



(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 201249824 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：101107593

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 07 日

(51)Int. Cl. : **C07D401/12 (2006.01)**

C07D403/12 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2011/03/09 美國

61/450,784

(71)申請人：葛蘭素史密斯克萊有限責任公司(美國) GLAXOSMITHKLINE LLC (US)
美國

(72)發明人：奧伯特 凱利 AUBART, KELLY M. (US)；班諾衛斯 安德魯 BENOWITZ, ANDREW B. (US)；方育紅 FANG, YUHONG (CN)；赫夫曼 詹姆士 HOFFMAN, JAMES (US)；卡賓斯基 喬瑟夫 KARPINSKI, JOSEPH M. (US)；那克斯 安德魯尼丘遜 KNOX, ANDREW NICHOLSON (GB)；廖湘民 LIAO, XIANGMIN (CN)；秦東輝 QIN, DONGHUI (US)；史東川 SHI, DONGCHUAN (CN)；史普烈斯東瑟 嘉瑞德 SPLETSTOSER, JARED T. (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：49 項 圖式數：0 共 300 頁

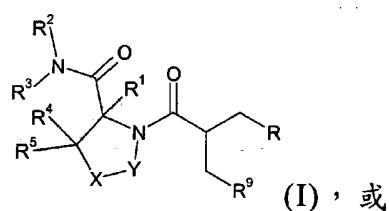
(54)名稱

胜肽去甲醯基酶抑制劑

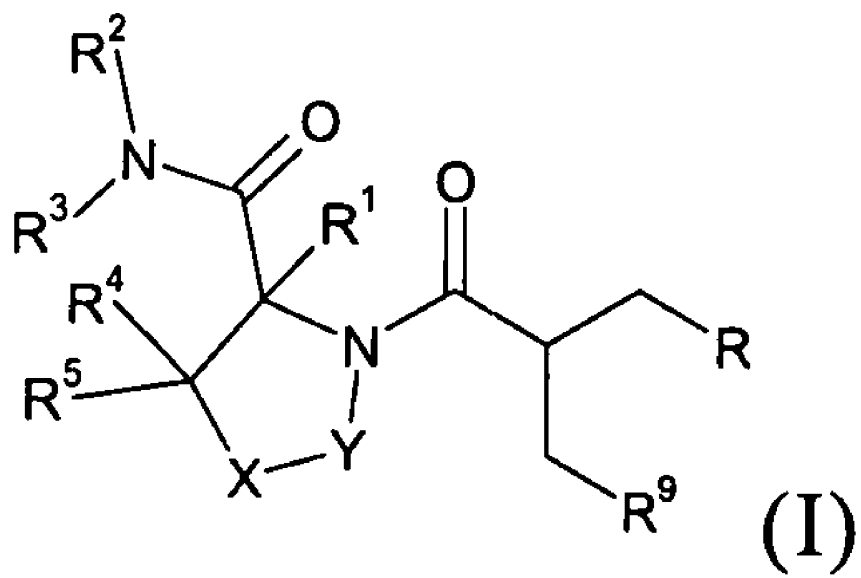
PEPTIDE DEFORMYLASE INHIBITORS

(57)摘要

本發明係關於式(I)之化合物：



其醫藥上可接受鹽、對應的醫藥組成物、化合物製備及關於細菌感染之治療方法以及抑制細菌性胜肽去甲醯基酶(PDF)活性。





(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 201249824 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：101107593

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 07 日

(51)Int. Cl. : **C07D401/12 (2006.01)**

C07D403/12 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2011/03/09 美國

61/450,784

(71)申請人：葛蘭素史密斯克萊有限責任公司(美國) GLAXOSMITHKLINE LLC (US)
美國

(72)發明人：奧伯特 凱利 AUBART, KELLY M. (US)；班諾衛斯 安德魯 BENOWITZ, ANDREW B. (US)；方育紅 FANG, YUHONG (CN)；赫夫曼 詹姆士 HOFFMAN, JAMES (US)；卡賓斯基 喬瑟夫 KARPINSKI, JOSEPH M. (US)；那克斯 安德魯尼丘遜 KNOX, ANDREW NICHOLSON (GB)；廖湘民 LIAO, XIANGMIN (CN)；秦東輝 QIN, DONGHUI (US)；史東川 SHI, DONGCHUAN (CN)；史普烈斯東瑟 嘉瑞德 SPLETSTOSER, JARED T. (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：49 項 圖式數：0 共 300 頁

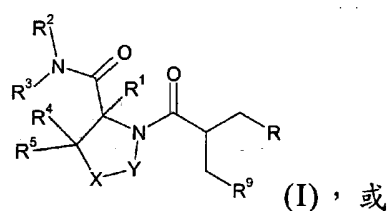
(54)名稱

胜肽去甲醯基酶抑制劑

PEPTIDE DEFORMYLASE INHIBITORS

(57)摘要

本發明係關於式(I)之化合物：



其醫藥上可接受鹽、對應的醫藥組成物、化合物製備及關於細菌感染之治療方法以及抑制細菌性胜肽去甲醯基酶(PDF)活性。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

一般而言，本發明係關於PDF抑制劑化合物，其為一種具有新穎作用模式涵蓋廣泛病原之抗細菌劑。本發明化合物可用做細菌性胜肽去甲醯基酶(PDF)活性之抑制劑，及用於與細菌感染有關的治療。

特言之，本發明係關於式(I)至(IV)之新穎的化合物或其醫藥上可接受鹽類、其對應的中間物、製備方法及醫藥組成物。

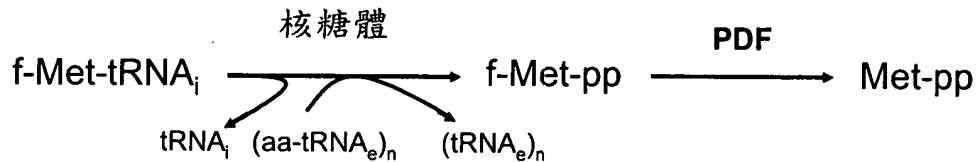
本發明亦關於治療細菌感染之方法，其包括將一有效量之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽或對應的醫藥組成物投予有此需要之人類。

【先前技術】

細菌蛋白之合成係由N-甲醯基-甲硫胺醯基-tRNA開始，且因而，所有新合成的的多肽含有一N-甲醯基-甲硫胺酸末端(圖I)。胜肽去甲醯基酶(PDF)為一種金屬酶，當其在加長的過程期間從核糖體出現時移除了多肽的N-甲醯基基團[Adams, J.M. (1968) J. Mol. Biol. 33, 571-589; Livingston, D.M. and Leder, P. (1969) Biochemistry 8, 435-443; Ball, L.A. and Kaesberg, P. (1973) J. Mol. Biol. 79, 531-537]。依照其第二胺基酸的性質，多肽係進一步經甲硫胺酸胺肽酶(MAP)處理，產生成熟蛋白。去甲醯化在蛋白質成熟中扮演不可或缺的角色，因MAP(一種細

菌生長必須的酵素)無法水解N-阻斷胜肽[Solbiati, J., Chapman-Smith, A., Miller, J.L., Miller, C.G. and Cronan Jr., J.E. (1999) *J. Mol. Biol.* 290, 607-614]。

圖I. PDF在蛋白質合成中的角色



PDF普遍存在於細菌中，其中至少一種pdf基因係存在於所有目前已定序的細菌基因體中[Guilloteau, J.P., Mathieu, M., Giglione, C., Blanc, V., Dupuy, A., Chevrier, M., Gil, P., Famechon, A., Meinnel, T. and Mikol, V. (2002) *J. Mol. Biol.* 320, 951-962]，且其已顯示為許多細菌種類之生長所必須[Mazel, D., Pochet, S. and Marliere, P. (1994) *EMBO J.* 13, 914-923; Meinnel, T. and Blanquet, S. (1994) *J. Bacteriol.* 176, 7387-7390; Margolis, P.S., Hackbarth, C.J., Young, D.C., Wang, W., Chen, D., Yuan, Z., White, R. and Trias, J. (2000) *Antimicrob. Agents Chemother.* 44, 1825-1831; Margolis P., Hackbarth, C., Lopez, S., Maniar, M., Wang, W., Yuan, Z., White, R. and Trias, J. (2001) *Antimicrob. Agents Chemother.* 45, 2432-2435]。

PDF並未參予無涉及N-甲醯化之真核細胞質蛋白合成，但核編碼的PDF蛋白，含有葉綠體/粒線體定位訊號，已在寄生蟲、植物和哺乳動物(包括人類)中辨識出

[Giglione, C., Serero, A., Pierre, M., Boisson, B. and Meinnel, T. (2000) EMBO J. 19, 5916-5929]。PDF在植物和寄生蟲細胞器中為必須的[Bracchi-Ricard, V., Nguyen, K., Zhou, Y., Rajagopalan, P.T.R., Chakrabarti, D. and Pei, D. (2001) Arch. Biochem. Biophys. 396, 162-170; Serero, A., Giglione, C. and Meinnel, T. (2001) J. Mol. Biol. 314, 695-708]，因為其基因體編碼許多需要去甲醯基化供活化之蛋白[Giglione, C. and Meinnel, T. (2001) Emerging Ther. Targets 5, 41-57]，但有證據顯示在動物中並無此情況。事實上，人類粒線體PDF之定性已顯示，其比細菌的PDF活性小很多。再者，在活體外具有抗人類PDF酵素活性之PDF抑制劑對於正常人類細胞之生長並無影響[Nguyen, K.T., Hu, X., Colton, C., Chakrabarti, R., Zhu, M.X. and Pei, D. (2003) Biochemistry 42, 9952-9958]。

PDF抑制劑代表一種具有新穎的作用模式，涵蓋廣泛病原之有希望、新的抗細菌劑。本發明之發明者已發現為PDF活性抑制劑之新穎的化合物。此等衍生物可用於治療與此等PDF活性有關之細菌感染。

有鑑於上述所提，對於開發具有涵蓋廣泛病原作用模式之本發明PDF抑制劑化合物、對應的組成物及細菌感染之治療方法係存有需求

本發明係關於克服此等和其他本項技術中所遭遇的問題。

【發明內容】

一般而言，本發明係關於PDF抑制劑化合物，其為一種具有新穎作用模式涵蓋廣泛病原之抗細菌劑。本發明化合物可用做細菌性胜肽去甲醯酶(PDF)活性之抑制劑，及用於與細菌感染有關的治療。

特言之，本發明分別係關於式(I)至(IV)之新穎的化合物或其醫藥上可接受鹽類、其對應的中間物、製備方法及醫藥組成物。

本發明亦關於治療細菌感染之方法，其包括將一有效量之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽或對應的醫藥組成物投予有此需要之人類。

本發明詳細說明

一般而言，本發明係關於PDF抑制劑化合物，其為一種具有新穎作用模式涵蓋廣泛病原之抗細菌劑。本發明化合物可用做細菌性胜肽去甲醯酶(PDF)活性之抑制劑，及用於與細菌感染有關的治療。

特言之，本發明分別係關於式(I)至(IV)之新穎的化合物或其醫藥上可接受鹽類、其對應的中間物、製備方法及醫藥組成物。

本發明亦關於治療細菌感染之方法，其包括將一有效量之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽或對應的醫藥組成物投予有此需要之人類。

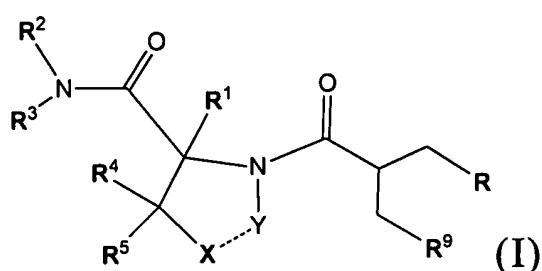
化合物

一般而言，本發明係關於PDF抑制劑化合物，其為

一種具有新穎作用模式涵蓋廣泛病原之抗細菌劑。本發明化合物可用做細菌性脢肽去甲醯酶(PDF)活性之抑制劑，及用於與細菌感染有關的治療。

特言之，本發明分別係關於式(I)至(IV)之新穎的化合物或其醫藥上可接受鹽類、其對應的中間物、製備方法及醫藥組成物。

在一方面，本發明係關於式(I)化合物：



其中：其中：

X---Y 為 $-\text{C}(\text{H})_2-\text{N}(\text{R}^a)-$ 或 $-\text{C}(\text{H})=\text{N}-$ ；

R 為 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{OH}$ 或 $-\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{H}$ ；

R^1 為 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；

R^2 為芳基、 $-(\text{CH}_2)_n$ 芳基、雜芳基或 $-(\text{CH}_2)_n$ 雜芳基。

R^3 為 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；

R^4 為 $-\text{H}$ 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 C_1-C_3 烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 或 C_1-C_6 烷基；

R^5 為 $-\text{H}$ 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 C_1-C_3 烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 或 C_1-C_6 烷基；

R^9 為 $-\text{C}_3-\text{C}_6$ 環烷基或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；

其中：

n 為 0 或從 1 至 5 之整數；

R^a 為 -H 或 $-C_1-C_3$ 烷基；

R^2 中所定義之各芳基或雜芳基視需要係經一、二或三個 R^8 基團取代；

R^6 為 -H 或 $-C_1-C_6$ 烷基；

R^7 為 -H 或 $-C_1-C_6$ 烷基；

R^8 各自獨立地係選自： $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 鹵烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-O(CH_2)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CH_2)NR^{10}R^{11}$ 或 $-N(H)(CH_2)_3-NR^{10}R^{11}$ ；

其中：

R^{10} 或 R^{11} 各自獨立地為 -H 或 $-C_1-C_6$ 烷基；

雜環基、芳基或雜芳基係視需要經至少一個 R^{12} 基團取代；

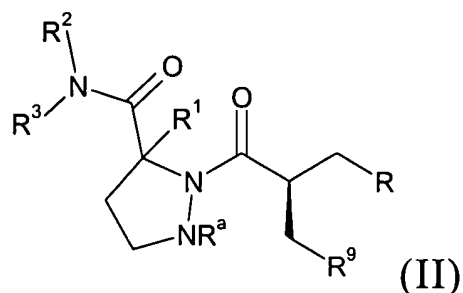
其中：

R^{12} 為 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-OR^{15}$ 或鹵基；

其中：

R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 各自獨立地為 -H 或 $-C_1-C_6$ 烷基；或其醫藥上可接受鹽。

在第二方面，本發明係關於式(II)化合物：



其中：

R^a 為 -H 或 $-C_1-C_3$ 烷基；

R 為 $-C(O)N(H)OH$ 或 $-N(OH)C(O)H$ ；

R^1 為 -H 或 $-C_1-C_6$ 烷基；

R^2 為芳基、 $-(CH_2)_n$ 芳基、雜芳基或 $-(CH_2)_n$ 雜芳基。

R^3 為 -H 或 $-C_1-C_6$ 烷基；

R^9 為 $-C_3-C_6$ 環烷基或 $-C_1-C_6$ 烷基；

其中：

R^2 中所定義的各芳基或雜芳基係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代；

R^8 各自獨立地係選自 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 鹵烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-O(CH_2)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CH_2)NR^{10}R^{11}$ 或 $-N(H)(CH_2)_3-NR^{10}R^{11}$ ；

其中：

n 為 0 或從 1 至 5 之整數 5；

R^{10} 或 R^{11} 各自獨立地為 -H 或 $-C_1-C_6$ 烷基；

雜環基、芳基或雜芳基視需要係經至少一個 R^{12} 基團取代；

其中：

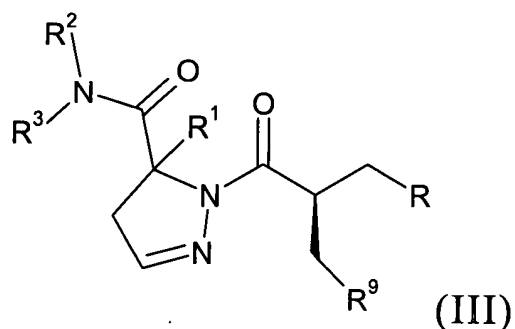
R^{12} 為 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-OR^{15}$ 或鹵基；

其中：

R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 各自獨立地為 -H 或 $-C_1-C_6$ 烷基；或

其醫藥上可接受鹽。

在第三方面，本發明係關於式(III)化合物：



其中：

R 為 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{OH}$ 或 $-\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{H}$

R^1 為 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；

R^2 為芳基、 $-(\text{CH}_2)_n$ 芳基、雜芳基或 $-(\text{CH}_2)_n$ 雜芳基；

R^3 為 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；

其中：

R^2 中所定義的各芳基或雜芳基係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代；

R^8 各自獨立地係選自 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 鹵烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 或 $-\text{N}(\text{H})(\text{CH}_2)_3-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ；

其中：

R^{10} 或 R^{11} 各自獨立地為 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；

雜環基、芳基或雜芳基視需要係經至少一個 R^{12} 基團取代；

其中：

n 為 0 或從 1 至 5 之整數；

R^{12} 為 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 或鹵基；

其中：

其中：

R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 各自獨立地為 -H 或 -C₁-C₆ 烷基；或其醫藥上可接受鹽。

請了解，上文和下文所指的各別式(I)、(II)、(III)或(IV)，除非有特別限制，否則係指如上文或下文有關 X---Y、 R^a 、R、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 所定義，在前述化合物化學式之範圍內的化合物。

在一方面，X---Y 為 -C(H)₂-N(R^a)-，其中 R^a 為 -H 或 -C₁-C₃ 烷基；或 -C(H)=N-。在另一方面，X---Y 為 -C(H)₂-N(R^a)- 及 R^a 為 -H。在另一方面，X---Y 為 -C(H)₂-N(R^a)- 及 R^a 為 -C₁-C₃ 烷基。在另一方面，X---Y 為 -C(H)₂-N(R^a)- 及 R^a 為 -CH₃。在另一方面，X---Y 為 -C(H)=N-。

在一方面，R 為 -C(O)N(H)OH 或 -N(OH)C(O)H。在另一方面，R 為 -C(O)N(H)OH。在另一方面，R 為 -N(OH)C(O)H。

在一方面， R^1 為 -H 或 -C₁-C₆ 烷基。在另一方面， R^1 為 -H。在另一方面， R^1 為 -C₁-C₆ 烷基。

在一方面， R^2 為芳基、-(CH₂)_n 芳基、雜芳基或 -(CH₂)_n 雜芳基；

在一方面， R^2 為各自視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之芳基或 -(CH₂)_n 芳基，或各自視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之雜芳基或 -(CH₂)_n 雜芳基其。

在一方面， R^2 為各自視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之芳基或 $-(CH_2)_n$ 芳基。

在一方面， R^2 為各自視需要經一個 R^8 基團取代之芳基或 $-(CH_2)_n$ 芳基。在另一方面， R^2 為各自視需要經二個 R^8 基團取代之芳基或 $-(CH_2)_n$ 芳基。在另外一方面， R^2 為各自視需要經三個 R^8 基團取代之芳基或 $-(CH_2)_n$ 芳基。

在一方面， R^2 為各自視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之雜芳基或 $-(CH_2)_n$ 雜芳基。

在一方面， R^2 為各自視需要經一個 R^8 基團取代之雜芳基或 $-(CH_2)_n$ 雜芳基。在另一方面， R^2 為各自視需要經二個 R^8 基團取代之雜芳基或 $-(CH_2)_n$ 雜芳基。在另外一方面， R^2 為各自視需要經三個 R^8 基團取代之雜芳基或 $-(CH_2)_n$ 雜芳基。

在一方面，分別定義為雜芳基或 $-(CH_2)_n$ 雜芳基之 R^2 係選自吡啶基、氧化吡啶基、 $-(CH_2)_n$ 氧化吡啶基、嘧啶基、 $-(CH_2)_n$ 嘧啶基、氧化嘧啶基、 $-(CH_2)_n$ 氧化嘧啶基、喹啉基、 $-(CH_2)_n$ 喹啉基、茶啶基、 $-(CH_2)_n$ 茶啶基、嘌呤基、 $-(CH_2)_n$ 嘌呤基、異喹啉基、 $-(CH_2)_n$ 異喹啉基、噻唑基、 $-(CH_2)_n$ 噻唑基、異噁唑基、 $-(CH_2)_n$ 異噁唑基、嗒吡基、 $-(CH_2)_n$ 嗒吡基、噁二唑基、 $-(CH_2)_n$ 噁二唑基、吡吡基、 $-(CH_2)_n$ 吡吡基、咪唑基、 $-(CH_2)_n$ 咪唑基、苯并咪唑基或 $-(CH_2)_n$ 苯并咪唑基，其各自係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代。

R^6 為 $-H$ 。在另一方面， R^6 為 $-C_1-C_6$ 烷基。

在一方面， R^7 為 $-H$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一實施例中， R^7 為 $-H$ 。在另一方面， R^7 為 $-C_1-C_6$ 烷基。

在一方面，各 R^8 獨立地為鹵基、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OR^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-O(CH_2)_2NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)NR^6R^7$ 、 $-N(H)(CH_2)_3-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、視需要經至少一個 R^{11} 基團取代之雜環基、視需要經至少一個 R^{11} 基團取代之芳基，或視需要經至少一個 R^{11} 基團取代之雜芳基。

在一方面，各 R^8 獨立地為 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-N(CH_3)CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2N(CH_3)CH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)CH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)CH_3$ 、 $-N(H)CH_2CH_2N(CH_3)CH_3$ 、 $-CF_3$ 、視需要經至少一個 R^{11} 基團取代之咪唑基、視需要經至少一個 R^{11} 基團取代之吡啶基、視需要經至少一個 R^{11} 基團取代之苯基、視需要經至少一個 R^{11} 基團取代之嗎啉基、視需要經至少一個 R^{11} 基團取代之哌啶基、視需要經至少一個 R^{11} 基團取代之吡咯啶基。

在一方面， R^9 為 $-C_3-C_6$ 環烷基或 $-C_1-C_6$ 烷基。在一方面， R^9 為 $-C_3-C_6$ 環烷基。在一方面， R^9 為環丙基、環丁基、環戊基、環己基。在一實施例中， R^9 為環戊基。

在一方面， R^9 為 $-C_1-C_6$ 烷基。在一方面， R^9 為甲基、乙基、正丙基或異丙基、正丁基或正戊基。在一方面， R^9 為正丁基。

在一方面， R^{10} 為-H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一方面， R^{10} 為-H。在另一方面， R^{10} 為 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一方面， R^{10} 為甲基或乙基。

在一方面， R^{11} 為 $--OR^7$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NR^6R^7$ 或鹵基。在另一方面， R^{11} 為 $--OR^7$ ，其中 R^7 為-H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一方面， R^{11} 為 $--OR^7$ ，其中 R^7 為-甲基。在另一方面， R^{11} 為 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一方面， R^{11} 為甲基。在一方面， R^{11} 為 $-NR^6R^7$ 。在一方面， R^{11} 為 $-N(CH_3)CH_3$ 。在一方面， R^{11} 為鹵基。在一方面， R^{11} 為-F。

在一方面， R^{12} 為 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-OR^{15}$ 或鹵基；其中 R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 各自獨立地為-H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。

又，在另一方面應了解，X 和 Y 之間的圖“---“為單鍵或雙鍵。

本發明之代表性化合物包括(但不限於)：

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(3-甲基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺；

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(3,4-二甲基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺；

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(6-乙基-3-甲基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺；

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-4-異喹啉基-3-吡啶甲醯胺；

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-N-(6-乙基-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-N-(4-乙基-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-N-1,3-噻唑-2-基-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-N-(5-氯-2-吡啶基)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基} 丙醯基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-N-3-異噁唑基-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-N-(5-苯基-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-N-[3-(甲氧基苯基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-N-(4-氟苯基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-N-(3-氟苯基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-N-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-N-苯基-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-N-(5-氟-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-2-吡啶基-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-3-吡啶基-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-3-噻吡基-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-(2-氟苯基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-(6-氟-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-(2-吡啶基甲基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-(6-甲基-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

5-({[(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]

甲基}丙醯基)-3-吡唑啉基]羰基}胺基)-1,3,4-噁二唑-2-羧

酸乙酯；

(3*S*)-*N*-(6-氯-2-吡啶基)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[6-(4-嗎啉基)-3-吡啶基]-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-5-異喹啉基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-1-異喹啉基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-2-喹啉基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-3-喹啉基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-{5-[4-(甲氧基)苯基]-2-吡啶基}-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-{5-[3-(甲氧基)苯基]-2-吡啶基}-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-5-喹啉基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[6-(4-嗎啉基)-2-吡啶基]-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(1,2,3,4-四氫-5-喹啉基)-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-8-喹啉基-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[5-(4-氟苯基)-2-吡啶基]-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[6-(甲氧基)-1,5-萘啶-3-基]-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-甲基-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(1-氧化-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

6-({[(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡唑啉基]羰基}胺基)-2-吡啶羧酸甲酯；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-甲基-3-異喹啉基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(2-氟-3-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(1-氧化-4-嘧啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-*N*-1*H*-1,2,3-苯并三唑-5-基-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-1-甲基-*N*-4-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-氟-2-吡啶基)-1-甲基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-1-甲基-*N*-2-吡啶基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-1-甲基-*N*-[2-(甲氧基)-4-嘧啶基]-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-1-甲基-*N*-[6-(甲氧基)-2-吡啶基]-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(6-氟-2-吡啶基)-1-甲基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(3-氟-4-吡啶基)-1-甲基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-1-甲基-*N*-[3-(甲氧基)-2-吡啶基]-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-4-嘧啶基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-2-吡啶基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-4-吡啶基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-[6-(1*H*-咪唑-1-基)-2-吡啶基]-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[5-(1*H*-咪唑-1-基)-2-吡啶基]-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(3-氟-4-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(2-喹啉基甲基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-5-噻啶基-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[6-(甲氧基)-4-噻啶基]-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(4-甲基-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(7-甲基-7*H*-嘌呤-6-基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[2-(甲氧基)-4-噻啶基]-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-氟-4-噻啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(3-喹啉基甲基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-(5-甲基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-[6-(甲氧基)-2-吡啶基]-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-[3-(甲氧基)-2-吡啶基]-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-(2-氟-4-嘧啶基)-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-[2-(4-甲基-1-哌啶基)-4-嘧啶基]-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-[2-(二甲基胺基)-4-嘧啶基]-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-(4-嘧啶基甲基)-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-{2-[(2*R*)-2,4-二甲基-1-哌啶基]-4-嘧啶基}-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-(2-{[2-(二甲基胺基)乙基]氧基}-4-嘧啶基)-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-(2-{[3-(二甲基胺基)丙基]胺基}-4-嘧啶基)-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}

丙醯基)-*N*-{2-[(3*S*)-3-(二甲基胺基)-1-吡咯啉基]-4-嘧啶基}-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-2-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-{6-[(2*R*)-2,4-二甲基-1-哌啶基]-4-嘧啶基}-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[2-(4-甲基-4,7-二氮螺[2.5]辛-7-基)-4-嘧啶基]-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-{2-[(2*S*)-2,4-二甲基-1-哌啶基]-4-嘧啶基}-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[5-(甲氧基)-2-嘧啶基]-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[4-(甲氧基)-2-嘧啶基]-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-氟-2-嘧啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-{2-[(二甲基胺基)甲基]-4-嘧啶基}-3-吡唑啉甲醯胺；

(5*S*)-1-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-4-嘧啶基-4,5-二氮-1*H*-吡唑-5-甲醯胺；

(5S)-1-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(5-氟-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺；

(5S)-1-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(5-氟-4-嘧啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺；

(5S)-1-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-2-吡啶基-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺；

(5S)-1-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(2-氟-4-嘧啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺；

(5S)-1-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(5-甲基-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺；

(5S)-1-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(6-氟-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺；

(5S)-1-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-[2-(甲氧基)-4-嘧啶基]-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺；

(3S)-N-(5-氟-2-吡啶基)-2-((2R)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-3-吡啶甲醯胺；

(3S)-2-((2R)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-N-4-嘧啶基-3-吡啶甲醯胺；

(3S)-2-((2R)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-N-2-吡啶基-3-吡啶甲醯胺；

(3S)-2-((2R)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-N-(1-氧化-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺；

(3S)-N-(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)-2-((2R)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-3-吡啶甲醯胺；

(5S)-1-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺；

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-1H-咪啶-2-基-3-吡啶甲醯胺；

(3S)-N-1H-苯并咪啶-2-基-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡啶甲醯胺；

(5S)-N-(5-氟-2-吡啶基)-1-((2R)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺；

(5S)-1-((2R)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-N-2-吡啶基-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺；

(5S)-1-((2R)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-N-4-嘧啶基-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺；

(3S)-2-((2R)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-N-3-噻吩基-3-吡啶甲醯胺；

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-[2-(4-嗎啉基)-5-嘧啶基]-3-吡啶甲醯胺；

(3S)-2-((2R)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}己醯基)-N-(1-氧-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺；

(3S)-N-(5-氟-1-氧-2-吡啶基)-2-((2R)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}己醯基)-3-吡啶甲醯胺；

(3S)-2-((2R)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}己醯

基)-*N*-4-嘧啶基-3-吡啶甲醯胺；

4-({[(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡啶基]羰基}胺基)苯甲酸；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-羥基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺；

6-({[(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡啶基]羰基}胺基)-3-吡啶羧酸；

2-({[(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡啶基]羰基}胺基)-4-吡啶羧酸；

3-({[(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡啶基]羰基}胺基)苯甲酸；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(4-羥基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(3-羥基苯基)-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(4-羥基苯基)-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[2-(2-吡啶基)-5-嘧啶基]-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-*N*-(5-氟-2-吡啶基)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}己醯基)-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}己醯基)-*N*-3-噻吩基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}己醯

基)-*N*-2-吡啶基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[4-(2-吡啶基)-2-嘧啶基]-3-吡啶甲醯胺；

(5*S*)-1-[(2*R*)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-*N*-2-嘧啶基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺；

(5*S*)-1-[(2*R*)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-*N*-(6-乙基-2-吡啶基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺；

(5*S*)-1-[(2*R*)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-*N*-(5-氟-1-氧-2-吡啶基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺；

(5*S*)-1-[(2*R*)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-*N,N*-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺；

(3*R*)-3-(環戊基甲基)-*N*-羥基-4-[(5*S*)-5-(4-嗎啉基羰基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-1-基]-4-側氧丁醯胺；

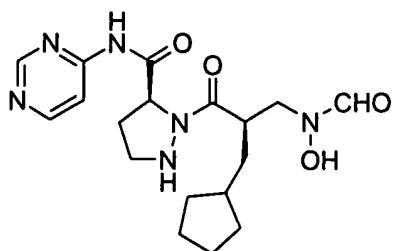
(5*S*)-1-[(2*R*)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-*N*-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺；

(5*S*)-1-[(2*R*)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-*N*-(6-乙基-1-氧-2-吡啶基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺；

(5*S*)-1-[(2*R*)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-*N*-2-吡啶基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺；或
其醫藥上可接受鹽。

在一方面，本發明之化合物包括(但不限於)：

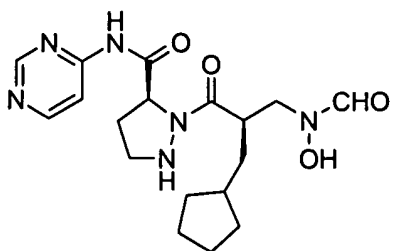
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-4-嘧啶基-3-吡啶甲醯胺：



；或

其醫藥上可接受鹽。

在另一方面，本發明係關於(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-4-嘧啶基-3-吡啶甲醯胺之化合物：



取代基定義

如文中所用，術語「烷基」係指具有 1 至 12 個碳原子之直鏈或支鏈單價烴基。此等烷基基團可具有特定的碳原子數。例如，術語「C₁-C₆ 烷基」係指含有至少 1 個及最多 6 個碳原子之如上述定義的烷基基團，而術語「C₁-C₃ 烷基」係指含有至少 1 個及最多 3 個碳原子之如上述定義的烷基基團。如文中所用「烷基」之實例可包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基及其類似基團。

如文中所用，術語「伸烷基」係指具有 1 至 10 個碳

原子之直鏈或支鏈二價烴基。此等伸烷基基團可具有特定的碳原子數。例如，術語「C₁-C₃ 伸烷基」係指含有至少 1 個及最多 3 個碳原子之如上述定義的伸烷基基團。可用於本發明之「C₁-C₃ 伸烷基」實例可包括(但不限於)伸甲基、伸乙基、正伸丙基、異伸丙基及其類似基團。

如文中所用，術語「鹵素」係指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)，及術語「鹵基」係指鹵素基：氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)及碘(-I)

如文中所用，術語「環烷基」係指含有 3 至 10 個碳原子之非芳香環狀烴環及視需要包括一經由該基可與其相連接之 C₁-C₃ 伸烷基連接基。同樣地，術語「C₃-C₆ 環烷基」係指具有 3 至 6 個碳原子之非芳香環狀烴環，其視需要包括一經由該基可與其相連接之 C₁-C₃ 伸烷基連接基。C₁-C₃ 伸烷基係如上所定義。可用於本發明之示例的「C₃-C₆ 環烷基」可包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基及環己基及其類似基團，其視需要可經由一 C₁-C₃ 伸烷基連接基例如伸甲基相連接。

如文中所用，術語「雜環基」係指含有一或多個選自 S、S(O)、S(O)₂、O 或 N 之雜原子取代，為飽和或具有一或多不飽和度之單價 3 至 12-員非芳香雜環。此環可視需要與一或多個其他的「雜環基」環或環烷基環稠合。「雜環基」基團之實例可包括(但不限於)吡咯啉基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、哌喃基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫噻吩基、吡唑啉基、噁唑啉基、噻唑啉基、

哌啶基、高哌啶基、哌啶基、嗎啉基、噻嗎啉基、氮呋基、1,3-二氧戊環基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-氧硫雜環戊烷、1,3-氧硫雜環己烷、1,3-二噻烷基、四氫吡啶基、異噁唑啉、氮雜雙環[3.2.1]辛基、氮雜雙環[3.3.1]壬基、氮雜雙環[4.3.0]壬基、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷、八氫吡咯并[1,2-a]吡啶、八氫吡啶并[2,1-c][1,4]噁啉、氧雜雙環[2.2.1]庚基及其類似基。

如文中所用，術語「芳基」係指單價苯環或與一或多個視需要經取代的苯環稠合或與一或多個環烷基環稠合之單價苯環系，而形成例如蔥基、菲基、萘基、氮節基環系。「芳基」之實例可包括(但不限於)氮節基、苯基、2-萘基、1-萘基、聯苯及其類似基。

如文中所用，術語「雜芳基」係指單價、單環、5至7員芳香環，或包括二個此等單環、5至7員芳香環之稠合雙環或三環芳香環。這些雜芳基環含有一或多個氮、硫及/或氧雜原子，其中N-氧化物和硫氧化物和二氧化物為允許的雜原子取代基。文中所用的「雜芳基」基團之實例可包括(但不限於)吡咯基、吡啶基、咪啶基、噁啶基、異噁啶基、噁二啶基、噻啶基、異噻啶基、噻二啶基、呋喃基、呋喃基、噻吩基、三啶基、吡啶基、嘧啶基、噻吡基、吡吡基、三吡基、四吡基、四啶基、吡啶基、異吡啶基、吡吡基、吡啶基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹噁啉基、喹啶基、喹啉基、苯并咪啶基、苯并哌喃基、苯并噁啶基、苯并異噁啶基、苯并呋

喃基、異苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噻吩基、呋喃并吡啶基、萘啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、其經取代基及其類似基。

如文中所用，術語「芳烷基」係指經由 $C_1.C_3$ 伸烷基連接基相連接之如文中所定義的芳基或雜芳基基團，其中 $C_1.C_3$ 伸烷基係如文中所定義。「芳烷基」之實例可包括(但不限於)苯甲基、苯基丙基、2-吡啶基甲基、3-異噁唑基甲基、5-甲基-3-異噁唑基甲基、喹啉基甲基、2-咪唑基乙基及其類似基。

如文中所用，術語「烷氧基」係指 R_aO -基團，其中 R_a 為如上所定義之烷基，及術語「 $C_1.C_3$ 烷氧基」和「 $C_1.C_6$ 烷氧基」係指如文中所定義之烷氧基，其中烷基基團含有至少 1 個及至多 3 或 6 個碳原子。可用於本發明之示例的「 $C_1.C_3$ 烷氧基」和「 $C_1.C_6$ 烷氧基」可包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基及其類似基。

如文中所用，術語「經取代」除非另有說明，否則係指經所稱的取代基取代、容許的多重取代度。

如文中所用，術語「視需要經取代」係指一基團，例如其可包括(但不限於)烷基、芳基、雜芳基及其類似基等，各前述術語可為未取代，或該基團可經一或多個如文中所定義之取代基取代。當基團可選自許多的替代基團之情況下，該所選擇的基團可相同或不同。

術語「獨立地」係指當一個以上的取代基係從許

多可能的取代基中選出時，其中該等取代基可相同或不同。

對於整個說明書所提供之各別式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽類的各種基團和取代基之替代定義，係希望個別地特別描述文中所揭示的各化合物種類，以及一或多個化合物種類之基團。本發明之範圍包括任何這些基團和取代基定義之組合。

請了解，如上所定義的本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽類可以立體異構物、區域異構物或非對映異構物之形式存在。這些化合物可含有一或多個不對稱碳原子並可以外消旋和光學活性形式存在。例如，本發明化合物可以 R(+)和 S(-)鏡像異構物之外消旋混合物，或以分開各別的光學形式存在，亦即分別以 R(+)鏡像異構物或以 S(+)鏡像異構物形式存在。某些文中所述之本發明化合物可含有一或多個對掌性原子，或可另以個別的鏡像異構物存在。本發明之化合物包括鏡像異構物之混合物以及純的鏡像異構物或富含鏡像異構物之混合物。所有此等個別的化合物、異構物及其混合物係包括在本發明之範圍內。

上述各別以式(I)至(IV)化合物表示之化合物或其醫藥上可接受鹽的個別異構物，以及其任何整體或部分平衡混合物亦包括在本發明之範圍內。本發明亦涵蓋以上式表示之化合物的個別異構物與其異構物之混合物，其中一或多個對掌中心為倒置的。又，請了解，任何各別

的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽之互變異構物的混合物係包括在該化合物之範圍內。

如文中所用，術語「鏡像異構物過量值」或「ee」為以百分比表示之一鏡像異構物超過另一鏡像異構物的過量值。因此，因二種鏡像異構物係以等量存在於外消旋混合物中，所以鏡像異構物過量值為零(0% ee)。然而，若富含一鏡像異構物，使其構成95%的產物，則鏡像異構物過量值應為90% ee (富含的鏡像異構物之量95%減去另一鏡像異構物之量5%)。

如文中所用，術語「富含鏡像異構物」係指產物之鏡像異構物過量值大於零。例如，富含鏡像異構物係指產物之鏡像異構物過量值大於50% ee、大於75% ee或大於90% ee。

如文中所用，術語「純鏡像異構物」係指產物之鏡像異構物過量值為99% ee或更大。

鹽類

因為其潛在的醫藥用途，各別的式(I)至(IV)化合物之鹽類為適合的醫藥上可接受鹽類。適合的醫藥上可接受鹽類包括該等 Berge, Bighley and Monkhouse J.Pharm.Sci (1977) 66, pp 1-19中所述之鹽類。.

典型地，本發明之鹽類為醫藥上可接受鹽類。涵蓋在術語「醫藥上可接受鹽類」內的鹽類係指本發明化合物之無毒鹽類。本發明化合物之鹽類可包括衍生自式(I)化合物取代基上的氮之酸加成鹽。代表性的鹽類包括下

列鹽類：乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸鹽、硼酸鹽、溴化物、依地酸鈣、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、克拉維酸鹽、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、依地酸鹽、乙二磺酸鹽、依托酸鹽、乙磺酸鹽、延胡索酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、羥醯胺苯肼酸鹽、己基間苯二酚鹽、哈胺(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、順丁烯二酸鉀、黏酸鹽(mucate)、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡糖胺鹽、草酸鹽、帕莫酸鹽(pamoate)(恩波酸鹽(embonate))、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、鈣鹽、柳酸鹽、鈉鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、氯茶鹼鹽、甲苯磺酸鹽、三乙碘化合物、三甲基銨及戊酸鹽。其他不為醫藥上可接受鹽類可用於製備本發明化合物並形成本發明另一方面。

【實施方式】

化合物製備

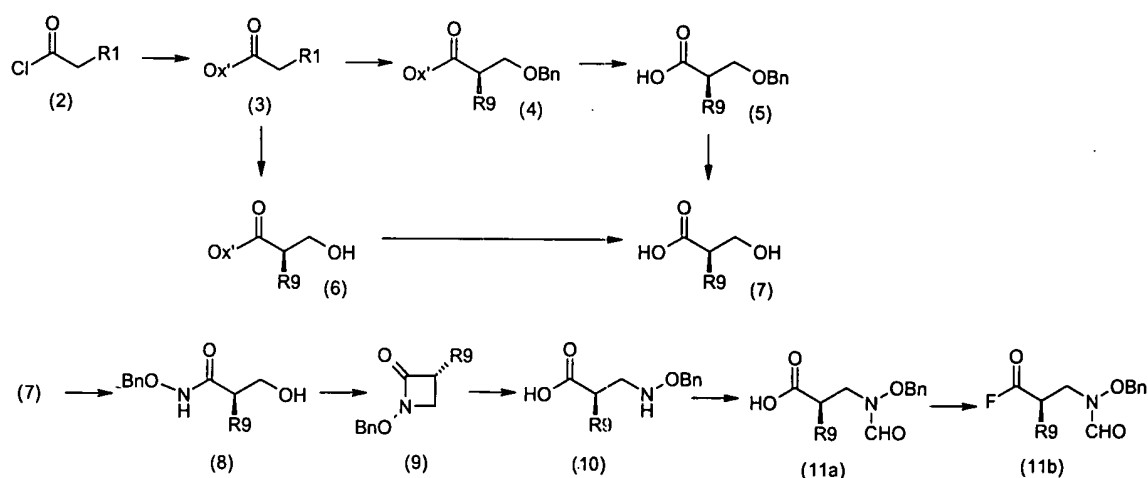
根據各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽類係使用習用有機合成所製備。

適合的合成路徑係描述於下文通用的反應流程中。熟習技術者應了解，若文中所述的取代基與文中所述的

合成方法並不相容，則取代基可用對反應條件穩定的適合保護基團保護。保護基可在反應順序中需要或適合的點移除，以得到所欲的中間物或目標化合物。

適合的保護基團和使用此等保護基團之保護和去保護不同取代基之方法已為熟習本項技術者所熟知；其實例可參見 T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999)。在某些情況下，可特別選擇在所用的反應條件下具有反應性的取代基。在這些情況下，反應條件將所選的取代基轉變為另外的取代基，該取代基可用做中間化合物或目標化合物中所欲之取代基。

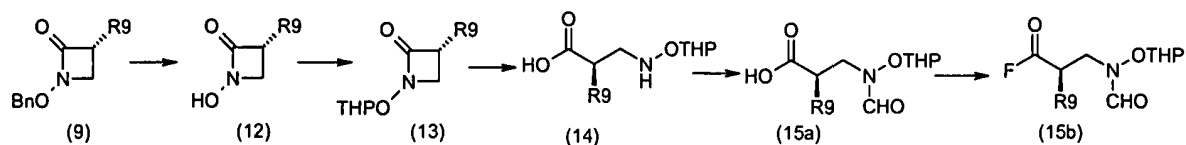
流程 1



如流程 1 所示，(11)可藉由將適合的氯酸(2)與對掌性試劑，例如(S)-(-)-4-苯甲基-2-噁唑啉酮(埃文斯(Evans'))對掌噁唑啉酮，在鹼例如正丁基鋰之存在下反應，得到對掌中間物(3)。將化合物(3)以鹼例如二異丙基乙基胺，在

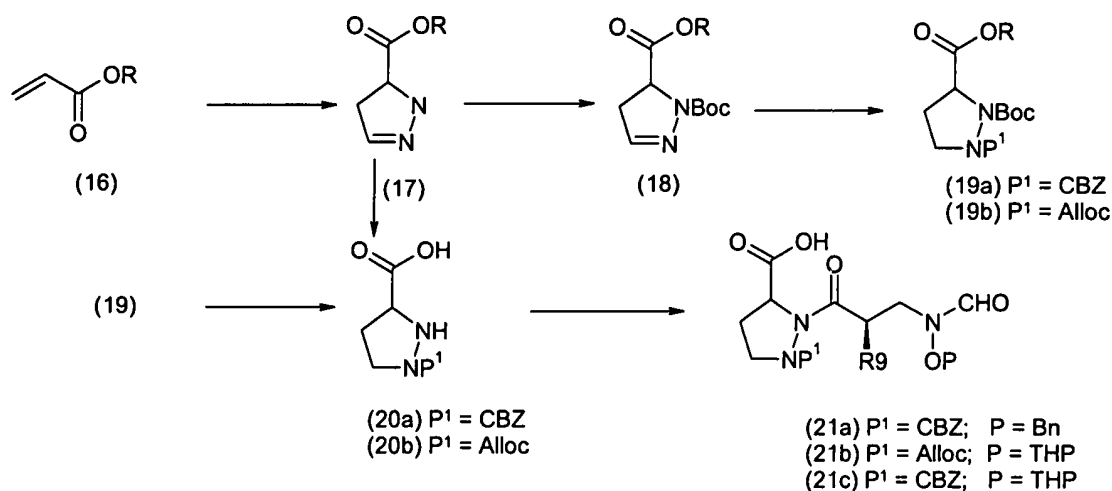
螯合劑例如四氯化鈦的存在下，於溶劑例如四氫呋喃中處理，接著加入親電子劑例如苯甲氧基甲基氯，得到化合物(4)。將化合物(4)轉變為對應的羧酸(7)可藉由包括使用 H_2O_2 和氫氧化鋰將對掌呋啉酮氧化性裂解成各別的中間物(5)，接著氫解，得到中間物(7)來進行。化合物(3)亦可以二步驟製程轉變為中間物(7)。就此轉化，可以鹼例如二異丙基乙基胺，在螯合劑例如四氯化鈦的存在下處理(3)，接著加入三呋烷(trioxane)或適合的替代甲醛同等物，得到化合物(6)，然後將其使用例如 H_2O_2 和氫氧化鋰進行對掌性呋啉酮之氧化裂解，轉變為個別的酸(7)。將酸(7)與苯甲氧基胺在偶合劑例如 EDC 和 DMAP 的存在下偶合，產生醯胺(8)。其可使用 Mitsunobu 條件環化成四氫吡啶-2-酮(9)。使用例如氫氧化鋰，在適當的溶劑中將四氫吡啶-2-酮(9)水解，得到對應酸(10)。化合物(10)轉變為產物(11a)可使用適當的甲醯化劑例如甲酸/乙酸酐或甲酸甲酯，在純試劑或在適當的溶劑例如二氯甲烷中來進行。此類型之化學描述特定實例亦可參見 WO 2009/061879。將化合物(11a)以三聚氟氰，在鹼例如 DIEA 或吡啶之存在下，於適合的溶劑例如 DCM 中處理，可得到化合物(11b)。

流程 2



如**流程 2**所示，THP-保護的中間物(15)可藉由使用催化劑例如 10% Pd/C，在適合的溶劑例如乙醇中將四氫吡啶-2-酮(9)氫化來製備，得到(12)。將(12)以二氫哌喃在酸催化下例如對甲苯磺酸吡啶，於適合的溶劑例如二氯甲烷中處理，得到 THP-保護的四氫吡啶-2-酮(13)。使用氫氧化鋰，於適合的溶劑中將四氫吡啶-2-酮(13)水解，得到對應酸(14)。化合物(14)轉變為產物(15a)可使用適當的甲醯化劑例如甲酸/乙酸酐或甲酸甲酯，在純試劑或在適當的溶劑例如二氯甲烷中來進行。化合物(14)轉變為產物(15a)亦可使用 5-甲基-2-硫基-[1,3,4]噻二唑-3-甲醛 (Yazawa, Hisatoyo; Goto, Shunsuke; Tetrahedron Lett. 26; 31; 1985; 3703-3706)作為甲醯化劑，於適當的溶劑例如丙酮中來進行。中間物(15a)亦可根據文獻製程[Bracken, Bushell, Dean, Francavilla, Jain, Lee, Seepersaud, Shu, Sundram, Yuan; PCT 國際申請案(2006), WO 2006127576 A2]來製備。此類型之化學描述特定實例亦可參見 WO 2009/061879。將化合物(15a)以三聚氟氰(2,4,6-三氟-1,3,5-三嘍)在鹼例如 DIEA 或吡啶之存在下，於適當的溶劑例如 DCM 中處理，可得到化合物(15b)。

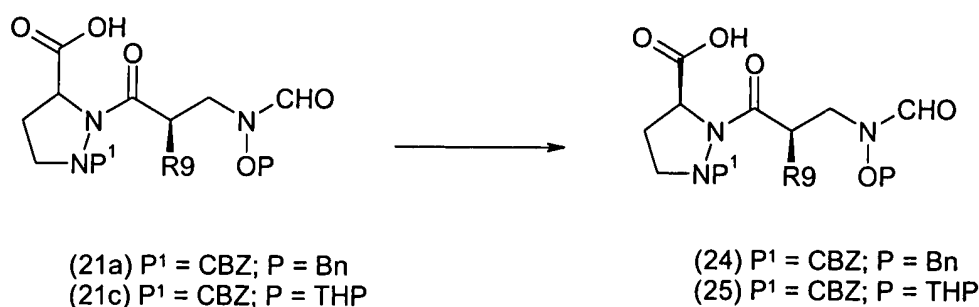
流程 3



如流程 3 所示，以 TMS-重氮甲烷於適合的溶劑例如甲苯、THF 或己烷中處理(16)，可得到(17)。將(17)以 Boc 酸酐和鹼例如 TEA，於適合的溶劑例如 DCM 或 THF 中處理，可得到中間物(18)。將(18)以適當的還原劑例如 NaCNBH_3 ，於酸性溶劑例如 AcOH 中處理，接著使用適當的保護試劑例如氯甲酸苯甲基酯或氯甲酸烯丙酯保護氮，以適合的鹼例如 K_2CO_3 ，於適合的溶劑例如 MeCN、THF 或 DCM 中，可得到中間物(19a 及/或 19b)。藉由將(19a 及/或 19b)以 TFA 和水於適合的溶劑例如 DCM 中處理，可得到中間物(20a 及/或 20b)。另外，可直接從(17)藉由以 NaCNBH_3 於酸性溶劑中處理，接著如上述進行氮保護可得到(20a 及/或 20b)。最後，藉由將(11b)以(20a)和適當的鹼例如 DIPEA，於適合的溶劑例如 DMF 或 DCM 中處理，可得到中間物(21a)。同樣的，藉由將(15b)以(20b)和適當的鹼例如 DIPEA，於適合的溶劑例如 DMF 或 DCM 中處理，可得到中間物(21b)。同樣地，藉由將(20a)以(15b)和適當的鹼例如 DIPEA，於適合的溶劑例如 DMF 或 DCM

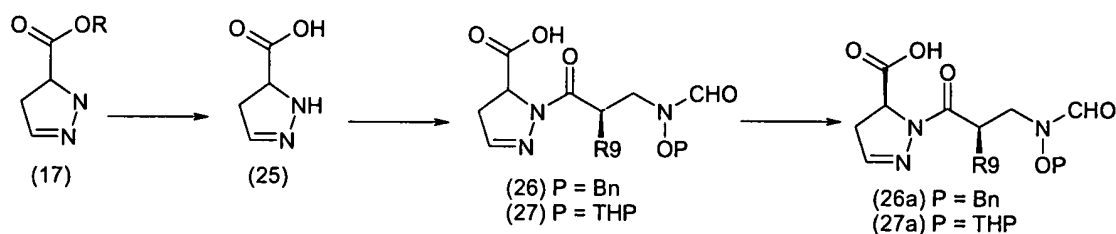
中處理，可得到中間物(21c)。

流程 4



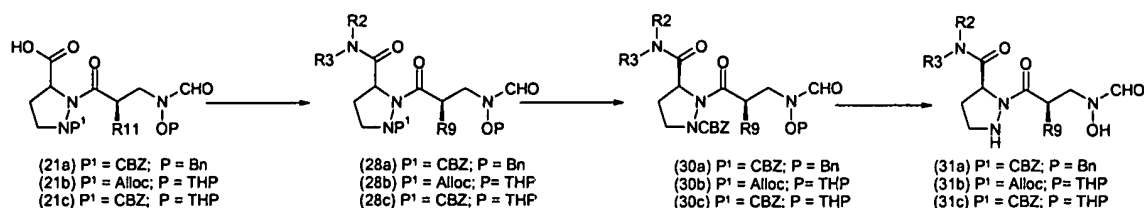
如流程 4 中所述，將適當的非對映異構物(21a)及/或(21c)以矽膠管柱層析使用適當的溶劑例如乙酸乙酯和己烷，及/或以適合的溶劑例如 MeCN 再結晶，或藉由逆相 HPLC 使用適當的溶劑例如 MeCN 和水加以分離，可得到(24)及/或(25)。

流程 5



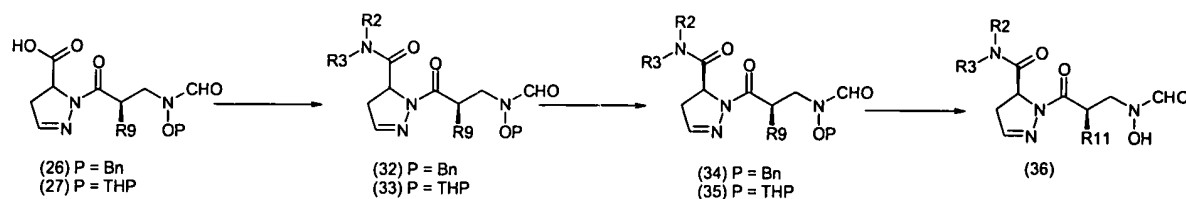
如流程 5 所示，藉由將(11b)或(15b)以(25)和適當的鹼例如 DIPEA，於適合的溶劑例如 DMF 或 DCM 中處理，可得到中間物(26)及/或(27)。另外，將適當的非對映異構物(26)及/或(27)以矽膠管柱層析使用適當的溶劑例如乙酸乙酯和己烷，及/或以適合的溶劑例如 MeCN 再結晶，或藉由逆相 HPLC 使用適當的溶劑例如 MeCN 和水加以分離，可得到(26a)及/或(27a)。

流程 6



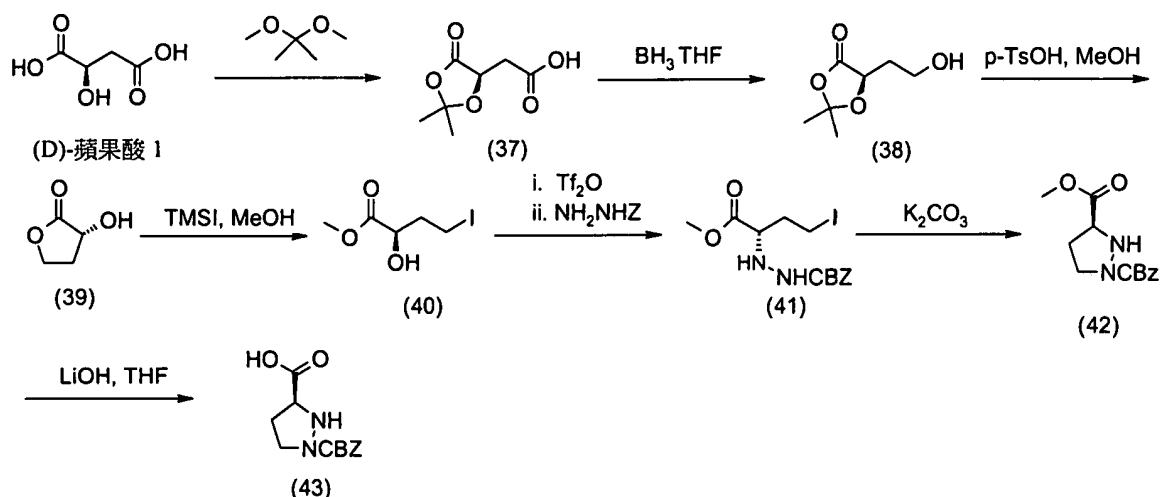
如流程 6 所示，中間物(21a-c)可以適當經取代胺以偶合劑例如 EDC 或 PyBOP 與胺例如 DIPEA，於適合的溶劑例如 DMF 中處理，得到(28a-c)。另外，藉由將中間物(21a-c)以偶合劑例如 DMTMM 與適當經取代胺在鹼的存在下，於適合的溶劑中處理，或藉由將中間物(21a-c)以甲磺醯氯和適合的鹼例如 1-甲基咪唑與適合的胺在溶劑例如 DCM 或 DMF 中處理，可得到化合物(28a-c)。另外，藉由將中間物(21a-c)以 2,4,6-三氯苯甲醯氯和適合的鹼於適合的溶劑例如 THF 或甲苯中處理，接著加入適當經取代胺，可得到中間物(28a-c)。以逆相 HPLC 或對掌超臨界流層析可得到適當的非對映異構物(30a-c)。在 P 為 Bn 之情況下藉由以催化劑例如 10% Pd/C ，在適合的溶劑例如乙醇中處理，或在 P 為 THP 之情況下藉由以 80% 乙酸-水於室溫或 40°C 下處理，可得到化合物(31a 和 31c)。藉由以催化劑例如 $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ ，在適合的鹼例如嗎啉之存在下，於適合的溶劑例如 DCM 中處理，接著使用乙酸和水之混合物進行 THP 去保護，可得到化合物(31b)。

流程 7



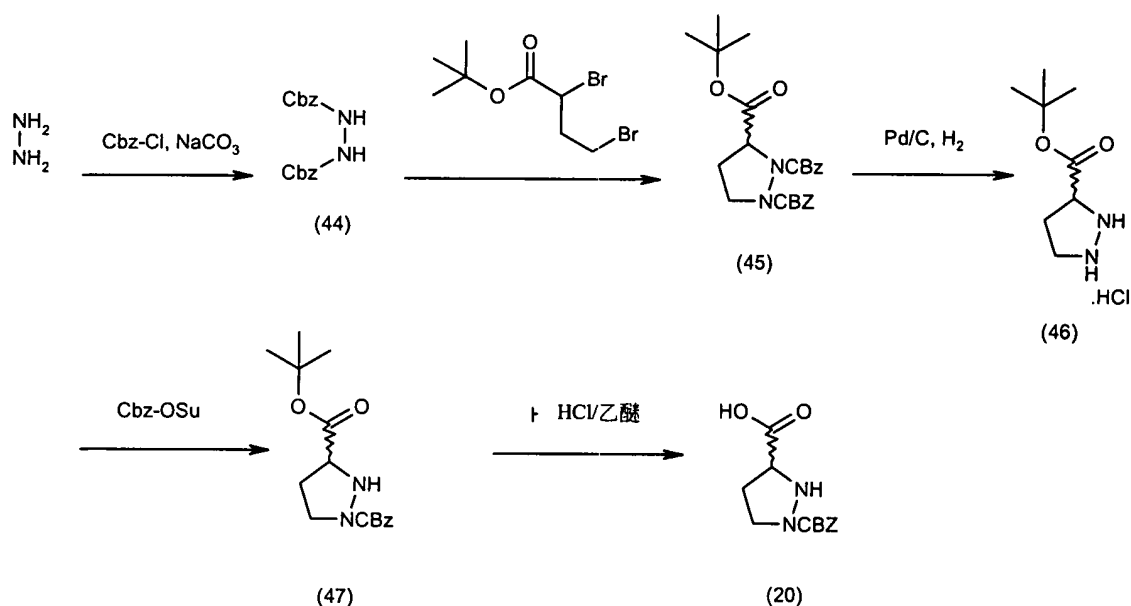
如**流程 7**所示，中間物(26)及/或(27)可以適當經取代胺以偶合劑例如 EDC 或 PyBOP 與胺例如 DIPEA，於適合的溶劑例如 DMF 中處理，得到(32)及/或(33)。另外，藉由將中間物(26)及/或(27)以偶合劑例如 DMTMM 與適當經取代胺，在鹼的存在下，於適合的溶劑中處理，或藉由將中間物(26)及/或(27)以甲磺醯氯和適合的鹼例如 1-甲基咪唑與適合的胺，在溶劑例如 DCM 或 DMF 中處理，可得到化合物(32)及/或(33)。此外，藉由將中間物(26)及/或(27)以 2,4,6-三氯苯甲烯氯和適當的鹼於適合的溶劑例如 THF 或甲苯中處理，接著加入適當經取代胺，可得到中間物(32)及/或(33)。以逆相 HPLC 或對掌超臨界流層析可得到適當的非對映異構物(34)及/或(35)。在 P 為 Bn 之情況下藉由以催化劑例如 10% Pd/C，在適合的溶劑例如乙醇中處理，或在 P 為 THP 之情況下藉由以 80% 乙酸-水於室溫或 40°C 下處理，可得到化合物(36)。

流程 8



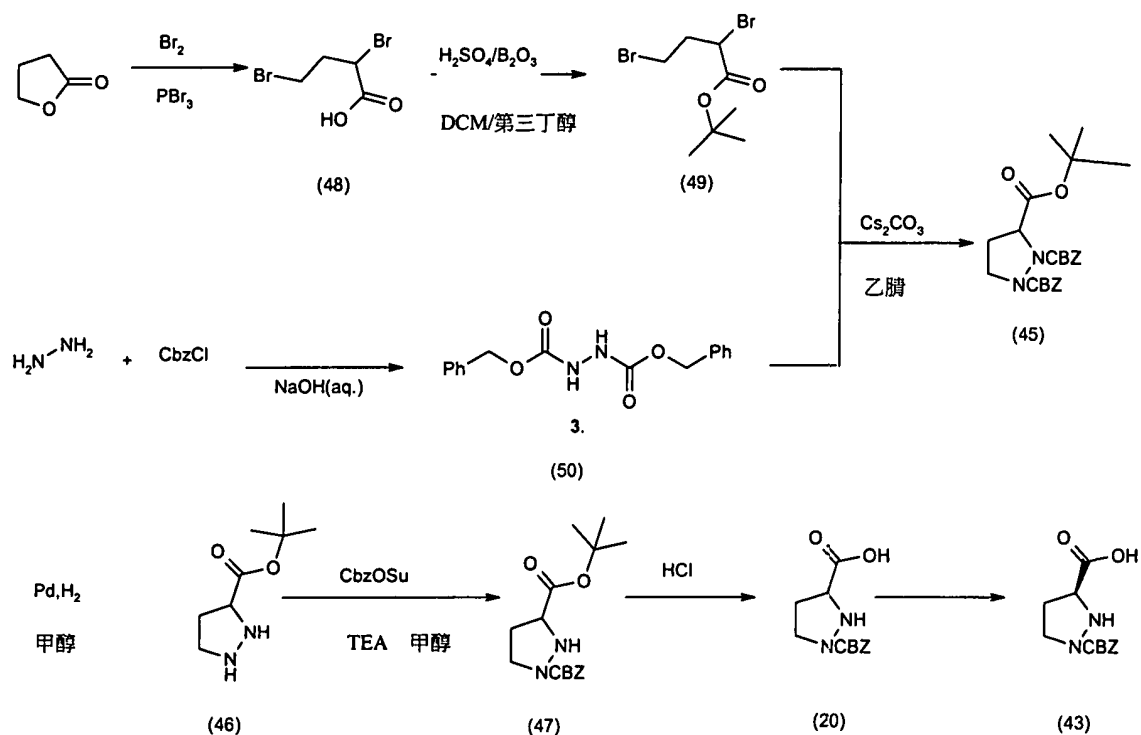
(3S)-1-[[[(苯甲基)氧基]羰基]-3-吡啶啉羧酸(43)可如**流程 8**中所述來製備。鏡像異構上純的內酯(39)可由(D)-蘋果酸(1)以三步驟製程根據文獻(Denmark, S. E. and Yang, S.-M. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 12432-12440)來製備。以三甲基碘矽烷(TMSI)在甲醇的存在下打開內酯(39)可得到醇(40)。醇(40)可轉變為三氟甲磺酸鹽及然後與 Cbz-NHNH₂ 反應，得到化合物(41)，可將其在 K₂CO₃ 存在下快速環化，得到甲酯(42)。最後將酯(42)以氫氧化鋰水解，可得到酸(43)。

流程 9



根據流程9，1-[[[(苯甲基)氧基]羰基]-3-吡啶啉羧酸(20)可藉由將肼以保護基團例如CBZ-Cl於鹼性條件下處理，得到中間物(44)，然後藉由將(44)以烷化劑例如1,1-二甲基乙基-2,4-二溴丁酸酯於鹼性條件下，以升高的溫度於溶劑例如乙腈中處理，可將其環化成(45)，加以製備。然後(45)可在氫解條件下轉變為(46)，接著形成鹽。然後藉由添加鹽化劑例如CBZ-琥珀亞鹽胺，使用鹼例如TEA，於溶劑例如DCM中，(46)可轉變為(47)。最後，藉由將(47)以酸例HCl於溶劑例如DCM或乙醚中處理，可得到(20)。

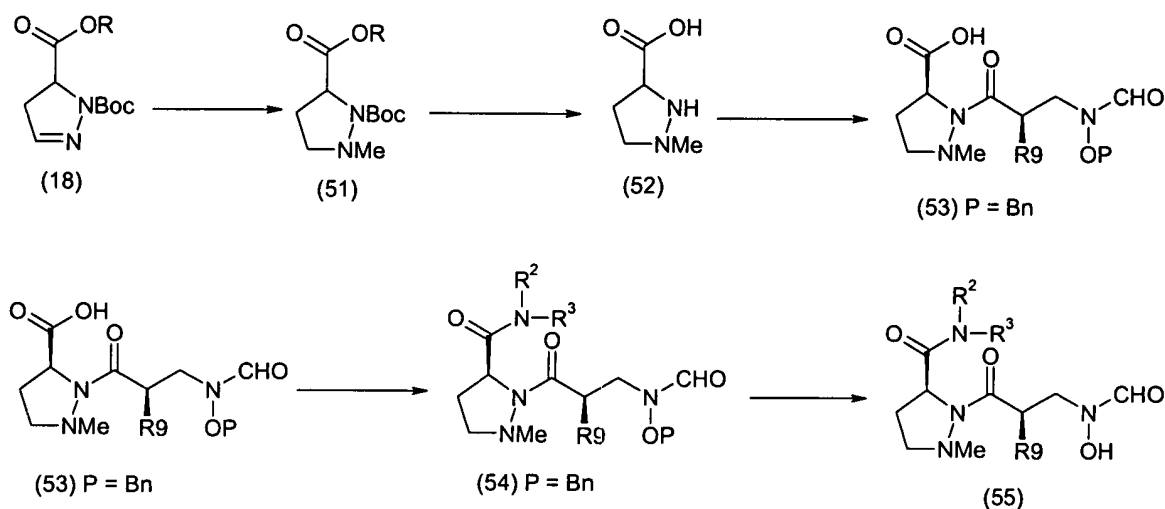
流程 10



根據流程 10，藉由添加溴和三溴磷，於升高的溫度下接著於酸性條件下，於溶劑例如 DCM 中酯化為(49)，可將二氫-2(3H)-呋喃酮轉變為(48)。(50)可使用標準條件(Protecting Groups in Organic Synthesis; Greene and Nuts; 3rd ed)，使用醯化劑例如 CBZ-Cl 於鹼性條件下來製備。藉由將(50)以(49)於鹼性條件下，在升高的溫度，於溶劑例如乙腈中處理，可得到(45)。此外，從(45)使用標準氫解條件，使用催化劑例如 Pd/C，在溶劑例如甲醇中，可得到(46)。從(46)使用標準條件，以醯化劑例如 CBZ-琥珀醯亞胺使用鹼例如 TEA，於溶劑例如甲醇中，可得到中間物(47)。藉由將(47)以酸例如 HCl 處理，可得到中間物(20)。最後，藉由將(20)以光學活性胺基醇(Tsuda, M. 等人; Jpn. Kokai Tokkyo Koho; (2002))在溶劑例如乙

睛中解析，可得到中間物(43)。

流程 11



如流程 11 所示，藉由將(18)以適當地還原劑例如 NaCNBH_3 ，在酸性溶劑例如 AcOH 中處理，接著以醛例如甲醛和適當的氫化物來源例如三乙醯氧基硼氫化鈉，於溶劑例如 DCE 或 DCM 中進行還原性烷化作用，可得到中間物(51)。藉由將(51)以 TFA 和水，於適當的溶劑例如 DCM 中處理，可得到中間物(52)。最後。將(52)以 (11b)和適當的鹼例如 DIPEA ，於適合的溶劑例如 DMF 或 DCM 中處理，接著如流程 4 中所述進行非對映異構物分離，可得到中間物(53)。(53)藉由適當經取代胺，使用流程 6 中之條件，可得到中間物(54)。最後，根據流程 6 之條件，可從(54)得到(55)。

現在僅以實例來說明本發明之特定的實施例。所得到的示例化合物之物理數據係與該等化合物所指的結構一致。

醫藥組成物

本發明係關於新穎的各別式(I)至(IV)化合物，或其醫藥上可接受鹽類和對應的醫藥組成物。

各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽類一般(但非必要)係在投予病患前調配成醫藥組成物。

因此，在另一方面，本發明係關於包含本發明各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽類，以及一或多種醫藥上可接受賦形劑之醫藥組成物。

特言之，本發明亦可關於包含如本發明各別的式(I)至(IV)所定義之化合物或其醫藥上可接受鹽類，和醫藥上可接受佐劑、載劑或賦形劑，以及視需要一或多種其他治療成份之醫藥組成物或調配物。

本發明之醫藥組成物可製備及包裝成大量形式，其中可提取一安全和有效量之本發明化合物及然後給予病患，例如以散劑或糖漿。另一種選擇，本發明之醫藥組成物可製備及包裝成單位劑型，其中各物理上離散單位係含有一安全和有效量之本發明化合物。當製備成單位劑型時，本發明之醫藥組成物典型地係含有從 25 毫克至 1.5 克的本發明化合物。

本發明之醫藥組成物典型地係含有至少一種各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽。然而，在特定的實施例中，本發明之醫藥組成物可含有一種以上的本發明化合物或其醫藥上可接受鹽。例如，在特定的方面，本發明之醫藥組成物可含有至少二種本發明之各別的式

(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽。此外，本發明之醫藥組成物可視需要進一步包含一或多種另外的醫藥活性化合物。

如文中所用，「醫藥上可接受賦形劑」係指涉及給予組成物形式或密實度之醫藥上可接受物質、組成物或媒劑。當混合時，各賦形劑必須與醫藥組成物的其他成份相容，使其在投予病患時，避開實質上會降低本發明化合物效用及使醫藥組成物不為醫藥上可接受之交互作用。此外，各賦形劑當然必須具夠高的純度，使其為醫藥上可接受的。

至少一種各別的本發明式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽及醫藥上可接受賦形劑典型地將調配成適合以所欲給藥路徑投予病患之劑型。

例如，劑型包括適合(1)口服給藥，例如(但不限於)錠劑、膠囊、片劑、口含錠、散劑、糖漿、酏劑、懸浮液、溶液、乳液、袋劑、藥包及其類似物；(2)非經腸給藥，例如(但不限於)無菌溶液、懸浮液、重建用之散劑及其類似物；(3)經皮給藥，例如(但不限於)滲皮貼布及其類似物；(4)直腸給藥，例如(但不限於)栓劑及其類似物；(5)吸入，例如乾粉、噴霧、溶液及其類似物；及(6)局部給藥，例如(但不限於)乳霜、軟膏、乳液、溶液、糊漿、糖漿、泡沫、凝膠及其類似物。

如文中所用，「醫藥上可接受賦形劑」係指涉及給予組成物形式或密實度之物質、組成物或媒劑。當混合時，

各賦形劑必須與醫藥組成物的其他成份相容，使其在投予病患時，避開實質上會降低本發明化合物之效用及使醫藥組成物不為醫藥上可接受之交互作用。此外，各賦形劑當然必須具夠高的純度，使其為醫藥上可接受的。

適合的醫藥上可接受賦形劑將依所選的特定劑型而變。此外，適合的醫藥上可接受賦形劑可依照其在組成物中的特定功能做選擇。

例如，特定的醫藥上可接受賦形劑可就其幫助產生一致的劑型之能力作選擇。特定的醫藥上可接受賦形劑可就其幫助產生安定的劑型之能力作選擇。特定的醫藥上可接受賦形劑可就其一旦投予病患後，幫助攜帶或承載化合物或本發明化合物至一器官或身體的一部分、至另一器官或身體的部分之能力作選擇。特定的醫藥上可接受賦形劑可就其增進病患依從性之能力作選擇。

再者，醫藥組成物、調配物、劑型及其類似物等等，可方便地以單位劑型存在及可以任何藥學技術中熟知的方法來製備。所有的方法包括將活性成份與構成一或多個附屬成份之載劑組合的步驟。一般而言，醫藥組成物、調配物、劑型及其類似物等係藉由將活性成份與液體載劑或細粉狀固體載劑或二者均勻和緊密組合，然後(若需要)將產品塑形成所欲的調配物所製備。

適合的醫藥上可接受賦形劑包括下列類型之賦形劑：稀釋劑、填充劑、結著劑、崩解劑、潤滑劑、助流劑、成粒劑、塗膜劑、濕潤劑、溶劑、共溶劑、懸浮劑、

乳化劑、甜味劑、風味劑、風味遮蔽劑、調色劑、防結塊劑、保濕劑、螯合劑、增塑劑、增黏劑、抗氧化劑、防腐劑、安定劑、界面活性劑、緩衝劑及其類似物。

熟習技術者應了解，特定的醫藥上可接受賦形劑可用作一種以上的功能，並且可依照存在調配物中的賦形劑之多寡及存在醫藥組成物、調配物、劑型及其類似物等等中的其他成份，用作另外的功能。

熟習技術者具有本項技術之知識及技術，使其能選擇供本發明使用之適量的合適醫藥上可接受賦形劑。

此外，有許多描述醫藥上可接受賦形劑並且可用於選擇適合的醫藥上可接受賦形劑之資源供熟習技術者使用。實例包括 Remington's Pharmaceutical Sciences (麥可出版公司)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (高爾出版有限公司)及 The Handbook of Pharmaceutical Excipients (美國醫藥學會及醫藥出版社)。

本發明之醫藥組合物係使用熟習本項技術者已知之技術和方法所製備。某些本項技術中常用的方法係描述於 Remington's Pharmaceutical Sciences(麥可出版公司)中。

本發明化合物及醫藥上可接受賦形劑典型地將調配成適合以所欲給藥路徑投予病患之劑型。

在一方面，本發明係關於固體口服劑型，例如(但不限於)錠劑或膠囊，其係包含一有效量之本發明化合物及一稀釋劑或填充劑及其類似物。

適合的稀釋劑或填充劑包括(但不限於)乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、澱粉(例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、預明膠化澱粉及其類似物)、纖維素及其衍生物(例如微晶纖維素及其類似物)、硫酸鈣、磷酸氫鈣及其類似物。口服固體劑型可進一步包括一結著劑。

適合的黏合劑包括澱粉(例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、預明膠化澱粉及其類似物)、明膠、阿拉伯膠、藻酸鈉、藻酸、黃蓍膠、關華豆膠、聚乙烯吡咯烷酮(povidone)、纖維素和其衍生物(例如微晶纖維素)及其類似物。

口服固體劑型可進一步包括一崩解劑。適合的崩解劑包括(但不限於)：交鏈聚乙烯吡咯烷酮、澱粉甘醇酸鈉、交鏈羧甲基纖維素、藻酸、羧甲基纖維素鈉及其類似物。

口服固體劑型可進一步包括一潤滑劑。適合的潤滑劑包括(但不限於)：硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石及其類似物。

在一方面，本發明係關於包含式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽類，以及至少一種醫藥上可接受賦形劑之醫藥組成物。

在一方面，本發明係關於包含式(II)化合物或其醫藥上可接受鹽類，以及至少一種醫藥上可接受賦形劑之醫藥組成物。

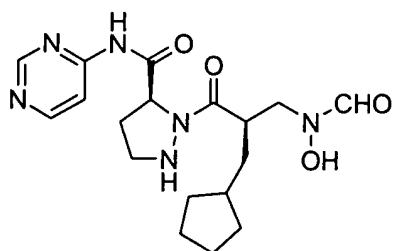
在一方面，本發明係關於包含式(III)化合物或其醫

藥上可接受鹽類，以及至少一種醫藥上可接受賦形劑之醫藥組成物。

在一方面，本發明係關於包含式(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽類，以及至少一種醫藥上可接受賦形劑之醫藥組成物。

在一方面，本發明係關於包含如申請專利範圍第 5 項之化合物或其醫藥上可接受鹽類，以及至少一種醫藥上可接受賦形劑之醫藥組成物。

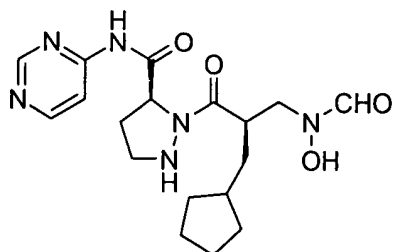
在另一方面，本發明係關於一醫藥組成物，其包括(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-4-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺之化合物：



；或

其醫藥上可接受鹽類。

在另一方面，本發明係關於一醫藥組成物，其包括(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-4-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺之化合物



。

給藥-給藥路徑

熟習本項技術者應了解，各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽之個別劑量的最適量和間隔將依所欲治療之症狀的性質和程度，給藥形式、路徑和位置，及所欲治療的特定病患來決定，且該最適條件可以習用的技術來決定。

熟習本項技術者亦應了解，治療的最適過程，亦即對於一所指的天數中每天給予的各別式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽之劑量數，可由熟習本項技術者使用習知的治療測定試驗之程序來確定。

達到治療效用所需之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽之量，當然將隨特定的化合物、給藥路徑、接受治療之對象及所治療的特定病症或疾病而變。

如文中所用，術語「有效量」係指藥物或醫藥劑之量將引起例如研究人員或臨床醫師所尋求的組織、系統、動物或人類之生物或醫療反應。再者，術語「治療上有效量」係指相較於未接受此量之對應對象，在疾病或病症的進程上產生增進疾病、病症或副作用之治療、痊癒、預防或改善之任何量。此術語之範圍亦包括促進正常生理功能之有效量。

當可能時，就用於治療上，各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽之治療上有效量，可以原化合物給藥，其可能以醫藥組成物來呈現活性成份。因此本發明化合物進一步係提供包括治療上有效量之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，與一或多種醫藥上

可接受載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組成物。各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽係如文中所述。

載劑、稀釋劑或賦形劑在與調配物其他成份相容的觀念下必須為可接受的且對其接受者無害。依照本發明另一方面，亦提供製備醫藥調備物之方法，其包括將各別的式(I)至(IV)化合物或其鹽類與一或多種或醫藥上可接受載劑、稀釋劑或賦形劑混合。

醫藥調配物、組成物、劑型及其類似物可以每單位劑量含預定量活性成份之單位劑型存在。此一單位的各別式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽典型地係依照所欲治療的症狀、給藥路徑及病患的年齡、體重和狀況而定，或醫藥調配物可以每單位劑量含預定量活性成份之單位劑型存在。較佳的單位劑型調配物為該等含有如上文所述之每日劑量或亞劑量或其適當分量的活性成份。再者，此醫藥調配物、組成物、調配物、劑型及其類似物等可以任何藥學技術中熟知的方法來製備。

醫藥調配物、組成物、調配物、劑型及其類似物等可適於以任何適當的路徑給藥，例如以口服(包括但不限於：頰內、舌下及其類似處)、直腸、鼻內、局部(包括但不限於：頰內、舌下、經皮及其類似處)、陰道或非經腸(包括但不限於：皮下、肌肉內、靜脈內、皮膚內等)路徑。此等醫藥組成物、調配物、劑型及其類似物可以任何藥學技術中熟知的方法來製備，例如將活性成份與載劑或賦形劑組合。

適用於口服給藥之醫藥調配物、組成物、調配物、劑型及其類似物，可以離散的單位例如(但不限於)：膠囊或錠劑；散劑或顆粒；溶於水性或非水性液體之溶液或懸浮液；可食用泡沫或泡泡；或水包油液體乳化液或油包水液體乳化液。

例如，用於口服給藥之錠劑或膠囊形式，活性藥物組份可與口服、無毒的醫藥上可接受惰性載劑例如(但不限於)：乙醇、甘油、水及其類似物組合。散劑可藉由將化合物研磨成適當細粉狀並與同樣研磨成粉狀的醫藥載劑例如(但不限於)：可食用碳水化合物，例如(但不限於)，如澱粉或甘露糖及其類似物混合來製備。調味劑、防腐劑、分散劑、調色劑及其類似物亦可存在於本發明中。

膠囊係藉由製備如上述之散劑混合物，並填入成形的明膠鞘套中所製。助流劑和潤滑劑例如(但不限於)：膠體矽氧、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或固體聚乙二醇及其類似物，可在填充作業前加到散劑混合物中。可加入崩解劑或增溶劑例如(但不限於)：瓊脂、碳酸鈣、碳酸鈉及其類似物以增進膠囊攝入時醫藥品之可利用性。

再者，當所欲或需要時，適合的結著劑、潤滑劑、崩解劑和調色劑亦可併入混合物中。適合的結著劑可包括(但不限於)澱粉、明膠、天然糖類例如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味劑、天然和合成膠例如阿拉伯膠、黃蓍膠或藻酸鈉、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及其類似物。

用於這些劑型的潤滑劑可包括(但不限於)：油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及其類似物。崩解劑可包括(但不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、澎潤土、三仙膠及其類似物。錠劑例如係藉由製備散劑混合物，造粒或成塊，加入潤滑劑和崩解劑並壓成錠劑等所調配。散劑混合物係藉由將適當研磨成粉的化合物與如上述之稀釋劑或基底，視需要與結著劑例如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠或聚乙烯吡咯酮、溶液阻燃劑例如石蠟、再吸收加速劑例如四級鹽及/或吸收劑例如(但不限於)：澎潤土、高嶺土、磷酸二鈣及其類似物混合所製備。散劑混合物可藉由以結著劑例如(但不限於)：糖漿、澱粉糊、阿卡迪亞膠水或纖維素或聚合物及其類似物之溶液濕化，強制通過篩網來造粒。造粒的另一種選擇，散劑混合物可經由錠劑機器加工及將不完全成型的黏塊破碎成顆粒。顆粒可藉由加入(但不限於)：硬脂酸、硬脂酸鹽、滑石、礦物油及其類似物加以潤滑以防止黏在錠劑形成模上。經潤滑的混合物然後可壓製成錠劑。本發明化合物亦可與自由流動的惰性載劑混合並直接壓製成錠劑，無須經過造粒或成塊步驟。亦可提供由蟲膠之密封膜、糖衣或聚合物質和拋光的蠟膜所組成的澄清或不透明的保護膜衣。染劑物質可加入這些膜衣中以區別不同的單位劑量。

口服液體例如溶液、糖漿和酏劑可製備成單位劑型，使一特定量含有一預定量的化合物。糖漿可藉由將

化合物溶解於適當調味過的水性溶液中來製備，而酞劑係經由使用無毒的酒精性媒劑所製備。懸浮液可藉由將化合物分散在一無毒的媒劑中來調配。亦可加入增溶劑和乳化劑例如(但不限於)：乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇醚、防腐劑、風味添加劑例如(但不限於)：薄荷油、天然甜味劑、糖精、其他人工甜味劑及其類似物。

若適當，用於口服給藥之劑量單位醫藥調配物、組成物、調配物、劑型及其類似物可微膠囊化。調配物亦可製備成延長或持續釋放，例如以聚合物、蠟或及其類似物塗覆或嵌入特定物質。

本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽亦可以微脂體遞送系統之形式來給藥，例如(但不限於)：小單層脂質體、大單層脂質體、多層脂質體及其類似物。微脂體可由各種磷脂質例如(但不限於)：膽固醇、硬脂胺、磷脂醯膽鹼及其類似物所形成。

各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽亦可藉由使用單株抗體作為個別的載體將其與化合物分子結合來遞送。

各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽亦可與可溶性的聚合物作為標靶藥物載體結合。此等聚合物包括(但不限於)聚乙烯吡咯酮、哌喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯醯胺-酚、聚羥基乙基天門冬醯胺酚、經棕櫚醯基殘基取代之聚氧化乙烯聚離胺酸取代及其類似物。再者，各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽可與

一種可用於達到藥物控制釋放、生物可降解的聚合物結合，例如(但不限於)聚乳酸、聚 ϵ -己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氫基丙烯酸酯和交鏈或兩性的水凝膠之嵌段共聚物及其類似物。

適合經皮給藥之醫藥調配物、組成物、調配物、劑型及其類似物可以離散的貼布存在，希望保持與接受者的表皮緊密接觸一段長時間。例如，活性成分可如一般 *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986) 中所述，由貼布以離子滲透來遞送。

適合局部給藥的醫藥調配物、組成物、調配物、劑型及其類似物可調配成例如(但不限於)軟膏、乳霜、懸浮液、乳液、溶液、糊漿、凝膠、噴霧、氣霧、油及其類似物。

對於眼睛或其他外部組織例如嘴部和皮膚之治療，本發明之醫藥調配物、組成物、調配物、劑型及其類似物較佳地係以局部軟膏或乳霜塗敷。當調配成軟膏時，活性成份可以石蠟或水溶性的軟膏基底來施用。另外，活性成份可以水包油乳霜基底或油包水基底調配於乳霜中。

適合局部投予眼部之醫藥調配物、組成物、調配物、劑型及其類似物包括眼滴劑，其中該活性成份係溶於或懸浮於適合的載劑，特別是水性溶劑中。

適合局部投嘴部之醫藥調配物、組成物、調配物、劑型及其類似物包括(但不限於)：口含錠、錠片、漱口

水及其類似物。

適合直腸給藥之醫藥調配物、組成物、調配物、劑型及其類似物可以(但不限於)：栓劑或灌腸劑及其類似物存在。

適合鼻內給藥之醫藥調配物、組成物、調配物、劑型及其類似物(其中載劑為固體)，可包括(但不限於)：具有粒徑範圍 20 至 500 微米之粗散劑，其係以鼻子吸取的方式給藥，亦即從裝有散劑之容器貼近鼻子，經由鼻通道快速吸入。用於以鼻噴霧或鼻滴劑給藥之適合的醫藥調配物、組成物、調配物、劑型及其類似物(其中載劑為液體)，包括(但不限於)活性成份之水性或油性溶劑。

適合以吸入給藥之醫藥調配物、組成物、調配物、劑型及其類似物包括(但不限於)細粒粉塵或氣霧，其可藉由各種計量壓力式劑量噴霧、霧化器或吸入器及其類似物來產生。

適合陰道給藥之醫藥調配物、組成物、調配物、劑型及其類似物可以(但不限於)子宮托、棉條、乳霜、凝膠、糊漿、泡沫、噴霧調配物及其類似物存在。

適合非經腸給藥之醫藥調配物、組成物、調配物、劑型及其類似物包括(但不限於)水性和非水性無菌注射溶液，其可包括(但不限於)含抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、給予調配物與預定的接受者之血液等張之溶質及其類似物；及包括(但不限於)懸浮劑、增稠劑及其類似物之水性和非水性無菌懸浮液。

醫藥調配物、組成物、調配物、劑型及其類似物可以(但不限於)單位劑量或多劑量容器，例如密封安瓶、小瓶及其類似物存在，並可以冷凍乾燥(凍乾)狀態儲存，僅需在使用前即刻添加無菌液體載劑，例如注射用水。即席的注射溶液和懸浮液可從(但不限於)無菌散劑、顆粒、錠劑及其類似物來製備。

應了解，除了上述特別提出的成份外，醫藥調配物、組成物、調配物、劑型可具有(但不限於)本項技術中有關所指之醫藥調配物、組成物、調配物、劑型及其類似物種類中其他習用的試劑，例如該等適合口服給藥者可包括(但不限於)調味劑。

本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽之治療上有效量將依照許多因素而定，其包括，例如人類或其他動物之年齡、重量，需要治療之確切症狀和其嚴重度、調備物的性質及給藥路徑，且最後將由參與醫師或獸醫師來決定。

然而，用於治療細菌感染之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽之有效量一般係在每天 0.1 至 100 毫克/公斤接受者(哺乳動物)體重之範圍內，及更通常係在每天 1 至 10 毫克/公斤體重之範圍內。因此，就 70 公斤的成年哺乳動物，每天實際的量通常應為從 70 至 700 毫克，且此量可以每日單一劑量，或更通常以每日多數個(例如二、三、四、五或六個)亞劑量，使其每日總劑量為相等的來給予。

鹽類之有效量可以各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽本身之比例來決定。類似的劑量預期應適用於治療其他上述所指之症狀。

使用方法

本發明亦關於治療細菌感染之方法，其包括將一有效量之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，或對應的醫藥組成物投予有此需要之人類。

本發明化合物為微生物脛肽去甲醯基酶之抑制劑，因此能或用於防止細菌生長。本發明化合物可用於治療及/或預防其中根本病理(至少部分)係歸因各種原核微生物之感染性疾病。

實例包括(但不限於)來自鏈球菌(*Streptococcus*)、葡萄球菌(*Staphylococcus*)、莫拉氏菌(*Moraxella*)、嗜血桿菌(*Haemophilus*)、奈瑟菌(*Neisseria*)、黴漿菌(*Mycoplasma*)、退伍軍人桿菌(*Legionella*)、披衣菌(*Chlamydia*)、擬桿菌(*Bacteroides*)、細梭菌(*Fusobacterium*)和消化鏈球菌(*Peptostreptococcus*)屬之革蘭氏陽性和革蘭氏陰性好氧和厭氧菌。更特言之，實例包括(但不限於)來自鏈球菌屬，例如肺炎鏈球菌(*S. pneumoniae*)和化膿性鏈球菌(*S. pyogenes*)，葡萄球菌例如金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)、表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)和腐生葡萄球菌(*S. saprophyticus*)，莫拉氏菌例如卡他莫拉氏菌(*M. catarrhalis*)，嗜血桿菌例如流感嗜血桿菌(*H. influenzae*)，奈瑟菌，黴漿菌例如肺炎黴漿菌

(*M. pneumoniae*)，退伍軍人桿菌例如嗜肺性退伍軍人桿菌 (*L. pneumophila*)，披衣菌例如肺炎披衣菌 (*C. pneumoniae*)，擬桿菌，芽孢梭菌 (*Clostridium*)，細梭菌，丙酸桿菌 (*Propionibacterium*) 及消化鏈球菌之革蘭氏陽性和革蘭氏陰性好氧和厭氧菌。

適合地，本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，係關於使用或治療由鏈球菌，更適合地肺炎鏈球菌和化膿性鏈球菌造成之細菌感染。

適合地，本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，係關於使用或治療由葡萄球菌，更適合地金黃色葡萄球菌、表皮葡萄球菌或腐生葡萄球菌所造成之細菌感染。

適合地，本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，係關於使用或治療由莫拉氏菌，更適合地卡拉莫拉氏菌所造成之細菌感染。

適合地，本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，係關於使用或治療由嗜血桿菌，更適合地流感嗜血桿菌所造成之細菌感染。

適合地，本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，係關於使用或治療由奈瑟菌所造成之細菌感染。

適合地，本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，係關於使用或治療由黴漿菌，更適合地肺炎黴漿菌所造成之細菌感染。

適合地，本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，係關於使用或治療由退伍軍人桿菌，更適合地嗜肺性退伍軍人桿菌所造成之細菌感染。

適合地，本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，係關於使用或治療由披衣菌，更適合地肺炎披衣菌所造成之細菌感染。

適合地，本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，係關於使用或治療由擬桿菌所造成之細菌感染。

適合地，本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，係關於使用或治療由芽孢梭菌所造成之細菌感染。

適合地，本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，係關於使用或治療由細梭菌所造成之細菌感染。

適合地，本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，係關於使用或治療由丙酸桿菌所造成之細菌感染。

適合地，本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，係關於使用或治療由消化鏈球菌所造成之細菌感染。

本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽亦關於使用或治療由對 β -內醯胺、喹諾酮(quinolone)、具環類(macrolides)、酮內酯(ketolides)、

醣肽(glycopeptide)及喹唑啉類的抗生素具抗性之細菌所造成的細菌感染。此等抗藥性的細菌感染包括(但不限於)具青黴素、大環內酯或或左氧氟沙星(levofloxacin)抗藥性之肺炎鏈球菌；具甲氧西林(methicillin)或大環內酯抗藥性，及萬古黴素敏感性減低之金黃色葡萄球菌(vancomycin intermediate *S. aureus*)。具甲氧西林抗藥性之表皮葡萄球菌；及具喹唑啉酮抗藥性之金黃色葡萄球菌。

本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽係關於用於治療、預防及/或降低細菌感染嚴重度。此等感染耳朵感染、鼻竇炎、上呼吸道和下呼吸道感染、生殖器感染、皮膚和軟組織感染、細菌性心內膜炎和抗菌預防。

本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽亦可關於用於預防哺乳動物，特別是人類之細菌感染，例如因醫療或牙醫療程所造成的細菌感染。

適合地，本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，係關於用於治療耳朵感染。

適合地，本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，係關於用於治療鼻竇炎。

適合地，本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，係關於用於治療上呼吸道和下呼吸道感染。

適合地，本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，係關於用於治療生殖器感染。

適合地，本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，係關於用於治療皮膚和軟組織感染。

適合地，本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽，係關於用於治療細菌性心內膜炎。

本發明之治療方法，特別是用於治療感染性疾病(包括細菌感染)之方法係包括將一有效量之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽投予有此需要之人類或病患。

本發明之治療方法係包括將一安全和有效量之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽投予有此需要之人類或病患。

在一實施例中，本發明係關於治療細菌感染之方法，其包括將一有效量之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽投予有此需要之人類或病患。

在另一實施例中，本發明係關於治療細菌感染之方法，其包括將一有效量之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽類投予有此需要之人類或病患。

在另一實施例中，本發明係關於治療細菌感染之方法，其包括將一有效量之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽類投予有此需要之人類或病患。

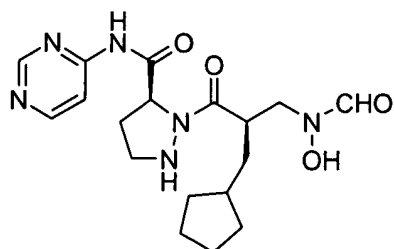
在另一實施例中，本發明係關於治療細菌感染之方法，其包括將一有效量之各別的式(I)至(IV)化合物或其

醫藥上可接受鹽類投予有此需要之人類或病患。

在另一實施例中，本發明係關於治療細菌感染之方法，其包括將一有效量之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽類投予有此需要之人類或病患。

在另一實施例中，本發明係關於治療細菌感染之方法，其包括將一有效量之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽類投予有此需要之人類或病患。

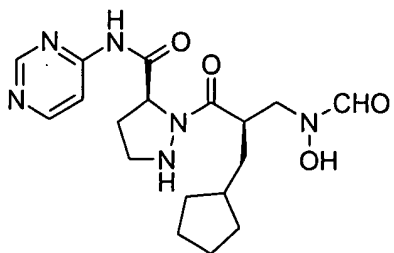
在另一實施例中，本發明係關於治療細菌感染之方法，其包括投予一有效量之(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-4-嘧啶基-3-吡啶甲醯胺化合物



；或

其醫藥上可接受鹽。

在另一實施例中，本發明係關於治療細菌感染之方法，其包括投予一有效量之化合物，其為(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-4-嘧啶基-3-吡啶甲醯胺



對於文中所述之本發明各方法之實施例，該細菌感染係由(但不限於)鏈球菌(*Streptococcus*)、葡萄球菌(*Staphylococcus*)、莫拉氏菌(*Moraxella*)、嗜血桿菌(*Haemophilus*)、奈瑟菌(*Neisseria*)、黴漿菌(*Mycoplasma*)、退伍軍人桿菌(*Legionella*)、披衣菌(*Chlamydia*)、擬桿菌(*Bacteroides*)、芽孢梭菌(*Clostridium*)、細梭菌(*Fusobacterium*)、丙酸桿菌(*Propionibacterium*)或消化鏈球菌(*Peptostreptococcus*)所造成。更特言之，實例包括(但不限於)來自鏈球菌屬，例如肺炎鏈球菌(*S. pneumoniae*)和化膿性鏈球菌(*S. pyogenes*)，葡萄球菌例如金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)、表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)和腐生葡萄球菌(*S. saprophyticus*)，莫拉氏菌例如卡他莫拉氏菌(*M. catarrhalis*)，嗜血桿菌例如流感嗜血桿菌(*H. influenzae*)，奈瑟菌，黴漿菌例如肺炎黴漿菌(*M. pneumoniae*)，退伍軍人桿菌例如嗜肺性退伍軍人桿菌(*L. pneumophila*)，披衣菌例如肺炎披衣菌(*C. pneumoniae*)，擬桿菌，芽孢梭菌(*Clostridium*)，細梭菌，丙酸桿菌(*Propionibacterium*)及消化鏈球菌之革蘭氏陽性和革蘭氏陰性好氧和厭氧菌。

如文中所用，「感染性疾病」係指任何特徵為存有微生物感染，例如細菌感染之疾病。

如文中所用，有關症狀「治療」係指：(1)改善或預防該症狀或一或多項該症狀之生物表現，(2)干擾一或多

個導致或形成此症狀之生物聯集上的點，或(b)一或多個該症狀之生物表現，(3)減緩一或多個與此症狀有關的癥候或效應，或(4)減緩該症狀之進程或一或多個該症狀之生物表現。

如上所示，症狀之「治療」包括症狀之預防。熟習本項劑述者應了解，「預防」並非絕對的術語。在醫療上，「預防」係理解為預防性投予一種藥物以實質上消除一症狀或其生物表現之可能性和嚴重性，或延緩此症狀或其生物表現之發生。

如文中所用，有關本發明化合物或其他醫藥活性劑之「安全和有效量」係指在良好的醫學判斷範圍內，化合物之量足以治療病患之症狀，但卻夠低得以避免嚴重的副作用(以合理的利益/風險比例)。化合物之安全和有效量將隨所選的特定化合物(例如考量化合物之效價、效力和半衰期)；所選的給藥路徑；所欲治療的症狀；所欲治療症狀的嚴重性；所欲治療病患的年齡、體型、體重和身體狀況；所欲治療病患的醫療史；治療期間；同時治療的性質；所欲的療效；及類似因素等而變，但仍可由熟習本項技術者依常規來決定。

如文中所用，對於有此需要之人類或病患，有關本發明各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽之「有效量」係指在良好的醫學判斷範圍內，化合物之量足以治療病患之症狀，但卻夠低得以避免嚴重的副作用(以合理的利益/風險比例)。化合物之有效量將隨所選的

特定化合物(例如考量化合物之效價、效力和半衰期)；所選的給藥路徑；所欲治療的症狀；所欲治療症狀的嚴重性；所欲治療病患的年齡、體型、體重和身體狀況；所欲治療病患的醫療史；治療期間；同時治療的性質；所欲的療效；及類似因素等而變，且可由熟習本項技術者依常規來決定。

如文中所用，「病患」係指人類或其他動物。

本發明化合物可以任何適合的給藥路徑來投予，包括全身性給藥和局部給藥二者。全身性給藥包括口服給藥、非經腸給藥、經皮給藥、直腸給藥及吸入給藥。非經腸給藥係指腸道、經皮或吸入以外的給藥路徑，且典型地係經由注射或輸注。非經腸給藥包括靜脈內、肌肉內及皮下注射或輸注。吸入係指經由口或經由鼻通道吸入，投藥至病患的肺中。局部給藥包括施用於皮膚以及眼內、陰道內和鼻內給藥。

本發明化合物可投予一次或根據劑量療法來給藥，其中許多劑量係在一段給予的時間內，於不同的時間間隔給藥。例如劑量可每天給予一、二、三或四次。可給予劑量直到達成所欲的治療效用或無限期地用以維持所欲的治療效用。本發明化合物之適合的給劑療法係依照化合物之藥物動力學性質，例如吸收性、分布性和半衰期而定，其可由熟習技術者來決定。

此外，本發明化合物之適合的給劑療法，包括此療法之效期，係依照所欲治療的症狀、所欲治療症狀之嚴

重度、所欲治療病患之年齡和身體狀況、所欲治療病患之醫療史、同時治療的性質、所欲的療效及類似因素，於熟習技術者之知識和專業內來給予。熟習技術者進一步應了解，適合的給劑療法，在個別的病患對給劑療法之反應或於一段時間後當個別的病患需要改變時，可能需要調整。

典型的每日劑量可依照所選的特定給藥路徑而變。口服給藥之典型的每日劑量範圍係從 50 毫克至 3 克。

此外，本發明化合物可以前藥來投予。如文中所用，本發明化合物之「前藥」為化合物之功能性衍生物，其一旦投予病患後，最終在活體內釋出本發明化合物。以前藥投予本發明化合物能使熟習本項技術者達到下列各項：(a)修飾化合物在活體內的起始作用；(b)修飾化合物在活體內的作用效期；(C)修飾化合物在活體內的轉運或分佈；(d)修飾化合物在活體內的溶解性；及(e)克服化合物所遇到的副作用或其他困難。用於製備前藥之典型的功能性衍生物包括修飾化合物在活體內化學性或酵素性裂解。此等修飾，包括製備磷酸鹽、醯胺、酯、硫酯、碳酸鹽和胺甲酸鹽，其已為熟習本項技術者所熟知。

本發明亦提供各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽類，供有此需要之人類或病患用於醫學治療，及特言之用於細菌感染。因此，在另一方面，本發明係關於各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽類於製備醫藥品供有此需要之人類或病患治療細菌感染之用

途。

如上所述，本發明之各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽為PDF抑制劑，其可用於治療細菌感染。

各別的式(I)至(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽類對有此需要之人類或病患之生物活性，可使用適合的分析來測定，例如測量PDF酵素活性之抑制作用及在活體外或感染動物模型中評估化合物抑制劑菌生長之能力。

PDF IC50 分析

分析 1：

使用甲酸去氫酶(FDH)-偶合分析[Lazennec and Meinnel (1997) Anal. Biochem. 244, 180-182]來測量PDF之酵素活性。一旦藉由PDF將甲酸從甲硫胺酸釋放出，將其以FDH氧化，藉此將一分子的NAD還原成NADH並使得在340 nm之吸收度增加。藉由將PDF加到含有所有其他反應組份之微量滴定盤中引發反應，並於25°C持續監測20分鐘。就金黃色葡萄球菌PDF(SaPDF)分析之最終反應組成物為50 mM 磷酸鉀、pH 7.6、5 單位/毫升FDH、7 mM NAD、1% DMSO、0.01% CHAPS、1 nM SaPDF及3 mM 甲醯基-Met-Ala-Ser，總體積40 μ L。於DMSO中進行抑制劑之連續稀釋。試劑和分析模式係與流感嗜血桿菌PDF相同，但是最終的甲醯基-Met-Ala-Ser為6 mM。在肺炎鏈球菌PDF分析中，反應條件為相類似，但是含有30 pM 酵素、4 mM NAD和4 mM 甲醯基-Met-Ala-Ser。不同的甲醯基-Met-Ala-Ser濃度係反應使

用不同 PDF 同功酶基質之 K_M 值。藉由與方程式： $\%抑制 = 100 / 1 + (IC_{50} / [I])^s$ 擬合，來測定 IC_{50} ，其中 s 為斜率因子， I 為抑制劑濃度而 IC_{50} 為產生 50% 抑制作用之化合物濃度。

分析 2：

使用甲酸去氫酶(FDH)/NAD⁺/黃遞酶結合螢光偵測分析來測量 PDF 酵素活性。一旦藉由 PDF 將甲酸從甲硫胺酸釋放出，將其以 FDH 氧化，藉此將一分子的 NAD 還原成 NADH。然後以黃遞酶催化使用 FDH 反應所產生的 NADH 將刃天青 (Resazurin) 轉變為試滷靈 (Resarufin)。以 525nm 之激發光和 598nm 發射光監測刃天青的螢光強度。先於含 50 nl 試驗化合物之 384 孔盤的各孔中加入 NAD、f-MAS 和刃天青聚集反應。加入溶於含 FDH 和黃遞酶之反應緩衝液的 PDF。就金黃色葡萄球菌 PDF(SaPDF)分析之最終反應組成物為 50 mM 磷酸鉀、0.025% CHAPS pH 7.6、0.25 單位/毫升 FDH、0.156 U/ml 黃遞酶；0.025mg/ml BSA；1 mM NAD、0.5% DMSO、1 mM 甲醯基-Met-Ala-Ser；5 uM 刃天青及 1 nM SaPDF，總體積 10 μ L。於 DMSO 中進行抑制劑之連續稀釋。試劑和分析模式係與流感嗜血桿菌 PDF 相同；在肺炎鏈球菌 PDF 分析中，分析組成物為相同的，但是係使用 150 pM 酵素。各反應的指標係經選擇以確認所有的數據皆收集在催化作用的之線性範圍內。 IC_{50} 藉由與方程式： $\%抑制 = 100 / 1 + (IC_{50} / [I])^s$ 擬合來測定，其中 s 為斜率

因子， I 為抑制劑濃度而 IC_{50} 為產生 50%抑制作用之化合物濃度。

結果

代表性的實例 1-2、5-8、10-12、14-21、23-26、30-32、34-44、46-48、59、61-64、66-68、74-79、92-93、96-97、100 和 127-128 係於分析 1 之條件下試驗，並以 $IC_{50} \leq 1$ μM 抑制了金黃色葡萄球菌、流感嗜血桿菌和肺炎鏈球菌 PDF 活性。

代表性的實例 50-57、81、84、87-91、101、103-121 和 123 係於分析 2 之條件下試驗，並以 $IC_{50} \leq 1$ μM 抑制了金黃色葡萄球菌、流感嗜血桿菌和肺炎鏈球菌 PDF 活性。

抗微生物活性分析

以微量液基稀釋法使用臨床與實驗室標準協會 (CLSI, formerly NCCLS) 建議的方法 (NCCLS Document M7-A7, "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard - Seventh Edition", 2006) 測定全細胞抗微生物活性。化合物係以連續 2-倍稀釋，範圍從 64 至 0.06 $\mu g/mL$ 對抗至少 11 種菌株之測定板來進行試驗。此測定盤係由下列實驗室菌株所組成：金黃色葡萄球菌 Oxford、金黃色葡萄球菌 WCUH29、糞腸球菌 I (*Enterococcus faecalis* I)、糞腸球菌 7 或糞腸球菌 X7501、流感嗜血桿菌 Q1、流感嗜血桿菌 NEMC1 或流

感嗜血桿菌 H128、卡他莫拉式菌 1502、肺炎鏈球菌 1629、肺炎鏈球菌 N1387、肺炎鏈球菌 Ery2 和大腸桿菌 7623(*Escherichia coli* 7623)或大腸桿菌 3。所有的化合物亦進行抗流感嗜血桿菌 H128 或大腸桿菌 7623 流出物削減變體(其中 AcrA 輸出幫浦經刪除之菌株)之試驗，以確定其中從細菌流出的分子之量。此外，亦分析某些化合物對抗化膿性鏈球菌 1307006P 和化膿性鏈球菌 1308007P 之抗菌活性。測定最小抑制濃度(MIC)為抑制可見生長之最低化合物濃度。使用反光讀數鏡協助測定 MIC 終點指標。

結果

實例 1-128 各具有最小抑制濃度(MIC) $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ 之對抗至少其中一種上列的微生物。就至少一種上列的各微生物菌株，至少一實例具有 MIC $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ 。

表 2 中給予的特定實例之抗微生物活性數據(MIC 之 $\mu\text{g/mL}$)

表 2

	實例 45 $\mu\text{g/mL}$	實例 59 $\mu\text{g/mL}$	實例 84 $\mu\text{g/mL}$	實例 91 $\mu\text{g/mL}$	實例 92 $\mu\text{g/mL}$
微生物					
金黃色葡萄球菌 Oxford	1	0.5	0.5	4	0.25
金黃色葡萄球菌	0.25	≤ 0.06	0.125	1	0.125

WCUH29					
糞腸球菌 I	2	2	8	16	1
糞腸球菌 X7501	8	1	16	16	1
流感嗜血桿 菌 Q1	0.5	0.25	0.125	0.5	0.5
流感嗜血桿 菌 H128	1	0.5	0.5	0.5	0.5
卡他莫拉式 菌 1502	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
肺炎鏈球菌 1629	0.5	1	1	2	0.5
肺炎鏈球菌 N1387	0.25	0.5	1	0.5	0.125
肺炎鏈球菌 ERY2	0.25	0.25	1	1	0.25
大腸桿菌 3	32	16	16	4	16
化膿性鏈球 菌 1308007P	4	0.25	0.5	1	0.5

動物感染模型

所有的過程係根據 GSK 實驗動物照護及使用委員會所核准的方法，並符合或超過美國衛生和公眾服務部之美國實驗動物照護評鑒協會(AAALAC)的標準及所有當地或聯邦動物福利法。

大鼠之流感嗜血桿菌或肺炎鏈球菌之呼吸道感染(RTI)模型

在此模型中，將麻醉的大鼠(雄性 Sprague Dawley [Cr1 : CD (SD) 100克)(Charles River)經由支氣管內滴入 $2-3 \times 10^6$ 細菌CFU/大鼠之100 μ L的瓊脂溶液，直接感染肺部[G. Smith (1991) Lab Animals vol 25, 46-49]。在感染1小時後，開始將動物(每組n=6)用不同量的化合物(2-倍稀釋液，範圍從37.5至300毫克/公斤)以餵管每天給劑二次，共計4天。對照組動物係在相同的時程以稀釋劑給劑。感染後96小時，將大鼠無痛致死並無菌下移出肺，及以鐵胃於1毫升的無菌食鹽水中均質。以無菌食鹽水進行十倍連續稀釋，列出存活的細菌數。此大鼠感染模型已顯示能預測對肺炎鏈球菌所造成的社區型肺炎(CAP)之人類效力[Hoover J. L., C. Mininger, R. Page, R. Straub, S. Rittenhouse, and D. Payne. (2007). Abstract A-17. Proceedings of the 47th ICAAC, Chicago, Illinois]。

鼠類腹股溝之皮膚和軟組織感染(SSTI)的金黃色葡萄球菌膿腫模型

在此模型中，係將麻醉的小鼠(雄性 CD1, 20克)(Charles River)以溶於半固體瓊脂之金黃色葡萄球菌 (1×10^6 CFU/小鼠)以皮下感染腹股溝區域(Jarvest, R.L., Berge, J.M., Berry, V., Boyd, H.F., Brown, M.J., Elder, J.S., Forrest, A.K., Fosberry, A.P., Gentry, D.R., Hibbs, M.J., Jaworski, D.D., O'Hanlon, P.J., Pope, A.J., Rittenhouse, S.

Sheppard, R.J., Slater-Radosti, C. and Worby, A. (2002) *J. Med Chem.*, 45, 1959-1962)。在感染 1 小時後，將動物(n=6 每組)用不同量的化合物(2-倍稀釋液，範圍從 37.5 至 300 毫克/公斤)以餵管每天給劑二次。對照組動物係在相同的時程以稀釋劑給劑。感染後 96 小時，將小鼠無痛致死並於無菌下移出膿腫及均質。以無菌食鹽水進行十倍連續稀釋，列出存活的細菌數。

結果

某些文中所述的實例在一或多個上述動物感染模型中已驗證口服功效，相對於未治療的對照組動物以 $\geq 3 \log_{10}$ CFU/mL，降低了肺或膿腫中回收的細菌量。

實例

下列實例係說明本發明。這些實例並不希望限制本發明之範圍，而是提供熟習技術者製備和使用本發明化合物、組成物和方法之指引。

在描述本發明之特定實施例時，熟習技術者應了解，在不悖離本發明的精神和範圍下，可做各種改變和修改。某些本發明之化合物或其醫藥上可接受鹽類可藉由不同的化學反應方法或製備程序來製造。

如文中所用，在這些方法、流程和實例中所用的符號和慣用法，係與現代科學文獻例如 *Journal of the American Chemical Society* 或 *Journal of Biological Chemistry* 中所用一致。除非另有指明，否則標準的單一字母或三-字母縮寫一般係用來指假設為 L-組態之胺基

酸殘基。除非另有指明，否則所有的起始物係得自市面供應商且使用時無進一步純化。特言之，下列縮寫可用於實例中及整個說明書：

- | | |
|--------------------------------|---------------------------|
| 1.g(克)； | mg(毫克)； |
| 2.L(公升)； | mL(毫升)； |
| 3.μL(微升)； | psi(每平方英吋之磅)； |
| 4.M(莫耳濃度)； | mM(毫莫耳濃度)； |
| 5.i.v.(靜脈內)； | Hz(赫芝)； |
| 6.MHz(兆赫)； | mol(莫耳)； |
| 7.mmol(毫莫耳)； | rt(室溫)； |
| 8.min(分鐘)； | h(小時)； |
| 9.mp(熔點)； | TLC(薄層層析)； |
| 10.Tr(滯留時間)； | RP(逆相)； |
| 11.MeOH(甲醇)； | <i>i</i> -PrOH(異丙醇)； |
| 12.TEA(三乙胺)； | TFA(三氟乙酸)； |
| 13.TFAA(三氟乙酸酐)； | THF(四氫呋喃)； |
| 14.DMSO(二甲基亞砜)； | EtOAc(乙酸乙酯)； |
| 15.DME(1,2-二甲氧基乙烷)； | DCM(二氯甲烷)； |
| 16.DCE(二氯乙烷)； | DMF(<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺)； |
| 17.DMPU(<i>N,N'</i> -二甲基丙烯脲)； | CDI(1,1-羰基二咪唑)； |
| IBCF(氯甲酸異丁酯)； | HOAc(乙酸)； |
| 18.HOSu(<i>N</i> -羥基琥珀醯亞胺)； | HOBT(1-羥基苯并三唑)； |

- 19.mCPBA(間-氯苯甲酸); EDC(乙基碳二亞胺鹽酸鹽);
- 20.BOC 或 Boc(第三-丁基氧基羰基);
- 21.FMOC (9-芴基甲氧基羰基);
- 22.DCC (二環己基碳二亞胺); CBZ (苯甲基氧基羰基);
- 23.Ac(乙醯基); atm(大氣壓);
- 24.TMSE (2-(三甲基矽基)乙基); TMS (三甲基矽基);
- 25.TIPS (三異丙基矽基); TBS (第三丁基二甲基矽基);
- 26.DMAP(4-二甲基胺基吡啶); BSA(胎牛血清蛋白)
- 27.ATP(腺苷三磷酸); HRP(辣根過氧化酶);
- 28.DMEM(杜氏修飾伊格培養基);
- 29.HPLC(高壓液相層析);
- 30.BOP(二(2-側氧-3-呋唑啉基)次磷醯氯);
- 31.TBAF(四正-丁基氟化銨);
- 32.HBTU(O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸銨);
- 33.紅 Al(二(2-甲氧基乙氧基)氫化鋁鈉);
- 34.HEPES(4-(2-羥基乙基)-1-哌啶乙磺酸);
- 35.DPPA(疊氮磷酸二苯酯); PCC(氯鉻酸吡啶);
- 36.fHNO₃(氣相 HNO₃); EDTA(乙二胺四乙酸);
- 37.戴斯-馬汀過碘烷(Dess-Martin periodinane)或戴斯-馬汀試劑(1,1,1-三(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3-(1*H*)-酮); 及

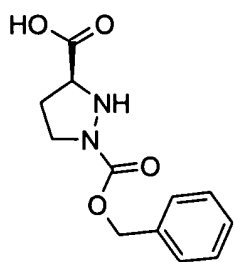
38. Seyferth-Gilbert 試劑或 Gilbert-Seyferth 試劑(1-重氮-2-側氧丙基膦酸二甲酯).
39. 所指的所有醚(ether)係指乙醚；食鹽水係指飽和的 NaCl 水溶液。除非另有指出，否則所有的溫度係以 °C(攝氏溫度)表示。除非另有提出，否則所有的反應係在惰性氣壓室溫下進行。
40. ^1H NMR 光譜係記錄在 Varian VXR-300、Varian Unity-300、Varian Unity-400 儀器或 General Electric QE-300 上。化學位移係以百萬分率(ppm, δ 單位)表示。偶合常數係以赫茲(Hz)為單位。分裂模式係描述表觀多重性並稱為(單峰), d(雙重峰), t(三重峰), q(四重峰), m(多重峰), br(廣波峰)。
41. 低解析質譜(MS)係記錄在 JOEL JMS-AX505HA、JOEL SX-102 或 a SCIEX-APIiii 光譜儀；高解析 MS 係使用 JOEL SX-102A 光譜儀所得來。所有的質譜係於電噴灑離子化(ESI)、化學游離(CI)、大氣壓化學游離(APCI)、電子撞擊游離(EI)或以快速原子撞擊(FAB)法所取得。紅外線(IR)光譜係於 Nicolet 510 FT-IR 光譜儀上使用 1-mm NaCl 晶格所得來。所有的反應係以薄層層析於 0.25 mm E. Merck 矽膠盤(60F-254)上，以 UV 光、5%磷鉬酸乙醇液或對-茴香醛溶液可視化，來監測。管柱層析係於矽膠(230-400 mesh, Merck)或於 ISCO Sg100c 層析儀上進行。

42.所提出的 HPLC 滯留時間(rt)係於連接 Waters 996 光二極體陣列偵測器讀取 210-500 nm 之 Waters 2795 儀器上所得來。所用的管柱為 Synergi Max-RP(50 x 2 mm)型 #00B-4337-B0。溶劑梯度為 15% 甲醇：水至 100% 甲醇(0.1% 甲酸)於 4 或 6 min 內。流速為 0.8 mL/min。注射量為 3 微升。

中間物

中間物實例 1

(3*S*)-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸



方法 A：

如流程 8 所述

A 部分：

(2*R*)-2-羥基-4-碘丁酸甲酯。於(3*R*)-3-羥基二氫-2(3*H*)-呋喃酮(1.6 g, 16 mmol)和甲醇(0.65 g, 16 mmol)之二氯甲烷(50 mL)溶液中於 N₂ 和 -10°C 下，於 0.5 小時加入 TMSI (3.4 g, 17 mmol)。將混合物於相同的溫度下攪拌 1 小時，然後使其升溫至室溫並再攪拌 3 小時。TLC(PE：EA = 1：1)顯示反應已完全。將混合物以飽和的 NaHCO₃(20 mL)水溶液、2% aq. Na₂S₂O₃ (20 mL)和食鹽水(20 mL)清洗，乾燥(Na₂SO₄)並真空濃縮，得到(2*R*)-2-

羥基-4-碘丁酸甲酯為淡黃色油狀物(3.35 g, 85%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.26-4.23 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.29-3.26 (t, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.19-2.01 (m, 1H).

B 部分：

2-{(1*S*)-3-碘-1-[(甲基氧基)羰基]丙基}胼羧酸苯甲基酯。於(2*R*)-2-羥基-4-碘丁酸甲酯(3.35 g, 13.7 mmol)之 DCM (100 mL)溶液中於 N₂ 和 -70°C 下加入 2,6-二甲吡啶 (5.67 g, 55 mmol)，接著逐滴加入三氟乙酸酐(4.07 g, 144.4 mmol)。於相同的溫度持續攪拌 1 小時。一次加入胼羧酸苯甲基酯(2.74 g, 16.5 mmol)及讓反應升溫至室溫並攪拌 24 小時。將反應混合物濃縮，及以管柱層析純化粗油狀物(PE:EA=20:1 至 1:1)，得到 2-{(1*S*)-3-碘-1-[(甲基氧基)羰基]丙基}胼羧酸苯甲基酯為黃色油狀物(3.7 g, 83%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.34 (m, 5H), 6.51 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.76-3.70 (m, 4H), 3.42-3.30 (m, 2H), 2.25-2.06 (m, 2H).

C 部分：

(3*S*)-1,3-吡啶啉二羧酸 3-甲基 1-(苯甲基)酯。於 2-{(1*S*)-3-碘-1-[(甲基氧基)羰基]丙基}胼羧酸苯甲基酯 (3.38 g, 8.6 mmol)之 CH₃CN (500 mL)溶液中加入 K₂CO₃ (2.38 g, 17.2 mmol)，並將混合物於 rt 攪拌至隔夜。LC-MS 顯示所有的起始物已消耗。將混合物過濾，並將濾液濃縮，得到粗(3*S*)-1,3-吡啶啉二羧酸 3-甲基 1-(苯甲基)酯為

油狀物(2.77 g, 100%)，無進一步純化。

D 部分：

(3S)-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸。於 (3S)-1,3-吡唑啉二羧酸 3-甲基 1-(苯甲基)酯(2.77 g, 10.5 mmol)之 THF(20 mL)溶液中於 0°C 加入一部分 LiOH 單水合物。讓混合物升溫至室溫並攪拌 2 小時。TLC 顯示所有的起始物已完全消耗。將 THF 蒸餾出，並將混合物冷卻至 0°C。然後逐滴加入檸檬酸(4.8 g, 25.2 mmol)之水(20 mL)溶液。以 DCM(8 x 20 mL)萃取水性混合物，將組合的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮，得到(3S)-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸為淡黃色固體(1.8 g, 83%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.43-7.29 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.52-3.37 (m, 2H), 2.25-2.06 (m, 2H).

方法 B：

如流程 10 中所述

(3S)-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸

A 部分：

2,4-二溴丁酸

將二氫呋喃-2(3H)-酮(3000 g, 34.88 mol)裝入配置有回流冷凝器之 20 L 的四頸圓底燒瓶中。於 N_2 (氣體)下加入三溴化磷(70 g, 0.26mol)。將混合物溶液於 110°C 加熱。將溴(5800 g, 36.25 mol)逐滴加到上述溶液，同時將溫度保持在 100°C~110°C(添加完成約 7 h)。將混合物溶

液另再反應 1 小時。讓混合物溶液冷卻至室溫。將 N₂(氣體)導入反應溶液中以移除過量的溴。得到粗酸(8000 g, 32.79 mol, 96%)為棕色油狀物，將其用於下個步驟，無任何純化。

B 部分：

2,4-二溴丁酸 1,1-二甲基乙基酯

將 2,4-二溴丁酸(來自上部的粗產物)溶於置於 50 L-反應器中的 DCM(10 L)中。將 2-甲基丙-2-醇 (12000 g, 162.16 mol) 和硼酸酐(8000 g, 114.29 mol) 加到上述溶液中。將 1680 g 的 H₂SO₄ 於 N₂(氣體)下逐滴加到上述溶液中，同時將溫度維持在室溫(25~30°C)。讓混合物於室溫反應 24 h。然後加入 15 L Na₂CO₃ 水溶液(飽和)使反應驟冷。將有機層分離並以 Na₂SO₄ 乾燥。於真空下移除溶劑，得到粗產物，將其以矽膠管柱層析純化，得到 2,4-二溴丁酸第三丁酯為棕色油狀物(3800 g, 12.58 mol, 39%)。

C 部分：

1,2-胼二羧酸二(苯甲基)酯

將氫氧化鈉(2.50 kg, 62.5 mol)之水(40 L)溶液裝入 100 L 反應器中。將水合胼 2.00 kg, 40 mol) 和 THF (8 L) 加到上述溶液中。將混合物溶液冷卻至 0°C。將一預先製備的 Cbz-Cl(13.60 kg CbzCl, 61.99 mol)之 2L THF 溶液逐滴加到此溶液中，同時將溫度保持在 0°C。將反應另再攪拌 4 h 並有固體從溶液沉澱出。過濾收集固體，

將其懸浮於甲苯中(5 L)。將懸浮溶液於 80°C 加熱，溶液變為澄清。使用 Dean-Stark 裝置於回流下將粗產物中的水分完全移除。將生成的溶液冷卻至室溫並沉澱產物。過濾後得到產物 1,2-肼二羧酸二(苯甲基)酯(7.8 Kg, 26 mol, 65%) 為白色固體。

D 部分：

1,2,3-吡啶三羧酸 3-(1,1-二甲基乙基)1,2-二(苯甲基)酯

將二(苯甲基氧基羰基)肼(2.65 g, 8.83 mol) 之乙腈(30 L)溶液裝入 100 L-反應器中。將碳酸鉀(6.00 kg, 18.4 mol) 和 2,4-二溴丁酸第三丁酯(2.65 kg, 8.83 mol) 加到上述溶液中。將混合物溶液於 50°C 加熱 2.5 h 直到二種起始物完全消耗。將混合物溶液冷卻至室溫。進行過濾以移除某些不溶的物質。將濾液於真空下濃縮，得到產物(4000 g 粗產物)為棕色油狀物。

E 部分：

3-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

將 1,2,3-吡啶三羧酸 3-(1,1-二甲基乙基)1,2-二(苯甲基)酯(2.00 kg, 4.54 mol) 之 10 L 甲醇溶液於 N₂(氣體)下裝入 20 L 四頸圓底燒瓶中。然後將 200 g Pd/C (10%, 65%水)小心地加到混合物溶液中。導入 H₂(氣體)交換 N₂(氣體)三次。讓混合物溶液於 25°C 和 1 atm 的 H₂ 壓下反應 8 h，直到起始物完全消耗。導入 N₂(氣體)以移除過量的 H₂(氣體)。進行過濾以移除催化劑。將濾液用於下個步驟，無進一步純化。

F 部分：**1,3-吡啶啉二羧酸 3-(1,1-二甲基乙基)1-(苯甲基)酯**

將從上述部分得來的 3-吡啶啉羧酸 1,1-二甲基乙基酯之濾液裝入 50 L 的反應器中。將 TEA(1.389 kg, 13.75 mol, 1.1eq) 於 N₂(氣體)下加到上述溶液中。將混合物溶液冷卻至 0°C。將一預先製備的 Cbz-Osu(3.429 kg, 13.77 mol) 之 DCM(8 L)溶液加到此混合物溶液中，同時將溫度保持在 0°C。讓反應進行 1 h。於真空下移除溶劑並將粗產物以矽膠管柱層析純化，得到所欲的粗產物(1000 g)為黃色油狀物。有固體從溶液沉澱出。進行過濾並收集濾餅，得到產物(500g, 1.63 mol, 3 步驟為 18%)為白色固體。

G 部分：**1-{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡啶啉羧酸**

於裝入 20-L 圓底燒瓶中之氯化氫溶液(10 L, 12.2% 重量比)中，在室溫下加入 1,3-吡啶啉二羧酸 3-(1,1-二甲基乙基)1-(苯甲基)酯(1000 g, 3.27 mol)。將混合物溶液於 35°C 加熱 4 h。將混合物溶液倒入 10 kg 的冰中並使用 NaOH (5M)水溶液調整 pH 至 4。產物沉澱出並進行過濾，得到產物(690 g, 1.32 mol, 84%)為白色固體。

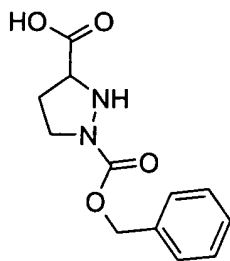
H 部分：**(3*S*)-1-{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡啶啉羧酸**

將 1-{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡啶啉羧酸(500 g, 1.99 mol)和 (1*R*,2*R*)-2-胺基-1-苯基-1,3-丙二醇(334 g,

1.99 mol)(Tsuda, Makoto ; Yamamoto, Keiichiro ; Koga, Ichiro.藉由光學解析使用對掌胺製備光學活性吡啶酮衍生物及其製備方法。Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2002))溶於 MeCN (3.32 L)和水(0.83 L)之溶液中。將生成的溶液加熱回流 1 h。將混合物溶液冷卻至 0°C 並緩慢攪拌 4 h，同時將溫度保持在 0°C。有不欲的鹽從混合物溶液中沉澱出。進行過濾並將濾液濃縮，得到 750 g 的(3*S*)-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸鹽為白色固體(對掌純度：>70%)。將 750 g 溶於 2 L 的乙醇中。將溶液加熱回流 1 h。讓混合物冷卻至 0°C。並於 0°C 緩慢地攪拌 5 h。過濾產物並以冷卻的乙醇(500 mL)和乙腈(1000 ml x 2)清洗濾餅。收集濾餅並風乾，得到 300 g 的(3*S*)-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸鹽(ee%≥99%)為白色固體。將生成的 300 g 鹽於氮氣壓下溶於 1.5 L 水中。使用 HCl (6M)調整 pH 值至 3-4，同時將溫度保持在 0°C。將懸浮液攪拌 0.5 小時。再次過濾產物並於真空下乾燥(40°C)，得到 115 g 的(3*S*)-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸(ee%≥99%,y=23%)產物為白色固體。

中間物實例 2

1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸



如流程9所述

方法A：

A 部分：

1,2-胍二羧酸二(苯甲基)酯

將氯甲酸苯甲基酯(19.73 mL, 140 mmol)逐滴加到胍(2 mL, 63.7 mmol)之甲醇(200 mL)溶液中。大約添加到一半時，開始逐滴加入碳酸鈉(14.86 g, 140 mmol)之水溶液(150 mL)。將生成的漿液攪拌約 45 min，之後抽氣過濾，將分離出的固體以冰水清洗。將生成的濾液濃縮，移除甲醇，過濾得到小量的固體物質。將此固體物質再次以冰水清洗二次。將組合的固體直接從甲苯再結晶。將生成的白色固體於 60°C 真空乾燥 5 小時。由此得到 1,2-胍二羧酸二(苯甲基)酯(13.74 g, 45.8 mmol, 71.8 %產率)為白色晶體固體。

B 部分：

1,2,3-吡啶三羧酸 3-(1,1-二甲基乙基)1,2-二(苯甲基)酯

將 1,2-胍二羧酸二(苯甲基)酯(5.91 g, 19.68 mmol)置於 500 ml 圓底燒瓶中並加入乙腈(150 ml)，接著加入碳酸鉍(14.11 g, 43.3 mmol)。逐滴加入 2,4-二溴丁酸 1,1-二甲基乙基酯(4.00 ml, 19.68 mmol)及將反應加熱至

60°C 並攪拌至隔夜。將生成的溶液冷卻至室溫並通過一矽藻土墊。將濾液濃縮並經由 combiflash 矽膠層析純化(0-100% EtOAc 之己烷溶液)，得到 1,2,3-吡啶三羧酸 3-(1,1-二甲基乙基)1,2-二(苯甲基)酯(5.3 g, 12.03 mmol, 61.1%產率)為淡黃色油狀物。

C 部分：

3-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

將 1,2,3-吡啶三羧酸 3-(1,1-二甲基乙基)1,2-二(苯甲基)酯(5.30 g, 12.03 mmol)溶於甲醇(100 mL)並加入 10% Pd/C(德固塞(degussa)型)(1.06 g, 0.996 mmol)。將混合物於氫氣球下攪拌 60 min。LCMS 顯示完全去保護。加入 HCl 之乙醚溶液(6.02 mL, 12.03 mmol)，並將混合物攪拌 5 min。將催化劑濾出並蒸發濾液，得到 3-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯.HCl(2.45 g, 11.74 mmol, 98%產率)為橙色固體。

D 部分：

1,3-吡啶二羧酸 3-(1,1-二甲基乙基)1-(苯甲基)酯

在 0°C，於 50 mL 圓底燒瓶裝入 3-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(0.054 g, 0.259 mmol)及攪拌器之二氯甲烷(DCM)(3 mL)溶液中，加入三乙胺(0.079 mL, 0.569 mmol)。數分鐘後，逐滴加入 N-(苯甲基氧基羰基氧基)琥珀醯亞胺(CBz-OSu)(0.064 g, 0.259 mmol)之二氯甲烷(DCM)(1.5 mL)溶液。將反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時，然後升溫至 r.t.。於 r.t. 2 hr 後，蒸發溶劑並將殘餘物溶於

EtOAc(30 mL)，以水(15 mL x 2)、飽和的NaHCO₃(15 ml)、食鹽水(15 mL)清洗，以Na₂SO₄乾燥並濃縮，得到粗產物為無色膠狀物(88 mg)。

E部分：

1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸

在 r.t. 於含粗 1,3-吡啶啉二羧酸 3-(1,1-二甲基乙基)1-(苯甲基)酯(88 mg)之二氯甲烷(DCM)(0.5 mL)溶液的50 mL圓底燒瓶中加入HCl之乙醚溶液(2M)(3.59 mL, 7.18 mmol)，然後將反應容器裝上玻璃塞。將反應混合物於r.t.攪拌48 hr。將固體濾出並以乙醚清洗，得到產物為灰白色固體(58.4 mg, 71%二步驟中)。

方法B：

1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸

A部分：

4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸 1,1-二甲基乙基酯

於溶於甲苯(200 mL)和己烷(200 mL)之丙烯酸丁酯(17 g, 133 mmol)溶液中於10分鐘期間內加入TMS-重氮甲烷(99 mL, 199 mmol)。1 h後，將反應混合物濃縮並以DCM(300 mL)稀釋殘餘物及於15分鐘內緩慢加入TFA(20.44 mL, 265 mmol)。30分鐘後，將反應混合物濃縮，以1N NaOH鹼化及萃取至DCM(400 mL)中。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮並經由矽膠墊過濾以50%乙酸乙酯/己烷溶離純化，得到10 g(54.6 mmol)的4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸 1,1-二甲基乙基酯為黃色油狀物。

LC-MS (ES) m/e 170.91 ($M + H$)⁺。

B部分：

1,3-吡啶啉二羧酸3-(1,1-二甲基乙基)1-(苯甲基)酯

於4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸1,1-二甲基乙基酯(5 g, 29.4 mmol)溶於乙酸(75 mL)之溶液中於10分鐘期間內加入氰基硼氫化鈉(3.69 g, 58.8 mmol)。30 min後，將反應混合物濃縮。將中間物以乙酸乙酯稀釋並以飽和的Na₂CO₃鹼化。以硫酸鈉乾燥乙酸乙酯，過濾並濃縮。以四氫呋喃 (THF)(75 mL)稀釋中間物並加入三乙胺(8.19 mL, 58.8 mmol)，接著加入Cbz-Cl(2.1 mL, 14.69 mmol)。2h後，將有機鹽過濾並以矽膠管柱使用20-80% EtOAc/己烷純化粗產物，得到2.8 g(9.14 mmol)的1,3-吡啶啉二羧酸3-(1,1-二甲基乙基)1-(苯甲基)酯。LC-MS (ES) m/e 307.0 ($M + H$)⁺。

C部分：

1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸

於1,3-吡啶啉二羧酸3-(1,1-二甲基乙基)1-(苯甲基)酯(2.8 g, 9.14 mmol)之二氯甲烷(DCM)(50 mL)溶液中加入TFA(42.2 mL, 548 mmol)和10 mL的水。將反應於25°C攪拌72 h。於減壓下移除溶劑，得到1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸(2.2 g, 8.79 mmol)，將其直接使用，無進一步純化。LC-MS (ES) m/e 250.8 ($M + H$)⁺。

方法C：

1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸

A 部分：**4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸 1,1-二甲基乙基酯**

將2-丙烯酸1,1-二甲基乙基酯(10.25 ml, 70 mmol)於氮氣下加到配置攪拌棒和裝有甲苯(100 ml)和四氫呋喃(THF)(100 ml)之圓底燒瓶中，及然後加入TMS-重氮甲烷(42.0 ml, 84 mmol)。4 h後，真空移除反應溶劑和過量的TMS-重氮甲烷。將殘餘物溶於二氯甲烷(150 mL)。於0°C加入TFA(6.26 ml, 84 mmol)並將生成的混合物於室溫攪拌至隔夜。此段時間過後，加入飽和的Na₂CO₃讓反應驟冷並以二氯甲烷萃取。將有機層以Na₂SO₄乾燥。於減壓下移除溶劑，得到黃色油狀物，將其以矽膠層析純化(CombiFlash, 120g管柱，己烷/乙酸乙酯0-30% 60min)，得到所欲的產物4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸 1,1-二甲基乙基酯(9.7 g, 81%產率)為黃色油狀物。

B 部分：**4,5-二氫-1H-吡唑-1,5-二羧酸二(1,1-二甲基乙基)酯**

於4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸 1,1-二甲基乙基酯(9.7 g, 57.0 mmol)和二碳酸二(1,1-二甲基乙基)酯(14.93 g, 68.4 mmol)之二氯甲烷(86 ml)溶液中加入三乙胺(15.89 ml, 114 mmol)。將反應混合物於25°C攪拌4天。然後將反應溶液以1N HCl(1 X 500mL)清洗，以Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，得到一殘餘物。將殘餘物以矽膠層析純化(CombiFlash, 管柱：220g, 0-50%乙酸酯之己烷溶液, 60 min)，得到所欲的產物為黃色油狀物。

C 部分：**吡唑啉-1,5-二羧酸二第三丁酯**

將 4,5-二氫吡唑-1,5-二羧酸二第三-丁酯(12.65 g, 46.8 mmol)溶於乙酸(69.2 ml)，並將此溶液以水浴冷卻。於 N_2 下，分次加入氰基硼氫化鈉(5.88 g, 94 mmol)。將反應於 $25^\circ C$ 攪拌 5 hrs。然後於減壓下移除溶劑，得到一殘餘物。將殘餘物以 EtOAc (150 mL)稀釋，並小心地將 Na_2CO_3 (飽和)(100 mL)加到溶液中。進行分層，並以 EtOAc(2 X 30 mL)萃取水性溶液，及將有機層以 Na_2SO_4 乾燥。於減壓下移除溶劑，得到吡唑啉-1,5-二羧酸二第三丁酯(12.74 g)為淡黃色油狀物，將其直接用於下個步驟。

D 部分：**吡唑啉-1,2,3-三羧酸 1-苯甲基 2,3-二第三丁酯**

將飽和的 K_2CO_3 水溶液(210 mL)於 $0^\circ C$ 加到氯甲酸苯甲基酯(12.0 ml, 84 mmol)及粗吡唑啉-1,5-二羧酸二第三丁酯(12.74 g, 假定 46.8 mmol)之乙腈(137 ml)溶液中。讓反應升溫至室溫並攪拌 4.5 hrs。以 EtOAc(3 X 100 mL)萃取水層，及以 Na_2SO_4 乾燥有機層。於真空下移除溶劑，並以矽膠層析純化粗產物(CombiFlash, 管柱: 220g; 0-35%乙酸乙酯之己烷溶液; 60 min)，得到所欲的產物吡唑啉-1,2,3-三羧酸 1-苯甲基 2,3-二第三-丁基酯(14.15 g, 74%產率)為白色固體。

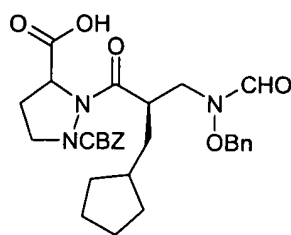
E 部分：

1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸

將吡唑啉-1,2,3-三羧酸 1-苯甲基 2,3-二第三-丁基酯 (14.15 g, 34.8 mmol) 於 N_2 和室溫下溶於二氯甲烷 (68.6 ml)。然後一次加入 TFA (80 ml, 1045 mmol) 和水 (9.41 ml, 522 mmol)。將反應於 25°C 攪拌 2 天。然後於減壓下移除溶劑，得到 1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸 (8.72 g, 34.8 mmol, 100% 產率)。

中間物實例 3

2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸



A 部分：

(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基

於溶於二氯甲烷 (DCM) (75 mL) 之 (2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙酸 (如流程 1 中所製備；亦描述於 WO 2009061879) (5.2 g, 17.03 mmol) 中加入 2,4,6-三氟-1,3,5-三吡啶 (1.5 mL, 17.9 mmol)，接著加入吡啶 (1.51 mL, 18.7 mmol)。將反應混合物於 25°C 攪拌 2 h，及然後以 DCM (100 mL) 稀釋反應混合物並以 5% 檸檬酸 (1

x 50 mL)清洗，接著以50 mL的飽和NaHCO₃清洗。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，得到(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯氟為淡黃色油狀物。LC-MS (ES) m/e 306.8 (M + H)⁺.

B部分：

2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡啶啉羧酸

於(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯氟(3.24 g, 10.55 mmol)之 DMF(30 mL)溶液中加入 1-{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡啶啉羧酸(2.2 g, 8.79 mmol)，接著加入 DIPEA(3.07 mL, 17.58 mmol)。將反應於 25°C 攪拌 18 hrs。將反應濃縮並以逆相 HPLC 純化，得到 2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡啶啉羧酸為非對映異構物之混合物。LC-MS (ES) m/e 538.8 (M + H)⁺.

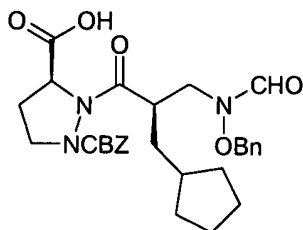
另外，2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡啶啉羧酸可以矽膠層析純化，產生富含非對映異構物之所欲的非對映異構物(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡啶啉羧酸。

2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡啶啉羧酸亦可以自動對掌製備式 SFC 純化，得到純的非對映異構物

(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸}。

中間物實例 4

(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸



方法 A：

將(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯氯(參見中間物3, A部分)(4 g, 13.0 mmol)加到(3S)-1-{{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸(3.58 g, 14.3 mmol)之二氯甲烷(52.9 ml)溶液中，接著加入Hunig鹼(6.80 ml, 39.0 mmol)。將反應混合物於25°C攪拌2.5 hrs。然後以二氯甲烷(200 ml)稀釋反應並加入乙酸(9 ml)。將生成的溶液以NH₄Cl水溶液(200 mL)清洗。以二氯甲烷(2 X 50 mL)萃取水溶液。將組合的有機層以Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，得到一殘餘物。加入數毫升的乙酸乙酯後，釋出所欲的產物。將所欲的產物過濾並以乙酸乙酯清洗，得到3.49 g為白色固體。將濾液以矽膠層析純化(CombiFlash；管柱：40g；0-100%乙酸乙酯之己烷溶液；30 min)。收集第三個高峰。並移除溶劑，得到一固體。將此固體以約10 ml的乙腈清洗，並過濾混合物，得

到第二批所欲的產物(870 mg)為白色固體。將二批組合，得到最終批的產物(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶羧酸(4.36 g, 8.1 mmol, 62%產率)。

方法 B：

(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶羧酸

A 部分：

(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基氯

將 2,4,6-三氯-1,3,5-三吡啶(10.7 g, 79 mmol)於室溫下加到吡啶(6.4 ml, 79 mmol)和(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙酸(WO 2009061879)(22 g, 72.0 mmol)之二氯甲烷(348 ml)溶液中。將生成的溶液攪拌至隔夜。將二氯甲烷(300 mL)加到反應溶液中，接著加入 1000 mL 的 5%檸檬酸，並過濾混合物。以 DCM(300 ml)清洗固體。將濾液的有機層分離出並以飽和的 NaHCO_3 (2 x 300 mL)清洗。將有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到一黃色油狀物，將其以矽膠層析純化(CombiFlash, 管柱：220g； 0-20%乙酸乙酯之己烷溶液；50 min)，得到(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基氯(14.32 g, 64.7%產率)為無色油狀物。

B 部分：

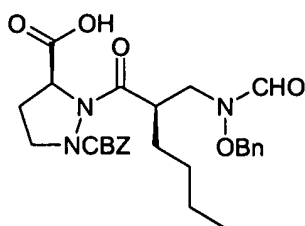
(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶羧酸

將(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基氟(8.18 g, 26.6 mmol)加到 1-{{(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶羧酸(8.65 g, 34.6 mmol)之二氯甲烷(85 ml)溶液中，接著加入 Hunig 鹼(23.2 ml, 133 mmol)。將反應混合物於 25°C 攪拌 5 hrs。然後以 DCM(50 ml)稀釋反應並加入乙酸(6 ml)。將生成的溶液以 NH₄Cl 水溶液(2 X 200mL)清洗。以 DCM(2 X 100mL)萃取水性溶液。將組合的有機層以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮，得到一殘餘物。將殘餘物以矽膠層析純化(CombiFlash, 管柱：220g；0-100%乙酸乙酯之己烷溶液；40 min)。將前 2/3 的溶離份組合並移除溶劑，得到一殘餘物。將乙腈(~5 ml)加到此殘餘物中。留下非對映異構物(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶羧酸為白色固體。將此白色固體過濾，以 MeCN(3 X 0.5mL)清洗並風乾，得到(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶羧酸為白色固體(1.94 g)。從濾液中移除溶劑並加入乙酸乙酯。再次有固體沉澱出，過濾移除溶劑，得到另一部份的(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶羧酸為白色固體(274 mg)。將濾液乾燥，得到油狀殘餘物。將

油狀殘餘物溶於乙酸乙酯(5 ml)，加入己烷並倒出溶劑，得到一殘餘物。重覆此過程數次，得到另一部分的固體(3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸(250 mg)。將此三批所欲的產物組合，形成最終批的(3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸(2.46 g, 17.%產率)。

中間物實例 5

(3*S*)-2-[(2*R*)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)己醯基]-1-{{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸



A 部分：

(4*S*)-3-己醯基-4-(苯甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮

於 3000 mL 圓底燒瓶中加入(4*S*)-4-(苯甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(100 g, 0.564 mol)之 THF(1500 mL)溶液。將溶液冷卻至-78°C 並逐滴加入正丁基鋰(1.6 M 之己烷溶液, 387 mL, 0.62 mol)。持續攪拌 30 min。然後逐滴加入己醯氯(74.8 g, 0.62 mol)並以 TLC 監測反應。加入 NH₄Cl(400 mL)讓反應驟冷並以 DCM (2 x 500 mL)萃取。將產物以快速管柱用乙酸乙酯/石油醚(1：50 至 1：

20)溶離純化，得到標題化合物(118 g, 76%)。LCMS：
(M+H)⁺：276.1.

B 部分：

(4*S*)-3-[(2*R*)-2-(羥基甲基)己醯基]-4-(苯甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮

於 3000 mL 圓底燒瓶中加入(4*S*)-3-己醯基-4-(苯甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(3)(118 g, 0.429 mol)之 DCM(1500 mL)溶液。將溶液冷卻至 0°C 並逐滴加入 TiCl₄(50 mL, 0.45 mol)之 DCM (40 mL)溶液。10 min 後，逐滴加入 DIPEA。混合物變成深紅色並於 0°C 攪拌 1 h。然後逐滴加入三噁烷(46.3 g, 0.515 mol)之 DCM(400 mL)溶液，接著加入另一份 TiCl₄(50 mL, 0.45 mol)之 DCM(40 mL)溶液。80 min 後，TLC 顯示反應完成。以飽和的 NH₄Cl(1200 mL)讓反應驟冷並以 DCM(2 x 500 mL)萃取。將組合的有機層以水(700 mL)、食鹽水(700 mL)清洗，並乾燥(MgSO₄)。移除有機溶劑，得到標題化合物為黃色固體(147 g, 112%)。

C 部分：

(2*R*)-2-(羥基甲基)己酸

於 2000 mL 圓底燒瓶中加入(4*S*)-3-[(2*R*)-2-(羥基甲基)己醯基]-4-(苯甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(4)(82 g, 0.268 mol)之 THF/水(4：1, 750 mL)溶液。將溶液冷卻至 0°C 並逐滴加入 H₂O₂(130 mL, 1.07 mol)，接著加入氫氧化鋰單水合物(22.58 g, 0.537 mol)之水(130 mL)溶液。讓反應

混合物升溫至 rt 並攪拌至隔夜。於真空下移除 THF 並以乙酸乙酯清洗水溶液。然後將水溶液酸化至 pH~3.0 並以乙酸乙酯萃取。將萃取液乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮，得到標題化合物(42 g, 107%)。LCMS： $(2\text{M}+\text{H})^+$ ：313.2.

D 部分：

(2R)-2-(羥基甲基)-N-[(苯甲基)氧基]己醯胺

於 3000 mL 圓底燒瓶中加入(2R)-2-(羥基甲基)己酸(5) (77 g, 0.527 mol)之 THF/水(4：1, 1800 mL)溶液，接著加入苯甲基羥胺鹽酸鹽(100 g, 0.632 mol)。將混合物冷卻至 0°C 並以 1N HCl 調整至 pH ~4.5。一次加入 EDCI(202 g, 1.05 mol)。將混合物於 0°C 攪拌 2 h，同時加入 1N HCl 將混合物的 pH 維持在~4.5。然後真空移除 THF 及以過濾收集白色固體，得到標題化合物為粗混合物(100 g)。進一步以快速管柱用乙酸乙酯/石油醚(1：10)溶離純化，得到純產物(52 g, 39%)。LCMS： $(\text{M}+\text{H})^+$ ：252.2.

E 部分：

(3R)-3-丁基-1-[(苯甲基)氧基]-2-氮雜環丁酮

於(2R)-2-(羥基甲基)-N-[(苯甲基)氧基]己醯胺(6) (52 g, 0.21 mol)和 Ph_3P (60 g, 0.23 mol)之 THF(1500 mL)溶液中於 0°C 加入 DIAD(41.8 g, 0.21 mol)。讓混合物升溫至 rt 並攪拌至隔夜。TLC 顯示反應完成。真空移除 THF。將殘餘物以乙酸乙酯/石油醚(1：10)濕磨並過濾。將濾液濃縮並將殘餘物以快速管柱層析純化，得到標題

化合物(52.8 g, 110%)。LCMS : $(M+H)^+$: 234.2.

F 部分：

(2*R*)-2-([[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)己酸

於(3*R*)-3-丁基-1-[(苯甲基)氧基]-2-氮雜環丁酮(7) (52.8 g, 0.23 mol)之 THF/MeOH (3 : 1, 1500 mL)溶液中於 0°C 加入氫氧化鋰單水合物(11.4 g, 0.27 mol)之水(375 mL)溶液。讓混合物升溫至 rt 並攪拌至隔夜。TLC 顯示反應完成。真空移除有機溶劑，並將水性溶液以 DCM 清洗，以 4 N HCl 酸化至 pH ~2.0 並以 DCM 萃取。將萃取液乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物(40 g, 69%)。LCMS : $(M+H)^+$: 252.2.

G 部分：

(2*R*)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)己酸

於 1*H*-1,2,3-苯并三唑-1-甲醛(26 g, 0.18 mol)之 THF (200 mL)溶液中於 0°C 逐滴加入(2*R*)-2-([[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)己酸(8)(40 g, 0.16 mol)之 THF(200 mL)溶液。讓反應混合物升溫至 rt 並攪拌至隔夜。LC/MS 顯示反應完成。在 0°C 於反應混合物中加入(400 mL)、Na₂CO₃(36 g)和 Boc₂O(43.6 g, 0.36 mol)。將反應混合物攪拌 3 h。真空移除 THF。將水性混合物以乙醚清洗，及然後以乙酸酸化至 pH~2.0 並以乙酸乙酯萃取。將萃取液乾燥並濃縮，得到標題化合物(36.8 g, 80%)。LCMS : $(M+H)^+$: 280.2.

H 部分：

(2R)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)己醯氟

於(2R)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)己酸(9)(1.7 g, 6.1 mmol)之DCM(20 mL)溶液中加入吡啶(0.53 g, 6.7 mmol)，接著逐滴加入2,4,6-三氟-1,3,5-三吡啶(0.86 g, 6.4 mmol)。將反應混合物攪拌4 h及TLC顯示反應完成。將反應混合物以10%檸檬酸水溶液和鹽水清洗，以Na₂SO₄乾燥並濃縮，得到標題化合物(1.7 g, 100%)為紅色油狀物。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ ppm 0.86 (t, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.16 - 1.38 (m, 4 H), 1.57 (m, 2 H), 3.03 (m, 1 H), 3.87 (m, 2 H), 4.91 (s, 2 H), 7.41 (m, 5H).

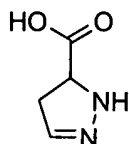
I 部分：**(3S)-2-[(2R)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)己醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡啶羧酸**

於1-{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡啶羧酸(91.52 g, 6.1 mmol)和DIPEA(3.15 g, 24.4 mmol)之DMF(8 mL)溶液中加入(2R)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)己醯氟(10)(1.7 g, 6.1 mmol)之DMF溶液。將反應混合物於rt攪拌至隔夜且LC/MS顯示反應完成。將反應混合物以乙酸乙酯(20 mL)稀釋，以5%檸檬酸水溶液、鹽水清洗，以Na₂SO₄乾燥並濃縮。將殘餘物以管柱層析用乙酸乙酯/石油醚(1:1)溶離，接著以DCM/MeOH(200:1)溶離純化，得到標題化合物(0.48 g, 32%)。LCMS: (M+H)⁺: 512.0. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.79 (t, J=6.0 Hz, 3 H), 1.10 (m, 4 H), 1.40 (m, 1 H), 1.57 (m, 1 H), 1.77 (m, 1 H),

2.17 (m, 1 H), 2.97 (m, 2 H), 3.25 - 3.69 (m, 1 H), 4.13 (m, 3 H), 4.56-4.93 (m, 2 H), 5.12 (s, 2H), 7.34 (m, 10 H), 7.74 (s, 0.3 H), 8.36 (s, 0.6 H).

中間物實例 6

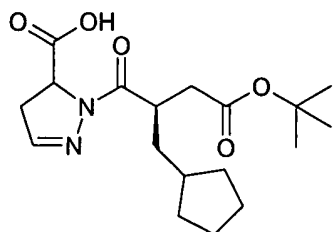
4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸



於 4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸 1,1-二甲基乙基酯(5.0 g, 29.4 mmol)(參見中間物實例 2)之二氯甲烷(DCM)(56 mL)溶液中在室溫加入 TFA(56 mL, 734 mmol)並將生成的混合物攪拌至隔夜。LCMS 顯示反應完成。於減壓下移除溶劑和 TFA，得到產物 4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸。MS：115 ([M+H]).

中間物實例 7

1-{(2R)-2-(環戊基甲基)-4-[(1,1-二甲基乙基)氧基]-4-側氧丁醯基}-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸



A部分：

(3R)-3-(環戊基甲基)-4-氟-4-側氧丁酸1,1-二甲基乙基酯

於(2R)-2-(環戊基甲基)-4-[(1,1-二甲基乙基)氧基]-4-側氧丁酸(Tetrahedron, 2001, 57(36), 7675-7683)(4.0 g,

15.60 mmol)之 DCM 溶液中加入吡啶(1.38 ml, 17.2 mmol)和 2,4,6-三氟-1,3,5-三吡啶(2.3 g, 17.2 mmol)之 DCM (10 mL)溶液。將反應於室溫攪拌 2 h。然後以檸檬酸(20 mL $\times$ 2)和鹽水(20 mL)清洗，然後濃縮，得到粗產物 (3R)-3-(環戊基甲基)-4-氟-4-側氧丁酸 1,1-二甲基乙基酯為黃色油狀物(3.8 g, 57 %產率)，將其直接用於下個步驟。MS : 257([M-H]⁺).

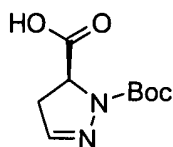
B部分：

1-{(2R)-2-(環戊基甲基)-4-[(1,1-二甲基乙基)氧基]-4-側氧丁酸}-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸

於4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸(1.44 g, 8.8 mmol)之二氯甲烷(DCM)(62 mL)溶液中在0°C加入Hunig鹼(9.25 mL, 53.0 mmol)，接著加入(3R)-3-(環戊基甲基)-4-氟-4-側氧丁酸1,1-二甲基乙基酯(3.8 g, 8.8 mmol)之10 mL DCM溶液。讓生成的混合物升溫至室溫並攪拌4小時。然後將混合物冷卻至0°C並加入乙酸(2.5 mL, 44.1 mmol)，接著加入飽和的氯化銨水溶液(15 mL)。進行分層並以DCM(20 mL)萃取水層一次。將組合的有機層以鹽水(15 mL)清洗，以硫酸鈉乾燥並濃縮，得到一黃色油狀物。將此粗產物以Combiflash自動矽膠層析純化(0-100%EtOAc之己烷溶液)，得到1-{(2R)-2-(環戊基甲基)-4-[(1,1-二甲基乙基)氧基]-4-側氧丁酸}-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸(1.78 g, 5.05 mmol, 57%產率)為澄清油狀物。MS : 353 ([M+H]⁺).

中間物實例 8

(5S)-1-{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸



A 部分：

(3S)-2-{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸

於100 ml圓底燒瓶中加入(3S)-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸(1.98 g, 7.9 mmol)之四氫呋喃(THF)(40 mL)溶液，接著加入三乙胺(1.3 mL, 9.5 mmol)及(Boc)₂O(1.9 mL, 8.3 mmol)。將混合物於室溫攪拌至隔夜。將有機層溶液真空濃縮並將殘餘物溶於DCM(30 mL)，以經冰冷卻的0.5 M LiOH(2 x 25 mL)萃取。將組合的水溶液冷卻至0°C並以6 N HCl酸化至pH 2.0，及然後以DCM(3 X 30 mL)萃取。將組合的有機溶液乾燥(Na₂SO₄)，過濾並濃縮，得到(3S)-2-{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸(1.84 g, 5.25 mmol, 66%產率)為泡沫狀固體。

B部分：

(3S)-2-{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸

於100 ml圓底燒瓶中加入(3S)-2-{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸(1.84 g, 5.25 mmol)之甲醇(30 mL)溶液，接著加入碳上

$\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20%, 濕式) (24.7 mg, 0.035 mmol)。將混合物脫氣並於 H_2 氣壓下於室溫攪拌，直到LCMS顯示反應完成(1 h)。將催化劑濾出並於減壓下濃縮濾液，得到(3S)-2-{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸(1.03 g, 4.77 mmol, 91%產率)為灰白色固體。

C部分：

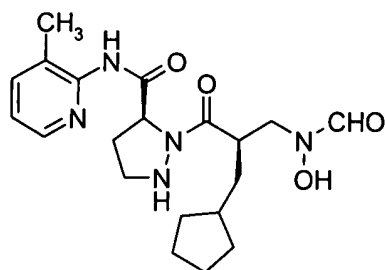
(5S)-1-{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸

於50 mL圓底燒瓶中加入(3S)-2-{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸(431 mg, 1.99 mmol)之甲醇(15 mL)溶液，接著加入碘苯二乙酸鹽(770 mg, 2.39 mmol)。將混合物於室溫攪拌10 min，且LCMS顯示反應完成。於減壓下移除有機溶劑並將殘餘物以1M NaHCO_3 水溶液(30 mL)處理。將水性混合物以DCM(3 x 20 mL)清洗，以6N HCl酸化至~pH 2.0，及然後以DCM(3 X 30 mL)萃取。將組合的有機萃取液乾燥(Na_2SO_4)，過濾並真空濃縮，得到(5S)-1-{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸(273 mg, 1.27 mmol, 64%產率)為澄清油狀物。

化合物實例

實例 1

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(3-甲基-2-吡啶基)-3-吡啶啉甲醯胺



A 部分：

(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-{[(3-甲基-2-吡啶基)胺基]羰基}-1-吡啶羧酸苯甲基酯

於 2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶羧酸(為富含(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶羧酸非對映異構物之混合物)(250 mg, 0.465 mmol)之四氫呋喃(3 ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(405 μ l, 2.325 mmol)及 2,4,6-三氯苯甲醯氯(0.087 mL, 0.558 mmol)。將混合物攪拌 2 h 及然後蒸發溶劑。以甲苯(3 mL)稀釋殘餘物。將生成的懸浮液以 2-胺基-3-甲基吡啶(61 mg, 0.56 mmol)處理，接著以 DMAP(11.3 mg, 0.093 mmol)處理。2 h 又 15 分鐘後，移除溶劑混合物。以 MeOH 稀釋殘餘物並以逆相 HPLC 純化，得到 179 mg (61%)的標題化合物為白色固體。LC/MS：(M+H)⁺：628.5.

B 部分：

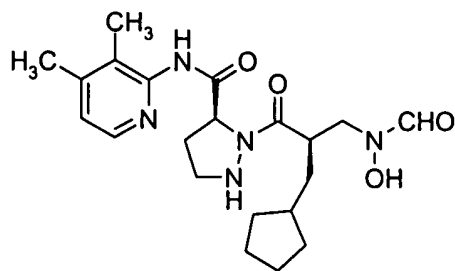
(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(3-甲基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺

於(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-{[(3-甲基-2-吡啶基)胺基]羰基}-1-吡啶羧酸苯甲基酯(179 mg, 0.285 mmol)之甲醇(6 ml)溶液中加入 20%碳上氫氧化鈣(72 mg, 0.285 mmol)。將混合物於氣球壓力下氫化 1 h 15 min，然後過濾。將混合物以逆相 HPLC 純化，得到(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{{甲醯基(羥基)胺基}甲基}丙醯基)-N-(3-甲基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺(44 mg, 0.105 mmol, 37%產率)。LC/MS：(M+H)⁺：404.

下列實例 2 至 18 係根據類似實例 1 所揭示之方法所製備，但是實例 1 之 A 部分所生成的懸浮液係以所指的化合物取代 2-胺基-3-甲基吡啶來處理。

實例 2

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{{甲醯基(羥基)胺基}甲基}丙醯基)-N-(3,4-二甲基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺

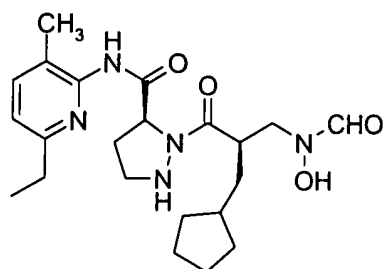


2-胺基-5,6-二甲基吡啶(68.2 mg, 0.558 mmol).
LC/MS：(M+H)⁺：417.9. ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.04 - 1.26 (m, 2 H) 1.32 - 1.48 (m, 1 H) 1.48 - 1.69 (m, 4 H) 1.69 - 1.99 (m, 4 H) 2.14 - 2.32 (m, 4 H) 2.41 (s, 3 H) 2.46 - 2.62 (m, 1 H) 2.80 - 3.01 (m, 1 H) 3.16 - 3.31

(m, 1 H) 3.51 (dd, $J=14.15, 4.55$ Hz, 1 H) 3.62 - 3.86 (m, 2 H) 3.95 (dt, $J=9.35, 4.67$ Hz, 1 H) 4.57 - 4.79 (m, 1 H) 7.49 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.80 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H).

實例 3

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(6-乙基-3-甲基-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺

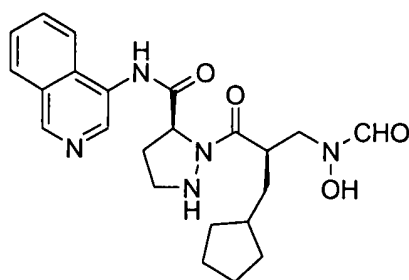


2-胺基-乙基-6-甲基吡啶 (78 mg, 0.558 mmol)。

LC/MS : (M+H)⁺ : 432.2

實例 4

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-4-異喹啉基-3-吡唑啉甲醯胺

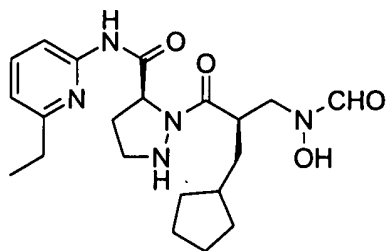


4-胺基異喹啉 (97 mg, 0.67 mmol)。LC/MS : (M+H)⁺ : 440.9.

實例 5

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-4-異喹啉基-3-吡唑啉甲醯胺

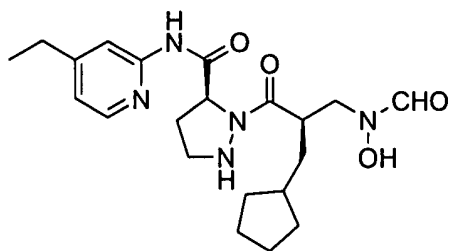
基)-N-(6-乙基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺



2-胺基-6-乙基吡啶(84 mg, 0.67 mmol)。LC/MS：
 $(M+H)^+$: 417.9. 1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 1.03 - 1.24 (m, 2 H) 1.36 - 1.48 (m, 1 H) 1.48 - 1.70 (m, 4 H) 1.70 - 2.00 (m, 4 H) 2.16 - 2.36 (m, 1 H) 2.55 (ddd, $J=12.13, 6.32, 2.53$ Hz, 1 H) 2.83 - 3.01 (m, 1 H) 3.15 - 3.31 (m, 1 H) 3.51 (dd, $J=13.89, 4.55$ Hz, 1 H) 3.59 - 3.86 (m, 2 H) 3.96 (dt, $J=9.41, 4.77$ Hz, 1 H) 4.70 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 6.99 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.67 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.79 - 7.97 (m, 2 H).

實例 6

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(4-乙基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺

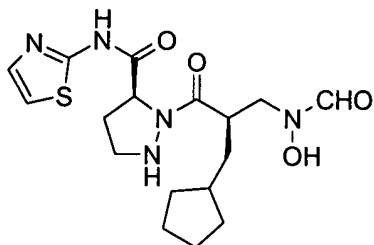


2-胺基-4-乙基吡啶(84 mg, 0.67 mmol)。LC/MS：
 $(M+H)^+$: 417.9. 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.05 - 1.23 (m, 2 H) 1.36 - 1.48 (m, 1 H) 1.48 - 1.70 (m, 4 H) 1.70

- 2.00 (m, 4 H) 2.18 - 2.36 (m, 1 H) 2.44 - 2.62 (m, 1 H)
2.82 - 3.01 (m, 1 H) 3.16 - 3.31 (m, 1 H) 3.51(dd, J=14.02,
4.42 Hz, 1 H) 3.63 - 3.85 (m, 2 H) 3.95 (dd, J=9.09, 4.80
Hz, 1 H) 4.59 - 4.82 (m, 1 H) 7.01 (dd, J=5.05, 1.52 Hz, 1 H)
7.88 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.17 (d, J=5.05 Hz, 1 H).

實例 7

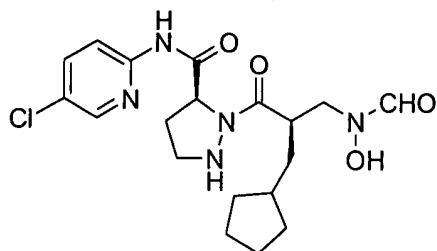
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-1,3-噻唑-2-基-3-吡啶甲醯胺



2-胺基噻唑(69 mg, 0.67 mmol)。LC/MS : (M+H)⁺ :
396.0.

實例 8

(3*S*)-*N*-(5-氯-2-吡啶基)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡啶甲醯胺

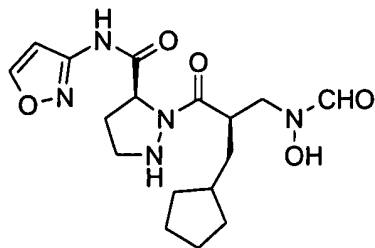


2-胺基-5-氯吡啶(86 mg, 0.67 mmol)。LC/MS :
(M+H)⁺: 423.7. ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.02 -
1.27 (m, 2 H) 1.29 - 1.48 (m, 1 H) 1.48 - 1.69 (m, 4 H) 1.69
- 1.99 (m, 4 H) 2.16 - 2.35 (m, 1 H) 2.54 (ddd, J=12.06,

6.25, 2.40 Hz, 1 H) 2.79 - 3.05 (m, 1 H) 3.15 - 3.31 (m, 1 H) 3.51 (dd, $J=14.02, 4.42$ Hz, 1 H) 3.62 - 3.85 (m, 2 H) 3.95 (dt, $J=9.41, 4.77$ Hz, 1 H) 4.62 - 4.80 (m, 1 H) 7.79 (dd, $J=8.97, 2.65$ Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.14 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.24 - 8.34 (m, 1 H).

實例 9

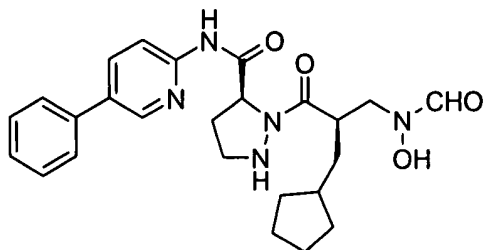
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-3-異呋唑基-3-吡啶啉甲醯胺



3-胺基異呋唑(59 mg, 0.67 mmol) · LC/MS : $(M+H)^+$: 380.4.

實例 10

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-苯基-2-吡啶基)-3-吡啶啉甲醯胺

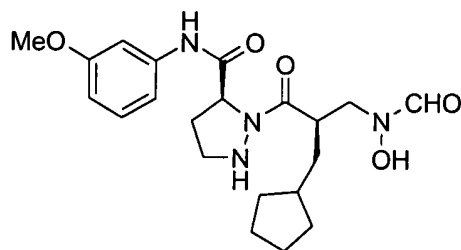


2-胺基-5-苯基吡啶(92 mg, 0.539 mmol) · LC/MS : $(M+H)^+$: 466.0. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.14 (dd, $J=7.20, 3.92$ Hz, 2 H) 1.42 (dd, $J=7.58, 5.56$ Hz, 1 H)

1.46 - 1.65 (m, 4 H) 1.70 - 1.94 (m, 4 H) 2.14(qd, $J=9.89$, 7.45 Hz, 1 H) 2.52 (td, $J=12.63$, 6.32 Hz, 1 H) 2.89 (dd, $J=10.23$, 5.43 Hz, 1 H) 3.18 - 3.33 (m, 2 H) 3.66 - 3.82 (m, 2 H) 4.43 - 4.67(m, 3 H) 7.33 (dd, $J=7.07$, 5.31 Hz, 1 H) 7.49 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.82 (td, $J=7.71$, 1.77 Hz, 1 H) 8.49 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H).

實例 11

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[3-(甲基氧基)苯基]-3-吡啶啉甲醯胺

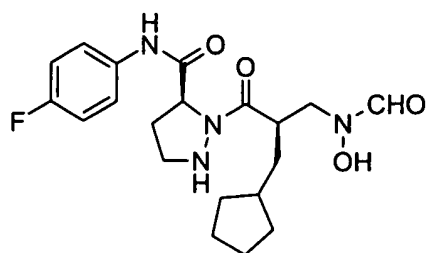


間-茴香胺(76 mg, 0.614 mmol)。LC/MS : $(M+H)^+$: 419.0. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.17 (br. s., 2 H) 1.42 (dd, $J=12.88$, 5.81 Hz, 1 H) 1.48 - 1.69 (m, 4 H) 1.77 (d, $J=13.89$ Hz, 2 H) 1.91 (br. s., 2 H) 2.12 - 2.29 (m, 1 H) 2.53 (br. s., 1 H) 2.91 (br. s., 1 H) 3.28(br. s., 1 H) 3.44 - 3.58 (m, 1 H) 3.74 (br. s., 2 H) 3.95 (br. s., 1 H) 4.44 - 4.69 (m, 1 H) 6.69 (d, $J=8.34$ Hz, 1H) 7.08 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.22 (t, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.29 (br. s., 1 H) 7.86 (s, 1 H).

實例 12

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[3-(甲基氧基)苯基]-3-吡啶啉甲醯胺

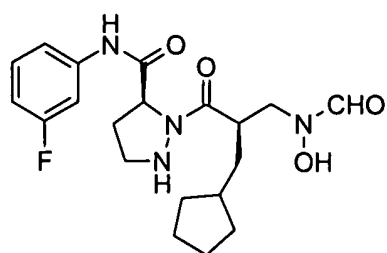
基)-*N*-(4-氟苯基)-3-吡唑啉甲鹽胺



4-氟苯胺 (74 mg, 0.670 mmol) 。 LC/MS : $(M+H)^+$: 407.2. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.00 - 1.27 (m, 2 H) 1.31 - 1.49 (m, 1 H) 1.49 - 1.68 (m, 4 H) 1.68 - 1.85 (m, 2 H) 1.85 - 2.03 (m, 2 H) 2.07 - 2.31 (m, 1 H) 2.54 (dd, $J=5.68, 2.65$ Hz, 1 H) 2.92 (d, $J=6.32$ Hz, 1 H) 3.43 - 3.60 (m, 1 H) 3.69 - 3.83 (m, 1 H) 3.88 - 4.07 (m, 1 H) 4.46 - 4.72 (m, 1 H) 6.94 - 7.15 (m, 2H) 7.42 - 7.71 (m, 2 H) 7.86 (s, 1 H).

實例 13

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲鹽基(羥基)胺基]甲基}丙鹽基)-*N*-(3-氟苯基)-3-吡唑啉甲鹽胺

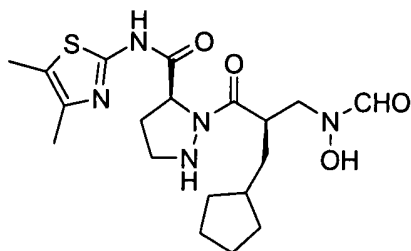


3-氟苯胺 (99 mg, 0.893 mmol) 。 LC/MS : $(M+H)^+$: 407.1.

實例 14

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲鹽基(羥基)胺基]甲基}丙鹽基)-*N*-(3-氟苯基)-3-吡唑啉甲鹽胺

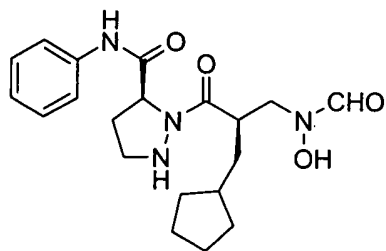
基)-N-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)-3-吡唑啉甲醯胺



2-氨基-4,5-二甲基噻唑鹽酸鹽 (147 mg, 0.893 mmol)。LC/MS: $(M+H)^+$: 423.8.

實例 15

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-苯基-3-吡唑啉甲醯胺

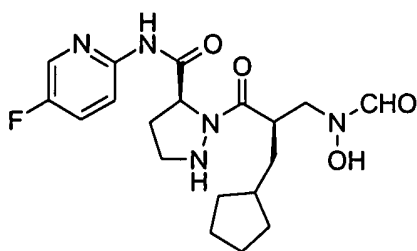


以類似實例 1, A 部分之方法所製備的二批中間物係由苯胺 (21 mg, 0.223 mmol) 和苯胺 (35 mg, 0.379 mmol) 加以製備。將此二批組合 (70 mg, 0.114 mmol)，並根據類似實例 1, B 部分之方法製備標題化合物。LC/MS: $(M+H)^+$: 388.9. ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.97 - 1.21 (m, 2 H) 1.37 - 1.65 (m, 5 H) 1.77 (t, $J=7.58$ Hz, 3H) 2.28 - 2.44 (m, 1 H) 2.44 - 2.69 (m, 1 H) 2.94 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H) 3.25 - 3.37 (m, 1 H) 3.55 (dd, $J=13.77, 3.92$ Hz, 1 H) 3.69 - 3.98 (m, 1 H) 4.64 - 4.87 (m, 1 H) 7.02 - 7.10 (m, 1 H) 7.15 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.21 - 7.33 (m, 2 H) 7.36 - 7.53 (m, 2 H)

7.85 (s, 1 H) 9.39 (s, 1 H).

實例 16

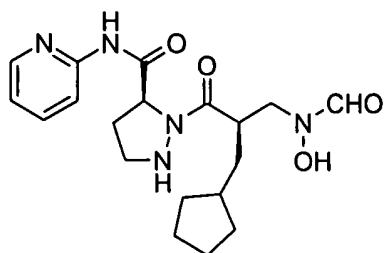
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-氟-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺



5- 氟 -2- 胺 吡 啶 (77 mg, 0.690 mmol) 。 LC/MS :
 $(M+H)^+$: 408.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.93 - 1.17 (m, 2 H) 1.28 (t, $J=12.76$ Hz, 1 H) 1.35 - 1.51 (m, 2 H) 1.56 (d, $J=7.33$ Hz, 2 H) 1.63 (br. s., 1H) 1.80 (br. s., 2 H) 2.03 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 2.39 (br. s., 1 H) 2.75 (d, $J=6.57$ Hz, 1 H) 3.51 - 3.75 (m, 2 H) 4.59 (t, $J=7.71$ Hz, 1 H) 5.44 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H) 7.75 (td, $J=8.72, 3.03$ Hz, 1 H) 8.10 (dd, $J=9.09, 3.79$ Hz, 1 H) 8.33 (d, $J=3.03$ Hz, 1 H) 10.48 - 10.70 (m, 1 H).

實例 17

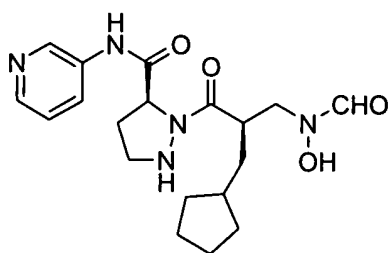
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-2-吡啶基-3-吡啶甲醯胺



2-氨基吡啶 (58.9 mg, 0.626 mmol) 。 LC/MS :
 $(M+H)^+$: 389.9. 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.16
 (dd, $J=11.49, 6.95$ Hz, 2 H) 1.43 (dd, $J=13.14, 5.81$ Hz, 1 H)
 1.49 - 1.67 (m, 4 H) 1.72 - 1.97 (m, 4 H) 2.27 (td, $J=4.80,$
 2.53 Hz, 1 H) 2.53 (dd, $J=6.32, 2.53$ Hz, 1 H) 2.83 - 3.00
 (m, 1 H) 3.28 (d, $J=9.60$ Hz, 1 H) 3.65 - 3.88 (m, 2 H) 4.72
 (t, $J=7.45$ Hz, 1 H) 7.12 (dd, $J=7.33, 5.05$ Hz, 1 H) 7.73 -
 7.84 (m, 1 H) 8.10 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 8.30 (d, $J=4.55$ Hz,
 1 H).

實例 18

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯
 基)-*N*-3-吡啶基-3-吡啶甲醯胺



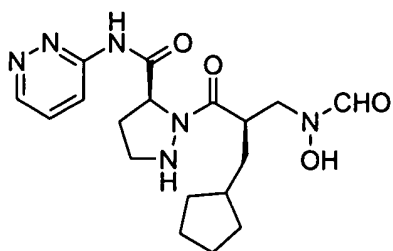
3-氨基吡啶 (56 mg, 0.600 mmol) 。 LC/MS : $(M+H)^+$:
 389.8. 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.04 - 1.24 (m,
 2 H) 1.42 (dd, $J=13.26, 5.43$ Hz, 1 H) 1.48 - 1.68 (m, 4 H)
 1.68 - 1.98 (m, 4 H) 2.12 - 2.30 (m, 1 H) 2.41 - 2.68 (m, 1
 H) 2.94 (dd, $J=10.11, 6.57$ Hz, 1 H) 3.21 - 3.31 (m, 1 H)
 3.52 (dd, $J=14.15, 4.55$ Hz, 1 H) 3.68 - 3.83 (m, 2 H) 3.94
 (dd, $J=9.35, 4.80$ Hz, 1 H) 4.62 (q, $J=7.49$ Hz, 1 H) 7.32 -
 7.52 (m, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.12 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 8.24 -

8.34 (m, 1 H) 8.69 - 8.82 (m, 1 H).

下列實例 19 至 28 係根據類似實例 1 所揭示之方法加以製備，但是實例 1 之 A 部分中所生成的懸浮液係以所指的化合物取代 2-胺基-3-甲基吡啶來處理，及使用 (3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡啶啉羧酸)作為單一非對映異構物取代 2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡啶啉羧酸之非對映異構物的混合物。

實例 19

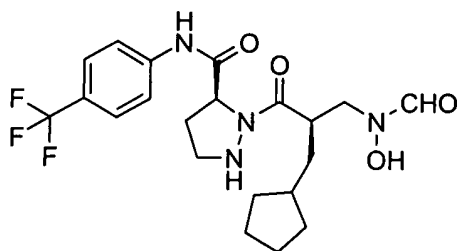
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{{甲醯基(羥基)胺基}甲基}丙醯基)-*N*-3-嗒吡基-3-吡啶啉甲醯胺



3-胺基嗒吡(54 mg, 0.569 mmol)。LC/MS：(M+H)⁺：390.9.

實例 20

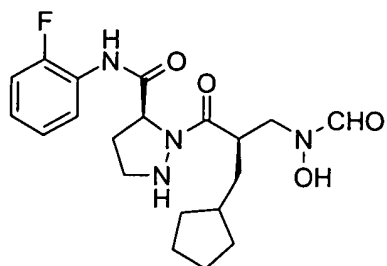
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{{甲醯基(羥基)胺基}甲基}丙醯基)-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶啉甲醯胺



4-(三氟甲基)苯胺(45 mg, 0.279 mmol) 。 LC/MS :
(M+H)⁺ : 456.9.

實例 21

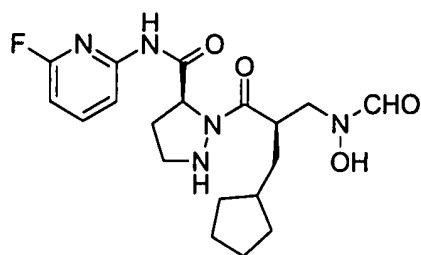
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-[[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(2-氟苯基)-3-吡唑啉甲醯胺



2-氟苯胺(37 mg, 0.335 mmol) 。 LC/MS : (M+H)⁺ :
407.2 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.16 (dd,
J=12.51, 7.71 Hz, 2 H) 1.32 - 1.58 (m, 3 H) 1.62 (br. s., 2 H)
1.67 - 1.96 (m, 4 H) 2.21 - 2.42 (m, 1 H) 2.43 - 2.64 (m, 1
H) 2.91 (br. s., 1 H) 3.45 - 3.62 (m, 1 H) 3.67 - 3.87 (m, 2 H)
3.88 - 4.11 (m, 1 H) 4.67 - 4.81 (m, 1 H) 7.01 - 7.28 (m, 3
H) 7.88 (s, 1 H) 7.96 - 8.11 (m, 1 H).

實例 22

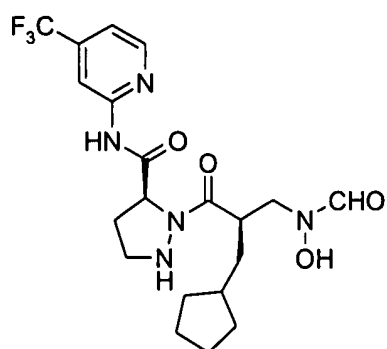
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-[[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(6-氟-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺



6- 氟 -2- 胺 吡 啶 (28 mg, 0.251 mmol) 。 LC/MS :
 $(M+H)^+$: 408.1. 1H NMR (400 MHz, 甲 醇- d_4) δ ppm 1.16
 (dd, $J=12.51, 7.20$ Hz, 2 H) 1.43 (dd, $J=7.71, 5.68$ Hz, 1 H)
 1.48 - 1.67 (m, 4 H) 1.71 - 1.96 (m, 4 H) 2.22(td, $J=7.20,$
 3.28 Hz, 1 H) 2.54 (ddd, $J=9.54, 6.63, 2.27$ Hz, 1 H) 2.91
 (dd, $J=10.36, 6.57$ Hz, 1 H) 3.26 (dd, $J=11.12, 5.05$ Hz, 1 H)
 3.76 (ddd, $J=17.18, 7.45, 7.20$ Hz, 1 H) 4.69 (t, $J=7.83$ Hz,
 1 H) 6.74 (dd, $J=7.96, 2.40$ Hz, 1 H) 7.88 (q, $J=7.92$ Hz, 1
 H) 7.88 (s, 1 H) 7.95 - 8.07 (m, 1 H).

實例 23

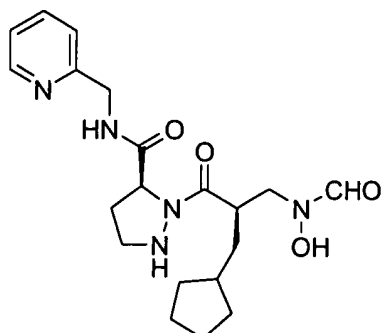
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲 醯基(羥基)胺基] 甲基} 丙 醯
 基)-*N*-[4-(三 氟 甲 基)-2-吡 啶 基]-3-吡 啶 甲 醯 胺



4-(三 氟 甲 基)-2- 胺 吡 啶 (46 mg, 0.285 mmol) 。
 LC/MS : $(M+H)^+$: 458.0.

實例 24

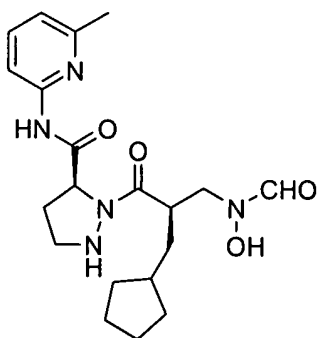
(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(2-吡啶基甲基)-3-吡唑啉甲醯胺



2-吡啶基乙基胺(29.2 mg, 0.270 mmol)。LC/MS：
 $(M+H)^+$: 404.0. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.14 (dd, $J=7.20, 3.92$ Hz, 2 H) 1.42 (dd, $J=7.58, 5.56$ Hz, 1 H) 1.46 - 1.65 (m, 4 H) 1.70 - 1.94 (m, 4 H) 2.14(qd, $J=9.89, 7.45$ Hz, 1 H) 2.52 (td, $J=12.63, 6.32$ Hz, 1 H) 2.89 (dd, $J=10.23, 5.43$ Hz, 1 H) 3.18 - 3.33 (m, 2 H) 3.66 - 3.82 (m, 2 H) 4.43 - 4.67 (m, 3 H) 7.33 (dd, $J=7.07, 5.31$ Hz, 1 H) 7.49 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.82 (td, $J=7.71, 1.77$ Hz, 1 H) 8.49 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H).

實例 25

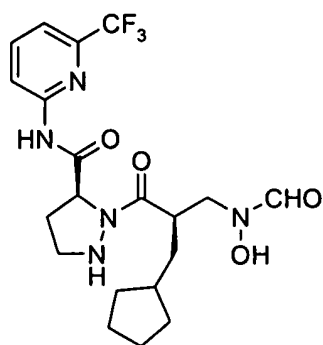
(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(6-甲基-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺



2-氨基-6-甲基吡啶(52.6 mg, 0.487 mmol)。LC/MS :
 $(M+H)^+$: 404.3. 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.20
 (t, $J=7.07$ Hz, 2 H) 1.07 - 1.30 (m, 1 H) 1.44 (dd, $J=7.58$,
 5.56 Hz, 1 H) 1.49 - 1.68 (m, 4 H) 1.73 - 1.97(m, 4 H) 2.18
 - 2.37 (m, $J=4.89$, 4.89, 4.74, 2.91 Hz, 1 H) 2.45 (s, 3 H)
 2.53 (ddd, $J=6.19$, 3.03, 2.91 Hz, 1 H) 2.91 (t, $J=10.61$ Hz,
 1 H) 3.27 (dd, $J=7.83$, 2.78 Hz, 1 H) 3.45 - 3.58 (m, 1 H)
 3.64 - 3.84 (m, 2 H) 4.69 (t, $J=7.96$ Hz, 1 H) 6.99 (d,
 $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.65 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.81 -7.95 (m, 2
 H).

實例 26

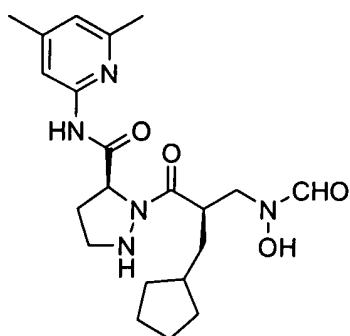
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯
 基)-*N*-[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3-吡唑啉甲醯胺



2-氨基-6-三氟甲基吡啶(49.5 mg, 0.305 mmol)。
 LC/MS : $(M+H)^+$: 458.2.

實例 27

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯
 基)-*N*-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺

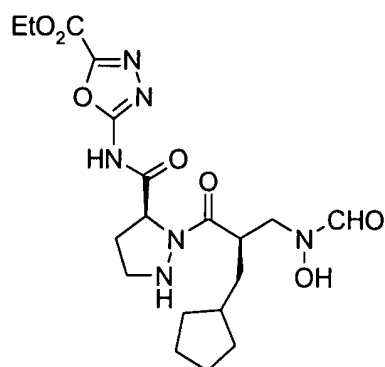


4,6-二甲基-2-胺吡啶 (39.8 mg, 0.326 mmol)。

LC/MS : $(M+H)^+$: 418.2. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.13 (d, $J=4.29$ Hz, 2 H) 1.39 (dd, $J=13.14, 6.06$ Hz, 1 H) 1.45 - 1.64 (m, 4 H) 1.69 - 1.94 (m, 4 H) 2.22 (d, $J=10.11$ Hz, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.49 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H) 2.74 - 2.98 (m, 1 H) 3.14 - 3.28 (m, 1 H) 3.29 (s, 1 H) 3.56 - 3.81 (m, 2 H) 4.66 (t, $J=7.20$ Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 7.71 (s, 1 H).

實例 28

5-({[(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡唑啉基]羰基}胺基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯

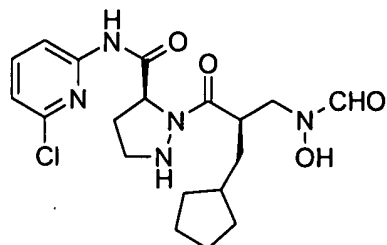


5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯 (59.3 mg, 0.377

mmol)。LC/MS : (M+H)⁺ : 453.0.

實例 29

(3*S*)-*N*-(6-氯-2-吡啶基)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-([甲醯基(羥基)胺基]甲基)丙醯基)-3-吡啶甲醯胺



A 部分：

(3*S*)-3-{[(6-氯-2-吡啶基)胺基]羧基}-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-吡啶羧酸苯甲基酯

於 2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡啶羧酸(富含(3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡啶羧酸之非對映異構物的混合物)(300 mg, 0.558 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中加入 1-甲基咪唑(133 μ l, 1.674 mmol)並冷卻至 0°C。於 0°C 逐滴加入甲磺醯氯(56 μ L, 0.725 mmol)並於 rt 攪拌 1 hr。然後以 2-胺基-6-氯吡啶(86 mg, 0.67 mmol)處理混合物。移除溶劑混合物。以 MeOH 稀釋殘餘物並以逆相 HPLC 純化, 得到 268 mg(0.413 mmol, 74%)的標題化合物。LC/MS : (M+H)⁺ : 648.3.

B 部分：

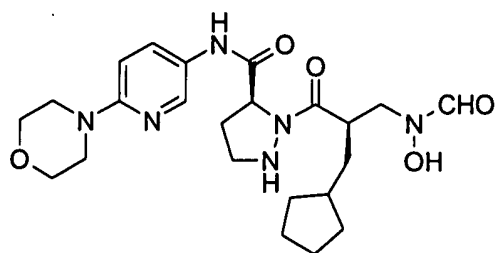
(3*S*)-*N*-(6-氯-2-吡啶基)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡啶甲醯胺

於(3*S*)-3-{[(6-氯-2-吡啶基)胺基]羰基}-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-吡啶羧酸苯甲基酯(268 mg, 0.413 mmol)之甲醇(8 ml)溶液中加入 20%碳上氫氧化鈣(80 mg, 0.413 mmol)。將混合物於氣球壓力下氫化 1 h 20 min，然後過濾。將混合物以逆相 HPLC 純化，得到(3*S*)-*N*-(6-氯-2-吡啶基)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡啶甲醯胺(55 mg, 0.129 mmol, 31%產率)。LC/MS：(M+H)⁺：423.9。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.06 - 1.31 (m, 2 H) 1.31 - 1.47 (m, 1 H) 1.47 - 1.69 (m, 4 H) 1.69 - 1.98 (m, 4 H) 2.11 - 2.37 (m, 1 H) 2.40 - 2.66 (m, 1 H) 2.79 - 3.01 (m, 1 H) 3.17 - 3.31 (m, 1 H) 3.51(dd, J=14.15, 4.55 Hz, 1 H) 3.61 - 3.85 (m, 2 H) 3.95 (td, J=9.54, 4.93 Hz, 1 H) 4.60 - 4.76 (m, 1 H) 7.14 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.75 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 8.08 (d, J=8.08 Hz, 1 H)。

下列實例 30 至 42 係根據類似實例 29 所揭示之方法加以製備，但是 A 部分中的混合物係以所指的化合物取代 2-胺基-6-氯吡啶來處理。

實例 30

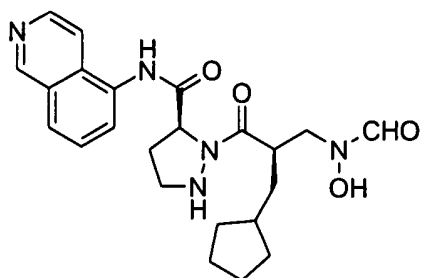
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[6-(4-嗎啉基)-3-吡啶基]-3-吡啶甲醯胺



6-嗎啉并吡啶-3-胺(124 mg, 0.67 mmol)。LC/MS :
 $(M+H)^+$: 474.8. 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.01 - 1.28 (m, 2 H) 1.30 - 1.48 (m, 1 H) 1.50 - 1.69 (m, 4 H) 1.71 - 1.96 (m, 4 H) 2.05 - 2.34 (m, 1 H) 2.46 - 2.62 (m, 1 H) 2.78 - 3.05 (m, 1 H) 3.15 - 3.31 (m, 1 H) 3.40 - 3.63 (m, 5 H) 3.63 - 3.83 (m, 6 H) 3.94 (dd, $J=9.22, 4.67$ Hz, 1 H) 4.58 (q, $J=7.83$ Hz, 1 H) 6.83 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 7.79 - 7.98 (m, 2 H) 8.22 - 8.43 (m, 1 H).

實例 31

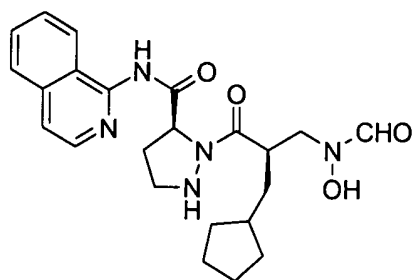
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-[[甲醯基(羥基)胺基]甲基]丙醯基)-*N*-5-異喹啉基-3-吡啶啉甲醯胺



5-胺基異喹啉(98 mg, 0.670 mmol)。LC/MS :
 $(M+H)^+$: 439.9.

實例 32

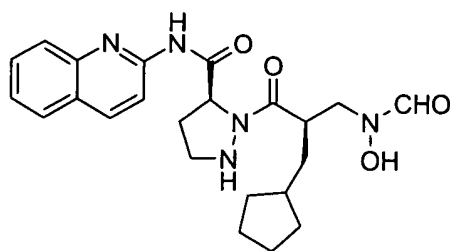
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-[[甲醯基(羥基)胺基]甲基]丙醯基)-*N*-1-異喹啉基-3-吡啶啉甲醯胺



1-氨基異喹啉 (98 mg, 0.670 mmol) 。 LC/MS :
(M+H)⁺ : 439.8.

實例 33

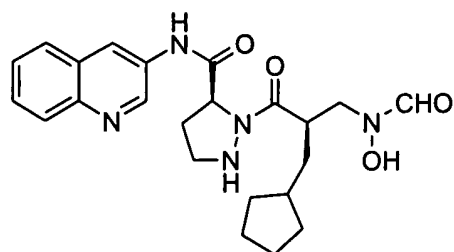
(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-[[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-2-喹啉基-3-吡啶啞甲醯胺



2-氨基喹啉 (97 mg, 0.670 mmol) 。 LC/MS : (M+H)⁺ :
439.8. ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.02 - 1.28 (m,
2 H) 1.39 - 1.69 (m, 5 H) 1.71 - 2.00 (m, 4 H) 2.20 - 2.46
(m, 1 H) 2.47 - 2.73 (m, 1 H) 2.83 - 3.09 (m, 1 H) 3.16 -
3.31 (m, 1 H) 3.53 (dd, J=14.02, 4.42 Hz, 1 H) 3.62 - 3.88
(m, 2 H) 3.97 (td, J=9.47, 5.05 Hz, 1 H) 4.77 (br. s., 1 H)
7.37 - 7.57 (m, 1 H) 7.70 (ddd, J=8.46, 6.95, 1.52 Hz, 1 H)
7.79 - 8.00 (m, 3 H) 8.13 - 8.41 (m, 2 H).

實例 34

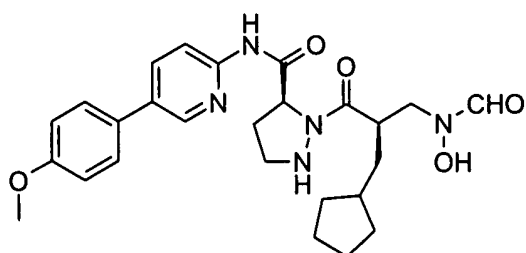
(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-[[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-3-喹啉基-3-吡啶啞甲醯胺



3-胺基喹啉(192 mg, 1.33 mmol)。 $\text{LC/MS} : (\text{M}+\text{H})^+ : 439.9$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.01 - 1.30 (m, 2 H) 1.31 - 1.49 (m, 1 H) 1.49 - 1.71 (m, 4 H) 1.71 - 2.01 (m, 4 H) 2.17 - 2.36 (m, 1 H) 2.52 - 2.70 (m, 1 H) 2.88 - 3.11 (m, 1 H) 3.53 (dd, $J=14.02, 4.42$ Hz, 1 H) 3.63 - 3.89 (m, 2 H) 3.97 (dd, $J=9.09, 4.80$ Hz, 1 H) 4.62 - 4.78 (m, 1 H) 7.44 - 7.74 (m, 2 H) 7.75 - 8.02 (m, 2 H) 8.53 - 8.76 (m, 1 H) 8.83 - 9.01 (m, 1 H).

實例 35

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-{5-[4-(甲基氧基)苯基]-2-吡啶基}-3-吡啶甲醯胺



製備步驟 A：

5-[4-(甲基氧基)苯基]-2-吡啶胺

於經烘箱烘乾的施蘭克試管(Schlenk tube)中裝入 $\text{d}_2(\text{dba})_3$ (37 mg, 0.04 mmol)、S-Phos (66 mg, 0.16

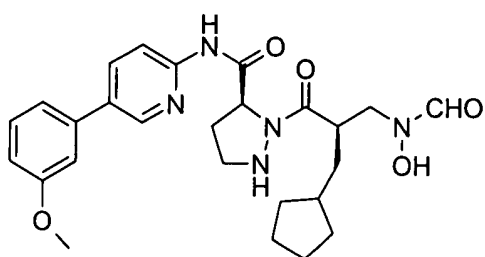
mmol)、4-甲氧基苯基硼酸(0.912 g, 6.0 mmol)、無水 K_3PO_4 粉末(1.70 g, 8.0 mmol)及2-胺基-5-氯吡啶(0.514 g, 4.0 mmol)。

將試管蓋上橡膠隔片，以 N_2 排空及回充。經由注射器於此混合物中加入正丁醇(8 mL)。然後將隔片換成鐵氟龍(Teflon)螺旋蓋並將施蘭克試管密封。將反應混合物加熱至 $120^\circ C$ 歷時 24 h。將反應冷卻至 rt 及經由矽膠墊過濾並以 EtOAc 清洗，得到標題化合物(670 mg, 3.35 mmol, 84%)。

使用類似實例 29 的 A 和 B 部分之製程，但是使用 5-[4-(甲氧基)苯基]-2-吡啶胺(209 mg, 1.042 mmol)取代 2-胺基-6-氯吡啶來處理 A 部分中之混合物，得到標題化合物。LC/MS: $(M+H)^+$: 496.1.

實例 36

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-{5-[3-(甲氧基)苯基]-2-吡啶基}-3-吡啶甲醯胺



製備步驟 A：

5-[3-(甲氧基)苯基]-2-吡啶胺

於經烘箱烘乾的施蘭克試管中裝入 $Pd_2(dba)_3$ (37 mg, 0.04 mmol)、S-Phos(66 mg, 0.16 mmol)、3-甲氧基苯

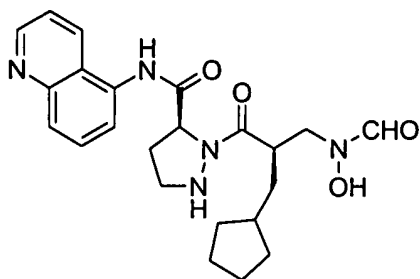
基硼酸(0.912 g, 6.0 mmol)、無水 K₃PO₄ 粉末(1.70 g, 8.0 mmol)和 2-胺基-5-氯吡啶(0.514 g, 4.0 mmol)。

將試管蓋上橡膠隔片，以 N₂ 排空及回充。經由注射器於此混合物中加入正丁醇(8 mL)。然後將隔片換成鐵氟龍螺旋蓋並將施蘭克試管密封。將反應混合物加熱至 120°C 歷時 24 h。將反應冷卻至 rt 及經由矽膠墊過濾並以 EtOAc 清洗，得到標題化合物(538 mg, 2.69 mmol, 67%)。

使用類似實例 29 的 A 和 B 部分之製程，但是使用 5-[3-(甲基氧基)苯基]-2-吡啶胺(209 mg, 1.042 mmol)取代 2-胺基-6-氯吡啶來處理 A 部分中之混合物，得到標題化合物。LC/MS: (M+H)⁺: 496.1.

實例 37

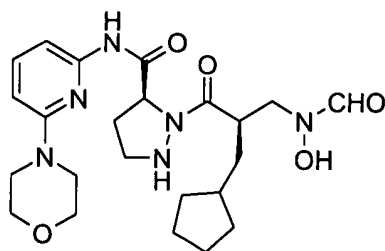
(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-5-喹啉基-3-吡啶甲醯胺



5-胺基喹啉(150 mg, 1.042 mmol)。LC/MS: (M+H)⁺: 439.9.

實例 38

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-[6-(4-嗎啉基)-2-吡啶基]-3-吡啶甲醯胺



製備步驟 A：

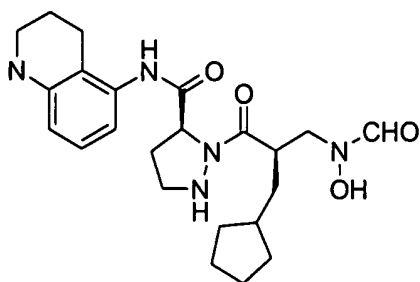
6-(4-嗎啉基)-2-吡啶胺

將 6-氯-2-胺吡啶(1 g, 7.78 mmol)溶於嗎啉(6.80 ml, 78 mmol)並以微波反應器加熱至 220°C 歷時 60 分鐘 (~400W; 5 mbar)。將反應冷卻至 rt 並濃縮。將粗產物置於 DCM(50 mL)中處理。過濾白色固體後，將粗產物濃縮並以矽膠管柱層析用 20-50%EtOAc/己烷溶離純化，得到 1 g (5.58 mmol, 72%)的標題化合物為淡黃色固體。LC/MS：(M+H)⁺：179.9。

使用類似實例 29 的 A 和 B 部分之製程，但是使用 6-(4-嗎啉基)-2-吡啶胺(173 mg, 0.967 mmol)取代 2-胺基-6-氯吡啶來處理 A 部分中之混合物，得到標題化合物。LC/MS：M+H)⁺：475.2. ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.04 - 1.27 (m, 2 H) 1.38 - 1.46 (m, 1 H) 1.47 - 1.68 (m, 4 H) 1.69 - 1.99 (m, 4 H) 2.13 - 2.35 (m, 1 H) 2.41 - 2.64 (m, 1 H) 2.77 - 3.01 (m, 1 H) 3.16 - 3.31 (m, 1 H) 3.58 - 3.75 (m, 1 H) 3.96 (dt, J=9.47, 4.86 Hz, 1 H) 4.60 - 4.81 (m, 1 H) 6.52 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.54 (t, J=8.08 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H)。

實例 39

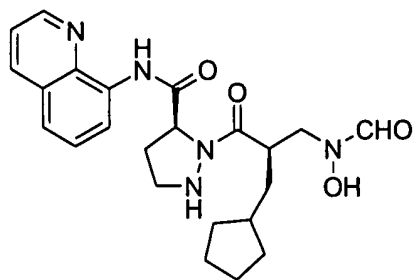
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2--[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(1,2,3,4-四氫-5-喹啉基)-3-吡唑啉甲醯胺



5-胺基喹啉(150 mg, 1.042 mmol) ◦ LC/MS : (M+H)⁺ : 443.9.

實例 40

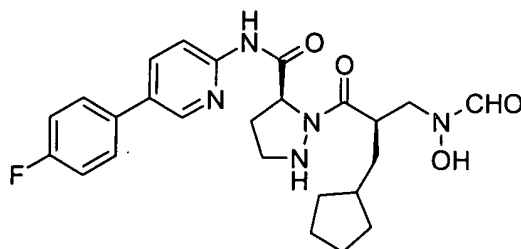
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2--[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-8-喹啉基-3-吡唑啉甲醯胺



8-胺基喹啉(192 mg, 1.33 mmol) ◦ LC/MS : (M+H)⁺ : 439.9. ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.04 - 1.30 (m, 2 H) 1.36 - 1.65 (m, 5 H) 1.74 (ddd, J=11.87, 7.71, 4.42 Hz, 1 H) 1.79 - 2.09 (m, 3 H) 2.22 - 2.51 (m, 1 H) 2.51 - 2.71 (m, 1 H) 2.84 - 3.01 (m, 1 H) 3.56 (dd, J=14.15, 4.55 Hz, 1 H) 3.83 (td, J=13.77, 10.11 Hz, 1 H) 4.05 (dd, J=8.72, 4.42 Hz, 1 H) 7.46 - 7.75 (m, 3 H) 7.91 (s, 1 H) 8.20 - 8.43 (m, 1 H) 8.69 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.87 (dd, J=4.17, 1.64 Hz, 1 H).

實例 41

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-[5-(4-氟苯基)-2-吡啶基]-3-吡唑啉甲醯胺

**製備步驟 A：****5-(4-氟苯基)-2-吡啶胺**

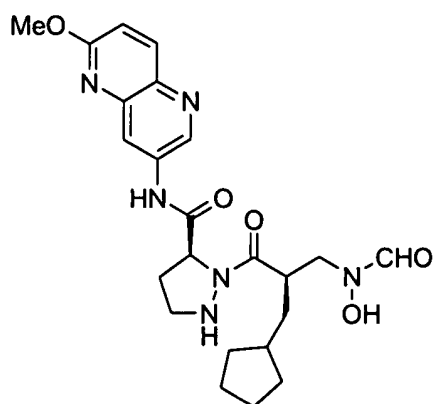
於經烘箱烘乾的施蘭克試管(Schlenk tube)中裝入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (37 mg, 0.04 mmol)、S-Phos (66 mg, 0.16 mmol)、4-氟苯硼酸 (0.840 g, 6.0 mmol)、無水 K_3PO_4 粉末 (1.70 g, 8.0 mmol) 和 2-胺基-5-氯吡啶 (0.514 g, 4.0 mmol)。

將試管蓋上橡膠隔片，以 N_2 排空及回充。經由注射器於此混合物中加入正丁醇 (8 mL)。然後將隔片換成鐵氟龍螺旋蓋並將施蘭克試管密封。將反應混合物加熱至 120°C 歷經 24 h。將反應冷卻至 rt 及經由矽膠墊過濾並以 EtOAc 清洗，得到標題化合物 (594 mg, 3.16 mmol, 79%)。

使用類似實例 29 的 A 和 B 部分之製程，但是在 A 部分係使用 DMF 取代二氯甲烷，及使用 5-(4-氟苯基)-2-吡啶胺 (105 mg, 0.558 mmol) 取代 2-胺基-6-氯吡啶，得到標題化合物。LC/MS：(M+H)⁺：483.9。

實例 42

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-([甲醯基(羥基)胺基]甲基)丙醯基)-N-[6-(甲基氧基)-1,5-萘啶-3-基]-3-吡啶甲醯胺



製備步驟 A：

6-(甲基氧基)-1,5-萘啶-3-胺

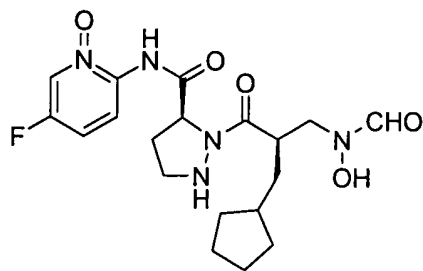
將 4- 溴 -6-(甲基 氧 基)-1,5- 萘 啶 -3- 胺 (如 WO2006081179 A1 中所製備)(372 mg, 1.464 mmol)溶於甲醇。加入碳酸氫鈉(246 mg, 2.93 mmol)，接著加入 10% 鈰碳(312 mg, 0.293 mmol)。於混合物中充入氮氣及在氣球壓力下氫化 1 h。1 h 後，將混合物過濾並濃縮，得到 155 mg(0.885 mmol, 60 %)的標題化合物為白色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 4.05 (s, 3 H) 6.90 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 7.38 (br. s., 1 H) 8.16 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 8.54 (br. s., 1 H).

使用類似實例 29 的 A 和 B 部分之製程，但是在 A 部分係使用 DMF 取代二氯甲烷，使用 6-(甲基氧基)-1,5-萘啶-3-胺(65.2 mg, 0.372 mmol)取代 2-胺基-6-氯吡啶，及使用 (3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-([甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基]甲基)丙醯基]-1-[[[(苯甲基)氧基]羰基]-3-吡啶羧

酸)做為單一非對映異構物取代 2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸之非對映異構物的混合物，得到標題化合物。LC/MS: (M+H)⁺: 470.8. ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.20 (br. s., 2 H) 1.30 (br. s., 1 H) 1.37 - 1.53 (m, 1 H) 1.53 - 1.73 (m, 4 H) 1.80 (br. s., 1 H) 1.86 - 2.10 (m, 3 H) 2.25 (br. s., 1 H) 2.60 (br. s., 1 H) 3.01 (br. s., 1 H) 3.54 (d, J=10.61 Hz, 1 H) 3.78 - 3.95 (m, 1 H) 4.71 (br. s., 1 H) 7.01 (dd, J=14.27, 8.97 Hz, 1 H) 7.86 (br. s., 1 H) 8.01 (dd, J=17.68, 8.84 Hz, 1 H) 8.50 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 8.65 - 8.88 (m, 1 H).

實例 43

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)-3-吡啶啉甲醯胺



A 部分：

(3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-{{[(5-氟-2-吡啶基)胺基]羰基}-1-吡啶啉羧酸苯甲基酯

於 2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸

(600 mg, 1.116 mmol)之二氯甲烷(7 ml)溶液中加入 1-甲基咪唑(374 μ l, 4.69 mmol)並冷卻至 0°C。於 0°C 逐滴加入甲磺醯氯(112 μ L, 1.451 mmol)，並將生成的混合物於 rt 攪拌 30 min。然後以 2-胺基-5-氟吡啶(163 mg, 1.451 mmol)處理混合物。移除溶劑混合物。以 MeOH 稀釋殘餘物並以逆相 HPLC 純化，得到 101 mg(0.160 mmol, 14%)的標題化合物。LC/MS：(M+H)⁺：632.2.

B 部分：

2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-{[(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)胺基]羧基}-1-吡啶啉羧酸苯甲基酯

於冷卻至 0°C 之(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-{[(5-氟-2-吡啶基)胺基]羧基}-1-吡啶啉羧酸苯甲基酯(101 mg, 0.16 mmol)的 DCM(4 mL)溶液中加入 mCPBA(107 mg, 0.48 mmol, 77 重量%)並攪拌 16 hr。加入飽和的 NaHCO₃ 水溶液使反應驟冷並以二氯甲烷萃取。移除有機溶劑得到粗產物，使用時無進一步純化，得到 104 mg(0.161 mmol, 100%)的標題化合物為一泡沫狀物。LC/MS：(M+H)⁺：648.2.

C 部分：

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)-3-吡啶啉甲醯胺

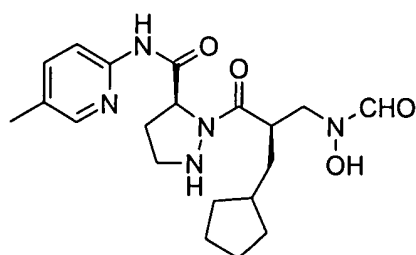
於 2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-{[(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)胺基]羧基}-1-

吡唑啉羧酸苯甲基酯(104 mg, 0.161 mmol)之甲醇(4 ml)溶液中加入 20%碳上氫氧化鈣(50 mg, 0.161 mmol)。將混合物於氣球壓力下氫化 1 h, 然後過濾。將濾液以逆相 HPLC 純化, 得到(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺(13 mg, 0.028 mmol, 18%產率)。LC/MS: (M+H)⁺: 423.8.

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.00 - 1.27 (m, 2 H) 1.39 - 1.69 (m, 5 H) 1.70 - 1.99 (m, 4 H) 2.25 - 2.45 (m, 1 H) 2.45 - 2.64 (m, 1 H) 2.84 - 3.03 (m, 1 H) 3.18 - 3.30 (m, 1 H) 3.53 (dd, J=14.02, 4.42 Hz, 1 H) 3.74 - 3.88 (m, 1 H) 3.98 (td, J=9.28, 4.93 Hz, 1 H) 4.74 - 4.87 (m, 1 H) 7.37 - 7.54 (m, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 8.37 - 8.60 (m, 2 H).

實例 44

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-甲基-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺



A 部分：

(3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-{[(5-甲基-2-吡啶基)胺基]羧基}-1-吡唑啉羧酸苯甲基酯

第 1 批：

於 2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸 (250 mg, 0.465 mmol) 之 DMF (3.5 ml) 溶液中加入 1-甲基咪唑 (156 μ l, 1.953 mmol) 並冷卻至 0°C。於 0°C 逐滴加入 甲磺醯氯 (40 μ L, 0.512 mmol)，並將生成的混合物於 rt 攪拌 40 min。然後以 6-胺基-3-甲吡啶 (60 mg, 0.558 mmol) 處理混合物。移除溶劑混合物。以 MeOH 稀釋殘餘物並以逆相 HPLC 純化，得到 94 mg (0.150 mmol, 32%) 的標題化合物。

第 2 批：

於 2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸 (290 mg, 0.539 mmol) 之四氫呋喃 (3 ml) 溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺 (470 μ l, 2.7 mmol) 及 2,4,6-三氯苯甲醯氯 (0.101 mL, 0.647 mmol)。將混合物攪拌 2 h 及然後蒸發溶劑。然後以甲苯 (3 mL) 稀釋殘餘物。將生成的懸浮液以 6-胺基-3-甲吡啶 (64 mg, 0.593 mmol) 處理，接著以 DMAP (13.2 mg, 0.108 mmol) 處理。18 h 後，移除溶劑混合物。以 MeOH 稀釋殘餘物並以逆相 HPLC 純化，得到 48 mg (0.076 mmol, 14%) 的標題化合物為白色固體。LC/MS : (M+H)⁺ : 628.5.

B 部分：

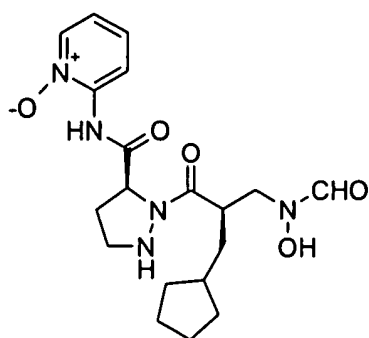
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯

基)-N-(5-甲基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺

於(3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-{[(5-甲基-2-吡啶基)胺基]羰基}-1-吡啶羧酸苯甲基酯(將 A 部分第 1 和第 2 批組合, 142 mg, 0.226 mmol)之甲醇(6 ml)溶液中加入 20%碳上氫氧化鈹(70 mg, 0.226 mmol)。將混合物於氣球壓力下氫化 1 h 30 min, 然後過濾。將混合物以逆相 HPLC 純化, 得到(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(5-甲基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺(68 mg, 0.170 mmol, 75 %產率)。LC/MS: (M+H)⁺: 404.0. ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.06 - 1.26 (m, 2 H) 1.35 - 1.48 (m, 1 H) 1.48 - 1.69 (m, 4 H) 1.69 - 1.99 (m, 4 H) 2.17 - 2.31 (m, 3 H) 2.45 - 2.64 (m, 1 H) 2.80 - 3.01 (m, 1 H) 3.16 - 3.31 (m, 1 H) 3.51(dd, J=14.02, 4.42 Hz, 1 H) 3.66 - 3.84 (m, 2 H) 3.95 (dt, J=9.35, 4.67 Hz, 1 H) 4.70 (td, J=7.96, 4.04 Hz, 1 H) 7.61 (dd, J=8.08, 2.02 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.98 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=2.27 Hz, 1 H).

實例 45

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(1-氧化-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺



A 部分：

苯甲基 (3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-{[(1-氧化-2-吡啶基)胺基]羧基}-1-吡啶羧酸酯

於(3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡啶羧酸(176 mg, 0.327 mmol)之 DMF(2 ml)溶液中加入 1-甲基咪唑(52 μ l, 0.655 mmol)並冷卻至 0°C。於 0°C 逐滴加入 甲磺醯氯(27 μ L, 0.344 mmol)，並將生成的混合物攪拌 30 min，接著加入 2-胺基吡啶 N-氧化物(36 mg, 0.327 mmol)。讓反應升至室溫。2 h 後，將反應混合物濃縮，以甲醇稀釋並以逆相 HPLC 純化，得到 105 mg (0.167 mmol, 51%)的標題化合物。LC/MS：(M+H)⁺：629.8.

B 部分：

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(1-氧化-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺

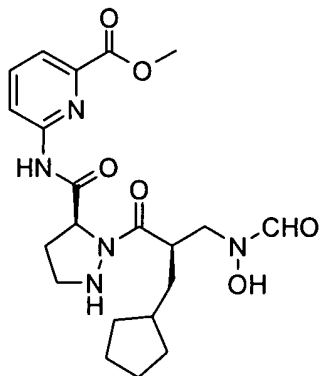
於(3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-{[(1-氧化-2-吡啶基)胺基]羧基}-1-吡啶羧酸苯甲基酯(105 mg, 0.167 mmol)之甲醇(10 ml)

溶液中加入10%鈀碳(17.75 mg, 0.017 mmol)。將混合物於氣球壓力下氫化72 h，然後過濾。將混合物以逆相HPLC純化，得到(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(1-氧化-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺(35 mg, 0.086 mmol, 52 %產率)。LC/MS：(M+H)⁺：06.4. ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.07 - 1.28 (m, 3 H) 1.39 - 1.69 (m, 5 H) 1.69 - 1.84 (m, 2 H) 1.84 - 2.02 (m, 2 H) 2.29 - 2.46 (m, 1 H) 2.46 - 2.64 (m, 1 H) 2.84 - 3.00 (m, 1 H) 3.19 - 3.31 (m, 1 H) 3.46 - 3.61 (m, 1 H) 3.76 - 3.90 (m, 1 H) 3.93 - 4.14 (m, 1 H) 4.76 - 4.87 (m, 1 H) 7.10 - 7.34 (m, 1 H) 7.58 (t, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.34 (d, *J*=6.32 Hz, 1 H) 8.49 (dd, *J*=8.59, 1.52 Hz, 1 H).

下列實例 46 至 49 係根據類似實例 45 所揭示之方法，但是係於 A 部分的混合物中加入所指的化合物取代 2-胺基吡啶 *N*-氧化物加以製備。

實例 46

6-({[(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡啶基]羧基}胺基)-2-吡啶羧酸甲酯

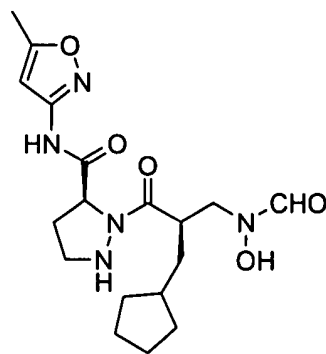


6-胺基-2-吡啶羧酸甲酯(43.9 mg, 0.288 mmol)。

LC/MS : (M+H)⁺ : 447.9.

實例 47

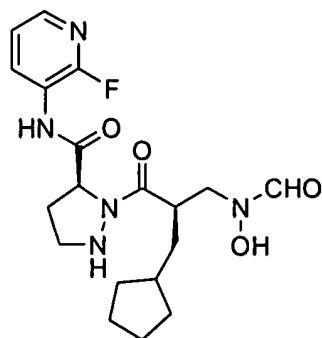
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-甲基-3-異呔唑基)-3-吡唑啉甲醯胺



5-甲基-3-異呔唑胺(29.9 mg, 0.305 mmol) 。 LC/MS : (M+H)⁺ : 394.2. ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.04 - 1.27 (m, 2 H) 1.41 (dd, J=7.71, 5.43 Hz, 1 H) 1.52 - 1.69 (m, 4 H) 1.70 - 1.95 (m, 4 H) 2.10 - 2.31 (m, J=7.23, 4.78, 4.78, 2.65 Hz, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.46 - 2.61 (m, 1 H) 2.91 (dd, J=10.11, 6.57 Hz, 1 H) 3.18 - 3.33 (m, 2 H) 3.62 - 3.84 (m, 2 H) 4.61 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H).

實例 48

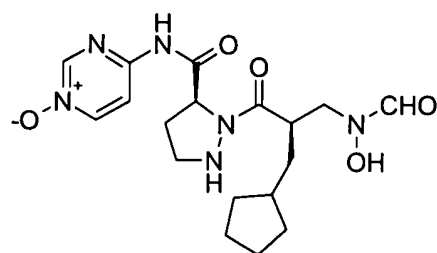
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(2-氟-3-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺



實例 48 係根據類似實例 45 中所揭示的方法，但是 A 部分中的混合物係加入 3-胺基-2-氟吡啶取代 2-胺基吡啶 N-氧化物，及在 B 部分中係使用碳上氫氧化鈰取代鈰碳所製備。LC/MS: (M+H)⁺: 408.1. ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.16 (dd, J=12.13, 7.07 Hz, 2 H) 1.39 - 1.47 (m, 1 H) 1.48 - 1.67 (m, 4 H) 1.71 - 1.96 (m, 4 H) 2.20 - 2.40 (m, 1 H) 2.44 - 2.64 (m, 1 H) 2.92 (dd, J=10.36, 6.57 Hz, 1 H) 3.26 (t, J=8.21 Hz, 1 H) 3.65 - 3.86 (m, 2 H) 4.75 (td, J=7.96, 3.54 Hz, 1 H) 7.30 (dd, J=7.96, 4.93 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=4.80 Hz, 1 H) 8.60 (dd, J=17.68, 1.52 Hz, 1 H).

實例 49

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(1-氧化-4-嘧啶基)-3-吡啶甲醯胺



製備步驟 A：

4-胺嘧啶 1-氧化物

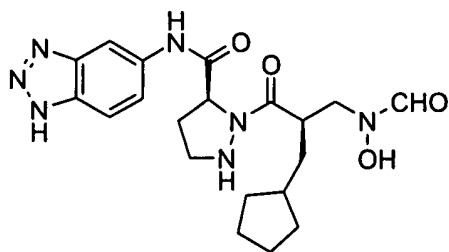
於配置有攪拌棒的圓底燒瓶中裝入 4-胺基嘧啶(462 mg, 4.86 mmol)之二氯甲烷(DCM)(25 mL)溶液。於其中加入 m-CPBA(1198 mg, 5.34 mmol)。2 h 後，將混合物濃縮並經由矽膠墊清洗以 80:20:1:DCM:MeOH:NH₄OH

溶離來純化，得到 350 mg (3.15 mmol, 65%)的標題化合物。LC/MS：(M+H)⁺：111.8.

使用類似實例 45 的 A 和 B 部分之製程，但是使用 4-胺嘧啶 1-氧化物(124 mg, 1.116 mmol)取代 2-胺基吡啶 N-氧化物來處理 A 部分之混合物，得到標題化合物。LC/MS：(M+H)⁺：407.3.

實例 50

(3S)-N-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡啶甲醯胺



A 部分：

(3S)-3-[(1H-1,2,3-苯并三唑-5-基胺基)羧基]-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-吡啶羧酸苯甲基酯

於(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡啶羧酸(103.1 mg, 0.192 mmol)、1H-1,2,3-苯并三唑-5-胺(56.6 mg, 0.422 mmol)及 N-甲基嗎啉(46.4 μ l, 0.422 mmol)之乙腈(1.87 ml)溶液中加入 DMTMM 四氟硼酸鹽(69.2 mg, 0.211 mmol)。將溶液攪拌 3 天，然後真空濃縮。將殘餘物溶於 EtOAc (100 mL)，並以 1N aq. HCl(50 mL)清洗，

接著以 5% aq. NaHCO₃ 清洗。將有機層以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及真空濃縮。將殘餘物以 Gilson RPLC 純化 (20%至 90% MeCN 水中溶液, 8 min 梯度)，及將所欲的溶離份組合並真空濃縮。將殘餘物與 MeOH (2 x 30 mL) 共沸，得到 (3S)-3-[(1H-1,2,3- 苯并三唑-5-基胺基)羰基]-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-吡唑啉羧酸苯甲基酯 (87.2 mg, 0.133 mmol, 69.6 %產率) 為淡黃色油狀物。LC/MS : (M+H)⁺ : 654.5. DMTMM 四氟硼酸鹽之參考文獻: Raw, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 946。

B 部分：

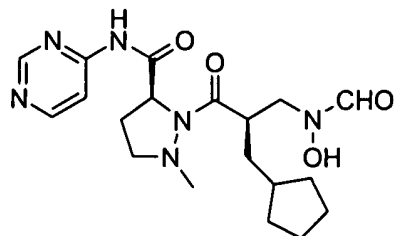
(3S)-N-1H-1,2,3- 苯并三唑-5-基-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡唑啉甲醯胺

於 (3S)-3-[(1H-1,2,3- 苯并三唑-5-基胺基)羰基]-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-吡唑啉羧酸苯甲基酯 (87.2 mg, 0.133 mmol) 之甲醇 (2.7 ml) 溶液中加入 20% 碳上氫氧化鈣、50% 水 (18.73 mg, 0.133 mmol)。將混合物於氣球壓力下氫化 3 h，然後經由 0.2 μm PTFE 膜過濾。將溶液真空濃縮，並將殘餘物與 EtOAc (10 mL) 共沸。將殘餘物以 30% EtOAc 之己烷溶液濕磨，並真空過濾收集固體，得到 (3S)-N-1H-1,2,3- 苯并三唑-5-基-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡唑啉甲醯胺 (43.2 mg, 0.101 mmol, 75%產率) 為白色固體。LC/MS : (M+H)⁺ :

430.1.

實例51

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-1-甲基-N-4-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺



A部分：

1,1-二甲基乙基 4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸酯

於1 L圓底燒瓶中裝入丙烯酸第三丁酯(11.33 mL, 78 mmol)之甲苯(100 mL)和四氫呋喃(THF)(100 mL)溶液。在N₂下，經由添加漏斗在25分鐘內於其中逐滴加入TMS-重氮甲烷(50.5 mL, 101 mmol)。將反應混合物於25°C攪拌4.5 h。於減壓下蒸發溶劑。將粗產物溶於二氯甲烷(70 mL)並置於冰浴上冷卻。經由添加漏斗於此溶液中加入溶於30 mL二氯甲烷之TFA(7.21 mL, 94 mmol)。添加完成後，將反應混合物於25°C攪拌0.5 h。蒸發溶劑及加入飽和的NaHCO₃將殘餘物中和並萃取至DCM中。將有機層以Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物，將其以自動矽膠管柱層析純化(管柱：120 g, 0-38%乙酸乙酯之己烷溶液, 34 min)。於減壓下移除溶劑，得到8 g(47 mmol, 60%)的4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸1,1-二甲基乙基酯為黃色油狀物。LC-MS (ES) m/e 171.1 (M + H)⁺.

B部分：**4,5-二氫-1H-吡唑-1,5-二羧酸二(1,1-二甲基)酯**

將Boc-酸酐(18.27 mL, 78.67 mmol)和4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸1,1-二甲基乙基酯(8 g, 47.0 mmol)溶於二氯甲烷(DCM)(71 mL)。於此混合物中加入TEA(13.10 mL, 94 mmol)。將反應混合物於25°C攪拌72 h。將反應溶液以1N HCl (1 x 500 mL)清洗，以DCM萃取並以無水Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。將粗產物以自動矽膠管柱層析純化(管柱300g:0-50%乙酸乙酯之己烷溶液)，得到8.89 g(32.9 mmol, 70%)4,5-二氫-1H-吡唑-1,5-二羧酸二(1,1-二甲基)酯為淡黃色油狀物。LC-MS (ES) m/e 271.2 (M + H)⁺.

C部分：**吡唑啉-1,5-二羧酸二第三丁酯**

將4,5-二氫-1H-吡唑-1,5-二羧酸二(1,1-二甲基)酯(8.5 g, 31.4 mmol)溶於乙酸(50 mL)並將溶液置於冰浴冷卻。將氰基硼氫化鈉(3.95 g, 62.9 mmol)於N₂下分次加到反應混合物中。將反應於25°C攪拌2 h。於減壓下蒸發溶劑，得到一殘餘物，將其乙酸乙酯(208 mL)及飽和的Na₂CO₃溶液(140 mL)稀釋。將粗產物萃取至乙酸乙酯溶液中並以Na₂SO₄乾燥。於減壓下移除溶劑並將生成的粗產物以矽膠管柱層析純化，得到7 g(25.7 mmol, 82%)的吡唑啉-1,5-二羧酸二第三丁酯為無色油狀物。LC-MS (ES) m/e 273.3 (M + H)⁺.

D部分：**2-甲基-1,5-吡唑啉二羧酸二(1,1-二甲基乙基)酯**

於溶於1,2-二氯乙烷(DCE)(80 mL)之吡唑啉-1,5-二羧酸二第三丁酯(7 g, 25.7 mmol)溶液中加入HCHO(2.224 g, 69.4 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(14.71 g, 69.4 mmol)和乙酸(8 mL)。將反應於rt攪拌適當的時間。然後移除溶劑並以DCM和飽和的NaHCO₃(150 mL)稀釋殘餘物。以DCM萃取水層。將有機層以Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發。以矽膠管柱層析純化殘餘物，得到4 g(13.97 mmol, 54.3 %產率)的2-甲基-1,5-吡唑啉二羧酸二(1,1-二甲基乙基)酯為淡黃色油狀物。LC-MS (ES) m/e 287.1 (M + H)⁺.

E部分：**1-甲基-3-吡唑啉羧酸**

於溶於二氯甲烷(DCM)(25 mL)之2-甲基-1,5-吡唑啉二羧酸二(1,1-二甲基乙基)酯溶液中加入TFA(30.7 mL, 398 mmol)和水(3.59 mL, 199 mmol)。將反應於rt攪拌並以LCMS監測。當反應完成時，於減壓下蒸發溶劑，得到一殘餘物，將其與甲苯(50 mL X 3)共沸以移除TFA和水。得到粗產物為無色油狀物(以TFA鹽為基準，97%產率)，將其直接用於下個步驟。LC-MS (ES) m/e 130.9 (M + H)⁺.

F部分：**(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲**

基)丙醯基]-1-甲基-3-吡啶啉羧酸

於(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯氯(3.14 g, 10.21 mmol)之DMF(10mL)溶液中加入1-甲基-3-吡啶啉羧酸(1.727 g, 13.27 mmol)和DIPEA(14.23 ml, 82 mmol)之DMF(30mL)溶液。將溶液於25°C攪拌。將反應混合物以EtOAc稀釋及然後以飽和的NH₄Cl溶液(2 x 30 mL)清洗。以EtOAc萃取水層，接著以CHCl₃ : MeOH : 80 : 20萃取。將有機層以無水Na₂SO₄乾燥。於減壓下蒸發溶劑，得到淡黃色殘餘物，將其經由逆相HPLC層析純化(30×100mm, 10 min, 30-95% MeCN之H₂O溶液, 45 ml/min)，得到1.1g (2.63 mmol, 26%)的(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-甲基-3-吡啶啉羧酸為白色固體。

G部分：**(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基 [(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-甲基-N-4-嘧啶基-3-吡啶啉甲醯胺**

將1-甲基咪唑(38.2 μl, 0.479 mmol)加到(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{(苯甲基)氧基}羰基}-3-吡啶啉羧酸(100 mg, 0.240 mmol)之1.0 ml的DMF溶液中。將溶液冷卻至0°C，及然後於0°C逐滴加入甲磺醯氯(24.26 μl, 0.311 mmol)。然後加入另外溶於1.0 ml DMF之4-胺基嘧啶(34.2 mg, 0.359 mmol)。將反應混合物於rt攪拌3.5 h。將反應混合物濃縮並以RP-HPLC純化，得到(3S)-2-[(2R)-3-環戊

基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-甲基-N-4-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺(95 mg, 0.192 mmol, 80%)為白色泡沫狀固體。LC-MS (ES) m/e 495.3 ($M + H$)⁺.

H部分：

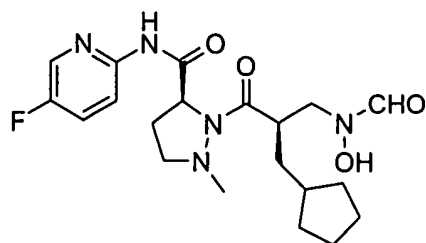
(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{{甲醯基(羥基)胺基}甲基}丙醯基)-1-甲基-N-4-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺

將(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-甲基-N-4-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺(120 mg, 0.243 mmol)溶於甲醇(14 mL)。於此混合物中加入碳上氫氧化鈮(34.1 mg, 0.049 mmol)。將反應混合物脫氣並置於1 atm的H₂中。2 h後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘餘物以RP-HPLC純化，得到(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{{甲醯基(羥基)胺基}甲基}丙醯基)-1-甲基-N-4-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺(70 mg, 0.173 mmol, 71.3 %產率)為白色泡沫狀固體。

LC-MS (ES) m/e 405.3 ($M + H$)⁺.

實例 52

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{{甲醯基(羥基)胺基}甲基}丙醯基)-N-(5-氟-2-吡啶基)-1-甲基-3-吡唑啉甲醯胺



A部分：

將 1- 甲 基 咪 唑 (38.2 μ l, 0.479 mmol) 加 到 (3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸(100 mg, 0.240 mmol)之1.0 ml的DMF溶液中。將溶液冷卻至 0°C，及然後於0°C逐滴加入甲磺醯氯(24.26 μ l, 0.311 mmol)，然後加入另溶於1.0 ml DMF中之5-氟-2-吡啶胺(40.3 mg, 0.359 mmol)。將反應混合物於rt攪拌3.5 h。將反應混合物濃縮並以RP-HPLC純化，得到(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-N-(5-氟-2-吡啶基)-1-甲基-3-吡啶啉甲醯胺(84 mg, 0.164 mmol, 68.6 %產率)為白色固體。LC-MS (ES) m/e 512.3 (M + H)+.

B部分：

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基})-N-(5-氟-2-吡啶基)-1-甲基-3-吡啶啉甲醯胺

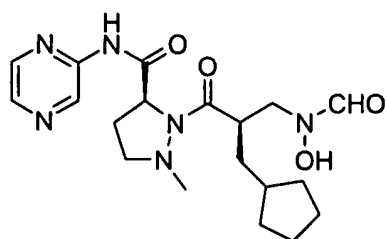
將(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-N-(5-氟-2-吡啶基)-1-甲基-3-吡啶啉甲醯胺(84 mg, 0.164 mmol)溶於甲醇(9.66 ml)。於此混合物中加入20%碳上氫氧化鈣(23.06 mg, 0.033 mmol)。將反應混合物脫氣並置於1 atm的H₂中。2 h後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘餘物以RP-HPLC純化，得到(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基})-N-(5-氟-2-吡啶基)-1-甲基-3-吡啶啉甲醯胺(40 mg, 0.095 mmol, 57.8 %產率)為白色泡沫固體。

LC-MS (ES) m/e 422.1 (M + H)+.

下列實例 53 至 57 係根據類似實例 52 所揭示之方法加以製備，但是係於 A 部分的溶液中加入所指的化合物 (若需要溶於 1.0 ml DMF) 取代 5-氟-2-吡啶胺。

實例 53

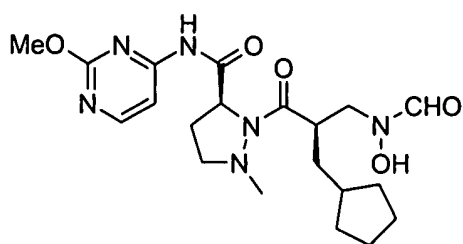
(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-1-甲基-N-2-吡啶基-3-吡啶甲醯胺



2-胺基吡啶(34.2 mg, 0.359 mmol)。LC-MS (ES) m/e 405.3 (M + H)+.

實例 54：

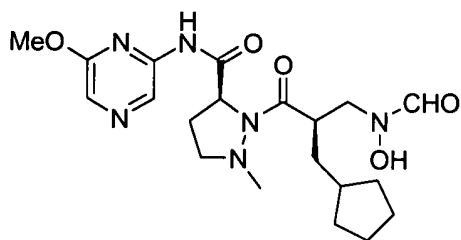
(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-1-甲基-N-[2-(甲氧基)-4-嘧啶基]-3-吡啶甲醯胺



2-(甲氧基)-4-嘧啶胺(67.4 mg, 0.539 mmol)。LC-MS (ES) m/e 435.3 (M + H)+.

實例 55

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-1-甲基-N-[6-(甲氧基)-2-吡啶基]-3-吡啶甲醯胺

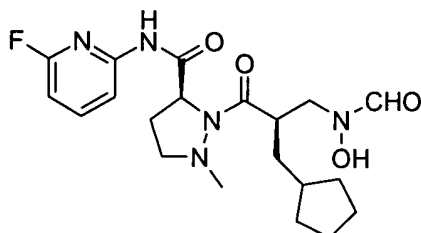


6-(甲氧基)-2-吡啶胺(67.4 mg, 0.539 mmol)。

LC-MS (ES) m/e 435.4 (M + H)⁺.

實例 56

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(6-氟-2-吡啶基)-1-甲基-3-吡唑啉甲醯胺

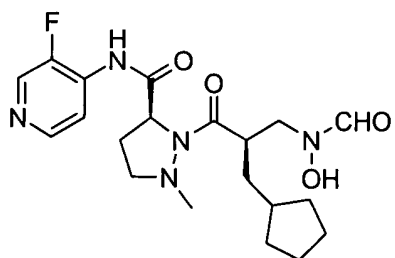


6-氟-2-吡啶胺(60.4 mg, 0.539 mmol)。

LC-MS (ES) m/e 422.1 (M + H)⁺.

實例57

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(3-氟-4-吡啶基)-1-甲基-3-吡唑啉甲醯胺

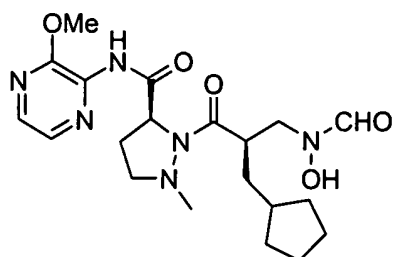


3-氟-4-吡啶胺(60.4 mg, 0.539 mmol)。

LC-MS (ES) m/e 422.0 (M + H)⁺.

實例58

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-([甲醯基(羥基)胺基]甲基)丙醯基)-1-甲基-N-[3-(甲基氧基)-2-吡啶基]-3-吡啶甲醯胺



A部分：

(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-([甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基]甲基)丙醯基]-1-甲基-N-[3-(甲基氧基)-2-吡啶基]-3-吡啶甲醯胺

將 4- 甲 基 嗎 啉 (47.4 μ l, 0.431 mmol) 加 到 (3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-([甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基]甲基)丙醯基]-1-[(苯甲基)氧基]羧基]-3-吡啶甲醯胺 (150 mg, 0.359 mmol) 和 4-[4,6-二(甲基氧基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-4-甲基嗎啉-4-鎢 (141 mg, 0.431 mmol) 之 乙 腈 (5.94 ml) 溶 液 中。將 生 成 的 溶 液 冷 卻 至 0°C 並 於 0°C 攪 拌 15 min。於 此 混 合 物 中 加 入 3-(甲 基 氧 基)-2-吡 啶 胺 (67.4 mg, 0.539 mmol)。將 反 應 混 合 物 於 rt 攪 拌 2 天。將 反 應 混 合 物 真 空 濃 縮 並 將 殘 餘 物 溶 於 DCM，並 以 飽 和 的 NaHCO₃ 溶 液 清 洗，接 著 以 鹽 水 清 洗。將 溶 液 以 硫 酸 鈉 乾 燥 及 過 濾。移 除 溶 劑，得 到 一 殘 餘 物，將 其 溶 於 DMF (3.75 ml) 並 以 RP-HPLC 純 化，得 到 (3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-([甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基]甲基)丙醯基]-1-甲基-N-[3-(甲基氧基)-2-吡啶基]-3-吡啶甲醯胺 (96 mg,

0.183 mmol, 51 %產率)為白色固體。LC-MS (ES) m/e 525.5 (M + H)⁺.

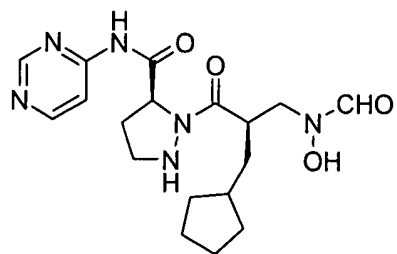
B部分：

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-([甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-1-甲基-N-[3-(甲基氧基)-2-吡啶基]-3-吡啶啉甲醯胺

將(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-甲基-N-[3-(甲基氧基)-2-吡啶基]-3-吡啶啉甲醯胺(96 mg, 0.183 mmol)溶於甲醇(11 mL)。於此混合物中加入20%碳上氫氧化鈹(26.8 mg, 0.038 mmol)。將反應混合物脫氣並置於1 atm的H₂中。1 h後，將反應混合物過濾並濃縮。將殘餘物以RP-HPLC純化，得到(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-([甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-1-甲基-N-[3-(甲基氧基)-2-吡啶基]-3-吡啶啉甲醯胺(45 mg, 0.104 mmol, 54.3 %產率)為白色泡沫固體。LC-MS (ES) m/e 435.4 (M + H)⁺.

實例 59

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-([甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-4-嘧啶基-3-吡啶啉甲醯胺



方法 A：

A部分：

4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸 1,1-二甲基乙基酯

將2-丙稀酸1,1-二甲基乙基酯(10.25 ml, 70 mmol)於氮氣下加到配置攪拌棒及裝有甲苯(100 ml)和四氫呋喃(THF)(100 ml)之圓底燒瓶中，然後加入TMS-重氮甲烷(42.0 ml, 84 mmol)。4 h後，真空移除反應溶劑和過量的TMS-重氮甲烷。將殘餘物溶於二氯甲烷(150 mL)。於0°C加入TFA (6.26 ml, 84 mmol)並將生成的混合物於室溫攪拌至隔夜。此段時間過後，加入飽和的Na₂CO₃使反應驟冷，並以二氯甲烷萃取。將有機層以Na₂SO₄乾燥。於減壓下移除溶劑，得到粗產物，將其以矽膠層析純化(CombiFlash, 120g管柱，己烷/乙酸乙酯0-30%，60min)，得到所欲的產物4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸(9.7 g, 81%產率)1,1-二甲基乙基酯為黃色油狀物。

B 部分：**4,5-二氫-1H-吡唑-1,5-二羧酸二(1,1-二甲基乙基)酯**

於4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸 1,1-二甲基乙基酯(9.7 g, 57.0 mmol)和二碳酸二(1,1-二甲基乙基)酯(14.93 g, 68.4 mmol)之二氯甲烷(86 ml)溶液中加入三乙胺(15.89 ml, 114 mmol)。將反應混合物於25°C攪拌4天。然後將反應溶液以1N HCl(1 X 500mL)清洗，以Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，得到一殘餘物。將殘餘物以矽膠層析純化(CombiFlash, 管柱：220g, 0-50%乙酸酯之己烷溶液, 60 min)，得到所欲的產物為淡黃色油狀物。

C 部分：

吡啶-1,5-二羧酸第三丁酯

將 4,5-二氫吡啶-1,5-二羧酸第三丁酯(12.65 g, 46.8 mmol)溶於乙酸(75 mL)，並將溶液置於水中冷卻。於 N₂ 下逐滴加入氰基硼氫化鈉(5.88 g, 94 mmol)。將反應於 25°C 攪拌 5 h 然後於減壓下移除溶劑，得到一殘餘物。將殘餘物以 EtOAc(150 mL)稀釋並小心地將 Na₂CO₃(飽和)加到溶液中。進行分層，並以 EtOAc (2 X 30 mL)萃取水性溶液，及將有機層以 Na₂SO₄ 乾燥。於減壓下移除溶劑，得到粗產物吡啶-1,5-二羧酸二第三丁酯(12.74 g)為淡黃色油狀物，將其直接用於下個步驟。

D 部分：**吡啶-1,2,3-三羧酸 1-苯甲基 2,3-第三-丁基酯**

將飽和的 K₂CO₃ 水溶液(210 mL)於 0°C 加到氯甲酸苯甲基酯(12.0 ml, 84 mmol)及粗吡啶-1,5-二羧酸二第三丁酯(12.74 g, 假定 46.8 mmol)之乙腈(137 ml)溶液中。讓反應升溫至室溫並攪拌 4.5 hrs。以 EtOAc(3 X 100 mL)萃取水層，及以 Na₂SO₄ 乾燥有機層。於真空下移除溶劑，並以矽膠層析純化粗產物(CombiFlash, 管柱：220g；0-35%乙酸乙酯之己烷溶液；60 min)，得到所欲的產物吡啶-1,2,3-三羧酸 1-苯甲基 2,3-第三-丁基酯(14.15 g, 74%產率)為白色固體。

E 部分：**1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶羧酸**

將吡啶-1,2,3-三羧酸 1-苯甲基 2,3-二第三-丁基酯

(14.15 g, 34.8 mmol)於 N₂ 和室溫下溶於二氯甲烷(68.6 ml)。然後一次加入 TFA(80 ml, 1045 mmol)和水(9.41 ml, 522 mmol)。將反應於 25°C 攪拌 2 天。然後於減壓下移除溶劑，得到 1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸(8.72 g, 34.8 mmol, 100%產率)。

F 部分：

(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯氟

將 2,4,6-三氟-1,3,5-三吡啶(10.7 g, 79 mmol)於室溫下加到吡啶(6.4 ml, 79 mmol)和(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙酸(WO 2009061879)(22 g, 72.0 mmol)之二氯甲烷(348 ml)溶液中。將生成的溶液攪拌至隔夜。將二氯甲烷(300 mL)加到反應溶液中，接著加入 1000 mL 的 5%檸檬酸，並過濾混合物。以 DCM(300 ml)清洗固體。將濾液的有機層分離出並以飽和的 NaHCO₃(2 x 300 mL)清洗。將有機層以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮，得到一黃色油狀物，將其以矽膠層析純化(CombiFlash, 管柱：220g； 0-20%乙酸乙酯之己烷溶液； 50 min)，得到(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯氟(14.32 g, 64.7%產率)為無色油狀物。

G 部分：

(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸

將(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯氟(8.18 g, 26.6 mmol)加到 1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸(8.65 g, 34.6 mmol)之二氯甲烷(85 ml)溶液中，接著加入 Hunig 鹼(23.2 ml, 133 mmol)。將反應混合物於 25°C 攪拌 5 hrs。然後以 DCM(50 ml)稀釋反應並加入乙酸(6 ml)。將生成的溶液以 NH₄Cl 水溶液(2 X 200mL)清洗。以 DCM(2 X 100mL)萃取水性溶液。將組合的有機層以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮，得到一殘餘物。將殘餘物以矽膠層析純化(CombiFlash, 管柱：220g；0-100%乙酸乙酯之己烷溶液；40 min)。將前 2/3 的溶離份組合並移除溶劑，得到一殘餘物。將乙腈(~5 ml)加到此殘餘物中。留下非對映異構物(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸為白色固體。將此白色固體過濾，以 MeCN(3 X 0.5mL)清洗並風乾，得到(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸為白色固體(1.94 g)。從濾液中移除溶劑並加入乙酸乙酯。再次有固體沉澱出，過濾移除溶劑，得到另一部份的(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡唑啉羧酸為白色固體(274 mg)。將濾液乾燥，得到油狀殘餘物。將油狀殘餘物溶於乙酸乙酯(5 ml)，加入己烷並倒出溶劑，得到一殘餘物。重覆此過程數次，得到另一部分的固體

(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸 (250 mg)。將此三批所欲的產物組合，形成最終批的 (3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸 (2.46 g, 17.%產率)。

H 部分：

苯甲基(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-[(4-嘧啶基胺基)羰基]-1-吡啶啉羧酸

將 1- 甲基咪唑 (0.53 ml, 6.7 mmol) 加到 (3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸 (1.2 g, 2.23 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF) (15.9 ml) 溶液中。將生成的溶液冷卻至 0°C，及然後於 0°C 逐滴加入 甲磺醯氯 (0.18 ml, 2.34 mmol)。然後加入 4-胺嘧啶 (0.255 g, 2.68 mmol) 並將反應混合物於室溫攪拌 1 h。將反應溶液經由逆相 HPLC (Gilson) 純化，得到 (3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-[(4-嘧啶基胺基)羰基]-1-吡啶啉羧酸苯甲基酯 (1.21 g, 88%產率)。

I 部分：

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基})-N-4-嘧啶基-3-吡啶啉甲醯胺

將(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-[(4-嘧啶基胺基)羧基]-1-吡唑啉羧酸苯甲基酯(1.21 g, 1.96 mmol)和 Pearlman 催化劑(0.276 g, 0.39 mmol)之甲醇(109 ml)混合物脫氣並置於 1 atm、25°C 的 H₂ 中。2 h 後，將反應混合物過濾並濃縮。以逆相 HPLC(Gilson)純化，得到(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-4-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺(554 mg, 70%產率)。

方法 B：

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-4-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺

A 部分：

(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-[(4-嘧啶基胺基)羧基]-1-吡唑啉羧酸苯甲基酯

將 1- 甲 基 咪 唑 (1.78 mL, 22.3 mmol) 加 到 (3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡唑啉羧酸(4 g, 7.4 mmol)之二氯甲烷(50.8 mL)溶液中。將生成的溶液冷卻至 0°C，及然後於 0°C 逐滴加入甲磺醯氯(0.6 mL, 7.8 mmol)。於反應混合物中加入 4-嘧啶胺(849 mg, 8.9 mmol)並於周圍溫度下持續攪拌 1.5 h。將反應溶液過濾以移除未反應的 4-胺嘧啶，並將濾液濃縮得到一殘餘物。將殘餘物溶於乙酸乙酯和乙腈之混合溶液中並以矽膠層析純

化(CombiFlash, 管柱: 220g; 0-85%乙酸乙酯之己烷溶液; 60 min)。於減壓下移除溶劑, 得到所欲的產物 (3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-[(4-嘧啶基胺基)羰基]-1-吡唑啉羧酸苯甲基酯(4.22 g, 92 %產率)。(ES+) m/z 615.2 (MH^+)。

B 部分:

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{{甲醯基(羥基)胺基}甲基}丙醯基)-N-4-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺

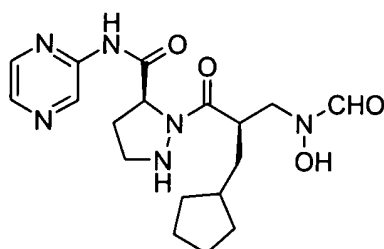
將(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-[(4-嘧啶基胺基)羰基]-1-吡唑啉羧酸苯甲基酯(4.22 g, 6.87 mmol)和Pearlman催化劑(964 mg, 1.37 mmol)之甲醇(381 mL)混合物脫氣並置於1 atm、25°C的 H_2 中。2 h後, 將反應混合物過濾並濃縮得到一粗產物, 將其以RP-HPLC純化, 得到(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{{甲醯基(羥基)胺基}甲基}丙醯基)-N-4-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺為泡沫狀固體(1.8 g, 67%產率)。將此物質以乙腈(2 x 5 mL)溶解及蒸發, 得到白色固體。MS (ES+) m/z 391.2 (MH^+). 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.06 - 1.23 (m, 2 H) 1.34 - 1.47 (m, 1 H) 1.47 - 1.67 (m, 4 H) 1.69 - 1.97 (m, 4 H) 2.15 - 2.29 (m, 1 H) 2.45 - 2.60 (m, 1 H) 2.85 - 2.99 (m, 1 H) 3.20 - 3.28 (m, 1 H) 3.49 (dd, $J=13.89$, 4.55 Hz, 1 H) 3.59 - 3.85 (m, 1 H) 3.94 (dt, $J=9.41$, 4.77 Hz, 1 H) 4.64 - 4.74 (m, 1 H) 7.86 (s, 0.7 H) 8.17 (dd, $J=6.06$, 1.26 Hz, 1 H) 8.25 (s, 0.3 H) 8.60 (d,

$J=6.06$ Hz, 1 H) 8.82 (s, 1 H).

下列實例 60 至 82 係根據類似實例 59 方法 B 所揭示之方法加以製備，但是係於 A 部分中的反應混合物加入所指的化合物取代 4-嘧啶胺。

實例 60

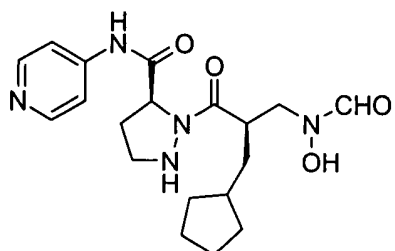
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-2-吡啶基-3-吡唑啉甲醯胺



2-吡啶胺 (58.4 mg, 0.614 mmol)。MS (ES+) m/z 391.3 (MH⁺).

實例 61

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-4-吡啶基-3-吡唑啉甲醯胺

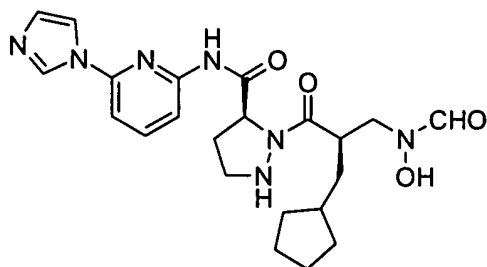


4-吡啶胺 (38.5 mg, 0.409 mmol)。MS (ES+) m/z 390.3 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.05 - 1.23 (m, 2 H) 1.33 - 1.45 (m, 1 H) 1.45 - 1.68 (m, 4 H) 1.68 - 1.98 (m, 4 H) 2.12 - 2.27 (m, 1 H) 2.45 - 2.60 (m, 1 H) 2.85

- 3.00 (m, 1 H) 3.21 - 3.29 (m, 1 H) 3.49 - 3.93 (m, 3 H)
 4.59 (q, $J=7.75$ Hz, 1 H) 7.59 - 7.69 (m, 2 H) 7.85 (s, 0.7 H)
 8.26 (s, 0.3 H) 8.38 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H)

實例62

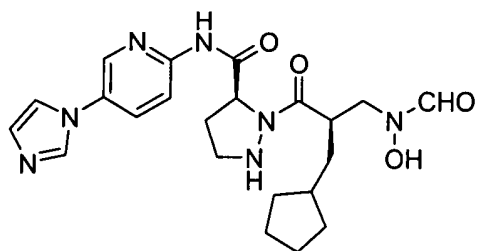
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[6-(1*H*-咪唑-1-基)-2-吡啶基]-3-吡啶甲醯胺



6-(1*H*-咪唑-1-基)-2-吡啶胺(65.5 mg, 0.409 mmol)。
 MS (ES⁺) m/z 455.7 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄)
 δ ppm 1.05 - 1.21 (m, 2 H) 1.36 - 1.66 (m, 5 H) 1.68 - 1.97
 (m, 4 H) 2.17 - 2.32 (m, 1 H) 2.47 - 2.62 (m, 1 H) 2.86 -
 3.00 (m, 1 H) 3.21 - 3.29 (m, 1 H) 3.51 (dd, $J=14.15$, 4.55
 Hz, 1 H) 3.63 - 3.85 (m, 1 H) 3.95 (tt, $J=9.51$, 4.89 Hz, 1 H)
 4.68 - 4.78 (m, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.30 - 7.38 (m, 1 H) 7.81
 - 7.91 (m, 2.7 H) 8.01 - 8.10 (m, 1 H) 8.27 (s, 0.3 H) 8.50
 (s, 1 H)

實例63

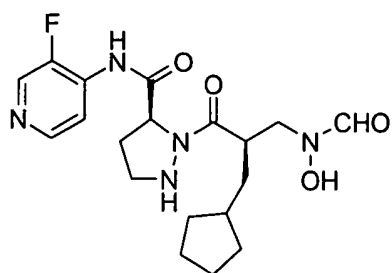
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[5-(1*H*-咪唑-1-基)-2-吡啶基]-3-吡啶甲醯胺



5-(1H-咪唑-1-基)-2-吡啶胺(65.5 mg, 0.409 mmol)。
MS (ES+) m/z 455.7 (MH^+). 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.03 - 1.23 (m, 2 H) 1.36 - 1.66 (m, 5 H) 1.68 - 1.98 (m, 4 H) 2.17 - 2.32 (m, 1 H) 2.47 - 2.62 (m, 1 H) 2.84 - 2.99 (m, 1 H) 3.19 - 3.29 (m, 1 H) 3.50 (dd, $J=14.02$, 4.42 Hz, 1 H) 3.59 - 3.85 (m, 1 H) 3.95 (tt, $J=9.51$, 4.89 Hz, 1 H) 4.66 - 4.78 (m, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.87 (s, 0.7 H) 7.98 (dd, $J=9.09$, 2.78 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.22 - 8.32 (m, 1.3 H) 8.54 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H).

實例64

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(3-氟-4-吡啶基)-3-吡啶啉甲醯胺

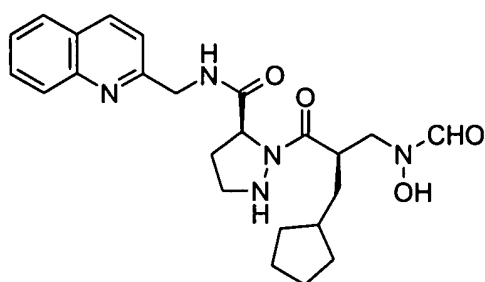


3-氟-4-吡啶胺(41.7 mg, 0.372 mmol)。
MS (ES+) m/z 408.0 (MH^+). 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.02 - 1.22 (m, 2 H) 1.36 - 1.66 (m, 5 H) 1.67 - 1.95 (m, 4 H) 2.25 - 2.41 (m, 1 H) 2.42 - 2.54 (m, 1 H) 2.83 - 2.99 (m, 1 H)

3.19 - 3.29 (m, 1 H) 3.51 (dd, $J=14.15, 4.55$ Hz, 1 H) 3.59 - 3.86 (m, 1 H) 3.96 (tt, $J=9.57, 4.96$ Hz, 1 H) 4.73 - 4.83 (m, 1 H) 7.87 (s, 0.7 H) 8.06 - 8.29 (m, 1.3 H) 8.32 - 8.38 (m, 1 H) 8.41 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H)

實例65

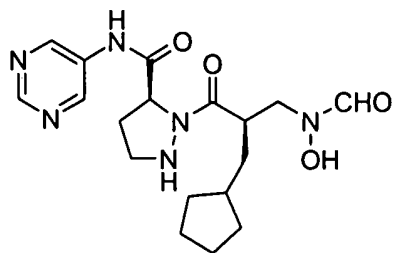
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(2-喹啉基甲基)-3-吡唑啉甲醯胺



(2-喹啉基甲基)胺(80 mg, 0.409 mmol)。MS (ES+) m/z 453.8(MH⁺).

實例66

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-5-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺

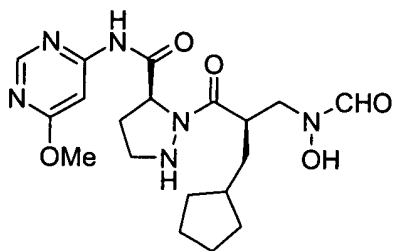


5-嘧啶胺(38.9 mg, 0.409 mmol)。MS (ES+) m/z 391.2(MH⁺).

實例 67

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-5-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺

基)-N-[6-(甲基氧基)-4-嘧啶基]-3-吡唑啉甲醯胺

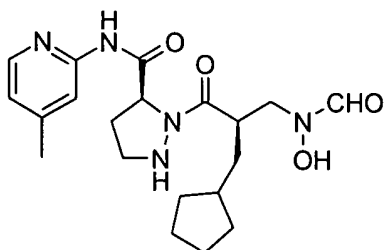


6-(甲基氧基)-4-嘧啶胺(38.4 mg, 0.307 mmol)。MS (ES⁺) m/z 420.8(MH⁺).

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.05 - 1.22 (m, 2 H) 1.40 (dd, *J*=12.63, 6.57 Hz, 1 H) 1.46 - 1.66 (m, 4 H) 1.66 - 1.96 (m, 4 H) 2.14 - 2.30 (m, 1 H) 2.42 - 2.57 (m, 1 H) 2.83 - 2.98 (m, 1 H) 3.18 - 3.29 (m, 1 H) 3.49 (dd, *J*=14.02, 4.42 Hz, 1 H) 3.59 - 3.84 (m, 1 H) 3.84 - 4.00 (m, 4 H) 4.62 - 4.74 (m, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.85 (s, 0.7 H) 8.25 (s, 0.3 H) 8.44 (s, 1 H)

實例 68

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(4-甲基-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺



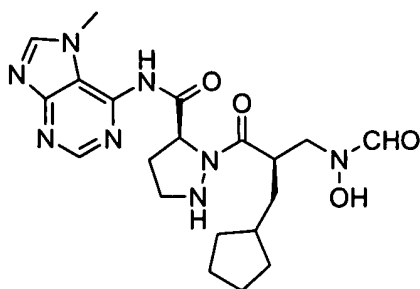
4-甲基-2-吡啶胺(30.2 mg, 0.279 mmol)。MS (ES⁺) m/z 404.0 (MH⁺).

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.14 (dd, *J*=11.75,

6.95 Hz, 2 H) 1.33 - 1.46 (m, 1 H) 1.46 - 1.67 (m, 4 H) 1.68 - 1.96 (m, 4 H) 2.16 - 2.29 (m, 1 H) 2.35 (s, 3 H) 2.42 - 2.59 (m, 1 H) 2.78 - 2.97 (m, 1 H) 3.17 - 3.29 (m, 1 H) 3.49 (dd, $J=13.89, 4.29$ Hz, 1 H) 3.58 - 3.84 (m, 1 H) 3.84 - 4.01 (m, $J=9.13, 4.93, 4.59, 4.59$ Hz, 1 H) 4.69 (t, $J=7.20$ Hz, 1 H) 6.95 (d, $J=5.05$ Hz, 1 H) 7.86 (s, 0.7 H) 7.92 (s, 1 H) 8.12 (d, $J=5.05$ Hz, 1 H) 8.25 (s, 0.3H)

實例69

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(7-甲基-7*H*-嘌呤-6-基)-3-吡啶啉甲醯胺

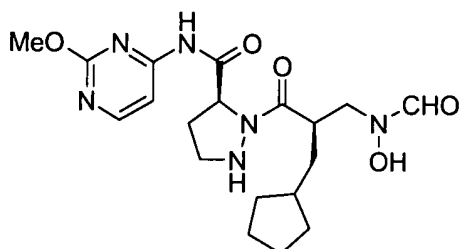


7-甲基-7*H*-嘌呤-6-胺 (45.8 mg, 0.307 mmol)。MS (ES+) m/z 444.9(MH⁺).

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.04 - 1.23 (m, 2 H) 1.37 - 1.67 (m, 5 H) 1.70 - 2.00 (m, 4 H) 2.25 - 2.39 (m, 1 H) 2.48 - 2.65 (m, 1 H) 2.87 - 3.05 (m, 1 H) 3.23 - 3.30 (m, 1 H) 3.51 (dd, $J=14.02, 4.42$ Hz, 1 H) 3.67 - 3.85 (m, 1 H) 3.90 - 4.01 (m, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 4.76 - 4.86 (m, 1 H) 7.88 (s, 0.7 H) 8.27 (s, 0.3 H) 8.49 (s, 1 H) 8.53 - 8.63 (m, 1 H)

實例70

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[2-(甲基氧基)-4-嘧啶基]-3-吡唑啉甲醯胺



製備步驟A：

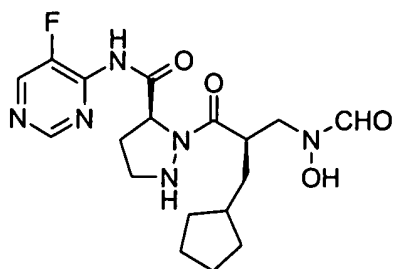
2-(甲基氧基)-4-嘧啶胺

將2-氯-4-嘧啶胺(150 mg, 1.158 mmol)和甲醇鈉(188 mg, 3.47 mmol)之甲醇(2.9 ml)混合物經由Biotag微波加熱至100°C歷時40 min。將粗產物混合物以RP-HPLC純化，得到2-(甲基氧基)-4-嘧啶胺(73 mg, 0.583 mmol, 50%產率)。MS (ES⁺) *m/z* 126.0(MH⁺).

使用類似實例59(方法B)A和B部分之製程，但是使用2-(甲基氧基)-4-嘧啶胺(34.9 mg, 0.279 mmol)取代4-嘧啶胺加到A部分之反應混合物中，得到標題化合物。MS (ES⁺) *m/z* 421.2(MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 (dd, *J*=12.51, 7.20 Hz, 2 H) 1.32 - 1.45 (m, 1 H) 1.47 - 1.68 (m, 4 H) 1.69 - 1.97 (m, 4 H) 2.16 - 2.28 (m, 1 H) 2.45 - 2.60 (m, 1 H) 2.84 - 3.00 (m, 1 H) 3.17 - 3.29 (m, 1 H) 3.49 (dd, *J*=13.89, 4.55 Hz, 1 H) 3.58 - 3.84 (m, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 4.69 (q, *J*=7.49 Hz, 1 H) 7.77 (d, *J*=5.56 Hz, 1 H) 7.85 (s, 0.7 H) 8.25 (s, 0.3 H) 8.37 (d, *J*=5.81 Hz, 1 H).

實例 71

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(5-氟-4-嘧啶基)-3-吡唑啉甲醯胺



製備步驟A：

5-氟-4-嘧啶胺

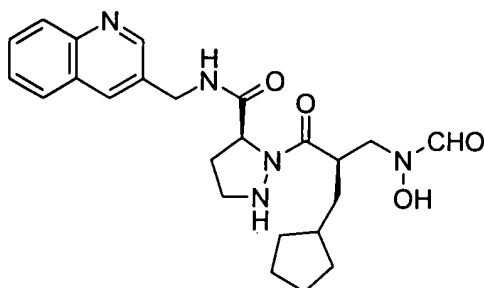
將4-氯-5-氟嘧啶(200 mg, 1.509 mmol)和氨(3.3 ml, 45.3 mmol)之甲醇(580 μ l)溶液經由微波反應器加熱至 110°C 歷時 30 min。將反應過濾並將固體乾燥，得到5-氟-4-胺嘧啶(100 mg, 0.875 mmol, 58%產率)為白色固體。MS (ES+) m/z 114.1(MH⁺).

使用類似實例59(方法B)A和B部分之製程，但是使用5-氟-4-嘧啶胺(47.3 mg, 0.419 mmol)取代4-胺嘧啶加到A部分之反應混合物中，得到標題化合物。

MS (ES+) m/z 409.1(MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.05 - 1.23 (m, 2 H) 1.34 - 1.44 (m, 1 H) 1.45 - 1.68 (m, 4 H) 1.68 - 1.97 (m, 4 H) 2.22 - 2.36 (m, 1 H) 2.49 - 2.63 (m, 1 H) 2.85 - 3.03 (m, 1 H) 3.21 - 3.29 (m, 1 H) 3.50 (dd, *J*=14.02, 4.42 Hz, 1 H) 3.58 - 3.85 (m, 1 H) 3.95 (tt, *J*=9.47, 4.93 Hz, 1 H) 4.78 - 4.86 (m, 1 H) 7.86 (s, 0.7 H) 8.25 (s, 0.3 H) 8.63 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H) 8.71 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H)

實例 72

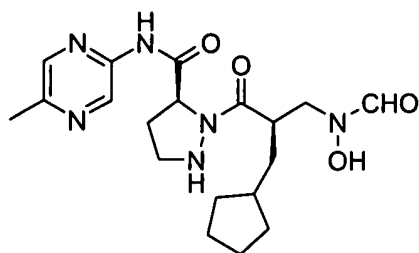
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(3-喹啉基甲基)-3-吡唑啉甲醯胺



(3-喹啉基甲基)胺(58.9 mg, 0.372 mmol)。MS (ES+) m/z 453.9(MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.05 (m, $J=15.44, 15.44, 11.94, 7.89, 7.89$ Hz, 2 H) 1.31 - 1.57 (m, 5 H) 1.59 - 1.65 (m, 1 H) 1.67 - 1.84 (m, 3 H) 2.05 - 2.18 (m, 1 H) 2.49 (m, $J=12.32, 8.27, 6.13, 6.13$ Hz, 1 H) 2.75 - 2.93 (m, 1 H) 3.18 - 3.29 (m, 1 H) 3.43 - 3.61 (m, 1 H) 3.64 - 3.94 (m, 2 H) 4.47 - 4.62 (m, 2 H) 4.62 - 4.72 (m, 1 H) 7.57 - 7.67 (m, 1 H) 7.71 - 7.80 (m, 1 H) 7.82 - 7.91 (m, 0.7 H) 7.94 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 8.01 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.20 - 8.24 (m, 0.3 H) 8.28 - 8.37 (m, 1 H) 8.82 (br. s., 1 H)

實例 73

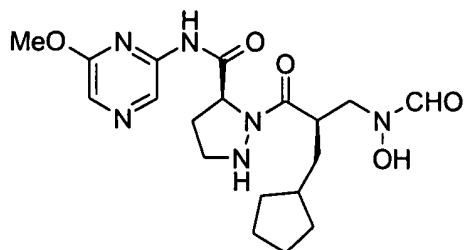
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-甲基-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺



5-甲基-2-吡嗪胺(45.7 mg, 0.419 mmol)。MS (ES+) m/z 405.1(MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.04 - 1.24 (m, 2 H) 1.34 - 1.45 (m, 1 H) 1.45 - 1.68 (m, 4 H) 1.68 - 1.97 (m, 4 H) 2.16 - 2.30 (m, 1 H) 2.49 (s, 3 H) 2.51 - 2.58 (m, 1 H) 2.83 - 2.98 (m, 1 H) 3.20 - 3.28 (m, 1 H) 3.49 (dd, $J=14.02, 4.42$ Hz, 1 H) 3.58 - 3.84 (m, 1 H) 3.93 (tt, $J=9.47, 5.05$ Hz, 1 H) 4.63 - 4.75 (m, 1 H) 7.85 (s, 0.7 H) 8.25 (s, 0.3 H) 8.26 (s, 1 H) 9.21 (s, 1 H)

實例 74

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[6-(甲基氧基)-2-吡嗪基]-3-吡啶啉甲醯胺



製備步驟 A：

6-(甲基氧基)-2-吡嗪胺

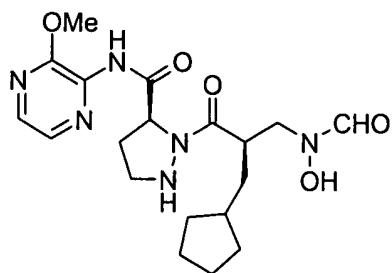
將 6-氯-2-吡嗪胺(200 mg, 1.544 mmol)和 甲醇鈉(250 mg, 4.63 mmol)之 甲醇(3.9 ml)混合物經由微波反應器加熱至 130°C 歷時 60 min。將粗產物混合物以 RP-HPLC

純化，得到 6-(甲基氧基)-2-吡啶胺 (154 mg, 1.231 mmol, 80%產率)。MS (ES+) m/z 125.8(MH⁺)。

使用類似實例 59(方法 B)A 和 B 部分之製程，但是使用 6-(甲基氧基)-2-吡啶胺(52.4 mg, 0.419 mmol)取代 4-嘧啶胺加到 A 部分之反應混合物中，得到標題化合物。MS (ES+) m/z 420.9 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.07 - 1.24 (m, 2 H) 1.34 - 1.45 (m, 1 H) 1.47 - 1.68 (m, 4 H) 1.70 - 1.97 (m, 4 H) 2.14 - 2.29 (m, 1 H) 2.46 - 2.61 (m, 1 H) 2.84 - 2.99 (m, 1 H) 3.19 - 3.29 (m, 1 H) 3.50 (dd, $J=14.02, 4.42$ Hz, 1 H) 3.61 - 3.81 (m, 1 H) 3.86 - 4.01 (m, 4 H) 4.72 (q, $J=7.49$ Hz, 1 H) 7.86 (s, 0.7 H) 7.88 - 7.94 (m, 1 H) 8.26 (s, 0.3 H) 8.89 (s, 1 H)

實例 75

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[3-(甲基氧基)-2-吡啶基]-3-吡啶啉甲醯胺



製備步驟 A：

3-(甲基氧基)-2-吡啶胺

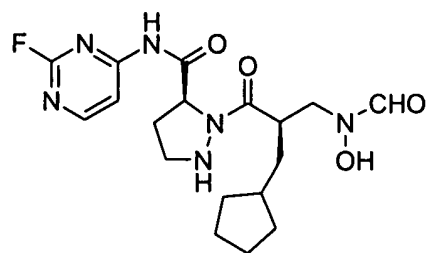
將 3-氯-2-胺吡啶(200 mg, 1.544 mmol)和 甲醇鈉(250 mg, 4.63 mmol)之 甲醇(3.9 ml)混合物經由微波反應器加熱至 130°C 歷時 60 min。將粗產物混合物以 RP-HPLC 純

化，得到3-(甲基氧基)-2-吡啶胺(113 mg, 0.903 mmol, 59%產率)。MS (ES+) m/z 125.8 (MH^+).

使用類似實例59(方法B)A和B部分之製程，但是使用3-(甲基氧基)-2-吡啶胺(52.4 mg, 0.419 mmol)取代4-嘧啶胺加到A部分之反應混合物中，得到標題化合物。MS (ES+) m/z 420.8 (MH^+). 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.04 - 1.21 (m, 2 H) 1.36 - 1.63 (m, 5 H) 1.70 - 1.91 (m, 4 H) 2.30 - 2.44 (m, 1 H) 2.44 - 2.55 (m, 1 H) 2.82 - 2.98 (m, 1 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 3.51 (dd, $J=14.02$, 4.42 Hz, 1 H) 3.59 - 3.86 (m, 1 H) 3.96 (td, $J=9.47$, 4.80 Hz, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 4.79 - 4.87 (m, 1 H) 7.79 - 7.94 (m, 2.7 H) 8.26 (s, 0.3 H)

實例 76

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-[[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(2-氟-4-嘧啶基)-3-吡啶甲醯胺



製備步驟 A：

2-氟-4-嘧啶胺

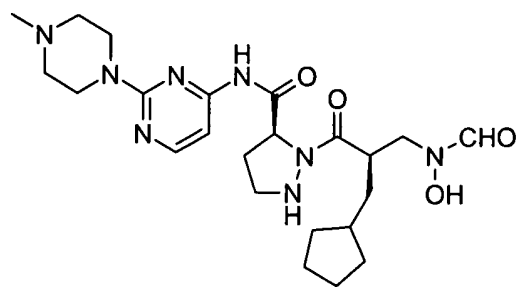
將 2,4-二氟嘧啶(200 mg, 1.723 mmol)和氨(1600 μ l, 22.18 mmol)之 1,4-二噁烷(2 ml)混合物於-21°C(鹽-冰浴)中攪拌 5 min。將 MeOH(1 mL)加到反應混合物中，及然

後將粗產物以 RP-HPLC 純化，得到 2-氟-4-嘧啶胺(94 mg, 0.831 mmol, 48%產率)為白色固體。MS (ES+) m/z 114.1 (MH^+).

使用類似實例 59(方法 B)A 和 B 部分之製程，但是使用 2-氟-4-胺嘧啶(44.2 mg, 0.391 mmol)取代 4-嘧啶胺加到 A 部分之反應混合物中，得到標題化合物。MS (ES+) m/z 409.1 (MH^+).

實例 77

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-[2-(4-甲基-1-哌咩基)-4-嘧啶基]-3-吡唑啉甲醯胺



製備步驟 A：

2-(4-甲基-1-哌咩基)-4-嘧啶胺

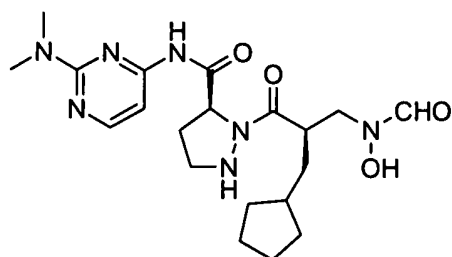
將 2-氟-4-胺嘧啶(300 mg, 2.316 mmol)和 1-甲基哌咩(771 μ l, 6.95 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(3 ml)混合物經由微波反應器加熱至 220°C 歷時 60 min。將反應以 RP-HPLC 純化，得到 2-(4-甲基-1-哌咩基)-4-嘧啶胺(300 mg, 1.552 mmol, 67%產率)。MS (ES+) m/z 194.2 (MH^+).

使用類似實例 59(方法 B)A 和 B 部分之製程，但是使用 2-(4-甲基-1-哌咩基)-4-胺嘧啶(81 mg, 0.419 mmol)取代 4-胺嘧啶加到 A 部分之反應混合物中，得到標題化合

物。MS (ES⁺) m/z 489.2 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.15 (dd, $J=11.24, 7.20$ Hz, 2 H) 1.33 - 1.44 (m, 1 H) 1.46 - 1.68 (m, 4 H) 1.69 - 1.97 (m, 4 H) 2.14 - 2.28 (m, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 2.48 (t, $J=5.05$ Hz, 5 H) 2.79 - 2.98 (m, 1 H) 3.18 - 3.29 (m, 1 H) 3.49 (dd, $J=13.89, 4.55$ Hz, 1 H) 3.70 - 3.86 (m, 5 H) 3.93 (tt, $J=9.54, 4.86$ Hz, 1 H) 4.60 - 4.75 (m, 1 H) 7.32 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H) 7.85 (s, 0.7 H) 8.19 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H) 8.25 (s, 0.3 H)

實例78

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[2-(二甲基胺基)-4-嘓啉基]-3-吡啶啉甲醯胺



製備步驟A：

*N*²,*N*²-二甲基-2,4-嘓啉二胺

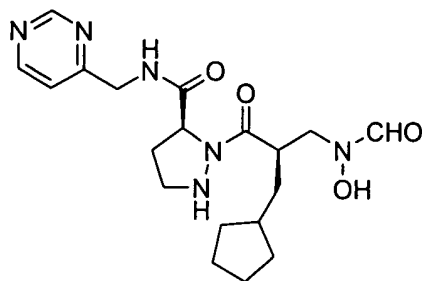
將40%二甲基胺之水溶液(1466 μ l, 11.58 mmol)加到2-氯-4-胺嘓啉(300 mg, 2.316 mmol)之*N,N*-二甲基甲醯胺(DMF) (1.5 ml)之混合物中。將生成的反應混合物於微波反應器中以220°C加熱30 min。將反應混合物以RP-HPLC純化，得到*N,N*-二甲基-2,4-嘓啉二胺(290 mg, 2.099 mmol, 91%產率)為白色固體。MS (ES⁺) m/z 139.2 (MH⁺).

使用類似實例59(方法B)A和B部分之製程，但是使

用N,N-二甲基-2,4-嘧啶二胺(57.8 mg, 0.419 mmol)取代4-胺嘧啶加到A部分之反混合物中，得到標題化合物。
 MS (ES+) m/z 434.1 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄)
 δ ppm 1.05 - 1.23 (m, 2 H) 1.34 - 1.44 (m, 1 H) 1.44 - 1.68 (m, 4 H) 1.69 - 1.96 (m, 4 H) 2.13 - 2.27 (m, 1 H) 2.43 - 2.57 (m, 1 H) 2.81 - 2.97 (m, 1 H) 3.13 (s, 6 H) 3.19 - 3.29 (m, 1 H) 3.49 (dd, $J=14.15, 4.55$ Hz, 1 H) 3.59 - 3.84 (m, 1 H) 3.94 (tt, $J=9.51, 4.89$ Hz, 1 H) 4.68 (q, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.28 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H) 7.85 (s, 0.7 H) 8.15 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H) 8.25 (s, 0.3 H)

實例 79

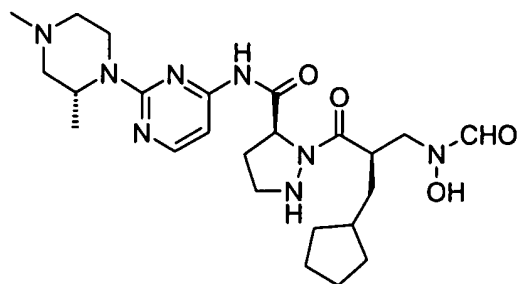
(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(4-嘧啶基甲基)-3-吡唑啉甲醯胺



(4-嘧啶基甲基)胺(65.0 mg, 0.446 mmol)。MS (ES+) m/z 405.3 (MH⁺).

實例 80

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-{2-[(2R)-2,4-二甲基-1-哌嗪基]-4-嘧啶基}-3-吡唑啉甲醯胺



製備步驟A：

2-[(2R)-2,4-二甲基-1-嘧啶基]-4-嘧啶胺

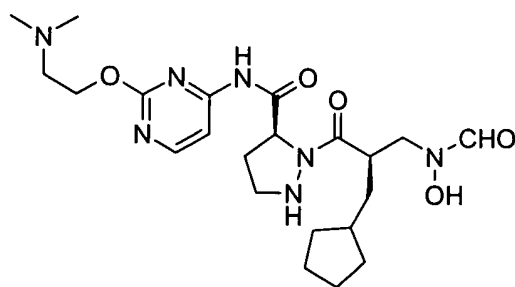
將2-氯-4-胺嘧啶(300 mg, 2.316 mmol)、Hunig鹼(809 μ l, 4.63 mmol)和(3R)-1,3-二甲基嘧啶(參照：WO2009061879 (A1))(650 mg, 3.47 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(3 ml)混合物於微波反應器中以220°C加熱60 min。將反應混合物以RP-HPLC純化，得到2-[(2R)-2,4-二甲基-1-嘧啶基]-4-胺嘧啶(88 mg, 0.425 mmol, 18%產率)。MS (ES+) m/z 208.0 (MH^+)。

使用類似實例59(方法B)A和B部分之製程，但是使用2-[(2R)-2,4-二甲基-1-嘧啶基]-4-胺嘧啶(75 mg, 0.363 mmol)取代4-胺嘧啶加到A部分之反應混合物中，得到標題化合物。MS (ES+) m/z 503.0 (MH^+)。 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.06 - 1.22 (m, 2 H) 1.26 (d, $J=6.82$ Hz, 3 H) 1.34 - 1.45 (m, 1 H) 1.45 - 1.68 (m, 4 H) 1.68 - 1.95 (m, 4 H) 2.00 (td, $J=11.87, 3.54$ Hz, 1 H) 2.14 - 2.26 (m, 2 H) 2.26 - 2.34 (m, 3 H) 2.43 - 2.55 (m, 1 H) 2.79 (d, $J=11.37$ Hz, 1 H) 2.84 - 2.96 (m, 2 H) 3.14 (td, $J=12.88, 3.03$ Hz, 1 H) 3.19 - 3.29 (m, 1 H) 3.49 (dd, $J=14.02, 4.42$ Hz, 1 H) 3.57 - 3.85 (m, 1 H) 3.94 (tt, $J=9.57, 4.96$ Hz, 1 H) 4.45 (d,

$J=13.39$ Hz, 1 H) 4.68 (q, $J=7.49$ Hz, 1 H) 4.78 - 4.87 (m, 1 H) 7.31 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H) 7.84 (s, 0.7 H) 8.19 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H) 8.25 (s, 0.3 H).

實例 81

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲鹽基(羥基)胺基]甲基}丙鹽基)-N-(2-{[2-(二甲基胺基)乙基]氧基}-4-嘓啖基)-3-吡啖啖甲鹽胺



製備步驟 A：

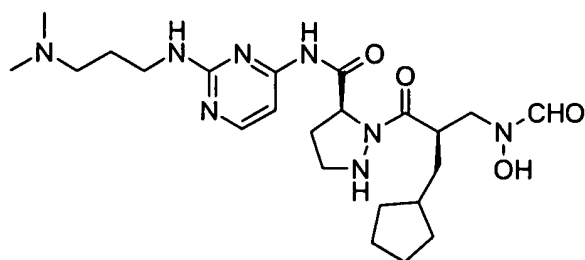
2-{[2-(二甲基胺基)乙基]氧基}-4-嘓啖胺

將2-氯-4-胺嘓啖(300 mg, 2.316 mmol)、甲醇鈉(189 mg, 2.78 mmol)和2-(二甲基胺基)乙醇(349 μ l, 3.47 mmol)之N,N-二甲基甲鹽胺(DMF)(2.9 mL)混合物以微波反應器加熱至180°C歷時30 min。將反應以RP-HPLC純化，得到2-{[2-(二甲基胺基)乙基]氧基}-4-胺嘓啖(111 mg, 0.609 mmol, 26%產率)。MS (ES+) m/z 183.0 (MH⁺).

使用類似實例 59(方法 B)A 和 B 部分之製程，但是使用 2-{[2-(二甲基胺基)乙基]氧基}-4-胺嘓啖(66.1 mg, 0.363 mmol)取代 4-胺嘓啖加到 A 部分之反應混合物中，得到標題化合物。MS (ES+) m/z 478.0 (MH⁺).

實例 82

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(2-{[3-(二甲基胺基)丙基]胺基}-4-嘓啉基)-3-吡啶啉甲醯胺



製備步驟 A：

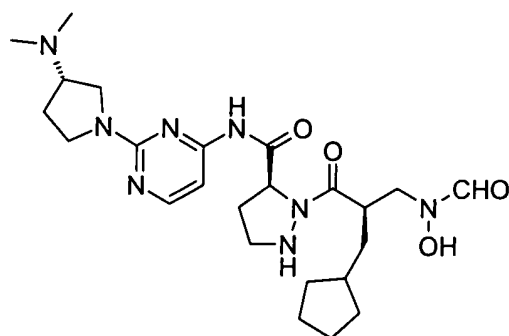
N2-[3-(二甲基胺基)丙基]-2,4-嘓啉二胺

將 2-氯-4-胺嘓啉(300 mg, 2.316 mmol)·DBU (419 μ l, 2.78 mmol)和 N,N-二甲基-1,3-丙二胺(437 μ l, 3.47 mmol)之混合物經由微波反應器加熱至 220°C 歷時 30 min。將反應混合物以 RP-HPLC 純化，得到 N2-[3-(二甲基胺基)丙基]-2,4-嘓啉二胺(256 mg, 1.311 mmol, 57%產率)。MS (ES⁺) m/z 196.2 (MH⁺)。

使用類似實例 59(方法 B)A 和 B 部分之製程，但是使用 N2-[3-(二甲基胺基)丙基]-2,4-嘓啉二胺(72.6 mg, 0.372 mmol)取代 4-胺嘓啉加到 A 部分之反應混合物中，得到標題化合物。MS (ES⁺) m/z 491.4 (MH⁺)。

實例 83

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-{2-[(3*S*)-3-(二甲基胺基)-1-吡咯啉基]-4-嘓啉基}-3-吡啶啉甲醯胺



A部分：

2-[(3S)-3-(二甲基氨基)-1-吡咯啉基]-4-嘧啶胺

將2-氯-4-胺嘧啶(200 mg, 1.544 mmol)、Hunig鹼(539 μ l, 3.09 mmol)和(3S)-N,N-二甲基-3-胺基吡咯啉(294 μ l, 2.316 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2 ml)混合物經由微波反應器加熱至220°C歷時30 min。將反應混合物以RP-HPLC純化，得到2-[(3S)-3-(二甲基氨基)-1-吡咯啉基]-4-胺嘧啶(205 mg, 0.989 mmol, 64%產率)。MS (ES+) m/z 208.0 (MH^+).

B部分：

(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸

將(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基(11.37 g, 37 mmol)之50 mL的DMF溶液加到1-(苯甲基氧基羰基)吡啶啉-3-羧酸(12.04 g, 48.1 mmol)和Hunig鹼(25.8 ml, 148 mmol)之70 ml的DMF溶液中。將反應於25°C攪拌5 hrs。將反應以乙酸乙酯稀釋，及將生成的溶液以 NH_4Cl 水溶液(2 X 200 mL)清洗。以乙酸乙酯(5 X 100 ml)萃取水性溶液。將組合的有機層以無水

Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮，得到一殘餘物。將殘餘物以矽膠層析純化及然後以乙酸乙酯和己烷再結晶，得到 (3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸 (2.834 g, 5.27 mmol, 14%產率)。MS (ES+) m/z 538.1 (MH⁺)。

C部分：

(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-[(2-[(3S)-3-(二甲基胺基)-1-吡咯啉基]-4-嘧啶基]胺基)羰基]-1-吡啶啉羧酸苯甲基酯

將 4-甲基嗎啉 (36.8 μl, 0.335 mmol) 加到 (3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸 (150 mg, 0.279 mmol) 和 4-[4,6-二(甲基氧基)-1,3,5-三吡-2-基]-4-甲基嗎啉-4-鎢 (110 mg, 0.335 mmol) 之乙腈 (4.7 ml) 溶液中。將生成的溶液冷卻至 0°C，及將其於 0°C 攪拌 15 min。於反應混合物中加入 2-[(3S)-3-(二甲基胺基)-1-吡咯啉基]-4-胺嘧啶 (69.4 mg, 0.335 mmol)。於周圍溫度攪拌 2 天後，將反應混合物濃縮得到一殘餘物。將殘餘物溶於 DCM。將生成的溶液分別以飽和的 Na₂SO₄ 水溶液和鹽水清洗。移除溶劑再次得到一殘餘物。將殘餘物以 RP-HPLC 純化，得到 (3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯基 甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-[(2-[(3S)-3-(二甲基胺基)-1-吡咯啉基]-4-嘧啶基]

胺基)羧基]-1-吡唑啉羧酸苯甲基酯(91 mg, 0.125 mmol, 45%產率)。MS (ES+) m/z 727.2 (MH^+)。

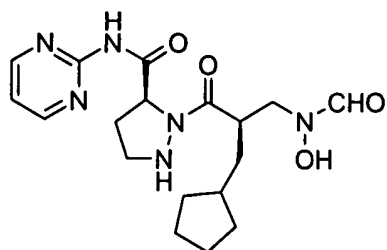
D 部分：

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-{2-[(3*S*)-3-(二甲基胺基)-1-吡咯啉基]-4-嘧啶基}-3-吡唑啉甲醯胺

將(3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-[(2-[(3*S*)-3-(二甲基胺基)-1-吡咯啉基]-4-嘧啶基)胺基)羧基]-1-吡唑啉羧酸苯甲基酯(91 mg, 0.125 mmol)和 Pearlman 催化劑(17.58 mg, 0.025 mmol)之甲醇(7.4 ml)混合物脫氣並於周圍溫度置於 1 atm 的 H_2 中。2 hr 後，將反應混合物過濾並濃縮得到一殘餘物，將其以 RP-HPLC 純化，得到(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-{2-[(3*S*)-3-(二甲基胺基)-1-吡咯啉基]-4-嘧啶基}-3-吡唑啉甲醯胺(45 mg, 0.089 mmol, 71%產率)。MS (ES+) m/z 503.1 (MH^+)。 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.05 - 1.23 (m, 2 H) 1.33 - 1.45 (m, 1 H) 1.45 - 1.68 (m, 4 H) 1.69 - 1.96 (m, 5 H) 2.12 - 2.31 (m, 2 H) 2.34 (s, 6 H) 2.42 - 2.57 (m, 1 H) 2.83 - 2.96 (m, 2 H) 3.18 - 3.30 (m, 2 H) 3.40 - 3.53 (m, 2 H) 3.65 - 3.83 (m, 2 H) 3.84 - 3.99 (m, 2 H) 4.68 (q, $J=7.16$ Hz, 1 H) 7.34 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H) 7.85 (s, 0.7 H) 8.16 (d, $J=5.81$ Hz, 1 H) 8.25 (s, 0.3 H)

實例 84

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-2-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺



A 部分：

1,2,3-吡唑啉三羧酸 2,3-二(1,1-二甲基乙基)1-(2-丙烯-1-基)酯

將氯甲酸烯丙酯(0.488 ml, 4.59 mmol)於0°C逐滴加到吡唑啉-1,5-二羧酸二第三丁酯(1 g, 3.67 mmol)和吡啶(0.371 ml, 4.59 mmol)之四氫呋喃(THF)(1.79 ml)溶液中。讓生成的溶液升溫至周圍溫度並攪拌30 min。將反應過濾，及於濾液中加入EtOAc。將生成的溶液以鹽水清洗。將有機層分離出並以無水Na₂SO₄乾燥。以RP-HPLC層析純化粗產物，得到1,2,3-吡唑啉三羧酸2,3-二(1,1-二甲基乙基)1-(2-丙烯-1-基)酯(749 mg, 2.101 mmol, 57%產率)。MS (ES⁺) *m/z* 357.3 (MH⁺)。

B 部分：

1-[(2-丙烯-1-基氧基)羧基]-3-吡唑啉羧酸

將1,2,3-吡唑啉三羧酸2,3-二(1,1-二甲基乙基)1-(2-丙烯-1-基)酯(1.2 g, 3.37 mmol)於周圍溫度和N₂下溶於二氯甲烷(DCM)(6.63 ml)。一次加入TFA (15.56 ml, 202 mmol)和水(1.820 ml, 101 mmol)。將反應於周圍溫度攪拌

3天。於減壓下移除溶劑，得到粗1-[(2-丙烯-1-基氧基)羰基]-3-吡啶羧酸(0.674 g, 3.37 mmol, 100%粗產率)。MS (ES+) m/z 201.0 (MH^+).

C 部分：

2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)胺基]甲基}丙醯基)-1-[(2-丙烯-1-基氧基)羰基]-3-吡啶羧酸

將(2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)胺基]甲基}丙醯氯(784 mg, 2.6 mmol)加到1-[(2-丙烯-1-基氧基)羰基]-3-吡啶羧酸(677 mg, 3.38 mmol)和Hunig鹼(1811 μ l, 10.40 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(11.1 ml)溶液中。將反應於周圍溫度攪拌5 hrs。以RP-HPLC層析純化反應，得到2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)胺基]甲基}丙醯基)-1-[(2-丙烯-1-基氧基)羰基]-3-吡啶羧酸(428 mg, 0.889 mmol, 34%產率)。MS (ES+) m/z 482.0 (MH^+).

D 部分：

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)胺基]甲基}丙醯基)-3-[(2-嘓啶基胺基)羰基]-1-吡啶羧酸 2-丙烯-1-基酯

將1-甲基咪唑(38.1 μ l, 0.478 mmol)加到2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)胺基]甲基}丙醯基)-1-[(2-丙烯-1-基氧基)羰基]-3-吡啶羧酸(115 mg, 0.239 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(1.6 ml)溶液

中。將生成的溶液冷卻至0°C，及於0°C逐滴加入甲磺醯氯(19.41 μ l, 0.251 mmol)。於反應混合物中加入2-胺嘧啶(34.1 mg, 0.358 mmol)。於周圍溫度攪拌3.5 hrs後，以RP-HPLC層析純化反應溶液，得到(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲磺基(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)胺基]甲基}丙磺基)-3-[(2-嘧啶基胺基)羰基]-1-吡唑啉羧酸2-丙烯-1-基酯(32 mg, 0.057 mmol, 24%產率)。MS (ES+) m/z 559.0 (MH⁺).

E 部分：

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲磺基(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)胺基]甲基}丙磺基)-N-2-嘧啶基-3-吡唑啉甲磺胺

將 Pd(Ph₃P)₄(4.63 mg, 4.01 μ mol)加到 2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲磺基(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)胺基]甲基}丙磺基)-3-[(2-嘧啶基胺基)羰基]-1-吡唑啉羧酸2-丙烯-1-基酯(32 mg, 0.057 mmol)和嗎啉(15.87 μ l, 0.182 mmol)之二氯甲烷(DCM)(0.8 ml)溶液中。將混合物於周圍溫度攪拌15 min。移除溶劑得到一殘餘物，將其以RP-HPLC層析純化，得到(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲磺基(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)胺基]甲基}丙磺基)-N-2-嘧啶基-3-吡唑啉甲磺胺(13 mg, 0.027 mmol, 60%產率)。MS (ES+) m/z 475.1 (MH⁺).

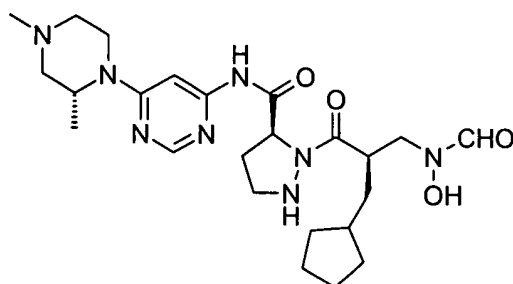
F 部分：

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲磺基(羥基)胺基]甲基}丙磺基)-N-2-嘧啶基-3-吡唑啉甲磺胺

將(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)胺基]甲基}丙醯基)-N-2-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺(20 mg, 0.042 mmol)之乙酸(2 ml)和水(0.500 ml)溶液於25°C攪拌至隔夜。移除溶劑得到一殘餘物。將殘餘物以RP-HPLC層析純化，得到(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-2-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺(9 mg, 0.023 mmol, 54%產率)。MS (ES+) m/z 391.3 (MH⁺).

實例85

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-{6-[(2R)-2,4-二甲基-1-哌吡基]-4-嘧啶基}-3-吡唑啉甲醯胺



A 部分：

6-[(2R)-2,4-二甲基-1-哌吡基]-4-嘧啶胺

將6-氯-4-胺嘧啶(200 mg, 1.544 mmol)、Hunig鹼(1.2 ml, 6.95 mmol)和(3R)-1,3-二甲基哌吡(參照：WO2009061879 (A1))(433 mg, 2.316 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2 ml)混合物經由微波反應器加熱至220°C歷時15 min。將反應混合物以RP-HPLC純化，得到6-[(2R)-2,4-二甲基-1-哌吡基]-4-胺嘧啶(76 mg, 0.367

mmol, 24%產率)。MS (ES+) m/z 208.0 (MH^+).

B 部分：

(3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-[(6-[(2*R*)-2,4-二甲基-1-哌啶基]-4-嘧啶基)胺基)-1-吡啶啉羧酸苯甲基酯

將 4-甲基嗎啉 (73.6 μ l, 0.670 mmol) 加到 (3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-[(苯甲基)氧基]羧基)-3-吡啶啉羧酸 (300 mg, 0.558 mmol) 和 4-[4,6-二(甲基氧基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-4-甲基嗎啉-4-鎢 (220 mg, 0.670 mmol) 之乙腈 (9.3 ml) 溶液中。將生成的溶液冷卻至 0°C 並將其於 0°C 攪拌 15 min。於此反應混合物中加入 6-[(2*R*)-2,4-二甲基-1-哌啶基]-4-胺嘧啶 (139 mg, 0.670 mmol)。於周圍溫度攪拌 2 天後，將反應混合物濃縮得到一殘餘物。將殘餘物溶於 DCM，及將生成的溶液以 Na_2SO_4 (飽和的) 和鹽水清洗。移除溶劑再次得到一殘餘物。將殘餘物以 RP-HPLC 純化，得到不純的產物。將此不純的產物使用矽膠層析純化 (DCM/MeOH/ NH_4OH = 9/1/0.002) 得到 (3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-[(6-[(2*R*)-2,4-二甲基-1-哌啶基]-4-嘧啶基)胺基)羧基]-1-吡啶啉羧酸苯甲基酯 (71 mg, 0.098 mmol, 18% 產率)。MS (ES+) m/z 727.1 (MH^+).

C 部分：

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-([甲醯基(羥基)胺基]甲基)丙醯

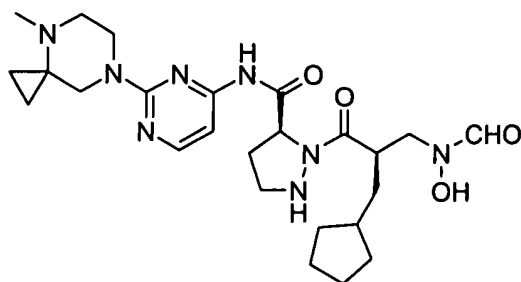
基)-*N*-{6-[(2*R*)-2,4-二甲基-1-哌啶基]-4-嘧啶基}-3-吡啶啉甲醯胺

將(3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-[(6-[(2*R*)-2,4-二甲基-1-哌啶基]-4-嘧啶基)胺基)羧基]-1-吡啶啉羧酸苯甲基酯(71 mg, 0.098 mmol)和Perrlman催化劑(13.72 mg, 0.020 mmol)之甲醇(5.4 ml)混合物脫氣並於周圍溫度置於1 atm的H₂中。2 hrs後，將反應混合物過濾並濃縮得到一殘餘物，將其以RP-HPLC純化，得到(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-{6-[(2*R*)-2,4-二甲基-1-哌啶基]-4-嘧啶基}-3-吡啶啉甲醯胺(42 mg, 0.083 mmol, 85%產率)。MS (ES⁺) *m/z* 503.2 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.05 - 1.22 (m, 2 H) 1.27 (d, *J*=6.82 Hz, 3 H) 1.36 - 1.45 (m, 1 H) 1.46 - 1.67 (m, 4 H) 1.69 - 1.95 (m, 4 H) 2.03 (td, *J*=11.94, 3.41 Hz, 1 H) 2.22 (dd, *J*=11.62, 4.04 Hz, 2 H) 2.26 - 2.34 (m, 3 H) 2.41 - 2.56 (m, 1 H) 2.81 (d, *J*=11.62 Hz, 1 H) 2.85 - 2.98 (m, 2 H) 3.10 - 3.27 (m, 2 H) 3.49 (dd, *J*=14.02, 4.42 Hz, 1 H) 3.59 - 3.84 (m, 1 H) 3.84 - 3.99 (m, 1 H) 4.17 (d, *J*=13.14 Hz, 1 H) 4.53 (br. s., 1 H) 4.61 - 4.72 (m, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.86 (s, 0.7 H) 8.24 (s, 1.3 H).

實例86

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[2-(4-甲基-4,7-二氫螺環[2.5]辛-7-基)-4-嘧啶

基]-3-吡啶啉甲醯胺



A 部分：

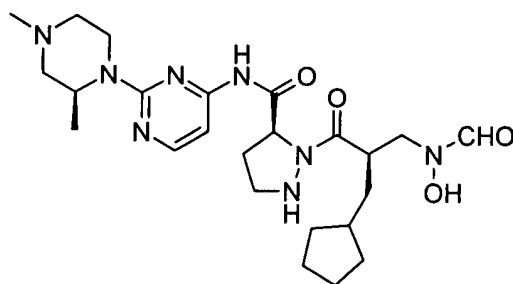
2-(4-甲基-4,7-二氮螺環[2.5]辛-7-基)-4-嘧啶胺

將 2-氯-4-胺嘧啶 (200 mg, 1.544 mmol)、Hunig 鹼 (1348 μ l, 7.72 mmol) 和 4-甲基-4,7-二氮螺環[2.5]辛烷 (參照：WO2009061879 (A1)) (338 mg, 1.698 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF) (1.7 ml) 混合物經由微波反應器加熱至 120°C 歷時 15 min。將反應混合物以 RP-HPLC 純化，得到 2-(4-甲基-4,7-二氮螺環[2.5]辛-7-基)-4-嘧啶胺 (113 mg, 0.515 mmol, 33% 產率)。MS (ES⁺) m/z 220.1 (MH⁺)。

以類似實例 85 中 B 和 C 部分之方法，使用 2-(4-甲基-4,7-二氮螺環[2.5]辛-7-基)-4-嘧啶胺 (98 mg, 0.446 mmol) 取代 6-[(2R)-2,4-二甲基-1-哌啶基]-4-嘧啶胺，得到標題化合物。MS (ES⁺) m/z 515.4 (MH⁺)。

實例 87

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-[[甲醯基(羥基)胺基]甲基]丙醯基)-N-{2-[(2S)-2,4-二甲基-1-哌啶基]-4-嘧啶基}-3-吡啶啉甲醯胺



A 部分：

2-[(2S)-2,4-二甲基-1-嘧啶基]-4-嘧啶胺

將 2-氯-4-胺嘧啶(200 mg, 1.544 mmol)、Hunig 鹼(1348 μ l, 7.72 mmol)和 (3S)-1,3-二甲基嘧啶(參照：WO2009061879 (A1))(318 mg, 1.698 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(1.7 ml)混合物經由微波反應器加熱至 220°C 歷時 15 min。將反應混合物以 RP-HPLC 純化，得到 2-[(2S)-2,4-二甲基-1-嘧啶基]-4-嘧啶胺(88 mg, 0.425 mmol, 28% 產率)。MS (ES⁺) m/z 208.0 (MH⁺)。

B 部分：

(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸

將 (2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基(4 g, 13.01 mmol)加到 (3S)-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸(3.58 g, 14.32 mmol)之二氯甲烷(DCM)(52.9 ml)溶液中，接著加入 Hunig 鹼(6.80 ml, 39.0 mmol)。將反應混合物於周圍溫度攪拌 2.5 hrs。以 DCM(50 ml)稀釋反應，及然後加入乙酸(9 ml)。將生成的溶液以 NH₄Cl 水溶液(200 mL)清洗。以 DCM(2 X 50 mL)萃取水性溶液。將組合的有機層以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮，

得到一殘餘物。將所欲的產物沉澱出同時加入乙酸乙酯(數毫升)。將所欲的產物過濾並以乙酸乙酯清洗。收集 3.49 g 所欲的產物為白色固體。將濾液以矽膠層析純化(0-100%乙酸乙酯之己烷溶液)。於減壓下移除溶劑得到一固體。以過濾收集所欲的產物(870 mg)為白色固體。將所有所欲的產物組合，得到最終批的(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸 (4.36 g, 8.11 mmol, 62%產率)。MS (ES+) m/z 538.1 (MH^+).

C 部分：

(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-[(2-[(2S)-2,4-二甲基-1-哌啶基]-4-嘧啶基}胺基)羰基]-1-吡啶啉羧酸苯甲基酯

將 1- 甲 基 咪 唑 (133 μ l, 1.674 mmol) 加 到 (3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸 (300 mg, 0.558 mmol)之二氯甲烷(DCM)(4 ml)溶液中。將生成的溶液冷卻至0°C，及然後於0°C逐滴加入甲磺醯氯 (45.4 μ l, 0.586 mmol)。於反應混合物中加入2-[(2S)-2,4-二甲基-1-哌啶基]-4-嘧啶胺(127 mg, 0.614 mmol)。於周圍溫度攪拌40 min後，以RP-HPLC層析純化反應溶液，得到(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-[(2-[(2S)-2,4-二甲基-1-哌啶基]-4-嘧啶基}胺基)羰基]-1-吡啶啉羧酸苯甲基酯(236 mg, 0.325

mmol, 58%產率)。MS (ES+) m/z 515.4(MH^+). MS (ES+) m/z 727.3 (MH^+).

D部分：

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-{2-[(2*S*)-2,4-二甲基-1-哌啶基]-4-嘧啶基}-3-吡啶啉甲醯胺

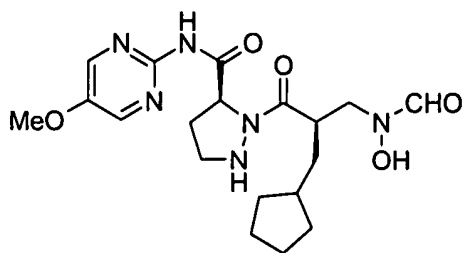
將(3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-[(2-[(2*S*)-2,4-二甲基-1-哌啶基]-4-嘧啶基}胺基)羧基]-1-吡啶啉羧酸苯甲基酯(236 mg, 0.325 mmol)和Pearlman催化劑(45.6 mg, 0.065 mmol)之甲醇(1.81 ml)混合物脫氣並於周圍溫度置於1 atm的 H_2 中。2 hrs後，將反應混合物過濾並濃縮得到一殘餘物，將其以RP-HPLC純化，得到(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-{2-[(2*S*)-2,4-二甲基-1-哌啶基]-4-嘧啶基}-3-吡啶啉甲醯胺(125 mg, 0.244 mmol, 75%產率)。MS (ES+) m/z 503.1 (MH^+).

1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.05 - 1.21 (m, 2 H) 1.25 (d, $J=6.82$ Hz, 3 H) 1.35 - 1.67 (m, 5 H) 1.67 - 1.94 (m, 4 H) 1.99 (td, $J=11.87, 3.28$ Hz, 1 H) 2.15 - 2.25 (m, 2 H) 2.28 (s, 3 H) 2.43 - 2.57 (m, 1 H) 2.79 (d, $J=11.37$ Hz, 1 H) 2.83 - 2.96 (m, 2 H) 3.13 (td, $J=12.95, 2.91$ Hz, 1 H) 3.19 - 3.28 (m, 1 H) 3.49 - 3.93 (m, 3 H) 4.45 (d, $J=13.64$ Hz, 1 H) 4.63 - 4.74 (m, 1 H) 4.77 - 4.87 (m, 1 H) 7.31 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H) 7.86 (s, 0.7 H) 8.18 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H)

8.25 (s, 0.3 H)

實例 88

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[5-(甲基氧基)-2-嘓啉基]-3-吡啉啉甲醯胺



A 部分：

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)胺基]甲基}丙醯基)-3-({[5-(甲基氧基)-2-嘓啉基]胺基}羧基)-1-吡啉啉羧酸 2-丙烯-1-基酯

將 1-甲基咪啉(158 μ l, 1.987 mmol)加到 2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)胺基]甲基}丙醯基)-1-[(2-丙烯-1-基氧基)羧基]-3-吡啉啉羧酸(319 mg, 0.662 mmol)之二氯甲烷(DCM)(4.5 ml)溶液中。將生成的溶液冷卻至 0°C，及然後於 0°C 逐滴加入甲磺醯氯。於反應混合物中加入 5-(甲基氧基)-2-胺嘓啉(87 mg, 0.696 mmol)。於周圍溫度下攪拌 30 min 後，於減壓下移除溶劑，得到一殘餘物，將其以 RP-HPLC 純化，得到 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)胺基]甲基}丙醯基)-3-({[5-(甲基氧基)-2-嘓啉基]胺基}羧基)-1-吡啉啉羧酸 2-丙烯-1-基酯(173 mg, 0.294 mmol, 44%產率)。MS (ES⁺) m/z 589.1 (MH⁺).

B 部分：

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[5-(甲基氧基)-2-嘧啶基]-3-吡啶甲醯胺

將 Pd(Ph₃P)₄ (23.77 mg, 0.021 mmol) 加到 2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)胺基]甲基}丙醯基)-3-({[5-(甲基氧基)-2-嘧啶基]胺基}羰基)-1-吡啶甲醯酸 2-丙烯-1-基酯 (173 mg, 0.294 mmol) 和嗎啉 (81 μl, 0.935 mmol) 之二氯甲烷 (DCM) (4.1 ml) 溶液中。將混合物於周圍溫度下攪拌 30 min。於減壓下移除溶劑得到一粗產物，將其以 RP-HPLC 純化，得到 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[5-(甲基氧基)-2-嘧啶基]-3-吡啶甲醯胺 (67 mg, 0.133 mmol, 45% 產率)。MS (ES⁺) *m/z* 505.2 (MH⁺)。

C 部分：

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[5-(甲基氧基)-2-嘧啶基]-3-吡啶甲醯胺

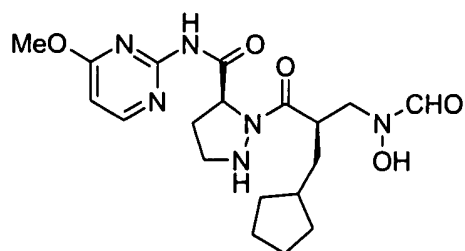
將 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[5-(甲基氧基)-2-嘧啶基]-3-吡啶甲醯胺 (67 mg, 0.133 mmol) 之乙酸 (7 ml)/水 (1.8 ml) 混合物於周圍溫度下攪拌至隔夜。移除溶劑得到一殘餘物，將其以 RP-HPLC 純化，得到 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[5-(甲基氧基)-2-嘧啶基]-3-吡啶甲醯胺 (27 mg, 0.061 mmol,

46%產率)。MS (ES+) m/z 421.1 (MH^+).

下列實例 89 至 90 係根據類似實例 88 所揭示之方法加以製備，但是於 A 部分之混合物中加入所指的化合物取代 5-(甲基氧基)-2-嘧啶胺。

實例 89

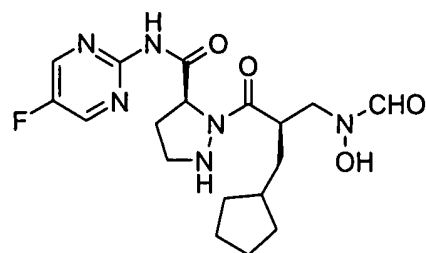
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[4-(甲基氧基)-2-嘧啶基]-3-吡唑啉甲醯胺



4-(甲基氧基)-2-嘧啶胺(96 mg, 0.768 mmol)。MS (ES+) m/z 421.1 (MH^+).

實例 90

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-氟-2-嘧啶基)-3-吡唑啉甲醯胺



製備步驟 A：

5-氟-2-嘧啶胺

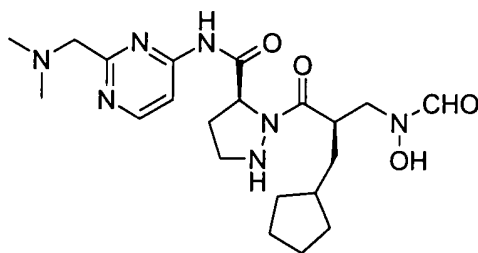
將 2-氯-5-氟嘧啶(280 μ l, 2.264 mmol)和氨(5 ml, 68 mmol)之甲醇(860 μ l)混合物經由微波反應器加熱至

110°C歷時30 min。將反應過濾，並以MeOH清洗固體。將固體乾燥，得到5-氟-2-嘧啶胺(247 mg, 2.184 mmol, 96%產率)為白色晶體固體。MS (ES+) m/z 114.0 (MH^+).

5-氟-2-嘧啶胺(83 mg, 0.738 mmol)。MS (ES+) m/z 409.4 (MH^+). 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.06 - 1.23 (m, 2 H) 1.32 - 1.43 (m, 1 H) 1.51 - 1.66 (m, 4 H) 1.73 - 1.94 (m, 4 H) 2.15 - 2.29 (m, 1 H) 2.48 - 2.63 (m, 1 H) 2.85 - 2.99 (m, 1 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 3.49 (dd, $J=14.02$, 4.42 Hz, 1 H) 3.69 - 3.84 (m, 1 H) 3.94 (tt, $J=9.57$, 4.83 Hz, 1 H) 4.76 (dd, $J=6.82$, 2.53 Hz, 1 H) 7.85 (s, 0.7 H) 8.25 (s, 0.3 H) 8.58 (s, 2 H)

實例91

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-{2-[(二甲基胺基)甲基]-4-嘧啶基}-3-吡啶甲醯胺



A 部分：

2-(二甲基胺基)乙醯亞胺醯胺

於配置有攪拌棒之圓底燒瓶中加入氯化銨(1.272 g, 23.78 mmol)之甲苯(6.78 ml)溶液。於 N_2 下將漿液冷卻至0°C。在5 min內於漿液中經由注射器加入三甲基鋁(11.89

ml, 23.78 mmol)。一旦添加完成，將反應升溫至周圍溫度並攪拌1 hr直到所有的NH₄Cl反應。於此混合物中加入(二甲基胺基)乙腈(1.15 ml, 11.89 mmol)。將反應混合物加熱至110°C歷時3 hrs。將反應冷卻至周圍溫度並緩慢地倒至以冰浴冷卻、經劇烈攪拌的SiO₂-CHCl₃漿液。驟冷完全後。將漿液倒在玻璃過濾漏斗上並以CHCl₃(30 mL)清洗。以溶劑混合物(CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 80 : 20 : 2)清洗固體。將收集的溶液乾燥，得到2-(二甲基胺基)乙醯亞胺(1.909 g, 8.32 mmol, 70%粗產率)為棕色油狀殘餘物，將其直接用於下個步驟，無純化。

B 部分：

2-[(二甲基胺基)甲基]-4-嘧啶胺

於2-氯-2-丙烯腈(437 mg, 4.99 mmol)和2-(二甲基胺基)乙醯亞胺(1168 mg, 8.49 mmol)之乙醇(5 mL)溶液中於0°C逐滴加入三乙胺(TEA)(12.53 mL, 90 mmol)。將反應混合物於周圍溫度攪拌3 hrs，及然後將另一份2-氯-2-丙烯腈(218 mg, 2.50 mmol)加到反應中。將反應混合物於周圍溫度攪拌3天。於減壓下移除溶劑得到一棕色殘餘物，將其以矽膠層析純化二次(DCM/MeOH溶於0.1% NH₄OH)，得到2-[(二甲基胺基)甲基]-4-嘧啶胺(279 mg, 1.833 mmol, 37%產率)為棕色油狀物。MS (ES+) m/z 153.0 (MH⁺)。

C 部分：

(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}]

甲基) 丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶羧酸

將(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基(4 g, 13.01 mmol)加到(3*S*)-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶羧酸(3.91 g, 15.62 mmol)之二氯甲烷(DCM)(46.1 ml)溶液中，接著加入Hunig鹼(6.80 ml, 39.0 mmol)。將反應混合物於周圍溫度攪拌5 hrs。以DCM稀釋反應，及加入乙酸(10 ml)。將生成的溶液以NH₄Cl水溶液(200mL)清洗。以DCM(2 X 50mL)萃取水性溶液。將組合的有機層以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，得到一殘餘物。加入乙酸乙酯(數毫升)。將所欲的產物過濾並以乙酸乙酯清洗。收集3.21 g所欲的產物為白色固體。將濾液以矽膠層析純化(0-100%乙酸乙酯之己烷溶液)得到一固體。於固體中加入10 ml的MeCN。經由過濾收集另一批所欲的產物(1.081g)為白色固體。將二批所欲的產物組合，得到(3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶羧酸(4.291 g, 7.98 mmol, 61%產率)。MS (ES+) *m/z* 538.0 (MH⁺).

D 部分：

(3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-[(2-[(二甲基胺基)甲基]-4-嘓啶基)胺基]羰基]-1-吡啶羧酸苯甲基酯

將 1- 甲 基 咪 唑 (178 μ l, 2.232 mmol) 加 到 (3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}

甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸 (400 mg, 0.744 mmol)之DCM(4.08ml)溶液中。將生成的溶液冷卻至0°C,及然後於0°C逐滴加入甲磺醯氯(60.5 μ l, 0.781 mmol)。於反應混合物中加入2-[(二甲基胺基)甲基]-4-嘧啶胺(147 mg, 0.967 mmol)之1 ml的DCM溶液。於周圍溫度下攪拌1.5 h後,於減壓下移除溶劑得到一殘餘物,將其以RP-HPLC純化,得到(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-[(2-[(二甲基胺基)甲基]-4-嘧啶基)胺基]羰基]-1-吡啶啉羧酸苯甲基酯(104 mg, 0.147 mmol, 20%產率)。MS (ES+) m/z 672.2 (MH⁺).

E 部分

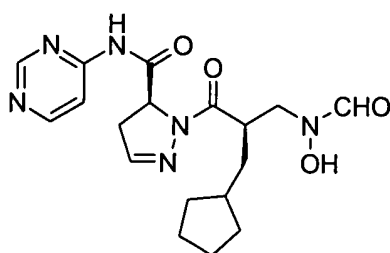
(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-{2-[(二甲基胺基)甲基]-4-嘧啶基}-3-吡啶啉甲醯胺

將(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-[(2-[(二甲基胺基)甲基]-4-嘧啶基)胺基]羰基]-1-吡啶啉羧酸苯甲基酯(104 mg, 0.155 mmol)和 Pearlman 催化劑(21.74 mg, 0.031 mmol)之甲醇(8.6 ml)混合物脫氣並於周圍溫度置於 1 atm 的 H₂ 中。2 hr 後,將反應混合物過濾並濃縮得到一殘餘物,將其以 RP-HPLC 純化,得到(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-{2-[(二甲基胺基)甲基]-4-嘧啶基}-3-吡啶啉甲醯胺(41 mg, 0.090 mmol, 58%產

率)。MS (ES+) m/z 448.2 (MH^+).

實例92

(5*S*)-1-((2*R*)-3-環戊基-2-([甲醯基(羥基)胺基]甲基)丙醯基)-*N*-4-嘧啶基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-甲醯胺



A部分：

4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-羧酸

將TFA(19.01 ml, 247 mmol)加到4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-羧酸1,1-二甲基乙基酯(1.4 g, 8.23 mmol)之二氯甲烷(DCM)(22.85 ml)溶液中。將生成的溶液於周圍溫度攪拌至隔夜。於減壓下移除溶劑，得到粗4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-羧酸(939 mg, 8.23 mmol, 100%粗產率)。MS (ES+) m/z 115.1 (MH^+).

B部分：

(5*S*)-1-[(2*R*)-3-環戊基-2-([甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基]甲基)丙醯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-羧酸

將4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-羧酸(939 mg, 8.23 mmol)之20ml的DCM溶液加到(2*R*)-3-環戊基-2-([甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基]甲基)丙醯氟(3035 mg, 9.88 mmol)之21.8 ml的DCM溶液中，接著加入Hunig鹼(4.3 ml, 24.69 mmol)。將生成的溶液於周圍溫度攪拌1 hr。加入HOAc(8 ml)中

和此溶液，及然後將其以 RP-HPLC 純化，得到 (5S)-1-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸 (660 mg, 1.644 mmol, 40%產率)。MS (ES+) m/z 401.9 (MH^+)。

C 部分：

(5S)-1-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-N-4-嘧啶基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺

將 1- 甲基咪唑 (39.7 μ l, 0.498 mmol) 加到 (5S)-1-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸 (100 mg, 0.249 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF) (1.8 ml) 溶液中。將生成的溶液冷卻至 0°C，及然後於 0°C 逐滴加入甲磺醯氯 (20.24 μ l, 0.262 mmol)。於反應混合物中加入 4-胺嘧啶 (26.1 mg, 0.274 mmol)。於周圍溫度下攪拌 2h 10min 後，以 RP-HPLC 層析純化反應溶液，得到 (5S)-1-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-N-4-嘧啶基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺 (76 mg, 0.159 mmol, 64%產率)。MS (ES+) m/z 478.8 (MH^+)。

D 部分：

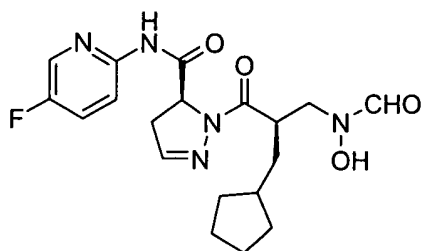
(5S)-1-((2R)-3-環戊基-2-{{甲醯基(羥基)胺基}甲基}丙醯基)-N-4-嘧啶基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺

將 (5S)-1-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-N-4-嘧啶基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺 (76 mg, 0.159 mmol) 和 Pearlman 催化劑 (22.30 mg,

0.032 mmol)之甲醇(8.8 ml)混合物脫氣並於周圍溫度置於 1 atm 的 H_2 中。1h 50min 後，將反應混合物過濾並濃縮得到一殘餘物，將其以 RP-HPLC 純化，得到 (5*S*)-1-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-4-嘓啶基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺 (58 mg, 0.148 mmol, 93%產率)。MS (ES+) m/z 389.2 (MH^+)。 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.04 - 1.21 (m, 2 H) 1.37 - 1.67 (m, 5 H) 1.70 - 1.99 (m, 4 H) 3.05 - 3.20 (m, 1 H) 3.35 (d, $J=11.87$ Hz, 1 H) 3.55 (dd, $J=14.02, 4.67$ Hz, 1 H) 3.75 - 3.90 (m, 1 H) 3.90 - 4.02 (m, 1 H) 4.99 (dd, $J=11.87, 5.81$ Hz, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.89 (s, 0.7 H) 8.14 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H) 8.22 (s, 0.3 H) 8.60 (d, $J=5.81$ Hz, 1 H) 8.83 (s, 1 H)

實例93

(5*S*)-1-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-氟-2-嘓啶基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺



A部分：

(5*S*)-1-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-*N*-(5-氟-2-嘓啶基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺

將 1- 甲 基 咪 唑 (59.6 μ l, 0.747 mmol) 加 到 (5S)-1-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸(150 mg, 0.374 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (2.7 ml)溶液中。將生成的溶液冷卻至0°C，及然後於0°C逐滴加入甲磺醯氯(30.4 μ l, 0.392 mmol)。於反應混合物中加入5-氟-2-胺吡啶(46.1 mg, 0.411 mmol)。於周圍溫度攪拌2h 10min後，以RP-HPLC層析純化反應溶液，得到(5S)-1-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯基 甲基) 氧基]胺基}甲基)丙醯基]-N-(5-氟-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺(104 mg, 0.210 mmol, 56%產率)。MS (ES+) m/z 496.0 (MH⁺)。B部分：

(5S)-1-((2R)-3-環戊基-2-{{甲醯基(羥基)胺基}甲基}丙醯基)-N-(5-氟-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺

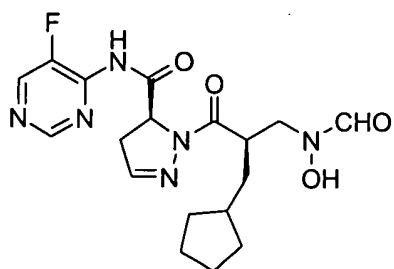
將(5S)-1-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-N-(5-氟-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺(104 mg, 0.210 mmol)和Pearlman催化劑(29.5 mg, 0.042 mmol)之甲醇(12.3 ml)混合物脫氣並於周圍溫度置於1 atm的H₂中。2 hrs後，將反應混合物過濾並濃縮得到一殘餘物，將其以RP-HPLC純化，得到(5S)-1-((2R)-3-環戊基-2-{{甲醯基(羥基)胺基}甲基}丙醯基)-N-(5-氟-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺(71 mg, 0.173 mmol, 83%產率)。MS (ES+) m/z 406.1 (MH⁺)
¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.12 (dq, J=11.78,

8.12 Hz, 2 H) 1.37 - 1.67 (m, 5 H) 1.70 - 1.99 (m, 4 H) 3.05 - 3.19 (m, 1 H) 3.27 (s, 1 H) 3.54 (dd, $J=14.15, 4.55$ Hz, 1 H) 3.75 - 3.89 (m, 1 H) 3.89 - 4.03 (m, 1 H) 4.97 (dd, $J=11.87, 5.81$ Hz, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.50 - 7.62 (m, 1 H) 7.89 (s, 0.7 H) 8.12 (dd, $J=9.09, 4.04$ Hz, 1 H) 8.18 (d, $J=3.03$ Hz, 1 H) 8.22 (s, 0.3 H)

下列實例 94 至 99 係根據類似實例 93 所揭示之方法加以製備，但是於 A 部分之混合物中加入所指的化合物取代 5-(甲基氧基)-2-嘧啶胺。

實例 94

(5*S*)-1-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲鹽基(羥基)胺基]甲基}丙鹽基)-*N*-(5-氟-4-嘧啶基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-甲鹽胺



製備步驟 A：

5-氟-4-胺嘧啶

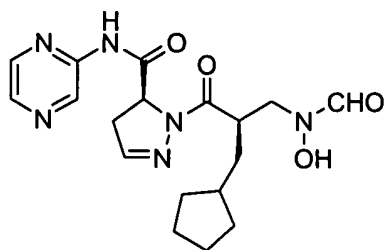
將 4-氯-5-氟嘧啶 (200 mg, 1.509 mmol) 和 氨 (3.27 ml, 45.3 mmol) 之 甲醇 (580 μ l) 溶液經由微波反應器加熱至 110°C 歷時 30 min。將反應過濾得到一固體。將固體乾燥，得到 5-氟-4-嘧啶胺 (100 mg, 0.875 mmol, 58% 產率) 為白色固體。MS (ES⁺) m/z 114.1 (MH⁺).

5-氟-4-嘧啶胺 (42.3 mg, 0.374 mmol)。MS (ES⁺) m/z

407.3 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.02 - 1.22 (m, 2 H) 1.36 - 1.66 (m, 5 H) 1.70 - 1.99 (m, 4 H) 3.09 - 3.22 (m, 1 H) 3.33 - 3.45 (m, 1 H) 3.55 (dd, *J*=14.15, 4.55 Hz, 1 H) 3.74 - 4.04 (m, 2 H) 5.16 (dd, *J*=11.62, 5.31 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.89 (s, 0.7 H) 8.21 (s, 0.3 H) 8.64 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H) 8.71 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H)

實例95

(5*S*)-1-((2*R*)-3-環戊基-2-([甲醯基(羥基)胺基]甲基)丙醯基)-*N*-2-吡啶基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-甲醯胺



製備步驟A：

4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-羧酸

將TFA(25.8 ml, 335 mmol) 加到4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-羧酸1,1-二甲基乙基酯(1.9 g, 11.16 mmol)之二氯甲烷(DCM)(31.0 ml)溶液中。將生成的溶液於周圍溫度攪拌至隔夜。於減壓下移除溶劑，得到粗4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-羧酸(1.274g, 11.17 mmol, 100%粗產率)。MS (ES⁺) *m/z* 115.1 (MH⁺).

製備步驟B：

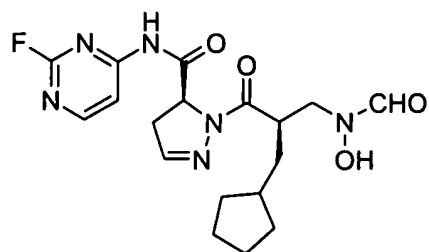
(5*S*)-1-[(2*R*)-3-環戊基-2-([甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基]甲基)丙醯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-羧酸

將4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸(1.273 g, 11.16 mmol)之26.6 mL的DCM溶液加到(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯氟(4.12 g, 13.39 mmol)之30 ml的DCM溶液中，接著加入Hunig鹼(5.83 ml, 33.5 mmol)。將生成的溶液於周圍溫度攪拌2 hr。加入HOAc(10 ml)中和此溶液，及然後移除溶劑得到一粗產物，將其以RP-HPLC純化，得到(5S)-1-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸(1.03 g, 2.57 mmol, 46%產率)。MS (ES+) m/z 401.9 (MH⁺).

使用類似實例 93,A 和 B 部分之方法，利用(5S)-1-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸(100 mg, 0.249 mmol)和2-吡啶胺(35.5 mg, 0.374 mmol)，得到標題化合物。MS (ES+) m/z 389.3 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.03 - 1.22 (m, 2 H) 1.38 - 1.68 (m, 5 H) 1.71 - 2.00 (m, 4 H) 3.09 - 3.21 (m, 1 H) 3.32 - 3.41 (m, 1 H) 3.55 (dd, J =14.02, 4.67 Hz, 1 H) 3.76 - 3.91 (m, 1 H) 3.91 - 4.03 (m, 1 H) 4.99 (dd, J =12.00, 5.94 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.88 (s, 0.7 H) 8.21 (s, 0.3 H) 8.31 (d, J =2.53 Hz, 1 H) 8.35 - 8.42 (m, 1 H) 9.34 (s, 1 H)

實例 96

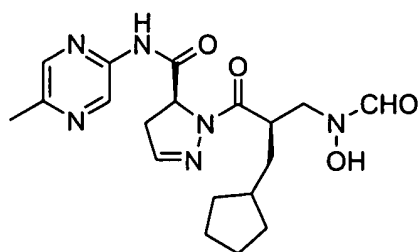
(5S)-1-((2R)-3-環戊基-2-{{甲醯基(羥基)胺基}甲基}丙醯基)-*N*-(2-氟-4-嘧啶基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺



2-氟-4-嘧啶胺(39.4 mg, 0.349 mmol)。MS (ES+) m/z 407.1 (MH^+).

實例 97

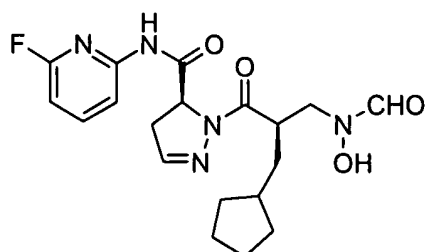
(5*S*)-1-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-甲基-2-吡啶基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-甲醯胺



5-甲基-2-胺吡啶(40.8 mg, 0.374 mmol)。MS (ES+) m/z 403.0 (MH^+).

實例98

(5*S*)-1-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(6-氟-2-吡啶基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-甲醯胺

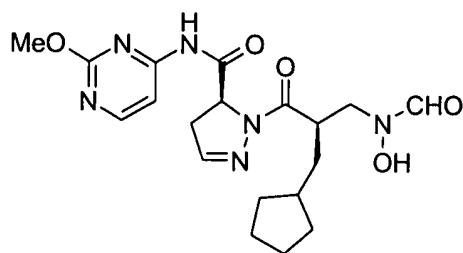


6-氟-2-胺吡啶(62.8 mg, 0.560 mmol)。MS (ES+) m/z 406.1 (MH^+). 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.02 -

1.23 (m, 2 H) 1.37 - 1.67 (m, 5 H) 1.70 - 2.00 (m, 4 H) 3.02 - 3.19 (m, 1 H) 3.27 - 3.35 (m, 1 H) 3.54 (dd, $J=13.89$, 4.55 Hz, 1 H) 3.75 - 4.04 (m, 2 H) 4.95 (dd, $J=11.75$, 5.68 Hz, 1 H) 6.73 (dd, $J=8.08$, 2.27 Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.80 - 7.93 (m, 1.7 H) 7.98 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 8.21 (s, 0.3 H)

實例99

(5*S*)-1-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲鹽基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[2-(甲基氧基)-4-嘓啉基]-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺



製備步驟A：

2-(甲基氧基)-4-嘓啉胺

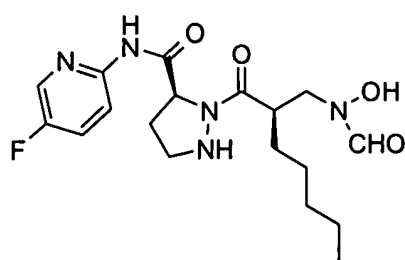
將2-氯-4-嘓啉胺(150 mg, 1.158 mmol)和甲醇鈉(188 mg, 3.47 mmol)之甲醇(2.9 ml)混合物經由微波反應器加熱至100°C歷時40 min。將粗產物混合物以RP-HPLC純化，得到2-(甲基氧基)-4-嘓啉胺(73 mg, 0.583 mmol, 50%產率)。MS (ES⁺) m/z 126.0 (MH⁺).

2-(甲基氧基)-4-嘓啉胺(56.1 mg, 0.448 mmol)。MS (ES⁺) m/z 419.0 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.03 - 1.21 (m, 2 H) 1.37 - 1.67 (m, 5 H) 1.71 - 2.00 (m, 4 H) 3.04 - 3.18 (m, 1 H) 3.27 - 3.39 (m, 1 H) 3.55 (dd,

$J=14.15, 4.55$ Hz, 1 H) 3.74 - 3.87 (m, 1 H) 3.90 - 4.05 (m, 4 H) 4.98 (dd, $J=12.13, 5.81$ Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.74 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H) 7.89 (s, 0.7 H) 8.21 (s, 0.3 H) 8.38 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H)

實例 100

(3S)-N-(5-氟-2-吡啶基)-2-((2R)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-3-吡啶甲醯胺



A 部分：

(2R)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)庚醯氟

於 250 mL 圓底燒瓶中加入 (2R)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)庚酸 (WO 2003101442, 亦稱為 (2R)-[(苯甲基氧基甲醯基胺基)甲基]庚酸) (4.40 g, 15 mmol) 之二氯甲烷 (60 mL) 溶液，接著加入吡啶 (1.453 mL, 18.00 mmol) 和 2,4,6-三氟-1,3,5-三吡啶 (三聚氟氫) (2.168 g, 16.05 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌 2 h，然後以 DCM 稀釋並以 5% 檸檬酸 (150 mL) 和飽和 NaHCO_3 (150 mL) 清洗。將有機層以 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物以快速層析純化，得到 (2R)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)庚醯氟為無色油狀物 (1.88 g, 42%)。LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 296.0.

B 部分：

(3S)-2-[(2R)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)庚醯基]-1-{{(苯甲基)氧基}羰基}-3-吡啶羧酸

於 50 mL 圓底燒瓶中加入 1-{{(苯甲基)氧基}羰基}-3-吡啶羧酸(3.00 g, 8.23 mmol)和 Hunig 鹼(DIPEA)(4.41 mL, 25.3 mmol)之 DMF(15 mL)溶液。於此混合物中逐滴加入(2R)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)庚醯基(1.87g, 6.33 mmol)之 DMF(5 mL)溶液。將反應混合物於室溫攪拌至隔夜，然後儲存於冰箱 2 天。加入 HOAc(3 ml)以中和過量的 Hunig 鹼。將生成的溶液以 RP-HPLC 純化，得到(3S)-2-[(2R)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)庚醯基]-1-{{(苯甲基)氧基}羰基}-3-吡啶羧酸為白色固體(1.153 g, 35%)。LCMS：(M+H)⁺：526.0。

C 部分：

(3S)-3-{{(5-氟-2-吡啶基)胺基}羰基}-2-[(2R)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)庚醯基]-1-吡啶羧酸苯甲基酯

於(3S)-2-[(2R)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)庚醯基]-1-{{(苯甲基)氧基}羰基}-3-吡啶羧酸(1.015 g, 1.931 mmol)之乙腈(30 mL)溶液中於0°C加入4-甲基嗎啉(0.467 mL, 4.25 mmol)，接著加入4-[4,6-二(甲基氧基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-4-甲基嗎啉-4-鎢四氟硼酸鹽(DMTMM)(0.559 g, 2.317 mmol)。將溶液攪拌15 min，然後加入5-氟-2-吡啶胺(0.260 g, 2.317 mmol)。讓反應混合

物升溫至室溫並攪拌至隔夜。蒸發溶劑及將殘餘物溶於DCM。以5% NaHSO₄水溶液清洗溶液，接著以水清洗，將有機層以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並真空濃縮，得到粗油狀物，將其以RP-HPLC純化，得到(3S)-3-{[(5-氟-2-吡啶基)胺基]羰基}-2-[(2R)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)庚醯基]-1-吡啶羧酸苯甲基酯為無色膠狀物(830 mg, 69%)。LCMS : (M+H)⁺ : 620.2.

D 部分：

(3S)-N-(5-氟-2-吡啶基)-2-((2R)-2-{{甲醯基(羥基)胺基}甲基}庚醯基)-3-吡啶甲醯胺

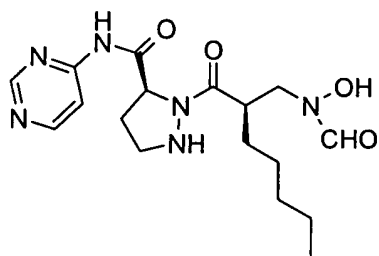
於 100 mL 圓底燒瓶中加入(3S)-3-{[(5-氟-2-吡啶基)胺基]羰基}-2-[(2R)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)庚醯基]-1-吡啶羧酸苯甲基酯(696 mg, 1.123 mmol)之甲醇(15 ml)溶液，接著加入 Pearlman 催化劑(120 mg)。將混合物於 H₂ 氣球下攪拌 80 min。將催化劑濾出，並將濾液濃縮至乾，得到(3S)-N-(5-氟-2-吡啶基)-2-((2R)-2-{{甲醯基(羥基)胺基}甲基}庚醯基)-3-吡啶甲醯胺為無色油狀物(420 mg, 94%)。LCMS : (M+H)⁺ : 396.0. ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 0.75 - 1.00 (m, 3 H) 1.16 - 1.39 (m, 6 H) 1.47 (dd, *J*=8.59, 5.56 Hz, 1 H) 1.52 - 1.68 (m, 1 H) 2.02 - 2.31 (m, 1 H) 2.49 (ddd, *J*=12.06, 6.25, 2.65 Hz, 1 H) 2.86 (td, *J*=10.48, 6.06 Hz, 1 H) 3.36 (br. s., 1 H) 3.39 - 3.55 (m, 1 H) 3.59 - 3.89 (m, 2 H) 4.54 - 4.72 (m, 1 H) 7.53 (ddd, *J*=9.16, 7.89, 3.16 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H)

8.03 - 8.20 (m, 2 H).

下列實例 101 至 103 係根據類似實例 100 所揭示之方法加以製備，但是於 C 部分的混合物中係加入所指的化合物取代 5-氯-2-吡啶胺。

實例 101

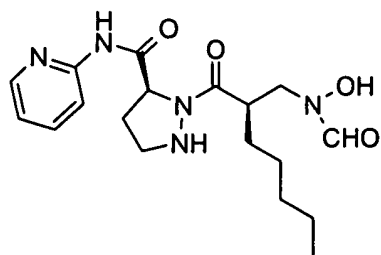
(3S)-2-((2R)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-N-4-嘧啶基-3-吡啶啉甲醯胺



4-嘧啶胺。LCMS: (M+H)⁺: 379.0. ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 0.82 - 1.00 (m, 3 H) 1.31 - 1.43 (m, 5 H) 1.43 - 1.69 (m, 3 H) 2.10 - 2.38 (m, 1 H) 2.43 - 2.68 (m, 1 H) 2.83 - 3.06 (m, 1 H) 3.41 - 3.57 (m, 1 H) 3.68 - 3.90 (m, 2 H) 4.69 (dd, *J*=8.46, 3.92 Hz, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 8.18 (dd, *J*=5.81, 1.26 Hz, 1 H) 8.60 (d, *J*=5.81 Hz, 1 H) 8.83 (s, 1 H).

實例 102

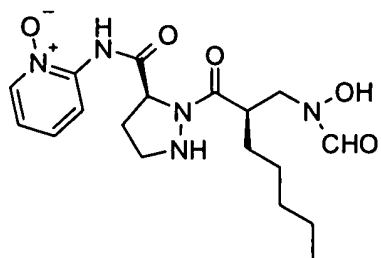
(3S)-2-((2R)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-N-2-吡啶基-3-吡啶啉甲醯胺



2-吡啶胺。LCMS : $(M+H)^+$: 378.2.

實例103

(3S)-2-((2R)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-N-(1-氧化-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺



2-吡啶胺1-氧化物。LCMS : $(M+H)^+$: 394.0 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 0.80 - 0.93 (m, 3 H) 1.29 - 1.47 (m, 6 H) 1.49 - 1.61 (m, 1 H) 1.61 - 1.81 (m, 1 H) 2.38 (m, $J=9.85$, 5.05, 5.05, 2.27 Hz, 1 H) 2.53 (ddd, $J=9.16$, 6.13, 3.16 Hz, 1 H) 2.92 (td, $J=10.61$, 6.57 Hz, 1 H) 3.20 - 3.30 (m, 1 H) 3.52 (dd, $J=13.89$, 4.29 Hz, 1 H) 3.60 - 3.75 (m, 1 H) 3.75 - 3.98 (m, 1 H) 4.64 (br. s., 1 H) 7.14 - 7.28 (m, 1 H) 7.52 - 7.66 (m, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.34 (d, $J=6.57$ Hz, 1 H) 8.49 (dd, $J=8.59$, 1.52 Hz, 1 H)

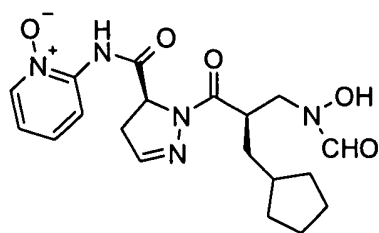
實例 104

(3S)-N-(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)-2-((2R)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-3-吡啶甲醯胺

啉基)胺基]羰基}-2-[(2R)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)庚醯基]-1-吡啶啉羧酸(103 mg, 0.162 mmol)之甲醇(3 ml)溶液，接著加入 Pearlman 催化劑(10 mg)。將混合物於 H₂ 氣球下攪拌 37 min 並將催化劑濾出。將濾液濃縮及以 RP-HPLC 純化殘餘物，得到(3S)-N-(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)-2-((2R)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-3-吡啶啉甲醯胺(49 mg, 73%)。LCMS : (M+H)⁺ : 412.0.¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 0.76 - 0.98 (m, 3 H) 1.26 - 1.46 (m, 6 H) 1.48 - 1.57 (m, 1 H) 1.63 - 1.77 (m, 1 H) 2.30 - 2.44 (m, 1 H) 2.46 - 2.59 (m, 1 H) 2.91 (td, *J*=10.67, 6.44 Hz, 1 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 3.52 (dd, *J*=13.77, 4.42 Hz, 1 H) 3.77 - 3.96 (m, 2 H) 4.81 - 4.88 (m, 1 H) 7.47 (ddd, *J*=9.66, 7.14, 2.65 Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.40 - 8.61 (m, 2 H)

實例 105

(5S)-1-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺



A 部分：

(5S)-1-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲

基)丙醯基]-N-(1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺

於(5S)-1-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸(88 mg, 0.219 mmol)之乙腈(4 mL)溶液中於0°C加入4-甲基嗎啉(0.053 mL, 0.482 mmol)，接著加入4-[4,6-二(甲基氧基)-1,3,5-三吡-2-基]-4-甲基嗎啉-4-鎘(DMTMM)(86 mg, 0.263 mmol)。將溶液攪拌15 min，然後加入2-胺吡啶1-氧化物(31.4 mg, 0.285 mmol)。讓反應混合物升溫至室溫並攪拌至隔夜。蒸發溶劑及將殘餘物溶於DCM。以5% NaHSO₄水溶液清洗溶液，接著以水清洗，將有機層以無水Na₂SO₄乾燥，過濾並真空濃縮，得到粗油狀物，將其以RP-HPLC純化，得到(5S)-1-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-N-(1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺為無色膠狀物(67 mg, 62%)。LCMS：(M+H)⁺：494.0。

B 部分：

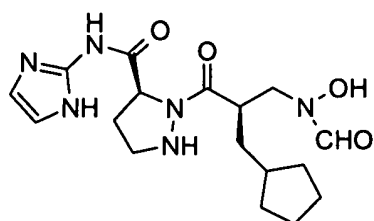
(5S)-1-((2R)-3-環戊基-2-{{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基})-N-(1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺

於 50 mL 圓底燒瓶中加入(5S)-1-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-N-(1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺(67 mg, 0.136 mmol)之甲醇(3 mL)溶液，接著加入 Pearlman 催化劑(7 mg)。將混合物於 H₂ 氣球下攪拌 35 min，然後將催化劑

濾出。移除溶劑，得到(5S)-1-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-(1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺為無色油狀物(27 mg, 48%)。LCMS： $(M+H)^+$ ：404.3。 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.04 - 1.26 (m, 2 H) 1.40 - 1.70 (m, 5 H) 1.70 - 2.00 (m, 4 H) 3.35 - 3.45 (m, 1 H) 3.50 - 3.75 (m, 2H) 3.76 - 4.04 (m, 2 H) 5.10 - 5.37 (m, 1 H) 7.09 - 7.34 (m, 2 H) 7.49 - 7.67 (m, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.35 (d, $J=6.57$ Hz, 1 H) 8.46 (dd, $J=8.46$, 1.64 Hz, 1 H)

實例 106

(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-N-1H-咪唑-2-基-3-吡唑啉甲醯胺



A 部分：

(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-[(1H-咪唑-2-基胺基)羧基]-1-吡唑啉羧酸苯甲基酯

於(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡唑啉羧酸(121 mg, 0.225 mmol)之乙腈(4 mL)溶液中於 0°C 加入 4-甲基嗎啉(0.087 mL, 0.788 mmol)，接著加入 4-[4,6-二

(甲基氧基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-4-甲基嗎啉-4-鎘(DMTMM)(89 mg, 0.270 mmol)。將溶液攪拌 15 min，然後加入 1H-咪唑-2-胺硫酸鹽(38.7 mg, 0.293 mmol)。讓反應混合物升溫至室溫並攪拌至隔夜。蒸發溶劑及將殘餘物以 RP-HPLC 純化，得到(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基} 甲基)丙醯基]-3-[(1H-咪唑-2-基胺基)羧基]-1-吡啶啉羧酸苯甲基酯為無色膠狀物(39 mg, 29%)。

LCMS : $(M+H)^+$: 603.3.

B 部分：

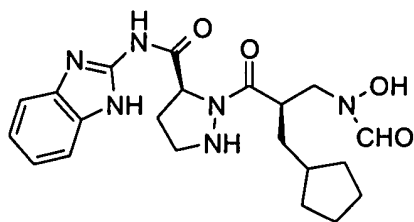
(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{{甲醯基(羥基)胺基} 甲基}丙醯基)-N-1H-咪唑-2-基-3-吡啶啉甲醯胺

於 50 mL 圓底燒瓶中加入(3S)-2-[(2R)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基} 甲基)丙醯基]-3-[(1H-咪唑-2-基胺基)羧基]-1-吡啶啉羧酸苯甲基酯(39 mg, 0.065 mmol)之甲醇(3 mL)溶液，接著加入 Pearlman 催化劑(9 mg)。將混合物於 H₂ 氣球下攪拌 40 min，將催化劑濾出。移除溶劑，得到(3S)-2-((2R)-3-環戊基-2-{{甲醯基(羥基)胺基} 甲基}丙醯基)-N-1H-咪唑-2-基-3-吡啶啉甲醯胺為灰白色固體(23 mg, 92%)。LCMS : $(M+H)^+$: 379.4.

下列實例 107 係根據類似實例 106 所揭示之方法加以製備，但是於 A 部分的反應混合物中係加入所指的化合物取代 1H-咪唑-2-胺硫酸鹽。

實例 107

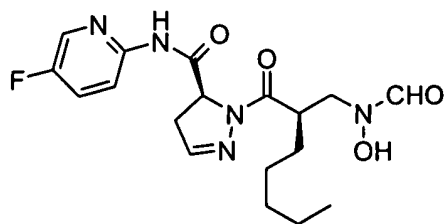
(3S)-N-1H-苯并咪唑-2-基-2-((2R)-3-環戊基-2-([甲醯基(羥基)胺基]甲基)丙醯基)-3-吡啶啉甲醯胺



1H-苯并咪唑-2-胺。LCMS : (M+H)⁺ : 429.0.

實例 108

(5S)-N-(5-氟-2-吡啶基)-1-((2R)-2-([甲醯基(羥基)胺基]甲基)庚醯基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺



A 部分：

(5S)-N-(5-氟-2-吡啶基)-1-[(2R)-2-([甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基]甲基)庚醯基]-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺

於(5S)-1-[(2R)-2-([甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基]甲基)庚醯基]-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸(100 mg, 0.26 mmol)和5-氟-2-吡啶胺(37 mg, 0.33 mmol)之乙腈(10 mL)溶液中加入4-甲基嗎啉(39 mg, 0.39 mmol)和2-氯-4,6-二(甲基氧基)-1,3,5-三吡啶(49.5 mg, 0.28 mmol)。將混合物攪拌至隔夜。LCMS 顯示反應完成。於真空下移除溶劑並加入乙酸乙酯。以10% KHSO₄、飽和 NaHCO₃、鹽水清洗混合物，乾燥並濃縮。將殘餘物以快速管柱層析用石油醚/

乙酸乙酯(3:1 至 1:1)溶離純化,得到標題化合物(108 mg, 85%)為黃色油狀物。

B 部分：

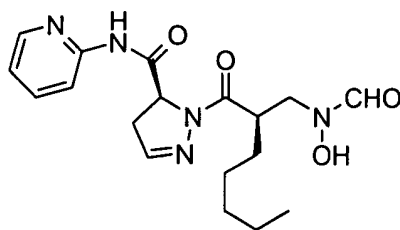
(5*S*)-*N*-(5-氟-2-吡啶基)-1-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-甲醯胺

於(5*S*)-*N*-(5-氟-2-吡啶基)-1-[(2*R*)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)庚醯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(180 mg, 0.37 mmol)之甲醇(15 mL)溶液中加入 Pd(OH)₂/C (105 mg, 20%, 44%重量)。將混合物於 H₂ 氣壓下攪拌 30 min 並將催化劑濾出。將濾液濃縮並以 RP-HPLC 純化殘餘物,得到標題化合物(70 mg, 48%)為白色固體。LCMS: (M+H)⁺: 394.2.

下列實例 109 至 110 係根據類似實例 108 所揭示之方法加以製備,但是於 A 部分的溶液中係加入所指的化合物取代 5-氟-2-吡啶胺。

實例 109

(5*S*)-1-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-*N*-2-吡啶基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-甲醯胺

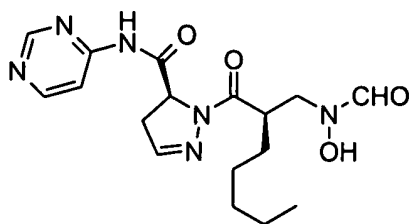


2-胺吡啶。LCMS: (M+H)⁺: 376.2. ¹H NMR (300 MHz, 甲醇) δ ppm 0.83-0.95 (m, 3 H), 1.15 - 1.87 (m, 8 H), 3.14 -

3.99 (m, 5 H), 5.00-5.05 (m, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 2 H), 7.74 - 7.88 (m, 1 H), 7.94 (s, 0.6 H), 8.12 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 8.26 (s, 0.4 H), 8.30-8.36 (m, 1 H).

實例 110

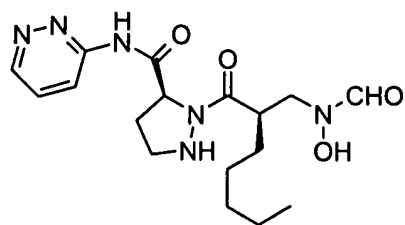
(5*S*)-1-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-*N*-4-嘧啶基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-甲醯胺



4-胺嘧啶。LCMS : $(M+H)^+$: 377.2.

實例 111

(3*S*)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-*N*-3-嗒吡基-3-吡唑啉甲醯胺



A 部分：

(3*S*)-2-[(2*R*)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)庚醯基]-3-[(3-嗒吡基胺基)羧基]-1-吡唑啉羧酸苯甲基酯

於(3*S*)-2-[(2*R*)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)庚醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡唑啉羧酸(590 mg, 0.95 mmol)、3-嗒吡胺(100 mg, 1.05 mmol)和 2-氯-4,6-二(甲基氧基)-1,3,5-三吡(183 mg, 1.05 mmol)之乙腈(30 mL)

溶液中於 N_2 下逐滴加入 4-甲基嗎啉 (212 mg, 2.1 mmol)。將混合物攪拌至隔夜。LTC 顯示反應完成。然後以乙酸乙酯稀釋混合物並以 5%檸檬酸及接著以鹽水清洗。將有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物以快速管柱層析用石油醚/乙酸乙酯 (2:1) 溶離純化，得到標題化合物 (460 mg, 79%)。

B 部分：

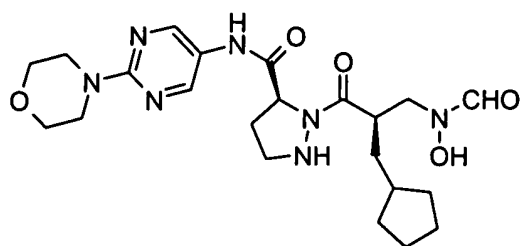
(3*S*)-2-((2*R*)-2-([甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-*N*-3-嗒吡基-3-吡啶甲醯胺

於 (3*S*)-2-[(2*R*)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)庚醯基]-3-[(3-嗒吡基胺基)羧基]-1-吡啶羧酸苯甲基酯 (460 mg, 0.764 mmol) 之甲醇 (15 mL) 溶液中加入 $Pd(OH)_2/C$ (300 mg)。將混合物於 H_2 氣壓下攪拌 2 h 並將催化劑濾出。將濾液濃縮並以製備式 HPLC 純化殘餘物，得到標題化合物 (100 mg, 30%) 為淡黃色固體。LCMS: $(M+H)^+$: 379.2.

1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) δ ppm 0.73-0.85 (m, 3 H), 1.10 - 1.48 (m, 8 H), 2.00 - 2.09 (m, 1 H), 2.38 - 2.46 (m, 1 H), 2.70 - 2.80 (m, 1 H), 3.10 - 3.18 (m, 1 H), 3.41 - 3.87 (m, 3 H), 4.63 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 5.28-5.65 (m, 1 H), 7.68 (dd, $J = 9.0, 4.7$ Hz, 1 H), 7.82 (s, 0.6 H), 8.17- 8.29 (m, 1.4 H), 8.97 (dd, $J = 4.7, 1.4$ Hz, 1 H), 11.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H).

實例 112

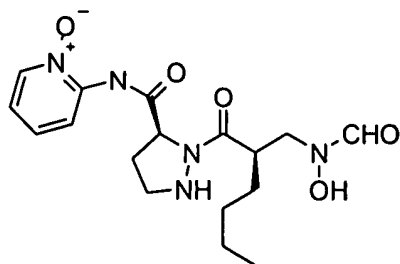
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2--[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[2-(4-嗎啉基)-5-嘧啶基]-3-吡啶啉甲醯胺



(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2--[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[2-(4-嗎啉基)-5-嘧啶基]-3-吡啶啉甲醯胺係根據實例 111，在 A 部分中利用(3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸取代(3*S*)-2-[(2*R*)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)庚醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶啉羧酸，及以 2-(4-嗎啉基)-5-胺嘧啶取代 3-胺基嗒吡所製備。LCMS : (M+H)⁺ : 476.0.

實例 113

(3*S*)-2-((2*R*)-2--[甲醯基(羥基)胺基]甲基}己醯基)-*N*-(1-氧化-2-吡啶基)-3-吡啶啉甲醯胺



A 部分：

苯甲基(3*S*)-2-[(2*R*)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基} 甲

基)己醯基]-3-[(2-吡啶基胺基)羰基]-1-吡啶羧酸

於(3*S*)-2-[(2*R*)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)己醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羰基}-3-吡啶羧酸(中間物 4)(150 mg, 0.3 mmol)、2-吡啶胺(32 mg, 0.33 mmol)和 2-氯-4,6-二(甲基氧基)-1,3,5-三吡啶(58 mg, 0.33 mmol)之乙腈(4 mL)溶液中於 N₂ 下逐滴加入 4-甲基嗎啉(65 mg, 0.66 mmol)。將混合物於 rt 攪拌至隔夜。LTC 顯示反應完成。以乙酸乙酯稀釋混合物並以 5%檸檬酸及接著以鹽水清洗。將有機層以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物以快速管柱層析純化，得到標題化合物(110 mg, 70%)。

B 部分：

(3*S*)-2-[(2*R*)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)己醯基]-3-{[(1-氧化-2-吡啶基)胺基]羰基}-1-吡啶羧酸苯甲基酯

於(3*S*)-2-[(2*R*)-2-({甲醯基 [(苯甲基) 氧基]胺基}甲基)己醯基]-3-[(2-吡啶基胺基)羰基]-1-吡啶羧酸苯甲基酯(70 mg, 0.12 mmol)之 EtOAc(6 mL)溶液中加入過碳醯胺(45 mg, 0.48 mmol)和 2-苯并呋喃-1,3-二酮(71 mg, 0.48 mmol)。將混合物攪拌至隔夜直到 LTC 顯示反應完成。將混合物以飽和 Na₂CO₃ 和鹽水清洗，以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物以快速管柱層析純化，得到標題化合物(86 mg, 85%)。

C 部分：

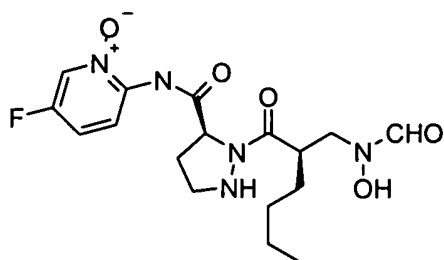
(3*S*)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}己醯基)-*N*-(1-

氧化-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺

於(3*S*)-2-[(2*R*)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)己醯基]-3-{[(1-氧化-2-吡啶基)胺基]羰基}-1-吡啶羧酸苯甲基酯(85 mg, 0.14 mmol)之 EtOH(15 mL)溶液中加入 Pd(OH)₂/C(30 mg)。將混合物脫氣並於 rt 置於 H₂ 氣壓下 1h。將催化劑濾出並濃縮濾液。將殘餘物以製備式-HPLC 純化，得到標題化合物(22 mg, 40%)。LCMS：(M+H)⁺：380.2.

實例 114

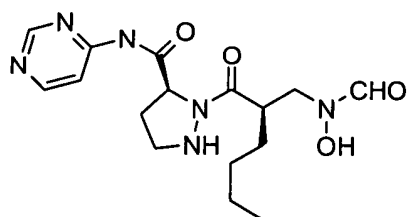
(3*S*)-*N*-(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}己醯基)-3-吡啶甲醯胺



(3*S*)-*N*-(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}己醯基)-3-吡啶甲醯胺係根據實例 113，在 A 部分使用 5-氟-2-吡啶胺取代 2-吡啶胺所製備 LCMS：(M+H)⁺：398.0.

實例 115

(3*S*)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}己醯基)-*N*-4-嘧啶基-3-吡啶甲醯胺



A 部分：

(3*S*)-2-[(2*R*)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基} 甲基) 己醯基]-3-[(4-嘧啶基胺基)羧基]-1-吡啶羧酸苯甲基酯

於(3*S*)-2-[(2*R*)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基} 甲基) 己醯基]-1-{{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡啶羧酸(80 mg, 0.156 mmol)之乙腈(3 mL)溶液中於 N₂ 下加入 4-[4,6-二(甲基氧基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-4-甲基嗎啉-4-鎢四氟硼酸鹽(103 mg, 0.313 mmol)和 4-甲基嗎啉(47 mg, 0.468 mmol)，接著加入 4-嘧啶胺(18 mg, 0.187 mmol)。將反應混合物於 0°C 攪拌 2 h，及然後升溫至 35°C 至隔夜。將混合物濃縮。將殘餘物以快速管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(10:1 至 2:1)溶離純化，得到標題化合物(80 mg, 80%)。

B 部分：

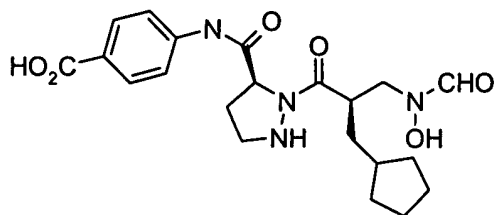
(3*S*)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基] 甲基} 己醯基)-*N*-4-嘧啶基-3-吡啶甲醯胺

於(3*S*)-2-[(2*R*)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基] 胺基} 甲基) 己醯基]-3-[(4-嘧啶基胺基)羧基]-1-吡啶羧酸苯甲基酯(80 mg, 0.136 mmol)之乙醇(30 mL)溶液中加入 Pd(OH)₂/C(40 mg)。將混合物於 H₂ 氣壓下攪拌 1 h 並將催化劑濾出。將濾液濃縮並以製備式-HPLC 純化殘餘

物，得到標題化合物(40 mg, 70%)。LCMS: (M+H)⁺: 365.2.

實例 116

4-({[(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{{甲醯基(羥基)胺基}甲基}丙醯基)-3-吡啶啉基]羧基}胺基)苯甲酸



A 部分：

(3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-{{[(4-{{[(苯甲基)氧基]羧基}苯基)胺基]羧基}-1-吡啶啉羧酸苯甲基酯]

於(3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-1-{{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡啶啉羧酸(300 mg, 0.558 mmol)之乙腈(10 mL)溶液中於 N₂ 下於 0°C 加入 4-甲基嗎啉(123 mg, 2.2 mmol)，接著加入 4-[4,6-二(甲基氧基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-4-甲基嗎啉-4-鎢四氟硼酸鹽(366 mg, 1.116 mmol)。將混合物攪拌 1 h，及於此混合物中加入 4-胺基苯甲酸苯甲基酯(191 mg, 0.837 mmol)。將反應混合物於 RT 攪拌至隔夜。將混合物濃縮及將殘餘物以快速管柱層析用石油醚/乙酸乙酯(5：1 至 3：1)溶離純化，得到標題化合物(330 mg)。

B 部分：

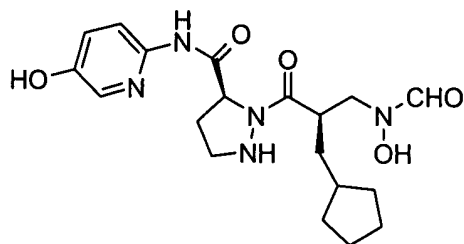
4-({[(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡唑啉基]羰基}胺基)苯甲酸

於(3*S*)-2-[(2*R*)-3-環戊基-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)丙醯基]-3-{{[(4-{{[(苯甲基)氧基]羰基}苯基)胺基]羰基}-1-吡唑啉羧酸苯甲基酯(330 mg, 0.442 mmol)之甲醇(20 mL)溶液中加入 Pd(OH)₂/C (330 mg)。將混合物於 rt、H₂ 氣壓下攪拌 2 h。將催化劑濾出，將濾液真空濃縮並以製備式 HPLC 純化殘餘物，得到標題化合物(100 mg)。LCMS：(M+H)⁺：482.2。

下列實例 117 至 124 係根據類似實例 116 所揭示之方法加以製備，但是於 A 部分之混合物中係加入所指的化合物取代 4-胺基苯甲酸苯甲酯。

實例 117

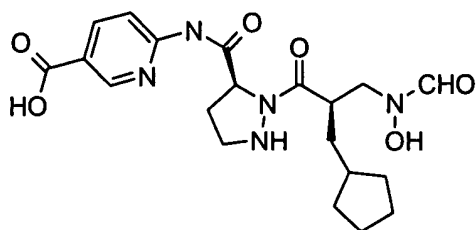
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-羥基-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺



{4-[(苯甲基)氧基]苯基}胺。LCMS：(M+H)⁺：406.2。

實例 118

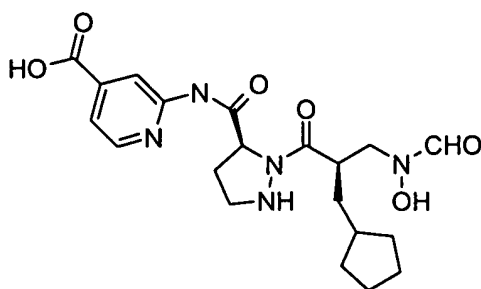
6-({[(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡唑啉基]羰基}胺基)-3-吡啶羧酸



6-氨基-3-吡啶羧酸苯甲基酯。LCMS: $(M+H)^+$: 434.2.

實例 119

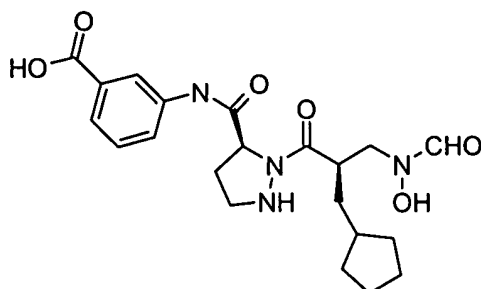
2-([[(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡啶啉基]羧基]胺基)-4-吡啶羧酸



2-氨基-4-吡啶羧酸苯甲基酯。LCMS: $(M+H)^+$: 434.2.

實例 120

3-([[(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡啶啉基]羧基]胺基)苯甲酸

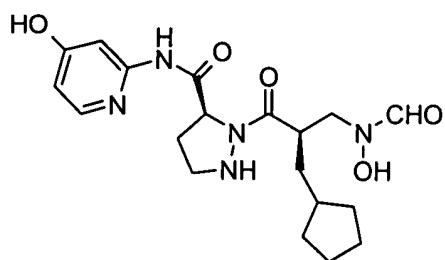


3-氨基苯甲酸苯甲基酯。LCMS: $(M+H)^+$: 433.1.

實例 121

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯

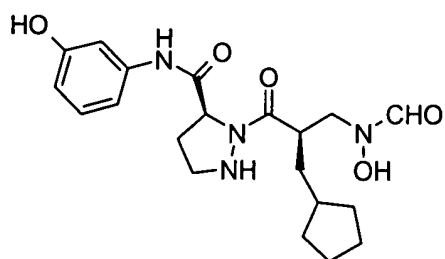
基)-*N*-(4-羥基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺



4-[(苯甲基)氧基]-2-胺吡啶。LCMS : $(M+H)^+$: 406.2.

實例 122

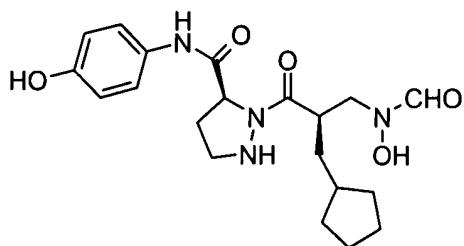
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-[[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(3-羥基苯基)-3-吡啶甲醯胺



3-胺基酚。LCMS : $(M+H)^+$: 405.1.

實例 123

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-[[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(4-羥基苯基)-3-吡啶甲醯胺

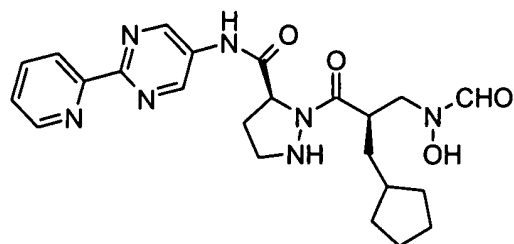


4-胺基酚。LCMS : $(M+H)^+$: 405.1.

實例 124

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-[[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(4-羥基苯基)-3-吡啶甲醯胺

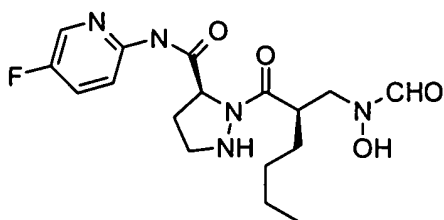
基)-*N*-[2-(2-吡啶基)-5-噻啶基]-3-吡啶甲醯胺



2-(2-吡啶基)-5-噻啶胺。LCMS : $(M+H)^+$: 468.0.

實例 125

(3*S*)-*N*-(5-氟-2-吡啶基)-2-((2*R*)-2-([甲醯基(羥基)胺基]甲基)己醯基)-3-吡啶甲醯胺



A 部分：

(3*S*)-3-{[(5-氟-2-吡啶基)胺基]羧基}-2-[(2*R*)-2-([甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基]甲基)己醯基]-1-吡啶羧酸苯甲基酯

於(3*S*)-2-[(2*R*)-2-([甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基]甲基)己醯基]-1-{[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡啶羧酸(1 g, 1.95 mmol)之 THF (15 mL)溶液中於 N_2 下加入 2,4,6-三氯苯甲醯氯(0.572 g, 2.34 mmol)和 DIPEA(1.68 mL, 9.75 mmol)。將混合物於 rt 攪拌 2 h。真空下移除 THF 並加入甲苯(15 mL)。於此混合物中加入 5-氟-2-胺吡啶(0.262 g, 2.34 mmol)和 DMAP (47.5 mg, 0.39 mmol)。於 rt 攪拌至隔夜後，以 EtOAc(50 mL)稀釋混合物並以檸檬酸和食

鹽水清洗。將有機溶液乾燥及濃縮。將殘餘物以快速管柱層析用 EA/PE(1:5)溶離純化，得到標題化合物(0.23 g, 19%)為無色油狀物。

B 部分：

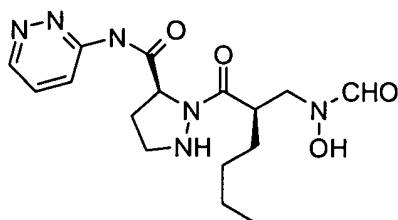
(3*S*)-*N*-(5-氟-2-吡啶基)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}己醯基)-3-吡啶甲醯胺

於 (3*S*)-3-{[(5- 氟 -2- 吡 啶 基) 胺 基] 羧基}-2-[(2*R*)-2-({甲醯基[(苯甲基)氧基]胺基}甲基)己醯基]-1-吡啶羧酸苯甲基酯(230 mg, 0.38 mmol)之甲醇(30 mL)溶液中加入 Pd(OH)₂/C (230 mg)。將混合物脫氣及然後於 rt 在 H₂ 氣壓下攪拌 3h。將催化劑濾出。濃縮濾液並將殘餘物以製備式-HPLC 純化，得到標題化合物(67 mg, 48%)。LCMS：(M+H)⁺：382.2.

下列實例 126 至 127 係根據類似實例 125 所揭示之方法加以製備，但是於 A 部分之混合物中係加入所指的化合物取代 5-氟-2-吡啶胺。

實例 126

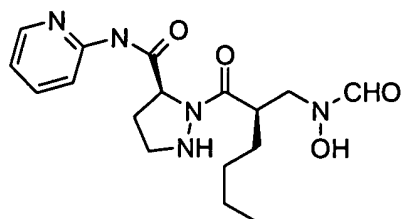
(3*S*)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}己醯基)-*N*-3-嗒吡基-3-吡啶甲醯胺



3-嗒吡胺。LCMS：(M+H)⁺：365.2.

實例 127

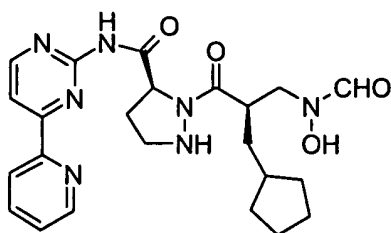
(3*S*)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}己醯基)-*N*-2-吡啶基-3-吡唑啉甲醯胺



2-吡啶胺。LCMS：(M+H)⁺：364.2。

實例 128

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[4-(2-吡啶基)-2-嘧啶基]-3-吡唑啉甲醯胺



A 部分：

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(四氫-2*H*-嘐喃-2-基氧基)胺基]甲基}丙醯基)-3-({[4-(2-吡啶基)-2-嘧啶基]胺基}羧基)-1-吡唑啉羧酸苯甲基酯

於(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(四氫-2*H*-嘐喃-2-基氧基)胺基]甲基}丙醯基)-1-({[(苯甲基)氧基]羧基}-3-吡唑啉羧酸(800 mg, 1.5 mmol)之 THF(10 mL)溶液中於 N₂ 下加入 2,4,6-三氯苯甲醯氯(477 mg, 2 mmol)和 DIPEA(1.3 mL, 7.5 mmol)。將混合物於 rt 攪拌 2 h。真空下移除 THF 並加入甲苯(10 mL)。於此混合物中加入 4-(2-

吡啶基)-2-嘧啶胺(337 mg, 2 mmol)和 DMAP(37 mg, 0.3 mmol)。於 rt 攪拌至隔夜後，以 EtOAc(50 mL)稀釋混合物並以 5%檸檬酸和飽和的 NaHCO₃ 清洗。將有機溶液乾燥(Na₂SO₄)及濃縮。將殘餘物以快速管柱層析用純化，得到標題化合物(400 mg, 39%)。

B 部分：

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基] 甲基}丙醯基)-3-({[4-(2-吡啶基)-2-嘧啶基]胺基}羧基)-1-吡啶羧酸苯甲基酯

將(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)胺基]甲基}丙醯基)-3-({[4-(2-吡啶基)-2-嘧啶基]胺基}羧基)-1-吡啶羧酸苯甲基酯之 AcOH/水(5 mL, 4:1)溶液於 rt 攪拌 48 h。真空下移除溶劑並加入甲苯(15 mL)。將殘餘物以 RP-HPLC 純化，得到標題化合物(32 mg, 9.1%)為淡黃色膠狀物。

C 部分：

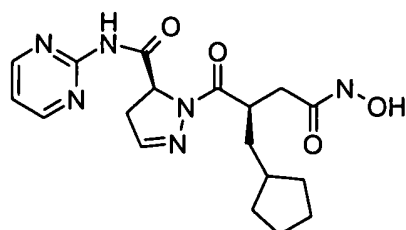
(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[4-(2-吡啶基)-2-嘧啶基]-3-吡啶甲醯胺

於(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-({[4-(2-吡啶基)-2-嘧啶基]胺基}羧基)-1-吡啶羧酸苯甲基酯(32 mg, 0.053 mmol)之甲醇(3 mL)溶液中加入 Pd(OH)₂/C(7 mg)。將混合物脫氣及然後於 rt 在 H₂ 氣壓下攪拌 3h。將催化劑濾出。濃縮濾液並將殘餘物以製備式-HPLC 純化，得到標題化合物(14 mg,

56%)。LCMS : $(M+H)^+$: 468.2.

實例 129

(5S)-1-[(2R)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基氨基)-4-側氧丁醯基]-N-2-嘓啶基-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺



A 部分：

(3R)-3-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{5-[(2-嘓啶基氨基)羧基]-4,5-二氫-1H-吡啶-1-基}丁酸 1,1-二甲基乙基酯

將 1-甲基-1H-咪啶 (0.24 mL, 3.0 mmol) 加到 1-{(2R)-2-(環戊基甲基)-4-[(1,1-二甲基乙基)氧基]-4-側氧丁醯基}-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸 (352 mg, 1.0 mmol) 之二氯甲烷(DCM)(5.0 mL)溶液中。將生成的溶液冷卻至 0°C，及然後於 0°C 逐滴加入甲磺醯氯(0.08 mL, 1.05 mmol)。然後於反應混合物中加入 2-嘓啶胺(105 mg, 1.1 mmol)，並於室溫持續攪拌至 30 min。此段時間過後，於減壓下移除溶劑，得到一殘餘物，將其以 Combiflash 自動矽膠層析純化(80-100% EtOAc 之己烷溶液)，得到 (3R)-3-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{5-[(2-嘓啶基氨基)羧基]-4,5-二氫-1H-吡啶-1-基}丁酸 1,1-二甲基乙基酯(270 mg, 0.63 mmol, 63%產率)。MS : 430([M+H]⁺)。

B 部分：

(3R)-3-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{5-[(2-嘧啶基胺基)羰基]-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基}丁酸

於(3R)-3-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{5-[(2-嘧啶基胺基)羰基]-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基}丁酸 1,1-二甲基乙基酯 (0.21 g, 0.49 mmol)之 1,4-二噁烷(10.0 mL)溶液中於室溫加到 4.0 M 氫氯酸之 1,4-二噁烷(6.11 mL, 24.4 mmol)溶液中。將反應混合物攪拌至隔夜。然後於減壓下移除溶劑，得到粗產物(~100%產率)，將其直接用於下個步驟。MS：374([M+H]⁺)。

C 部分：

(5S)-1-{(2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-[(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)胺基]丁醯基}-N-2-嘧啶基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺

於(3R)-3-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{5-[(2-嘧啶基胺基)羰基]-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基}丁酸(183 mg, 0.49 mmol)之二氯甲烷(DCM)(10 mL)溶液中於 0°C 加入 N-甲基嗎啉(0.14 mL, 1.27 mmol)、O-(四氫-2H-哌喃-2-基)羥胺(69 mg, 0.59 mmol)、EDC(112 mg, 0.59 mmol)和 3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(67 mg, 0.49 mmol)。讓反應混合物升溫至室溫並攪拌 2 小時。然後將反應混合物以水(5 mL)和 NaHCO₃ 溶液(5 mL × 3)清洗並濃縮，得到粗產物為非對映異構物之混合物。將此混合物以 Gilson HPLC 純化(Sunfire 管柱 19×50 mm，流速 25 mL/min, 10 min, 5-70% MeCN：H₂O)，得到(5S)-1-{(2R)-2-(環戊基甲

基)-4-側氧-4-[(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)胺基]丁醯基}-N-2-嘧啶基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺(80 mg, 34% 產率)。MS: 473 ([M+H]⁺)。

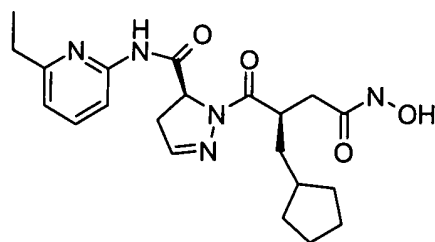
D 部分：

(5S)-1-[(2R)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-N-2-嘧啶基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺

將 (5S)-1-[(2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-[(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)胺基]丁醯基}-N-2-嘧啶基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺(80 mg, 0.17 mmol)之乙酸(8 mL)和水(2 mL)混合物於室溫攪拌 3 天。然後移除溶劑得到一殘餘物，將其以 Gilson HPLC 純化(Sunfire 管柱 19×50 mm, 流速 25 mL/min, 10 min, 5-70% MeCN : H₂O)得到 (5S)-1-[(2R)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-N-2-嘧啶基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺(24 mg, 35% 產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.15 (br. s., 2 H) 1.37 - 1.94 (m, 9 H) 2.41 (br. s., 1 H) 2.64 (br. s., 1 H) 3.24 (br. s., 2 H) 3.52 (br. s., 1 H) 3.83 (br. s., 1 H) 5.11 (br. s., 1 H) 6.99 - 7.07 (m, 2 H) 8.64 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 9.21 (br. s., 1 H) 10.33 (s, 1 H)。

實例 130

(5S)-1-[(2R)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-N-(6-乙基-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺



A 部分：

(3R)-3-(環戊基甲基)-4-(5-{[(6-乙基-2-吡啶基)胺基]羰基}-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基)-4-側氧丁酸 1,1-二甲基乙基酯

於 1-{(2R)-2-(環戊基甲基)-4-[(1,1-二甲基乙基)氧基]-4-側氧丁酸酯基}-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸(352 mg, 1.0 mmol)之乙腈(10 mL)溶液中於 0°C 加入 4-[4,6-二(甲氧基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-4-甲基嗎啉-4-鎘(656 mg, 2.0 mmol)和 N-甲基嗎啉(0.28 mL, 2.5 mmol)。將反應混合物攪拌 2 小時。此段時間過後，將 6-乙基-2-吡啶胺(159 mg, 1.3 mmol)加到混合物中，將其升溫至室溫並攪拌 3 小時。然後於減壓下移除溶劑及將水(5 mL)和 DCM(15 mL)加入所生成的殘餘物中。以 DCM(15 mL)萃取水層二次，並將組合的有機層以硫酸鈉乾燥和濃縮。將粗產物殘餘物以 Combiflash 矽膠層析純化(0-100 % EtOAc 之己烷溶液)得到(3R)-3-(環戊基甲基)-4-(5-{[(6-乙基-2-吡啶基)胺基]羰基}-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基)-4-側氧丁酸 1,1-二甲基乙基酯(359 mg, 0.79 mmol, 79%產率)為澄清油狀物。MS : 457 ([M+H]⁺).

B 部分：

(3R)-3-(環戊基甲基)-4-(5-{[(6-乙基-2-吡啶基)胺基]羰基}-4,5-二氫-1H-吡啶-1-基)-4-側氧丁酸

於(3R)-3-(環戊基甲基)-4-(5-{[(6-乙基-2-吡啶基)胺基]羰基}-4,5-二氫-1H-吡啶-1-基)-4-側氧丁酸 1,1-二甲基乙基酯(359 mg, 0.79 mmol)之 1,4-二噁烷(10.0 mL)溶液中於室溫加入 4.0 M 鹽酸之 1,4-二噁烷(9.8 mL, 39 mmol)溶液。將反應混合物於室溫攪拌 5 小時。然後於減壓下移除溶劑，得到粗產物 (3R)-3-(環戊基甲基)-4-(5-{[(6-乙基-2-吡啶基)胺基]羰基}-4,5-二氫-1H-吡啶-1-基)-4-側氧丁酸(314 mg, 100%)，將其直接用於下個步驟。MS：401 ([M+H]⁺)。

C 部分：

(5S)-1-((2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-N-(6-乙基-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺

於(3R)-3-(環戊基甲基)-4-(5-{[(6-乙基-2-吡啶基)胺基]羰基}-4,5-二氫-1H-吡啶-1-基)-4-側氧丁酸(314 mg, 0.79 mmol)之二氯甲烷(DCM)(10 mL)溶液中在 0°C 加入 N-甲基嗎啉(0.22 mL, 2.04 mmol)、O-(苯甲基)羥胺鹽酸鹽(188 mg, 1.18 mmol)、EDC(181 mg, 0.94 mmol)和 3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(107 mg, 0.79 mmol)。讓反應混合物升溫至室溫並攪拌至隔夜。然後將反應混合物以水(5 mL)和 NaHCO₃ 溶液(5 mL × 3)清洗並濃縮，得到粗產物為非對映異構物之混合物。將此混合物以

Gilson HPLC 純化(Sunfire 管柱 19×50 mm, 流速 25 mL/min, 10 min, 5-65% MeCN : H₂O), 得到 (5S)-1-((2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-N-(6-乙基-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺(157 mg, 39%產率)。MS: 506 ([M+H]⁺)

D 部分:

(5S)-1-[(2R)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-N-(6-乙基-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺

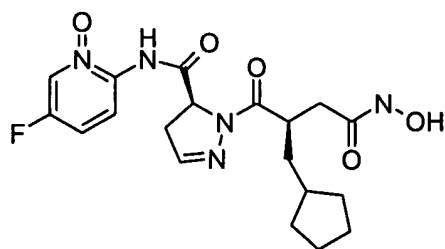
將(5S)-1-((2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-N-(6-乙基-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺(157 mg, 0.31 mmol)溶於甲醇(8 mL)並將 Pearlman 催化劑(43 mg, 0.06 mmol)加到此溶液中。將混合物於 1 atm 的 H₂ 氣下攪拌 4 小時。4 小時過後, 將反應混合物過濾並將濾液濃縮及以 Gilson HPLC 純化(Sunfire 管柱 19×50 mm, 流速 25 mL/min, 10 min, 5-65% MeCN : H₂O), 得到(5S)-1-[(2R)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-N-(6-乙基-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺 (62 mg, 0.14 mmol, 45%產率)為白色固體。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.14 (m, J=5.81 Hz, 1 H) 1.29 (t, J=7.58 Hz, 3 H) 1.39 - 1.68 (m, 5 H) 1.70 - 1.97 (m, 4 H) 2.27 (dd, J=14.53, 6.19 Hz, 1 H) 2.47 (dd, J=14.40, 9.09 Hz, 1 H) 2.76 (q, J=7.66 Hz, 2 H) 3.17 (m, J=5.68, 1.89 Hz, 1 H) 3.87 (tt, J=8.62, 6.03 Hz, 1 H) 5.00 (dd, J=11.12, 5.05 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.12

(s, 1 H) 7.72 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=8.59 Hz, 1 H).

MS : 417 ([M+H]⁺).

實例 131

(5S)-1-[(2R)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-N-(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺



A 部分：

(3R)-3-(環戊基甲基)-4-(5-[(5-氟-2-吡啶基)胺基]羧基)-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基)-4-側氧丁酸 1,1-二甲基乙基酯

於 1-[(2R)-2-(環戊基甲基)-4-[(1,1-二甲基乙基)氧基]-4-側氧丁醯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸(352 mg, 1.0 mmol)之乙腈(10 mL)溶液中於 0°C 加入 4-[4,6-二(甲基氧基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-4-甲基嗎啉-4-鎘(656 mg, 2.0 mmol)和 N-甲基嗎啉(0.28 mL, 2.5 mmol)。將反應混合物於 0°C 攪拌 2 小時。此段時間過後，將 5-氟-2-胺吡啶(146 mg, 1.3 mmol)加到混合物中，將其升溫至室溫並攪拌 3 小時。於減壓下移除溶劑，及將水(5 mL)和 DCM(15 mL)加到剩餘的殘餘物中。進行分層，以 DCM(15 mL)萃取水層二次，並將組合的有機層以硫酸鈉乾燥和濃縮。將

剩餘的殘餘物以 Combiflash 矽膠層析純化 (0-100%EtOAc 之己烷溶液) 得到 (3R)-3-(環戊基甲基)-4-(5-{[(5-氟-2-吡啶基)胺基]羰基}-4,5-二氫-1H-吡啶-1-基)-4-側氧丁酸 1,1-二甲基乙基酯 (350 mg, 0.78 mmol, 78%產率) 為黃色油狀物。MS : 447 ([M+H]⁺).

B 部分：

(3R)-3-(環戊基甲基)-4-(5-{[(5-氟-2-吡啶基)胺基]羰基}-4,5-二氫-1H-吡啶-1-基)-4-側氧丁酸

於 (3R)-3-(環戊基甲基)-4-(5-{[(5-氟-2-吡啶基)胺基]羰基}-4,5-二氫-1H-吡啶-1-基)-4-側氧丁酸 1,1-二甲基乙基酯 (323 mg, 0.72 mmol) 之 1,4-二噁烷 (5.0 mL) 溶液中在室溫下加入 4.0 M 鹽酸之 1,4-二噁烷 (9.0 mL, 36 mmol) 溶液。將反應混合物攪拌 4 小時。此段時間過後，於減壓下移除溶劑，得到粗產物 (3R)-3-(環戊基甲基)-4-(5-{[(5-氟-2-吡啶基)胺基]羰基}-4,5-二氫-1H-吡啶-1-基)-4-側氧丁酸 (283 mg, 100%)，將其直接用於下個步驟。MS : 491 ([M+H]⁺).

C 部分：

(5S)-1-((2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-N-(5-氟-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺

於 (3R)-3-(環戊基甲基)-4-(5-{[(5-氟-2-吡啶基)胺基]羰基}-4,5-二氫-1H-吡啶-1-基)-4-側氧丁酸 (283 mg, 0.72 mmol) 之二氯甲烷 (DCM) (10 mL) 溶液中於 0°C 加入 N-甲

基嗎啉(0.20 mL, 1.88 mmol)、O-(苯甲基)羥胺鹽酸鹽(173 mg, 1.08 mmol)、EDC(167 mg, 0.87 mmol)和 3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(99 mg, 0.72 mmol)。讓反應混合物升溫至室溫並攪拌 4 小時。然後將反應混合物以水(5 mL)和 NaHCO₃ 溶液(5 mL × 3)清洗並濃縮，得到粗產物為非對映異構物之混合物。將此混合物以 Gilson HPLC 純化(Sunfire 管柱 19×50 mm，流速 25 mL/min, 10 min, 5-65% MeCN:H₂O)，得到(5S)-1-((2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-N-(5-氟-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺(140 mg, 39%產率)。

D 部分：

(5S)-1-((2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-N-(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺

於攪拌中的(5S)-1-((2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-N-(5-氟-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺(140 mg, 0.28 mmol)之二氯甲烷(DCM)(5 mL)溶液中於氮氣 0°C 下，一次加入 3-氯過氧苯甲酸(147 mg, 0.85 mmol)。將反應混合物於 0°C 攪拌 10 min，然後升溫至室溫並攪拌至隔夜。將反應混合物以飽和的 NaHCO₃ 水溶液進行驟冷及然後以 DCM 萃取。將有機層以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物，將其以 Gilson HPLC 純化(Sunfire 管柱 19×50 mm，流速 25 mL/min, 10 min, 5-65% MeCN : H₂O)，得到



(5S)-1-((2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-N-(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺(90 mg, 0.18 mmol, 62%產率)為白色固體。
MS : 512 ([M]⁺).

E 部分：

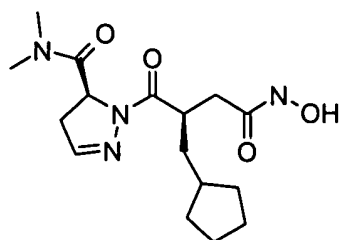
(5S)-1-[(2R)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-N-(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺

將(5S)-1-((2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-N-(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺(90 mg, 0.18 mmol)溶於甲醇(8 mL)並將 Pearlman 催化劑(24 mg, 0.03 mmol)加到此溶液中。將混合物於 1 atm 的 H₂(氣球)下攪拌 1 小時。1 小時過後，將反應混合物過濾並濃縮及以 Gilson HPLC 純化(Sunfire 管柱 19×50 mm，流速 25 mL/min, 10 min, 5-65% MeCN : H₂O)，得到(5S)-1-[(2R)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-N-(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺(38 mg, 0.09 mmol, 50%產率)為白色固體。
1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.79 - 0.94 (m, 1 H) 1.04 - 1.24 (m, 3 H) 1.41 - 1.68 (m, 7 H) 1.72 - 2.32 (m, 18 H) 2.39 - 2.52 (m, 2 H) 2.58 - 2.74 (m, 2 H) 3.21 - 3.31 (m, 1 H) 3.39 - 3.50 (m, 1 H) 3.69 - 3.81 (m, 1 H) 5.08 - 5.22 (m, 1 H) 7.03 - 7.07 (m, 1 H) 7.17 - 7.24 (m, 2 H) 8.23 - 8.29 (m, 1 H) 8.42 - 8.49 (m, 1 H) 10.92 - 11.05 (m, 1 H).

MS : 422 ([M+H]⁺).

實例 132

(5S)-1-[(2R)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-N,N-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺



A 部分：

(3R)-3-(環戊基甲基)-4-{5-[(二甲基胺基)羰基]-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基}-4-側氧丁酸 1,1-二甲基乙基酯

於 1-{(2R)-2-(環戊基甲基)-4-[(1,1-二甲基乙基)氧基]-4-側氧丁醯基}-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸(353 mg, 1.0 mmol)、Hunig 鹼(0.35 ml, 2.0 mmol)、EDC(231 mg, 1.2 mmol)和氮-HOBt(136 mg, 1.0 mmol)之二氯甲烷(DCM)(10 ml)溶液中加入溶於 THF 之 N-甲基甲胺(1.0 ml, 2.0 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌至隔夜。然後將混合物以水(5 mL)和 NaHCO₃ 溶液(5 mL × 3)清洗並濃縮，得到粗產物，將其以 Combiflash 自動矽膠層析純化(0-50%EtOAc 之己烷溶液)，得到(3R)-3-(環戊基甲基)-4-{5-[(二甲基胺基)羰基]-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基}-4-側氧丁酸 1,1-二甲基乙基酯(315 mg, 0.83 mmol, 83%產率)為黃色固體。MS : 380 ([M+H]⁺).

B 部分：

(3R)-3-(環戊基甲基)-4-{5-[(二甲基胺基)羧基]-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基}-4-側氧丁酸

於(3R)-3-(環戊基甲基)-4-{5-[(二甲基胺基)羧基]-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基}-4-側氧丁酸 1,1-二甲基乙基酯(315 mg, 0.83 mmol)之 1,4-二噁烷(5.0 mL)溶液中於室溫加入 4.0 M 鹽酸之 1,4-二噁烷(10.4 mL, 42 mmol)溶液。將反應混合物於室溫攪拌 4 小時。然後於減壓下移除溶劑，得到粗產物(3R)-3-(環戊基甲基)-4-{5-[(二甲基胺基)羧基]-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基}-4-側氧丁酸(269 mg, 100%產率)，將其直接用於下個步驟。MS: 324 ([M+H]⁺)。C 部分：

(5S)-1-((2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-N,N-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺

於(3R)-3-(環戊基甲基)-4-{5-[(二甲基胺基)羧基]-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基}-4-側氧丁酸(269 mg, 0.83 mmol)之二氯甲烷(DCM)(10 mL)溶液中於 0°C 加入 O-(苯甲基)羥胺(133 mg, 1.08 mmol)、EDC(191 mg, 1.0 mmol)、4-甲基嗎啉(0.24 mL, 2.16 mmol)、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(113 mg, 0.83 mmol)。讓反應混合物升溫至室溫並攪拌 5 小時。然後將反應混合物以水(15 mL)和 NaHCO₃ 溶液(15 mL × 3)清洗並濃縮，得到粗產物為非對映異構物之混合物。將此混合物以 Gilson HPLC 純化(Sunfire 管柱 19×50 mm，流速 25 mL/min, 10 min, 5-65% MeCN:H₂O)，得到(5S)-1-((2R)-2-(環戊基甲基)-4-

側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-N,N-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺 (120 mg, 33%產率)。MS: 429 ([M+H]⁺)。

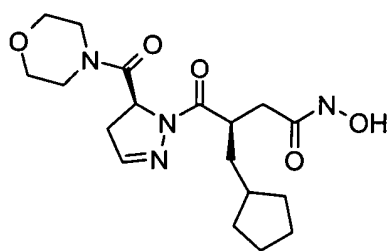
D 部分：

(5S)-1-[(2R)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-N,N-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺

於(5S)-1-((2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-N,N-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺(120 mg, 0.28 mmol)之甲醇(10 mL)溶液中加入 Pearlman 催化劑(39 mg, 0.056 mmol)。將生成的混合物於 1 atm 的 H₂ 氣下攪拌 1 小時。1 小時過後，將混合物過濾，濃縮並以 Gilson HPLC 純化(Sunfire 管柱 19×50 mm，流速 25 mL/min, 10 min, 5-65% MeCN: H₂O)，得到(5S)-1-[(2R)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-N,N-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺(78 mg, 0.23 mmol, 82%產率)為黃色固體。MS: 389 ([M+H]⁺)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.09 - 1.26 (m, 2 H) 1.59 (br. s., 35 H) 1.78 - 1.97 (m, 5 H) 2.43 - 2.52 (m, 1 H) 2.62 - 2.73 (m, 1 H) 2.85 - 2.95 (m, 1 H) 3.01 (s, 3 H) 3.19 (s, 4 H) 3.58 - 3.67 (m, 1 H) 5.08 - 5.18 (m, 1 H) 6.88 - 6.97 (m, 1 H)。

實例 133

(3R)-3-(環戊基甲基)-N-羥基-4-[(5S)-5-(4-嗎啉基羧基)-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-4-側氧丁醯胺



A 部分：

(3R)-3-(環戊基甲基)-4-[5-(4-嗎啉基羰基)-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-4-側氧丁酸 1,1-二甲基乙基酯

於 1-{(2R)-2-(環戊基甲基)-4-[(1,1-二甲基乙基)氧基]-4-側氧丁醯基}-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸(353 mg、1.0 mmol)、Hunig 鹼(0.35 ml、2.0 mmol)、EDC(231 mg、1.2 mmol)和氮-HOBt (136 mg、1.0 mmol)之二氯甲烷(DCM)(10 ml)溶液中加入嗎啉(0.131 ml, 1.5 mmol)。將反應混合物於室溫攪拌至隔夜。此段時間過後，然後將混合物以水(5 mL)和 NaHCO₃ 溶液(5 mL × 3)清洗並濃縮，得到粗產物，將其以 Combiflash 自動矽膠層析純化(0-100%EtOAc 之己烷溶液)，得到 (3R)-3-(環戊基甲基)-4-[5-(4-嗎啉基羰基)-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-4-側氧丁酸 1,1-二甲基乙基酯(244 mg, 0.58 mmol, 58%產率)為白色固體。MS：422 ([M+H]⁺)。

B 部分：

(3R)-3-(環戊基甲基)-4-[5-(4-嗎啉基羰基)-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-4-側氧丁酸

於 (3R)-3-(環戊基甲基)-4-[5-(4-嗎啉基羰基)-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-4-側氧丁酸 1,1-二甲基乙基酯(244

mg, 0.58 mmol)之 1,4-二噁烷(5.0 mL)溶液中於室溫加入 4.0 M 氫氯酸之 1,4-二噁烷(7.25 mL, 29.0 mmol)溶液。將生成的反應混合物攪拌 4 小時。然後於減壓下移除溶劑，得到粗產物(3R)-3-(環戊基甲基)-4-[5-(4-嗎啉基羰基)-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-4-側氧丁酸(212 mg, 0.58 mmol, 100%產率)，將其直接用於下個步驟。MS：366 ([M+H]⁺)。

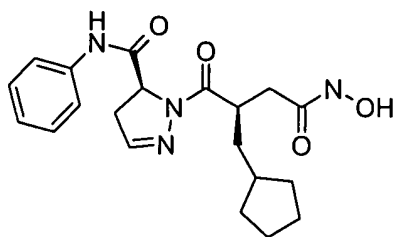
C 部分：

(3R)-3-(環戊基甲基)-4-[(5S)-5-(4-嗎啉基羰基)-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-4-側氧-N-[(苯甲基)氧基]丁醯胺

於(3R)-3-(環戊基甲基)-4-[5-(4-嗎啉基羰基)-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-4-側氧丁酸(212 mg, 0.58 mmol)之二氯甲烷(DCM)(10 mL)溶液中於 0°C 加入 O-(苯甲基)羥胺(93 mg, 0.75 mmol)、4-甲基嗎啉(0.17 mL, 1.5 mmol)、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(79 mg, 0.58 mmol)和 N-[3-(二甲基胺基)丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(133 mg, 0.70 mmol)。讓反應混合物升溫至室溫並攪拌 5 小時。然後將反應混合物以水(15 mL)和 NaHCO₃ 溶液(15 mL × 3)清洗並濃縮，得到粗產物為非對映異構物之混合物。將此混合物以 Gilson HPLC 純化(Sunfire 管柱 19×50 mm，流速 25 mL/min, 10 min, 5-65% MeCN：H₂O)，得到(3R)-3-(環戊基甲基)-4-[(5S)-5-(4-嗎啉基羰基)-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-4-側氧-N-[(苯甲基)氧基]丁醯胺(57 mg, 21%產率)。MS：472 ([M+H]⁺)。

D 部分：**(3R)-3-(環戊基甲基)-N-羥基-4-[(5S)-5-(4-嗎啉基羰基)-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-4-側氧丁醯胺**

於 (3R)-3-(環戊基甲基)-4-[(5S)-5-(4-嗎啉基羰基)-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-4-側氧-N-[(苯甲基)氧基]丁醯胺 (57 mg, 0.12 mmol) 之甲醇 (5 mL) 溶液中加入 Pearlman 催化劑 (17 mg, 0.024 mmol)。將混合物於 1 atm 的 H_2 下攪拌 1 小時。1 小時過後，將反應混合物過濾、濃縮並以 Gilson HPLC 純化 (Sunfire 管柱 19×50 mm，流速 25 mL/min, 10 min, 5-65% MeCN : H₂O)，得到 (3R)-3-(環戊基甲基)-N-羥基-4-[(5S)-5-(4-嗎啉基羰基)-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基]-4-側氧丁醯胺 (19 mg, 0.047 mmol, 39 % 產率) 為白色固體。MS : 381 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.07 - 1.29 (m, 2 H) 1.36 - 1.48 (m, 1 H) 1.50 - 1.69 (m, 4 H) 1.72 - 2.03 (m, 5 H) 2.19 - 2.30 (m, 1 H) 2.36 - 2.53 (m, 1 H) 2.77 - 3.01 (m, 2 H) 3.46 - 3.98 (m, 10 H) 5.15 - 5.29 (m, 1 H) 7.03 - 7.07 (m, 1 H).

實例 134**(5S)-1-[(2R)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-N-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺**

A 部分：

(3R)-3-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{5-[(苯基胺基)羰基]-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基}丁酸 1,1-二甲基乙基酯

於 1-{(2R)-2-(環戊基甲基)-4-[(1,1-二甲基乙基)氧基]-4-側氧丁醯基}-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸(352 mg, 1.0 mmol)之乙腈(10 mL)溶液中於 0°C 加入 4-[4,6-二(甲基氧基)-1,3,5-三吡-2-基]-4-甲基嗎啉-4-鎘(656 mg, 2.0 mmol)和 N-甲基嗎啉(0.29 mL, 2.6 mmol)。將反應混合物於 0°C 攪拌 2 小時。將苯胺(93 mg, 1.0 mmol)加到反應中，使其升溫至室溫並攪拌 3 小時。然後於減壓下移除溶劑及將水(5 mL)和 DCM(15 mL)加到殘餘物中。進行分層。以 DCM(15 mL)萃取水層二次，並將組合的有機層以硫酸鈉乾燥和濃縮。將生成的殘餘物以 Combiflash 矽膠層析純化(0-60% EtOAc 之己烷溶液)得到(3R)-3-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{5-[(苯基胺基)羰基]-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基}丁酸 1,1-二甲基乙基酯(386 mg, 0.90 mmol, 90% 產率)為黃色油狀物。MS：428 ([M+H])。

B 部分：

(3R)-3-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{5-[(苯基胺基)羰基]-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基}丁酸

於(3R)-3-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{5-[(苯基胺基)羰基]-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基}丁酸 1,1-二甲基乙基酯(386 mg, 0.90 mmol)之 1,4-二噁烷(5.0 mL)溶液中於室溫加到 4.0 M 氫氯酸之 1,4-二噁烷(11.3 mL, 45.2 mmol)溶液中。

將反應混合物攪拌 4 小時。LCMS 顯示反應完成。於減壓下移除溶劑，得到 (3R)-3-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{5-[(苯基胺基)羰基]-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基}丁酸 (336 mg, 100%)，將其直接用於下個步驟。

C 部分：

(5S)-1-((2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-N-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺

於 (3R)-3-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{5-[(苯基胺基)羰基]-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基}丁酸 (336 mg, 0.90 mmol) 之二氯甲烷 (DCM) (10 ml) 溶液中於 0°C 加入 O-(苯甲基)羥胺 (167 mg, 1.36 mmol)、4-甲基嗎啉 (0.26 ml, 2.35 mmol)、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇 (123 mg, 0.90 mmol) 和 EDC (208 mg, 1.09 mmol)。讓反應混合物升溫至室溫並攪拌至隔夜。然後將混合物以水 (15 mL) 和 NaHCO₃ 溶液 (15 mL × 3) 清洗及然後濃縮，得到粗產物為非對映異構物之混合物，將其以 Gilson HPLC 純化 (Sunfire 管柱 19×50 mm，流速 25 mL/min, 10 min, 5-65% MeCN : H₂O)，得到 (5S)-1-((2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-N-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺 (110 mg, 25% 產率)。MS : 477 ([M+H])。

D 部分：

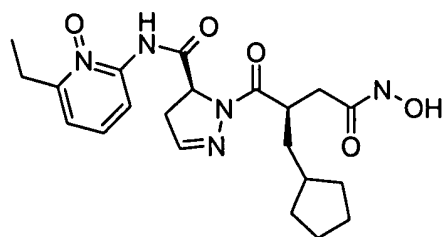
(5S)-1-[(2R)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-N-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺

將 (5S)-1-((2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)

氧基]胺基}丁醯基)-N-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺 (110 mg, 0.23 mmol) 溶於甲醇(8 mL)並加入 Pearlman 催化劑(37 mg, 0.05 mmol)。將生成的混合物於 1 atm 的 H_2 下攪拌 30 分鐘。30 分鐘過後，將混合物過濾、濃縮並以 Gilson HPLC 純化(Sunfire 管柱 19×50 mm，流速 25 mL/min, 10 min, 5-65% MeCN : H₂O)，得到 (5S)-1-[(2R)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-N-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺(60 mg, 0.15 mmol, 66 %產率)為白色固體。MS : 387 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.13 (none, 2 H) 1.37 - 1.68 (m, 5 H) 1.72 - 2.02 (m, 4 H) 2.20 - 2.33 (m, 1 H) 2.38 - 2.50 (m, 1 H) 3.05 - 3.21 (m, 1 H) 3.79 - 3.92 (m, 1 H) 7.08 - 7.15 (m, 2 H) 7.28 - 7.36 (m, 2 H) 7.54 - 7.59 (m, 1 H).

實例 135

(5S)-1-[(2R)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-N-(6-乙基-1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺



A 部分：

(3R)-3-(環戊基甲基)-4-(5-{[(6-乙基-2-吡啶基)胺基]羧

基}-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基)-4-側氧丁酸 1,1-二甲基乙基酯

於 1-{(2R)-2-(環戊基甲基)-4-[(1,1-二甲基乙基)氧基]-4-側氧丁酸基}-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸(352 mg, 1.0 mmol)之乙腈(10 mL)溶液中於 0°C 加入 4-[4,6-二(甲基氧基)-1,3,5-三吡啶-2-基]-4-甲基嗎啉-4-鎘(656 mg, 2.0 mmol)和 N-甲基嗎啉(0.29 mL, 2.6 mmol)。將反應混合物於 0°C 攪拌 2 小時，及然後將 6-(1-甲基乙基)-2-胺吡啶(177 mg, 1.30 mmol)加到混合物中，讓其升溫至室溫並攪拌 3 小時。於減壓下移除溶劑及然後加入水(5 mL)和 DCM(15 mL)。進行分層。以 DCM(15 mL)萃取水層二次，並將組合的有機層以硫酸鈉乾燥和濃縮。將生成的殘餘物以 Combiflash 矽膠層析純化(0-100% EtOAc 之己烷溶液)得到(3R)-3-(環戊基甲基)-4-(5-{[(6-乙基-2-吡啶基)胺基]羧基}-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基)-4-側氧丁酸 1,1-二甲基乙基酯(368 mg, 0.81 mmol, 81%產率)為黃色油狀物 MS : 457 ([M+H]⁺)。

B 部分：

(3R)-3-(環戊基甲基)-4-(5-{[(6-乙基-2-吡啶基)胺基]羧基}-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基)-4-側氧丁酸

於(3R)-3-(環戊基甲基)-4-(5-{[(6-乙基-2-吡啶基)胺基]羧基}-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基)-4-側氧丁酸 1,1-二甲基乙基酯(368 mg, 0.81 mmol)之 1,4-二噁烷(5.0 mL)溶液中於室溫加入 4.0 M 氫氯酸之 1,4-二噁烷(10.1 mL, 40

mmol)溶液。將反應混合物攪拌 4 小時。LCMS 顯示反應完成。然後於減壓下移除溶劑，得到(3R)-3-(環戊基甲基)-4-(5-{[(6-乙基-2-吡啶基)胺基]羰基}-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基)-4-側氧丁酸 (323 mg, 100%產率)，將其直接用於下個步驟。MS：401 ([M+H]⁺)。

C 部分：

(5S)-1-((2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-N-(6-乙基-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺

於(3R)-3-(環戊基甲基)-4-(5-{[(6-乙基-2-吡啶基)胺基]羰基}-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基)-4-側氧丁酸 (323 mg, 0.81 mmol)之二氯甲烷(DCM)(10 ml)溶液中於 0°C 加入 O-(苯甲基)羥胺(129 mg, 1.05 mmol)、4-甲基嗎啉(0.23 ml, 2.1 mmol)、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(110 mg, 0.81 mmol)和 EDC (186 mg, 0.97 mmol)。讓反應升溫至室溫並攪拌至隔夜。然後將反應以水(15 mL)和 NaHCO₃ 溶液(15 mL × 3)清洗，然後濃縮，得到粗產物為非對映異構物之混合物，將其以 Gilson HPLC 純化(Sunfire 管柱 19×50 mm，流速 25 mL/min, 10 min, 5-65% MeCN：H₂O)，得到(5S)-1-((2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-N-(6-乙基-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺(119 mg, 29%產率)。MS：506 ([M+H]⁺)。

D 部分：

(5S)-1-((2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-N-(6-乙基-1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺

於(5S)-1-((2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-N-(6-乙基-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺(119 mg, 0.24 mmol)之二氯甲烷(DCM) (5 mL)溶液中於 0°C 一次加入 3-氯過氧苯甲酸(122 mg, 0.71 mmol)。將反應混合物於 0°C 攪拌 10 min，及然後升溫至室溫並攪拌至隔夜。然後將反應混合物以飽和 NaHCO₃ 水溶液進行驟冷並以 DCM 萃取二次。將有機層以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮，得到粗產物，將其以 Gilson HPLC (Sunfire 管柱 19 × 50 mm, 流速 25 mL/min, 10 min, 5-65% MeCN:H₂O)純化，得到(5S)-1-((2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-N-(6-乙基-1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺(61 mg, 0.12 mmol, 50%產率)為白色固體。MS: 522 ([M+H]⁺)。E 部分：

E 部分：

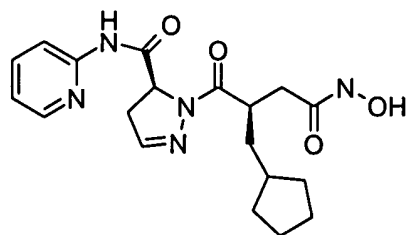
(5S)-1-[(2R)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-N-(6-乙基-1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺

將(5S)-1-((2R)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-N-(6-乙基-1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲醯胺(61 mg, 0.12 mmol)溶於甲醇(8 mL)並加入 Pearlman 催化劑(16 mg, 0.02 mmol)。將生成的混

合物於 1 atm 的 H_2 下攪拌 30 分鐘。30 分鐘過後，將混合物過濾、濃縮並以 Gilson HPLC 純化(Sunfire 管柱 19×50 mm，流速 25 mL/min, 10 min, 5-65% MeCN : H₂O)，得到(5S)-1-[(2R)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-N-(6-乙基-1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺(35 mg, 0.08 mmol, 68%產率)為白色固體。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.01 - 1.23 (m, 2 H) 1.34 (s, 3 H) 1.43 - 1.65 (m, 5 H) 1.70 - 1.77 (m, 1 H) 1.79 - 1.92 (m, 3 H) 2.21 - 2.37 (m, 1 H) 2.42 - 2.57 (m, 1 H) 2.87 - 3.04 (m, 2 H) 3.81 - 3.96 (m, 1 H) 5.11 - 5.20 (m, 1 H) 7.10 - 7.24 (m, 2 H) 7.45 - 7.56 (m, 1 H) 8.30 - 8.40 (m, 1 H). MS : 432 ([M+H]⁺).

實例 136

(5S)-1-[(2R)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-N-2-吡啶基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺



A部分：

(5S)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸,鹽酸鹽

於2000 ml圓底燒瓶中加入(5S)-1-{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸(34 g, 159 mmol)之四氫呋喃(THF)(600 mL)溶液，接著加入HCl(397 mL,

1587 mmol)(4 M之1,4-二噁烷溶液)。將反應混合物於室溫攪拌18小時，及然後加入乙醚(600 mL)。攪拌5 min後，將混合物放置10 min及然後將有機倒出。以過濾收集固體並於高真空下乾燥，得到(5S)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸，鹽酸鹽(22.4 g, 149 mmol, 94%產率)為淡黃色固體。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄)： δ ppm 3.40 - 3.66 (m, 2 H) 4.75 - 4.84 (m, 1 H) 8.05 - 8.13 (m, 1 H).

B 部分：

(5S)-1-{(2R)-2-(環戊基甲基)-4-[(1,1-二甲基乙基)氧基]-4-側氧丁鹽基}-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸

於 1000 ml 圓底燒瓶中於 N₂、0°C 下加入(2R)-2-(環戊基甲基)-4-[(1,1-二甲基乙基)氧基]-4-側氧丁酸(Tetrahedron, 2001, 57(36), 7675-7683)(38.1 g, 149 mmol)之乙腈(650 mL)，接著加入 N-甲基嗎啉(82 mL, 744 mmol)和 4-[4,6-二(甲基氧基)-1,3,5-三吡-2-基]-4-甲基嗎啉-4-鎘(53.7 g, 164 mmol)。將溶液於相同的溫度下攪拌 2 小時及然後加入(5S)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸，鹽酸鹽(22.4 g, 149 mmol)。讓溶液升溫至室溫並持續攪拌至隔夜。LCMS 顯示反應完成。於減壓下移除乙腈，及將殘餘物至於中 DCM (500 mL)中處理及加入 2 N HCl 中和。將有機層以鹽水清洗，以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物以 Combiflash 自動矽膠層析純化(含 1% 甲酸/DCM 之 0-5% 甲醇溶液)，得到(5S)-1-{(2R)-2-(環戊基甲基)-4-[(1,1-二甲基乙基)氧基]-4-側氧丁鹽基}-4,5-二氫

-1*H*-吡唑-5-羧酸 (27.7 g, 79 mmol, 53%產率)為澄清油狀物。LCMS: $[M+H]^+$: 353.4.

C 部分：

(3*R*)-3-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{(5*S*)-5-[(2-吡啶基胺基)羧基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-1-基}丁酸 1,1-二甲基乙基酯

於 1000 ml 圓底燒瓶中於 N_2 、0 °C 下加入 (5*S*)-1-{(2*R*)-2-(環戊基甲基)-4-[(1,1-二甲基乙基)氧基]-4-側氧丁醯基}-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-羧酸(27.7 g, 79 mmol)之二氯甲烷(DCM)(700 mL)溶液，接著加入 2-胺吡啶(14.79 g, 157 mmol)、DIPEA(68.6 mL, 393 mmol)、3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-醇(21.40 g, 157 mmol)和 EDC(30.1 g, 157 mmol)。將反應混合物升溫至室溫並持續攪拌至隔夜。LCMS 顯示所欲的產物~56%。又 24 h 過後，LCMS 顯示無起始物殘留。將有機溶液以水(300 mL)、10%檸檬酸(2 x 300 mL)和食鹽水清洗，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮，得到(3*R*)-3-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{(5*S*)-5-[(2-吡啶基胺基)羧基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-1-基}丁酸 1,1-二甲基乙基酯(29.1 g, 58.4 mmol, 74%產率)為棕色膠狀固體。LCMS: $[M+H]^+$: 429.2.

D 部分：

(3*R*)-3-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{(5*S*)-5-[(2-吡啶基胺基)羧基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-1-基}丁酸

於 500 ml 圓底燒瓶中加入(3*R*)-3-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{(5*S*)-5-[(2-吡啶基胺基)羧基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-1-

基}丁酸 1,1-二甲基乙基酯(29.1 g, 58.4 mmol)及 4 M HCl 之 1,4-二噁烷(240 mL, 960 mmol)溶液。將反應混合物於室溫攪拌並以 LCMS 監測。90 min 後，無起始物殘留。將混合物濃縮至乾並與二噁烷(2 x 15 mL)共蒸發，得到粗(3*R*)-3-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{(5*S*)-5-[(2-吡啶基胺基)羰基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-1-基}丁酸,鹽酸鹽(34.0 g, 58.5 mmol, 100%產率)為淡棕色泡沫狀固體，將其直接用於下個步驟。LCMS: $[M+H]^+$: 373.2.

E 部分:

(5*S*)-1-((2*R*)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-*N*-2-吡啶基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-甲醯胺

於 1000 mL 圓底燒瓶中於 N_2 下加入(3*R*)-3-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{(5*S*)-5-[(2-吡啶基胺基)羰基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-1-基}丁酸,鹽酸鹽(34 g, 58.4 mmol)之二氯甲烷(DCM)(600 mL)溶液，接著加入 *O*-苯甲基羥胺鹽酸鹽(13.98 g, 88 mmol)、*N*-甲基嗎啉(32.1 mL, 292 mmol)、3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-醇(11.92 g, 88 mmol)和 EDC(16.79 g, 88 mmol)。將混合物於室溫攪拌至隔夜。然後將混合物以水(300 mL)和食鹽水(300 mL)清洗，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮體積至~40 mL。將混合物載入至 220 g redi-sep 黃金管柱上並以 Combi-Flash 自動快速層析用 0-80%乙酸乙酯/己烷溶離純化。收集純的溶離份並濃縮至乾，得到 6.1 g 為白色泡沫狀固體。將混有副產物非對映異構物之溶離份組合並濃縮至~150 mL，收集白

色沉澱得到另一批純產物(8.8 g)。將濾液濃縮並再次以 CombiFlash 純化，得到 3.2 g 所欲的產物。純化產物之總量：(5*S*)-1-((2*R*)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-*N*-2-吡啶基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(18.1 g, 37.9 mmol, 65%產率)。LCMS：[*M*+*H*]⁺：478.2.

F部分：

(5*S*)-1-[(2*R*)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-*N*-2-吡啶基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺

於500 ml圓底燒瓶中於N₂下加入(5*S*)-1-((2*R*)-2-(環戊基甲基)-4-側氧-4-{[(苯甲基)氧基]胺基}丁醯基)-*N*-2-吡啶基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(15.2 g, 31.8 mmol)之甲醇(220 mL)溶液，接著加入Pearlman催化劑(3.17 g, 4.5 mmol)。將混合物脫氣並使用H₂氣球氫化。4小時過後，LCMS顯示反應完成。將混合物保持在N₂中，於冰箱中放置至隔夜。將上方澄清的溶液倒出並經由4 Acrodisc CR 25mm注射器過濾器來過濾。將底部的催化劑徹底地以甲醇(2x30 mL)清洗並過濾。將組合的濾液濃縮至乾，得到(5*S*)-1-[(2*R*)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯基]-*N*-2-吡啶基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(11.84 g, 30.6 mmol, 96%產率)為白色固體。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.05 - 1.23 (m, 2 H) 1.37 - 1.68 (m, 5 H) 1.70 - 2.00 (m, 4 H) 2.20 - 2.33 (m, 1 H) 2.44 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 3.11 - 3.24 (m, 1 H) 3.29 - 3.37 (m, 1 H) 3.81 -

201249824

3.93 (m, 1H) 4.96 - 5.08 (m, 1 H) 7.11 (s, 2 H) 7.73 - 7.83
(m, 1 H) 8.08 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 8.25 - 8.35 (m, 1 H) 8.30
(d, $J=4.80$ Hz, 1 H). LCMS : $[M+H]^+$: 388.2.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 101107593

C07D401/12 (2006.01)

※ 申請日： 101.03.27

※IPC 分類： C07D403/12 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

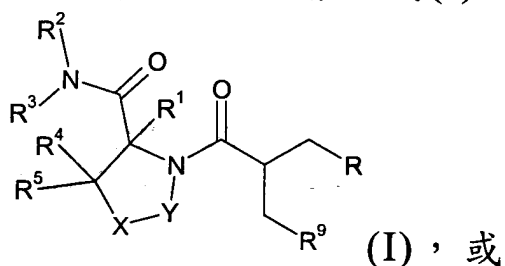
一、發明名稱：(中文/英文)

胜肽去甲醯基酶抑制劑

PEPTIDE DEFORMYLASE INHIBITORS

二、中文發明摘要：

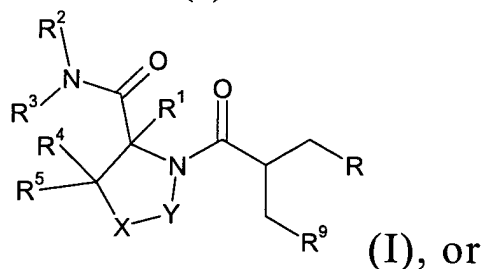
本發明係關於式(I)之化合物：



其醫藥上可接受鹽、對應的醫藥組成物、化合物製備及關於細菌感染之治療方法以及抑制細菌性胜肽去甲醯基酶(PDF)活性。

三、英文發明摘要：

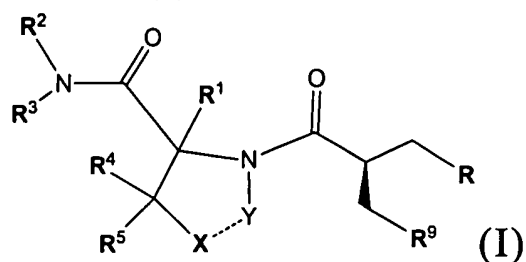
The present invention relates to a compound of Formula (I):



a pharmaceutically acceptable salt thereof, corresponding pharmaceutical compositions, compound preparation and treatment methods directed to bacterial infections and inhibition of bacterial peptide deformylase (PDF) activity.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



其中：

X---Y 為 $-\text{C}(\text{H})_2-\text{N}(\text{R}^a)-$ 或 $-\text{C}(\text{H})=\text{N}-$ ；

R 為 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{OH}$ 或 $-\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{H}$ ；

R^1 為 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；

R^2 為芳基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -芳基、雜芳基或 $-(\text{CH}_2)$ 雜芳基；

R^3 為 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；

R^4 為 $-\text{H}$ 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 C_1-C_3 烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 或 C_1-C_6 烷基；

R^5 為 $-\text{H}$ 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 C_1-C_3 烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 或 C_1-C_6 烷基；

R^9 為 $-\text{C}_3-\text{C}_6$ 環烷基或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；

其中：

n 為 0 或從 1 至 5 之整數；

R^a 為 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ 烷基；

R^2 中所定義之各芳基或雜芳基係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代；

R^6 為 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；

R^7 為 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；

R^8 各自獨立地係選自為 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 鹵烷基、雜

環基、芳基、雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 或 $-\text{N}(\text{H})(\text{CH}_2)_3-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ；

其中：

R^{10} 或 R^{11} 各自獨立地為 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；

雜環基、芳基或雜芳基視需要係經至少一個 R^{12} 基團取代；

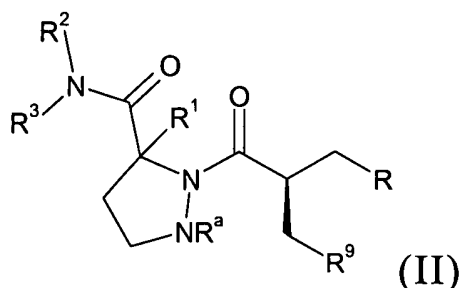
其中：

R^{12} 為 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 或鹵基；

其中：

R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 各自獨立地為 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；或其醫藥上可接受鹽。

2. 一種式(II)化合物：



其中：

R^a 為 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ 烷基；

R 為 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{OH}$ 或 $-\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{H}$ ；

R^1 為 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；

R^2 為芳基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -芳基、雜芳基或 $-(\text{CH}_2)$ 雜芳基

R^3 為 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；

R^9 為 $-\text{C}_3-\text{C}_6$ 環烷基或 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；

其中：

n 為 0 或從 1 至 5 之整數；

R^2 中所定義之各芳基或雜芳基係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代；

R^8 各自獨立地係選自 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 鹵烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-O(CH_2)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CH_2)NR^{10}R^{11}$ 或 $-N(H)(CH_2)_3-NR^{10}R^{11}$ ；

其中：

R^{10} 或 R^{11} 各自獨立地為 $-H$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基；

雜環基、芳基或雜芳基視需要係經至少一個 R^{12} 基團取代；

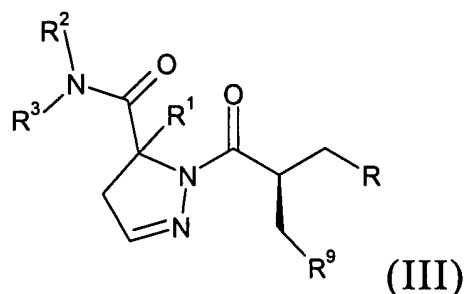
其中：

R^{12} 為 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-OR^{15}$ 或鹵基；

其中：

R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 各自獨立地為 $-H$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基；或其醫藥上可接受鹽。

3. 一種式(III)化合物：



其中：

R 為 $-C(O)N(H)OH$ 或 $-N(OH)C(O)H$

R^1 為 -H 或 $-C_1-C_6$ 烷基；

R^2 為 芳基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、雜芳基或 $-(CH_2)$ 雜芳基

R^3 為 -H 或 $-C_1-C_6$ 烷基；

其中：

n 為 0 或從 1 至 5 之整數；

R^2 中所定義之各芳基或雜芳基係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代；

R^8 各自獨立地係選自 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 鹵烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-O(CH_2)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CH_2)NR^{10}R^{11}$ 或 $-N(H)(CH_2)_3-NR^{10}R^{11}$ ；

其中：

R^{10} 或 R^{11} 各自獨立地為 -H 或 $-C_1-C_6$ 烷基；

雜環基、芳基或雜芳基視需要係經至少一個 R^{12} 基團取代；

其中：

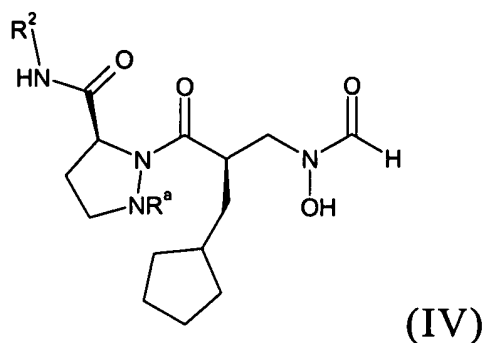
R^{12} 為 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-OR^{15}$ 或鹵基；

其中：

R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 各自獨立地為 -H 或 $-C_1-C_6$ 烷基；或

其醫藥上可接受鹽。

4. 一種式(IV)化合物



其中：

R^a 為 $-H$ 或 $-C_1-C_3$ 烷基；

R^2 為芳基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、雜芳基或 $-(CH_2)$ 雜芳基；

其中：

n 為 0 或從 1 至 5 之整數；

R^2 中所定義之各芳基或雜芳基係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代；

R^8 各自獨立地係選自 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 鹵烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-O(CH_2)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CH_2)NR^{10}R^{11}$ 或 $-N(H)(CH_2)_3-NR^{10}R^{11}$ ；

其中：

R^{10} 或 R^{11} 各自獨立地為 $-H$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基；

雜環基、芳基或雜芳基視需要係經至少一個 R^{12} 基團取代；

其中：

R^{12} 為 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-OR^{15}$ 或鹵基；

其中：

R^{13} 、 R^{14} 或 R^{15} 各自獨立地為 $-H$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基；或

其醫藥上可接受鹽。

5. 一種化合物，其為(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(3-甲基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(3,4-二甲基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(6-乙基-3-甲基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-4-異喹啉基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(6-乙基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(4-乙基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-1,3-噻唑-2-基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-*N*-(5-氯-2-吡啶基)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-3-異噁唑基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-苯基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[3-(甲基氧基)苯基]-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(4-氟苯基)-3-吡啶啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(3-氟苯基)-3-吡啶啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(4,5-二甲基-1,3-噁唑-2-基)-3-吡啶啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-苯基-3-吡啶啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-氟-2-吡啶基)-3-吡啶啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-2-吡啶基-3-吡啶啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-3-吡啶基-3-吡啶啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-3-噻吩基-3-吡啶啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(2-氟苯基)-3-吡啶啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(6-氟-2-吡啶基)-3-吡啶啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3-吡啶啉甲醯胺；

- (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(2-吡啶基甲基)-3-吡啶甲醯胺；
- (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(6-甲基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺；
- (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3-吡啶甲醯胺；
- (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺；
- 5-({[(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡啶基]羰基}胺基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯；
- (3*S*)-*N*-(6-氯-2-吡啶基)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡啶甲醯胺；
- (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[6-(4-嗎啉基)-3-吡啶基]-3-吡啶甲醯胺；
- (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-5-異喹啉基-3-吡啶甲醯胺；
- (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-1-異喹啉基-3-吡啶甲醯胺；
- (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-2-喹啉基-3-吡啶甲醯胺；
- (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-3-喹啉基-3-吡啶甲醯胺；
- (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙

醯基)-*N*-{5-[4-(甲基氧基)苯基]-2-吡啶基}-3-吡啶啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-{5-[3-(甲基氧基)苯基]-2-吡啶基}-3-吡啶啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-5-喹啉基-3-吡啶啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[6-(4-嗎啉基)-2-吡啶基]-3-吡啶啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(1,2,3,4-四氫-5-喹啉基)-3-吡啶啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-8-喹啉基-3-吡啶啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[5-(4-氟苯基)-2-吡啶基]-3-吡啶啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[6-(甲基氧基)-1,5-萘啶-3-基]-3-吡啶啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)-3-吡啶啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-甲基-2-吡啶基)-3-吡啶啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(1-氧化-2-吡啶基)-3-吡啶啉甲醯胺；

6-({[(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基})-3-吡唑啉基]羰基}胺基)-2-吡啶羧酸甲酯；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基})-*N*-(5-甲基-3-異噁唑基)-3-吡唑啉甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基})-*N*-(2-氟-3-吡啉基)-3-吡唑啉甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基})-*N*-(1-氧化-4-嘧啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；
 (3*S*)-*N*-1*H*-1,2,3-苯并三唑-5-基-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基})-3-吡唑啉甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基})-1-甲基-*N*-4-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基})-*N*-(5-氟-2-吡啉基)-1-甲基-3-吡唑啉甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基})-1-甲基-*N*-2-吡嗪基-3-吡唑啉甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基})-1-甲基-*N*-[2-(甲基氧基)-4-嘧啶基]-3-吡唑啉甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基})-1-甲基-*N*-[6-(甲基氧基)-2-吡嗪基]-3-吡唑啉甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基})-*N*-(6-氟-2-吡啉基)-1-甲基-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(3-氟-4-吡啶基)-1-甲基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-1-甲基-*N*-[3-(甲基氧基)-2-吡嗪基]-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-4-嘧啶基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-2-吡嗪基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-4-吡啶基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[6-(1*H*-咪唑-1-基)-2-吡啶基]-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[5-(1*H*-咪唑-1-基)-2-吡啶基]-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(3-氟-4-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(2-喹啉基甲基)-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-5-嘧啶基-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[6-(甲基氧基)-4-嘧啶基]-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙

醯基)-*N*-(4-甲基-2-吡啶基)-3-吡啶甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-(7-甲基-7*H*-嘌呤-6-基)-3-吡啶甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-[2-(甲基氧基)-4-嘧啶基]-3-吡啶甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-(5-氟-4-嘧啶基)-3-吡啶甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-(3-喹啉基甲基)-3-吡啶甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-(5-甲基-2-吡嗪基)-3-吡啶甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-[6-(甲基氧基)-2-吡嗪基]-3-吡啶甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-[3-(甲基氧基)-2-吡嗪基]-3-吡啶甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-(2-氟-4-嘧啶基)-3-吡啶甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)-4-嘧啶基]-3-吡啶甲醯
 胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-[2-(二甲基胺基)-4-嘧啶基]-3-吡啶甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-(4-嘧啶基甲基)-3-吡啶甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-{2-[(2*R*)-2,4-二甲基-1-哌咭基]-4-嘧啶基}-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(2-{[2-(二甲基胺基)乙基]氧基}-4-嘧啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(2-{[3-(二甲基胺基)丙基]胺基}-4-嘧啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-{2-[(3*S*)-3-(二甲基胺基)-1-吡咯啉基]-4-嘧啶基}-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-2-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-{6-[(2*R*)-2,4-二甲基-1-哌咭基]-4-嘧啶基}-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[2-(4-甲基-4,7-二氮螺環[2.5]辛-7-基)-4-嘧啶基]-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-{2-[(2*S*)-2,4-二甲基-1-哌咭基]-4-嘧啶基}-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙

醯基)-*N*-[5-(甲基氧基)-2-嘧啶基]-3-吡啶甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-[4-(甲基氧基)-2-嘧啶基]-3-吡啶甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-(5-氟-2-嘧啶基)-3-吡啶甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-{2-[(二甲基胺基)甲基]-4-嘧啶基}-3-吡啶甲
 醯胺；
 (5*S*)-1-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-4-嘧啶基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺；
 (5*S*)-1-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-(5-氟-2-吡啶基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺；
 (5*S*)-1-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-(5-氟-4-嘧啶基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺；
 (5*S*)-1-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-2-吡嗪基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺；
 (5*S*)-1-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-(2-氟-4-嘧啶基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺；
 (5*S*)-1-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-(5-甲基-2-吡嗪基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯
 胺；
 (5*S*)-1-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-(6-氟-2-吡啶基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺；
 (5*S*)-1-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙

醯基)-*N*-[2-(甲基氧基)-4-嘧啶基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-甲醯胺；

(3*S*)-*N*-(5-氟-2-吡啶基)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-*N*-4-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-*N*-2-吡啶基-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-*N*-(1-氧化-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-*N*-(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(5*S*)-1-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-1*H*-咪唑-2-基-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-*N*-1*H*-苯并咪唑-2-基-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(5*S*)-*N*-(5-氟-2-吡啶基)-1-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-甲醯胺；

(5*S*)-1-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-*N*-2-吡啶基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-甲醯胺；

(5*S*)-1-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-*N*-4-

嘧啶基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}庚醯基)-*N*-3-噻吩基-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-[2-(4-嗎啉基)-5-嘧啶基]-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}己醯基)-*N*-(1-氧化-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-*N*-(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}己醯基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}己醯基)-*N*-4-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺；

4-({[(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡唑啉基]羰基}胺基)苯甲酸；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(5-羥基-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

6-({[(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡唑啉基]羰基}胺基)-3-吡啶羧酸；

2-({[(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡唑啉基]羰基}胺基)-4-吡啶羧酸；

3-({[(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-3-吡唑啉基]羰基}胺基)苯甲酸；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙醯基)-*N*-(4-羥基-2-吡啶基)-3-吡唑啉甲醯胺；

(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙

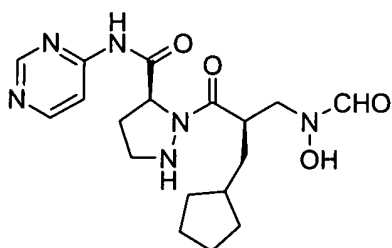
醯基)-*N*-(3-羥基苯基)-3-吡啶啉甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-(4-羥基苯基)-3-吡啶啉甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-[2-(2-吡啶基)-5-嘧啶基]-3-吡啶啉甲醯胺；
 (3*S*)-*N*-(5-氟-2-吡啶基)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]
 甲基}己醯基)-3-吡啶啉甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}己醯基)-*N*-3-
 嗒吡基-3-吡啶啉甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}己醯基)-*N*-2-
 吡啶基-3-吡啶啉甲醯胺；
 (3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)胺基]甲基}丙
 醯基)-*N*-[4-(2-吡啶基)-2-嘧啶基]-3-吡啶啉甲醯胺；
 (5*S*)-1-[(2*R*)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯
 基]-*N*-2-嘧啶基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺；
 (5*S*)-1-[(2*R*)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯
 基]-*N*-(6-乙基-2-吡啶基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺；
 (5*S*)-1-[(2*R*)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯
 基]-*N*-(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯
 胺；
 (5*S*)-1-[(2*R*)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基胺基)-4-側氧丁醯
 基]-*N,N*-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲醯胺；
 (3*R*)-3-(環戊基甲基)-*N*-羥基-4-[(5*S*)-5-(4-嗎啉基羧
 基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-1-基]-4-側氧丁醯胺；

(5*S*)-1-[(2*R*)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基氨基)-4-側氧丁醯基]-*N*-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-甲醯胺；

(5*S*)-1-[(2*R*)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基氨基)-4-側氧丁醯基]-*N*-(6-乙基-1-氧化-2-吡啶基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-甲醯胺；

(5*S*)-1-[(2*R*)-2-(環戊基甲基)-4-(羥基氨基)-4-側氧丁醯基]-*N*-2-吡啶基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-甲醯胺；或
其醫藥上可接受鹽。

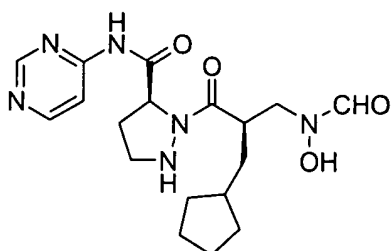
6.一種化合物，其為(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)氨基]甲基}丙醯基)-*N*-4-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺：



；或

其醫藥上可接受鹽。

7.一種化合物，其為(3*S*)-2-((2*R*)-3-環戊基-2-{[甲醯基(羥基)氨基]甲基}丙醯基)-*N*-4-嘧啶基-3-吡唑啉甲醯胺：



8.一種醫藥組成物，其係包括式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽和至少一種醫藥上可接受賦形劑。

- 9.一種醫藥組成物，其係包括式(II)化合物或其醫藥上可接受鹽和至少一種醫藥上可接受賦形劑。
- 10.一種醫藥組成物，其係包括式(III)化合物或其醫藥上可接受鹽和至少一種醫藥上可接受賦形劑。
- 11.一種醫藥組成物，其係包括式(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽和至少一種醫藥上可接受賦形劑。
- 12.一種醫藥組成物，其係包括如申請專利範圍第 5 項之化合物和醫藥上可接受賦形劑。
- 13.一種醫藥組成物，其係包括如申請專利範圍第 8 項之化合物和醫藥上可接受賦形劑。
- 14.一種醫藥組成物，其係包括如申請專利範圍第 9 項之化合物和醫藥上可接受賦形劑。
- 15.一種式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽之用途，係用於製造醫藥品供有此需要之人類治療細菌感染。
- 16.如申請專利範圍第 15 項之用途，其中該細菌感染係由鏈球菌(*Streptococcus*)、葡萄球菌(*Staphylococcus*)、莫拉氏菌(*Moraxella*)、嗜血桿菌(*Haemophilus*)、奈瑟菌(*Neisseria*)、黴漿菌(*Mycoplasma*)、退伍軍人桿菌(*Legionella*)、披衣菌(*Chlamydia*)、擬桿菌(*Bacteroides*)、芽孢梭菌(*Clostridium*)、細梭菌(*Fusobacterium*)、丙酸桿菌(*Propionibacterium*)或消化鏈球菌(*Peptostreptococcus*)所造成。
- 17.如申請專利範圍第 16 項之用途，其中該細菌感染係由：

選自肺炎鏈球菌 (*S. pneumoniae*) 或化膿性鏈球菌 (*S. pyogenes*) 之鏈球菌；

選自金黃色葡萄球菌 (*S. aureus*)、表皮葡萄球菌 (*S. epidermidis*) 或腐生葡萄球菌 (*S. saprophyticus*) 之葡萄球菌；

選自卡他莫拉氏菌 (*M. catarrhalis*) 之莫拉氏菌；

選自流感嗜血桿菌 (*H. influenzae*) 之嗜血桿菌或奈瑟菌；

選自肺炎黴漿菌 (*M. pneumoniae*) 之黴漿菌；

選自嗜肺性退伍軍人桿菌 (*L. pneumophila*) 之退伍軍人桿菌；或

選自肺炎披衣菌 (*C. pneumoniae*) 之披衣菌，擬桿菌、芽孢梭菌、細梭菌、丙酸桿菌或消化鏈球菌所造成。

18. 一種式(II)化合物或其醫藥上可接受鹽之用途，係用於製造醫藥品供有此需要之人類治療細菌感染。

19. 如申請專利範圍第 18 項之用途，其中該細菌感染係由鏈球菌 (*Streptococcus*)、葡萄球菌 (*Staphylococcus*)、莫拉氏菌 (*Moraxella*)、嗜血桿菌 (*Haemophilus*)、奈瑟菌 (*Neisseria*)、黴漿菌 (*Mycoplasma*)、退伍軍人桿菌 (*Legionella*)、披衣菌 (*Chlamydia*)、擬桿菌 (*Bacteroides*)、芽孢梭菌 (*Clostridium*)、細梭菌 (*Fusobacterium*)、丙酸桿菌 (*Propionibacterium*) 或消化鏈球菌 (*Peptostreptococcus*) 所造成。

20. 如申請專利範圍第 19 項之用途，其中該細菌感染係由：

選自肺炎鏈球菌(*S. pneumoniae*)或化膿性鏈球菌(*S. pyogenes*)之鏈球菌；

選自金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)、表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)或腐生葡萄球菌(*S. saprophyticus*)之葡萄球菌；

選自卡他莫拉氏菌(*M. catarrhalis*)之莫拉氏菌；

選自流感嗜血桿菌(*H. influenzae*)之嗜血桿菌或奈瑟菌；

選自肺炎黴漿菌(*M. pneumoniae*)之黴漿菌；

選自嗜肺性退伍軍人桿菌(*L. pneumophila*)之退伍軍人桿菌；或

選自肺炎披衣菌(*C. pneumoniae*)之披衣菌，擬桿菌、芽孢梭菌、細梭菌、丙酸桿菌或消化鏈球菌所造成。

21.一種式(III)化合物或其醫藥上可接受鹽之用途，係用於製造醫藥品供有此需要之人類治療細菌感染。

22.如申請專利範圍第 21 項之用途，其中該細菌感染係由鏈球菌(*Streptococcus*)、葡萄球菌(*Staphylococcus*)、莫拉氏菌(*Moraxella*)、嗜血桿菌(*Haemophilus*)、奈瑟菌(*Neisseria*)、黴漿菌(*Mycoplasma*)、退伍軍人桿菌(*Legionella*)、披衣菌(*Chlamydia*)、擬桿菌(*Bacteroides*)、芽孢梭菌(*Clostridium*)、細梭菌(*Fusobacterium*)、丙酸桿菌(*Propionibacterium*)或消化鏈球菌(*Peptostreptococcus*)所造成。

23.如申請專利範圍第 22 項之用途，其中該細菌感染係由：

選自肺炎鏈球菌 (*S. pneumoniae*) 或化膿性鏈球菌 (*S. pyogenes*) 之鏈球菌；

選自金黃色葡萄球菌 (*S. aureus*)、表皮葡萄球菌 (*S. epidermidis*) 或腐生葡萄球菌 (*S. saprophyticus*) 之葡萄球菌；

選自卡他莫拉氏菌 (*M. catarrhalis*) 之莫拉氏菌；

選自流感嗜血桿菌 (*H. influenzae*) 之嗜血桿菌或奈瑟菌；

選自肺炎黴漿菌 (*M. pneumoniae*) 之黴漿菌；

選自嗜肺性退伍軍人桿菌 (*L. pneumophila*) 之退伍軍人桿菌；或

選自肺炎披衣菌 (*C. pneumoniae*) 之披衣菌，擬桿菌、芽孢梭菌、細梭菌、丙酸桿菌或消化鏈球菌所造成。

24. 一種式(IV)化合物或其醫藥上可接受鹽之用途，係用於製造醫藥品供有此需要之人類治療細菌感染。

25. 如申請專利範圍第 24 項之用途，其中該細菌感染係由鏈球菌 (*Streptococcus*)、葡萄球菌 (*Staphylococcus*)、莫拉氏菌 (*Moraxella*)、嗜血桿菌 (*Haemophilus*)、奈瑟菌 (*Neisseria*)、黴漿菌 (*Mycoplasma*)、退伍軍人桿菌 (*Legionella*)、披衣菌 (*Chlamydia*)、擬桿菌 (*Bacteroides*)、芽孢梭菌 (*Clostridium*)、細梭菌 (*Fusobacterium*)、丙酸桿菌 (*Propionibacterium*) 或消化鏈球菌 (*Peptostreptococcus*) 所造成。

26. 如申請專利範圍第 25 項之用途，其中該細菌感染係由：

選自肺炎鏈球菌(*S. pneumoniae*)或化膿性鏈球菌(*S. pyogenes*)之鏈球菌；

選自金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)、表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)或腐生葡萄球菌(*S. saprophyticus*)之葡萄球菌；

選自卡他莫拉氏菌(*M. catarrhalis*)之莫拉氏菌；

選自流感嗜血桿菌(*H. influenzae*)之嗜血桿菌或奈瑟菌；

選自肺炎微漿菌(*M. pneumoniae*)之微漿菌；

選自嗜肺性退伍軍人桿菌(*L. pneumophila*)之退伍軍人桿菌；或

選自肺炎披衣菌(*C. pneumoniae*)之披衣菌，擬桿菌、芽孢梭菌、細梭菌、丙酸桿菌或消化鏈球菌所造成。

27.一種如申請專利範圍第 5 項之化合物或其醫藥上可接受鹽之用途，係用於製造醫藥品供有此需要之人類治療細菌感染。

28.如申請專利範圍第 27 項之用途，其中該細菌感染係由鏈球菌(*Streptococcus*)、葡萄球菌(*Staphylococcus*)、莫拉氏菌(*Moraxella*)、嗜血桿菌(*Haemophilus*)、奈瑟菌(*Neisseria*)、微漿菌(*Mycoplasma*)、退伍軍人桿菌(*Legionella*)、披衣菌(*Chlamydia*)、擬桿菌(*Bacteroides*)、芽孢梭菌(*Clostridium*)、細梭菌(*Fusobacterium*)、丙酸桿菌(*Propionibacterium*)或消化鏈球菌(*Peptostreptococcus*)所造成。

- 29.一種如申請專利範圍第 8 項之化合物或其醫藥上可接受鹽之用途，係用於製造醫藥品供有此需要之人類治療細菌感染。
- 30.如申請專利範圍第 29 項之用途，其中該細菌感染係由鏈球菌(*Streptococcus*)、葡萄球菌(*Staphylococcus*)、莫拉氏菌(*Moraxella*)、嗜血桿菌(*Haemophilus*)、奈瑟菌(*Neisseria*)、黴漿菌(*Mycoplasma*)、退伍軍人桿菌(*Legionella*)、披衣菌(*Chlamydia*)、擬桿菌(*Bacteroides*)、芽孢梭菌(*Clostridium*)、細梭菌(*Fusobacterium*)、丙酸桿菌(*Propionibacterium*)或消化鏈球菌(*Peptostreptococcus*)所造成。
- 31.申請專利範圍第 30 項之用途，其中該細菌感染係由：
- 選自肺炎鏈球菌(*S. pneumoniae*)或化膿性鏈球菌(*S. pyogenes*)之鏈球菌；
 - 選自金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)、表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)或腐生葡萄球菌(*S. saprophyticus*)之葡萄球菌；
 - 選自卡他莫拉氏菌(*M. catarrhalis*)之莫拉氏菌；
 - 選自流感嗜血桿菌(*H. influenzae*)之嗜血桿菌或奈瑟菌；
 - 選自肺炎黴漿菌(*M. pneumoniae*)之黴漿菌；
 - 選自嗜肺性退伍軍人桿菌(*L. pneumophila*)之退伍軍人桿菌；或

- 選自肺炎披衣菌(*C. pneumoniae*)之披衣菌，擬桿菌、芽孢梭菌、細梭菌、丙酸桿菌或消化鏈球菌所造成。
- 32.如申請專利範圍第 9 項之化合物或其醫藥上可接受鹽之用途，係用於製造醫藥品供治療細菌感染。
- 33.如申請專利範圍第 32 項之用途，其中該細菌感染係由鏈球菌(*Streptococcus*)、葡萄球菌(*Staphylococcus*)、莫拉氏菌(*Moraxella*)、嗜血桿菌(*Haemophilus*)、奈瑟菌(*Neisseria*)、黴漿菌(*Mycoplasma*)、退伍軍人桿菌(*Legionella*)、披衣菌(*Chlamydia*)、擬桿菌(*Bacteroides*)、芽孢梭菌(*Clostridium*)、細梭菌(*Fusobacterium*)、丙酸桿菌(*Propionibacterium*)或消化鏈球菌(*Peptostreptococcus*)所造成。
- 34.如申請專利範圍第 33 項之用途，其中該細菌感染係由：
- 選自肺炎鏈球菌(*S. pneumoniae*)或化膿性鏈球菌(*S. pyogenes*)之鏈球菌；
- 選自金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)、表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)或腐生葡萄球菌(*S. saprophyticus*)之葡萄球菌；
- 選自卡他莫拉氏菌(*M. catarrhalis*)之莫拉氏菌；
- 選自流感嗜血桿菌(*H. influenzae*)之嗜血桿菌或奈瑟菌；
- 選自肺炎黴漿菌(*M. pneumoniae*)之黴漿菌；
- 選自嗜肺性退伍軍人桿菌(*L. pneumophila*)之退伍軍人桿菌；或



- 選自肺炎披衣菌(*C. pneumoniae*)之披衣菌，擬桿菌、芽孢梭菌、細梭菌、丙酸桿菌或消化鏈球菌所造成。
- 35.一種如申請專利範圍第 8 項之醫藥組成物之用途，係用於製造醫藥品供有此需要之人類治療細菌感染。
- 36.如申請專利範圍第 35 項之用途，其中該細菌感染係由鏈球菌(*Streptococcus*)、葡萄球菌(*Staphylococcus*)、莫拉氏菌(*Moraxella*)、嗜血桿菌(*Haemophilus*)、奈瑟菌(*Neisseria*)、黴漿菌(*Mycoplasma*)、退伍軍人桿菌(*Legionella*)、披衣菌(*Chlamydia*)、擬桿菌(*Bacteroides*)、芽孢梭菌(*Clostridium*)、細梭菌(*Fusobacterium*)、丙酸桿菌(*Propionibacterium*)或消化鏈球菌(*Peptostreptococcus*)所造成。
- 37.如申請專利範圍第 36 項之用途，其中該細菌感染係由：
- 選自肺炎鏈球菌(*S. pneumoniae*)或化膿性鏈球菌(*S. pyogenes*)之鏈球菌；
 - 選自金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)、表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)或腐生葡萄球菌(*S. saprophyticus*)之葡萄球菌；
 - 選自卡他莫拉氏菌(*M. catarrhalis*)之莫拉氏菌；
 - 選自流感嗜血桿菌(*H. influenzae*)之嗜血桿菌或奈瑟菌；
 - 選自肺炎黴漿菌(*M. pneumoniae*)之黴漿菌；
 - 選自嗜肺性退伍軍人桿菌(*L. pneumophila*)之退伍軍人桿菌；或

- 選自肺炎披衣菌(*C. pneumoniae*)之披衣菌，擬桿菌、芽孢梭菌、細梭菌、丙酸桿菌或消化鏈球菌所造成。
- 38.一種如申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物之用途，係用於製造醫藥品供有此需要之人類治療細菌感染。
- 39.如申請專利範圍第 38 項之用途，其中該細菌感染係由鏈球菌(*Streptococcus*)、葡萄球菌(*Staphylococcus*)、莫拉氏菌(*Moraxella*)、嗜血桿菌(*Haemophilus*)、奈瑟菌(*Neisseria*)、黴漿菌(*Mycoplasma*)、退伍軍人桿菌(*Legionella*)、披衣菌(*Chlamydia*)、擬桿菌(*Bacteroides*)、芽孢梭菌(*Clostridium*)、細梭菌(*Fusobacterium*)、丙酸桿菌(*Propionibacterium*)或消化鏈球菌(*Peptostreptococcus*)所造成。
- 40.如申請專利範圍第 39 項之用途，其中該細菌感染係由：
- 選自肺炎鏈球菌(*S. pneumoniae*)或化膿性鏈球菌(*S. pyogenes*)之鏈球菌；
- 選自金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)、表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)或腐生葡萄球菌(*S. saprophyticus*)之葡萄球菌；
- 選自卡他莫拉氏菌(*M. catarrhalis*)之莫拉氏菌；
- 選自流感嗜血桿菌(*H. influenzae*)之嗜血桿菌或奈瑟菌；
- 選自肺炎黴漿菌(*M. pneumoniae*)之黴漿菌；
- 選自嗜肺性退伍軍人桿菌(*L. pneumophila*)之退伍軍人桿菌；或

選自肺炎披衣菌(*C. pneumoniae*)之披衣菌，擬桿菌、芽孢梭菌、細梭菌、丙酸桿菌或消化鏈球菌所造成。

41.一種如申請專利範圍第 10 項之醫藥組成物之用途，係用於製造醫藥品供有此需要之人類治療細菌感染。

42.如申請專利範圍第 41 項之用途，其中該細菌感染係由鏈球菌(*Streptococcus*)、葡萄球菌(*Staphylococcus*)、莫拉氏菌(*Moraxella*)、嗜血桿菌(*Haemophilus*)、奈瑟菌(*Neisseria*)、黴漿菌(*Mycoplasma*)、退伍軍人桿菌(*Legionella*)、披衣菌(*Chlamydia*)、擬桿菌(*Bacteroides*)、芽孢梭菌(*Clostridium*)、細梭菌(*Fusobacterium*)、丙酸桿菌(*Propionibacterium*)或消化鏈球菌(*Peptostreptococcus*)所造成。

43.如申請專利範圍第 42 項之用途，其中該細菌感染係由：
選自肺炎鏈球菌(*S. pneumoniae*)或化膿性鏈球菌(*S. pyogenes*)之鏈球菌；

選自金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)、表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)或腐生葡萄球菌(*S. saprophyticus*)之葡萄球菌；

選自卡他莫拉氏菌(*M. catarrhalis*)之莫拉氏菌；

選自流感嗜血桿菌(*H. influenzae*)之嗜血桿菌或奈瑟菌；

選自肺炎黴漿菌(*M. pneumoniae*)之黴漿菌；

選自嗜肺性退伍軍人桿菌(*L. pneumophila*)之退伍軍人桿菌；或

選自肺炎披衣菌(*C. pneumoniae*)之披衣菌，擬桿菌、芽孢梭菌、細梭菌、丙酸桿菌或消化鏈球菌所造成。

44.一種如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物之用途，係用於製造醫藥品供有此需要之人類治療細菌感染。

45.如申請專利範圍第 44 項之用途，其中該細菌感染係由鏈球菌(*Streptococcus*)、葡萄球菌(*Staphylococcus*)、莫拉氏菌(*Moraxella*)、嗜血桿菌(*Haemophilus*)、奈瑟菌(*Neisseria*)、黴漿菌(*Mycoplasma*)、退伍軍人桿菌(*Legionella*)、披衣菌(*Chlamydia*)、擬桿菌(*Bacteroides*)、芽孢梭菌(*Clostridium*)、細梭菌(*Fusobacterium*)、丙酸桿菌(*Propionibacterium*)或消化鏈球菌(*Peptostreptococcus*)所造成。

46.如申請專利範圍第 45 項之用途，其中該細菌感染係由：選自肺炎鏈球菌(*S. pneumoniae*)或化膿性鏈球菌(*S. pyogenes*)之鏈球菌；

選自金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)、表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)或腐生葡萄球菌(*S. saprophyticus*)之葡萄球菌；

選自卡他莫拉氏菌(*M. catarrhalis*)之莫拉氏菌；

選自流感嗜血桿菌(*H. influenzae*)之嗜血桿菌或奈瑟菌；

選自肺炎黴漿菌(*M. pneumoniae*)之黴漿菌；

選自嗜肺性退伍軍人桿菌(*L. pneumophila*)之退伍軍人桿菌；或

- 選自肺炎披衣菌(*C. pneumoniae*)之披衣菌，擬桿菌、芽孢梭菌、細梭菌、丙酸桿菌或消化鏈球菌所造成。
- 47.一種如申請專利範圍第 12 項之醫藥組成物之用途，係用於製造醫藥品供有此需要之人類治療細菌感染。
- 48.如申請專利範圍第 47 項之用途，其中該細菌感染係由鏈球菌(*Streptococcus*)、葡萄球菌(*Staphylococcus*)、莫拉氏菌(*Moraxella*)、嗜血桿菌(*Haemophilus*)、奈瑟菌(*Neisseria*)、黴漿菌(*Mycoplasma*)、退伍軍人桿菌(*Legionella*)、披衣菌(*Chlamydia*)、擬桿菌(*Bacteroides*)、芽孢梭菌(*Clostridium*)、細梭菌(*Fusobacterium*)、丙酸桿菌(*Propionibacterium*)或消化鏈球菌(*Peptostreptococcus*)所造成。
- 49.如申請專利範圍第 48 項之用途，其中該細菌感染係由：
- 選自肺炎鏈球菌(*S. pneumoniae*)或化膿性鏈球菌(*S. pyogenes*)之鏈球菌；
- 選自金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)、表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)或腐生葡萄球菌(*S. saprophyticus*)之葡萄球菌；
- 選自卡他莫拉氏菌(*M. catarrhalis*)之莫拉氏菌；
- 選自流感嗜血桿菌(*H. influenzae*)之嗜血桿菌或奈瑟菌；
- 選自肺炎黴漿菌(*M. pneumoniae*)之黴漿菌；
- 選自嗜肺性退伍軍人桿菌(*L. pneumophila*)之退伍軍人桿菌；或

選自肺炎披衣菌(*C. pneumoniae*)之披衣菌，擬桿菌、芽孢梭菌、細梭菌、丙酸桿菌或消化鏈球菌所造成。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

