL)及水(15 mL)。將兩層分離。藉由CC (Hept-EA)純化蒸發殘餘物以提供呈橙色膠之標題化合物(0.79 g; 84%產率)。

MS (ESI, m/z): 針對 $C_{31}H_{45}NO_3Si_2$, 536.2 $[M+H^+]$; t_R = 1.20分鐘。

AI.iv.(2R,4RS)-2-(((第三丁基二苯基甲矽烷基)氧基)甲基)-4-乙炔基吡咯啉-1-羧酸第三丁基酯:

於MeOH (4.5 mL)中之中間物AI.iii (0.71 g; 1.32 mmol)之溶液藉由K₂CO₃ (0.24 g, 1.72 mmol)處理。在室溫下將混合物攪拌1小時。將反應稀釋於DCM (50 mL)及水(15 mL)中。將兩層分離, 然後用DCM-MeOH混合物(9-1; 20 mL)萃取水層。蒸發殘餘物提供呈黃色油之粗標題化合物(0.56 g; 91%產率)。

MS (ESI, m/z): 針對 $C_{28}H_{37}NO_3Si$, 464.2 $[M+H^+]$; t_R = 1.13分鐘。

AI.v.((2R,4RS)-4-(溴乙炔基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇:

自中間物AI.iv (0.5 g; 1.08 mmol)開始並繼續類似於製法P.步驟P.i

(81%產率)及然後類似於製法J步驟J.iv及製法AH步驟AH.xi (經過2個步驟, 75%產率)進行, 藉由CC (DCM-MeOH)純化後獲得呈淡黃色油之標題化合物(0.125 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 4.44 (m, 1H); 3.36 (m, 1H); 3.22 (m, 1H); 3.12 (dd, $J = 6.9, 8.3$ Hz, 1H); 2.85 (m, 1H); 2.36 (m, 1H); 2.26 (s, 3H); 2.16 (dd, $J = 8.6, 10.0$ Hz, 1H); 1.91 (m, 1H); 1.83 (m, 1H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NOBr}$, 218.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_R = 0.31$ 分鐘。

製法AJ: (R)-3-(溴乙炔基)-1-(四氫呋喃-3-基)氮雜環丁烷及(S)-3-(溴乙炔基)-1-(四氫呋喃-3-基)氮雜環丁烷:

AJ.i. (RS)-3-(溴乙炔基)-1-(四氫呋喃-3-基)氮雜環丁烷:

自製法P之化合物(1.5 g; 7.63 mmol)及二氫呋喃-3(2H)-酮(0.738 g; 8.4 mmol)開始並類似於製法U進行, 藉由CC (Hept-EA)純化後獲得呈白色固體之標題化合物(0.98 g; 56%產率)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 3.68-3.60 (m, 2H); 3.50 (dd, $J = 5.2, 8.9$ Hz, 1H); 3.43-3.40 (m, 2H); 3.37 (dd, $J = 2.5, 8.9$ Hz, 1H); 3.17 (quint, $J = 7.3$ Hz, 1H); 2.97-2.90 (m, 3H); 1.73 (m, 1H); 1.55 (m, 1H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NOBr}$, 231.9 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_R = 0.27$ 分鐘。

AJ.ii. (R)-3-(溴乙炔基)-1-(四氫呋喃-3-基)氮雜環丁烷及(S)-3-(溴乙炔基)-1-(四氫呋喃-3-基)氮雜環丁烷:

中間物AJ.i (1.22 g)係藉由半製備型對掌性HPLC方法D (CO_2 -EtOH 9-1+0.1% DEA; 流動速率: 160 mL/min; 在213 nm處進行UV偵測)分離; 個別滯留時間係1.6及1.9分鐘。獲得呈米黃色固體之第一溶離化合物「中間物AJ.1」(0.448 g)。獲得呈米黃色固體之第二溶離化合物「中間物AJ.2」

(0.553 g)。未指定中間物AJ.1及AJ.2之絕對立體化學。

第一溶離化合物(「中間物AJ.1」)：

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 3.68-3.60 (m, 2H); 3.50 (dd, J = 5.2, 8.9 Hz, 1H); 3.43-3.40 (m, 2H); 3.37 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1H); 3.17 (quint, J = 7.3 Hz, 1H); 2.97-2.90 (m, 3H); 1.73 (m, 1H); 1.55 (m, 1H)。

MS (ESI, m/z)：針對 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NOBr}$ ，231.9 [$\text{M}+\text{H}^+$]； t_R = 0.27分鐘。

分析型對掌性HPLC方法E (Hept-EtOH + 0.05% DEA，流動速率0.8 mL/min，在222 nm處進行偵測)： t_R = 5.82分鐘 (e.e. > 99%)。

第二溶離化合物(「中間物AJ.2」)：

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 3.68-3.60 (m, 2H); 3.50 (dd, J = 5.2, 8.9 Hz, 1H); 3.43-3.40 (m, 2H); 3.37 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1H); 3.17 (quint, J = 7.3 Hz, 1H); 2.97-2.90 (m, 3H); 1.73 (m, 1H); 1.55 (m, 1H)。

MS (ESI, m/z)：針對 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NOBr}$ ，231.9 [$\text{M}+\text{H}^+$]； t_R = 0.27分鐘。

分析型對掌性HPLC方法E (Hept-EtOH + 0.05% DEA，流動速率0.8 mL/min，在222 nm處進行偵測)： t_R = 7.36分鐘 (e.e. = 90%)。

製法AK：3-((3-(溴乙炔基)氮雜環丁-1-基)甲基)氧雜環丁-3-醇：

AK.i.3-羥基氧雜環丁烷-3-甲醛：

向冷卻至 -78°C 之於DCM (6.5 mL)及MeOH (53.5 mL)中之3-乙基氧雜環丁-3-醇(0.6 g; 5.99 mmol)之溶液內鼓入臭氧流。1小時後，添加結合聚合物之 PPh_3 (3 mmol/g; 6 g)及容許將反應混合物加熱至室溫。將混合物劇烈攪拌過夜。濾除殘餘物及將濾液濃縮至乾燥以提供呈無色油之標題化合物(0.64 g; > 95%產率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 10.11 (s, 1H); 4.91-4.94 (m, 4H)。

AK.ii. 3-((3-(溴乙炔基)氮雜環丁-1-基)甲基)氧雜環丁-3-醇：

自製法P之化合物(0.55 g; 2.8 mmol)及二氫呋喃-3(2H)-酮(0.372 g; 3.64 mmol)開始並類似於製法U進行，藉由CC (含有1% NH_4OH 水溶液之DCM-MeOH)純化後獲得呈白色固體之標題化合物(0.37 g; 55%產率)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 5.50 (s, 1H); 4.31-4.33 (m, 2H); 4.27-4.29 (m, 2H); 3.51-3.55 (m, 2H); 3.23 (m, 1H); 3.05-3.10 (m, 2H); 2.62 (s, 2H)。

MS (ESI, m/z)：針對 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{Br}$ ，245.9 $[\text{M}+\text{H}^+]$ ； t_{R} = 0.27分鐘。

製法AL：((2R,4R)-4-(溴乙炔基)-1-甲基氮雜環丁-2-基)甲醇：

AL.i.(2R*,4R*)-2-((苯甲醯基側氧基)甲基)-4-(羥基甲基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁基酯：

向於DCM (150 mL)中之(2R*,4R*)-2,4-雙(羥基甲基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁基酯(如於Evans等人，J.Med.Chem. (2008), 51, 948-956中之描述製得；4.7 g; 21.8 mmol)之冰凍溶液中添加DMAP (0.13 g; 1.09 mmol)及TEA (9.1 mL; 65.3 mmol)。滴加苯甲醯氯(2.3 mL; 19.6 mmol)及在0°C下攪拌反應。40分鐘後，將反應混合物分配於水(200 mL)與DCM (200 mL)之間。將兩層分離及用DCM (3 x 200 mL)萃取水層。藉由CC (Hept-AcOEt-MeOH)純化蒸發殘餘物以提供呈黃色油之標題化合物(3.3 g; 48%產率)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 8.02-8.00 (m, 2H); 7.69 (t, J = 7.4 Hz, 1H); 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 2H); 4.80 (m, 1H); 4.69 (m, 1H); 4.39-4.27 (m, 2H); 4.18 (m, 1H); 3.68 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 2.27 (m, 1H); 2.16 (m, 1H); 1.31 (m, 9H)。

MS (ESI, m/z)：針對 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ ，322.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$ ； t_{R} = 0.80分鐘。

AL.ii.(2R,4R)-2-((苯甲醯氧基)甲基)-4-(羥基甲基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁基酯及(2S,4S)-2-((苯甲醯基側氧基)甲基)-4-(羥基甲基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁基酯：

藉由半製備型對掌性HPLC方法F (CO₂-iPrOH 85-15；流動速率：160 mL/min；在230 nm處進行UV偵測)分離中間物AL.i (5.7 g)；個別滯留時間係3.3及4.2分鐘。獲得呈米黃色固體之第一溶離化合物((2R,4R)-同分異構物(2.45 g))。獲得呈米黃色固體之第二溶離化合物((2S,4S)-同分異構物(2.53 g))。(2S,4S)-同分異構物藉由將其轉化成(2S,4S)-2,4-雙(((第三丁基二苯基甲矽烷基)氧基)甲基)氮雜環丁烷而明確指定絕對立體化學，繼續類似於製法T步驟T.i、製法M步驟M.i及製法D步驟D.iv進行。獲得之化合物之比旋光度 $[\alpha]_D = + 3.1$ (c 1.02, CHCl₃)，與於Shi等人，Tetrahedron: Asymmetry (1999), 10, 1673-1679中報告者相匹配。

第一溶離化合物(2R,4R)-同分異構物：

¹H NMR (d6-DMSO) δ : 8.02-8.00 (m, 2H); 7.69 (t, J = 7.4 Hz, 1H); 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 2H); 4.80 (m, 1H); 4.69 (m, 1H); 4.39-4.27 (m, 2H); 4.18 (m, 1H); 3.68 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 2.27 (m, 1H); 2.16 (m, 1H); 1.31 (m, 9H)。

分析型對掌性HPLC方法E (Hept-iPrOH 85-15，流動速率4 mL/min，在210 nm處進行偵測)： $t_R = 2.56$ 分鐘 (e.e. > 99%)。

第二溶離化合物(2S,4S)-同分異構物：

¹H NMR (d6-DMSO) δ : 8.02-8.00 (m, 2H); 7.69 (t, J = 7.4 Hz, 1H); 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 2H); 4.80 (m, 1H); 4.69 (m, 1H); 4.39-4.27 (m, 2H); 4.18 (m, 1H); 3.68 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 2.27 (m, 1H); 2.16 (m, 1H); 1.31

(m, 9H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $C_9H_{12}NOBr$, 231.9 $[M+H^+]$; $t_R = 0.27$ 分鐘。

分析型對掌性HPLC方法E (Hept-iPrOH 85-15, 流動速率0.8 mL/min, 在210 nm處進行偵測): $t_R = 3.09$ 分鐘 (e.e. > 99%)。

AL.iii. ((2R,4R)-4-(溴乙炔基)-1-甲基氮雜環丁-2-基)甲醇:

自中間物AL.ii (0.55 g; 2.8 mmol)之(2R,4R)-同分異構物開始並繼續類似於製法J步驟J.i (> 95%產率)、製法J步驟J.i及J.ii (分別46及87%產率)、製法T步驟T.i (96%產率)、製法AH步驟AH.x 及AH.xi (分別> 95及48%產率)進行, 藉由CC (DCM-MeOH)純化後獲得呈淡黃色油之標題化合物(0.1 g)。

1H NMR (d6-DMSO) δ : 4.52 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.40-3.36 (m, 2H); 3.22 (m, 1H); 2.22 (s, 3 H); 2.14 (m, 1H); 1.92 (m, 1H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $C_7H_{10}NOBr$, 205.9 $[M+H^+]$; $t_R = 0.64$ 分鐘。

製法AM: (2S,3S)-3-(溴乙炔基)-2-(氟甲基)-1-甲基氮雜環丁烷:

AM.i.(2S,3S)-2-(((第三丁基二苯基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-甲醯基氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁基酯:

自(S)-苄基縮水甘油醚(40 g; 244 mmol)開始並繼續類似於製法AH步驟AH.i至AH.viii進行, 獲得呈無色油之標題化合物(2.71 g)。

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.73-7.65 (m, 4H); 7.48-7.31 (m, 11H); 4.55 (s, 2H); 4.06-3.96 (m, 2H); 3.77 (m, 1H); 3.64 (m, 3H); 2.91 (m, 1H); 2.75 (m, 1H); 1.40 (s, 9H); 1.08 (s, 9H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $C_{33}H_{44}NO_4Si$, 546.1 $[M+H^+]$; $t_R = 1.16$ 分鐘。

AM.ii.(2S,3S)-3-(溴乙炔基)-2-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)氮雜環丁烷

-1-羧酸第三丁基酯：

自中間物AM.i (2.61 g; 5.75 mmol)開始並繼續類似於製法W步驟W.iii、製法P步驟P.i、製法L步驟L.iii及製法AI步驟AI.i進行，藉由CC (Hept-EA)純化後獲得呈無色油之標題化合物(1.32 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.43-4.34 (m, 3H); 3.93 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H); 3.68 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H); 3.36 (重疊m, 1H); 3.24 (s, 3H),; 1.39 (s, 9H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{BrS}$, 369.9 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.85$ 分鐘。

AM.iii.(2S,3S)-3-乙炔基-2-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁基酯：

使於於THF (24 mL; 24 mmol)中之TBAF之1 M溶液中之中間物AM.iii (1.28 g; 3.48 mmol)之溶液回流3小時。冷卻後，將溶液分配於EA (100 mL)與水(30 mL)之間。用鹽水進一步清洗有機層。藉由CC (Hept-EA)純化蒸發殘餘物以提供呈無色油之標題化合物(0.34 g, 47%產率)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{F}$, 310.0 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.92$ 分鐘。

AM.iv.(2S,3S)-3-(溴乙炔基)-2-(氟甲基)-1-甲基氮雜環丁烷：

自中間物AM.iii (0.285 g; 1.34 mmol)開始並繼續類似於製法P步驟P.i (94%產率)及製法AH步驟AH.x及AH.xi (58%產率，2個步驟)進行，獲得呈棕色油之標題化合物(0.154 g)。

^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 4.45 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H); 4.36 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H); 4.13-4.01 (m, 2H); 3.51-3.46 (m, 2H); 3.30 (重疊m, 1H)。

參考實例：

參考實例1：(2RS)-N-羥基-4-(2-((4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)苯基)乙炔基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

自製法D之化合物(0.073 g; 0.148 mmol)及製法E之化合物(0.29 g; 0.166 mmol)開始並繼續類似於程序A (49%產率)及程序B (42%產率)進行，於水中沈澱及於DCM中研磨後獲得呈灰白色固體之標題化合物(0.015 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.94 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 7.53-7.50 (m, 3H); 7.46-7.43 (m, 2H); 4.73 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H); 4.51-4.41 (m, 2H); 3.56 (m, 1H); 3.48-3.40 (重疊m, 1H); 3.43 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.58 (m, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.54 (s, 3H); 1.23 (s, 6H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$, 505.00 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.73$ 分鐘。

參考實例2: (2RS)-N-羥基-4-(2-((1-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

RE2.i. (2RS)-4-(2-((1-(((第三丁基二苯基甲矽烷基)氧基)甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-((2RS)-(四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺:

自製法F之化合物(0.096 g; 0.23 mmol)及製法G之化合物(0.103 g; 0.25 mmol)開始並繼續類似於程序D進行，藉由CC (Hept-EA-MeOH)純化後獲得呈黃色膠之標題化合物(0.082 g, 47%產率)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2\text{Si}$, 773.90 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 1.12$ 分鐘。

RE2.ii.(2RS)-4-(2-((1-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-((2RS)-(四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺:

向於THF (0.4 mL)中之中間物RE2.i (0.082 g; 0.11 mmol)之溶液中添加TBAF (1M, 溶於THF中, 0.28 mL)。將反應混合物攪拌4小時。在真空中濃縮該反應混合物及藉由CC (DCM-MeOH梯度)純化殘餘物以提供呈黃色膠之標題化合物(0.072 g, quant.)。

MS (ESI, m/z): 針對 $C_{25}H_{30}N_2O_7S_2$, 535.0 $[M+H^+]$; t_R = 0.76分鐘。

RE2.iii. (2RS)-N-羥基-4-(2-((1-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

自中間物RE2.ii (0.056 g; 0.106 mmol, 粗)開始並類似於程序B進行, 藉由CC (DCM-MeOH梯度)純化後獲得呈淺白色固體之標題化合物(0.011 g; 24%產率)。

1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.92 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 7.57 (s, 1H); 5.06 (t, J = 6.1 Hz, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.54 (m, 1H); 3.47-3.37 (重疊m, 1H); 3.39 (d, J = 6.1 Hz, 2H); 3.05 (s, 3H); 2.61-2.47 (重疊m, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 0.99-0.95 (m, 2H); 0.94-0.90 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $C_{20}H_{22}N_2O_6S_2$, 450.91 $[M+H^+]$; t_R = 0.65分鐘。

根據本發明之化合物之實例:

實例1: (2R)-N-羥基-4-(2-(((1R,2R)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

自製法F之化合物(0.18 g; 0.41 mmol)及製法H之(1R,2R)構形之化合物(0.11 g; 0.5 mmol)並類似於程序D (37%產率)及程序B (76%產率)進行, 獲得呈白色固體之中間物外消旋物(0.051 g)。後者藉由半製備型對掌性

HPLC方法B (Hept-(EtOH+1% TFA)1-9；流動速率：20 mL/min，在327 nm處進行UV偵測)分離，個別滯留時間(流動速率：1 mL/min)係5.1及9.8分鐘。標題對映體係識別為第二溶離對映體及獲得呈淡褐色固體之標題對映體(0.019 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.92 (br. s, 1H); 9.12 (br. s, 1H); 7.56 (s, 1H); 4.72 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.54 (m, 1H); 3.39-3.47 (m, 2H); 3.26 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.60-2.44 (重疊m, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.59-1.43 (重疊m, 2H); 1.52 (s, 3H); 0.97 (m, 1H); 0.92 (m, 1H)。

MS (ESI, m/z)：針對 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ ，450.91 $[\text{M}+\text{H}^+]$ ； $t_R = 0.65$ 分鐘。

實例2：(2R)-4-(2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

自製法I之化合物(0.085 g; 0.17 mmol)及2-氟-4-甲氧基苯基硼酸(0.031 g; 0.18 mmol)開始並類似於程序E (94%產率)及程序B (20%產率)進行，藉由CC (DCM-MeOH梯度)純化後獲得呈淡黃色固體之標題化合物(0.015 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.95 (s, 1H); 9.17 (s, 1H); 7.79-7.73 (m, 1H); 7.57 (s, 1H); 7.03 (dd, $J = 2.5, 13.4$ Hz, 1H); 6.91 (dd, $J = 2.5, 8.8$ Hz, 1H); 4.51-4.42 (m, 2H); 3.83 (s, 3H); 3.61-3.54 (m, 1H); 3.46-3.39 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.66-2.46 (重疊m, 1H); 2.00-1.93 (m, 1H); 1.54 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z)：針對 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{FS}_2$ ，456.95 $[\text{M}+\text{H}^+]$ ； $t_R = 0.72$ 分鐘。

實例3：(2R)-4-(2-((1-胺基環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

自製法K之化合物(0.092 g; 0.2 mmol)及製法J之化合物(0.047 g; 0.24 mmol)開始並類似於程序D (74%產率)及程序B (42%產率)進行，藉由CC (DCM-MeOH)純化後獲得呈淡黃色固體之標題化合物(0.028 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.92 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 7.57 (s, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.54 (m, 1H); 3.43 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.57 (ddd, $J = 6.6, 9.5, 13.2$ Hz, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.01-0.98 (m, 2H); 0.91-0.87 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ ，476.99 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_{\text{R}} = 0.50$ 分鐘。

實例4：(2R)-4-(2-(((1R,2R)-2-氟-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

自製法K之化合物(0.25 g; 0.57 mmol)及製法L之化合物(0.139 g; 0.72 mmol)開始並類似於程序D (96%產率)及程序B (53%產率)進行，藉由CC (DCM-MeOH)純化後獲得呈淡黃色固體之標題化合物(0.135 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.92 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 7.61 (s, 1H); 5.26 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.74-3.50 (m, 3H); 3.44 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.61-2.53 (重疊m, 1H); 2.03 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.47-1.37 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{FS}_2$ ，469.00 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_{\text{R}} = 0.64$ 分鐘。

實例5：(2R)-N-羥基-2-甲基-4-(2-((1-(甲基胺基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

自製法K之化合物(0.105 g; 0.24 mmol)及製法M之化合物(0.058 g; 0.27 mmol)開始並類似於程序D (70%產率)及程序B (42%產率)進行，藉由CC (DCM-MeOH)純化後獲得呈淡黃色固體之標題化合物(0.010 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.92 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.54 (m, 1H); 3.43 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.82 (br s, 1H); 2.61-2.47 (重疊m, 1H); 2.33 (s, 3H); 1.94 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 1.01-0.98 (m, 2H); 0.91-0.88 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$, 450.03 $[\text{M}+\text{H}^+]$; t_{R} = 0.51分鐘。

實例6: (3R)-3-羥基氮雜環丁烷-1-羧酸5-(5-(4-(羥基胺基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基丁基)-6-側氧基-5,6-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-2-基)戊-2,4-二炔-1-基酯:

自製法K之化合物(0.094 g; 0.22 mmol)及製法N之化合物(0.059 g; 0.26 mmol)開始並類似於程序D (46%產率)及程序B (38%產率)進行，藉由CC (DCM-MeOH)純化後獲得呈淡黃色固體之標題化合物(0.019 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.93 (s, 1H); 9.14 (s, 1H); 7.68 (s, 1H); 5.74 (d, J = 6.5 Hz, 1H); 4.88 (s, 2H); 4.45 (s, 2H); 4.50-4.41 (重疊m, 1H); 4.18-4.05 (m, 2H); 3.72-3.69 (m, 2H); 3.55 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.61-2.47 (重疊m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.53 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}_2$, 510.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$; t_{R} = 0.62分鐘。

實例7: (2R)-N-羥基-2-甲基-4-(5-((1-(甲基胺基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

自製法O之化合物(0.087 g; 0.2 mmol)及製法M之化合物(0.058 g; 0.27 mmol)開始並類似於程序D (72%產率)及程序F (40%產率)進行，藉由

製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈米黃色固體之標題化合物(0.025 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 11.29-10.11 (m, 1H); 9.31-8.99 (m, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.66 (m, 1H); 7.63-7.61 (m, 1H); 4.50 (s, 2H); 3.61 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.84-2.80 (m, 1H); 2.59 (m, 1H); 2.35 (s, 3H); 1.97 (m, 1H); 1.55 (s, 3H); 1.00-0.98 (m, 2H); 0.89 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z) : 針對 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, 444.16 $[\text{M}+\text{H}^+]$; t_{R} = 0.52分鐘。

實例8:(2R)-N-羥基-2-甲基-4-(5-((1-甲基氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

8.i.(2R)-4-(5-(氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-((2RS)-(四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丁醯胺:

自製法O之化合物(0.2 g; 0.45 mmol)及製法P之化合物(0.117 g; 0.6 mmol)開始並類似於程序D (36%產率)進行,藉由CC (DCM-MeOH)純化後獲得呈棕色固體之標題化合物(0.084 g)。

MS (ESI, m/z) : 針對 $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$, 513.95 $[\text{M}+\text{H}^+]$; t_{R} = 0.59分鐘。

8.ii.(2R)-2-甲基-4-(5-((1-甲基氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-2-(甲基磺醯基)-N-((2RS)-(四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丁醯胺:

向於DCM (3 mL)中之中間物8.i (0.084 g; 0.3 mmol)之溶液中添加甲醛(37%水溶液, 0.04 mL, 0.53 mmol)及 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.22 g, 0.98 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌1小時。添加飽和 NaHCO_3 水溶液(5 mL)。將兩層分離及用DCM-MeOH (9-1, 3 x 5 mL)萃取水層。藉由CC (Hept-EA-MeOH)純化蒸發殘餘物以提供呈棕色固體之標題產物(0.034 g;

39%產率)。

MS (ESI, m/z) : 針對 $C_{27}H_{33}N_3O_6S$, 569.17 [M+MeCN+H⁺]; t_R = 0.59 分鐘。

8.iii.(2R)-N-羥基-2-甲基-4-(5-((1-甲基氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-2-(甲基磺醯基)丁醯胺 :

自中間物8.ii (0.034 g; 0.18 mmol)開始並類似於程序F (31%產率)進行, 藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈米黃色固體之標題化合物 (0.009 g)。

¹H NMR (d6-DMSO) δ : 10.98-10.92 (m, 1H); 9.19-9.13 (m, 1H); 7.81 (s, 1H); 7.67 (m, 1H); 7.64 (m, 1H); 4.50 (s, 2H); 3.64-3.58 (m, 1H); 3.55-3.45 (m, 3H); 3.39 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 3.03 (t, J = 6.6 Hz, 2H); 2.61-2.58 (m, 1H); 2.20 (s, 3H); 2.03-1.94 (m, 1H); 1.55 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z) : 針對 $C_{22}H_{25}N_3O_5S$, 485.0 [M+MeCN+H⁺]; t_R = 0.50 分鐘。

實例9 : (3R)-3-羥基氮雜環丁烷-1-羧酸5-(2-(4-(羥基胺基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基丁基)-1-側氧基異吡啶啉-5-基)戊-2,4-二炔-1-基酯 :

自製法O之化合物(0.08 g; 0.18 mmol)及製法N之化合物(0.059 g; 0.26 mmol)開始並類似於程序D (65%產率)及程序F (62%產率)進行, 藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈米黃色固體之標題化合物(0.036 g)。

¹H NMR (d6-DMSO) δ : 10.92-10.58 (m, 1H); 9.15 (m, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.68 (s, 2H); 5.75 (d, J = 6.5 Hz, 1H); 4.87 (s, 2H); 4.51 (s, 2H); 4.46 (m, 1H); 4.21-4.06 (m, 2H); 3.71-3.70 (m, 2H); 3.61 (m, 1H); 3.52-3.47

(m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.65-2.58 (m, 1H); 2.02-1.95 (m, 1H); 1.55 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z)：針對 $C_{23}H_{25}N_3O_8S$ ，504.0 $[M+H^+]$ ； $t_R = 0.63$ 分鐘。

實例10：(2R)-4-(5-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

自製法Q之化合物(0.13 g; 0.266 mmol)及2-氟-4-甲氧基苯基硼酸(0.050 g; 0.29 mmol)開始並類似於程序E (71%產率)及程序B (15%產率)進行，於 Et_2O 中研磨後獲得呈淡褐色油之標題化合物(0.012 g)。

MS (ESI, m/z)：針對 $C_{21}H_{23}N_2O_6FS$ ，451.1 $[M+H^+]$ ； $t_R = 0.72$ 分鐘。

實例11：(2R)-N-羥基-2-甲基-4-(2-((1-甲基氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

11.i. (2R)-4-(2-(氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-((2RS)-(四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)丁醯胺：

自製法K之化合物(0.334 g; 0.759 mmol)及製法P之化合物(0.171 g; 0.87 mmol)開始並類似於程序D (28%產率)進行，藉由CC (DCM-MeOH- NH_4OH 水溶液)純化後獲得呈淡褐色固體之標題化合物(0.111 g)。

MS (ESI, m/z)：針對 $C_{24}H_{29}N_3O_6S_2$ ，520.07 $[M+H^+]$ ； $t_R = 0.58$ 分鐘。

11.ii. (2R)-N-羥基-2-甲基-4-(2-((1-甲基氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

自中間物11.i (0.056 g; 0.11 mmol)開始並且繼續類似於實例8步驟

8.ii (49%產率)及程序F (28%產率)進行，藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈淡黃色固體之標題化合物(0.006 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.92 (br. s, 1H); 9.15 (br. s, 1H); 7.61 (s, 1H); 4.44 (s, 2H); 3.58-3.38 (m, 5H); 3.06 (s, 3H); 3.03-2.99 (m, 2H); 2.61-2.47 (重疊m, 1H); 2.18 (s, 3H); 1.94 (m, 1H); 1.52 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$, 491.0 $[\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}} = 0.49$ 分鐘。

實例12: (2R)-N-羥基-4-(5-((1-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

自製法O之化合物(0.08 g; 0.18 mmol)及製法R之化合物(0.045 g; 0.26 mmol)開始並類似於程序D(> 95%產率)及程序F (67%產率)進行，藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈米黃色固體之標題化合物(0.043 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.95 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.65 (m, 1H); 7.62-7.60 (m, 1H); 5.06 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H); 4.50 (s, 2H); 3.60 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 3.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.62-2.58 (m, 1H); 1.97 (m, 1H); 1.55 (s, 3H); 0.98-0.96 (m, 2H); 0.92-0.90 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, 445.0.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}} = 0.66$ 分鐘。

實例13: (2R)-4-(5-((1-胺基環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

自製法O之化合物(0.1 g; 0.23 mmol)及製法J之化合物(0.055 g; 0.28 mmol)開始並類似於程序D (81%產率)及程序F (57%產率)進行，藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈米黃色固體之標題化合物(0.043 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 11.05-10.83 (m, 1H); 9.15 (m, 1H); 7.78 (s,

1H); 7.66 (m, 1H); 7.61 (m, 1H); 4.50 (s, 2H); 3.60 (m, 1H); 3.51-3.43 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.60 (m, 1H); 15 2.00-1.92 (m, 1H); 1.55 (s, 3H); 0.99 (m, 2H); 0.88 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z) : 針對 $C_{21}H_{23}N_3O_5S$, 471.04 $[M+H^+]$; t_R = 0.50分鐘。

實例14 : (2R)-4-(2-((4-((3-氟氮雜環丁-1-基)甲基)苯基)乙炔基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺 :

自製法K之化合物(0.15 g; 0.34 mmol)及製法S之化合物(0.17 g; 0.58 mmol)開始並類似於程序G (43%產率)及程序B (16%產率)進行，藉由CC (DCM-MeOH)純化後獲得呈米黃色固體之標題化合物(0.012 g)。

1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.98-10.90 (br. s, 1H); 9.17 (s, 1H); 7.56-7.53 (m, 3H); 7.36 (d, 25 J = 8.2 Hz, 2H); 5.19 (m, 1H); 4.51-4.43 (m, 2H); 3.67 (s, 2H); 3.61-3.51 (m, 3H); 3.45 (m, 1H); 3.16 (m, 2H); 3.08 (s, 3H); 2.60 (m, 1H); 1.97 (m, 1H); 1.55 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z) : 針對 $C_{24}H_{26}N_3O_5FS_2$, 519.98 $[M+H^+]$; t_R = 0.55分鐘。

實例15 : (2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(2-((1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺 :

自中間物11.i (0.055 g; 0.11 mmol)及氧雜環丁酮(0.025 g; 0.33 mmol)開始並類似於實例8步驟8.ii (45%產率)及程序B (15%產率)進行，藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈米黃色固體之標題化合物(0.003 g)。

1H NMR (d6-DMSO) δ : 7.59 (s, 1H); 4.53 (t, J = 6.6 Hz, 2H); 4.43 (s,

2H); 4.33-4.29 (m, 2H); 3.67 (m, 1H); 3.54 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 3.18-3.12 (m, 2H); 3.04 (s, 3H); 3.04-2.99 (重疊m, 1H); 2.61-2.54 (重疊m, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.52 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z) : 針對 $C_{22}H_{25}N_3O_6S_2$, 492.0 $[M+H^+]$; t_R = 0.49分鐘。

實例16 : ((1R,2R)-1-氟-2-((5-((3R)-4-(羥基胺基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基丁基)-6-側氧基-5,6-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-2-基)丁-1,3-二炔基-1-基)環丙基)甲基二氫磷酸鹽 :

自製法K之化合物(0.103 g; 0.23 mmol)及製法T之化合物(0.113 g; 0.29 mmol)開始並繼續類似於程序D (69%產率)及程序F (25%產率)進行，藉由製備型HPLC (方法2)純化後獲得呈淡黃色固體之標題化合物(0.021 g)。

1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.92 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 4.43 (s, 2H); 4.17-4.02 (m, 2H); 3.54 (m, 1H); 3.43 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.61-2.47 (重疊m, 1H); 2.20 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.57-1.51 (重疊m, 2H); 1.53 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z) : 針對 $C_{20}H_{22}N_2O_9FPS_2$, 548.90 $[M+H^+]$; t_R = 0.53分鐘。

實例17 : (2R)-N-羥基-4-(2-((1-(2-羥基乙基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺 :

自製法K之化合物(0.09 g; 0.20 mmol)及製法U之化合物(0.075 g; 0.24 mmol)開始並繼續類似於程序D (87%產率)參考實例2步驟RE2.ii (41%產率)及程序F(29%產率)進行，藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得

呈米黃色固體之標題化合物(0.010 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.9 (br. s, 1 H); 9.15 (br. s, 1H); 7.61 (s, 1H); 4.44 (s, 2H); 4.42 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H); 3.58-3.50 (m, 3H); 3.47-3.40 (m, 2H); 3.35-3.31 (重疊 m, 2H); 3.09-3.04 (重疊 m, 2H); 3.06 (s, 3H); 2.60-2.46 (重疊 m, 1H); 2.43 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H); 1.94 (m, 1H); 1.52 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$, 480.0 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.48$ 分鐘。

實例18: (2R)-4-(5-(((1R,2R)-2-氟-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

自製法O之化合物(0.1 g; 0.23 mmol)及製法L之化合物(0.063 g; 0.33 mmol)開始並類似於程序D (81%產率)及程序F (14%產率)進行, 藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈米黃色固體之標題化合物(0.012 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.82 (br. s, 1H); 9.13 (br. s, 1H); 7.81 (s, 1H); 7.65 (m, 2H); 5.26 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H); 4.50 (s, 2H); 3.75-3.56 (m, 3H); 3.51-3.42 (m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.64-2.54 (重疊 m, 1H); 2.03-1.92 (m, 2H); 1.55 (s, 3H); 1.47-1.34 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6\text{FS}$, 463.01 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.65$ 分鐘。

實例19: (2R)-N-羥基-4-(2-(((1S,2S)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

19.i.(2R)-4-(2-(((1S,2S)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-N-(((2RS)-四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丁醯胺:

自製法K之化合物(0.3 g; 0.68 mmol)及製法H之(1S,2S)-構形之化合

物(0.156 g; 0.72 mmol)開始並類似於程序D (79%產率)進行，藉由CC (DCM-MeOH)純化後獲得呈淡黃色泡沫之標題化合物(0.286 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : (非對映體之混合物) 11.34 (s, 0.5H); 11.32 (s, 0.5H); 7.57 (s, 0.5H); 7.56 (s, 0.5H); 4.85 (m, 0.5H); 4.72 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H); 4.61 (m, 0.5H); 4.47-4.37 (m, 2H); 3.99 (m, 1H); 3.60-3.51 (m, 2H); 3.46-3.41 (m, 2H); 3.26 (m, 1H); 3.05 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.65-2.47 (重疊m, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.67-1.61 (m, 2H); 1.55 (s, 1.5H); 1.54 (s, 1.5H); 1.55-1.45 (重疊m, 6H); 0.97 (m, 1H); 0.92 (m, 1H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$, 535.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_R = 0.77$ 分鐘。

19.ii.(2R)-N-羥基-4-(2-(((1S,2S)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

自中間物19.i (0.093 g; 0.17 mmol)開始並類似於程序B (56%產率)進行，藉由CC (DCM-MeOH)純化後獲得呈淡黃色固體之標題化合物(0.043 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.92 (s, 1H); 9.14 (s, 1H); 7.56 (s, 1H); 4.72 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.54 (m, 1H); 3.39-3.46 (m, 2H); 3.26 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.60-2.47 (重疊m, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.56-1.43 (重疊m, 2H); 1.52 (s, 3H); 0.97 (m, 1H); 0.92 (m, 1H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$, 451.00 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_R = 0.66$ 分鐘。

實例20: 二甲基甘胺酸((1S,2S)-2-((5-((3R)-4-(羥基胺基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基丁基)-6-側氧基-5,6-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-2-基)丁-1,3-二炔-1-基)環丙基)甲酯:

20.i. 二甲基甘胺酸((1S,2S)-2-((5-((3R)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基-4-(((四氫-2H-嘓喃-2-基)氧基)胺基)丁基)-6-側氧基-5,6-二氫-4H-嘓吩并[2,3-c]吡咯-2-基)丁-1,3-二炔-1-基)環丙基)甲酯：

向於DMF (2.6 mL)中之中間物19.i (0.180 g; 0.34 mmol)之溶液中添加N,N-二甲基甘胺酸(0.036 g; 0.34 mmol)、EDC (0.072 g; 0.38 mmol)、HOBT (0.060 g; 0.39 mmol)及TEA (0.08 mL, 0.58 mmol)。將反應混合物攪拌2天。該反應混合物用DCM (30 mL)稀釋，用15%NaHSO₄水溶液 (10 mL)及用飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL)清洗。藉由CC (DCM-MeOH)純化蒸發殘餘物以提供呈黃色膠之標題產物(0.158 g, 76%產率)。

¹H NMR (d6-DMSO) δ(非對映體之混合物): 11.34 (s, 0.5H); 11.32 (s, 0.5H); 7.58 (s, 0.5H); 7.58 (s, 0.5H); 4.85 (m, 0.5H); 4.61 (m, 0.5H); 4.48-4.36 (m, 2H); 3.94-3.05 (m, 2H); 3.87 (m, 1H); 3.55 (m, 2H); 3.43 (m, 2H); 3.19 (s, 2H); 3.05 (s, 1.5H); 3.03 (s, 1.5H); 2.58-2.43 (重疊m, 1H); 2.25 (s, 6H); 1.97 (m, 1H); 1.71 (m, 1H); 1.66-1.60 (m, 2H); 1.59-1.45 (重疊m, 4H); 1.55 (s, 1.5H); 1.54 (s, 1.5H); 1.10 (m, 1H); 1.02 (m, 1H)。

MS (ESI, m/z)：針對C₂₉H₃₇N₃O₈S₂，620.09 [M+H⁺]；t_R = 0.67分鐘。

20.ii. 二甲基甘胺酸((1S,2S)-2-((5-((3R)-4-(羥基胺基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基丁基)-6-側氧基-5,6-二氫-4H-嘓吩并[2,3-c]吡咯-2-基)丁-1,3-二炔-1-基)環丙基)甲酯：

自中間物20.i (0.158 g; 0.26 mmol)開始並類似於程序H (34%產率)進行，藉由製備型HPLC (方法3)純化後獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (0.049 g)。

¹H NMR (d6-DMSO) δ: 10.92 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 4.43

(s, 2H); 4.03 (m, 1H); 3.87 (dd, $J = 7.7, 11.7$ Hz, 1H); 3.53 (dd, $J = 4.6, 9.3$ Hz, 1H); 3.43 (m, 1H); 3.19 (s, 2H); 3.05 (s, 3H); 2.58-2.44 (重疊m, 1H); 2.25 (s, 6H); 1.94 (m, 1H); 1.71 (m, 1H); 1.63 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.10 (m, 1H); 1.02 (m, 1H)。

MS (ESI, m/z) : 針對 $C_{25}H_{29}N_3O_7S_2$, 536.05 $[M+H^+]$; $t_R = 0.59$ 分鐘。

實例21 : (2R)-4-(2-(((1S,3R,4S)-3,4-二羥基環戊基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺 :

自製法K之化合物(0.15 g; 0.34 mmol)及製法V之化合物(0.073 g; 0.38 mmol)開始並繼續類似於程序D (54%產率)及程序F (38%產率)進行，藉由CC (DCM-MeOH)純化後獲得呈淡黃色固體之標題化合物(0.033 g)。

1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.92 (br. s, 1H); 9.13 (br. s, 1H); 7.57 (s, 1H); 4.57 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H); 4.43 (s, 2H); 3.97-3.92 (m, 2H); 3.54 (m, 1H); 3.43 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 3.05 (s, 3H); 2.60-2.45 (重疊m, 1H); 1.98-1.90 (m, 3H); 1.82-1.75 (m, 2H); 1.52 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z) : 針對 $C_{21}H_{24}N_2O_7S_2$, 481.00 $[M+H^+]$; $t_R = 0.60$ 分鐘。

實例22 : (2R)-4-(2-(((1S,2S)-2-((2R)-1,2-二羥基乙基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺 :

自製法K之化合物(0.122 g; 0.27 mmol)及製法W之化合物(0.058 g; 0.28 mmol)開始並繼續類似於程序D (76%產率)及程序B (37%產率)進行，藉由CC (DCM-MeOH)純化後獲得呈淡黃色固體之標題化合物(0.037 g)。

1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.91 (br. s, 1H); 9.14 (s, 1H); 7.56 (s, 1H);

4.72 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H); 4.62 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H); 4.42 (s, 2H); 3.54 (m, 1H); 3.43 (m, 1H); 10 3.38-3.28 (重疊m, 3H); 3.05 (s, 3H); 2.59-2.44 (重疊m, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.57-1.51 (重疊m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.42 (m, 1H); 0.99 (m, 1H); 0.88 (m, 1H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $C_{21}H_{24}N_2O_7S_2$, 481.00 $[M+H^+]$; $t_R = 0.59$ 分鐘。

實例23: (2R)-4-(2-((1-(2-氟乙基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

自製法K之化合物(0.11 g; 0.25 mmol)及製法X之化合物(0.063 g; 0.32 mmol)開始並繼續類似於程序D (77%產率)及程序F (59%產率)進行, 藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈米黃色固體之標題化合物(0.055 g)。

1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 10.50 (m, 1H); 9.15 (m, 1H); 7.62 (s, 1H); 4.42-4.46 (重疊m, 1H); 4.45 (s, 2H); 4.34 (m, 1H); 3.41-3.60 (m, 5H); 3.15-3.11 (m, 2H); 3.06 (s, 3H); 2.70 (m, 1H); 2.64 (m, 1H); 2.57 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.53 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $C_{21}H_{24}N_3O_5FS_2$, 481.9 $[M+H^+]$; $t_R = 0.51$ 分鐘。

實例24: (R)-N-羥基-4-(2-((1-異丙基氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

自製法K之化合物(0.11 g; 0.27 mmol)及製法Y之化合物(0.077 g; 0.37 mmol)開始並繼續類似於程序D (96%產率)及程序F (59%產率)進行, 藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈米黃色固體之標題化合物(0.065

g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.28 (m, 1H); 9.20 (m, 1H); 7.62 (s, 1H); 4.45 (s, 2H); 3.55 (m, 1H); 3.40-3.48 (m, 3H); 3.31-3.39 (重疊m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.97-3.01 (m, 2H); 2.58 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.53 (s, 3H); 0.83 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$, 478.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_R = 0.53$ 分鐘。

實例25: (2R)-N-羥基-4-(2-((1-(2-羥基-2-甲基丙基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

自製法K之化合物(0.15 g; 0.34 mmol)及製法Z之化合物(0.090 g; 0.39 mmol)開始並繼續類似於程序D (93%產率)及程序F (59%產率)進行, 藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈米黃色固體之標題化合物(0.107 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.91 (m, 1H); 9.14 (m, 1H); 7.61 (s, 1H); 4.44 (s, 2H); 4.07 (s, 1H); 3.60-3.52 (m, 3H); 3.49-3.40 (m, 2H); 3.12-3.08 (m, 2H); 3.06 (s, 3H); 2.57 (ddd, $15 J = 6.6, 9.6, 13.2$ Hz, 1H); 2.28 (s, 2H); 1.95 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.02 (s, 6H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$, 508.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_R = 0.51$ 分鐘。

實例26: (2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(2-((4-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁-3-基)苯基)乙炔基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺:

自製法K之化合物(0.09 g; 0.2 mmol)及製法AA之化合物(0.090 g; 0.29 mmol)開始並繼續類似於程序A (87%產率)及程序F (27%產率)進行, 藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈灰白色固體之標題化合物(0.025

g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.90 (m, 1H); 9.17 (m, 1H); 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H); 7.54 (s, 2H); 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 4.56-4.60 (m, 2H); 4.47 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H); 4.38-4.41 (m, 2H); 3.76 (m, 1H); 3.64-3.72 (m, 3H); 3.57 (m, 1H); 3.44 (m, 1H); 3.19-3.21 (m, 2H); 3.08 (s, 3H); 2.59 (m, 1H); 1.97 (m, 1H); 1.55 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$, 544.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}} = 0.55$ 分鐘。

實例27: (2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(6-側氧基-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺:

自製法K之化合物(0.15 g; 0.34 mmol)及製法AB之化合物(0.096 g; 0.39 mmol)開始並繼續類似於程序D (59%產率)及程序F (27%產率)進行, 藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈灰白色固體之標題化合物(0.025 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.79 (br.s, 1H); 9.08 (br. s, 1H); 7.61 (s, 1H); 4.44 (s, 2H); 3.78 (dt, $J = 3.9, 11.5$ Hz, 2H); 3.55 (m, 1H); 3.50-3.46 (m, 2H); 3.45-3.40 (m, 2H); 3.29-3.23 (m, 2H); 3.05 (s, 3H); 3.04-3.00 (m, 2H); 2.56 (m, 1H); 2.21 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.58-1.53 (m, 2H); 1.52 (s, 3H); 1.13-1.07 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$, 520.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}} = 0.51$ 分鐘。

實例28: (2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(2-((1-(氧雜環丁-3-基甲基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺:

自製法K之化合物(0.15 g; 0.34 mmol)及製法AC之化合物(0.095 g; 0.41 mmol)開始並繼續類似於程序D (73%產率)及程序B (41%產率)進行，藉由CC (DCM-MeOH)純化後獲得呈淡黃色泡沫之標題化合物(0.025 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.94 (br. s, 1H); 9.16 (br. s, 1H); 7.62 (s, 1H); 4.58 (dd, $J = 5.9, 7.8$ Hz, 2H); 4.44 (s, 2H); 4.23 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H); 3.58-3.41 (m, 5H); 3.06 (s, 3H); 3.06-3.03 (重疊m, 2H); 2.91 (m, 1H); 2.69-2.64 (m, 2H); 2.58 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.53 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$, 506.05 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.50$ 分鐘。

實例29: (2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(2-((4-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁-3-基)苯基)乙炔基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺:

自製法K之化合物(0.153 g; 0.35 mmol)及製法AD之化合物(0.128 g; 0.39 mmol)開始並繼續類似於程序A (75%產率)及程序B (27%產率)進行，藉由CC (DCM-MeOH)純化後獲得呈黃色固體之標題化合物(0.040 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.94 (br. s, 1H); 9.18 (br. s, 1H); 7.55-7.53 (m, 3H); 7.44-7.38 (m, 2H); 4.60 (dd, $J = 5.8, 7.8$ Hz, 2H); 4.46 (s, 2H); 4.27 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H); 3.66-3.53 (m, 4H); 3.44 (m, 1H); 3.11-3.07 (重疊m, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.96 (m, 1H); 2.74-2.70 (m, 2H); 2.59 (m, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.54 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$, 558.13 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 0.56$ 分鐘。

實例30: (2R)-4-(2-(((1S,2S)-2-((3-氟氮雜環丁-1-基)甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

自製法K之化合物(0.148 g; 0.34 mmol)及製法AE之化合物(0.094 g; 0.40 mmol)開始並繼續類似於程序D (52%產率)及程序B (32%產率)進行，藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈灰白色固體之標題化合物(0.028 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.88 (br. s, 1H); 9.03 (br. s, 1H); 7.56 (s, 1H); 5.21-5.06 (m, 1H); 4.46-4.39 (m, 2H); 3.59-3.51 (m, 3H); 3.42 (m, 1H); 3.14-3.05 (重疊m, 2H); 3.05 (s, 3H); 2.59-2.44 (重疊m, 2H); 2.29 (dd, $J = 7.2, 12.3$ Hz, 1H); 1.92 (m, 1H); 1.52-1.49 (重疊m, 1H); 1.50 (s, 3H); 1.27 (m, 1H); 0.98 (m, 1H); 0.85 (m, 1H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{FS}_2$, 508.11 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_R = 0.55$ 分鐘。

實例31: (2R)-N-羥基-4-(2-((1-((1s,3s)-3-羥基環丁基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

自製法K之化合物(0.15 g; 0.34 mmol)及製法AF之(1s,3s)-同分異構物(0.107 g; 0.4 mmol)開始並繼續類似於程序D (46%產率)及程序F (55%產率)進行，藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈淡黃色泡沫之標題化合物(0.041 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.93 (br. s, 1H); 9.15 (br. s, 1H); 7.61 (s, 1H); 4.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H); 4.44 (s, 2H); 3.73 (m, 1H); 3.55 (m, 1H); 3.46-3.36 (m, 4H); 3.08-2.99 (重疊m, 2H); 3.06 (s, 3H); 2.61-2.44 (重疊m, 2H); 2.22-2.15 (m, 30 2H); 1.95 (m, 1H); 1.60-1.53 (重疊m, 2H); 1.53 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z) : 針對 $C_{23}H_{27}N_3O_6S_2$, 506.05 $[M+H^+]$; $t_R = 0.49$ 分鐘。

實例32 : (2R)-N-羥基-4-(2-((1-((1r,3r)-3-羥基環丁基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺 :

自製法K之化合物(0.15 g; 0.34 mmol)及製法AF之(1r,3r)-同分異構物化合物(0.107 g; 0.4 mmol)開始並繼續類似於程序D (75%產率)及程序F (56%產率)進行,藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈淡黃色泡沫之標題化合物(0.071 g)。

1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.91 (br. s, 1H); 9.56 (br. s, 1H); 7.61 (s, 1H); 4.95 (d, 10 J = 6.4 Hz, 1H); 4.44 (s, 2H); 4.16 (hex, J = 6.7 Hz, 1H); 3.54 (m, 1H); 3.47-3.37 (m, 4H); 3.05 (s, 3H); 2.95-2.90 (m, 2H); 2.87 (m, 1H); 2.58 (m, 1H); 1.97-1.90 (m, 3H); 1.78-1.73 (m, 2H); 1.52 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z) : 針對 $C_{23}H_{27}N_3O_6S_2$, 506.1 $[M+H^+]$; $t_R = 0.49$ 分鐘。

實例33 : (2R)-N-羥基-4-(5-((4-(2-羥基乙基)苯基)乙炔基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺 :

自製法O之化合物(0.05 g; 0.115 mmol)及2-(4-碘苯基)乙-1-醇(0.037 g; 0.138 mmol)開始並繼續類似於程序G (65%產率)及程序F (47%產率)進行,藉由製備型HPLC (方法2)純化後獲得呈白色固體之標題化合物(0.012 g)。

1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.96 (s, 1H); 9.17 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.69 (m, 1H); 7.63 (m, 1H); 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 4.69 (t, J = 5.2 Hz, 1H); 4.52 (d, J = 1.9 Hz, 2H); 3.63 (m, 3H); 3.45-3.51 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H); 2.62-2.58 (m, 1H); 2.01-1.96

(m, 1H); 1.56 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z)：針對 $C_{24}H_{26}N_2O_6S$ ，471.1 $[M+H^+]$ ； $t_R = 0.67$ 分鐘。

實例34：(2R)-3-((5-(4-(羥基胺基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基丁基)-6-側氧基-5,6-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-2-基)丁-1,3-二炔-1-基)氮雜環丁烷-1-羧酸3-羥基丙基酯：

自製法K之化合物(0.132 g; 0.3 mmol)及製法AG之化合物(0.138 g; 0.36 mmol)開始並繼續類似於程序D (88%產率)參考實例2步驟RE2.ii (15%產率)及程序B (53%產率)進行，藉由CC (DCM-MeOH)純化後獲得呈淡黃色固體之標題化合物(0.011 g)。

1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.93 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 4.50 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H); 4.44 (s, 2H); 4.24-4.15 (m, 2H); 4.02 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H); 3.93-3.90 (m, 2H); 3.77 (m, 1H); 3.55 (m, 1H); 3.44 (m, 3H); 3.06 (s, 3H); 2.62-2.47 (重疊m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.68 (quint, $J = 6.4$ Hz, 2H); 1.53 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z)：針對 $C_{23}H_{27}N_3O_8S_2$ ，538.1 $[M+MeCN+H^+]$ ； $t_R = 0.65$ 分鐘。

實例35：(2R)-N-羥基-4-(2-(((2R,3R)-2-(羥基甲基)-1-甲基氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺：

自製法K之化合物(0.131 g; 0.3 mmol)及製法AH之化合物(0.1 g; 0.48 mmol)開始並繼續類似於程序D (68%產率)及程序F (53%產率)進行，藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈淡黃色固體之標題化合物(0.051 g)。

1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.92 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 4.70

(t, $J = 5.7$ Hz, 1H); 4.44 (s, 2H); 3.57-3.52 (m, 2H); 3.46-3.41 (m, 3H); 3.14 (q, $J = 8.3$ Hz, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.99 (m, 1H); 2.71 (dd, $J = 6.1, 8.9$ Hz, 1H); 2.60-2.47 (重疊m, 1H); 2.24 (s, 3H); 1.95 (m, 1H); 1.53 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $C_{21}H_{25}N_3O_6S_2$, 480.06 $[M+H^+]$; $t_R = 0.48$ 分鐘。

實例36: (2R)-N-羥基-4-(2-(((3R,5R)-5-(羥基甲基)-1-甲基吡咯啉-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

自製法K之化合物(0.131 g; 0.3 mmol)及製法AI之化合物(0.085 g; 0.39 mmol)開始並繼續類似於程序D (75%產率)及程序F (62%產率)進行, 藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得淡黃色固體之標題化合物(0.067 g)。

1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 10.92 (br. s, 1H); 9.17 (br. s, 1H); 7.60 (s, 1H); 4.49 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.54 (m, 1H); 3.46-3.37 (m, 2H); 3.27-3.19 (m, 2H); 3.13-3.05 (重疊m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.57 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 2.28 (s, 3H); 2.26-2.22 (m, 1H); 2.02-1.89 (m, 3H); 1.53 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $C_{22}H_{27}N_3O_6S_2$, 494.07 $[M+H^+]$; $t_R = 0.50$ 分鐘。

實例37及38: (2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(6-側氧基-2-((1-((3R)-四氫呋喃-3-基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺及(2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(6-側氧基-2-((1-((3S)-四氫呋喃-3-基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺:

自製法K之化合物(0.131 g; 0.3 mmol)及中間物AJ.1. (0.083 g; 0.36 mmol)開始並繼續類似於程序D (65%產率)及程序F (51%產率)進行, 藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈米黃色固體之標題化合物中之一者(下

文稱為「實例37之化合物」) (0.049 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.92 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 7.61 (s, 1H); 4.44 (s, 2H); 3.69-3.61 (m, 2H); 3.58-3.38 (m, 7H); 3.06 (s, 3H); 3.07-3.00 (重疊m, 2H); 15 2.97 (m, 1H); 2.57 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.75 (m, 1H); 1.57 (m, 1H); 1.53 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z) : 針對 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$, 506.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$; t_{R} = 0.50分鐘。

自製法K之化合物(0.12 g; 0.27 mmol)及中間物AJ.2 (0.075 g; 0.33 mmol)開始並繼續類似於程序D (98%產率)及程序F (77%產率)進行，藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈米黃色固體之另一標題化合物(下文稱為「實例38之化合物」) (0.102 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.92 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 4.44 (s, 2H); 3.73-3.60 (m, 2H); 3.59-3.40 (m, 7H); 3.06 (s, 3H); 3.07-3.00 (重疊m, 3H); 2.56 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.61 (m, 1H); 1.53 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z) : 針對 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$, 506.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$; t_{R} = 0.50分鐘。

未指定實例37及38之化合物之四氫呋喃環之C-3之絕對立體化學。

實例39 : (2R)-N-羥基-4-(2-((1-((3-羥基氧雜環丁-3-基)甲基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺 :

自製法K之化合物(0.086 g; 0.19 mmol)及製法AK之化合物(0.057 g; 0.23 mmol)開始並繼續類似於程序D (72%產率)及程序B (23%產率)進行，藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈米黃色固體之標題化合物(0.016 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.88 (m, 1H); 9.11 (m, 1H); 7.61 (s, 1H); 5.55 (s, 1H); 4.44 (s, 2H); 4.32-4.34 (m, 2H); 4.28-4.30 (m, 2H); 3.29-3.61 (m, 5H); 3.14-3.19 (m, 2H); 3.06 (s, 10 3H); 2.63-2.67 (m, 2H); 2.57 (m, 1H); 1.95 (m, 1H): 1.53 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$, 522.3 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}} = 0.50$ 分鐘。

實例40: (2R)-N-羥基-4-(2-(((2R,4R)-4-(羥基甲基)-1-甲基氮雜環丁-2-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

自製法K之化合物(0.078 g; 0.18 mmol)及製法AL之化合物(0.043 g; 0.21 mmol)開始並繼續類似於程序D (57%產率)及程序B (61%產率)進行, 藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈米黃色固體之標題化合物(0.028 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.92 (br. s, 1H); 9.16 (s, 1H); 7.66 (s, 1H); 4.57 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H); 4.50-4.42 (m, 2H); 4.31 (m, 1H); 3.56 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.42-3.39 (m, 2H); 3.28 (m, 1H); 3.07 (s, 3H); 2.58 (ddd, $J = 6.6, 9.6, 13.1$ Hz, 1H); 2.28 (s, 3H); 2.24 (重疊m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.54 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$, 480.13 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_{\text{R}} = 0.50$ 分鐘。

實例41: (2R)-4-(2-(((2S,3S)-2-(氟甲基)-1-甲基氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺:

自製法K之化合物(0.078 g; 0.18 mmol)及製法AM之化合物(0.073 g; 0.35 mmol)開始並繼續類似於程序D (34%產率)及程序B (66%產率)進行,

藉由製備型HPLC (方法1)純化後獲得呈米黃色固體之標題化合物(0.035 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.93 (br. s, 1H); 9.16 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 4.53-4.35 (m, 4H); 3.60 (dd, $J = 6.0, 7.2$ Hz, 1H); 3.55 (m, 1H); 3.44 (m, 1H); 3.29 (重疊m, 1H); 3.22 (m, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.80 (m, 1H); 2.59 (m, 1H); 2.27 (s, 3H); 1.95 (m, 1H); 1.53 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{FS}_2$, 482.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_R = 0.51$ 分鐘。

實例42: (2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(6-側氧基-2-(苯基乙炔基)-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺:

自製法K之化合物(0.1 g; 0.22 mmol)及碘苯(0.055 g; 0.27 mmol)開始並繼續類似於程序A (64%產率)及程序B (34%產率)進行, 藉由CC (DCM-MeOH)純化後獲得呈淡黃色固體之標題化合物(0.049 g)。

^1H NMR (d6-DMSO) δ : 10.95 (s, 1H); 9.17 (s, 1H); 7.63-7.59 (m, 2H); 7.56 (s, 1H); 7.49-7.45 (m, 3H); 4.47 (s, 2H); 3.57 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.59 (m, 1H); 1.97 (m, 1H); 1.55 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z): 針對 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$, 433.10 $[\text{M}+\text{H}^+]$; $t_R = 0.75$ 分鐘。

參考實例1至2之外消旋混合物可使用(例如)對掌性HPLC以分離成其等對映體。因此, 可獲得下列其他發明化合物或其鹽:

-(2R)-N-羥基-4-(2-((4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)苯基)乙炔基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺; 及

-(2R)-N-羥基-4-(2-((1-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺。

本發明化合物之醫藥性質

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)係於經陽離子調節之Mueller-Hinton肉湯中藉由遵循「Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that grow Aerobically」，認可標準，第7版，臨床及實驗室標準研究所(CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, USA (2006)中給定之描述之微量稀釋方法測定。

結果：

所有實例化合物係針對數種革蘭氏陽性菌及革蘭氏陰性菌進行測試。代表性抗菌測試結果示於後文表1中(MIC以mg/L計)。

肺炎克雷伯菌A-651係多重耐藥菌株(特定言之，對喹啉酮耐藥)，而大腸桿菌ATCC25922及綠膿桿菌ATCC27853係喹啉酮敏感菌株。

實例編號	大腸桿菌ATCC25922 之MIC	綠膿桿菌ATCC27853 之MIC	肺炎克雷伯菌A-651 之MIC
RE1	0.25	2	1
RE2	1	2	2
1	0.125	0.5	0.25
2	< 0.063	2	0.25
3	0.25	1	0.5
4	0.25	0.5	0.5
5	0.125	1	0.25
6	1	2	1
7	0.25	2	1
8	1	1	2
9	1	2	1
10	0.125	8	0.063
11	0.25	0.5	1

12	0.031	2	0.25
13	0.5	1	1
14	0.031	2	0.25
15	0.5	4	4
17	0.5	1	2
18	0.5	1	2
19	0.125	0.5	0.25
20	0.125	1	0.25
21	0.5	1	2
22	0.5	1	1
23	0.063	1	0.25
24	0.25	1	0.5
25	1	1	1
26	0.25	2	0.25
27	0.125	1	0.25
28	0.25	2	0.5
29	0.25	2	1
30	0.125	2	1
31	0.5	1	0.5
32	0.25	1	0.5
33	0.125	2	0.5
34	0.25	1	0.5
35	0.5	1	2
36	0.5	1	1
37	0.5	1	0.5
38	0.25	1	0.25
39	1	2	2
40	0.25	1	2
41	0.125	1	0.25
42	< 0.031	2	0.125
Cipro	< 0.063	0.125	>8

表1

實例4及16之化合物係針對野生型大腸桿菌A-1261在缺乏鹼性磷酸酶或酯酶，存在鹼性磷酸酶及存在酯酶之情況下進行測試。相應抗菌測試結果示於下文表2中 (MIC以mg/L計)。

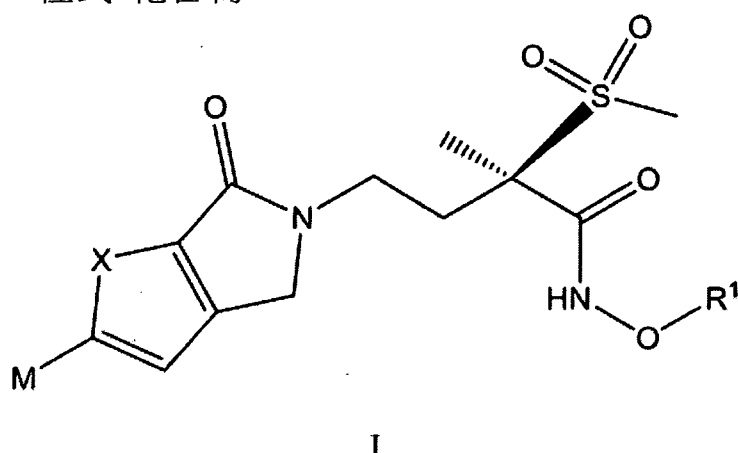
實例編號	大腸桿菌A-1261之MIC		
	缺乏鹼性磷酸酶或酯酶	存在鹼性磷酸酶 (2 i.U./mL)	存在酯酶 (10 i.U./mL)
4	0.125	0.25	0.25
16	>8	0.25	>8

表2

【發明申請專利範圍】

【第1項】

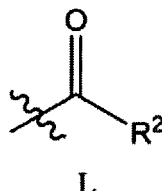
一種式I化合物，



其中

X表示硫或CH=CH；

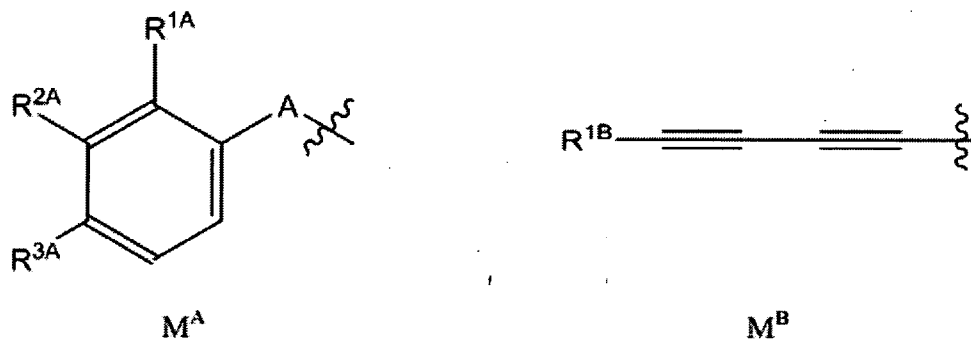
R¹表示H、PO₃H₂、SO₃H、磷醯氧基甲基或如下所示之基團L



其中

R²表示(C₁-C₄)烷基胺基(C₁-C₄)烷基、二(C₁-C₄)烷基胺基(C₁-C₄)烷基、磷醯氧基(C₁-C₄)烷基、磷醯氧基甲氧基、2-(磷醯氧基-(C₁-C₄)烷基)-苯基、[2-(磷醯氧基-(C₁-C₄)烷基)-苯基]-(C₁-C₄)烷基或(2-(磷醯氧基)-苯基)-(C₁-C₄)烷基；

M係如下所示之基團M^A及M^B中之一者



其中A表示鍵或 $C \equiv C$ ；

R^{1A} 表示H或鹵素；

R^{2A} 表示H或鹵素；

R^{3A} 表示H、 (C_1-C_3) 烷氧基、羥基 (C_2-C_4) 烷氧基、羥基 (C_1-C_4) 烷基、1,2-二羥基乙基、(3-氟氮雜環丁-1-基)甲基、3-氟-1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁-3-基、3-氟-1-甲基-氮雜環丁-3-基、(4-羥基-3-氟哌啶-1-基)甲基、(4-羥基-3,3-二氟哌啶-1-基)甲基、(3-羥基氮雜環丁-1-基)甲基、3-(ω -羥基 (C_2-C_4) 烷基)-氮雜環丁-1-基、1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁-3-基、1-(氧雜環丁-3-基甲基)氮雜環丁-3-基或(4-羥基哌啶-1-基)甲基；及

R^{1B} 表示胺基 (C_1-C_3) 烷基、1-胺基-環丙-1-基、反式-2-(2-二甲基胺基乙醯氧基甲基)-環丙-1-基、1-(2-二甲基胺基乙醯氧基甲基)-環丙-1-基、1-(3-羥基氮雜環丁烷)-1-羰氧基甲基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反式-2-羥基甲基-環丙-1-基、1-氟-2-羥基甲基-環丙-1-基、2-氟-2-羥基甲基-環丙-1-基、1-{[(2-(磷醯氧基- (C_1-C_4) 烷基)-苯基)- (C_1-C_4) 烷基]羰氧基甲基}環丙-1-基、1-{[2-(磷醯氧基- (C_1-C_4) 烷基)-苯基]羰氧基甲基}環丙-1-基、1-{[(2-磷醯氧基-苯基)- (C_1-C_4) 烷基]羰氧基甲基}環丙-1-基、反式-2-{[(2-(磷醯氧基- (C_1-C_4) 烷基)-苯基)- (C_1-C_4) 烷基]羰氧基甲基}環丙-1-基、反式

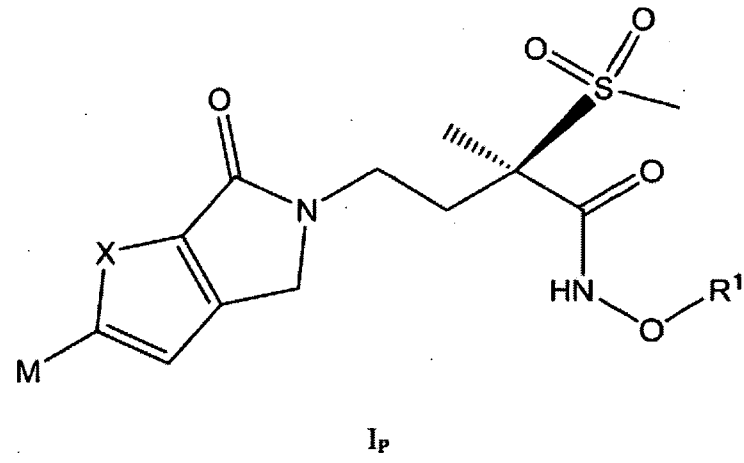
第 2 頁(發明申請專利範圍)

-2- {[2-(膦醯氧基-(C₁-C₄)烷基)-苯基]羰氧基甲基}環丙-1-基、反式-2- {[2-(膦醯氧基-苯基)-(C₁-C₄)烷基]羰氧基甲基}環丙-1-基、2-氟-2- {[2-(膦醯氧基-(C₁-C₄)烷基)-苯基)-(C₁-C₄)烷基]羰氧基甲基}環丙-1-基、2-氟-2- {[2-(膦醯氧基-(C₁-C₄)烷基)-苯基]羰氧基甲基}環丙-1-基、2-氟-2- {[2-(膦醯氧基-苯基)-(C₁-C₄)烷基]羰氧基甲基}環丙-1-基、2-氟-2-(膦醯氧基甲基)-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-1-基、1-(2-羥基乙醯基)-氮雜環丁-3-基、反式-(順式-3,4-二羥基)-環戊-1-基、2-(1,2-二羥基乙基)環丙-1-基、1-(二甲基胺基)環丙-1-基、2-(嗎啉基甲基)環丙-1-基、2-((3-氟氮雜環丁-1-基)甲基)環丙基、N-(C₁-C₄)烷基-氮雜環丁-3-基、N-(C₃-C₆)環烷基-氮雜環丁-3-基、3-氟-1-甲基-氮雜環丁-3-基、1-(甲基胺基)環丙-1-基、N-(ω-羥基(C₂-C₄)烷基)-氮雜環丁-3-基、2-(羥基甲基)-1-甲基氮雜環丁-3-基、N-(2-羥基-2-甲基丙基)氮雜環丁-3-基、N-(ω-鹵代(C₂-C₄)烷基)-氮雜環丁-3-基、1-(3-羥基丙氧基羰基)-氮雜環丁-3-基、2-(氟甲基)-1-甲基氮雜環丁-3-基、N-(3-羥基環丁基)氮雜環丁-3-基、N-(氧雜環丁-3-基甲基)氮雜環丁-3-基、N-(3-羥基氧雜環丁-3-基甲基)氮雜環丁-3-基、N-(四氫呋喃-3-基)氮雜環丁-3-基、N-(四氫-2H-吡喃-4-基)氮雜環丁-3-基、反式-2-羥基甲基-1-甲基氮雜環丁-4-基、(5-羥基甲基)-1-甲基吡咯啉-3-基、4-氟-1-甲基吡啶-4-基或1-(氧雜環丁-3-基)-氮雜環丁-3-基；

或其鹽。

【第2項】

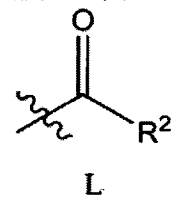
如請求項1之式I化合物，其亦係式I_P化合物



其中

X表示硫或CH=CH；

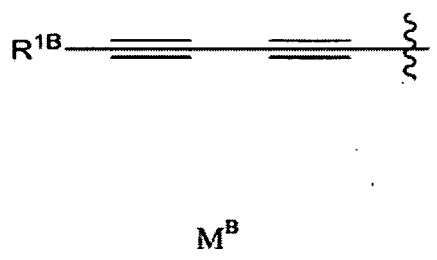
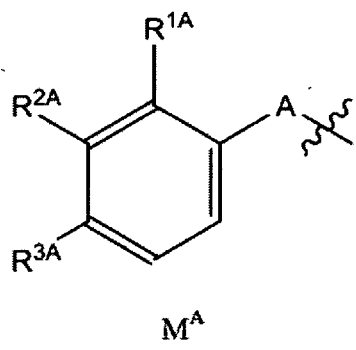
R¹表示H、PO₃H₂、SO₃H、磷醯氧基甲基或如下所示之基團L



其中

R²表示(C₁-C₄)烷基胺基(C₁-C₄)烷基、二(C₁-C₄)烷基胺基(C₁-C₄)烷基、磷醯氧基(C₁-C₄)烷基、磷醯氧基甲氧基、2-(磷醯氧基-(C₁-C₄)烷基)-苯基、[2-(磷醯氧基-(C₁-C₄)烷基)-苯基]-(C₁-C₄)烷基或(2-(磷醯氧基)-苯基)-(C₁-C₄)烷基；

M係如下所示之基團M^A及M^B中之一者



C198584A.docx

基}環丙-1-基、2-氟-2-(膦醯氧基甲基)-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-1-基、1-(2-羥基乙醯基)-
 氮雜環丁-3-基、反式-(順式-3,4-二羥基)-環戊-1-基、2-(1,2-二羥
 基乙基)環丙-1-基、1-(二甲基胺基)環丙-1-基、2-(嗎啉基甲基)環
 丙-1-基、N-(C₁-C₄)烷基-氮雜環丁-3-基、N-(C₃-C₆)環烷基-氮雜環
 丁-3-基、3-氟-1-甲基-氮雜環丁-3-基、1-(甲基胺基)環丙-1-基、
 N-(ω-羥基(C₂-C₄)烷基)-氮雜環丁-3-基、4-氟-1-甲基哌啶-4-基或
 1-(氧雜環丁-3-基)-氮雜環丁-3-基；

或其鹽。

【第3項】

如請求項1或2之化合物，其中X表示硫，或其鹽。

【第4項】

如請求項1或2之化合物，其中X表示CH=CH，或其鹽。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中R¹表示H，或其鹽。

【第6項】

如請求項1至5中任一項之化合物，其中M表示基團M^A，或其鹽。

【第7項】

如請求項6之化合物，其中A表示鍵，或其鹽。

【第8項】

如請求項6之化合物，其中A表示C≡C，或其鹽。

【第9項】

如請求項6至8中任一項之化合物，其中R^{1A}表示H，或其鹽。

【第10項】

如請求項6至8中任一項之化合物，其中 R^{1A} 表示鹵素，或其鹽。

【第11項】

如請求項10之化合物，其中 R^{1A} 表示氟，或其鹽。

【第12項】

如請求項6至11中任一項之化合物，其中 R^{2A} 表示H，或其鹽。

【第13項】

如請求項4至12中任一項之化合物，其中 R^{3A} 表示 (C_1-C_3) 烷氧基或(3-氟氮雜環丁-1-基)甲基，或其鹽。

【第14項】

如請求項4至12中任一項之化合物，其中 R^{3A} 表示羥基 (C_1-C_4) 烷基，或其鹽。

【第15項】

如請求項1至5中任一項之化合物，其中M表示基團 M^B ，或其鹽。

【第16項】

如請求項15之化合物，其中 R^{1B} 表示1-胺基-環丙-1-基、反式-2-(2-二甲基胺基乙醯氧基甲基)-環丙-1-基、順式-2-氟-2-羥基甲基-環丙-1-基、順式-2-氟-2-(膦醯氧基甲基)-環丙-1-基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反式-2-羥基甲基-環丙-1-基或 $N-(C_1-C_4)$ 烷基-氮雜環丁-3-基，或其鹽。

【第17項】

如請求項15之化合物，其中 R^{1B} 表示反式-(順式-3,4-二羥基)-環戊-1-基、1-(3-羥基氮雜環丁烷)-1-羰氧基甲基、 $N-(\omega$ -羥基 (C_2-C_4) 烷基)-氮雜環丁-3-基或1-(甲基胺基)環丙-1-基，或其鹽。

【第18項】

如請求項1之化合物，其中

X表示硫或CH=CH；

R¹表示H；

M表示M^A或M^B，

其中A表示鍵或C≡C，

R^{1A}表示H或鹵素，

R^{2A}表示H，及

R^{3A}表示(C₁-C₃)烷氧基、(3-氟氮雜環丁-1-基)甲基或羥基(C₁-C₄)烷基；

及其中R^{1B}表示1-胺基-環丙-1-基、反式-(順式-3,4-二羥基)-環戊-1-基、反式-2-(2-二甲基胺基乙醯氧基甲基)-環丙-1-基、順式-2-氟-2-羥基甲基-環丙-1-基、順式-2-氟-2-(膦醯氧基甲基)-環丙-1-基、1-(3-羥基氮雜環丁烷)-1-羰氧基甲基、N-(ω-羥基(C₂-C₄)烷基)-氮雜環丁-3-基、1-羥基甲基-環丙-1-基、反式-2-羥基甲基-環丙-1-基、1-(甲基胺基)環丙-1-基、N-(C₁-C₄)烷基-氮雜環丁-3-基或1-(氧雜環丁-3-基)-氮雜環丁-3-基；

或其鹽。

【第19項】

如請求項1或2之化合物，其係選自由以下組成之群：

(2R)-N-羥基-4-(2-((4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)苯基)乙炔基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-N-羥基-4-(2-((1-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧

基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-N-羥基-4-(2-(((1R,2R)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-4-(2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-4-(2-((1-胺基環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-4-(2-(((1R,2R)-2-氟-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-N-羥基-2-甲基-4-(2-((1-(甲基胺基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(3R)-3-羥基氮雜環丁烷-1-羧酸5-(5-(4-(羥基胺基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基丁基)-6-側氧基-5,6-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-2-基)戊-2,4-二炔-1-基酯；

(2R)-N-羥基-2-甲基-4-(5-((1-(甲基胺基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-側氧基異吲哚啉-2-基)-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-N-羥基-2-甲基-4-(5-((1-甲基氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(3R)-3-羥基氮雜環丁烷-1-羧酸5-(2-(4-(羥基胺基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)戊-2,4-二炔-1-基酯；

(2R)-4-(5-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-N-羥基-2-甲基-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-N-羥基-2-甲基-4-(2-((1-甲基氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噁吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-N-羥基-4-(5-((1-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-4-(5-((1-胺基環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-4-(2-((4-((3-氟氮雜環丁-1-基)甲基)苯基)乙炔基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噁吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(2-((1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噁吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺；

((1R,2R)-1-氟-2-((5-((3R)-4-(羥基胺基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-側氧基丁基)-6-側氧基-5,6-二氫-4H-噁吩并[2,3-c]吡咯-2-基)丁-1,3-二炔-5-基)環丙基)甲基二氫磷酸鹽；

(2R)-N-羥基-4-(2-((1-(2-羥基乙基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噁吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-4-(5-(((1R,2R)-2-氟-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-N-羥基-4-(2-(((1S,2S)-2-(羥基甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

二甲基甘胺酸((1S,2S)-2-((5-((3R)-4-(羥基胺基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基丁基)-6-側氧基-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-2-基)丁-1,3-二炔-1-基)環丙基)甲酯；及

(2R)-4-(2-(((1S,3R,4S)-3,4-二羥基環戊基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

或此化合物之鹽。

【第20項】

如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：

(2R)-4-(2-(((1S,2S)-2-((2R)-1,2-二羥基乙基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-4-(2-((1-(2-氟乙基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(R)-N-羥基-4-(2-((1-異丙基氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-N-羥基-4-(2-((1-(2-羥基-2-甲基丙基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺

醯基)丁醯胺；

(2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(2-((4-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁-基)苯基)乙炔基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噁吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺；

(2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(6-側氧基-2-((1-(四氫-2H-嘧啶-基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-4,6-二氫-5H-噁吩并[2,3-c]吡咯-基)丁醯胺；

(2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(2-((1-(氧雜環丁-3-基甲基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噁吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺；

(2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(2-((4-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁-3-基)苯基)乙炔基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噁吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺；

(2R)-4-(2-(((1S,2S)-2-((3-氟氮雜環丁-1-基)甲基)環丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噁吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-N-羥基-4-(2-((1-((1s,3s)-3-羥基環丁基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噁吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-N-羥基-4-(2-((1-((1r,3r)-3-羥基環丁基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噁吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-N-羥基-4-(5-((4-(2-羥基乙基)苯基)乙炔基)-1-側氧基異吲哚啉

-2-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-3-((5-(4-(羥基胺基)-3-甲基-3-(甲基磺醯基)-4-側氧基丁基)-6-側氧基-5,6-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-2-基)丁-1,3-二炔-1-基)氮雜環丁烷-1-羧酸-3-羥基丙基酯；

(2R)-N-羥基-4-(2-(((2R,3R)-2-(羥基甲基)-1-甲基氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-N-羥基-4-(2-(((3R,5R)-5-(羥基甲基)-1-甲基吡咯啉-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(6-側氧基-2-((1-((3R)-四氫呋喃-3-基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺；

(2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(6-側氧基-2-((1-((3S)-四氫呋喃-3-基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺；

(2R)-N-羥基-4-(2-((1-((3-羥基氧雜環丁-3-基)甲基)氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-N-羥基-4-(2-(((2R,4R)-4-(羥基甲基)-1-甲基氮雜環丁-2-基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；

(2R)-4-(2-(((2S,3S)-2-(氟甲基)-1-甲基氮雜環丁-3-基)丁-1,3-二炔

-1-基)-6-側氧基-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)丁醯胺；及

(2R)-N-羥基-2-甲基-2-(甲基磺醯基)-4-(6-側氧基-2-(苯基乙炔基)-4,6-二氫-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基)丁醯胺；

或此化合物之鹽。

【第21項】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其作為藥劑。

【第22項】

一種醫藥組合物，其含有作為活性成分之如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及至少一種治療惰性賦形劑。

【第23項】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於預防或治療細菌感染。

【第24項】

如請求項23之化合物或醫藥上可接受之鹽，其係用於預防或治療革蘭氏陰性菌感染。