



(12) 发明专利

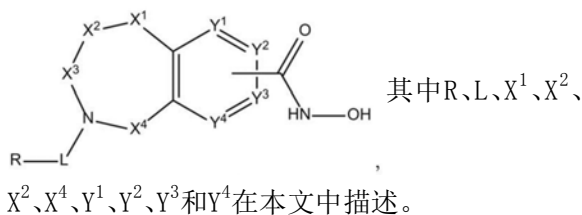
(10) 授权公告号 CN 107873023 B

(45) 授权公告日 2021.07.23

(21) 申请号 201680019311.X	C07D 487/08 (2006.01)
(22) 申请日 2016.02.02	C07D 495/10 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 107873023 A	C07D 267/14 (2006.01)
(43) 申请公布日 2018.04.03	C07D 401/10 (2006.01)
(30) 优先权数据	C07D 413/14 (2006.01)
62/110,716 2015.02.02 US	C07D 498/08 (2006.01)
62/205,438 2015.08.14 US	C07D 243/14 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2017.09.28	C07D 291/08 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2016/016201 2016.02.02	C07D 417/04 (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据 W02016/126725 EN 2016.08.11	C07D 243/24 (2006.01)
(73) 专利权人 福马治疗股份有限公司 地址 美国马萨诸塞州	C07D 267/10 (2006.01)
(72) 发明人 X.郑 P.Y.恩格 B.韩 J.R.托马森 M-M.扎布洛茨基	C07D 405/06 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105 代理人 曹立莉 何伟	C07D 417/06 (2006.01)
(51) Int. Cl.	C07D 471/04 (2006.01)
C07D 267/12 (2006.01)	C07D 498/04 (2006.01)
C07D 273/06 (2006.01)	C07D 413/06 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)	C07D 493/08 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)	C07D 401/06 (2006.01)
	C07D 413/10 (2006.01)
	C07D 403/06 (2006.01)
	C07D 491/08 (2006.01)
	C07D 413/04 (2006.01)
	C07D 413/08 (2006.01)
	C07D 491/107 (2006.01)
	A61K 31/496 (2006.01)
	(续)
	(56) 对比文件
	WO 2007022638 A1, 2007.03.01
	WO 2010151318 A1, 2010.12.29
	审查员 赵霞
	权利要求书20页 说明书204页

(54) 发明名称
作为HDAC抑制剂的3-烷基-4-酰氨基-双环
[4,5,0]异羟肟酸

(57) 摘要
本公开涉及可用于治疗与HDAC如HDAC6相关的疾病或病症的锌-依赖性组蛋白脱乙酰酶(HDAC)的抑制剂,且具有式I:

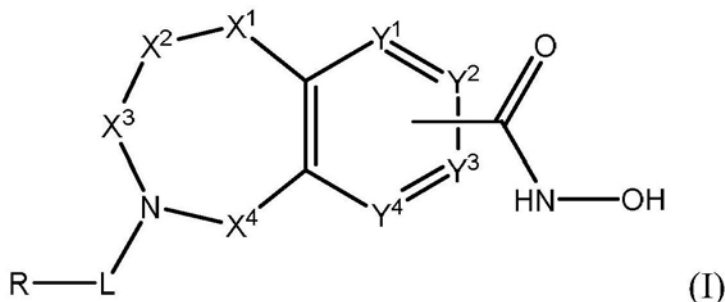


CN 107873023 B

[接上页]

- (72) 发明人 C.刘 H.戴维斯
A.鲁德尼特斯卡亚
小大卫.兰西亚 K.W.贝尔
D.S.米兰 M.W.马丁
- (51) Int.Cl.
- | | |
|-------------------------------|-------------------------------|
| <i>A61P 25/00</i> (2006.01) | <i>A61P 25/14</i> (2006.01) |
| <i>A61P 37/02</i> (2006.01) | <i>A61K 31/4453</i> (2006.01) |
| <i>A61K 31/5513</i> (2006.01) | <i>A61K 31/554</i> (2006.01) |
| <i>A61P 21/02</i> (2006.01) | <i>A61P 1/04</i> (2006.01) |
| <i>A61P 25/16</i> (2006.01) | <i>A61P 3/00</i> (2006.01) |
| <i>A61P 35/00</i> (2006.01) | <i>A61P 29/00</i> (2006.01) |
| <i>A61P 37/06</i> (2006.01) | <i>A61P 31/00</i> (2006.01) |
| <i>A61P 7/00</i> (2006.01) | <i>A61P 43/00</i> (2006.01) |
| <i>A61P 9/00</i> (2006.01) | <i>A61K 31/553</i> (2006.01) |
| <i>A61K 31/42</i> (2006.01) | <i>A61K 31/4427</i> (2006.01) |
| | <i>A61K 31/551</i> (2006.01) |
| | <i>A61P 17/06</i> (2006.01) |
| | <i>A61P 19/02</i> (2006.01) |
| | <i>A61P 19/04</i> (2006.01) |
| | <i>A61P 25/28</i> (2006.01) |
| | <i>A61P 35/02</i> (2006.01) |

1. 一种式I的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

X^1 独立地是O;

X^2 和 X^4 各自是 CR^1R^2 ;

X^3 是 CR^1R^2 ;

Y^1 和 Y^4 不键合至-C(O)NHOH且各自是 CR^1 ;

Y^2 和 Y^3 当不键合至-C(O)NHOH时各自是 CR^1 且 Y^2 和 Y^3 当键合至-C(O)NHOH时是C;

L是-C(O)-、-C(O)(CR^1R^2)_m-或-C(O)(CR^1R^2)_mO-,其中L通过羰基基团键合至环氮;

R独立地是-H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、-C₅-C₁₂螺环、杂环基、螺杂环基、芳基或含1-5个选自由N、S、P和O组成的组的杂原子的杂芳基,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、螺环、杂环基、螺杂环基、芳基或杂芳基被一个或多个以下基团任选地取代:-OH、卤素、氧代、-NO₂、-CN、-R¹、-R²、-OR³、-NHR³、-NR³R⁴、-S(O)₂NR³R⁴、-S(O)₂R¹、-C(O)R¹、-CO₂R¹、-NR³S(O)₂R¹、-S(O)R¹、-S(O)NR³R⁴、-NR³S(O)R¹、杂环、芳基或含1-5个选自由N、S、P和O组成的组的杂原子的杂芳基,前提是R不經由氮原子键合至L;

R¹和R²在每次出现时独立地是-H、-R³、-R⁴、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₃-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、杂环基、芳基、含1-5个选自由N、S、P和O组成的组的杂原子的杂芳基、-OH、卤素、-NO₂、-CN、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂R⁵、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)S(O)₂R⁵、-C(O)C₁-C₆烷基、-CO₂C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂C₁-C₆烷基或(CHR⁵)_nNR³R⁴,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被选自以下的一个或多个取代基任选地取代:-OH、卤素、-NO₂、氧代、-CN、-R⁵、-OR³、-NHR³、NR³R⁴、-S(O)₂N(R³)₂、-S(O)₂R⁵、-C(O)R⁵、-CO₂R⁵、-NR³S(O)₂R⁵、-S(O)R⁵、-S(O)NR³R⁴、-NR³S(O)R⁵、杂环、芳基和含1-5个选自由N、S、P和O组成的组的杂原子的杂芳基;

R¹和R²在每次出现时独立地是-H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₃-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、杂环基、-OH、卤素、-NO₂、-CN、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂R⁵、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)S(O)₂R⁵、-C(O)C₁-C₆烷基、-CO₂C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂C₁-C₆烷基或(CHR⁵)_nNR³R⁴,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环基被选自以下的一个或多个取代基任选地取代:-OH、卤素、-NO₂、氧代、-CN、-R⁵、-OR³、-NHR³、NR³R⁴、-S(O)₂N(R³)₂、-S(O)₂R⁵、-C(O)R⁵、-CO₂R⁵、-NR³S(O)₂R⁵、-S(O)R⁵、-S(O)NR³R⁴、-NR³S(O)R⁵、杂环、芳基或含1-5个选自由N、S、P和O组成的组的杂原子的杂芳基;

R³和R⁴在每次出现时独立地是-H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₃-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、杂环基、芳基、含1-5个选自由N、S、P和O组成的组的杂原子的杂芳基、-S(O)₂N

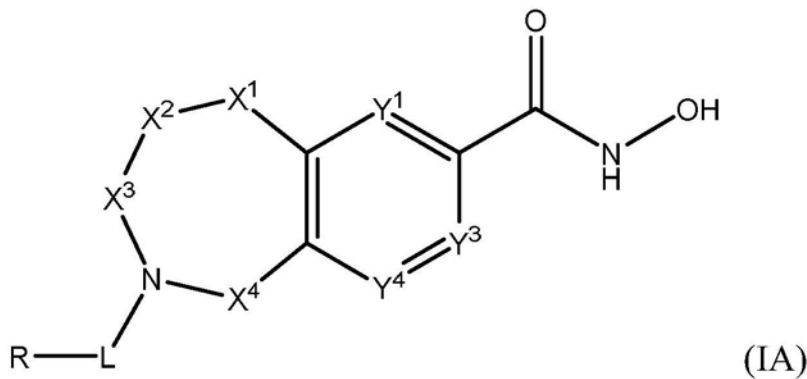
$(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})S(O)_2R^5$ 、 $-C(O)C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-CO_2C_1-C_6\text{烷基}$ 或 $-(CHR^5)_nN(C_1-C_6\text{烷基})_2$,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基被选自以下的一个或多个取代基任选地取代: $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、氧代、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-S(O)_2NHC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-C(O)C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-CO_2C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)_2C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)R^5$ 、杂环、芳基和含1-5个选自由N、S、P和O组成的组的杂原子的杂芳基;

R^5 在每次出现时独立地是 $-H$ 、 $-C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $-C_3-C_8\text{环烯基}$ 、 $-C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $-C_3-C_8\text{环烷基}$ 、杂环基、芳基、含1-5个选自由N、S、P和O组成的组的杂原子的杂芳基、 $-OH$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-S(O)_2NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-S(O)_2C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-C(O)C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-CO_2C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})SO_2C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-S(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-(CH_2)_nN(C_1-C_6\text{烷基})_2$;

每个n独立地且在每次出现时是0至6的整数;且

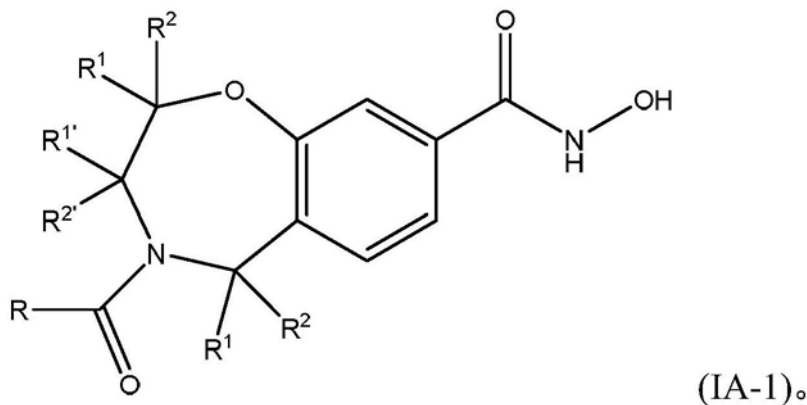
每个m独立地且在每次出现时是1至6的整数。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式IA:

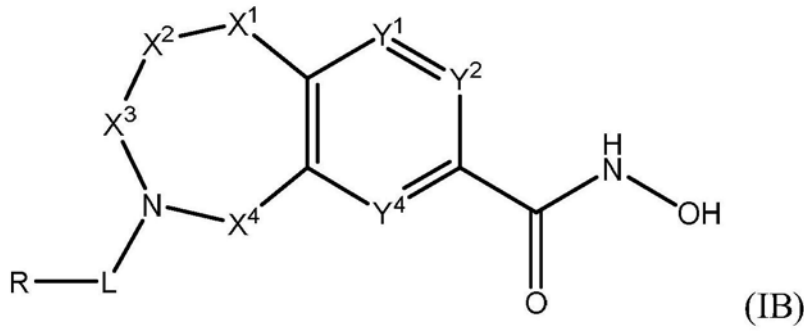


或其药学上可接受的盐。

3. 如权利要求2所述的化合物,其中所述化合物具有式IA-1:

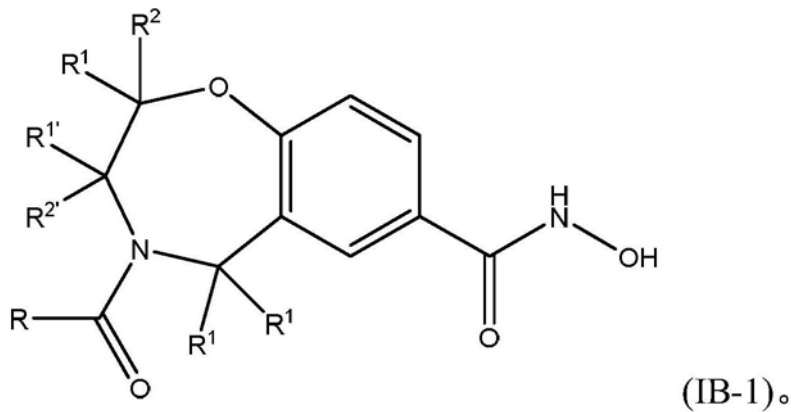


4. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式IB



或其药学上可接受的盐。

5. 如权利要求4所述的化合物,其中所述化合物具有式IB-1:



6. 如权利要求1所述的化合物,其选自由以下组成的组:

4-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

4-(2,6-二甲基苯甲酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺

N-羟基-4-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

4-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(3-(丙基氨基)苯并[b]噻吩-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

4-(3-(二甲基氨基)苯并[b]噻吩-2-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

7-(8-(羟基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-4-羰基)-5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸叔丁酯;

7-(8-(羟基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-4-羰基)-5-硫杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸叔丁酯5,5-二氧化物;

(S)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲

酰胺；

(R)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(R)-N-羟基-4-(四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-4-(四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

4-苯甲酰基-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

N-羟基-4-新戊酰-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

4-乙酰基-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

4-甲酰基-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

3-(8-(羟基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-4-羰基)-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯；

N-羟基-4-(8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

8-(8-(羟基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-4-羰基)-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯；

N-羟基-4-(2-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

6-(8-(羟基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-4-羰基)-2-氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸叔丁酯；

N-羟基-4-(2-氮杂螺[4.4]壬烷-6-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

2-(8-(羟基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-4-羰基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯；

N-羟基-4-(2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

3-(8-(羟基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-4-羰基)-2,3-二氢螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯；

4-(2,3-二氢螺[茛-1,4'-哌啶]-3-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

9-(8-(羟基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-4-羰基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯；

2-(8-(羟基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-4-羰基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯；

N-羟基-4-(3-氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-

甲酰胺；

N-羟基-4-(5-氮杂螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(5-氮杂螺[2.4]庚烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

1-(8-(羟基氨基甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-4-羰基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸叔丁酯；

(R)-N-羟基-2-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(R)-4-乙酰基-N-羟基-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(R)-4-乙酰基-N-羟基-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-4-乙酰基-N-羟基-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-2-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-4-乙酰基-N-羟基-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

N-羟基-3,3-二甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

4-乙酰基-N-羟基-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(R)-4-乙酰基-N-羟基-3-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(R)-N-羟基-3-异丙基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-4-乙酰基-N-羟基-3-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-异丙基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(R)-4-乙酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(R)-N-羟基-3-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(R)-4-乙酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-4-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-4-(1-甲氧基环戊烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(3S)-4-(1,1-二氧化四氢噻吩-3-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-4-(1-甲氧基环丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-3-甲基-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-3-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

(S)-4-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-4-(2-甲氧基-2-甲基丙酰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-3-甲基-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-4-(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-4-(1-甲氧基环己烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

(3S)-4-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

(3S)-4-(2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

(S)-4-乙酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

(S)-4-乙酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

(S)-4-(1-乙酰基哌啶-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

(3S)-4-(1-乙酰基吡咯烷-3-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

(R)-N-羟基-5-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-7-甲酰胺;

(S)-N-羟基-5-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-7-甲酰胺;

(R)-N-羟基-5-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-7-甲酰胺;

(S)-N-羟基-5-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-7-甲酰胺;

4-(环己烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(4-甲氧基苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(4-甲氧基苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-7-甲酰胺;

N-羟基-4-(2-(4-甲氧基苯基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(2-(4-甲氧基苯基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-7-甲酰胺;

N-羟基-4-(4-(三氟甲基)苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(1H-吡啶-5-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(1-苯基环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(2-(4-甲氧基苯氧基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(3-甲氧基苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

4-(4-(二氟甲氧基)苯甲酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(4-苯氧基苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

4-(2,3-二氢苯并呋喃-5-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

4-(2,4-二甲氧基苯甲酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

4-(苯并呋喃-5-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(4-吗啉代苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

4-(环丙烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

4-(环丁烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(1-甲基环己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

- N-羟基-4-(2-苯基丁酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- 4-(2-环己基-2-苯基乙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- 4-(双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-7-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- (S)-N-羟基-4-(2-苯基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- (R)-N-羟基-4-(2-苯基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(3-苯基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- 4-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(2-(2-苯氧基苯基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- 4-(2-(3-氯苯氧基)乙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(4,4,4-三氟丁酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- 4-(环戊烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- N-羟基-4-异丁酰基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- 4-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(2-吗啉代乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(2-甲氧基-2-苯基乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- 4-(2-(4-氟苯基)丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- 4-(2,3-二氢-1H-茛-2-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(3-苯基丁酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

- N-羟基-4-(2-苯氧基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- 4-(1-乙酰基哌啶-3-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(2-苯氧基丁酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(2-苯基环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(2-(2-氧代-3-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(2-异丁氧基乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- 4-(4,4-二氟环己烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(N-甲基-N-(甲基磺酰基)甘氨酸)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- (S)-4-(2,2-二甲基环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- 4-(3,3-二氟环丁烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- 4-(2-环丙基乙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(3-羟基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(1-羟基环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(2-羟基-2-甲基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- 4-(2-环戊基-2-羟基-2-苯基乙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(2-(3-甲氧基苯基)-2-甲基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- 4-(2-(4-氯-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- 4-(2-环己基-2-甲基丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- 4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- 4-(2-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-甲基丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(2-甲基-2-(3-甲基-1H-吡啶-1-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(2-甲基-2-(萘-2-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；
- N-羟基-4-(2-(2-甲氧基苯基)-2-甲基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草

-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

4-(2-(4-氟苯基)-2-甲基丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

4-(2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2-甲基丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(2-甲基-2-(噻吩-2-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(3-(4-甲氧基苯基)-2-苯基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)-2-苯基乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(2-苯基-2-(1H-四唑-1-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(2-苯基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(2-羟基-3-甲基-2-苯基丁酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(2-(4-羟基哌啶-1-基)-2-苯基乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(2-苯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

4-(2-(叔丁氧基)-2-苯基乙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(2-苯基-2-(1H-吡唑-1-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(2-甲氧基-2-苯基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(2-苯氧基-2-苯基乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(2-(2-氧代哌啶-1-基)-2-苯基乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(2-甲基-2-苯基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(2-(4-异丁氧基苯基)-2-甲基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

4-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(4-甲氧基环己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(1-(吡啶-2-基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(4-苯基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(2-(吡啶-3-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(4-甲氧基-2-(吡啶-2-基)丁酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

4-(3,3-二氟环戊烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(1-(甲氧基甲基)环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

4-(1-((1H-咪唑-1-基)甲基)环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(1-(甲氧基甲基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(2-甲基-3-苯基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

4-(1-乙酰基吡咯烷-3-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(1-甲基环戊烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(1-(2-(三氟甲基)苯基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(1-苯基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

4-(1-苄基环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(1-甲氧基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(1-(苯基磺酰基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-

8-甲酰胺；

4-(1-(4-氟苯基)环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-甲酰胺；

4-(1-(4-氯苯基)环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(1-(4-甲氧基苯基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-甲酰胺；

4-(1-(3-氯苯基)环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-甲酰胺；

4-(1-(2-氯苯基)环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(1-(3-甲氧基苯基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(1-(吡啶-4-基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(1-(吡嗪-2-基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(1-苯氧基环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-甲酰胺；

4-(1-((1H-吡唑-1-基)甲基)环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(1-(噁吩-2-基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-甲酰胺；

N-羟基-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-甲酰胺；

(R)-N-羟基-2-异丙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-甲酰胺；

(R)-N-羟基-2-异丙基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-甲酰胺；

(R)-4-甲酰基-N-羟基-2-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-甲酰胺；

(R)-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-甲酰胺；

(R)-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-甲酰胺；

(R)-4-甲酰基-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-甲

酰胺；

(S)-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-4-甲酰基-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(R)-N-羟基-2-苯基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(R)-N-羟基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(R)-4-甲酰基-N-羟基-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-2-苯基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-4-甲酰基-N-羟基-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(R)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(R)-N-羟基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-3-乙基-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-异丙基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-异丙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-4-((1s,4R)-4-甲氧基环己烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-4-((1r,4S)-4-甲氧基环己烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-4-(1-甲酰基哌啶-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-4-(3-(甲氧基甲基)氧杂环丁烷-3-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-甲基-4-((R)-四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧

氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-甲基-4-((S)-四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-甲基-4-((R)-四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-甲基-4-((S)-四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-甲基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-4-(4-(甲氧基甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-4-(3-乙基氧杂环丁烷-3-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-4-(3-(4-氟苯氧基)丙酰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-甲基-4-((1s,4R)-4-(三氟甲氧基)环己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-甲基-4-((1r,4S)-4-(三氟甲氧基)环己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-4-((1s,3R)-3-甲氧基环丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-4-((1r,3S)-3-甲氧基环丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-4-(3-(苄基氧基)环丁烷-1-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(3S)-N-羟基-3-甲基-4-(2-(四氢呋喃-2-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-4-(环己烷羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-4-(4-氟苯甲酰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-甲基-4-丙酰基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-4-(环丙烷羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

(S)-4-(环丁烷羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

(S)-4-(环戊烷羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-4-异丁酰基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-4-(3-羟基-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-4-(3-羟基-2,2-二甲基丙酰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-4-(3-甲氧基-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

(S)-4-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

(3S)-N-羟基-3-甲基-4-(氧杂环庚烷-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-3-甲基-4-((S)-2-甲基四氢-2H-吡喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-3-甲基-4-((R)-2-甲基四氢-2H-吡喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

(3S)-N-羟基-4-(2-异丙基四氢呋喃-3-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

(3S)-4-(5,5-二甲基四氢呋喃-2-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

(3S)-N-羟基-3-甲基-4-(2-甲基四氢呋喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

(3S)-4-((2R)-7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

(3S)-4-((2S)-7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-4-(1-(甲氧基甲基)环丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-3-甲基-4-(3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-4-(1-(甲氧基甲基)环丙烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-3-甲基-4-((1r,3S)-3-苯氧基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f]

[1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-甲基-4-((1s,3R)-3-苯氧基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f]

[1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-甲基-4-((2R,3S)-2-甲基四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-甲基-4-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-4-((2S,4S)-2-异丙基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；

(S)-4-苯甲酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；

(S)-4-(2-(4-氟苯基)-2-甲基丙酰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；

(S)-4-(3-(4-氟苯基)-2,2-二甲基丙酰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；

(S)-4-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；

(S)-4-((R)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；

(R)-N-羟基-3-(甲氧基甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-(甲氧基甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；

N-羟基-4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；

N-羟基-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；

4-(3-乙基氧杂环丁烷-3-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；

N-羟基-4-(1-甲基-1H-吡咯-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；

N-羟基-4-(1-甲基-1H-吡啶-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；

4-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；

4-(3,5-双(三氟甲基)苯甲酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺；

N-羟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺;

N-羟基-4-(2-茛乙氧基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺;

N8-羟基-N2,N2-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-2,8-二甲酰胺;

(R)-N-羟基-5-异丙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺;

(R)-N-羟基-5-异丙基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-5-异丙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-5-异丙基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺;

(R)-N-羟基-5-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺;

(R)-N-羟基-5-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-5-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-5-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-5-甲基-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-5-甲基-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-5-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-4-(3-(甲氧基甲基)氧杂环丁烷-3-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-5-甲基-4-((S)-四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-5-甲基-4-((R)-四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-5-甲基-4-((S)-四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺;

(S)-N-羟基-5-甲基-4-((R)-四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂

草-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-4-((1s,4R)-4-甲氧基环己烷-1-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-4-((1r,4S)-4-甲氧基环己烷-1-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-5-甲基-4-((R)-3-甲基四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-5-甲基-4-((S)-3-甲基四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-5-甲基-4-((R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-5-甲基-4-((S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-4-(4-(甲氧基甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-甲基-4-(2-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-甲基-4-(2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺；

(S)-4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-甲基-4-((S)-四氢-2H-吡喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-甲基-4-((R)-四氢-2H-吡喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-甲基-4-((R)-3-甲基四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺；

(S)-N-羟基-3-甲基-4-((S)-3-甲基四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺；

(S)-3-苄基-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺；和

N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺。

7. 如权利要求1所述的化合物,其选自由以下组成的组:

(R)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-((三氟甲氧基)甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺；

(R)-N-羟基-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-((三氟甲氧基)甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;

(3S)-N-羟基-3,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;

(3S)-N-羟基-3,5-二甲基-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;

(S)-6-氟-N-羟基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;和

(S)-6-氟-N-羟基-3-甲基-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺。

8. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至7中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

9. 权利要求6的化合物,其中所述化合物为(S)-N-羟基-3-甲基-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺。

10. 权利要求8的药物组合物,其中所述化合物为(S)-N-羟基-3-甲基-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺。

11. 权利要求1的化合物,其中 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 的至少一个为-H。

12. 权利要求11的化合物,其中 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 中的一个为 $-C_1-C_6$ 烷基,且 $-C_1-C_6$ 烷基任选被选自卤素和 $-OR^3$ 的一个或多个取代基取代。

13. 权利要求12的化合物,其中 $-C_1-C_6$ 烷基为甲基。

14. 权利要求1的化合物,其中L为 $-C(O)-$ 且R为任选取代的基团,其选自 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-C_5-C_{12}$ 螺环、杂环基、螺杂环基、芳基和杂芳基。

15. 权利要求14的化合物,其中R为任选取代的基团,其选自 $-C_3-C_8$ 环烷基、杂环基和螺杂环基。

16. 权利要求15的化合物,其中R为任选取代的杂环基。

17. 权利要求16的化合物,其中所述杂环基为未取代的或被选自以下的一个或多个取代基取代:任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素和 $-C(O)R^1$ 。

18. 权利要求12的化合物,其中L是 $-C(O)-$,且R为被任选取代的选自以下的基团: $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-C_5-C_{12}$ 螺环、杂环基、螺杂环基、芳基和杂芳基。

19. 权利要求18的化合物,其中R为被任选取代的选自以下的基团: $-C_3-C_8$ 环烷基、杂环基和螺杂环基。

20. 权利要求19的化合物,其中R为任选取代的杂环基。

21. 权利要求20的化合物,其中所述杂环基为未取代的或被选自以下的一个或多个取代基取代:任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、卤素和 $-C(O)R^1$ 。

22. 权利要求11的化合物,其中 X^4 的 CR^1R^2 中 R^1 和 R^2 中的一个为 $-C_1-C_6$ 烷基。

23. 权利要求22的化合物,其中L是 $-C(O)-$,且R为被任选取代的选自以下的基团: $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-C_5-C_{12}$ 螺环、杂环基、螺杂环基、芳基和杂芳基。

24. 权利要求23的化合物,其中R为被任选取代的选自以下的基团: $-C_3-C_8$ 环烷基、杂环

基和螺杂环基。

25. 权利要求24的化合物,其中R为任选取代的杂环基。

26. 权利要求1的化合物,其中L是-C(O)-,且R为被任选取代的-C₁-C₆烷基。

27. 权利要求26的化合物,其中-C₁-C₆烷基被选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、-OR³、-C₃-C₈环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

28. 权利要求27的化合物,其中芳基为未取代的或被选自以下的一个或多个取代基取代:任选取代的-C₁-C₆烷基、卤素和-OR³。

29. 权利要求28的化合物,其中-C₁-C₆烷基被-OR³取代,且R³为被任选取代的选自以下的基团:-H、-C₁-C₆烷基、-C₃-C₈环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

30. 权利要求29的化合物,其中R³为被任选取代的-C₁-C₆烷基。

作为HDAC抑制剂的3-烷基-4-酰氨基-双环[4,5,0]异羟肟酸

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年2月2日提交的美国临时申请号62/110,716 和2015年8月14日提交的美国临时申请号62/205,438的优先权权益,这两者通过引用并入本文。

[0003] 公开领域

[0004] 本公开涉及可用于治疗包括细胞增殖疾病(如癌症)、神经系统疾病和炎症疾病的与锌-依赖性组蛋白脱乙酰酶(HDAC)相关的疾病或病症的HDAC的抑制剂。特别地,本公开涉及抑制HDAC的化合物和组合物、治疗与HDAC相关的疾病的方法及合成这些化合物的方法。

[0005] 公开背景

[0006] 许多HDAC家族成员需要锌(Zn)适当起作用。例如,同功酶组蛋白脱乙酰酶6(HDAC6)是具有组蛋白脱乙酰酶活性的锌-依赖性组蛋白脱乙酰酶。其它家族成员包括HDAC1-5和7-11。(De Ruijter等, Biochem.J.2003.370;737-749)。

[0007] HDAC6已知将 α -微管蛋白、皮层蛋白、热休克蛋白90、 β -连环蛋白、葡萄糖调节的蛋白78kDa、肌球蛋白重链9、热休克同源蛋白 70和dnaJ同系物子族A成员1脱乙酰化并与其缔合(综述于Li等, FEBS J.2013,280:775-93;Zhang等,Protein Cell.2015,6(1):42-54)。HDAC6抑制可具有潜在益处的疾病包括癌症(综述于 Aldana-Masangkay等, J.Biomed.Biotechnol.2011,875824),特别是:多发性骨髓瘤(Hideshima等, Proc.Natl.Acad.Sci.USA 2005, 102(24):8567-8572);肺癌(Kamemura等, Biochem.Biophys.Res. Commun.2008,374(1):84-89);卵巢癌(Bazzaro等,Clin.Cancer Res. 2008,14(22):7340-7347);乳腺癌(Lee等,Cancer Res.2008, 68(18):7561-7569; Park等,Oncol.Rep.2011,25:1677-81;Rey等,Eur. J.Cell Biol.2011,90:128-35);前列腺癌(Seidel等,Biochem.Pharmacol. 2015(15)00714-5);胰腺癌(Nawrocki等,Cancer Res.2006,66(7):3773-3781);肾癌(Cha等,Clin.Cancer Res.2009,15(3):840-850);肝细胞癌(Ding等,FEBS Lett.2013,587:880-6;Kanno等,Oncol.Rep.2012,28:867-73);淋巴瘤(Ding等,Cancer Cell Int.2014,14:139;Amengual等, Clin Cancer Res.2015,21(20):4663-75);和白血病诸如急性髓细胞性白血病(AML)(Fiskus等,Blood 2008,112(7):2896-2905)和急性成淋巴细胞性白血病(ALL)(Rodriguez-Gonzalez等,Blood 2008,112(11):Abstract 1923))。

[0008] HDAC6的抑制也可在以下疾病中起作用:心血管疾病,包括压力超负荷、慢性缺血和梗塞-再灌注损伤(Tannous等,Circulation 2008, 117(24):3070-3078);细菌感染,包括由致肾盂肾炎大肠杆菌(*Escherichia coli*)引起的那些(Dhakai和Mulle, J.Biol.Chem.2008, 284(1):446-454);由胞内蛋白聚集物积累引起的神经系统疾病,诸如阿尔兹海默氏病、帕金森氏病和亨廷顿氏病(Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's disease)(综述于Simoes-Pires等,Mol.Neurodegener. 2013,8:7)或由组织损伤引起的中枢神经系统创伤、氧化应激诱导的神经元或轴突变性(Rivieccio等, Proc.Natl.Acad.Sci.USA 2009, 106(46):19599-195604);和经由增加的T细胞介导免疫耐受性、至少部分经由对调节性T细胞的作用的炎症和自身免疫疾病,包括类风湿性关节炎

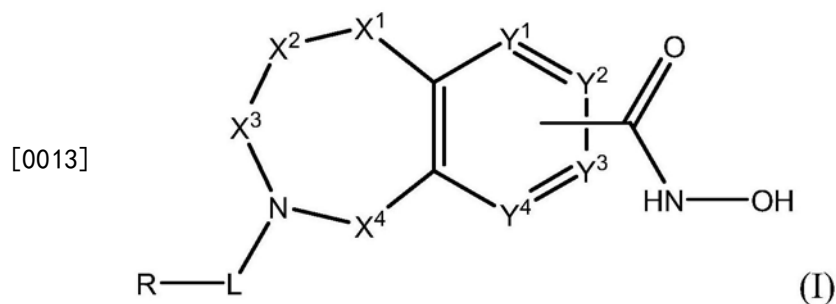
炎、银屑病、脊椎炎性关节炎、银屑病性关节炎、多发性硬化、狼疮、结肠炎和移植物抗宿主病(综述于Wang等, Nat. Rev. Drug Disc. 2009 8(12):969-981; Vishwakarma等, Int. Immunopharmacol. 2013, 16:72-8; Kalin等, J. Med. Chem. 2012, 55:639-51); 和纤维化疾病, 包括肾纤维化(Choi等, Vascul. Pharmacol. 2015 72:130-140)。

[0009] 四种HDAC抑制剂当前被批准用于治疗一些癌症。这些是用于治疗皮肤T细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤的辛二酰苯胺异羟肟酸(suberanolhydroxamic acid)(Vorinostat; Zolinza®); 用于治疗外周T细胞淋巴瘤的罗米地辛(FK228; FR901228; Istodax®); 用于治疗多发性骨髓瘤的帕比司他(LBH-589; Farydak®); 和用于治疗外周T细胞淋巴瘤的贝林司他(PXD101; Beleodaq®)。然而, 这些药物具有有限的效果且可产生不需要的副作用。因此需要具有改善的安全性-效能曲线的药物。

[0010] 鉴于HDAC6于增生性疾病、神经系统疾病和炎性疾病治疗方面的复杂功能及其潜在效用, 需要具有良好治疗性质的HDAC抑制剂(如HDAC6抑制剂)。

[0011] 公开概述

[0012] 本公开的一方面涉及式I化合物:



[0014] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体和异构体, 其中:

[0015] X^1 独立地是 CR^1R^2 、 NR^3 、O或C=O;

[0016] X^2 和 X^4 各自独立地是 CR^1R^2 、C=O、S(O)或 SO_2 ;

[0017] X^3 是 CR^1R^2 ;

[0018] 其中 X^4 、 X^2 和 X^1 不都同时 CR^1R^2 ;

[0019] Y^1 和 Y^4 不键合至-C(O)NHOH且各自独立地是N或 CR^1 ;

[0020] Y^2 和 Y^3 当不键合至-C(O)NHOH时各自独立地是N或 CR^1 且 Y^2 和 Y^3 当键合至-C(O)NHOH时是C;

[0021] L是-C(O)-、-C(O)(CR^1R^2)_m-或-C(O)(CR^1R^2)_mO-, 其中L通过羰基基团键合至环氮;

[0022] R独立地是-H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₄-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、-C₅-C₁₂螺环、杂环基、螺杂环基、芳基或含1-5个选自由N、S、P和O组成的组的杂原子的杂芳基, 其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、螺环、杂环基、螺杂环基、芳基或杂芳基被一个或多个以下基团任选地取代:-OH、卤素、氧代、-NO₂、-CN、-R¹、-R²、-OR³、-NHR³、-NR³R⁴、-S(O)₂NR³R⁴、-S(O)₂R¹、-C(O)R¹或-CO₂R¹、-NR³S(O)₂R¹、-S(O)R¹、-S(O)NR³R⁴、-NR³S(O)R¹、杂环、芳基或含1-5个选自由N、S、P和O组成的组的杂原子的杂芳基, 前提是R不经过氮原子键合至L;

[0023] R¹和R²在每次出现时独立地是-H、-R³、-R⁴、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₃-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、杂环基、芳基、含1-5个选自由N、S、P和O组成的组的杂原子的

杂芳基、-OH、卤素、-NO₂、-CN、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂R⁵、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)S(O)₂R⁵、-C(O)C₁-C₆烷基、-CO₂C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂C₁-C₆烷基或(CHR⁵)_nNR³R⁴,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被选自以下的一个或多个以下取代基任选地取代:-OH、卤素、-NO₂、氧代、-CN、-R⁵、-OR³、-NHR³、NR³R⁴、-S(O)₂N(R³)₂、-S(O)₂R⁵、-C(O)R⁵、-CO₂R⁵、-NR³S(O)₂R⁵、-S(O)R⁵、-S(O)NR³R⁴、-NR³S(O)R⁵、杂环、芳基或含1-5个选自由N、S、P和O组成的组的杂原子的杂芳基;

[0024] 或R¹和R²可与它们两者都连接的碳原子合并以形成螺环、螺杂环或螺环烯基;

[0025] 或R¹和R²当在相邻的原子上时可合并以形成杂环、环烷基、芳基、含1-5个选自由N、S、P和O组成的组的杂原子的杂芳基或环烯基;

[0026] 或R¹和R²当在不相邻的原子上时可合并以形成桥接环烷基或杂环烷基;

[0027] R¹和R²在每次出现时独立地是-H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₃-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、杂环基、-OH、卤素、-NO₂、-CN、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂R⁵、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)S(O)₂R⁵、-C(O)C₁-C₆烷基、-CO₂C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂C₁-C₆烷基或(CHR⁵)_nNR³R⁴,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基或杂环基被选自以下的一个或多个取代基任选地取代:-OH、卤素、-NO₂、氧代、-CN、-R⁵、-OR³、-NHR³、NR³R⁴、-S(O)₂N(R³)₂、-S(O)₂R⁵、-C(O)R⁵、-CO₂R⁵、-NR³S(O)₂R⁵、-S(O)R⁵、-S(O)NR³R⁴、-NR³S(O)R⁵、杂环、芳基或含1-5个选自由N、S、P和O组成的组的杂原子的杂芳基;

[0028] 或R¹和R²可与它们两者都连接的碳原子合并以形成螺环、螺杂环或螺环烯基;

[0029] 或R¹和R²可与在相邻原子上的R¹或R²合并以形成杂环、环烷基、芳基、含1-5个选自由N、S、P和O组成的组的杂原子的杂芳基或环烯基;

[0030] 或R¹和R²可与在不相邻原子上的R¹或R²合并以形成桥接环烷基或杂环烷基;

[0031] R³和R⁴在每次出现时独立地是-H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₃-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、杂环基、芳基、含1-5个选自由N、S、P和O组成的组的杂原子的杂芳基、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆烷基)S(O)₂R⁵、-C(O)C₁-C₆烷基、-CO₂C₁-C₆烷基或-(CHR⁵)_nN(C₁-C₆烷基)₂,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基被选自以下的一个或多个取代基任选地取代:-OH、卤素、-NO₂、氧代、-CN、-R⁵、-O(C₁-C₆烷基)、-NH(C₁-C₆烷基)、N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂NHC₁-C₆烷基、-C(O)C₁-C₆烷基、-CO₂C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂C₁-C₆烷基、-S(O)R⁵、-S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)R⁵、杂环、芳基或含1-5个选自由N、S、P和O组成的组的杂原子的杂芳基;

[0032] R⁵在每次出现时独立地是-H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₃-C₈环烯基、-C₂-C₆炔基、-C₃-C₈环烷基、杂环基、芳基、含1-5个选自由N、S、P和O组成的组的杂原子的杂芳基、-OH、卤素、-NO₂、-CN、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂C₁-C₆烷基、-C(O)C₁-C₆烷基、-CO₂C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)SO₂C₁-C₆烷基、-S(O)(C₁-C₆烷基)、-S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)或-(CH₂)_nN(C₁-C₆烷基)₂;

[0033] 每个n独立地且在每次出现时是0至6的整数;和

[0034] 每个m独立地且在每次出现时是1至6的整数;和

[0035] 前提是当 X^2 和 X^4 均是 $C=O$ 时, X^1 不是 NR^3 。

[0036] 本公开的另一方面涉及治疗有需要的受试者中与HDAC如 HDAC6调节相关的疾病或病症的方法,其包括向受试者施用有效量的式I化合物。

[0037] 本公开的另一方面涉及抑制HDAC如HDAC6的方法。该方法涉及向有需要的患者施用有效量的式I化合物。

[0038] 本公开的另一方面涉及用于治疗或预防与HDAC6调节的疾病的式I化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体。

[0039] 本公开的另一方面涉及式I化合物或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体在制造用于治疗或预防与 HDAC6调节相关的疾病所用的药物中的用途。

[0040] 本公开的另一方面涉及包含式I化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。药学上可接受的载体还可包括赋形剂、稀释剂或表面活性剂。药物组合物可有效治疗有需要的受试者中的与HDAC、如HDAC6调节相关的疾病或病症。药物组合物可包含本公开的化合物以用于治疗本文所述的疾病。组合物可含有至少一种本公开的化合物和药学上可接受的载体。本公开还提供了本文所述的化合物在制造治疗与HDAC相关的疾病所用的药物中的用途。

[0041] 本公开还提供了用于治疗人类疾病或病症的方法,包括但不限于肿瘤学、神经系统、炎性、自身免疫性、感染性、代谢、血液或心血管疾病或病症。

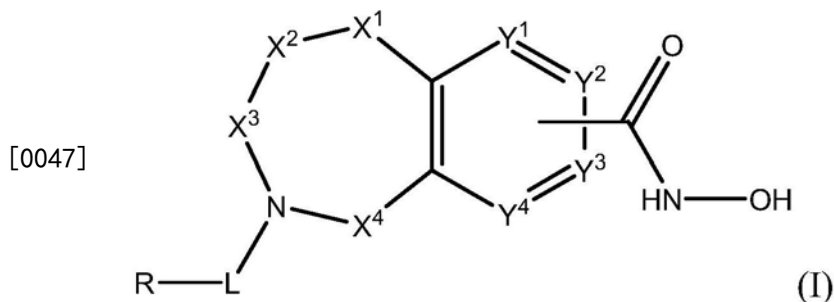
[0042] 本公开还提供了可用于抑制锌-依赖性HDAC酶例如HDAC6的化合物。这些化合物还可用于治疗包括癌症的疾病。

[0043] 本公开还提供了可抑制HDAC如HDAC6的化合物。在一些实施方案中,本公开的化合物的效能-安全性曲线可相对于其它已知的 HDAC (如HDAC6) 抑制剂改善。此外,本技术还具有能够用于多种不同类型的疾病(包括癌症和非癌症适应症)的优势。本领域的技术人员在阅读以下本公开的详述之后显而易见本技术另外的特征和优势。

[0044] 公开详述

[0045] HDAC6是具有两个催化结构域的锌-依赖性组蛋白脱乙酰酶。HDAC6可与包括HSP90和 α -微管蛋白的非-组蛋白蛋白质相互作用并将其脱乙酰化。HSP90的乙酰化与HSP90功能丧失相关。HDAC6 也涉及错叠蛋白质降解为聚集体的一部分。因此,HDAC6的抑制可具有可在某些疾病诸如癌症的发展中起一定作用的下游效应。本公开提供了HDAC (如HDAC6) 的抑制剂和使用其治疗疾病的方法。

[0046] 在本公开的第一方面,描述了式I化合物:



[0048] 其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体和异构体,其中R、L、

啉基、四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶基、3,4-二氢-2H-1 λ^2 -吡咯并[2,1-b]嘧啶、二苯并[b,d]噻吩、吡啶-2-酮、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噻嗪基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、苯并噻吩基、1,5-萘啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、苯并[1,2,3]三唑基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]噻嗪基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[c][1,2,5]噁二唑、1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮、3,4-二氢-2H-吡唑并[1,5-b][1,2]噁嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶基、噁唑并[5,4-d]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、噻吩并[2,3-b]吡咯基、3H-吡啶基及其衍生物。此外,当含有两个稠环时,本文定义的杂芳基基团可具有与完全饱和环稠合的不饱和或部分饱和环。这些杂芳基基团的示例性环体系包括吡啶基、吡啶酮基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃、色满基、硫代色满基、四氢喹啉基、二氢苯并噻嗪、3,4-二氢-1H-异喹啉基、2,3-二氢苯并呋喃、吡啶基、吡啶基和二氢苯并噻嗪基。

[0056] “烷基”是指直链或支链饱和烃。 C_1 - C_6 烷基基团含有1至6个碳原子。 C_1 - C_6 烷基基团的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、异丙基、异丁基、仲丁基和叔丁基、异戊基和新戊基。

[0057] 术语“烯基”意指含有碳-碳双键且可为在链中具有约2至约6个碳原子的直链或支链的脂肪族烃基团。烯基基团可在链中具有2至约4个碳原子。支链意指一个或多个低级烷基基团诸如甲基、乙基或丙基连接至直链烯基链。示例性烯基基团包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基和异丁烯基。 C_2 - C_6 烯基基团是含有2至6个碳原子的烯基基团。

[0058] 术语“炔基”意指含有碳-碳三键且可为在链中具有约2至约6个碳原子的直链或支链的脂肪族烃基团。炔基基团可在链中具有2至约4个碳原子。支链意指一个或多个低级烷基基团诸如甲基、乙基或丙基连接至直链炔基链。示例性炔基基团包括乙炔基、丙炔基、正丁炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基和正戊炔基。 C_2 - C_6 炔基基团是含有2至6个碳原子的炔基基团。

[0059] 术语“环烷基”意指含有3-18个碳原子的单环或多环饱和碳环。环烷基基团的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚烷基、环辛烷基、降冰片烷基、降冰片烯基、双环[2.2.2]辛基或双环[2.2.2]辛烯基。 C_3 - C_8 环烷基是含有3至8个碳原子的环烷基基团。环烷基基团可为稠合的(如萘烷)或桥接的(如降冰片烷)。

[0060] 术语“环烯基”意指含有3-18个碳原子的单环、非芳香族不饱和碳环。环烯基基团的实例包括但不限于环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基和降冰片烯基。 C_3 - C_8 环烯基是含有3至8个碳原子的环烯基基团。

[0061] 术语“杂环基”或“杂环烷基”或“杂环”是指含有碳和从氧、氮或硫获得的杂原子的单环或多环3至24-元环,并且其中在环碳或杂原子之间不共有离域 π 电子(芳香性)。杂环基环包括但不限于氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基(azetadiny1)、四氢呋喃基、吡咯烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、吡喃基、噻喃基、四氢吡喃基、二氧戊环基(dioxaliny1)、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基S-氧化物、硫代吗啉基S-二氧化物、哌嗪基、氮杂**葑**基、氧杂环庚烷基(oxepiny1)、二氮杂**葑**基、莨菪烷基和高莨菪烷基。杂环基或杂环烷基环还可为稠合的或桥接的,如可为双环环。

[0062] 如本文所用,术语“卤代”或“卤素”意指氟、氯、溴或碘。

[0063] 术语“羰基”是指包含双键合至氧原子的碳原子的官能团。其可在本文中缩写为“氧代”、C(O)或C=O。

[0064] “螺环”或“螺环的”意指具有通过单个原子连接的两个环的碳(carbogenic)双环系统。该环可在尺寸和性质方面不同,或者在尺寸和性质方面相同。实例包括螺戊烷、螺己烷、螺庚烷、螺辛烷、螺壬烷或螺癸烷。螺环中的一个或两个环可稠合至另一个环碳环、杂环、芳香族环或杂芳香族环。螺环中的一个或多个碳原子可被杂原子(如O、N、S或P)取代。 C_3 - C_{12} 螺环是含有3至12个碳原子的螺环。一个或多个碳原子可被杂原子取代。

[0065] 术语“螺环杂环”或“螺杂环”被理解为意指其中至少一个环是杂环(如至少一个环是哌喃基、吗啉基或哌啶基(piperadiny1))的螺环。

[0066] 本公开还包括包含有效量的公开的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。代表性“药学上可接受的盐”包括如水溶性和非水溶性盐,诸如乙酸盐、氨基磺酸盐(amsonate)(4,4-二氨基苄-2,2-二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、钙盐、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐(clavulariate)、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐(estolate)、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰基对氨基苯肿酸盐(glycollylarsanilate)、六氟磷酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明盐、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐(setsionate)、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、镁盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐(1,1-亚甲基-双-2-羟基-3-萘甲酸盐,恩波酸盐)、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦味酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、苏拉酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐(teoclate)、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物(triethiodide)以及戊酸盐。

[0067] 术语“立体异构体”是指具有相同数量和类型的原子并在这些原子之间共有相同的键连接但三维结构不同的一组化合物。术语“立体异构体”是指该组化合物的任何成员。

[0068] 术语“非对映异构体”是指不能通过围绕单键旋转进行重叠的一组立体异构体。例如,顺式-和反式-双键、双环体系上的内取代和外取代,及具有不同相对构型的含有多个立构中心的化合物被认为是非对映异构体。术语“非对映异构体”是指该组化合物的任何成员。在呈现的一些实例中,合成途径可产生单一非对映异构体或非对映异构体的混合物。在一些情况下,分离这些非对映异构体,并且在其它情况下波浪键用于指示其中构型可变的结构元素。

[0069] 术语“对映异构体”是指为彼此不能重叠的镜像的一对立体异构体。术语“对映异构体”是指这一对的立体异构体的单个成员。术语“外消旋”是指一对对映异构体的1:1混合物。

[0070] 术语“互变异构体”是指具有相同数量和类型的原子但键连接不同并且与另一种平衡的一组化合物。“互变异构体”是这一组化合物的单个成员。通常,绘制单个互变异构体,但应理解,该单个结构意在代表可能存在的所有可能的互变异构体。实例包括烯醇-酮互变异构。当绘制酮时,应理解烯醇和酮形式均是本公开的一部分。

[0071] 当与化合物结合使用时,“有效量”是有效用于治疗或预防如本文所述的受试者中

的疾病的量。

[0072] 如本公开中所用的术语“载体”涵盖载体、赋形剂和稀释剂并且意指参与从身体的一个器官或部分运载或运输药剂至受试者的身体的另一个器官或部分的材料、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料。

[0073] 就受试者而言的术语“治疗”是指改善受试者病症的至少一种症状。治疗包括治愈、改善或至少部分缓解病症。

[0074] 除非另外指明,否则术语“病症”在本公开中用于意指术语疾病、病状或病且与疾病、病状或病可互换使用。

[0075] 如本公开所用的术语“施用(administer/administering/administration)”是指向受试者直接施用公开的化合物或公开的化合物的药学上可接受的盐或组合物,或者向受试者施用化合物的前药衍生物或类似物或化合物的药学上可接受的盐或组合物,这可在受试者体内形成等量的活性化合物。

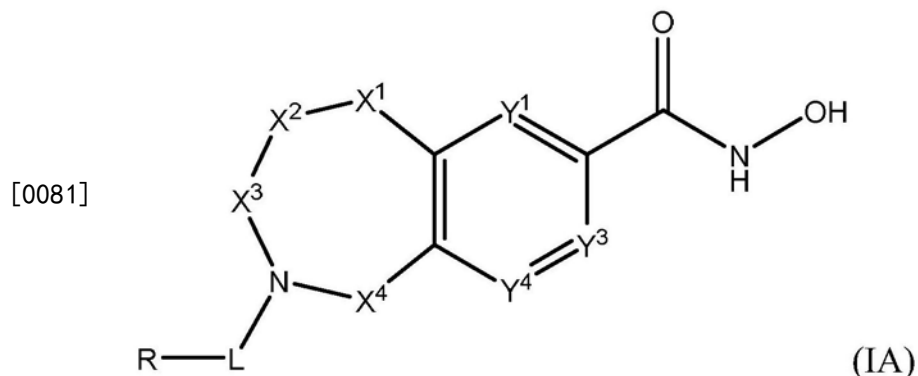
[0076] 如本公开所用的术语“前药”意指在体内可通过代谢方式(如通过水解)转换为公开的化合物的化合物。此外,如本文所用,前药是在体内失活但通常在体内在从胃肠道吸收期间或从胃肠道吸收之后转化为活性化合物的药物。前药在体内通过化学或生物方式(如使用酶)转化为活性化合物进行。

[0077] 术语“溶剂化物”是指通过溶质与溶剂形成的具有可变化学计量的复合物。用于本公开目的的此类溶剂不可干扰溶质的生物活性。适合的溶剂的实例包括但不限于水、MeOH、EtOH和AcOH。其中水是溶剂分子的溶剂化物通常被称为水合物。水合物包括含有化学计量的水的水的组合物以及含可变量的水的组合物。

[0078] 术语“异构体”是指具有相同组成和分子量但物理和/或化学性质不同的化合物。结构差异可在于构造(几何异构体)或旋转偏振光平面的能力。就立体异构体而言,式I化合物可具有一个或多个不对称碳原子且可作为外消旋物、外消旋混合物和作为单独的对映异构体或非对映异构体存在。

[0079] “患者”或“受试者”是哺乳动物、如人、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫、马、牛、猪或非人灵长类动物、诸如猴、黑猩猩、狒狒或恒河猴。

[0080] 在本公开的另一个实施方案中描述了式IA化合物:



[0082] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、互变异构体或异构体;其中R、L、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y^1 、 Y^3 和 Y^4 如上在式I中所定义。

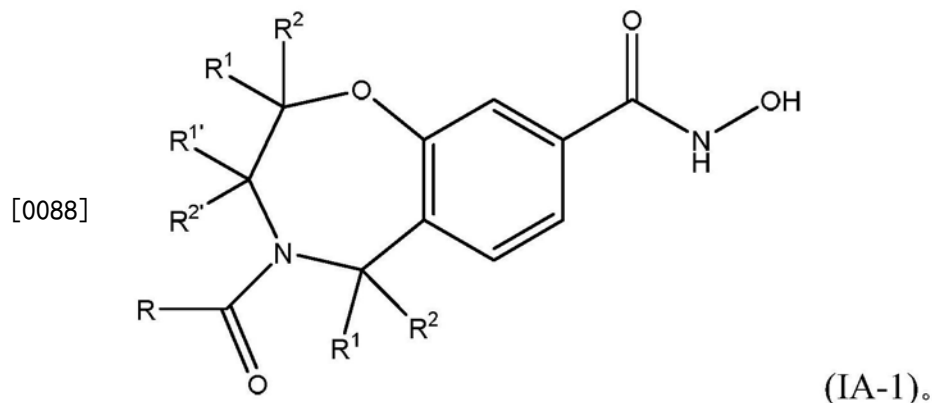
[0083] 在式IA化合物的一个实施方案中, X^4 是 CR^1R^2 。

[0084] 在式IA化合物的另一个实施方案中, X^1 是 NR^3 、O或C=O,

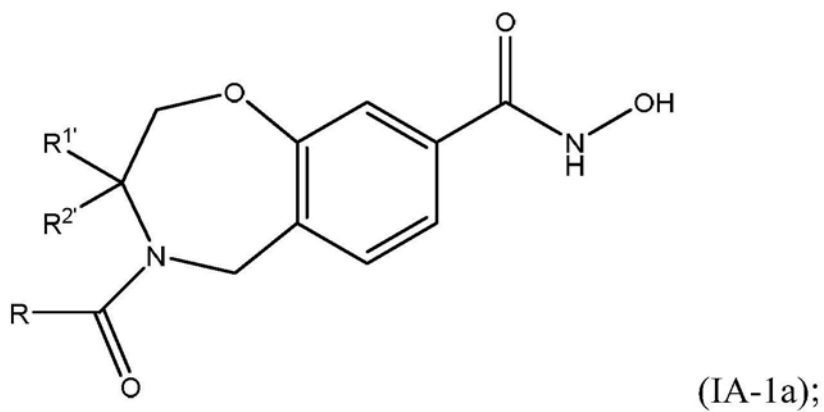
[0085] 在式IA化合物的另一个实施方案中, X^1 是O。

[0086] 在式IA化合物的另一个实施方案中, X^1 是O且 X^4 是 CR^1R^2 。

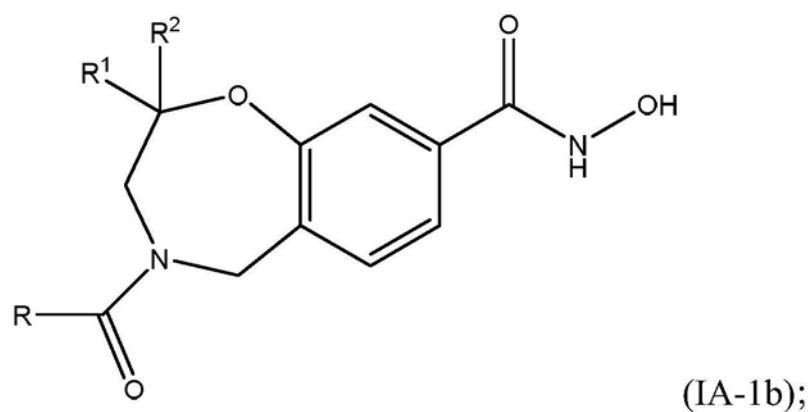
[0087] 在本公开的一些实施方案中,式IA化合物可具有式IA-1:

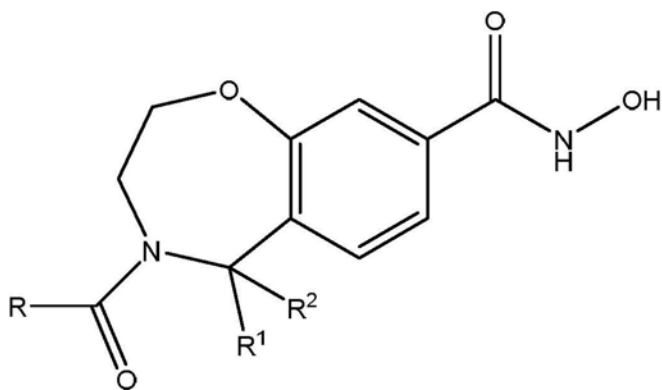


[0089] 例如,在式IA-1的一些实施方案中,该化合物可具有式IA-1a、式IA-1b、式IA-1c、式IA-1d、式IA-1e或式IA-1f:

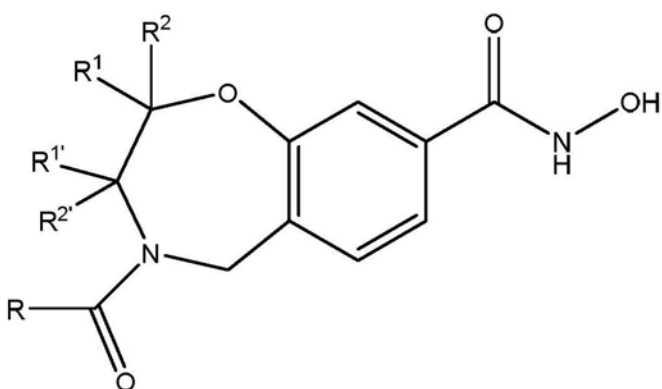


[0090]



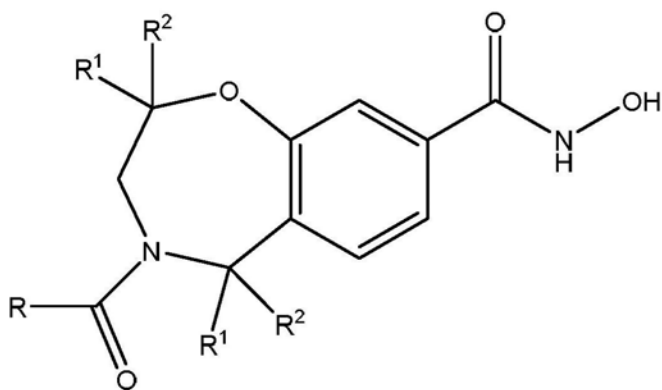


(IA-1c);

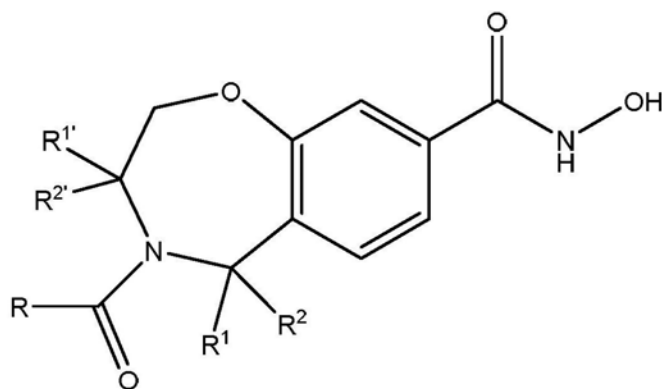


(IA-1d);

[0091]



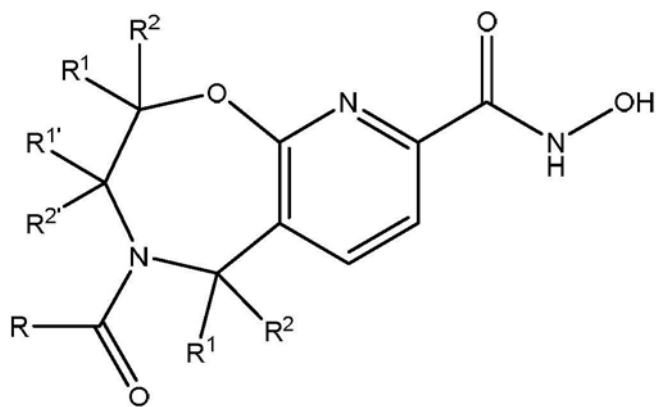
(IA-1e);



(IA-1f)。

[0092] 在式IA化合物的其它实施方案中,该化合物具有式IA-2:

[0093]

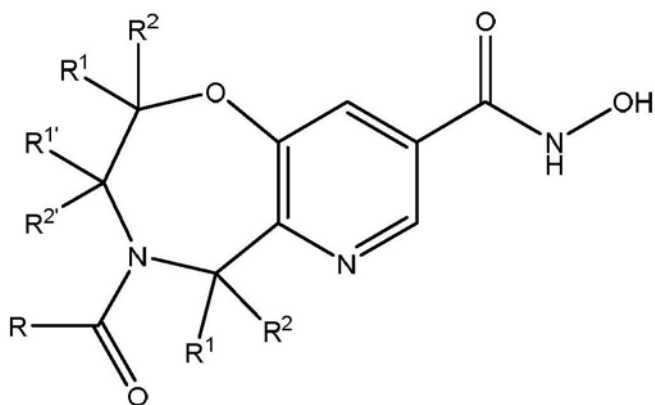


(IA-2)。

[0094]

在式IA化合物的又其它另一个实施方案中,该化合物具有式 IA-3:

[0095]

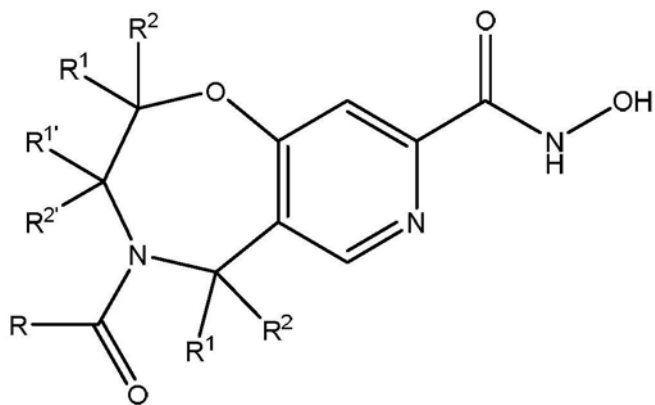


(IA-3)。

[0096]

在式IA化合物的又其它实施方案中,该化合物具有式IA-4:

[0097]

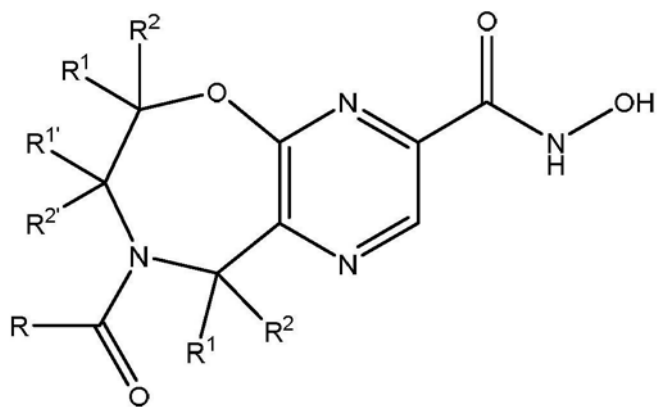


(IA-4)。

[0098]

在式IA化合物的又其它另一个实施方案中,该化合物具有式 IA-5:

[0099]

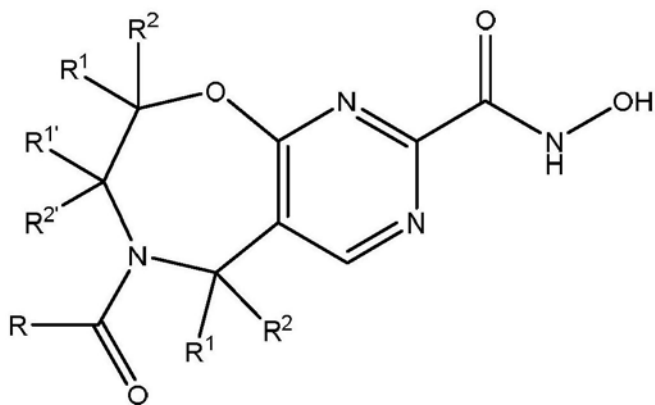


(IA-5)。

[0100]

在式IA化合物的又其它另一个实施方案中,该化合物具有式 IA-6:

[0101]

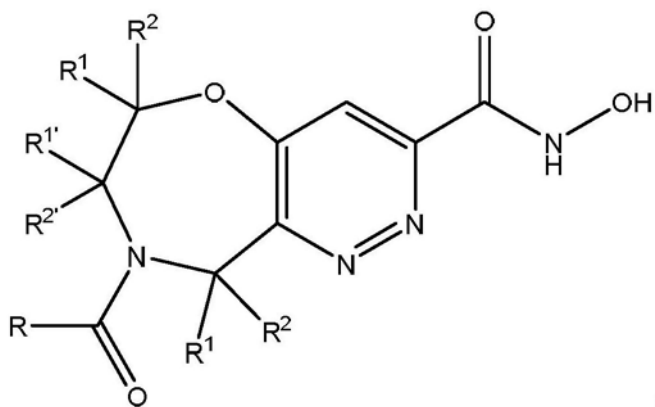


(IA-6)。

[0102]

在式IA化合物的又其它另一个实施方案中,该化合物具有式 IA-7:

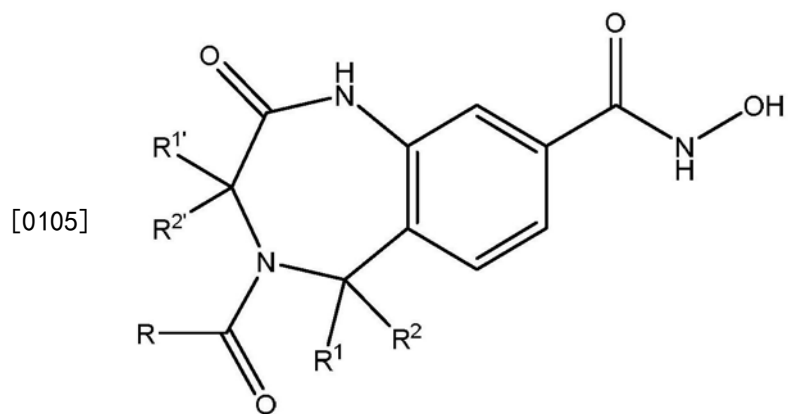
[0103]



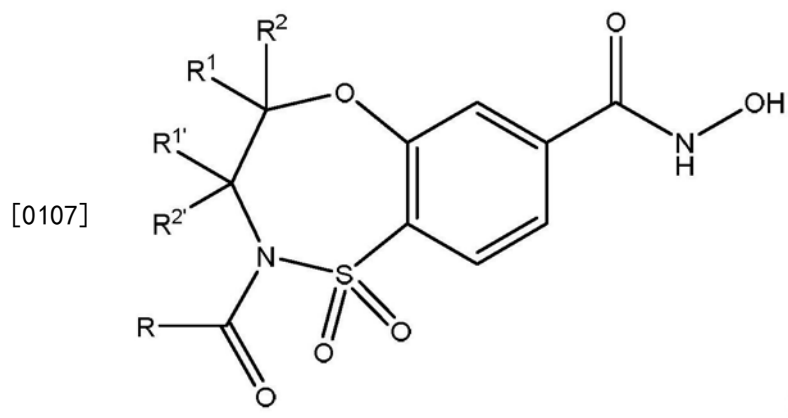
(IA-7)。

[0104]

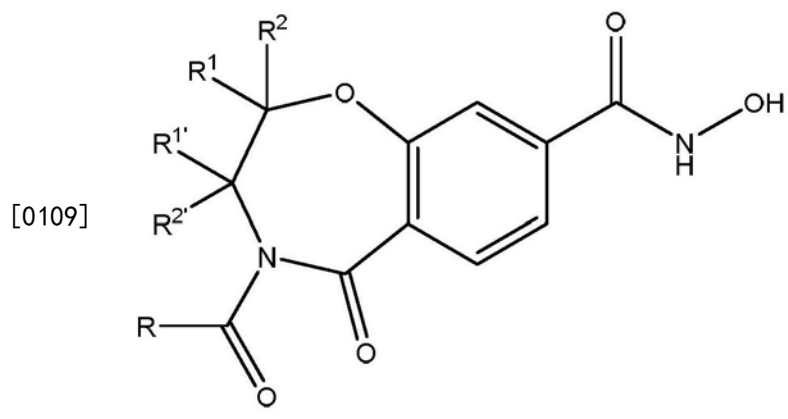
在式IA化合物的其它实施方案中,该化合物具有式IA-8:



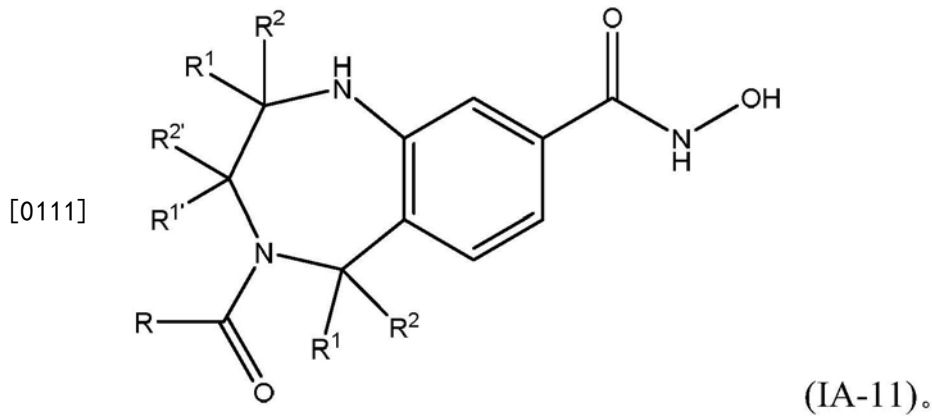
[0106] 在式IA化合物的另一个实施方案中,该化合物还具有式IA-9:



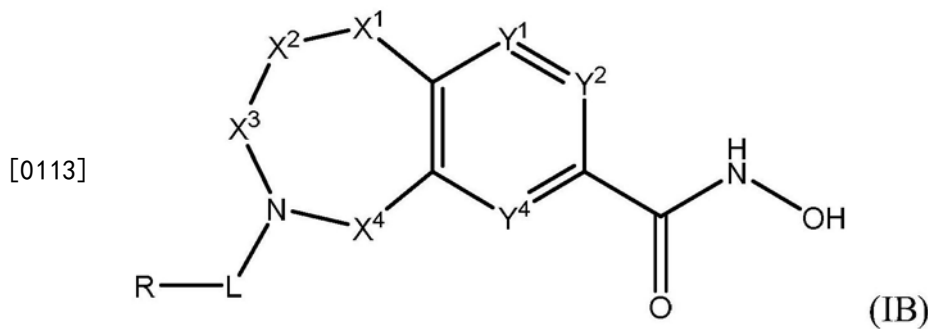
[0108] 在式IA化合物的另一个实施方案中,该化合物具有式IA-10:



[0110] 在式IA化合物的另一个实施方案中,该化合物具有式IA-11:



[0112] 在本公开的一个实施方案中还公开了式IB化合物：



[0114] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂化物、水合物、对映异构体和异构体，其中R、L、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y^1 、 Y^2 和 Y^4 如上式I中所定义。

[0115] 在式IB化合物的一个实施方案中， X^4 是 CR^1R^2 。

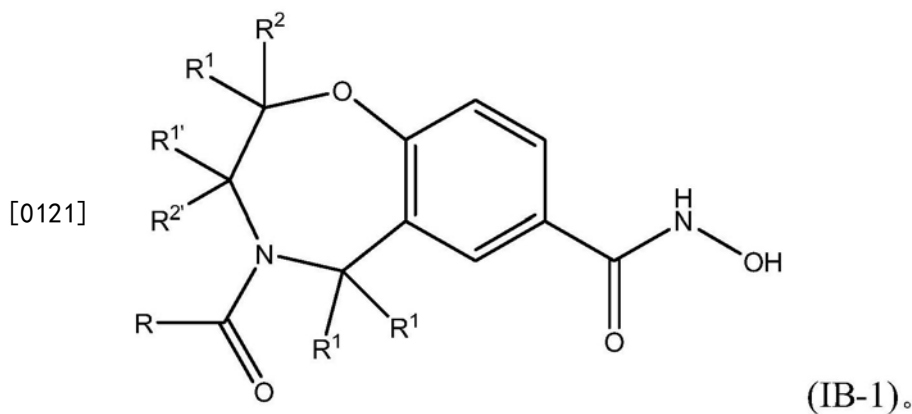
[0116] 在式IB化合物的另一个实施方案中， X^1 是 NR^3 、O或 $C=O$ 。

[0117] 在式IB化合物的另一个实施方案中， X^1 是O。

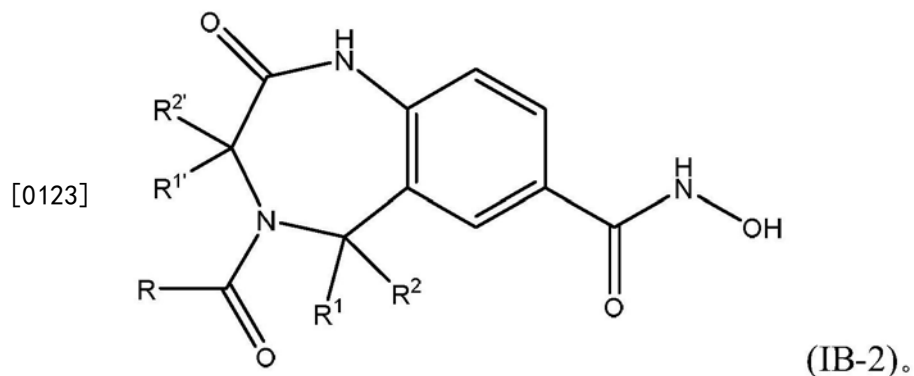
[0118] 在式IB化合物的另一个实施方案中， X^1 是O且 X^4 是 CR^1R^2 。

[0119] 在式IB化合物的另一个实施方案中， X^1 是N、 X^2 是 $C=O$ 且 X^4 是 CR^1R^2 。

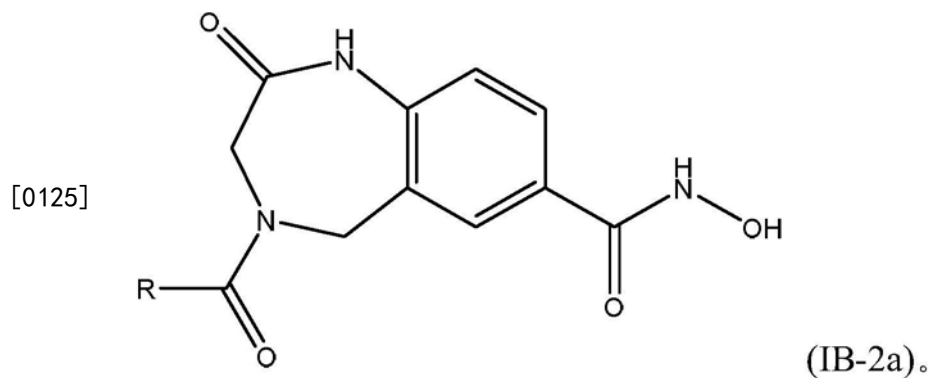
[0120] 在本公开的一些实施方案中，式IB化合物可具有式IB-1：



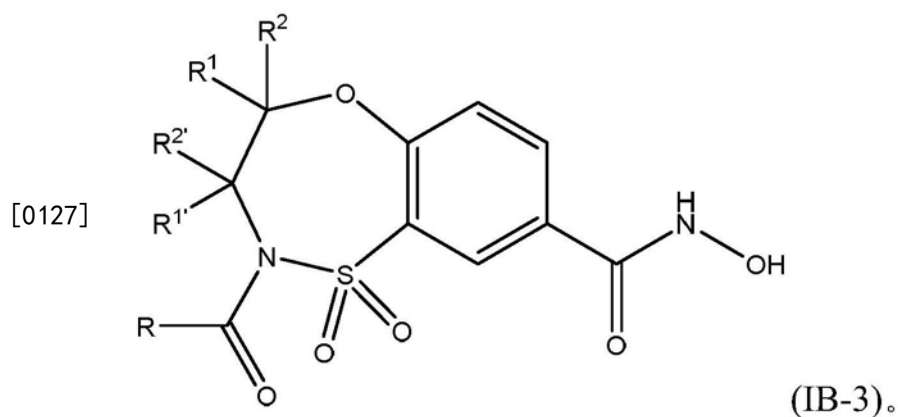
[0122] 在式IB化合物的又其它实施方案中，该化合物具有式 (IB-2)：



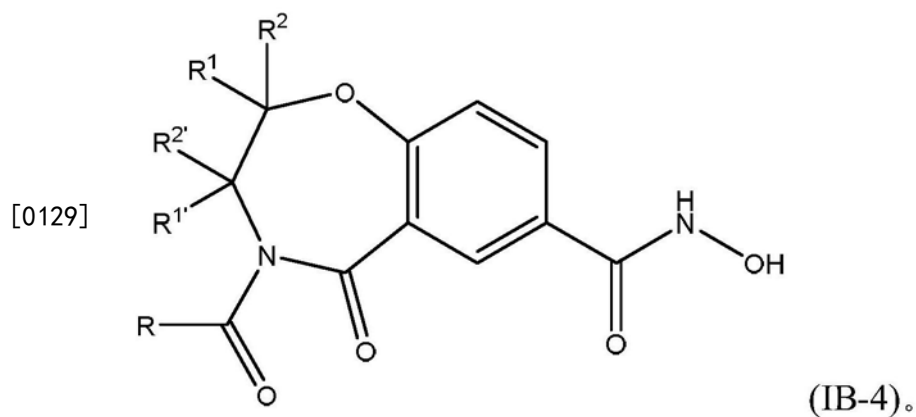
[0124] 例如, 在一些实施方案中, 本公开的化合物可具有式IB-2a:



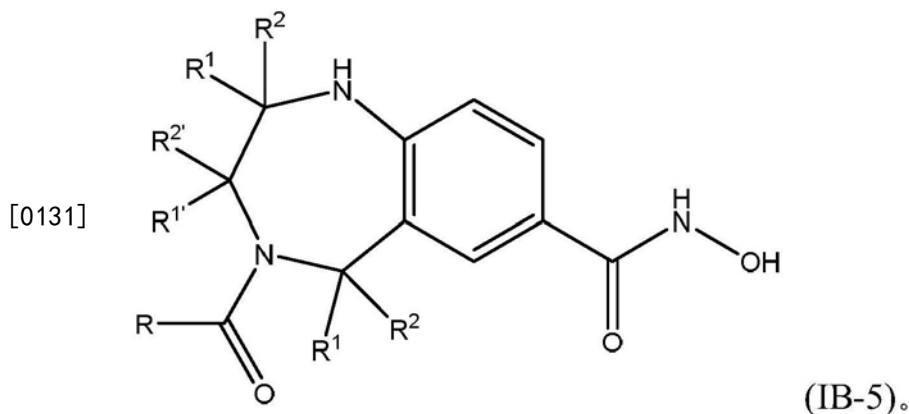
[0126] 在式IB化合物的其它实施方案中, 该化合物还可具有式IB-3:



[0128] 在式IB化合物的其它实施方案中, 该化合物具有式 (IB-4):



[0130] 在式IB化合物的另一个实施方案中, 该化合物还具有式IB-5:



[0132] 在式(I)的一些实施方案中, X^1 是O。在另一个实施方案中, X^1 是O且 X^2 是 CR^1R^2 。在又一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 且 X^3 是 CR^1R^2 。在另一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 且 X^4 是 CR^1R^2 。在又一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 且 Y^1 是 CR^1 。在另一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 且 Y^3 是 CR^1 。在又一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 且 Y^4 是 CR^1 。在另一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是 CR^1 且 Y^2 是C。在又一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是C且L是-C(O)-。在另一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是C、L是-C(O)-且 R^1 是H或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是C、L是-C(O)-且 R^1 和 R^2 当在不相邻的原子上时合并以形成桥接环烷基或杂环烷基。

[0133] 在另一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是C且L是-C(O)(CR^1R^2)_m-。在又一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是C、L是-C(O)(CR^1R^2)_m-且 R^1 是H或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是C、L是-C(O)(CR^1R^2)_m-且 R^1 和 R^2 当在不相邻原子上时合并以形成桥接环烷基或杂环烷基。

[0134] 在另一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是C且L是-C(O)(CR^1R^2)_mO-。在又一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是C、L是-C(O)(CR^1R^2)_mO-且 R^1 是H或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是C、L是-C(O)(CR^1R^2)_mO-且 R^1 和 R^2 当在不相邻原子上时合并以形成桥接环烷基或杂环烷基。

[0135] 在另一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 且 Y^3 是C。在又一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是C且 Y^4 是 CR^1 。在另一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是C、 Y^4 是 CR^1 且 Y^2 是 CR^1 。在又一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是C、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是 CR^1 且L是-C(O)-。在另一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是C、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是 CR^1 、L是-C(O)-且 R^1 是H或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是C、L是-C(O)-且 R^1 和 R^2 当在不相邻原子上时合并以形成桥接环烷基或杂环烷基。

[0136] 在又一个实施方案中, X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是C、 Y^4

是 CR^1 、 Y^2 是 CR^1 且 L 是 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$ 。在另一个实施方案中, X^1 是 O 、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 C 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是 CR^1 、 L 是 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$ 且 R^1 是 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一个实施方案中, X^1 是 O 、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 C 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是 CR^1 、 L 是 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$ 且 R^1 和 R^2 当在不相邻原子上时合并以形成桥接环烷基或杂环烷基。

[0137] 在又一个实施方案中, X^1 是 O 、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 C 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是 CR^1 且 L 是 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$ 。在另一个实施方案中, X^1 是 O 、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 C 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是 CR^1 、 L 是 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$ 且 R^1 是 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一个实施方案中, X^1 是 O 、 X^2 是 CR^1R^2 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 C 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是 CR^1 、 L 是 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$ 且 R^1 和 R^2 当在不相邻原子上时合并以形成桥接环烷基或杂环烷基。

[0138] 在式(I)的一些实施方案中, X^1 是 NR^3 。在另一个实施方案中, X^1 是 NR^3 且 X^2 是 $C=O$ 。在又一个实施方案中, X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 且 X^3 是 CR^1R^2 。在另一个实施方案中, X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 且 X^4 是 CR^1R^2 。在又一个实施方案中, X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 且 Y^1 是 CR^1 。在另一个实施方案中, X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 且 Y^3 是 CR^1 。在又一个实施方案中, X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 且 Y^4 是 CR^1 。在另一个实施方案中, X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是 CR^1 且 Y^2 是 C 。在又一个实施方案中, X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是 C 且 L 是 $-C(O)-$ 。在另一个实施方案中, X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是 C 、 L 是 $-C(O)-$ 且 R^1 是 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一个实施方案中, X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是 C 、 L 是 $-C(O)-$ 且 R^1 和 R^2 当在不相邻原子上时合并以形成桥接环烷基或杂环烷基。

[0139] 在另一个实施方案中, X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是 C 且 L 是 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$ 。在另一个实施方案中, X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是 C 、 L 是 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$ 且 R^1 是 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一个实施方案中, X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是 C 、 L 是 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$ 且 R^1 和 R^2 当在不相邻原子上时合并以形成桥接环烷基或杂环烷基。

[0140] 在又一个实施方案中, X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是 C 且 L 是 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$ 。在另一个实施方案中, X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是 C 、 L 是 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$ 且 R^1 是 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一个实施方案中, X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是 C 、 L 是 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$ 且 R^1 和 R^2 当在不相邻原子上时合并以形成桥接环烷基或杂环烷基。

[0141] 在另一个实施方案中, X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 且 Y^3 是 C 。在又一个实施方案中, X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 C 且 Y^4 是 CR^1 。在另一个实施方案中, X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 C 、 Y^4 是 CR^1 且 Y^2 是 CR^1 。在又一个实施方案中, X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 C 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是 CR^1 且 L 是 $-C(O)-$ 。在另一个实施方案中, X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是 CR^1 、 Y^3 是 C 、 Y^4 是 CR^1 、 Y^2 是 CR^1 、 L 是 $-C(O)-$ 且 R^1 是 H 或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一个实施

CR^1R^2 、 Y^1 是N、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是N、 Y^2 是C、L是 $-C(O)-$ 且 R^1 是H或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一个实施方案中， X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是N、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是N、 Y^2 是C、L是 $-C(O)-$ 且 R^1 和 R^2 当在不相邻原子上时合并以形成桥接环烷基或杂环烷基。

[0175] 在另一个实施方案中， X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是N、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是N、 Y^2 是C且L是 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$ 。在另一个实施方案中， X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是N、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是N、 Y^2 是C、L是 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$ 且 R^1 是H或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一个实施方案中， X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是N、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是N、 Y^2 是C、L是 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$ 且 R^1 和 R^2 当在不相邻原子上时合并以形成桥接环烷基或杂环烷基。

[0176] 在另一个实施方案中， X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是N、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是N、 Y^2 是C且L是 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$ 。在另一个实施方案中， X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是N、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是N、 Y^2 是C、L是 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$ 且 R^1 是H或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一个实施方案中， X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是N、 Y^3 是 CR^1 、 Y^4 是N、 Y^2 是C、L是 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$ 且 R^1 和 R^2 当在不相邻原子上时合并以形成桥接环烷基或杂环烷基。

[0177] 在另一个实施方案中， X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是N、 Y^3 是C且 Y^4 是N。在又一个实施方案中， X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是N、 Y^3 是C、 Y^4 是N且 Y^2 是 CR^1 。在又一个实施方案中， X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是N、 Y^3 是C、 Y^4 是N、 Y^2 是 CR^1 且L是 $-C(O)-$ 。在另一个实施方案中， X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是N、 Y^3 是C、 Y^4 是N、 Y^2 是 CR^1 、L是 $-C(O)-$ 且 R^1 是H或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一个实施方案中， X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是N、 Y^3 是C、 Y^4 是N、 Y^2 是 CR^1 、L是 $-C(O)-$ 且 R^1 和 R^2 当在不相邻原子上时合并以形成桥接环烷基或杂环烷基。

[0178] 在另一个实施方案中， X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是N、 Y^3 是C、 Y^4 是N、 Y^2 是 CR^1 且L是 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$ 。在另一个实施方案中， X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是N、 Y^3 是C、 Y^4 是N、 Y^2 是 CR^1 、L是 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$ 且 R^1 是H或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一个实施方案中， X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是N、 Y^3 是C、 Y^4 是N、 Y^2 是 CR^1 、L是 $-C(O)(CR^1R^2)_m-$ 且 R^1 和 R^2 当在不相邻原子上时合并以形成桥接环烷基或杂环烷基。

[0179] 在另一个实施方案中， X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是N、 Y^3 是C、 Y^4 是N、 Y^2 是 CR^1 且L是 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$ 。在另一个实施方案中， X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是N、 Y^3 是C、 Y^4 是N、 Y^2 是 CR^1 、L是 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$ 且 R^1 是H或 $-C_1-C_6$ 烷基。在另一个实施方案中， X^1 是 NR^3 、 X^2 是 $C=O$ 、 X^3 是 CR^1R^2 、 X^4 是 CR^1R^2 、 Y^1 是N、 Y^3 是C、 Y^4 是N、 Y^2 是 CR^1 、L是 $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$ 且 R^1 和 R^2 当在不相邻原子上时合并以形成桥接环烷基或杂环烷基。

[0180] 在式(I)的一些实施方案中， X^2 是 CR^1R^2 ； R^1 是-H或 $-C_1-C_6$ 烷基；且 R^2 是-H、 $-R^3$ 、芳基或被选自氧代、 $-OR^3$ 且 $-NR^3R^4$ 的一个或多个取代基任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。

[0181] 在式(I)的一些实施方案中， X^3 是 CR^1R^2 ； R^1 是-H或 $-C_1-C_6$ 烷基；且 R^2 是-H、杂环基或被选自卤素、芳基且 $-OR^3$ 的一个或多个取代基任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。

[0182] 在式(I)的一些实施方案中， R^1 和 R^2 与它们两者都连接的原子合并以形成螺环。在另一个实施方案中， R^1 和 R^2 与它们两者都连接的原子合并以形成螺杂环。在另一个实施方案中， R^1 和 R^2 与它们两者都连接的原子合并以形成螺环烯基。

[0183] 在式(I)的一些实施方案中， R^1 和 R^2 当在相邻原子上时合并以形成杂环。在另一个实施方案中， R^1 和 R^2 当在相邻原子上时合并以形成环烷基。在又一个实施方案中， R^1 和 R^2 当

在相邻原子上时合并以形成环烯基。在另一个实施方案中， R^1 和 R^2 当在相邻原子上时合并以形成芳基。在又一个实施方案中， R^1 和 R^2 当在相邻原子上时合并以形成含有1至5个选自由N、S、P和O组成的组的杂原子的杂芳基。

[0184] 在式(I)的一些实施方案中， R^1 和 R^2 当在不相邻的原子上时合并以形成桥接环烷基。在另一个实施方案中， R^1 和 R^2 当在不相邻的原子上时合并以形成桥接环烯基。在又一个实施方案中， R^1 和 R^2 当在不相邻的原子上时合并以形成杂环烷基。

[0185] 在式(I)的一些实施方案中， $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 与它们两者都连接的碳原子合并以形成螺环。在另一个实施方案中， $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 与它们两者都连接的碳原子合并以形成螺杂环。在又一个实施方案中， $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 与它们两者都连接的碳原子合并以形成螺环烯基。

[0186] 在式(I)的一些实施方案中， $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 与在相邻原子上的 R^1 或 R^2 合并以形成杂环。在另一个实施方案中， $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 与在相邻原子上的 R^1 或 R^2 合并以形成环烷基。在又一个实施方案中， $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 与在相邻原子上的 R^1 或 R^2 合并以形成芳基。在另一个实施方案中， $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 与在相邻原子上的 R^1 或 R^2 合并以形成含1-5个选自由N、S、P或O组成的组的杂原子的杂芳基。在另一个实施方案中， $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 与在相邻原子上的 R^1 或 R^2 合并以形成环烯基。

[0187] 在式(I)的一些实施方案中， $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 与在不相邻原子上的 R^1 或 R^2 合并以形成桥接环烷基。在另一个实施方案中， $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 与在不相邻原子上的 R^1 或 R^2 合并以形成桥接杂环烷基。

[0188] 在式(I)的一些实施方案中， n 是1至6。在另一个实施方案中， n 是0至5。在又一个实施方案中， n 是0至4。在又一个实施方案中， n 是1至4。在另一个实施方案中， n 是0至3。在又一个实施方案中， n 是0至2。在又一个实施方案中， n 是0或1。在另一个实施方案中， n 是1或2。

[0189] 在式(I)的一些实施方案中， m 是1至6。在另一个实施方案中， m 是1至5。在又一个实施方案中， m 是1至4。在又一个实施方案中， m 是1至3。在另一个实施方案中， m 是1或2。在又一个实施方案中， m 是2或3。在又一个实施方案中， m 是2至4。

[0190] 在式(I)的一些实施方案中， X^4 、 X^2 和 X^1 不都同时是 CR^1R^2 。

[0191] 在式(I)的一些实施方案中， X^1 是O、 X^2 是 CR^1R^2 且 X^4 是 CR^1R^2 。在另一个实施方案中， X^2 是C=O、 X^4 是C=O且 X^1 是 CR^1R^2 。在又一个实施方案中， X^1 是 NR^3 、 X^2 是C=O且 X^4 是 CR^1R^2 。

[0192] 在一个说明性实施方案中，式I化合物是：

[0193] 4-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

[0194] N-羟基-4-(2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

[0195] 4-(2,6-二甲基苯甲酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺

[0196] N-羟基-4-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

[0197] 4-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

- [0198] N-羟基-4-(3-(丙基氨基)苯并[b]噻吩-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0199] 4-(3-(二甲基氨基)苯并[b]噻吩-2-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0200] 7-(8-(羟基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -4-羰基)-5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸叔丁酯;
- [0201] 7-(8-(羟基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -4-羰基)-5-硫杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸叔丁酯5,5-二氧化物;
- [0202] (S)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0203] (R)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0204] (R)-N-羟基-4-(四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0205] (S)-N-羟基-4-(四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0206] 4-苯甲酰基-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0207] N-羟基-4-新戊酰-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0208] 4-乙酰基-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0209] 4-甲酰基-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0210] 3-(8-(羟基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -4-羰基)-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯;
- [0211] N-羟基-4-(8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0212] 8-(8-(羟基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -4-羰基)-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯;
- [0213] N-羟基-4-(2-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0214] 6-(8-(羟基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -4-羰基)-2-氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸叔丁酯;
- [0215] N-羟基-4-(2-氮杂螺[4.4]壬烷-6-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0216] N-羟基-4-(3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0217] 2-(8-(羟基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -4-羰基)-2H-螺[苯

并呋喃-3,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯;

[0218] N-羟基-4-(2H-螺[苯并呋喃-3,4'-吡啶]-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺;

[0219] 3-(8-(羟基氨基甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-4-羰基)-2,3-二氢螺[茛-1,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯;

[0220] 4-(2,3-二氢螺[茛-1,4'-吡啶]-3-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺;

[0221] 9-(8-(羟基氨基甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-4-羰基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯;

[0222] 2-(8-(羟基氨基甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-4-羰基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯;

[0223] N-羟基-4-(3-氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺;

[0224] N-羟基-4-(5-氮杂螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺;

[0225] N-羟基-4-(5-氮杂螺[2.4]庚烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺;

[0226] N-羟基-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺;

[0227] 1-(8-(羟基氨基甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-4-羰基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸叔丁酯;

[0228] (R)-N-羟基-2-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺;

[0229] (R)-4-乙酰基-N-羟基-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺;

[0230] (R)-4-乙酰基-N-羟基-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺;

[0231] (S)-4-乙酰基-N-羟基-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺;

[0232] (S)-N-羟基-2-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺;

[0233] (S)-4-乙酰基-N-羟基-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺;

[0234] N-羟基-3,3-二甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺;

- [0235] 4-乙酰基-N-羟基-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0236] (R)-4-乙酰基-N-羟基-3-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0237] (R)-N-羟基-3-异丙基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0238] (S)-4-乙酰基-N-羟基-3-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0239] (S)-N-羟基-3-异丙基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0240] (R)-4-甲酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0241] (R)-N-羟基-3-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0242] (R)-4-乙酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0243] (S)-N-羟基-3-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0244] (S)-4-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0245] (S)-N-羟基-4-(1-甲氧基环戊烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0246] (3S)-4-(1,1-二氧化四氢噻吩-3-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0247] (S)-N-羟基-4-(1-甲氧基环丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0248] (S)-N-羟基-3-甲基-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0249] (S)-N-羟基-3-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0250] (S)-4-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0251] (S)-N-羟基-4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0252] (S)-N-羟基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧

氮杂^葑-8-甲酰胺;

[0253] (S) -N-羟基-4-(2-甲氧基-2-甲基丙酰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并 [f][1,4]

氧氮杂^葑-8-甲酰胺;

[0254] (S) -N-羟基-3-甲基-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并 [f][1,4]氧氮杂^葑-8-甲酰胺;

[0255] (S) -N-羟基-4-(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并 [f][1,4]氧氮杂^葑-8-甲酰胺;

[0256] (S) -N-羟基-4-(1-甲氧基环己烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并 [f][1,4]氧氮杂^葑-8-甲酰胺;

[0257] (3S) -4-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并 [f][1,4]氧氮杂^葑-8-甲酰胺;

[0258] (3S) -4-(2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并 [f][1,4]氧氮杂^葑-8-甲酰胺;

[0259] (S) -4-甲酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并 [f][1,4]氧氮杂^葑-8-甲酰胺;

[0260] (S) -4-乙酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并 [f][1,4]氧氮杂^葑-8-甲酰胺;

[0261] (S) -4-(1-乙酰基哌啶-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并 [f][1,4]氧氮杂^葑-8-甲酰胺;

[0262] (3S) -4-(1-乙酰基吡咯烷-3-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并 [f][1,4]氧氮杂^葑-8-甲酰胺;

[0263] (R) -N-羟基-5-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并 [f][1,4]氧氮杂^葑-7-甲酰胺;

[0264] (S) -N-羟基-5-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并 [f][1,4]氧氮杂^葑-7-甲酰胺;

[0265] (R) -N-羟基-5-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并 [f][1,4]氧氮杂^葑-7-甲酰胺;

[0266] (S) -N-羟基-5-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并 [f][1,4]氧氮杂^葑-7-甲酰胺;

[0267] 4-(环己烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂^葑-8-甲酰胺;

[0268] 4-(环己烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂^葑-8-甲酰胺;

[0269] N-羟基-4-(2-(4-甲氧基苯基)乙酰基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂^葑-7-甲酰胺;

- [0270] N-羟基-4-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂 草 -7-甲酰胺;
- [0271] 4-(环己烷羰基)-N-羟基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂 草 -7-甲酰胺;
- [0272] 4-(环己烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0273] N-羟基-4-(4-甲氧基苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0274] N-羟基-4-(4-甲氧基苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -7-甲酰胺;
- [0275] N-羟基-4-(2-(4-甲氧基苯基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0276] N-羟基-4-(2-(4-甲氧基苯基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -7-甲酰胺;
- [0277] N-羟基-4-(4-(三氟甲基)苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0278] 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0279] N-羟基-4-(1H-吡啶-5-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0280] N-羟基-4-(1-苯基环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0281] N-羟基-4-(2-(4-甲氧基苯氧基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0282] N-羟基-4-(3-甲氧基苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0283] 4-(4-(二氟甲氧基)苯甲酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0284] N-羟基-4-(4-苯氧基苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0285] 4-(2,3-二氢苯并呋喃-5-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0286] 4-(2,4-二甲氧基苯甲酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0287] N-羟基-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0288] N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲

酰胺；

[0289] 4-(苯并呋喃-5-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺；

[0290] N-羟基-4-(4-吗啉代苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺；

[0291] 4-(环丙烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺；

[0292] 4-(环丁烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺；

[0293] N-羟基-4-(1-甲基环己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺；

[0294] N-羟基-4-(2-苯基丁酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺；

[0295] 4-(2-环己基-2-苯基乙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺；

[0296] 4-(双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-7-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺；

[0297] N-羟基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺；

[0298] (S)-N-羟基-4-(2-苯基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺；

[0299] (R)-N-羟基-4-(2-苯基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺；

[0300] N-羟基-4-(3-苯基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺；

[0301] N-羟基-4-(2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺；

[0302] 4-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺；

[0303] N-羟基-4-(2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺；

[0304] N-羟基-4-(2-(2-苯氧基苯基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺；

[0305] 4-(2-(3-氯苯氧基)乙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺；

[0306] N-羟基-4-(4,4,4-三氟丁酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺；

[0307] 4-(环戊烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺；

[0308] N-羟基-4-异丁酰基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺；

- [0309] N-羟基-4-(2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0310] N-羟基-4-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0311] 4-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0312] N-羟基-4-(2-吗啉代乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0313] N-羟基-4-(2-甲氧基-2-苯基乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0314] 4-(2-(4-氟苯基)丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0315] 4-(2,3-二氢-1H-茛-2-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0316] N-羟基-4-(3-苯基丁酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0317] N-羟基-4-(2-苯氧基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0318] 4-(1-乙酰基哌啶-3-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0319] N-羟基-4-(2-苯氧基丁酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0320] N-羟基-4-(2-苯基环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0321] N-羟基-4-(2-(2-氧代-3-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0322] N-羟基-4-(2-异丁氧基乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0323] 4-(4,4-二氟环己烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0324] N-羟基-4-(N-甲基-N-(甲基磺酰基)甘氨酸)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0325] (S)-4-(2,2-二甲基环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0326] 4-(3,3-二氟环丁烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0327] 4-(2-环丙基乙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0328] N-羟基-4-(3-羟基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0329] N-羟基-4-(1-羟基环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲

酰胺；

[0330] N-羟基-4-(2-羟基-2-甲基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

[0331] 4-(2-环戊基-2-羟基-2-苯基乙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

[0332] N-羟基-4-(2-(3-甲氧基苯基)-2-甲基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

[0333] 4-(2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

[0334] 4-(2-环己基-2-甲基丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

[0335] 4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

[0336] 4-(2-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-甲基丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

[0337] N-羟基-4-(2-甲基-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

[0338] N-羟基-4-(2-甲基-2-(萘-2-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

[0339] N-羟基-4-(2-(2-甲氧基苯基)-2-甲基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

[0340] N-羟基-4-(2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

[0341] 4-(2-(4-氟苯基)-2-甲基丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

[0342] 4-(2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2-甲基丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

[0343] N-羟基-4-(2-甲基-2-(噻吩-2-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

[0344] N-羟基-4-(3-(4-甲氧基苯基)-2-苯基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

[0345] N-羟基-4-(2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)-2-苯基乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

[0346] N-羟基-4-(2-苯基-2-(1H-四唑-1-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺；

- [0347] N-羟基-4-(2-苯基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;
- [0348] N-羟基-4-(2-羟基-3-甲基-2-苯基丁酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;
- [0349] N-羟基-4-(2-(4-羟基哌啶-1-基)-2-苯基乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;
- [0350] N-羟基-4-(2-苯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;
- [0351] 4-(2-(叔丁氧基)-2-苯基乙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;
- [0352] N-羟基-4-(2-苯基-2-(1H-吡唑-1-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;
- [0353] N-羟基-4-(2-甲氧基-2-苯基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;
- [0354] N-羟基-4-(2-苯氧基-2-苯基乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;
- [0355] N-羟基-4-(2-(2-氧代哌啶-1-基)-2-苯基乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;
- [0356] N-羟基-4-(2-甲基-2-苯基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;
- [0357] N-羟基-4-(2-(4-异丁氧基苯基)-2-甲基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;
- [0358] 4-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;
- [0359] N-羟基-4-(4-甲氧基环己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;
- [0360] N-羟基-4-(1-(吡啶-2-基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;
- [0361] N-羟基-4-(4-苯基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;
- [0362] N-羟基-4-(2-(吡啶-3-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;
- [0363] N-羟基-4-(4-甲氧基-2-(吡啶-2-基)丁酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;
- [0364] 4-(3,3-二氟环戊烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-

甲酰胺；

[0365] N-羟基-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0366] N-羟基-4-(1-(甲氧基甲基)环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0367] 4-(1-((1H-咪唑-1-基)甲基)环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0368] N-羟基-4-(1-(甲氧基甲基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0369] N-羟基-4-(2-甲基-3-苯基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0370] 4-(1-乙酰基吡咯烷-3-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0371] N-羟基-4-(1-甲基环戊烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0372] N-羟基-4-(1-(2-(三氟甲基)苯基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0373] N-羟基-4-(1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0374] N-羟基-4-(四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0375] N-羟基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0376] N-羟基-4-(1-苯基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0377] 4-(1-苄基环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0378] N-羟基-4-(1-甲氧基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0379] N-羟基-4-(1-(苯基磺酰基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0380] 4-(1-(4-氟苯基)环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0381] 4-(1-(4-氯苯基)环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0382] N-羟基-4-(1-(4-甲氧基苯基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

[0383] 4-(1-(3-氯苯基)环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

[0384] 4-(1-(2-氯苯基)环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

[0385] N-羟基-4-(1-(3-甲氧基苯基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

[0386] N-羟基-4-(1-(吡啶-4-基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

[0387] N-羟基-4-(1-(吡嗪-2-基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

[0388] N-羟基-4-(1-苯氧基环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

[0389] 4-(1-((1H-吡唑-1-基)甲基)环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

[0390] N-羟基-4-(1-(噻吩-2-基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

[0391] N-羟基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

[0392] N-羟基-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

[0393] N-羟基-8-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-6,7,8,9-四氢吡嗪并[2,3-f][1,4]氧氮杂**草**-3-甲酰胺;

[0394] 8-(环己烷羰基)-N-羟基-6,7,8,9-四氢吡嗪并[2,3-f][1,4]氧氮杂**草**-3-甲酰胺;

[0395] (R)-N-羟基-2-异丙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

[0396] (R)-N-羟基-2-异丙基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

[0397] (R)-4-甲酰基-N-羟基-2-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

[0398] (R)-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺;

[0399] (R)-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f]

[1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0400] (R)-4-甲酰基-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0401] (S)-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0402] (S)-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0403] (S)-4-甲酰基-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0404] (R)-N-羟基-2-苯基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0405] (R)-N-羟基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0406] (R)-4-甲酰基-N-羟基-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0407] (S)-N-羟基-2-苯基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0408] (S)-N-羟基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0409] (S)-4-甲酰基-N-羟基-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0410] (R)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0411] (R)-N-羟基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0412] N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-4,5-二氢-2H-螺[苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-3,1'-环丙烷]-8-甲酰胺;

[0413] (S)-3-乙基-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0414] (S)-N-羟基-3-异丙基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0415] (S)-N-羟基-3-异丙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0416] (S)-N-羟基-4-((1s,4R)-4-甲氧基环己烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

- [0417] (S)-N-羟基-4-((1r,4S)-4-甲氧基环己烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0418] (S)-4-(1-甲酰基哌啶-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0419] (S)-N-羟基-4-(3-(甲氧基甲基)氧杂环丁烷-3-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0420] (S)-N-羟基-3-甲基-4-((R)-四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0421] (S)-N-羟基-3-甲基-4-((S)-四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0422] (S)-N-羟基-3-甲基-4-((R)-四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0423] (S)-N-羟基-3-甲基-4-((S)-四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0424] (S)-N-羟基-3-甲基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0425] (S)-N-羟基-4-(4-(甲氧基甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0426] (S)-4-(3-乙基氧杂环丁烷-3-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0427] (S)-4-(3-(4-氟苯氧基)丙酰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0428] (S)-N-羟基-3-甲基-4-((1s,4R)-4-(三氟甲氧基)环己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0429] (S)-N-羟基-3-甲基-4-((1r,4S)-4-(三氟甲氧基)环己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0430] (S)-N-羟基-4-((1s,3R)-3-甲氧基环丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0431] (S)-N-羟基-4-((1r,3S)-3-甲氧基环丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0432] (S)-4-(3-(苄基氧基)环丁烷-1-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0433] (3S)-N-羟基-3-甲基-4-(2-(四氢呋喃-2-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;
- [0434] (S)-4-(环己烷羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-

甲酰胺；

[0435] (S)-N-羟基-4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0436] (S)-4-(4-氟苯甲酰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0437] (S)-N-羟基-3-甲基-4-丙酰基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0438] (S)-4-(环丙烷羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0439] (S)-4-(环丁烷羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0440] (S)-4-(环戊烷羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0441] (S)-N-羟基-4-异丁酰基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0442] (S)-N-羟基-4-(3-羟基-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0443] (S)-N-羟基-4-(3-羟基-2,2-二甲基丙酰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0444] (S)-N-羟基-4-(3-甲氧基-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0445] (S)-4-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0446] (3S)-N-羟基-3-甲基-4-(氧杂环庚烷-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0447] (S)-N-羟基-3-甲基-4-((S)-2-甲基四氢-2H-吡喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0448] (S)-N-羟基-3-甲基-4-((R)-2-甲基四氢-2H-吡喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0449] (3S)-N-羟基-4-(2-异丙基四氢呋喃-3-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0450] (3S)-4-(5,5-二甲基四氢呋喃-2-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0451] (3S)-N-羟基-3-甲基-4-(2-甲基四氢呋喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

- [0452] (3S)-4-((2R)-7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0453] (3S)-4-((2S)-7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0454] (S)-N-羟基-4-(1-(甲氧基甲基)环丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0455] (S)-N-羟基-3-甲基-4-(3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0456] (S)-N-羟基-4-(1-(甲氧基甲基)环丙烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0457] (S)-N-羟基-3-甲基-4-((1r,3S)-3-苯氧基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0458] (S)-N-羟基-3-甲基-4-((1s,3R)-3-苯氧基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0459] (S)-N-羟基-3-甲基-4-((2R,3S)-2-甲基四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0460] (S)-N-羟基-3-甲基-4-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0461] (S)-N-羟基-4-((2S,4S)-2-异丙基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0462] (S)-4-苯甲酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0463] (S)-4-(2-(4-氟苯基)-2-甲基丙酰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0464] (S)-4-(3-(4-氟苯基)-2,2-二甲基丙酰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0465] (S)-4-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0466] (S)-4-((R)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0467] (R)-N-羟基-3-(甲氧基甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0468] (S)-N-羟基-3-(甲氧基甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺;
- [0469] N-羟基-4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-

甲酰胺；

[0470] N-羟基-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0471] 4-(3-乙基氧杂环丁烷-3-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0472] N-羟基-4-(1-甲基-1H-吡咯-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0473] N-羟基-4-(1-甲基-1H-吡啶-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0474] 4-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0475] 4-(3,5-双(三氟甲基)苯甲酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0476] N-羟基-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0477] N-羟基-4-(2-苯乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0478] N8-羟基-N2,N2-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-2,8-二甲酰胺；

[0479] (R)-N-羟基-5-异丙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0480] (R)-N-羟基-5-异丙基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0481] (S)-N-羟基-5-异丙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0482] (S)-N-羟基-5-异丙基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0483] (R)-N-羟基-5-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0484] (R)-N-羟基-5-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0485] (S)-N-羟基-5-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0486] (S)-N-羟基-5-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺；

[0487] (S)-N-羟基-5-甲基-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f]

[1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0488] (S)-N-羟基-5-甲基-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0489] (S)-N-羟基-5-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0490] (S)-N-羟基-4-(3-(甲氧基甲基)氧杂环丁烷-3-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0491] (S)-N-羟基-5-甲基-4-((S)-四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0492] (S)-N-羟基-5-甲基-4-((R)-四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0493] (S)-N-羟基-5-甲基-4-((S)-四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0494] (S)-N-羟基-5-甲基-4-((R)-四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0495] (S)-N-羟基-4-((1s,4R)-4-甲氧基环己烷-1-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0496] (S)-N-羟基-4-((1r,4S)-4-甲氧基环己烷-1-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0497] (S)-N-羟基-5-甲基-4-((R)-3-甲基四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0498] (S)-N-羟基-5-甲基-4-((S)-3-甲基四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0499] (S)-N-羟基-5-甲基-4-((R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0500] (S)-N-羟基-5-甲基-4-((S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0501] (S)-N-羟基-4-(4-(甲氧基甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0502] (2R,5R)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢-2,5-亚甲基苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0503] (2S,5S)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢-2,5-亚甲基苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0504] (S)-N-羟基-3-甲基-4-(2-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺;

[0505] (S)-N-羟基-3-甲基-4-(2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萜 -8-甲酰胺;

[0506] (S)-4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萜 -8-甲酰胺;

[0507] (S)-N-羟基-3-甲基-4-((S)-四氢-2H-吡喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萜 -8-甲酰胺;

[0508] (S)-N-羟基-3-甲基-4-((R)-四氢-2H-吡喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萜 -8-甲酰胺;

[0509] (S)-N-羟基-3-甲基-4-((R)-3-甲基四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萜 -8-甲酰胺;

[0510] (S)-N-羟基-3-甲基-4-((S)-3-甲基四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萜 -8-甲酰胺;

[0511] N-羟基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂 萜 -7-甲酰胺;

[0512] (S)-3-苄基-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萜 -8-甲酰胺;或

[0513] N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萜 -8-甲酰胺。

[0514] 在一个说明性实施方案中,式I化合物是:

[0515] (R)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-((三氟甲氧基)甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萜 -8-甲酰胺;

[0516] (R)-N-羟基-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-((三氟甲氧基)甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萜 -8-甲酰胺;

[0517] (3S)-N-羟基-3,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萜 -8-甲酰胺;

[0518] (3S)-N-羟基-3,5-二甲基-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萜 -8-甲酰胺;

[0519] (S)-6-氟-N-羟基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萜 -8-甲酰胺;或

[0520] (S)-6-氟-N-羟基-3-甲基-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萜 -8-甲酰胺。

[0521] 在本公开的另一个实施方案中,式I化合物是对映异构体。在一些实施方案中,该化合物是(S)-对映异构体。在其它实施方案中,该化合物是(R)-对映异构体。在一些实施方案中,(R)-或(S)-对映异构构型可指定给每个分子。在其它实施方案中,(R)-或(S)-对映异构构型可不指定给分子,尽管对映异构纯化或分离分子。在又其它实施方案中,式I化合物可为(+)或(-)对映异构体。

[0522] 应理解本公开包括了所有异构形式,包括其混合物。如果该化合物含有双键,则取代基可呈E或Z构型或顺式或反式构型。如果该化合物含有二取代的环烷基,则环烷基取代基可具有顺式或反式构型。还意在包括所有互变异构形式。在一些实施方案中,顺式-或反式构型可指定给每个分子。在其它实施方案中,顺式或反式构型可不指定给分子,尽管化学纯化或分离非对映异构体。

[0523] 合成公开的化合物的方法

[0524] 本公开的化合物可通过包括标准化学过程的多种方法制备。适合的合成途径描绘于以下给出的方案中。

[0525] 式I化合物可通过如下通过以下合成方案和实施例部分示出的有机合成领域已知的方法制备。在下述方案中,应充分理解,如果有必要,则根据一般原则或化学过程,采用用于敏感性或反应性基团的保护基。根据标准有机合成方法操控保护基(T.W.Greene和P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第三版, Wiley, New York 1999)。这些基团在化合物合成的适宜阶段使用对本领域的技术人员显而易见的方法去除。选择过程以及反应条件和其执行顺序应与式I化合物的制备一致。

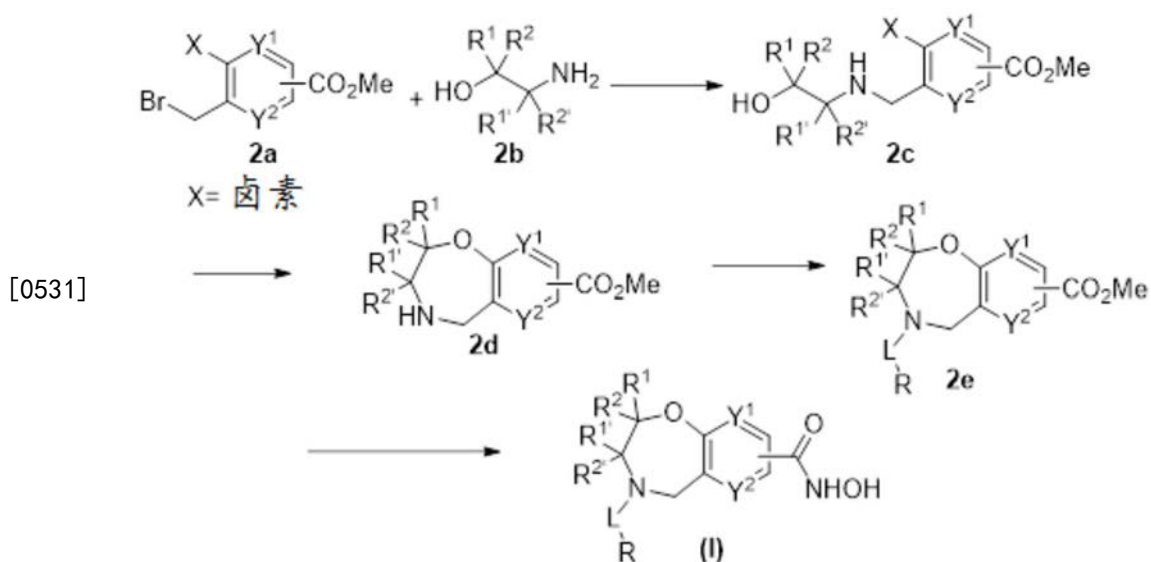
[0526] 本领域的技术人员将认识到式I化合物中是否存在立体中心。因此,本公开包括可能的立体异构体(除非在合成中指定)且不仅包括外消旋化合物还包括单独的对映异构体和/或非对映异构体。当需要化合物为单独的对映异构体或非对映异构体时,其可通过立体特异性合成或通过拆分终产物或任何方便的中间体获得。终产物、中间体或原料的拆分可通过本领域已知的任何适合的方法实现。参见,例如 "Stereochemistry of Organic Compounds", E.L. Eliel, S.H. Wilen和L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)。

[0527] 本文所述的化合物可从可商购获得的原材料制得或使用已知的有机、无机和/或酶促方法合成。

[0528] 化合物的制备

[0529] 本公开的化合物可以有有机合成领域的技术人员熟知的多种方法制备。举例来讲,本公开的化合物可使用下述方法连同如本领域的技术人员所了解的合成有机化学领域已知的合成方法及其的变化合成。这些方法包括但不限于下述的那些方法。本公开的化合物可根据一般方案1、2、3、4和5中例示的步骤合成,其包括不同的收集中间体2a、2b、2c、2d、2e、2f、2g、2h、2i、2j、2k、2m、2n、2o、2p、2q、2r、2s、2t、2u、2v、2w、2x、2y、2z、2aa、2bb和2cc的顺序。原料可商购获得或通过报道的文献已知的或如说明的程序制得。

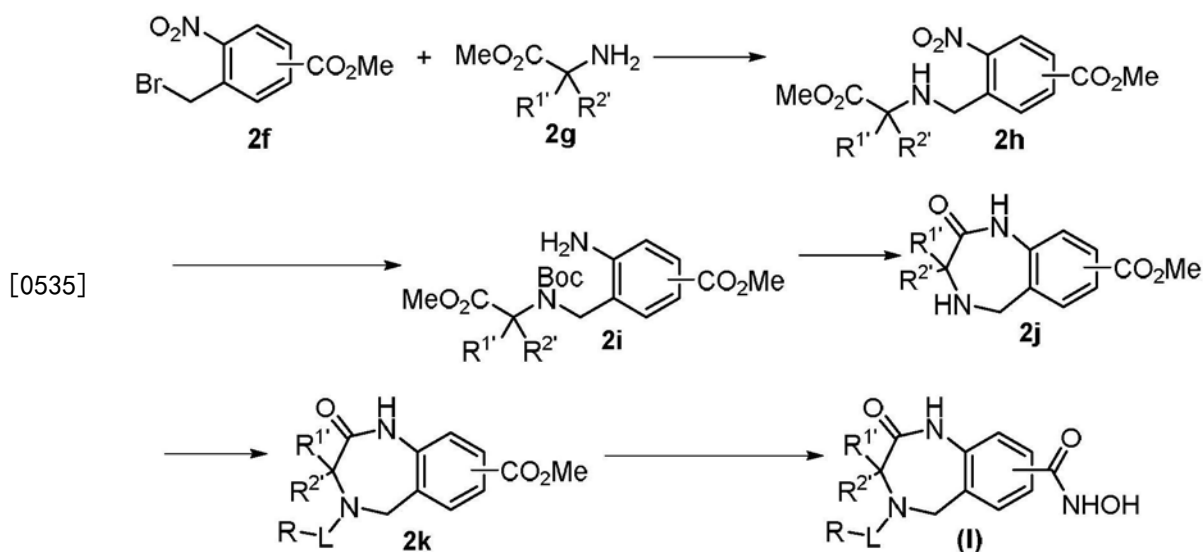
[0530] 方案1. 本公开所述的醚、硫醚或砜的一般合成。



[0532] 其中L、R、R¹、R²、R^{1'}、R^{2'}、Y¹和Y²如在式(I)中所定义。

[0533] 通过使用中间体2a、2b、2c、2d和2e制备式(I)的靶标分子的一般方法例示于一般方案1中。在溶剂(如乙腈(MeCN))中使用碱(如碳酸钾(K₂CO₃))将醇2b亲核加成至中间体2a得到中间体2c。在催化量的金属催化剂(如碘化亚铜(CuI)、乙酸钯(Pd(OAc)₂)等)和碱(如碳酸钾(K₂CO₃))的存在下在溶剂(如异丙醇(i-PrOH))中任选地在升高的温度下环化中间体2c得到中间体2d。在碱(如氢化钠(NaH))的存在下且任选地在升高的温度下用酰基卤酰化中间体2d得到中间体2e。可替代地,在标准偶联条件下使用偶联试剂(如1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟-磷酸盐(HATU)或O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲鎓-六氟-磷酸盐(HBTU))和碱(如三乙基胺或N,N-二异丙基乙基胺(DIPEA))在溶剂(如二氯甲烷或DMF)中羧酸与中间体2d的偶联得到中间体2e。中间体2e还可通过使2d与羧酸和活化剂(如4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓氯化物(DMTMM))在溶剂(如二甲基甲酰胺(DMF))中反应获得。用羟基胺和碱(如氢氧化钠水溶液(aq. NaOH))在溶剂(如四氢呋喃(THF))和/或甲醇(MeOH)中处理中间体2e得到式(I)化合物。

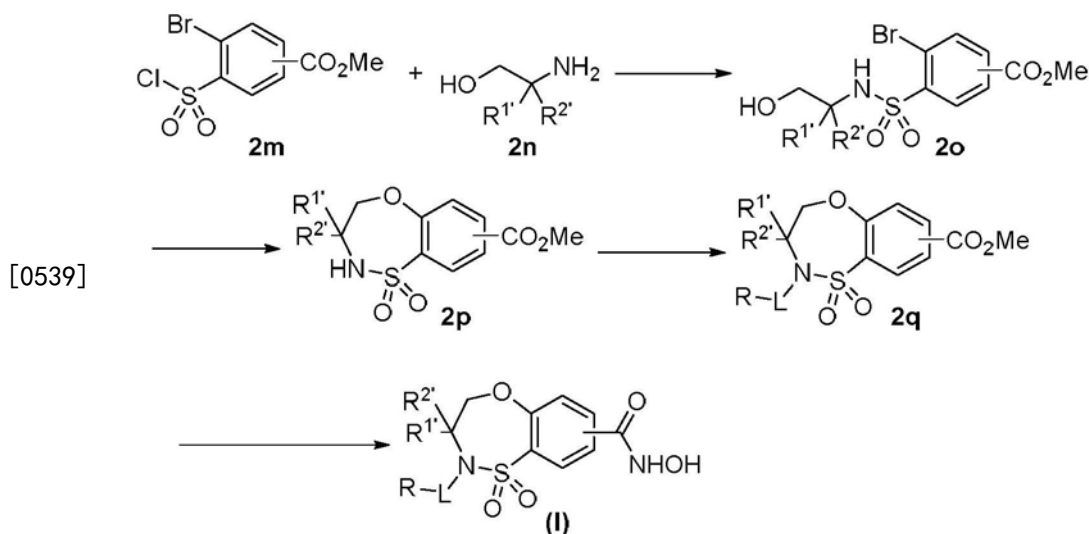
[0534] 方案2. 本公开所述的酰胺的一般合成。



[0536] 其中L、R、R¹和R²，如式(I)中所定义。

[0537] 通过使用中间体2f、2g、2h、2i、2j和2k制备式(I)的靶标分子的一般方法例示于一般方案2中。在溶剂(如MeCN、二氯甲烷(DCM)或DMF)中使用碱(如N,N-二异丙基乙基胺(DIEA))将胺2g亲核加成至中间体2f得到中间体2h。使用烷基氯和4-二甲基氨基吡啶(DMAP)在溶剂(如DCM或四氢呋喃(THF))中用典型的酸不稳定性保护基(如叔丁氧基羰基(Boc))保护中间体2h中的氨基基团、然后在金属催化剂(如钯碳)和氢气(H₂)的存在下在溶剂(如DCM)中氢化得到中间体2i。在碱(如碳酸钾(K₂CO₃))的存在下和在溶剂(如异丙醇(i-PrOH))中、任选地在升高的温度下环化中间体2i得到中间体2j。在碱(如氢化钠(NaH))的存在下且任选地在升高的温度下用酰基卤酰化中间体2j得到中间体2k。可替代地,在标准偶联条件下使用偶联试剂(如1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟-磷酸盐(HATU)或O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲鎓-六氟-磷酸盐(HBTU))和碱(如三乙基胺或N,N-二异丙基乙基胺(DIPEA))在溶剂(如二氯甲烷或DMF)中羧酸与中间体2j的偶联得到中间体2k。中间体2k还可通过使2j与羧酸和活化剂(如4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓氯化物(DMTMM))在溶剂(如二甲基甲酰胺(DMF))中反应获得。在溶剂(四氢呋喃(THF)和/或甲醇(MeOH))中用羟基胺和碱(如氢氧化钠水溶液)处理中间体2k得到式(I)化合物。

[0538] 方案3. 本公开所述的磺胺的一般合成。

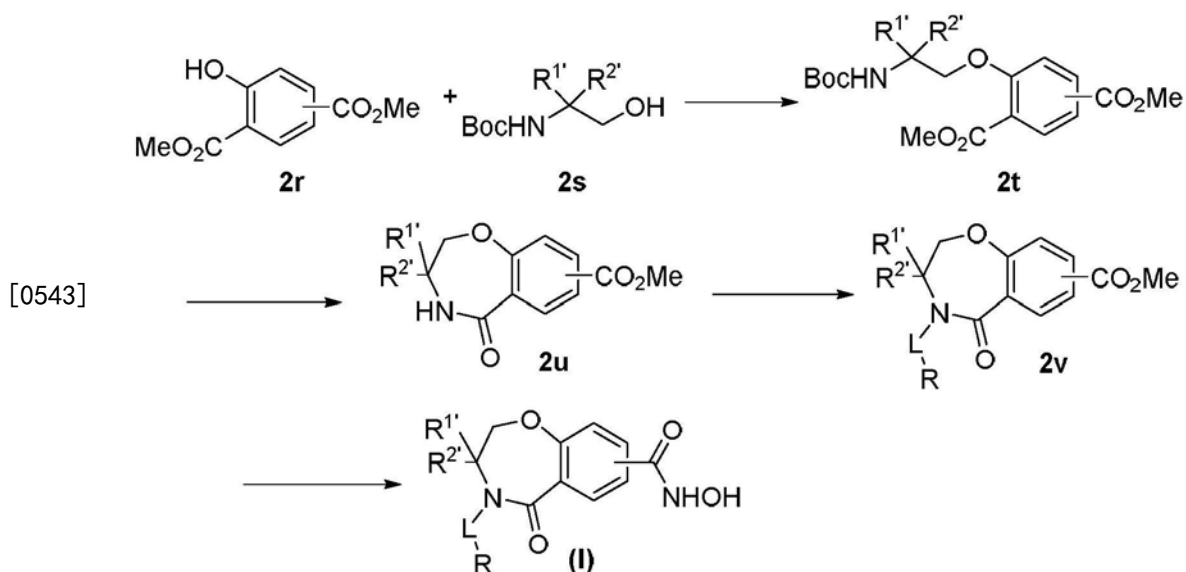


[0540] 其中L、R、R¹和R²如在式(I)中所定义。

[0541] 通过使用中间体2m、2n、2o、2p和2q制备式(I)的靶标分子的一般方法例示于一般方案3中。在金属氧化物(如MgO)的存在下且在溶剂(如THF和或水(H₂O))中用中间体2m磺酰化醇2n得到中间体2o。在碱(如金属氧化钠(NaOMe))的存在下且在溶剂(如甲醇(MeOH)、i-PrOH等)中环化中间体2o得到中间体2p。在碱(如氢化钠(NaH))的存在下且任选地在升高的温度下用酰基卤酰化中间体2p得到中间体2q。可替代地,在标准偶联条件下使用偶联试剂(如1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟-磷酸盐(HATU)或O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲鎓-六氟-磷酸盐(HBTU))和碱(如三乙基胺或N,N-二异丙基乙基胺(DIPEA))在溶剂(如二氯甲烷或DMF)中羧酸与中间体2p的偶联得到中间体2q。中间体2q还可通过使2p与羧酸和活化剂(如4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-

基)-4-甲基吗啉鎓氯化物(DMTMM))在溶剂(如二甲基甲酰胺(DMF))中反应获得。在溶剂(四氢呋喃(THF)和/或甲醇(MeOH))中用羟基胺和碱(如氢氧化钠水溶液)处理中间体2q得到式(I)化合物。

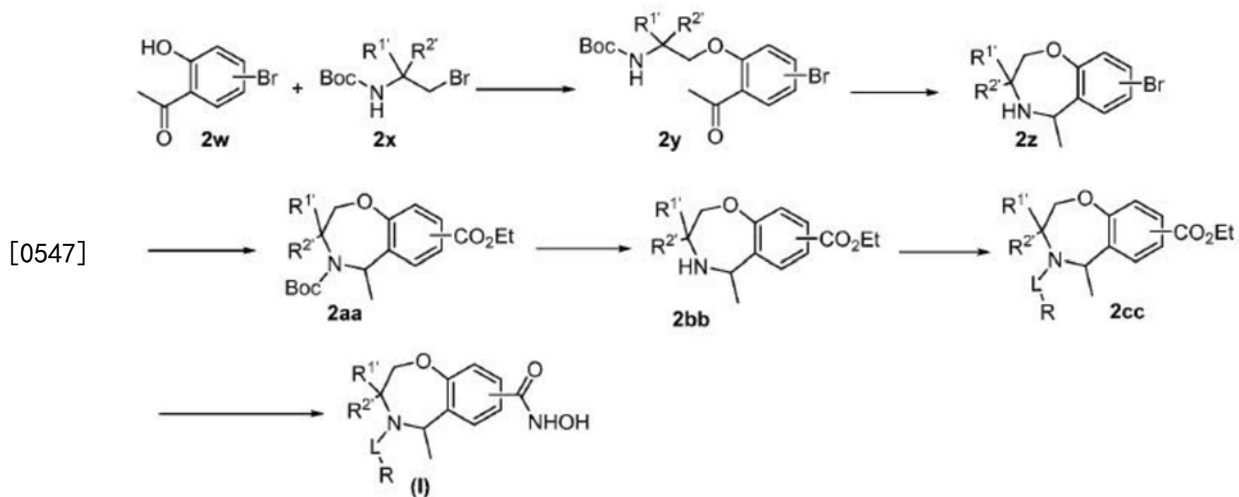
[0542] 方案4. 本公开所述的酰胺的一般合成。



[0544] 其中L、R、R^{1'}和R^{2'}如在式(I)中所定义。

[0545] 通过使用中间体2r、2s、2t、2u和2v制备式(I)的靶标分子的一般方法例示于一般方案4中。中间体2t可通过使用光延试剂(Mitsunobu reagent)(如偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)或偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD))和三苯基膦在溶剂(如四氢呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM))中用苯酚2r烷基化2s获得。使用强酸诸如三氟乙酸(TFA)在溶剂(如二氯甲烷(DCM))中将中间体2t脱保护、然后在碱(如三乙基胺(Et₃N))的存在下且任选地在溶剂(如THF、MeOH等)中、在升高的温度下环化得到中间体2u。在碱(如氢化钠(NaH))的存在下且任选地在升高的温度下用酰基卤酰化中间体2u得到中间体2v。可替代地,在标准偶联条件下使用偶联试剂(如1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)或O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲鎓-六氟-磷酸盐(HBTU))和碱(如三乙基胺或N,N-二异丙基乙基胺(DIPEA))在溶剂(如二氯甲烷或DMF)中羧酸与中间体2u的偶联得到中间体2v。中间体2v还可通过使2u与羧酸和活化剂(如4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓氯化物(DMTMM))在溶剂(如二甲基甲酰胺(DMF))中反应获得。在溶剂(四氢呋喃(THF)和/或甲醇(MeOH))中用羟基胺和碱(如氢氧化钠水溶液)处理中间体2v得到式(I)化合物。

[0546] 方案5. 本公开所述的手性化合物的一般合成。



[0548] 其中L、R、R^{1'}和R^{2'}如在式(I)中所定义。

[0549] 通过使用中间体2w、2x、2y、2z、2aa、2bb和2cc制备式(I)的靶标分子的一般方法例示于一般方案5中。使用碘化钾(KI)和碱(如碳酸钾(K₂CO₃))在溶剂(如MeCN、THF等)中用中间体2x烷基化苯酚2w得到中间体2y。使用强酸诸如三氟乙酸(TFA)在溶剂(如二氯甲烷(DCM))中将中间体2y脱保护、然后在硼氢化钠或氰基硼氢化钠的存在下在溶剂(如THF、MeOH等)中经由分子内还原胺化环化得到中间体2z。使用烷基氯和任选的4-DMAP在溶剂(如DCM或四氢呋喃(THF))中用典型的酸不稳定性保护基(如叔丁氧基羰基(Boc))保护中间体2z中的氨基基团、然后在金属催化剂(如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II))和一氧化碳(CO)气体的存在下在溶剂(如DCM)中羰基化得到中间体2aa。使用强酸诸如三氟乙酸(TFA)在溶剂(如二氯甲烷(DCM))中将中间体2aa脱保护得到中间体2bb。在碱(如氢化钠(NaH))的存在下且任选地在升高的温度下用酰基卤酰化中间体2bb得到中间体2cc。可替代地,在标准偶联条件下使用偶联试剂(如1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟-磷酸盐(HATU)或O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲鎓-六氟-磷酸盐(HBTU))和碱(如三乙基胺或N,N-二异丙基乙基胺(DIPEA))在溶剂(如二氯甲烷或DMF)中羧酸与中间体2bb的偶联得到中间体2cc。中间体2cc还可通过使2bb与羧酸和活化剂(如4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啶鎓氯化物(DMTMM))在溶剂(如二甲基甲酰胺(DMF))中反应获得。在溶剂(四氢呋喃(THF)和/或甲醇(MeOH))中用羟基胺和碱(如氢氧化钠水溶液)处理中间体2cc得到式(I)化合物。

[0550] 使用公开的化合物的方法

[0551] 本公开的另一方面涉及治疗有需要的受试者中的与HDAC(如HDAC6)调节相关的疾病的方法。该方法涉及施用有效量的式I化合物至需要与HDAC(如HDAC6)调节相关的疾病或病症治疗的患者。在一个实施方案中,该疾病可为但不限于癌症、神经变性疾病、神经发育疾病、炎性或自身免疫性疾病、感染、代谢疾病、血液疾病或心血管疾病。

[0552] 本公开的另一方面涉及抑制HDAC(如HDAC6)的方法。该方法涉及向有需要的患者施用有效量的式I。

[0553] 本公开涉及能够调节(如抑制)HDAC(例如HDAC6)的活性的组合物。本公开还涉及此类化合物的治疗用途。

[0554] 本公开的化合物的一个治疗用途是治疗增生性疾病或病症诸如癌症。癌症可被理

解为在患者体内异常或失调的细胞生长,且可包括但不限于肺癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、肝细胞癌、肾癌和白血病诸如慢性髓细胞性白血病和急性淋巴母细胞性白血病。另外的癌症类型包括T-细胞淋巴瘤(如皮肤T-细胞淋巴瘤、外周T-细胞淋巴瘤)和多发性骨髓瘤。

[0555] 本公开的化合物的一个治疗用途是治疗神经系统疾病或病症或神经变性。神经系统病症被理解为神经系统(如脑和脊髓)的病症。神经系统病症或神经变性疾病可包括但不限于癫痫、注意力缺乏症(ADD)、阿尔兹海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、脊髓性肌萎缩、原发性震颤、由组织损伤引起的中枢神经系统创伤、氧化应激诱导的神经元或轴突变性及多发性硬化。

[0556] 本公开的化合物的另一个治疗用途是治疗神经发育病症。神经发育病症可包括但不限于雷特综合征(Rett syndrome)。

[0557] 本公开的化合物的另一个治疗用途是还治疗炎性疾病或病症。炎症可被理解为宿主对初始损伤或感染的响应。炎症的症状可包括但不限于发红、肿胀、疼痛、发热和功能丧失。炎症可由促炎性细胞因子诸如IL-1 β 的上调和FOXP3转录因子的表达增加引起。

[0558] 本公开的化合物的另一个治疗用途是还治疗自身免疫性疾病或病症。自身免疫性疾病被理解为其中宿主自身的免疫系统响应于组织和宿主体内天然存在的物质的病症。自身免疫性疾病可包括但不限于类风湿性关节炎、脊椎炎性关节炎、银屑病性关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮、炎性肠病、移植物抗宿主病、移植排斥、纤维化疾病、克罗恩氏病(Crohn's Disease)、1型糖尿病、湿疹和银屑病。

[0559] 本公开的化合物的另一种治疗用途还是治疗感染性疾病或病症。感染或感染性疾病由外部病原体入侵引起。该感染可由例如细菌、真菌或病毒引起。流入,细菌感染可由大肠杆菌引起。

[0560] 本公开的化合物的又一个治疗用途还是治疗代谢疾病或病症。代谢疾病可被表征为受试者储能方式异常。代谢病症可包括但不限于代谢综合征、糖尿病、肥胖症、高血压和心力衰竭。

[0561] 本公开的化合物的又一个治疗用途还是治疗血液病症。血液疾病主要影响血液。血液病症可包括但不限于贫血、淋巴瘤和白血病。

[0562] 本公开的化合物的又一个治疗用途还是治疗心血管疾病或病症。心血管疾病影响患者的心脏和血管。示例性病状包括但不限于心血管应激、压力超负荷、慢性缺血、梗塞-再灌注损伤、高血压、动脉粥样硬化、外周动脉疾病和心力衰竭。

[0563] 本公开的另一方面涉及用于治疗或预防与HDAC6调节相关的疾病的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在一些实施方案中,该疾病是癌症、神经变性疾病、神经发育病症、炎性或自身免疫性疾病、感染、代谢疾病、血液疾病或心血管疾病。在一些实施方案中,该化合物抑制组蛋白脱乙酰酶。在另一个实施方案中,该化合物抑制锌-依赖性组蛋白脱乙酰酶。在另一个实施方案中,该化合物抑制HDAC6同功酶锌-依赖性组蛋白脱乙酰酶。

[0564] 在另一方面,本公开涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制造用于治疗或预防与HDAC6调节相关的疾病所用的药物中的用途。在一些实施方案中,该疾病是癌症、神经变性疾病、神经发育病症、炎性或自身

免疫性疾病、感染、代谢疾病、血液疾病或心血管疾病。在一些实施方案中,该化合物抑制组蛋白脱乙酰酶。在另一个实施方案中,该化合物抑制锌-依赖性组蛋白脱乙酰酶。在另一个实施方案中,该化合物抑制HDAC6同功酶锌-依赖性组蛋白脱乙酰酶。

[0565] 在一些实施方案中,该癌症是皮肤T-细胞淋巴瘤、外周T-细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、白血病、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、肝细胞癌或肾癌。在其它实施方案中,神经变性疾病是阿尔兹海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病肌萎缩性脊髓侧索硬化症或脊髓性肌萎缩。在其它实施方案中,神经发育病症是雷特综合征。在又其它实施方案中,炎性或自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、脊椎炎性关节炎、银屑病性关节炎、银屑病、多发性硬化、系统性红斑狼疮、炎性肠病、移植物抗宿主病、移植排斥或纤维化疾病。

[0566] 可以有效量施用公开的化合物以治疗或预防病症和/或预防其在受试者体内发展。

[0567] 施用公开的化合物可经由任何施用治疗剂的模式实现。这些模式包括全身或局部施用,诸如经口、经鼻、肠胃外、经皮、皮下、经阴道、经颊、经直肠或局部施用模式。

[0568] 根据意图的施用模式,公开的组合物可呈固体、半固体或液体剂型,诸如例如可注射剂、片剂、栓剂、丸剂、定时释放胶囊剂、酞剂、酞剂、乳剂、糖浆剂、粉剂、液体剂、混悬剂等,有时呈单位剂量且与常见的药学实践一致。类似地,它们还可以静脉内(团注和输注两者)、腹腔内、皮下或肌内形式施用,其全部都使用药学领域技术人员熟知的形式。

[0569] 说明性药物组合物是包含本公开的化合物和药学上可接受的载体的片剂和明胶胶囊剂,所述载体诸如a) 稀释剂,如纯化水、甘油三酯油,诸如氢化或部分氢化的植物油或其混合物、玉米油、橄榄油、葵花油、红花油、鱼油诸如EPA或DHA或其酯或甘油三酯或其混合物、 ω -3脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纤维素钠、糖精、葡萄糖和/或甘氨酸;b) 润滑剂,如二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁盐或钙盐、油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠和/或聚乙二醇;对于片剂,还有;c) 如果需要,则粘合剂,如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、碳酸镁、天然糖诸如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然胶和合成胶诸如阿拉伯树胶、黄蓍胶或藻酸钠、蜡和/或聚乙烯吡咯烷酮;d) 崩解剂,如淀粉、琼脂、甲基纤维素、膨润土、黄原胶、海藻酸或其钠盐或泡腾剂混合物;e) 吸收剂、着色剂、香味素和甜味剂;f) 乳化剂或分散剂,诸如Tween 80、Labrasol、HPMC、DOSS、caproyl 909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、gelucire、维生素E TGPS或其它可接受的乳化剂;和/或g) 增强化合物吸收的试剂,诸如环糊精、羟基丙基-环糊精、PEG400、PEG200。

[0570] 液体、特别是可注射的组合物可例如通过溶解、分散等制备。例如,将公开的化合物溶解于药学上可接受的溶剂(诸如,例如水、盐水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇等)中或与药学上可接受的溶剂混合从而形成可注射的等渗溶液或混悬液。蛋白质诸如白蛋白、乳糜微粒颗粒或血清白蛋白可用于增溶公开的化合物。

[0571] 公开的化合物还可配制为栓剂,所述栓剂可从脂肪乳剂或混悬剂使用聚亚烷基二醇诸如丙二醇作为载体制备。

[0572] 公开的化合物还可以脂质体递送系统的形式施用,诸如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡。脂质体可从多种磷脂形成,含有胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,脂质组分的薄膜与药物的水溶液水合以形成包封药物的脂质层,如美国专利号5,

262,564所述。

[0573] 公开的化合物还可通过使用与公开的化合物偶联的单株抗体作为单独的载体来递送。公开的化合物还可与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。此类聚合物可包括聚乙烯基吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酯-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或被棕榈酰取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外，公开的化合物可偶联至可用于实现控制释放药物的一类可生物降解的聚合物，所述聚合物例如聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。在一个实施方案中，公开的化合物不共价键合至聚合物，如聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯。

[0574] 肠胃外可注射剂施用通常用于皮下、肌内或静脉内注射和输注。可注射剂可制备为常见的形式，液体溶液或混悬剂或在注射前适用于溶解于液体中的固体形式。

[0575] 本公开的另一方面涉及包含式I化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。药学上可接受的载体还可包括赋形剂、稀释剂或表面活性剂。

[0576] 组合物可分别根据常见的混合、制粒或包衣方法制备，并且本药物组合物可含有按重量或按体积计约0.1%至约99%、约5%至约90%或约1%至约20%的公开的化合物。

[0577] 根据多种因素选择使用公开的化合物的剂量方案，该因素包括患者的类型、人种、年龄、重量、性别和医疗情况；待治疗的病状的严重程度；施用途径；患者的肾或肝功能；和采用的特定公开的化合物。本领域具有一般技术的医生或受益可容易地确定需要预防、对抗或阻止病状进展的药物的有效量并开处方。

[0578] 当用于指定的效果时，公开的化合物的有效剂量如治疗病状所需在约0.5mg至约5000mg的公开的化合物范围内病状。用于体内或体外使用的组合物可含有约0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500或5000mg的公开的化合物，或在剂量列表中在一个量至另一个量的范围内。在一个实施方案中，该组合物呈可评分的片剂的形式。

[0579] 不希望受任何特定理论束缚，本公开的化合物可通过经由键合至该化合物的芳香族环的异羟肟酸基团与在蛋白质活性位点中的锌 (Zn^{2+}) 离子相互作用抑制HDAC诸如HDAC6。结合可预防锌离子与其天然物质相互作用，从而抑制该酶。

实施例

[0580] 本公开还通过以下实施例和合成实施例说明，其不被理解为限制本公开在范围或精神内至本文所述的特别程序。应理解提供实施例以说明某些实施方案且从而意在对本公开的范围没有限制。应进一步理解可诉诸于各个其它实施方案、修改和等效物，这可使本领域的技术人员想到它们自身，而不偏离本公开的精神和/或随附权利要求书的范围。

[0581] 本公开包括与其它HDAC酶(例如HDAC6)抑制剂相比多种独特的特征和优势。例如，本公开以为独特类别的式I小分子治疗剂特征。该化合物通过使用HDAC配体-蛋白质复合物的晶体结构信息以及先进的计算化学工具设计。这些技术引起开发新型化学架构的发展，其经反复修正以优化已知为效能必需的配体与受体之间的关键识别特征。

[0582] 以下实施例和本文的其它地方中所用的定义是：

[0583] Boc:叔丁氧基羰基

[0584] BOP:(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐

[0585] CCl_4 :四氯化碳

- [0586] CDCl_3 : 氘化氯仿
- [0587] CH_2Cl_2 : 亚甲基氯, 二氯甲烷
- [0588] $\text{CO}(\text{g})$: 一氧化碳气体
- [0589] Cs_2CO_3 : 碳酸铯
- [0590] CuI : 碘化亚铜(I)
- [0591] DIEA: 二异丙基乙基胺
- [0592] DMA: 二甲基乙酰胺
- [0593] DMC: 2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎓氯化物
- [0594] DMF: N,N-二甲基甲酰胺
- [0595] DMSO: 二甲亚砜
- [0596] DMTMM: 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基咪唑鎓氯化物
- [0597] Et_3N : 三乙基胺
- [0598] Et_2O : 二乙醚
- [0599] EtOAc : 乙酸乙酯
- [0600] h: 小时
- [0601] H_2O : 水
- [0602] HATU: 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐
- [0603] HBTU: N,N,N',N'-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐
- [0604] HCl : 盐酸
- [0605] H_4NCO_3 : 碳酸氢铵
- [0606] Johnphos: (2-联苯基)二-叔丁基膦
- [0607] K_2CO_3 : 碳酸钾
- [0608] m-CPBA: 3-氯过氧苯甲酸
- [0609] MeCN: 乙腈
- [0610] MeOH: 甲醇
- [0611] MgSO_4 : 硫酸镁
- [0612] min: 分钟
- [0613] $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$: 氰基硼氢化钠
- [0614] Na_2SO_4 : 硫酸钠
- [0615] NaHCO_3 : 碳酸氢钠
- [0616] NaHSO_4 : 硫酸氢钠
- [0617] NaOH : 氢氧化钠
- [0618] NBS: N-溴代丁二酰亚胺
- [0619] NH_2OH : 羟胺
- [0620] NH_4Cl : 氯化铵
- [0621] NH_4HCO_3 : 碳酸氢铵
- [0622] $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$: [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
- [0623] $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$: [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)-二氯甲烷

加合物

[0624] Pd(OAc)₂: 乙酸钯(II)

[0625] pet. ether: 石油醚

[0626] t-BuOK: 叔丁氧化钾

[0627] prep-HPLC: 制备型高压液相色谱

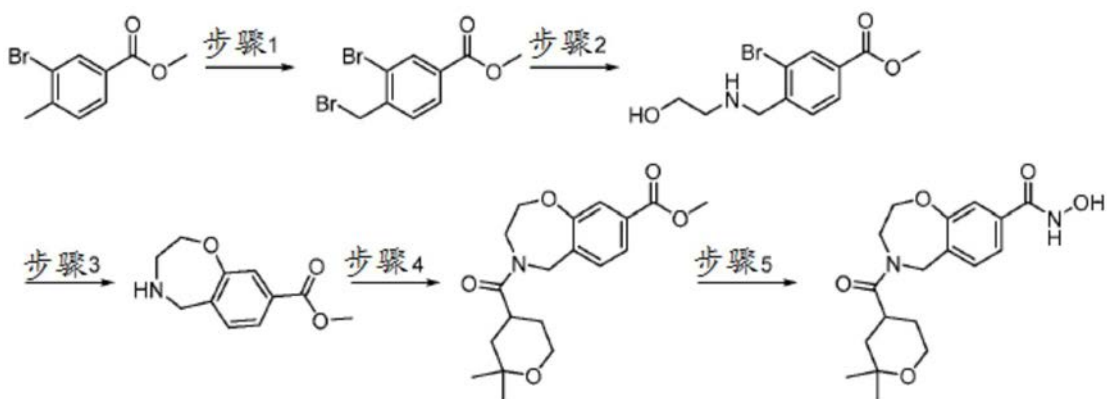
[0628] prep-SFC: 制备型超临界流体色谱

[0629] prep-TLC: 制备型薄层色谱

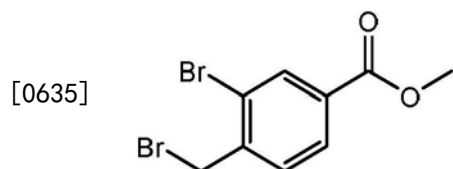
[0630] TFA: 三氟乙酸

[0631] THF: 四氢呋喃

[0632] 实施例1-制备4-[(2,2-二甲基噁烷-4-基)羰基]-N-羟基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂萘-8-甲酰胺

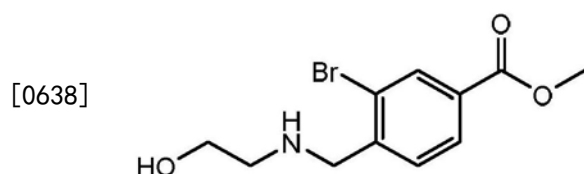


[0634] 步骤-1: 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯



[0636] 将3-溴-4-甲基苯甲酸甲酯(25g, 109.14mmol, 1当量)、NBS(21.5 g, 120.80mmol, 1.11当量)、过氧化苯甲酰(146mg, 0.57mmol, 0.01当量)和CCl₄(120mL)置于250-mL圆底烧瓶中。将所得溶液在85℃下在油浴中搅拌过夜。将所得混合物冷却并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 1:10)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(20g)并不经进一步纯化使用。

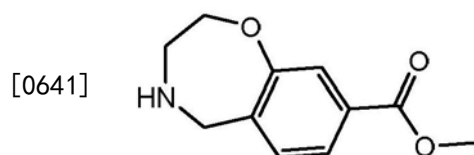
[0637] 步骤-2: 3-溴-4-((2-羟基乙基氨基)甲基)苯甲酸甲酯



[0639] 将3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(20g, 64.94mmol, 1当量)、碳酸钾(26.9g, 194.63mmol, 3当量)、MeCN(100mL)和2-氨基乙-1-醇(4.76 g, 77.93mmol, 1.20当量)置于250-mL圆底烧瓶中。将所得溶液在-5℃下搅拌2h。将所得混合物真空浓缩、用水(50mL)和EtOAc(50mL)洗涤。将有机层真空浓缩并置于250-mL圆底烧瓶(MeOH/CH₂Cl₂, 1:20)中以得

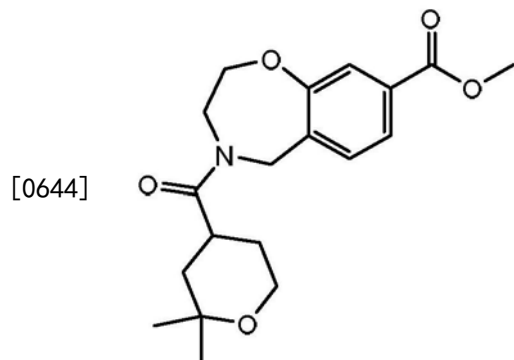
到呈浅黄色油状物的标题化合物 (16g, 56% 产率, 经2个步骤)。MS: (ES, m/z) : 288 [M+H]⁺。

[0640] 步骤-3: 2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-羧酸甲酯



[0642] 将3-溴-4-[[(2-羟基乙基) 氨基] 甲基] 苯甲酸甲酯 (7g, 24.29mmol, 1当量)、碳酸钾 (6.6g, 47.75mmol, 1.97当量)、CuI (912mg, 4.79mmol, 0.20当量) 和异丙醇 (100mL) 置于 250-mL 圆底烧瓶中。将所得溶液在 110℃ 下在油浴中搅拌过夜。将溶液冷却并滤出固体。将滤液真空浓缩并通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚, 1:1) 纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物 (3g, 60% 产率)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.70-7.68 (t, 2H), 7.26-7.22 (t, 1H), 4.13-4.09 (t, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.30-3.28 (t, 2H)。MS: (ES, m/z) : 208 [M+H]⁺。

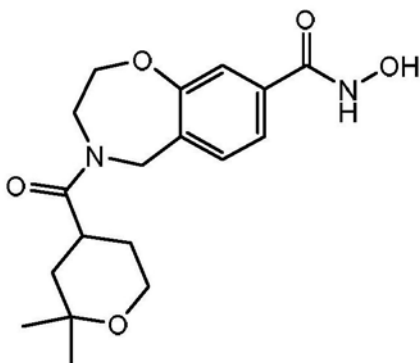
[0643] 步骤-4: 4-[(2,2-二甲基噁烷-4-基) 羰基]-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂**葎**-8-羧酸甲酯



[0645] 在 25-mL 圆底烧瓶中放置 2,2-二甲基噁烷-4-羧酸 (31mg, 0.19596mmol, 1当量)、2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂**葎**-8-羧酸甲酯 (40mg, 0.19303mmol, 1当量)、BOP (130mg, 0.29647mmol, 1.50当量)、Et₃N (30mg, 0.29647mmol, 1.50当量) 和 DMF (5mL)。将所得混合物在 45℃ 下在油浴中搅拌 4h。将反应混合物用水/冰浴冷却至 10℃。将反应物通过添加饱和 NH₄Cl/H₂O 猝灭。将所得溶液用 EtOAc (3 x 30mL) 萃取并经无水 Na₂SO₄ 干燥。将固体滤出并真空浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚, 1:5) 纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物 (60mg)。MS: (ES, m/z) : 348 [M+H]⁺。

[0646] 步骤-5: 4-[(2,2-二甲基噁烷-4-基) 羰基]-N-羟基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂**葎**-8-甲酰胺

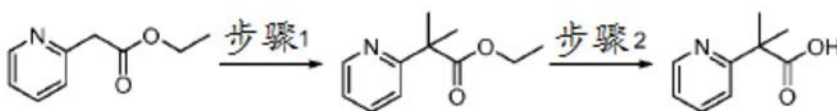
[0647]



[0648] 在10-mL圆底烧瓶中放置4-[(2,2-二甲基噁烷-4-基) 羰基]-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂^草-8-羧酸甲酯(60mg, 0.17mmol, 1当量)、NH₂OH(50%于水中, 343mg, 30当量)、1N NaOH水溶液(0.346mL, 2当量)和MeOH/THF(1:4, 2mL)。将所得溶液在25℃下搅拌2h。将溶液的pH值用HCl(3N)调节至6。将粗物质通过制备型-HPLC(柱: XBridge RP C180BD, 5μm, 19x 150mm; 流动相A: 水/10mmol HN₄HCO₃; 流动相B: MeCN; 流动速率: 25mL/min; 梯度: 5%B至47%B, 经7min; 检测器, UV 254nm)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(32mg, 53%产率)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.18(s, 1H), 7.37-7.49(m, 1H), 7.30-7.32(t, 2H), 4.68-4.89(m, 1H), 4.59-4.61(d, 1H), 4.20-4.24(t, 1H), 4-4.05(m, 1H), 3.92-3.94(d, 1H), 3.62-3.68(m, 1H), 3.57-3.59(t, 2H), 3-3.13(t, 1H), 1.26-1.44(m, 4H), 1.18-1.19(d, 3H), 1.04-1.12(t, 3H)。MS: (ES, m/z): 349[M+H]⁺。

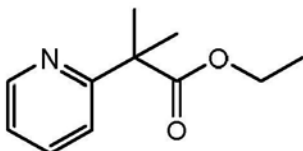
[0649] 实施例2--制备2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙酸

[0650]



[0651] 步骤-1: 2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙酸乙酯

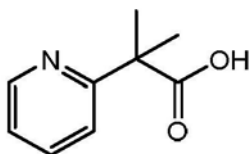
[0652]



[0653] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的40-mL小瓶中放置2-(吡啶-2-基)乙酸乙酯(500mg, 3.03mmol, 1当量)、THF(10mL)和t-BuOK(7.5 mL, 2.50当量, 1M)。将所得混合物在20℃下搅拌1h。这之后在搅拌下在0℃下经10min滴加碘甲烷(3.4g, 23.95mmol, 8当量)。使反应物在20℃下再反应3h。然后通过添加水(20mL)猝灭反应物。将所得溶液用EtOAc(3x 20mL)萃取、用盐水洗涤(2x 20mL)并经Na₂SO₄干燥。将固体滤出。将滤液真空浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(500mg, 85%产率)。MS: (ES, m/z): 194[M+H]⁺。

[0654] 步骤-2: 甲基-2-(吡啶-2-基)丙酸

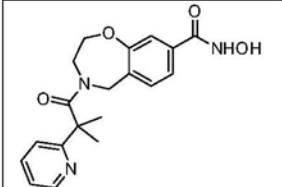
[0655]



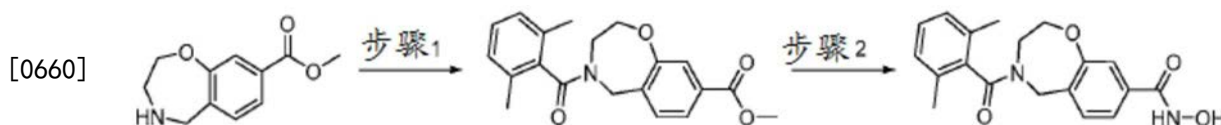
[0656] 在100-mL圆底烧瓶中放置2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙酸甲酯(4g, 22.32mmol, 1当量)、MeOH(50mL)、水(15mL)和NaOH(4.1g, 102.50mmol, 5当量)。将所得溶液在20℃下搅拌

6h。将反应混合物真空浓缩。将溶液的pH值用2N HCl调节至2。将所得溶液用EtOAc (3x 50mL) 萃取、用盐水 (2x 50mL) 洗涤并经Na₂SO₄干燥。将固体滤出。将滤液真空浓缩以得到呈浅褐色固体的标题化合物,其不经进一步纯化就使用。MS: (ES,m/z):166[M+H]⁺。

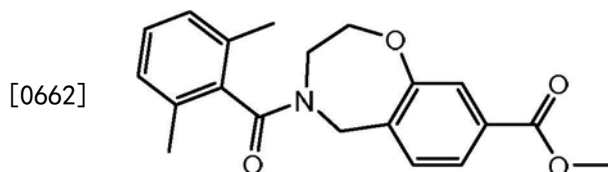
[0657] 表-1:根据实施例1和2的方法制备以下化合物。

	结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
[0658]		(ES, m/z): 356 [M+H] ⁺	11.13-11.20 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27 (m, 5H), 4.24 (s, 2H), 3.27-3.34 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 1.66 (s, 6H)

[0659] 实施例3--制备4-[(2,6-二甲基苯基)羰基]-N-羟基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂^葎-8-甲酰胺

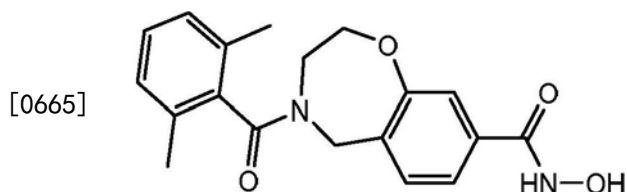


[0661] 步骤-1:4-[(2,6-二甲基苯基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂^葎-8-羧酸酯



[0663] 在25-mL圆底烧瓶中放置2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂^葎-8-羧酸甲酯 (72.45mg,0.35mmol,1当量)和CH₂Cl₂(8mL)。这之后在0℃下添加DIEA(124.24mg,0.96mmol,2当量)和DMC(97.98mg,1.20当量)。将混合物在室温下搅拌5min。向混合物在搅拌下滴加2,6-二甲基苯甲酸(100mg,0.67mmol,1当量)。将所得溶液杂室温下搅拌8h。然后将反应物通过添加水(2mL)猝灭。将所得溶液用CH₂Cl₂(3x10mL)萃取、经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚,1:1)纯化以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(86mg,72%产率)。MS:(ES,m/z):340[M+H]⁺。

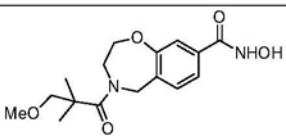
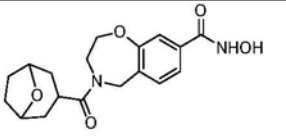
[0664] 步骤-2:4-[(2,6-二甲基苯基)羰基]-N-羟基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂^葎-8-甲酰胺



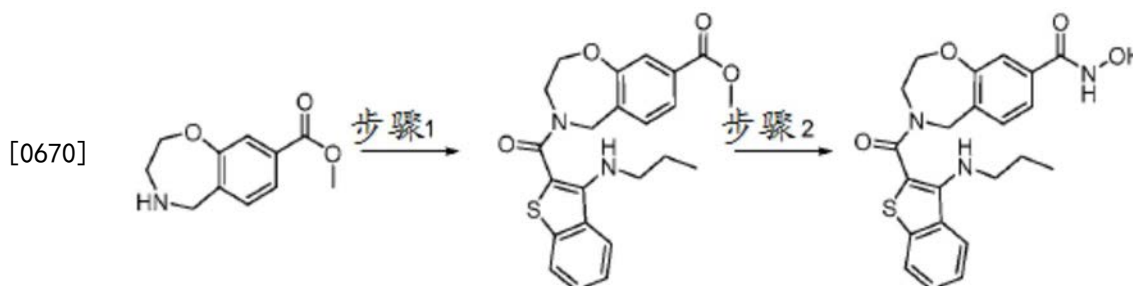
[0666] 在25-mL圆底烧瓶中放置4-[(2,6-二甲基苯基)羰基]-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂^葎-8-羧酸甲酯(86mg,0.25mmol,1当量)、MeOH/THF(1:4,1.5mL)、NH₂OH(50%于水中,418mg,12.68mmol,50当量)、1N NaOH水溶液(0.51mL,2当量)。将所得溶液在室温下搅

拌1h。将反应混合物用水/冰浴冷却至0℃。将溶液的pH值用HCl (6N) 调节至6。将粗物质通过制备型-HPLC (柱:HSS C180BD, 1.8μm, 2.1x50mm; 流动相A: 水/0.05% TFA; 流动相B: MeCN/0.05% TFA; 流动速率: 0.7mL/min; 梯度: 5%B至95%B, 经2min, 保持0.6min; 检测器, UV 254nm) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物 (36mg, 31% 产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 11.21 (s, 1H), 7.05-7.42 (m, 5H), 4.89 (s, 1H), 3.95-4.31 (m, 4H), 3.47-3.49 (m, 1H), 2.04 (s, 4H), 1.86 (s, 2H)。MS: (ES, m/z) : 341 [M+H]⁺。

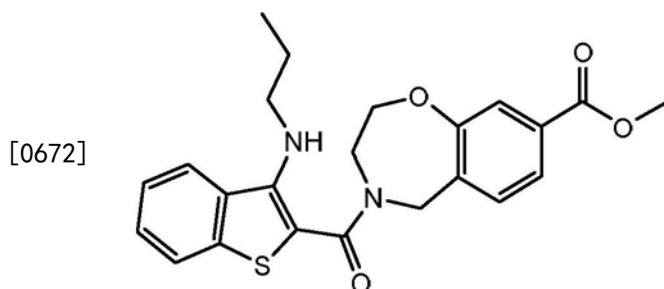
[0667] 表-2: 根据实施例3的方法制备以下化合物。

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, m/z): 323 [M+H] ⁺	11.17 (s, 1H), 7.28-7.39 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.17-4.20 (m, 2H), 3.96-3.97 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.14 (s, 6H)
	(ES, m/z): 347 [M+H] ⁺	11.17 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.21-7.48 (m, 3H), 4.78 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.11-4.26 (m, 4H), 3.84-3.91 (m, 2H), 2.99-3.16 (m, 1H), 1.80-1.82 (m, 4H), 1.61-1.68 (m, 2H), 1.34-1.36 (m, 1H), 1.12-1.15 (m, 1H)

[0669] 实施例4-制备N-羟基-4-[[3-(丙基氨基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂**草**-8-甲酰胺



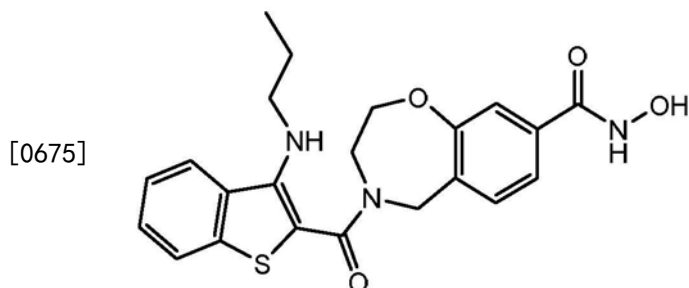
[0671] 步骤-1: 4-[[3-(丙基氨基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂**草**-8-羧酸甲酯



[0673] 将2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂**草**-8-羧酸甲酯 (30mg, 0.14mmol, 1当量)、3-(丙基氨基)苯并[b]噻吩-2-羧酸锂 (36mg, 0.15mmol, 1当量)、HATU (66mg, 0.17mmol, 1.20当

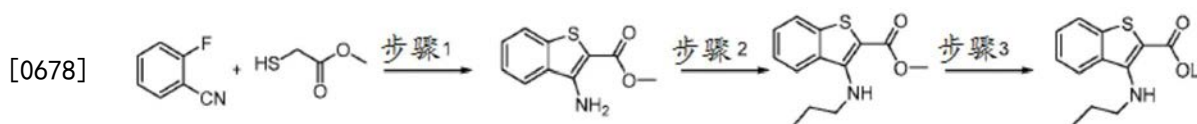
量)、DIEA (57mg, 0.44mmol, 3 当量) 和DMF (2mL) 的混合物在室温下搅拌2h。然后将反应物通过添加水 (2mL) 猝灭。将所得溶液用CH₂Cl₂ (5x5mL) 萃取并用盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物 (15mg, 24% 产率), 其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z): 425 [M+H]⁺。

[0674] 步骤-2: N-羟基-4-[[3-(丙基氨基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂䊁-8-甲酰胺

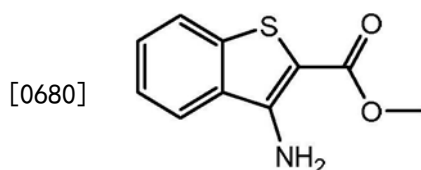


[0676] 在8-mL圆底烧瓶中放置4-[[3-(丙基氨基)-1-苯并噻吩-2-基]羰基]-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂䊁-8-羧酸甲酯 (13mg, 0.03mmol, 1 当量)、MeOH/THF (1:4, 0.5mL)、1N NaOH水溶液 (0.062mL, 2当量)、NH₂OH (50%于水中, 243mg, 120当量)。将所得溶液在室温下搅拌5h。将粗物质通过制备型-HPLC (柱:HSS C180BD, 1.8μm, 2.1 x 50mm; 流动相A:水/0.05% TFA; 流动相B:MeCN/0.05% TFA; 流动速率:0.7mL/min; 梯度:5%B至95%B, 经2min, 保持0.6min; 检测器, UV 254nm) 纯化以得到呈黄色固体的标题化合物 (8mg, 48% 产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.20 (s, 1H), 8.05-8.07 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.80-7.82 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.34-7.47 (m, 4H), 7.12-7.15 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.93 (s, 1H), 2.85-2.88 (t, J₁=7.2Hz, J₂=14.4Hz, 2H), 1.35-1.44 (m, 2H), 0.64-0.67 (t, J₁=7.2Hz, J₂=14.4Hz, 3H)。MS: (ES, m/z): 426 [M+H]⁺。

[0677] 实施例5-制备3-(丙基氨基)苯并[b]噻吩-2-羧酸锂



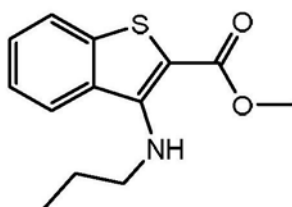
[0679] 步骤-1: 3-氨基-1-苯并噻吩-2-羧酸甲酯



[0681] 在250-mL圆底烧瓶中放置2-氟苄腈 (10g, 82.57mmol, 1当量)、2-硫烷基乙酸甲酯 (17.5g, 164.87mmol, 2当量) 于DMF (30mL) 中的溶液。这之后在搅拌下在0℃下滴加t-BuOK (18.51g, 164.96mmol, 2 当量) 于DMF (50mL) 中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌1h并倾倒入水/冰中。将固体通过过滤收集并干燥以得到呈黄色固体的标题化合物 (13.5g), 其不经任何纯化就使用。MS: (ES, m/z): 208 [M+H]⁺。

[0682] 步骤-2: 3-(丙基氨基)-1-苯并噻吩-2-羧酸甲酯

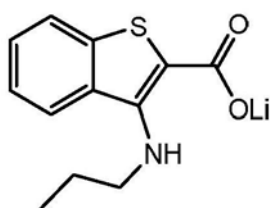
[0683]



[0684] 在25-mL圆底烧瓶中放置3-氨基-1-苯并噻吩-2-羧酸甲酯(1g, 4.83mmol, 1当量)、DMF(10mL)、氢化钠(193mg, 8.04mmol, 1当量), 搅拌0.5h之后添加1-碘丙烷(740mg, 4.35mmol, 0.90当量)。将所得混合物在室温下搅拌2天。然后将反应物通过添加水(10mL)猝灭。将所得溶液用 CH_2Cl_2 (5x20mL)萃取、用盐水(3x 20mL)洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。将固体滤出。将滤液真空浓缩。将粗产物通过硅胶色谱(梯度0-20%EtOAc/石油醚)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(0.8g, 66%产率)。MS: (ES, m/z): 250[M+H]⁺。

[0685] 步骤-3: 3-(丙基氨基)苯并[b]噻吩-2-羧酸锂

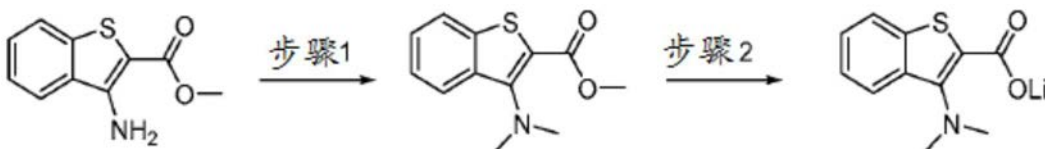
[0686]



[0687] 在100-mL圆底烧瓶中放置3-(丙基氨基)-1-苯并噻吩-2-羧酸甲酯(200mg, 0.80mmol, 1当量)、MeOH/H₂O(10mL, 1:1)和氢氧化锂(193 mg, 8.06mmol, 10当量)。将所得溶液在70℃下在油浴中搅拌3h。将反应混合物真空浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(0.39g), 其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z): 236[M-Li+H]⁺。

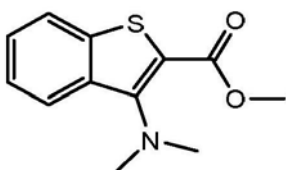
[0688] 实施例6--制备3-(二甲基氨基)苯并[b]噻吩-2-羧酸锂

[0689]



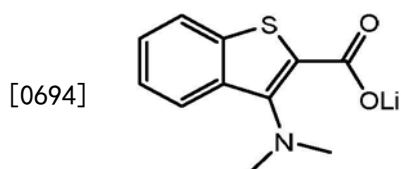
[0690] 步骤-1: 3-(二甲基氨基)-1-苯并噻吩-2-羧酸甲酯

[0691]



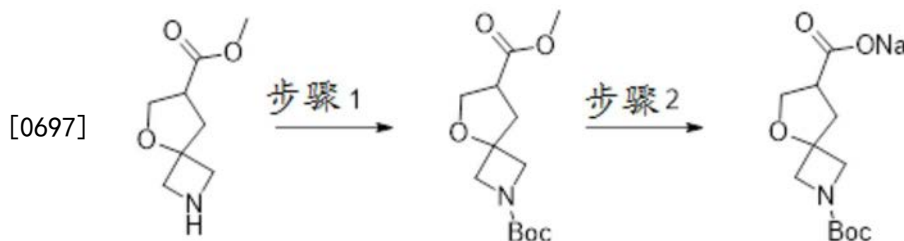
[0692] 在20-mL密封管中放置3-氨基-1-苯并噻吩-2-羧酸甲酯(400mg, 1.93mmol, 1当量)、DMF(5mL)、氢化钠(77mg, 1.93mmol, 2当量, 60%)和碘甲烷(0.8mL)。将所得溶液在150℃下在微波反应器中搅拌15min。然后将反应物通过添加水(10mL)猝灭。将所得溶液用 CH_2Cl_2 (3x 5mL)萃取并经 Na_2SO_4 干燥。将固体滤出。将滤液真空浓缩并通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 1:1)纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(0.13g, 29%产率)。MS: (ES, m/z): 236[M+H]⁺。

[0693] 步骤-2: 3-(二甲基氨基)苯并[b]噻吩-2-羧酸锂

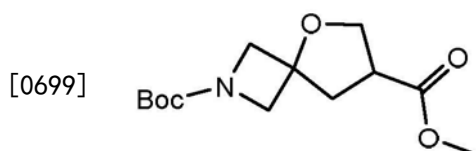


[0695] 在25-mL圆底烧瓶中放置3-(二甲基氨基)-1-苯并噻吩-2-羧酸甲酯(130mg, 0.55mmol, 1当量)、LiOH(130mg, 5.43mmol, 10当量)和MeOH/H₂O(5mL/2mL)。将混合物在70℃下在油浴中搅拌5h。将反应混合物真空浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(0.1g), 其不经纯化就使用。MS: (ES, m/z): 222[M-Li+H]⁺。

[0696] 实施例7-制备2-[(叔丁氧基)羰基]-5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-7-羧酸钠

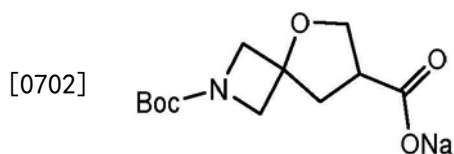


[0698] 步骤-1: 5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2,7-二羧酸2-叔丁基7-甲酯



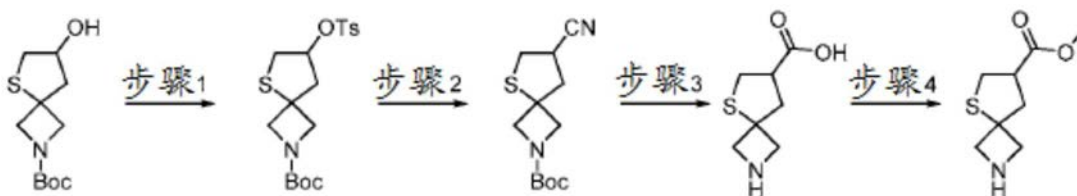
[0700] 在25-mL圆底烧瓶中放置5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-7-羧酸甲酯(248mg, 1.45mmol, 1当量)、Et₃N(439.44mg, 4.34mmol, 3当量)、二叔丁基-二羧酸酯(316.2mg, 3.17mmol, 1当量)和CH₂Cl₂(5mL)。将所得溶液在室温下搅拌过夜, 然后真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(MeOH/CH₂Cl₂, 1:20)纯化以得到呈浅黄色固体的标题化合物(205mg, 52%产率)。MS: (ES, m/z): 216[M+H]⁺。

[0701] 步骤-2: 2-[(叔丁氧基)羰基]-5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-7-羧酸钠

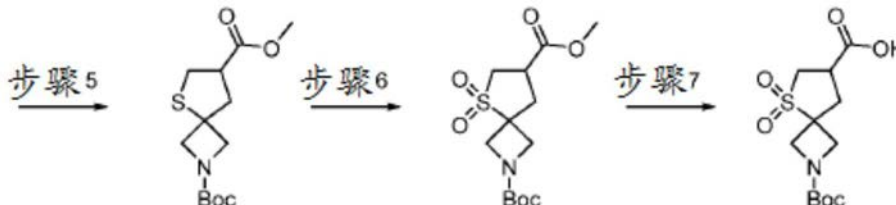


[0703] 在50-mL圆底烧瓶中放置5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2,7-二羧酸2-叔丁基7-甲酯(100mg, 0.37mmol, 1当量)、THF/H₂O(2mL/2mL)和NaOH(0.74mL, 2当量, 1N)。将所得溶液在室温下搅拌3h。将反应混合物真空浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(110mg), 其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z): 258[M+H-Na]⁺。

[0704] 实施例8-制备2-(叔丁氧基羰基)-5-硫杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-7-羧酸5,5-二氧化物

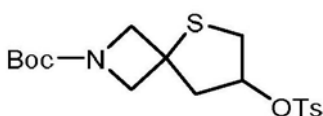


[0705]



[0706] 步骤-1: 7-[[(4-甲基苯) 磺酰基] 氧基]-5-硫杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸叔丁酯

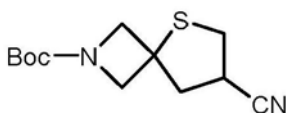
[0707]



[0708] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的250-mL圆底烧瓶中放置7-羟基-5-硫杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸叔丁酯(8g, 32.61mmol, 1当量)、间甲苯磺酰氯(6.8g, 35.67mmol, 1.10当量)、 CH_2Cl_2 (100mL)和4-二甲基氨基吡啶(7.9g, 64.66mmol, 2当量)。将溶液在20℃下搅拌4h。将溶液用 CH_2Cl_2 (100mL)稀释并用0.5M HCl(2x 50mL)和盐水(3x 50mL)洗涤。将混合物经无水 Na_2SO_4 干燥。将固体滤出。将滤液真空浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(8.5g, 65%产率), 其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z): 400[M+H]⁺。

[0709] 步骤-2: 7-氰基-5-硫杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸叔丁酯

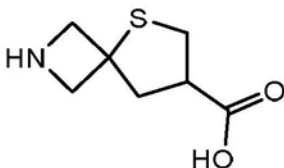
[0710]



[0711] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的250-mL圆底烧瓶中放置7-[[(4-甲基苯) 磺酰基] 氧基]-5-硫杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸叔丁酯(8.5g, 21.28mmol, 1当量)、DMSO(100mL)和氰化钾(2g, 30.71mmol, 1.50当量)。将所得混合物在90℃下在油浴中搅拌15h。然后将反应物通过添加200mL水/冰猝灭。将所得溶液用EtOAc(4x100mL)萃取、用盐水(2x 100mL)洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。将固体滤出。将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 1:5)纯化以得到呈无色油状物的标题化合物(3g, 55%产率)。MS: (ES, m/z): 255[M+H]⁺。

[0712] 步骤-3: 5-硫杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-7-羧酸盐酸盐

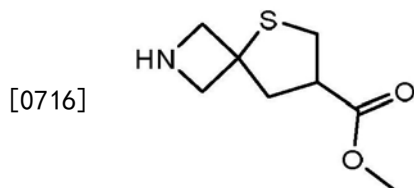
[0713]



[0714] 在50-mL圆底烧瓶中放置7-氰基-5-硫杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸叔丁酯(3g, 11.79mmol, 1当量)和浓HCl(30mL)。将以上溶液在60℃下在油浴中搅拌12h。将所得的混合

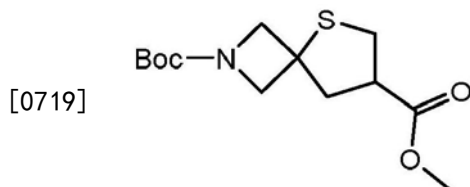
物真空浓缩以得到呈浅黄色油状物的标题化合物 (2.8g), 其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z): 174 [M+H]⁺。

[0715] 步骤-4: 5-硫杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-7-羧酸甲酯盐酸盐



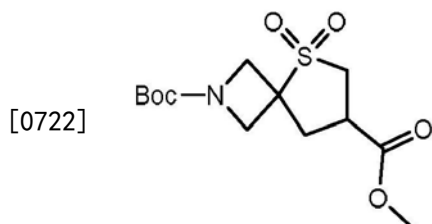
[0717] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的100-mL圆底烧瓶中放置MeOH (50mL)。这之后在0℃下经10min在搅拌下滴加亚硫酸氯 (2.37g, 20.08mmol, 1.50当量)。添加完成后, 将溶液在20℃下再搅拌30min。在0℃下经10min向其滴加5-硫杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-7-羧酸盐酸盐 (2.8g, 13.35mmol, 1当量) 于MeOH (5mL) 中的溶液。将所得溶液在70℃下在油浴中再搅拌2h。将反应混合物真空浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物 (2.5g, 84%产率), 其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z): 188 [M+H]⁺。

[0718] 步骤-5: 5-硫杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2,7-二羧酸2-叔丁基7-甲酯



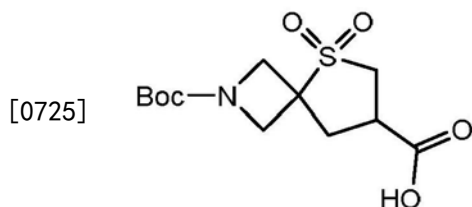
[0720] 在100-mL圆底烧瓶中放置5-硫杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-7-羧酸甲酯 (2.5g, 13.35mmol, 1当量)、二碳酸二-叔丁酯 (2.9g, 13.29mmol, 1.20 当量)、CH₂Cl₂ (50mL) 和Et₃N (3.4g, 33.60mmol, 3当量)。将以上混合物在20℃下搅拌3h, 然后用CH₂Cl₂ (100mL) 稀释。将混合物用盐水 (3x 50mL) 洗涤并经Na₂SO₄干燥。将固体滤出并真空浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚, 8:1) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物 (2.6g, 68%产率)。MS: (ES, m/z): 288 [M+H]⁺。

[0721] 步骤-6: 5-硫杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2,7-二羧酸2-(叔丁基)7-甲酯 5,5-二氧化物



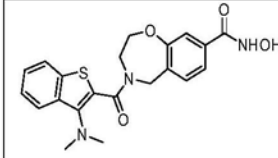
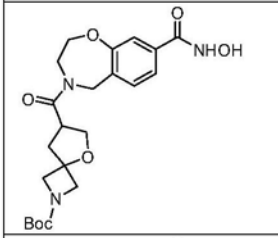
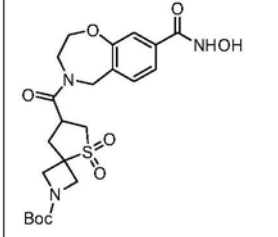
[0723] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的100-mL圆底烧瓶中放置5-硫杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2,7-二羧酸2-叔丁基7-甲酯 (2.6g, 9.05mmol, 1 当量)、CH₂Cl₂ (50mL) 和m-CPBA (4.6g, 26.66mmol, 3当量)。将所得溶液在20℃下搅拌4h。将反应混合物用CH₂Cl₂ (100mL) 稀释、用饱和NaHCO₃水溶液 (50mL)、饱和NaHSO₄水溶液 (50mL) 和盐水 (2x 50mL) 洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚, 1:2) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物 (2.2g, 76%产率)。MS: (ES, m/z): 320 [M+H]⁺。

[0724] 步骤-7: 2-(叔丁氧基羰基)-5-硫杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-7-羧酸5,5-二氧化物

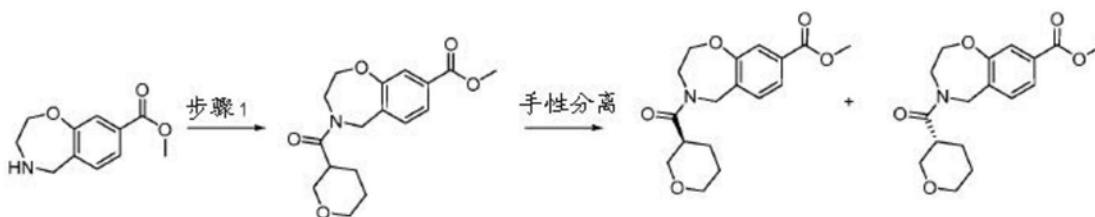


[0726] 在25-mL圆底烧瓶中放置5-硫杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2,7-二羧酸 2-(叔丁基)7-甲酯5,5-二氧化物(500mg, 1.57mmol, 1当量)、THF/H₂O (10mL, 1:1)和NaOH(125.4mg, 3.14mmol, 2当量)。将所得溶液在室温下搅拌4h。将溶液的pH值用1N HCl调节至6,然后真空浓缩。将残余物用CH₂Cl₂ (3x 10mL)洗涤并将有机层真空浓缩以得到呈浅黄色固体的标题化合物(560mg),其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z): 206 [M+H-Boc]⁺。

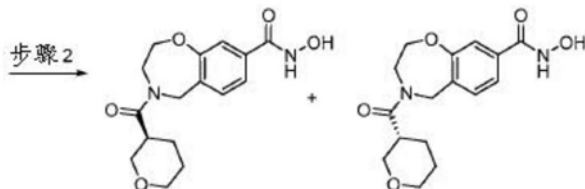
[0727] 表-3:根据实施例4至8的方法制备以下化合物。

[0728]	结构	实测值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
		(ES, m/z): 412 [M+H] ⁺	11.18 (s, 1H), 7.90-7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H) 7.88-7.89 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 5H), 4.83 (s, 2H), 3.91-4.23 (m, 4H), 2.67-2.77 (m, 6H)
[0729]		(ES, m/z): 447 [M+H] ⁺	11.17-11.19 (m, 1H), 8.40-9.35 (br, 1H), 7.30-7.54 (m, 3H), 4.60-4.73 (m, 2H), 3.44-4.17 (m, 11H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)
		(ES, m/z): 496 [M+H] ⁺	11.18-11.21 (m, 1H), 9.06 (br, 1H), 7.33-7.56 (m, 3H), 4.61-4.78 (m, 2H), 3.84-4.16 (m, 8H), 3.26-3.38 (m, 3H), 2.40-2.57 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)

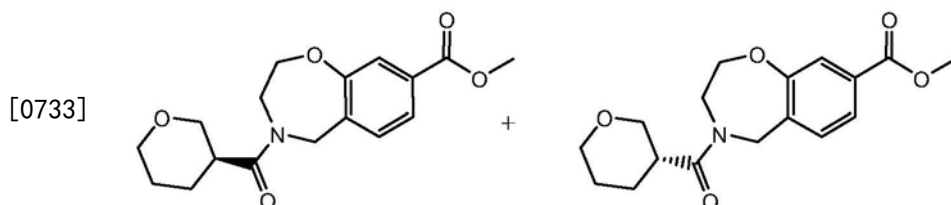
[0730] 实施例9-制备(S)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 䊀 -8-甲酰胺和(R)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 䊀 -8-甲酰胺



[0731]



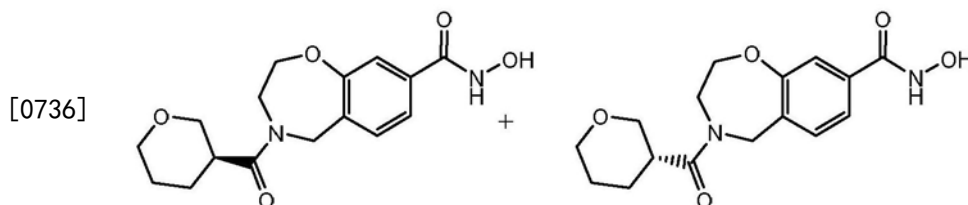
[0732] 步骤-1: (S)-4-(四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸甲酯和(R)-4-(四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸甲酯



[0733]

[0734] 将2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂**草**-8-羧酸甲酯(250mg, 1.21 mmol, 1当量)、四氢-2H-吡喃-3-羧酸(157mg, 1.21mmol, 1当量)、DIEA(469mg, 3.63mmol, 3当量)和HATU(552mg, 1.45mmol, 1.2当量)于DMF(4mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应物通过添加水(2mL)猝灭。将所得溶液用CH₂Cl₂(3x 10mL)萃取并用盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。将粗制外消旋混合物通过手性制备型-HPLC(柱:Chiralpak IA 2x 25cm, 5μm; 流动相A:己烷; 流动相B:EtOH; 流动速率:20mL/min; 梯度:30% B, 持续26min; 检测器, UV 254, 220nm)纯化以得到标题化合物的单一异构体。分离呈白色固体的第一洗脱异构体(55mg, 14%产率)。MS:(ES, m/z): 320[M+H]⁺。分离呈白色固体的第二洗脱异构体(55mg, 14%产率)。MS:(ES, m/z): 320[M+H]⁺。

[0735] 步骤-2: (S)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺和(R)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺

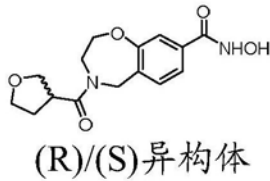
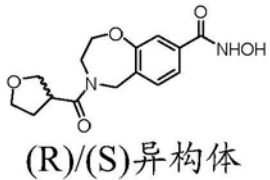


[0736]

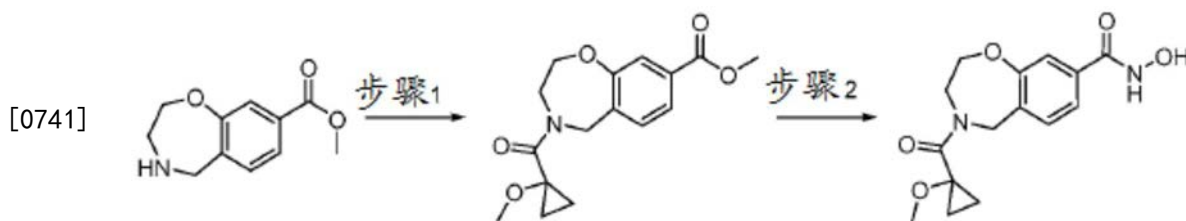
[0737] 将4-(四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸甲酯(55mg, 0.17mmol, 1当量)于MeOH/THF(1:4, 2mL)、1N NaOH水溶液(0.35mL, 2当量)、NH₂OH(50%于水中, 569mg, 50当量)中的溶液在室温下搅拌1h。将反应混合物用冰-水浴冷却至0℃。将溶液的pH值用6N HCl水溶液调节至6。将粗物质通过制备型-HPLC(柱:HSS C180BD,

1.8 μ m, 2.1x 50mm; 流动相A: 水/0.05% TFA; 流动相B: MeCN/0.05% TFA; 流动速率: 0.7mL/min; 梯度: 5%B至95%B, 经2min, 保持0.6min; 检测器, UV 254nm) 纯化。与来自步骤1的第一洗脱异构体反应得到呈粉色固体的标题化合物 (15.2mg, 28%产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.17 (s, 1H), 9.00 (br, 1H), 7.26-7.52 (m, 3H), 4.76 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.11-4.18 (m, 2H), 3.31-3.91 (m, 4H), 3.20-3.29 (m, 2H), 2.80-2.98 (m, 1H), 1.44-1.79 (m, 4H)。MS: (ES, m/z): 321 [M+H]⁺。与来自步骤1的第二洗脱异构体反应得到呈粉色固体的标题化合物 (15.8mg, 29%产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.17 (s, 1H), 9.00 (br, 1H), 7.26-7.52 (m, 3H), 4.76 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.06-4.18 (m, 2H), 3.56-3.91 (m, 4H), 3.20-3.31 (m, 2H), 2.82-2.98 (m, 1H), 1.43-1.79 (m, 4H)。MS: (ES, m/z): 321 [M+H]⁺。

[0738] 表-4: 根据实施例9的方法制备以下化合物。

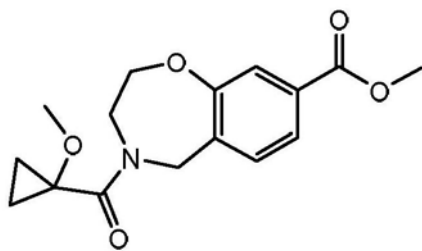
结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
 (R)/(S)异构体	(ES, m/z): 307 [M+H] ⁺	11.18-11.16 (m, 1H), 9.01 (br, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 3.92-3.78 (m, 3H), 3.68-3.60 (m, 3H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 2H)
 (R)/(S)异构体	(ES, m/z): 307 [M+H] ⁺	11.18-11.16 (m, 1H), 9.01 (br, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 3.92-3.78 (m, 3H), 3.68-3.60 (m, 3H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 2H)
通过制备型-HPLC (柱: Chiralpak IA-3 0.46x5cm, 3 μ m; 流动相 A: 己烷; 流动相 B: EtOH; 流动速率: 20 mL/min; 梯度: 50% B, 持续 25 min; 检测器, UV 254, 220 nm)在甲酯中间体处分离表-4 的化合物		

[0740] 实施例10-制备N-羟基-4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^葎-8-甲酰胺



[0742] 步骤-1: 4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^葎-8-羧酸甲酯

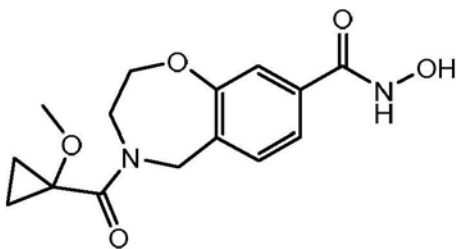
[0743]



[0744] 在0℃下向1-甲氧基环丙烷-1-羧酸(50mg,0.43mmol,1当量)于DMF(2mL)中的溶液分批添加HATU(197mg,0.52mmol,1.2当量),然后添加2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂草-8-羧酸甲酯(138mg,0.43mmol,1当量)和DIEA(167mg,1.29mmol,3当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后将反应物通过添加水(5mL)猝灭。将所得溶液用EtOAc(3x10mL)萃取。将有机层用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤、经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚,1:1)纯化以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(20mg,15%产率)。MS:(ES,m/z):306[M+H]⁺。

[0745] 步骤-2:N-羟基-4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺

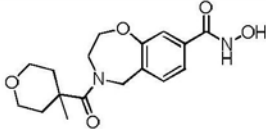
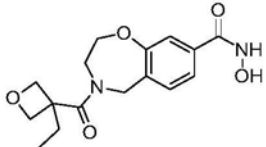
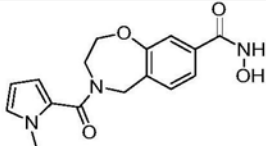
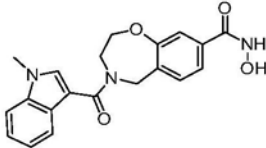
[0746]

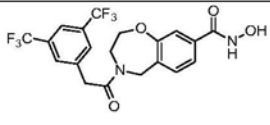
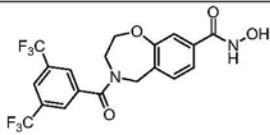
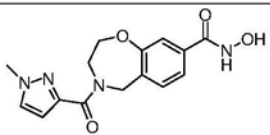
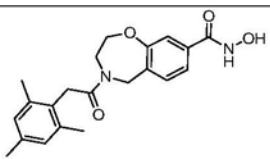


[0747] 向4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-羧酸甲酯(20mg,0.07mmol,1当量)于MeOH/THF(1:4,1mL)中的溶液同时添加6N NaOH水溶液(0.13mL,2当量)、NH₂OH(50%于水中,0.12mL,50当量)。将所得溶液在室温下搅拌1h。将粗物质通过制备型-HPLC纯化(柱Sunfire C18 5μm,19x100mm;流动相A:水/0.05%TFA;流动相B:MeCN;流动速率:25mL/min;梯度:6%B至48%B,经8min,保持0.6min;检测器,UV 254,220nm)以得到呈橘色固体的标题化合物(7.9mg,39%产率)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm):11.17(br,1H),9.01(br,1H),7.47-7.25(m,3H),5.03-4.53(m,2H),4.66-4.29(m,3H),3.95-3.78(m,1H),3.20-2.80(m,3H),0.98-0.75(m,4H)。MS:(ES,m/z):307[M+H]⁺。

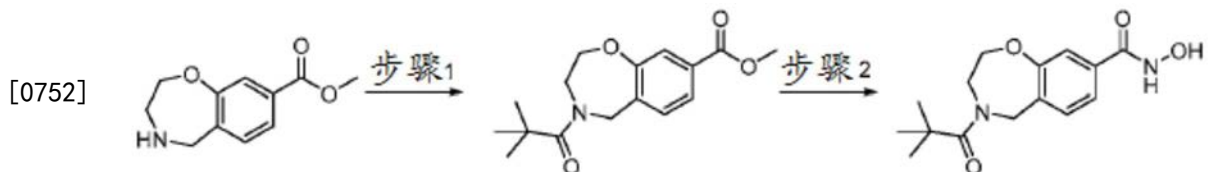
[0748] 表-5:根据实施例10的方法制备以下化合物。

[0749]

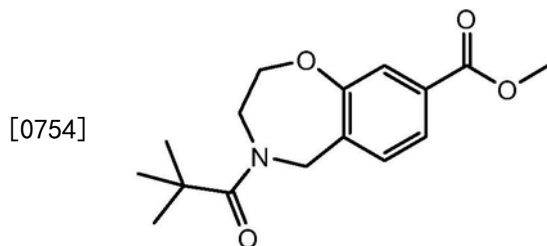
结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.15 (br, 1H), 9.03 (br, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.20-4.18 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.21 (s, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 321 [M+H] ⁺	11.18 (br, 1H), 9.03 (br, 1H), 7.46-7.27 (m, 3H), 4.78-4.60 (m, 3.5H), 4.45-4.35 (m, 0.5H), 4.36-4.21 (m, 3H), 4.22-4.13 (m, 1.5H), 3.92-3.83 (m, 0.5H), 3.46-3.37 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 2H), 0.81-0.66 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 316 [M+H] ⁺	11.20 (s, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.33-7.23 (br, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.04-6.02 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.26-4.25 (m, 2H), 4.00-3.99 (m, 2H), 3.58 (s, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 366 [M+H] ⁺	11.28 (br, 1H), 8.79-8.46 7.72-7.69 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.49-43 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.92-6.46 (m, 1H), 5.04-5.00 (m, 2H), 4.65-4.62 (m, 2H), 4.05-3.90 (m,

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i> : 463 [M+H] ⁺)	2H), 3.64 (s, 3H) 11.19 (br, 1H), 9.06-9.04 (br, 1H), 7.95-7.87 (m, 3H), 7.48-7.28 (m, 3H), 4.83 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.24-4.23 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.91-3.90 (m, 1H)
	(ES, <i>m/z</i> : 449 [M+H] ⁺)	11.20 (br, 1H), 9.07 (br, 1H), 8.27-8.22 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.44-7.32, 6.82-6.80 (m, 3H), 4.82 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.73 (m, 1H)
	(ES, <i>m/z</i> : 317 [M+H] ⁺)	11.17 (br, 1H), 9.04 (br, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.42-7.22 (m, 3H), 6.52-6.51 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.33-4.32 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 2H)
	(ES, <i>m/z</i> : 369 [M+H] ⁺)	11.21 (br, 1H), 9.05 (br, 1H), 7.56-7.24 (m, 3H), 6.74-6.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.23-4.22 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 4.05-4.04 (m, 1H), 3.88-3.87 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 2H), 2.17-2.16 (m, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.85 (m, 4H)

[0751] 实施例11-制备N-羟基-4-新戊酰-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^葎-8-甲酰胺

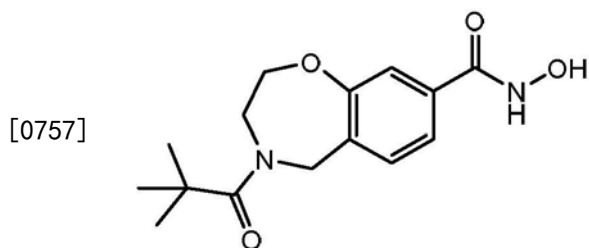


[0753] 步骤-1:4-新戊酰-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^葎-8-羧酸甲酯



[0755] 在25-mL圆底烧瓶中放置2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂 萘 -8-羧酸甲酯(80mg, 0.39mmol, 1当量)于 CH_2Cl_2 (2mL)和 Et_3N (118mg, 1.17 mmol, 3当量)中的溶液。这之后在 0°C 下在搅拌下滴加2,2-二甲基丙酰氯(46.6mg, 0.39mmol, 1当量)。将所得溶液在室温下搅拌30min。然后将反应物通过添加水(2mL)猝灭。将混合物用 CH_2Cl_2 (3x 10mL)萃取。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc /石油醚, 1:1)纯化以得到呈浅黄色固体的标题化合物(90mg, 80%产率)。MS: (ES, m/z): 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0756] 步骤-2: N-羟基-4-新戊酰-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萘 -8-甲酰胺

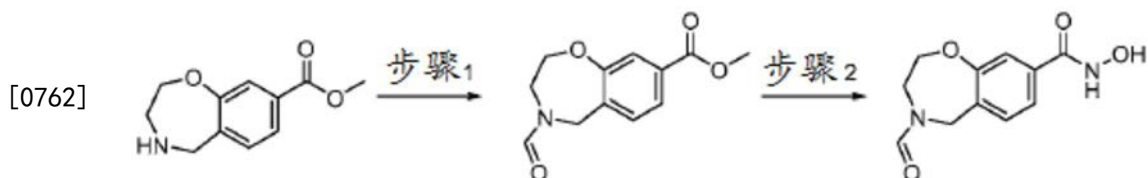


[0758] 在25-mL圆底烧瓶中放置4-新戊酰-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萘 -8-羧酸甲酯(90mg, 0.31mmol, 1当量)于THF/MeOH(4:1, 2 mL)、1N NaOH水溶液(0.62mL, 2当量)和 NH_2OH (50%于水中, 510 mg, 15.46mmol, 50当量)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌1h。将溶液的pH值在 0° 下用6N HCl水溶液调节至6。将粗物质通过制备型-HPLC(柱:HSS C180BD, $1.8\mu\text{m}$, $2.1 \times 50\text{mm}$; 流动相A:水 / 0.05% TFA; 流动相B: MeCN/0.05% TFA; 流动速率: 0.7mL/min; 梯度: 5%B至95%B, 经2min, 保持0.6min; 检测器, UV 254nm) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物(34.2mg, 27%产率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.17 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.29-7.39 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.18-4.20 (t, $J_1=4.8\text{Hz}$, $J_2=9.2\text{Hz}$, 2H), 3.97-3.99 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 1.16 (s, 9H)。MS: (ES, m/z): 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

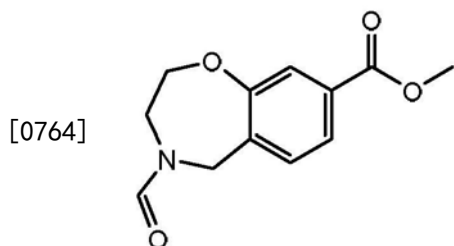
[0759] 表-6: 根据实施例11的方法制备以下化合物。

结构	实测值 M+H	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)
	(ES, m/z): 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.20 (s, 1H), 7.13-7.45 (m, 8H), 4.79 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.15-4.29 (m, 3H), 3.99 (s, 1H)
	(ES, m/z): 251 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.16-11.18 (d, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.29-7.44 (m, 3H), 4.57-4.64 (d, 2H), 4.15-4.17 (t, 1H), 4.07-4.09 (t, 1H), 3.43 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 3H)

[0761] 实施例12-制备4-甲酰基-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萘 -8-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐

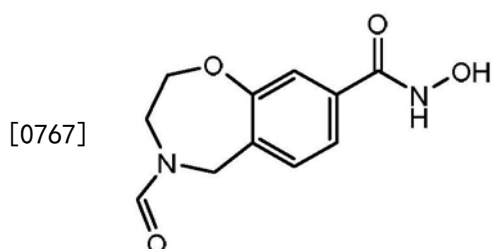


[0763] 步骤-1:4-甲酰基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯



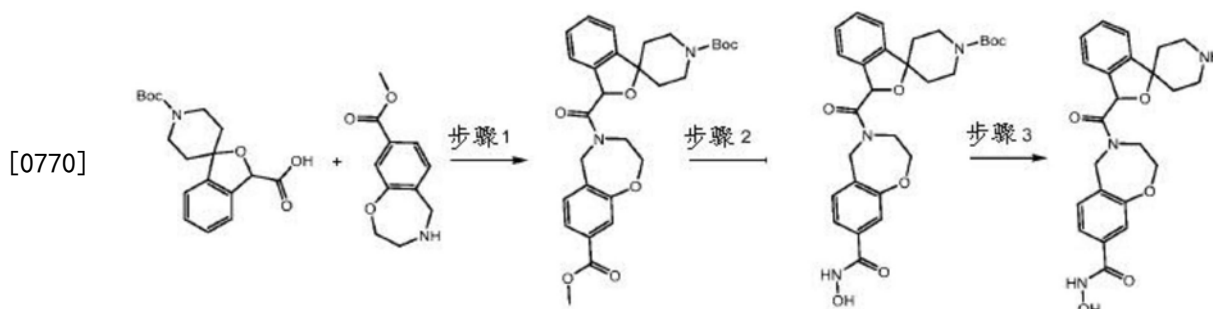
[0765] 在8-mL小瓶中放置2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯(150mg, 0.47mmol, 1当量)和甲酸乙酯(2mL)。将所得溶液在60°C下在油浴中搅拌16h。将所得混合物真空浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物,其不经进一步纯化就使用。MS:(ES,m/z):236 [M+H]⁺。

[0766] 步骤-2:4-甲酰基-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺

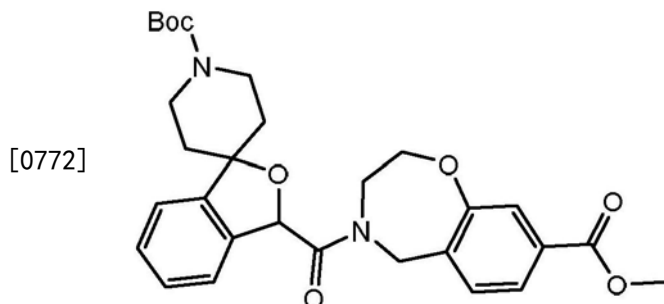


[0768] 在8-mL小瓶中放置于THF/MeOH(4:1,2mL)、1N NaOH水溶液(0.85mL,0.85mmol,2当量)和NH₂OH(50%于水中,0.85mL,12.72 mmol,30当量)中的4-甲酰基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯(100mg,0.43mmol,1当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将粗物质通过制备型-HPLC(柱:XBridge RP C180BD,5μm,19x 150 mm;流动相A:水/0.05% TFA;流动相B:MeCN;流动速率:25 mL/min;梯度:4%B至58%B,经7min;检测器,UV 254, 220nm)纯化以得到呈粉色固体的标题化合物(15mg,10%产率)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):11.19(s,1H),10-10.11(s,1H),9.03(s,1H),8.20(s,0.4H),8.04(s,0.6H),7.33-7.43(m,3H),4.61-4.64(d,0.9H),4.52-4.55(d,1.2H),4.10-4.14(m,2H),3.76-3.78(m,2H)。MS:(ES,m/z):237[M+H]⁺。

[0769] 实施例13-制备3-[8-(羟基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂**萸**-4-羰基]-3H-螺[2-苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯和N-羟基-4-(3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺

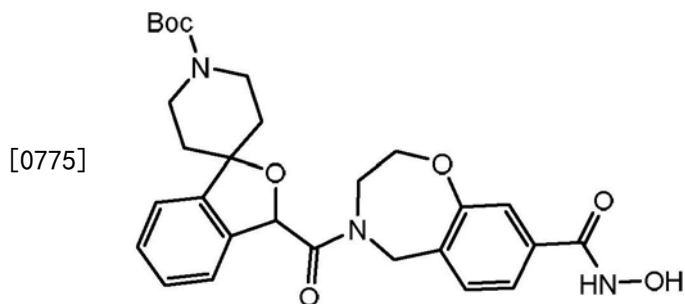


[0771] 步骤-1:3-(8-(甲氧基羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-4-羰基)-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯



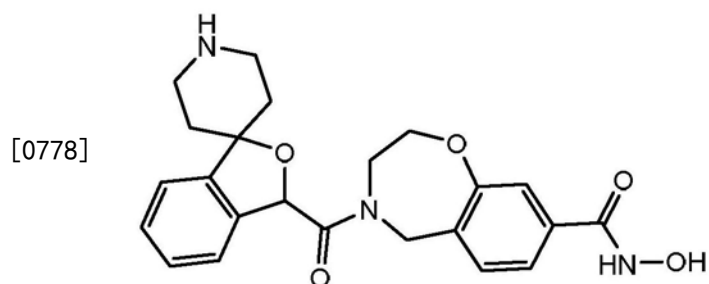
[0773] 在20ml闪烁小瓶中放置2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸甲酯(21mg, 0.1mmol)、1'-(叔丁氧基羰基)-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-羧酸(33mg, 0.1mmol)和氯仿(3mL)。这之后在环境温度下添加DIEA(0.052ml, 0.3mmol)和DMC(20mg, 0.12mmol)。将所得溶液在室温下搅拌3h。然后将反应物用 CH_2Cl_2 (10mL)稀释并用75%盐水溶液(20mL)洗涤。使所得溶液通过 Isolute[®]相分离器,然后浓缩至干。残余物得到定量产率的呈黄色半固体的标题化合物,其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z): 523 [M+H]⁺。

[0774] 步骤-2:3-(8-(羟基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-4-羰基)-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯



[0776] 在20-ml闪烁小瓶中,将3-(8-(甲氧基羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-4-羰基)-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(52mg, 0.1mmol)溶解于MeOH/THF(1:1, 1mL)、 NH_2OH (50%于水中, 0.5ml, 7.57mmol)和1N NaOH水溶液(0.5mL, 0.5mmol)中。将所得溶液在环境温度下搅拌2小时,然后浓缩至干。将粗物质通过制备型-HPLC(柱:XBridge RP C180BD, 5 μm , 19x 150mm;流动相A:水/0.05%甲酸;流动相B:MeCN/0.05%甲酸;流动速率:23mL/min;梯度:0%B至35%B,经8min;检测器,UV 254, 220nm)纯化以得到标题化合物。MS: (ES, m/z): 524 [M+H]⁺。

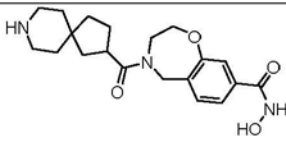
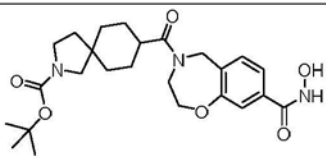
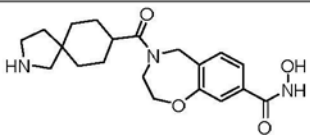
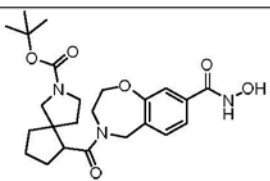
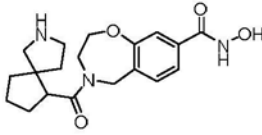
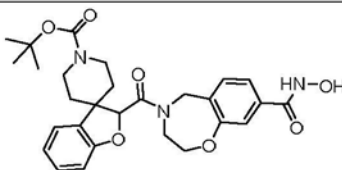
[0777] 步骤-3:N-羟基-4-(3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺

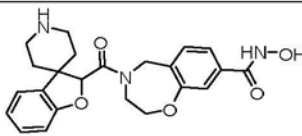
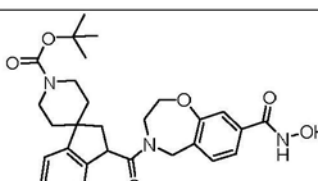
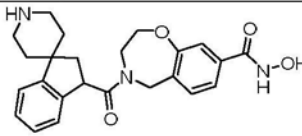
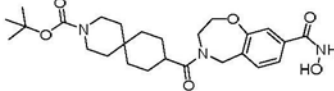
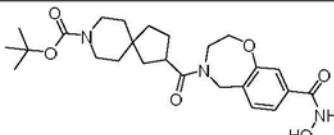
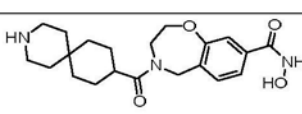


[0779] 在20-ml闪烁小瓶中,将3-(8-(羟基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-4-羰基)-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯(40mg,0.19mmol)溶解于 CH_2Cl_2 (2mL)中,然后添加TFA(1mL)。将所得溶液在环境温度下搅拌1h,然后浓缩至干。将粗物质通过制备型-HPLC(柱:XBridge RP C180BD,5 μm ,19x 150mm;流动相A:水/0.1%甲酸;流动相B:MeCN/0.1%甲酸;流动速率:23mL/min;梯度:0%B至35%B,经8min;检测器,UV 254,220nm)纯化以得到呈白色固体的作为甲酸盐的标题化合物(9mg,28%产率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):6.93-7.63(m,7H) 5.97-6.30(m,1H) 4.46-4.81(m,1H) 3.92-4.45(m,4H) 2.57-3.18(m,6H) 1.49-2.05(m,4H)。MS:(ES,m/z):424[M+H] $^+$ 。

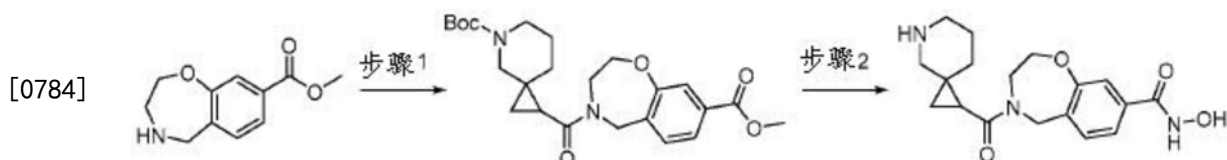
[0780] 表-7:根据实施例13的方法制备以下化合物。

[0781]

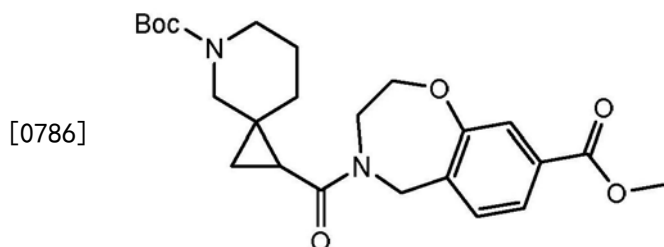
结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 374 [M+H] ⁺	
	(ES, <i>m/z</i>): 474 [M+H] ⁺	10.88 - 11.41 (m, 1 H) 8.88 - 9.27 (m, 1 H) 7.24 - 7.55 (m, 3 H) 4.53 - 4.79 (m, 2 H) 3.99 - 4.27 (m, 2 H) 3.87 (br d, <i>J</i> = 15.54 Hz, 1 H) 3.24 (br s, 3 H) 2.96 (br d, <i>J</i> = 8.79 Hz, 2 H) 1.66 (q, <i>J</i> = 6.94 Hz, 2 H) 1.34 - 1.49 (m, 18 H)
	(ES, <i>m/z</i>): 374 [M+H] ⁺	
	(ES, <i>m/z</i>): 460 [M+H] ⁺	11.16 (br s, 1 H) 9.02 (br s, 1 H) 7.19 - 7.58 (m, 3 H) 4.73 (br s, 1 H) 4.03 (br s, 3 H) 3.65 (s, 1 H) 2.98 - 3.28 (m, 6 H) 1.67 (br d, <i>J</i> = 9.97 Hz, 5 H) 1.47 - 1.60 (m, 3 H) 1.28 - 1.46 (m, 9 H)
	(ES, <i>m/z</i>): 360 [M+H] ⁺	
	(ES, <i>m/z</i>): 524 [M+H] ⁺	

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 424 [M+H] ⁺	8.31 (s, 1 H) 7.21 - 7.60 (m, 4 H) 7.15 (td, <i>J</i> = 7.33, 3.52 Hz, 1 H) 6.89 (td, <i>J</i> = 7.33, 3.52 Hz, 1 H) 6.72 - 6.83 (m, 1 H) 5.53 - 5.60 (m, 1 H) 4.65 - 5.01 (m, 2 H) 4.19 - 4.58 (m, 4 H) 3.87 - 4.19 (m, 4 H) 2.80 - 3.26 (m, 4 H) 1.74 - 2.05 (m, 4 H)
	(ES, <i>m/z</i>): 522 [M+H] ⁺	
	(ES, <i>m/z</i>): 422 [M+H] ⁺	8.40 (br s, 1 H) 6.69 - 7.62 (m, 7 H) 4.54 - 5.03 (m, 2 H) 3.98 - 4.31 (m, 3 H) 3.03 - 3.23 (m, 3 H) 2.62 - 3 (m, 3 H) 2.20 - 2.44 (m, 1 H) 1.83 - 2.18 (m, 2 H) 1.49 - 1.78 (m, 3 H)
	(ES, <i>m/z</i>): 488 [M+H] ⁺	11.17 (br s, 1 H) 9.05 (br s, 1 H) 7.19 - 7.51 (m, 3 H) 4.72 (s, 1 H) 4.58 (s, 1 H) 4.03 - 4.25 (m, 2 H) 3.86 (br d, <i>J</i> = 14.07 Hz, 2 H) 3.18 - 3.31 (m, 4 H) 2.71 (br d, <i>J</i> = 12.31 Hz, 1 H) 1.61 (br d, <i>J</i> = 10.55 Hz, 2 H) 1.32 - 1.51 (m, 14 H) 1.06 - 1.27 (m, 5 H)
	(ES, <i>m/z</i>): 474 [M+H] ⁺	11.15 (br s, 1 H) 9.06 (br s, 1 H) 7.28 - 7.51 (m, 3 H) 4.73 (s, 1 H) 4.59 (s, 1 H) 4.06 - 4.19 (m, 2 H) 3.88 (br d, <i>J</i> = 14.95 Hz, 2 H) 3.12 - 3.29 (m, 4 H) 1.56 - 1.83 (m, 3 H) 1.28 - 1.49 (m, 17 H)
	(ES, <i>m/z</i>): 388 [M+H] ⁺	

[0782] 实施例14-制备N-羟基-4-(5-氮杂螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺

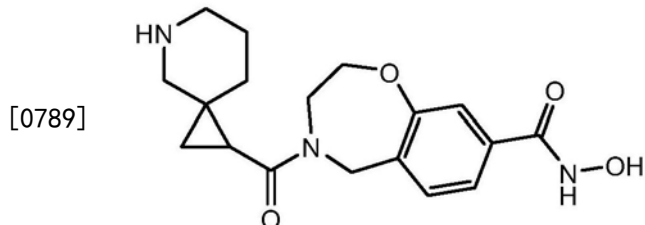


[0785] 步骤-1:4-(5-(叔丁氧基羰基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-羧酸甲酯。



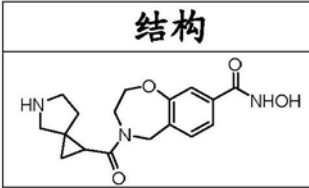
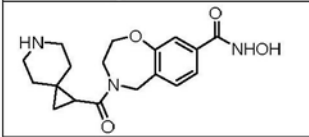
[0787] 在1-打兰小瓶中放置2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-羧酸甲酯(15mg, 0.072mmol, 1当量)、5-(叔丁氧基羰基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷-1-羧酸(27.7mg, 0.109mmol, 1.5当量)和二氯乙烷(1mL)。这之后在室温下添加Et₃N(18.3mg, 0.181mmol, 2.50当量)和DMC(18.36mg, 0.109mmol, 1.5当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。然后将反应物通过添加水(1mL)猝灭。将所得溶液用CH₂Cl₂(2x 1mL)萃取。将有机层真空浓缩以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(16mg, 50%产率),其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z): 445 [M+H]⁺。

[0788] 步骤-2:N-羟基-4-(5-氮杂螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-甲酰胺

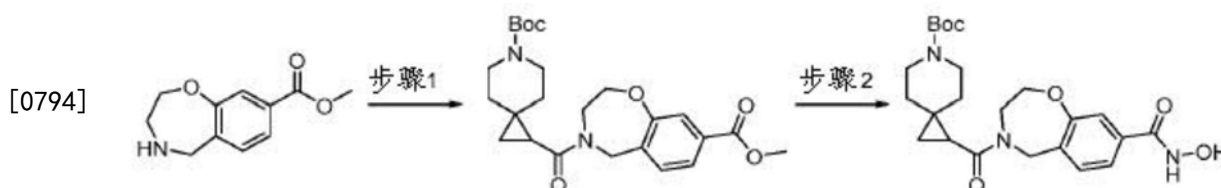


[0790] 将4-(5-(叔丁氧基羰基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-羧酸甲酯(16mg, 0.036mmol, 1当量)溶解于 EtOAc (0.5mL) 中。这之后在室温下添加HCl (4M于二噁烷中, 90μL, 0.36mmol, 10当量)。将所得溶液在室温下搅拌4h。将溶液真空浓缩。将所得灰白色固体溶解于MeOH/THF (1:4, 0.5mL)、NH₂OH (50%于水中, 24mg, 0.36mmol, 10当量)和1N NaOH水溶液(0.072mL, 2当量)中。将反应物的pH测量为约11。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将粗物质通过制备型-HPLC (柱:XBridge RP C180BD, 5μm, 19x 150 mm; 流动相A:水/0.05%甲酸; 流动相B:MeCN/0.05%甲酸; 流动速率:23mL/min; 梯度:5%B至35%B, 经6.6min, 保持0.9min; 检测器, UV 254, 220nm) 纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物(1.8 mg, 15%产率)。MS: (ES, m/z): 346 [M+H]⁺。

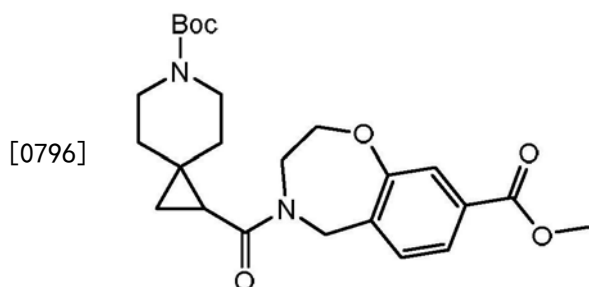
[0791] 表-8:根据实施例14的方法制备以下化合物。

	结构	实测值 M+H
[0792]		(ES, m/z): 332 [M+H] ⁺
		(ES, m/z): 346 [M+H] ⁺

[0793] 实施例15-制备1-(8-(羟基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-4-羰基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸叔丁酯

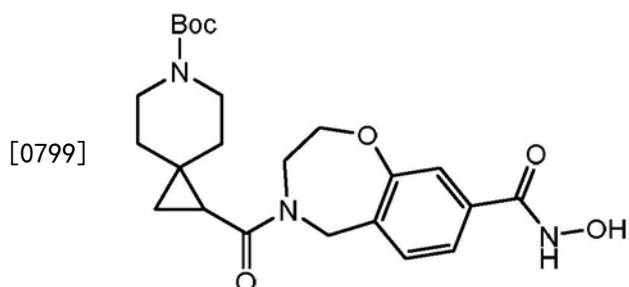


[0795] 步骤-1:4-(6-(叔丁氧基羰基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸甲酯



[0797] 在1打兰小瓶中放置2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸甲酯(32mg, 0.072mmol, 1当量)、5-(叔丁氧基羰基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷-1-羧酸(22.1mg, 0.086mmol, 1.2当量)和二氯乙烷(1mL)。这之后在室温下添加Et₃N(18.2mg, 0.18mmol, 2.50当量)和DMC(14.6mg, 0.086mmol, 1.2当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。然后将反应物通过添加水(1mL)猝灭。将所得溶液用CH₂Cl₂(2x 2mL)萃取。将有机层真空浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(24mg, 34%产率),其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z): 445 [M+H]⁺。

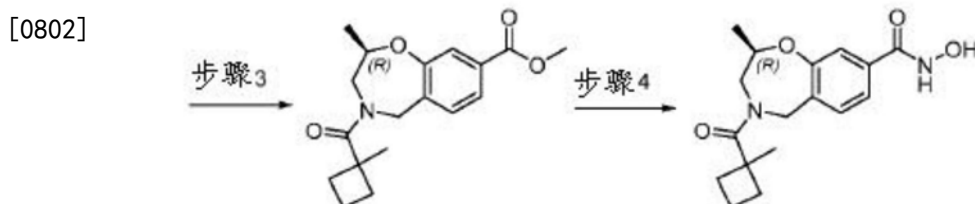
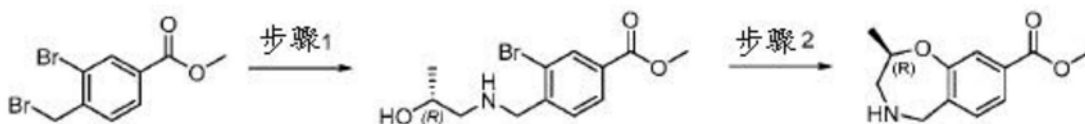
[0798] 步骤-2:1-(8-(羟基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-4-羰基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸叔丁酯



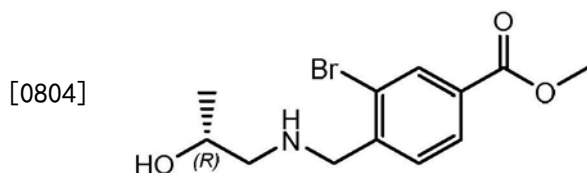
[0800] 将4-(6-(叔丁氧基羰基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f]

[1,4]氧氮杂^葑-8-羧酸酯(24mg, 0.053mmol, 1当量) 溶解于 MeOH/THF (1:4, 0.5mL)、NH₂OH (50%于水中, 35mg, 0.53mmol, 10 当量) 和1N NaOH水溶液(0.106mL, 2当量)中。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将粗物质通过制备型-HPLC(柱: XBridge RP C180BD, 5 μm, 19x 150mm; 流动相A: 水/0.05%甲酸; 流动相B: MeCN/0.05 %甲酸; 流动速率: 23mL/min; 梯度: 25%B至65%B, 经6.6min, 保持0.9min; 检测器, UV 254, 220nm) 纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物(2.4mg, 10%产率)。MS: (ES, m/z): 446 [M+H]⁺。

[0801] 实施例16-制备(R)-N-羟基-2-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^葑-8-甲酰胺

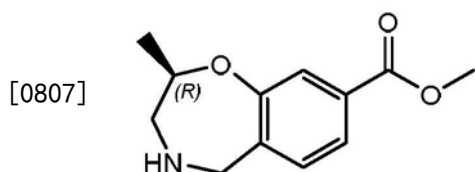


[0803] 步骤-1: (R)-3-溴-4-(((2-羟基丙基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯



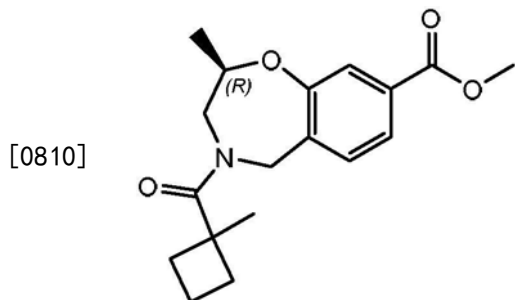
[0805] 在250-mL圆底烧瓶中放置3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(7g, 22.73 mmol, 1当量)于MeCN(80mL)中的溶液、碳酸钾(4.69g, 33.93mmol, 1.50当量)和(2R)-1-氨基丙-2-醇(1.7g, 22.63mmol, 1当量)。将所得混合物在室温下搅拌3h, 然后真空浓缩。将残余物用EtOAc(80mL)稀释并将所得溶液用水(3x 30mL)稀释。将有机相真空浓缩以得到呈灰白色固体的标题化合物(3g), 其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z): 302 [M+H]⁺。

[0806] 步骤-2: (R)-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^葑-8-羧酸甲酯



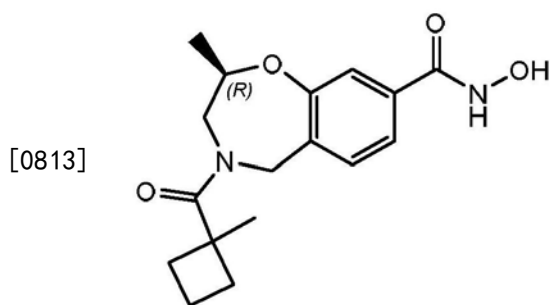
[0808] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的100-mL圆底烧瓶中放置(R)-3-溴-4-(((2-羟基丙基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(2.75g, 9.10mmol, 1当量)于异丙醇(32mL)中的溶液、碳酸钾(2.53g, 18.31mmol, 2当量)和CuI(520mg, 2.73mmol, 0.30当量)。将所得溶液在110℃下在油浴中搅拌 21h。将所得混合物真空浓缩并将残余物用EtOAc(100mL)稀释。将所得混合物用水(3x 150mL)洗涤和将有机相浓缩, 然后将残余物通过硅胶色谱(CH₂Cl₂/MeOH, 99:1)纯化以得到呈褐色油状物的标题化合物(1.1g, 55%产率)。MS: (ES, m/z): 222 [M+H]⁺。

[0809] 步骤-3: (R)-2-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧

氮杂**葎**-8-羧酸甲酯

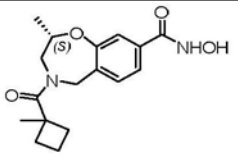
[0811] 在8-mL小瓶中放置1-甲基环丁烷-1-羧酸(52mg,0.46mmol,1当量)、DMF(4mL)、HATU(205mg,0.54mmol,1.20当量)、(R)-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-羧酸甲酯(100mg,0.45 mmol,1当量)和DIEA(174mg,1.35mmol,3当量)。将所得混合物在室温下搅拌16h,然后用水(20mL)稀释。将所得溶液用EtOAc(2x 20 mL)萃取。将有机层合并并浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚,1:3)纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(88mg,61%产率)。MS:(ES,m/z):318[M+H]⁺。

[0812] 步骤-4:(R)-N-羟基-2-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-甲酰胺

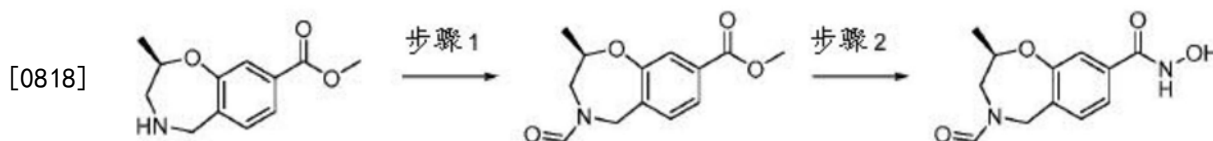


[0814] 在8-mL小瓶中放置(R)-2-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-羧酸甲酯(88mg,0.28mmol,1当量)和THF/MeOH(4:1,2mL)。这之后是添加NH₂OH(50%于水中,0.55mL,30当量)和1N NaOH水溶液(0.55mL,2当量)。将所得溶液在室温下搅拌3h。将粗物质通过制备型-HPLC纯化(Column XBridge XP C18 OBD,5μm,19x 150mm;流动相A:水/0.05%TFA;流动相B:MeCN/0.05%TFA;流动速率:0.7mL/min;梯度:5%B至40%B,经7min;检测器,UV 254nm)以得到呈灰白色固体的标题化合物(53 mg,60%产率)。¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ(ppm):11.17(br,1H),7.39-7.37(m,1H),7.31(m,2H),4.82-4.60(m,1H),4.49-4.21(m,2H),4.11-4.00(s,1H),3.51-3.36(m,2H),2.21(m,2H),1.95-1.75(m,3H),1.57-1.54(m,1H),1.33(m,6H)。MS:(ES,m/z):319[M+H]⁺。

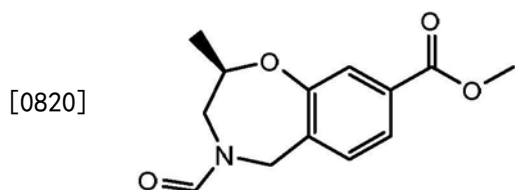
[0815] 表-9:根据实施例16的方法使用(2S)-1-氨基丙-2-醇制备以下化合物。

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 319 [M+H] ⁺	11.16 (br, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 4.82-4.62 (m, 1H), 4.43-4.27 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.79-1.54 (m, 1H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.23 (m, 3H)

[0817] 实施例17-制备(R)-4-甲酰基-N-羟基-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-甲酰胺

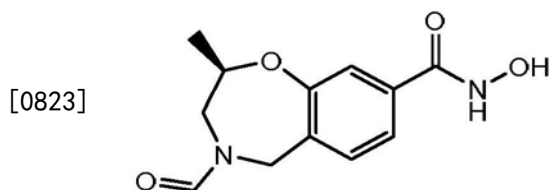


[0819] 步骤-1: (R)-4-甲酰基-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-羧酸甲酯



[0821] 在8-mL小瓶中放置(R)-2-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂**葎**-8-羧酸甲酯(80mg, 0.36mmol, 1当量)和甲酸乙酯(2mL, 1当量)。将所得溶液在油浴中回流16h。将所得混合物真空浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物,其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, *m/z*): 250 [M+H]⁺。

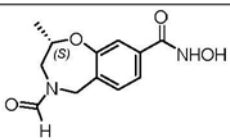
[0822] 步骤-2: (R)-4-甲酰基-N-羟基-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-甲酰胺



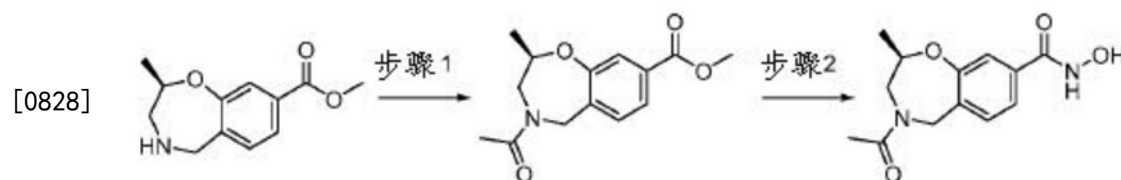
[0824] 在8-mL小瓶中放置于THF/MeOH(4:1, 2mL)中的(R)-4-甲酰基-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-羧酸甲酯(100mg, 0.40 mmol, 1当量)。向以上溶液添加1N NaOH水溶液(0.8mL, 0.80mmol, 2当量)和NH₂OH(50%于水中, 0.8mL, 0.80mmol, 30当量)。将所得溶液在室温下搅拌3h。将粗物质通过制备型-HPLC(柱: Waters XBridge XP C180BD, 5μm, 19x 150mm; 流动相A: 水/0.05% TFA; 流动相B: MeCN; 流动速率: 0.7mL/min; 梯度: 5%B至53%B, 经7min; 检测器, UV 254nm)纯化以得到呈褐色固体的标题化合物(7.5mg, 7%产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.18 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.43-7.32 (m,

3H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.32-4.28 (d, J=14.4Hz, 1H), 4.06-3.81 (m, 2H), 3.49-3.40 (m, 1H), 1.28-1.26 (m, 3H)。MS: (ES, m/z): 251 [M+H]⁺。

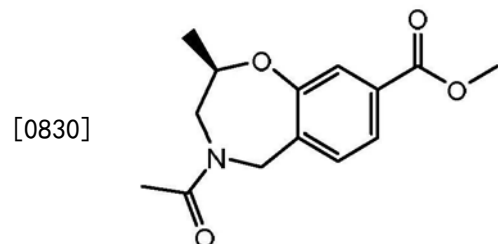
[0825] 表-10: 根据实施例17的方法使用(S)-2-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂 草 -8-羧酸甲酯制备以下化合物。

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
[0826] 	(ES, m/z): 251 [M+H] ⁺	11.17 (s, 1H), 9.01 (br, 1H), 7.43-7.32 (m, 3H), 4.73-4.71 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.11-3.80 (m, 3H), 3.68 (m, 1H), 1.26-1.29 (m, 3H)

[0827] 实施例18-制备(R)-4-乙酰基-N-羟基-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺

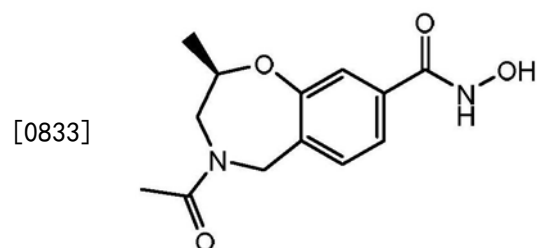


[0829] 步骤-1: (R)-4-乙酰基-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-羧酸甲酯



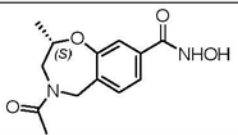
[0831] 在8-mL小瓶中放置(R)-2-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂 草 -8-羧酸甲酯(80mg, 0.36mmol, 1当量)于CH₂Cl₂(2mL)和三乙基胺(110mg, 1.09mmol, 3当量)中的溶液。这之后在0℃下滴加乙酰氯(31mg, 0.39mmol, 1.10当量)于CH₂Cl₂(0.5mL)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌18h。将反应混合物真空浓缩以得到呈绿色油状物的标题化合物,其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z): 264 [M+H]⁺。

[0832] 步骤-2: (R)-4-乙酰基-N-羟基-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺

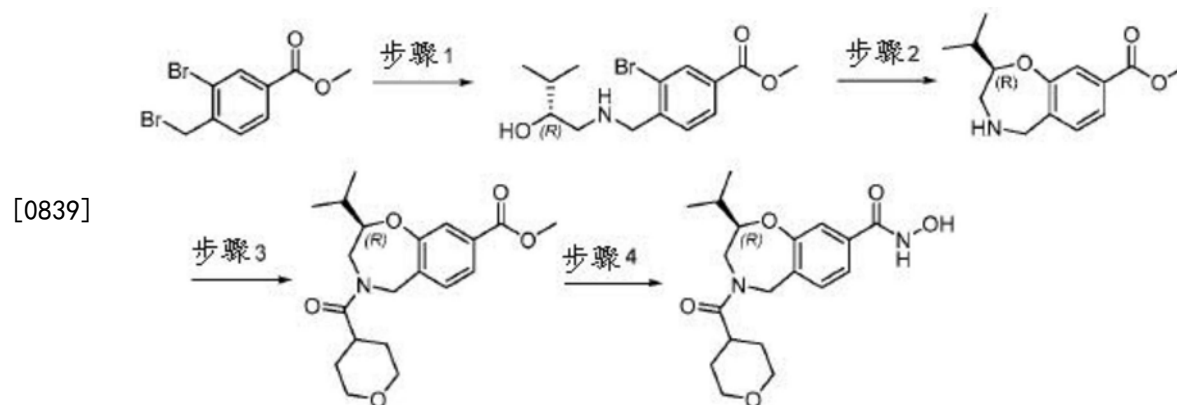


[0834] 在8-mL小瓶中放置(R)-4-乙酰基-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^葎-8-羧酸甲酯(90mg, 0.34mmol, 1当量)于THF/MeOH(4:1, 2mL)中的溶液。添加1N NaOH水溶液(0.68mL, 2当量)和NH₂OH(50%于水中, 0.67mL, 30当量)。将所得溶液在室温下搅拌14h。将粗物质通过制备型-HPLC(柱:Sunfire Prep C180BD, 5 μ m, 19x 150 mm;流动相A:水/0.05%TFA;流动相B:MeCN;流动速率:25 mL/min;梯度:4%B至18%B, 经6min;检测器, UV 254, 220nm)纯化以得到呈绿色油状物的标题化合物(12.5mg, 10%产率)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.18-11.16(br, 1H), 9.03(s, 1H), 7.42-7.25(m, 3H), 4.76-4.68(m, 1H), 4.53-4.49(d, J=8.2Hz, 1H), 4.12-3.86(m, 2H), 3.42-3.41(m, 1H), 2.01-1.98(d, J=12.8Hz, 3H), 1.31-1.25(m, 3H)。MS:(ES, m/z): 265[M+H]⁺。

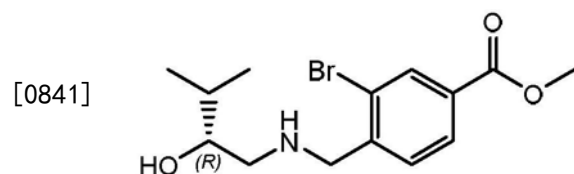
[0835] 表-11:根据实施例18的方法使用(S)-2-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂^葎-8-羧酸甲酯制备以下化合物。

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
[0836] 	(ES, m/z): 265	11.17-11.15 (br, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.44-7.28 (m, 3H), 4.77-4.72 (m, 1H), 4.68-4.34 (m, 1H), 4.15-3.98 (m, 2H),
[0837]	[M+H] ⁺	3.67-3.39 (m, 1H), 2.07-1.98 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 1.31-1.26 (m, 3H)

[0838] 实施例19-制备(R)-N-羟基-2-异丙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^葎-8-甲酰胺



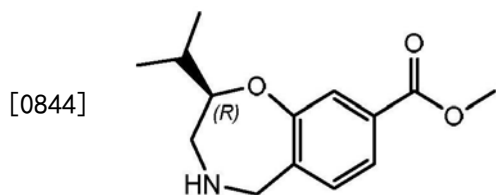
[0840] 步骤-1: (R)-3-溴-4-(((2-羟基-3-甲基丁基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯



[0842] 在500-mL圆底烧瓶中放置(R)-1-氨基-3-甲基丁-2-醇(6.41g, 62.13mmol, 2当量)、MeCN(100mL)和K₂CO₃(6.44g, 46.60mmol, 1.5当量)。这之后分几批添加3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(9.52g, 30.91 mmol, 1当量)。将所得溶液在室温下搅拌16h。将所得混合物真空浓缩。将残余物溶解于EtOAc(200mL)中并用H₂O(2x 100mL)洗涤。将有机层经无水

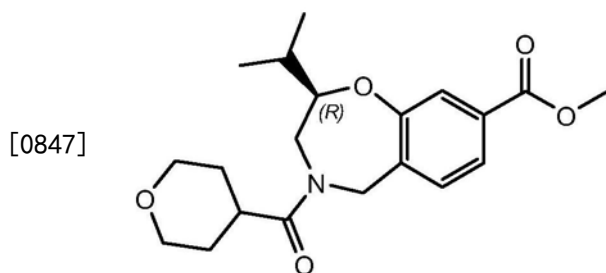
Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚, 3:2) 纯化以得到呈黄色固体的标题化合物 (6.48g, 63%产率)。MS: (ES, m/z): 330 [M+H]⁺。

[0843] 步骤-2: (R)-2-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-羧酸甲酯



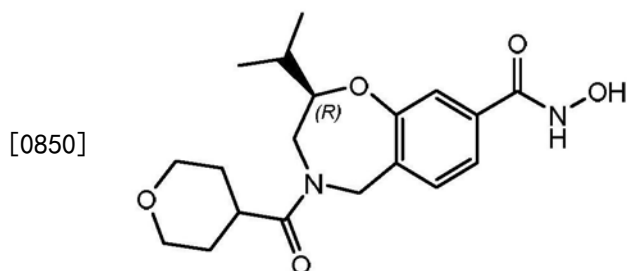
[0845] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的100-mL压力釜式反应器中放置 (R)-3-溴-4-(((2-羟基-3-甲基丁基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯 (4.91g, 14.87 mmol, 1当量)、异丙醇 (50mL)、 K_2CO_3 (3.09g, 22.36mmol, 1.5当量) 和CuI (1.42g, 7.46mmol, 0.5当量)。将所得溶液在110°C下在油浴中搅拌16h。将所得混合物真空浓缩。将残余物溶解于 CH_2Cl_2 (200mL) 中并用 H_2O (3x 100mL) 洗涤。将有机层经无水 MgSO_4 干燥、过滤并浓缩。将残余物通过C18色谱 (MeCN/ H_2O +0.05% TFA, 1:3) 纯化以得到呈绿色固体的标题化合物的TFA盐 (1.5g, 40%产率)。MS: (ES, m/z): 250 [M+H]⁺。

[0846] 步骤-3: (R)-2-异丙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-羧酸甲酯



[0848] 在8-mL小瓶中放置 (R)-2-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-羧酸甲酯·TFA (100mg, 0.40mmol, 1当量) 和DMF (10mL)。这之后在0°C下添加四氢-2H-吡喃-4-羧酸 (62.4mg, 0.48mmol, 1.2当量)、HATU (183mg, 0.76mmol, 1.2当量) 和DIEA (155mg, 1.20mmol, 3当量)。将所得混合物在室温下搅拌16h, 然后用EtOAc (50mL) 稀释。将所得混合物用 H_2O (5x50mL) 洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物 (150mg), 其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z): 362 [M+H]⁺。

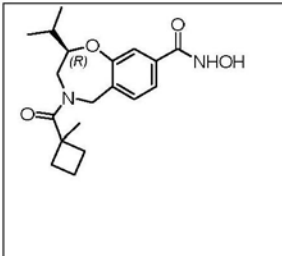
[0849] 步骤-4: (R)-N-羟基-2-异丙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺



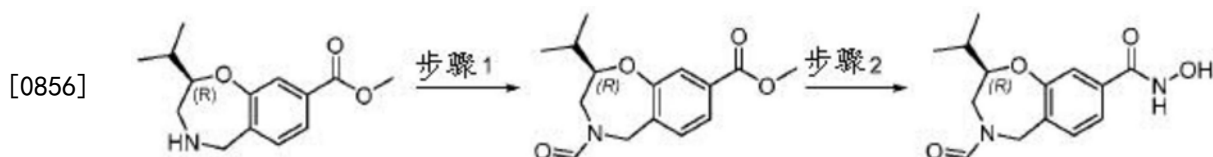
[0851] 在8-mL小瓶中放置 (R)-2-异丙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并

[f][1,4]氧氮杂 萘 -8-羧酸甲酯(150mg, 0.42mmol, 1当量)和THF/MeOH(4:1, 1.5mL)。然后同时添加 NH_2OH (50%于水中, 0.84mL, 12.73mmol, 30当量)和1N NaOH水溶液(0.84mL, 0.82mmol, 2当量)。将所得溶液在室温下搅拌16h。将粗物质通过制备型 HPLC(柱: Sunfire Prep C180BD, 5 μm , 19x 150mm; 流动相A: 水/0.05%甲酸; 流动相B: MeCN; 流动速率: 25mL/min; 梯度: 10%B至30%B, 经8min; 检测器, UV 254, 220nm)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(21.6mg, 13%产率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.20(br, 1H), 7.52-7.50(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.42(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.36(m, 1H), 7.31-7.27(m, 1H), 4.92-4.88(d, $J=16.4\text{Hz}$, 0.5H), 4.80-4.76(d, $J=14.8\text{Hz}$, 0.4H), 4.61-4.57(d, $J=16.0\text{Hz}$, 0.5H), 4.40-4.36(d, $J=15.2\text{Hz}$, 0.4H), 4.15-4.12(d, $J=11.6\text{Hz}$, 0.5H), 3.99-3.96(d, $J=11.6\text{Hz}$, 0.5H), 3.80-3.78(m, 2H), 3.70-3.68(m, 1H), 3.54-3.48(m, 1H), 3.41-3.32(m, 2H), 2.98(m, 0.5H), 2.88-2.86(m, 0.4H), 1.98-1.86(m, 1H), 1.57-1.48(m, 2H), 1.41-1.33(m, 1H), 1.22-1.19(d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 1.08-1.02(m, 6H)。MS: (ES, m/z): 363[M+H] $^+$ 。

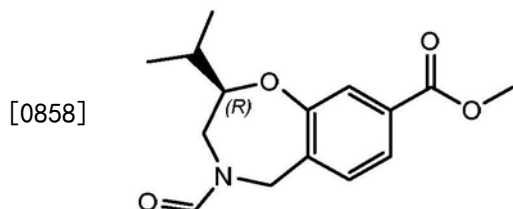
[0852] 表-12: 根据实施例19的方法制备以下化合物。

[0853]	结构	实测值 M+H	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)
[0854]		(ES, m/z): 347 [M+H] $^+$	11.19 (br, 1H), 7.39-7.28 (m, 3H), 4.78-4.64 (m, 1H), 4.44-4.36 (t, 1H), 3.90-3.64 (m, 2H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.59-1.56 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.08-1.03 (m, 6H)

[0855] 实施例20-制备(R)-4-甲酰基-N-羟基-2-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萘 -8-甲酰胺



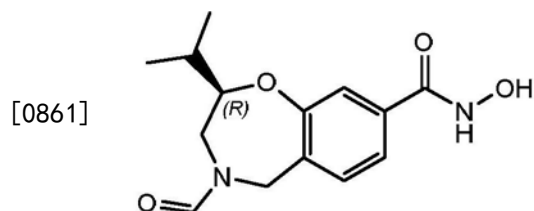
[0857] 步骤-1: (R)-4-甲酰基-2-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萘 -8-羧酸甲酯



[0859] 在8-mL小瓶中放置(R)-2-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萘 -8-羧酸甲酯·TFA(80mg, 0.32mmol, 1当量)和甲酸乙酯(1.5mL)。将所得溶液在60 $^{\circ}\text{C}$ 下在油浴中搅拌16h。将所得混合物真空浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(90mg), 其不经进一步纯

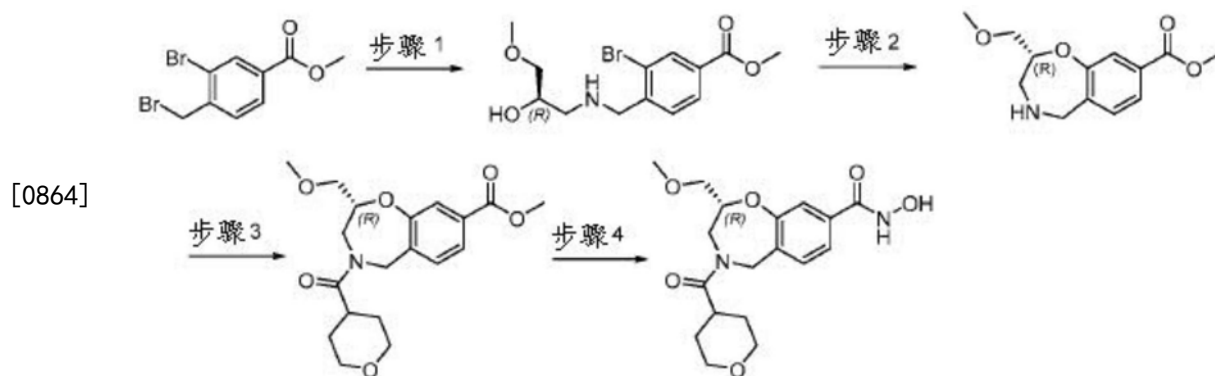
化就使用。MS: (ES, m/z) : 278 [M+H]⁺。

[0860] 步骤-2: (R)-4-甲酰基-N-羟基-2-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺

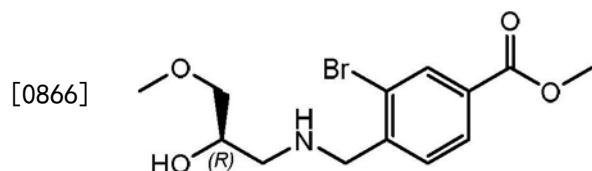


[0862] 在8-mL小瓶中放置于THF/MeOH(4:1, 1.5mL)中的(R)-4-甲酰基-2-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-羧酸甲酯(89mg, 0.32 mmol, 1当量)。然后同时添加NH₂OH(50%于水中, 0.64mL, 9.70 mmol, 30当量)和1N NaOH水溶液(0.64mL, 0.65mmol, 2当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将粗物质通过制备型-HPLC(柱:Sunfire Prep C180BD, 5 μm, 19x 150mm; 流动相A:水/0.05%甲酸; 流动相B:MeCN; 流动速率:25mL/min; 梯度:5%B至36%B, 经7 min; 检测器, UV 254, 220nm)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(11.3mg, 11%产率)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.20(br, 1H), 8.20(s, 4H), 8.06(s, 0.6H), 7.45-7.32(m, 3H), 4.81-4.72(m, 1H), 4.54-4.50(d, J=16.0Hz, 0.4H), 4.30-4.27(d, J=14.8Hz, 0.6H), 4.09-4.05(d, J=13.2Hz, 0.4H), 3.90-3.83(m, 0.6H), 3.61-3.49(m, 1.5H), 3.43-3.37(m, 0.5H), 1.95-1.88(m, 1H), 1.09-1.03(m, 6H)。MS: (ES, m/z) : 279 [M+H]⁺。

[0863] 实施例21-制备(R)-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺



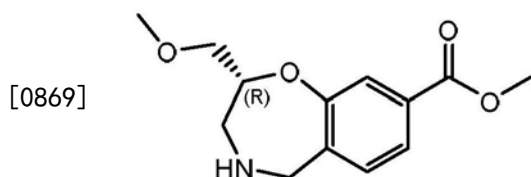
[0865] 步骤-1: (R)-3-溴-4-(((2-羟基-3-甲氧基丙基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯



[0867] 在500-mL圆底烧瓶中放置(R)-1-氨基-3-甲氧基丙-2-醇(5.7g, 54.22mmol, 1.1当量)于MeCN(150mL)中的溶液和K₂CO₃(10g, 72.46mmol, 1.5当量)。这之后在搅拌下在室温下滴加3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(15.2g, 49.36mmol, 1当量)于MeCN(100mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌16h。将所得混合物真空浓缩。将残余物用H₂O(100mL)稀释并用EtOAc(3x 100mL)萃取。将有机层用H₂O(2 x 100mL)洗涤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色

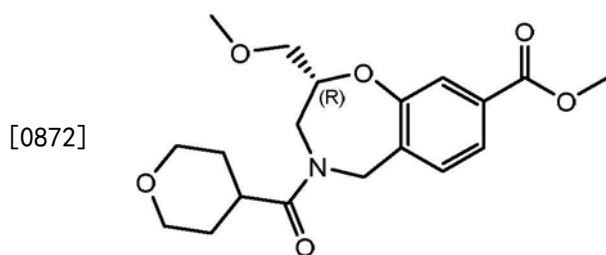
谱(EtOAc/石油醚, 1:4)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(6.4g, 39%产率)。MS: (ES, m/z): 332[M+H]⁺。

[0868] 步骤-2: (R)-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-羧酸甲酯



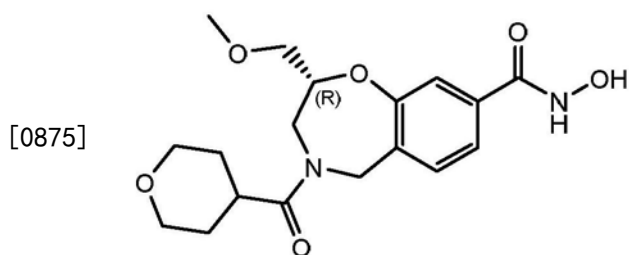
[0870] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的150-mL压力釜式反应器中放置 (R)-3-溴-4-(((2-羟基-3-甲氧基丙基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(6.4g, 19.27mmol, 1当量)于异丙醇(130mL)中的溶液、K₂CO₃(4.01g, 29.06 mmol, 1.5当量)和CuI(1.47g, 7.74mmol, 0.4当量)。将所得溶液在 110℃下在油浴中搅拌16h。将所得混合物真空浓缩。将残余物用 H₂O(100mL)稀释并用CH₂Cl₂(3x 100mL)萃取。将有机层用H₂O(2 x 100mL)洗涤并真空浓缩。将残余物通过C18色谱(MeCN/H₂O+0.05%TFA, 88:12)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物的TFA盐(3.5g, 50%产率)。MS: (ES, m/z): 252[M+H]⁺。

[0871] 步骤-3: (R)-2-(甲氧基甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-羧酸甲酯



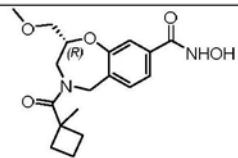
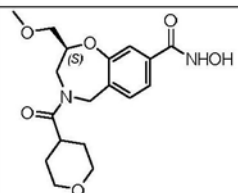
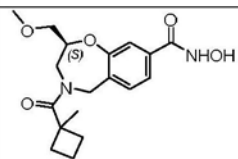
[0873] 在8-mL小瓶中放置 (R)-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-羧酸甲酯·TFA(100mg, 0.27mmol, 1当量)于DMF(2mL)中的溶液和HATU(125mg, 0.33mmol, 1.20当量)。这之后在0℃下在搅拌下滴加四氢-2H-吡喃-4-羧酸(43mg, 0.33mmol, 1.2当量)于DMF(0.5mL)中的溶液。在0℃下向其添加DIEA(106mg, 0.82mmol, 3当量)。将所得混合物在室温下搅拌18h,然后用H₂O(10mL)稀释。将所得溶液用EtOAc(3x 20mL)萃取。将有机层用H₂O(2x 20mL)和盐水(20mL)洗涤,然后经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 2:1)纯化以得到呈五色油状物的标题化合物(94mg, 94%产率)。MS: (ES, m/z): 364[M+H]⁺。

[0874] 步骤-4: (R)-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺

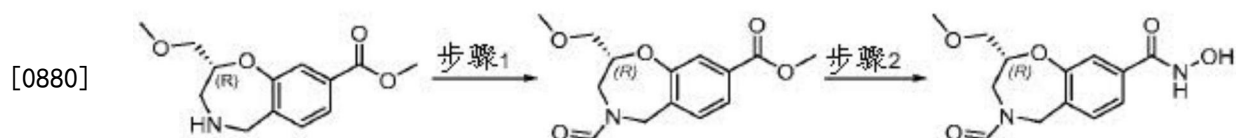


[0876] 在8-mL小瓶中放置(R)-2-(甲氧基甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^葎-8-羧酸甲酯(94mg, 0.26mmol, 1当量)于THF/MeOH(4:1, 3mL)中的溶液。然后同时添加1N NaOH 水溶液(0.52mL, 2.00当量)和NH₂OH(50%于H₂O中, 0.51mL, 30 当量)。将所得溶液在室温下搅拌3h。将粗物质通过制备型-HPLC(柱: XBridge RP C180BD, 5 μ m, 19x 150mm; 流动相A: 水/0.05%甲酸; 流动相B: MeCN; 流动速率: 23mL/min; 梯度: 5%B至30%B, 经7min; 检测器, UV 254nm)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(27.7mg, 29%产率)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.15(br, 1H), 9.08(br, 1H), 7.53-7.29(m, 3H), 4.91-4.43(m, 2H), 4.18-4.01(m, 1H), 3.98-3.93(m, 1H), 3.80-3.49(m, 5H), 3.40-3.32(m, 5H), 2.98-2.85(m, 1H), 1.57-1.41(m, 3H), 1.30-1.27(m, 1H)。MS: (ES, m/z): 365 [M+H]⁺。

[0877] 表-13: 根据实施例21的方法在适当时使用(S)-1-氨基-3-甲氧基丙-2-醇制备以下化合物。

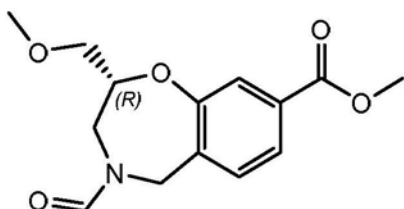
结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
	(ES, m/z): 349 [M+H] ⁺	11.18 (br, 1H), 9.02 (br, 1H), 7.40-7.30 (m, 3H), 4.81-4.68 (m, 1H), 4.38-4.13 (m, 2H), 3.76-3.47 (m, 4H), 3.35-3.32 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 3H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.33 (s, 3H)
[0878] 	(ES, m/z): 365 [M+H] ⁺	11.18 (br, 1H), 9.03 (br, 1H), 7.53-7.29 (m, 3H), 4.91-4.43 (m, 2H), 4.19-4.09 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.93-3.51 (m, 5H), 3.41-3.32 (m, 5H), 2.99-2.87 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 3H), 1.30-1.27 (d, J = 12.8 Hz, 1H)
	(ES, m/z): 349 [M+H] ⁺	11.18 (br, 1H), 9.03 (br, 1H), 7.40-7.30 (m, 3H), 4.81-4.68 (m, 1H), 4.44-4.13 (m, 2H), 3.76-3.48 (m, 4H), 3.35-3.33 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 3H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.33 (s, 3H)

[0879] 实施例22-制备(R)-4-甲酰基-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^葎-8-甲酰胺



[0881] 步骤-1: (R)-4-甲酰基-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^葎-8-羧酸甲酯

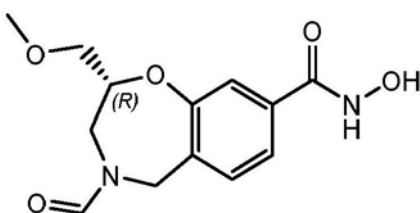
[0882]



[0883] 将(R)-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葑**-8-羧酸甲酯·TFA (100mg, 0.27mmol, 1当量) 溶解于CH₂Cl₂ (2mL) 中并添加 Et₃N (28mg, 0.27mmol, 1当量)。将所得混合物真空浓缩。添加残余物和甲酸乙酯 (2.5mL) 至10mL密封管。将所得溶液在60℃下在油浴中搅拌18h。将混合物真空浓缩以得到呈浅黄色油状物的标题化合物 (70mg), 其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z): 280 [M+H]⁺。

[0884] 步骤-2: (R)-4-甲酰基-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葑**-8-甲酰胺

[0885]



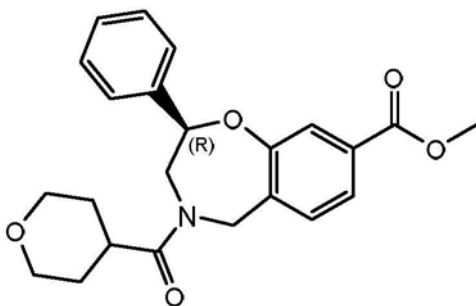
[0886] 在8-mL小瓶中放置(R)-4-甲酰基-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葑**-8-羧酸甲酯 (70mg, 0.25mmol, 1当量) 于 THF/MeOH (4:1, 2mL) 中的溶液。然后同时添加1N NaOH水溶液 (0.50mL, 2当量) 和NH₂OH (50%于H₂O中, 0.50mL, 30当量)。将所得溶液在室温下搅拌3h。将粗物质通过制备型-HPLC (柱:XBridge RP C18 OBD, 5μm, 19x 150mm; 流动相A: 水/0.05%甲酸; 流动相B: MeCN; 流动速率: 20mL/min; 梯度: 5%B至15%B, 经7min; 检测器, UV 254, 220nm) 纯化以得到呈褐色固体的标题化合物 (7.5 mg, 11%产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.13 (br, 1H), 9.05-9.04 (br, 1H), 8.20-8.04 (d, 1H), 7.45-7.33 (m, 3H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.55-4.31 (m, 1H), 4.09-3.83 (m, 2H), 3.61-3.43 (m, 3H), 3.34-3.33 (d, 3H)。MS: (ES, m/z): 281 [M+H]⁺。

[0887] 表-14: 根据实施例22的方法使用(S)-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葑**-8-羧酸甲酯·TFA制备以下化合物。

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
[0888]	(ES, m/z): 281 [M+H] ⁺	11.18 (br, 1H), 9.08 (br, 1H), 8.21-8.04 (d, 1H), 7.45-7.34 (m, 3H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.56-4.32 (m, 1H), 4.09-3.84 (m, 2H), 3.62-3.44 (m, 3H), 3.34-3.33 (d, J = 3.60 Hz, 3H)

[0889] 实施例23-制备(R)-N-羟基-2-苯基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羧基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葑**-8-甲酰胺

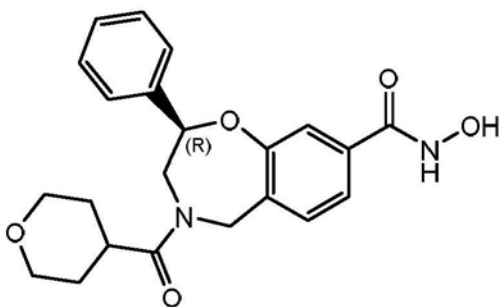
[0898]



[0899] 在8-mL小瓶中放置甲基 (R) -2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯·TFA (100mg, 0.77mmol, 1当量) 于DMF (2.0mL) 中的溶液, 然后添加HATU (114.8mg, 0.30mmol, 1.2当量) 和四氢-2H-吡喃-4-羧酸 (39.3mg, 0.10mmol, 1.2当量)。在0℃下向其添加DIEA (97.2mg, 0.75mmol, 3当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应物用EtOAc (20mL) 稀释并用H₂O (3x 15mL) 洗涤。将有机层真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚, 3:2) 纯化以得到呈无色油状物的标题化合物 (90mg, 30% 产率)。MS: (ES, m/z) : 396 [M+H]⁺。

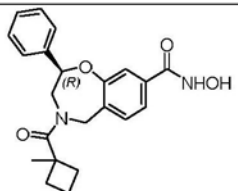
[0900] 步骤-4: (R) -N-羟基-2-苯基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羧基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺

[0901]

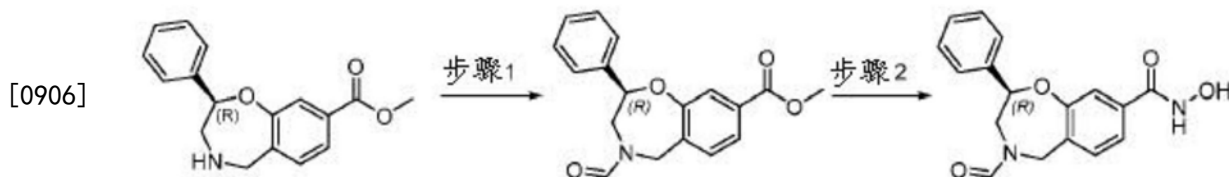


[0902] 在8-mL小瓶中放置 (R) -2-苯基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羧基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯 (90mg, 0.23mmol, 1当量) 于 THF/MeOH (4:1, 2mL) 中的溶液, 然后同时添加1N NaOH水溶液 (0.48mL, 2当量) 和NH₂OH (50%于H₂O中, 0.48mL, 30当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将粗物质通过制备型-HPLC (柱: XBridge RP C18 OBD, 5μm, 19x 150mm; 流动相A: 水/0.1%甲酸; 流动相B: MeCN; 流动速率: 25mL/min; 梯度: 30%B至70%B, 经7min; 检测器, UV 254, 220nm) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物 (60.9 mg, 67% 产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 11.16 (s, 1H) , 9.02 (s, 1H) , 7.61-7.35 (m, 8H) , 5.15-5.03 (m, 1H) , 4.95-4.90 (m, 1H) , 4.74-4.48 (m, 1H) , 4.29-4.08 (m, 1H) , 3.94-3.66 (m, 3H) , 3.45-3.32 (m, 2H) , 3.27-2.87 (m, 1H) , 1.54-1.49 (m, 4H) 。MS: (ES, m/z) : 397 [M+H]⁺。

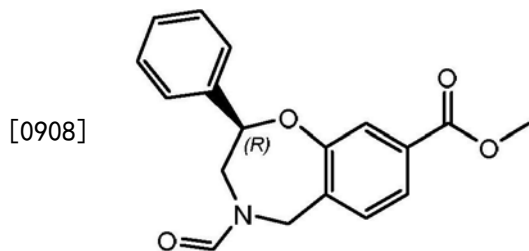
[0903] 表-15: 根据实施例23的方法制备以下化合物。

	结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
[0904]		(ES, <i>m/z</i>): 381 [M+H] ⁺	11.15 (s,1H), 9.02 (s,1H), 7.51-7.35 (m,8H), 5.11 (m,1H), 4.98-4.94 (m,1H), 4.45-3.72 (m,2H), 2.50 (s,2H), 1.91-1.57 (m,4H), 1.35 (m,3H)

[0905] 实施例24-制备(R)-4-甲酰基-N-羟基-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萸-8-甲酰胺

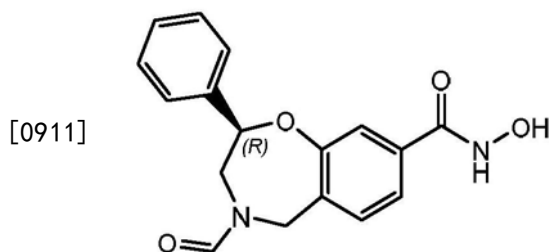


[0907] 步骤-1: (R)-4-甲酰基-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萸-8-羧酸甲酯



[0909] 在8-mL小瓶中放置(R)-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萸-8-羧酸甲酯·TFA(110mg,1.48mmol,1当量)于CH₂Cl₂(2.0mL)中的溶液。这之后添加Et₃N(27.6mg,1当量)。将所得混合物真空浓缩。然后添加甲酸乙酯(3.0mL)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚,3:1)纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(140mg,30%产率)。MS:(ES,*m/z*):312[M+H]⁺。

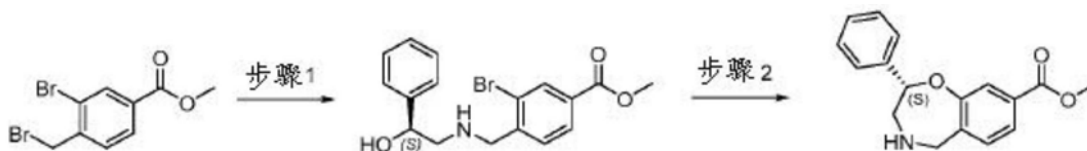
[0910] 步骤-2: (R)-4-甲酰基-N-羟基-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萸-8-甲酰胺



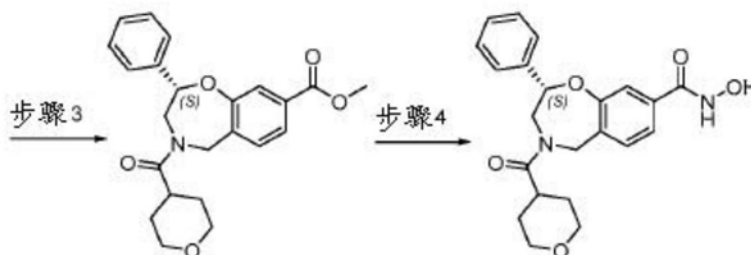
[0912] 在8-mL小瓶中放置(R)-4-甲酰基-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萸-8-羧酸甲酯(140mg,0.45mmol,1当量)于THF/MeOH(4:1,2.5mL)中的溶液,然后同时添加1N NaOH水溶液(0.88mL,2当量)和NH₂OH(50%于H₂O中,0.88mL,30当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将粗物质通过制备型-HPLC(柱:XBridge RP C180BD,5μm,19x150mm;流动相A:水/0.1%甲酸;流动相B:MeCN;流动速率:25mL/min;梯度:30%B至70%B,经7min;检测

器,UV 254, 220nm) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物 (60.9mg, 67% 产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.14 (br, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.27-8.15 (m, 1H), 7.57-7.38 (m, 8H), 4.99-4.86 (m, 2H), 4.66-4.37 (m, 1H), 4.33-4.02 (m, 1H), 3.81-3.57 (m, 1H)。MS: (ES, m/z): 313[M+H]⁺。

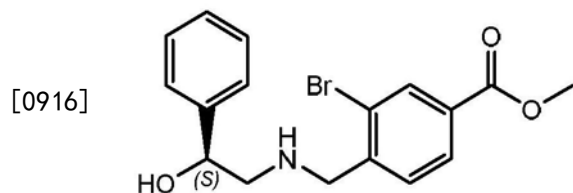
[0913] 实施例25-制备(S)-N-羟基-2-苯基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺



[0914]

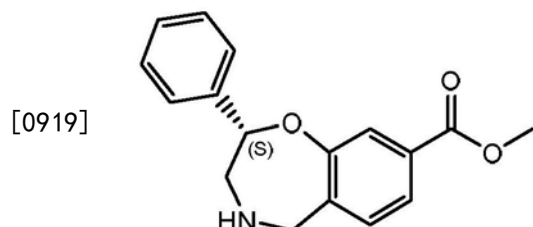


[0915] 步骤-1: (S)-3-溴-4-(((2-羟基-2-苯基乙基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯



[0917] 在500-mL圆底烧瓶中放置(S)-2-氨基-1-苯基乙-1-醇(10g, 72.90 mmol, 1.5当量)于MeCN(150mL)中的溶液,然后添加K₂CO₃(8.7g, 62.49mmol, 1.3当量)。这之后缓慢添加3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(15 g, 48.71mmol, 1当量)于MeCN(100mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后真空浓缩。将溶液用H₂O(200mL)稀释并用EtOAc(3x 200mL)萃取。将有机层用H₂O(2x 200mL)洗涤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 1:2)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(7.9g, 45%产率)。MS: (ES, m/z): 364[M+H]⁺。

[0918] 步骤-2: (S)-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-羧酸甲酯

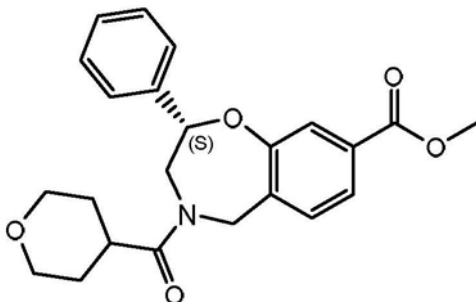


[0920] 在100-mL密封管中放置(S)-3-溴-4-(((2-羟基-2-苯基乙基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(7.9g, 21.69mmol, 1当量)于异丙醇(180mL)中的溶液,然后添加K₂CO₃(4.49g, 32.54mmol, 1.5当量)。这之后添加CuI(1.24g, 6.53mmol, 0.3当量)。将所得混合物在110°C下在油浴中搅拌过夜。将反应物真空浓缩并用H₂O(150mL)稀释并用CH₂Cl₂(3x 100 mL)萃取。将有机层真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 1:1)纯化以得到呈褐色油

状物的标题化合物 (2.9g, 47% 产率)。MS: (ES, m/z): 284 [M+H]⁺。

[0921] 步骤-3: (S)-2-苯基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萸-8-羧酸甲酯

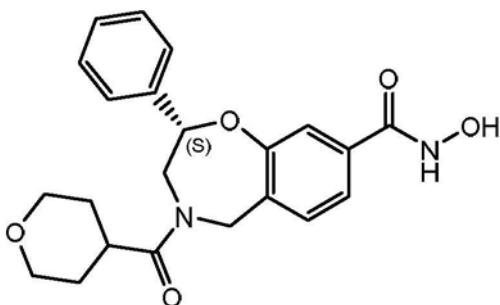
[0922]



[0923] 在8-mL小瓶中,将(S)-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萸-8-羧酸甲酯(100mg, 0.35mmol, 1当量)于DMF(2.0mL)中的溶液、HATU(161mg, 0.42mmol, 1.2当量)和四氢-2H-吡喃-4-羧酸(46mg, 0.35mmol, 1当量),以及DIEA(136mg, 1.05mmol, 3当量)在室温下搅拌过夜。将反应物用H₂O(10mL)稀释并用EtOAc(3x 10mL)萃取。将有机层用H₂O(3x 10mL)洗涤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 1:3)纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(100mg, 72%产率)。MS: (ES, m/z): 396 [M+H]⁺。

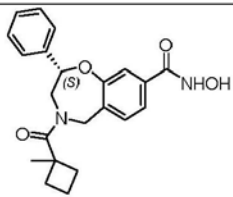
[0924] 步骤-4: (S)-N-羟基-2-苯基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萸-8-甲酰胺

[0925]

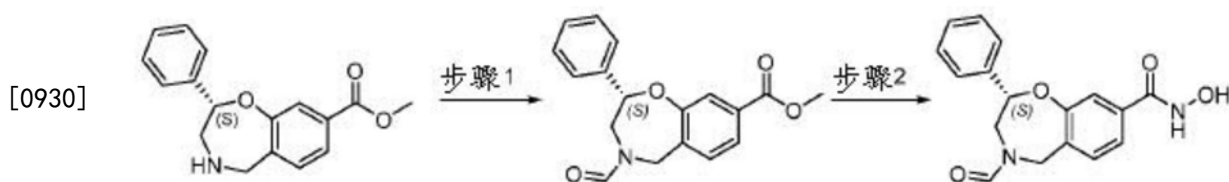


[0926] 在8-mL小瓶中放置(S)-2-苯基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萸-8-羧酸甲酯(100mg, 0.25mmol, 1当量)于THF/MeOH(4:1, 2mL)中的溶液,然后同时添加1N NaOH水溶液(0.42mL, 2当量)和NH₂OH(50%于H₂O中, 0.42mL, 30当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将粗物质通过制备型-HPLC(柱:XBridge RP C18 OBD, 5μm, 19x 150mm;流动相A:水/0.05%甲酸;流动相B: MeCN;流动速率:20mL/min;梯度:30%B至70%B, 经10min;检测器,UV 254nm)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(54.3mg, 54%产率)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.16(s, 1H), 9.03(s, 1H), 7.61-7.52(m, 2H), 7.51-7.32(m, 6H), 5.15-5.03(m, 1H), 4.95-4.86(m, 1H), 4.81-4.46(m, 1H), 4.33-4.06(m, 1H), 3.98-3.89(m, 0.5H), 3.88-3.77(m, 2H), 3.76-3.66(m, 0.5H), 3.48-3.35(m, 2H), 3.13-2.98(m, 0.5H), 2.97-2.84(m, 0.5H), 1.65-1.37(m, 3H), 1.31-1.20(m, 1H)。MS: (ES, m/z): 397 [M+H]⁺。

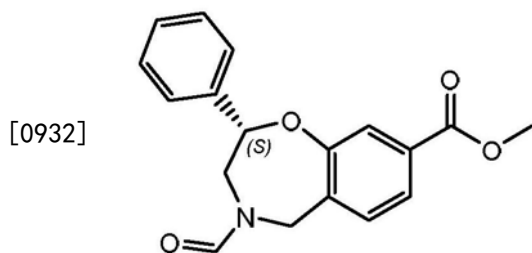
[0927] 表-16:根据实施例25的方法制备以下化合物。

	结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
[0928]		(ES, m/z): 381 [M+H] ⁺	11.16 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.51-7.35 (m, 8H), 5.26-5.08 (m, 1H), 5.03-4.79 (m, 1H), 4.56-4.41 (m, 1H), 4.11-3.62 (m, 2H), 2.49-2.18 (m, 2H), 1.98-1.53 (m, 4H), 1.41-1.28 (s, 3H)

[0929] 实施例26-制备(S)-4-甲酰基-N-羟基-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺

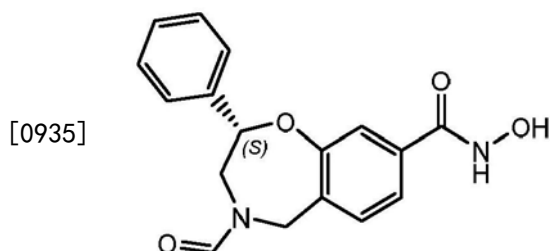


[0931] 步骤-1: (S)-4-甲酰基-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸甲酯



[0933] 在8-mL小瓶中放置(S)-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸甲酯(100mg, 0.35mmol, 1当量)和甲酸乙酯(3mL)。将所得溶液在61℃下在油浴中搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 1:3)纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(50mg, 46%产率)。MS: (ES, m/z): 312 [M+H]⁺。

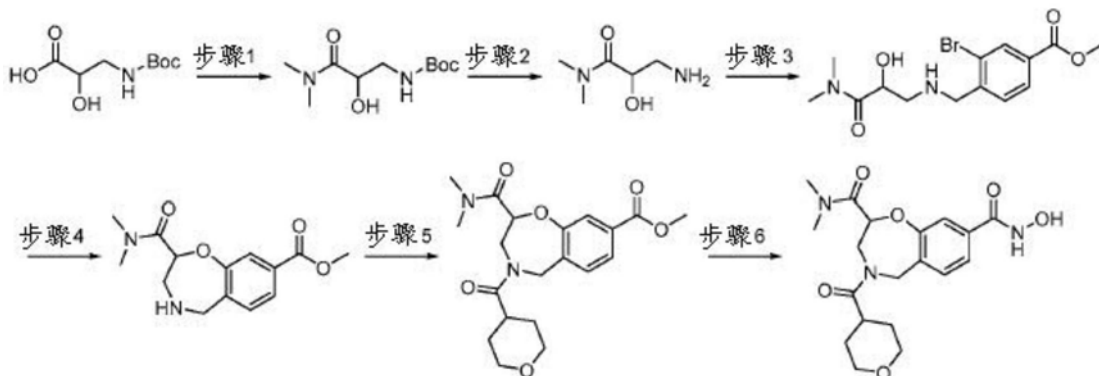
[0934] 步骤-2: (S)-4-甲酰基-N-羟基-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺



[0936] 在8-mL小瓶中放置(S)-4-甲酰基-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸甲酯(50mg, 0.16mmol, 1当量)于THF/MeOH(4:1, 1.5mL)中的溶液, 然后同时添加1N NaOH水溶液(0.32mL, 2当量)和NH₂OH(50%于H₂O中, 0.31mL, 30当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将粗物质通过制备型-HPLC(柱: XBridge RP C180BD, 5μm, 19x 150mm; 流动相A: 水/0.1%甲酸; 流动相B: MeCN; 流动速率: 20mL/min; 梯度: 30%B至70%B, 经10min; 检测器,

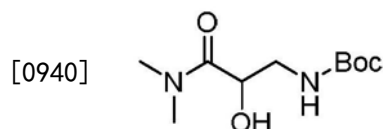
UV 254, 220nm) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物 (3.8mg, 8% 产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.38-10.89 (br, 1H), 9.23-8.89 (br, 1H), 8.27-8.13 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.48-7.38 (m, 5H), 5.01-4.86 (m, 2H), 4.66-4.33 (m, 1H), 4.23-4.03 (m, 1H), 3.81-3.58 (m, 1H)。MS: (ES, m/z): 313 [M+H]⁺。

[0937] 实施例27-制备N⁸-羟基-N², N^{2'}-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-2,8-二甲酰胺



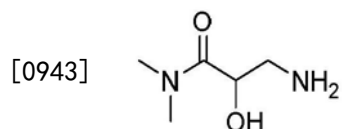
[0938]

[0939] 步骤-1: (3-(二甲基氨基)-2-羟基-3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯



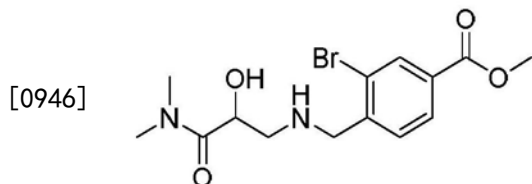
[0941] 在25-mL圆底烧瓶中放置3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丙酸(1 g, 4.87mmol, 1当量)于CH₂Cl₂(24mL)中的溶液、二甲基胺盐酸盐(800mg, 9.81mmol, 2当量)和4-二甲基氨基吡啶(1.49g, 12.21mmol, 2.5当量)。这之后在室温下滴加N,N'-二环己基碳二亚胺(1.51g, 7.33 mmol, 1.5当量)于CH₂Cl₂(5mL)中的溶液,并将所得溶液在该温度下搅拌3天。将所得混合物真空浓缩并将残余物用Et₂O(20mL)再溶解。将沉淀的固体滤出并真空浓缩滤液。将残余物用EtOAc(20mL)再溶解并将所得混合物用NH₄Cl水溶液(3x 10mL)洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空去除溶剂以得到呈褐色油状物的标题化合物(800mg粗制物),其不经进一步纯化就使用。

[0942] 步骤-2: 3-氨基-2-羟基-N,N-二甲基丙酰胺



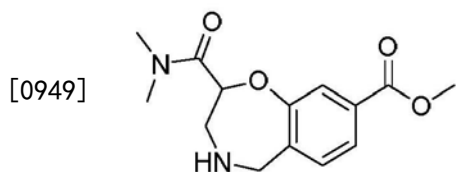
[0944] 在25-mL圆底烧瓶中放置(3-(二甲基氨基)-2-羟基-3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯(800mg, 3.44mmol, 1当量)于CH₂Cl₂(8mL)中的溶液。这之后在搅拌下在0℃下滴加TFA(3mL)。将所得溶液在室温下搅拌6h。真空去除溶剂并将残余物用H₂O(2mL)再溶解。添加2N NaOH水溶液以调节pH值至7并将所得混合物真空浓缩。将残余物用EtOAc(20mL)溶解,并将固体滤出。将滤液真空浓缩以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(500mg crude),其不经进一步纯化就使用。

[0945] 步骤-3: 3-溴-4-(((3-(二甲基氨基)-2-羟基-3-氧代丙基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯



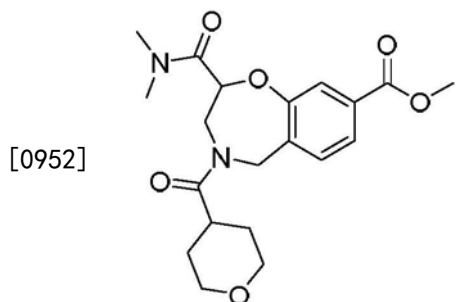
[0947] 在25-mL圆底烧瓶中放置3-氨基-2-羟基-N,N-二甲基丙酰胺(500 mg, 3.78mmol, 2当量)于MeCN(8mL)中的溶液和 K_2CO_3 (389mg, 2.82mmol, 1.5当量)。这之后在室温下滴加3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(618mg, 2.01mmol, 1当量)于MeCN(5mL)中的溶液,并将所得溶液在该温度下搅拌24h。真空去除溶剂并将残余物用 H_2O (10mL)再溶解。将所得溶液用EtOAc(3x 10mL)萃取并将有机层用 H_2O (2x 10 mL)洗涤。真空去除溶剂并将残余物通过硅胶色谱(MeOH/ CH_2Cl_2 , 1:13)纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物(80mg, 11%产率)。MS: (ES, m/z): 359[M+H]⁺。

[0948] 步骤-4:2-(二甲基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葸**-8-羧酸甲酯



[0950] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的8-mL密封管中放置于异丙醇(4 mL)中的3-溴-4-(((3-(二甲基氨基)-2-羟基-3-氧代丙基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(80mg, 0.22mmol, 1当量)、 K_2CO_3 (46mg, 0.33mmol, 1.5当量)和CuI(13mg, 0.07mmol, 0.3当量)的混合物。将所得溶液在120℃下搅拌17h。在冷却至室温后,将所得混合物真空浓缩。添加水并将所得溶液用 CH_2Cl_2 (3x 10mL)萃取。将有机层用 H_2O (2x 10mL)洗涤、经无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空去除溶剂并将残余物通过硅胶色谱(MeOH/ CH_2Cl_2 , 1:13)纯化以得到呈无色油状物的标题化合物(30mg, 48%产率)。MS: (ES, m/z): 279[M+H]⁺。

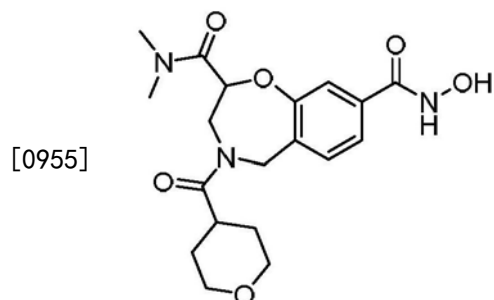
[0951] 步骤-5:2-(二甲基氨甲酰基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葸**-8-羧酸甲酯



[0953] 在8-mL小瓶中放置噁烷-4-羧酸(13mg, 0.10mmol, 1当量)于DMF(1.5mL)中的溶液和HATU(45mg, 0.12mmol, 1.2当量)。这之后添加2-(二甲基氨甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葸**-8-羧酸甲酯(30mg, 0.11mmol, 1.00当量)于DMF(0.5mL)中溶液和DIEA(38 mg, 0.29mmol, 3当量)。将所得溶液在室温下搅拌17h。添加水并将所得溶液用EtOAc(2x 10mL)萃取。将有机层用 H_2O (2x 10mL)和盐水(2x 10mL)洗涤、经无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。真

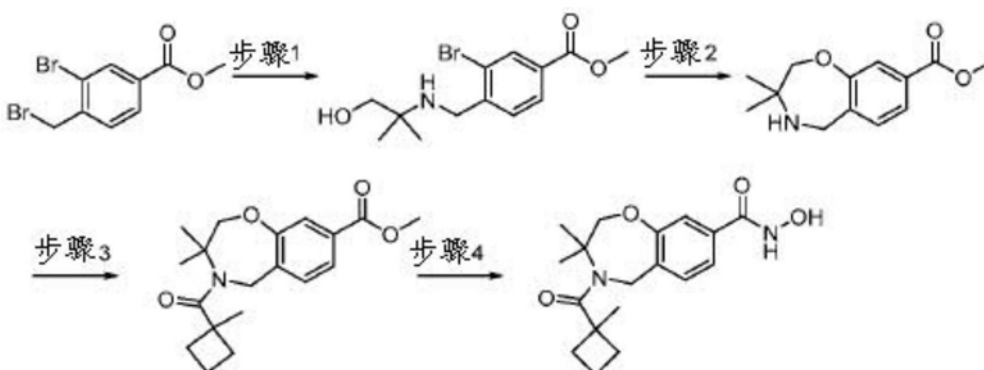
空去除溶剂并将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚,1:3)纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(15mg,36%产率)。MS:(ES,m/z):391[M+H]⁺。

[0954] 步骤-6:N⁸-羟基-N²,N²-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-2,8-二甲酰胺

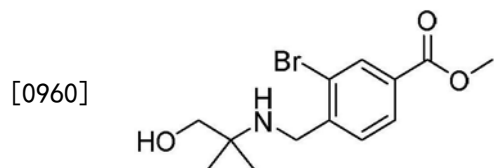


[0956] 在8-mL小瓶中放置2-(二甲基氨基甲酰基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-羧酸甲酯(15mg,0.04mmol,1当量)于THF/MeOH(4:1,1.5mL)中的溶液,然后同时添加NH₂OH(50%于水中,0.1mL,30当量)和1N NaOH水溶液(0.1mL,2当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h并将粗物质通过制备型-HPLC(柱:Sunfire Prep C180BD,5μm,19x150mm;流动相A:水/0.05%TFA;流动相B:MeCN;流动速率:25mL/min;梯度:5%B至30%B,经8min;检测器,UV 254,220nm)纯化以得到呈褐色油状物的标题化合物(3.7mg,25%产率)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm):11.41-11.11(br,1H),7.61-7.42(m,1H),7.40-7.32(m,2H),5.01-4.91(m,1H),4.89-4.72(m,1H),4.69-4.42(m,1H),4.19-4.16(m,1H),4.02-3.99(m,1H),3.82-3.75(m,3H),3.41-3.30(m,2H),3.12-3.05(m,3H),2.92-2.86(m,3H),1.61-1.24(m,4H)。MS:(ES,m/z):392[M+H]⁺。

[0957] 实施例28-制备N-羟基-3,3-二甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺



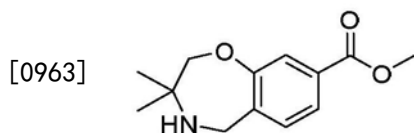
[0958] 步骤-1:3-溴-4-[[(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯



[0961] 在500-mL圆底烧瓶中放置2-氨基-2-甲基丙-1-醇(11.52g,129.24mmol,2当量)于MeCN(150mL)中的溶液、K₂CO₃(13.40g,97.10mmol,1.5当量)。这之后在搅拌下在室温下

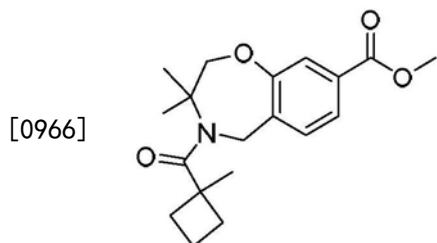
滴加3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(20g,64.94mmol,1当量)于MeCN(50mL)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌16h,然后真空浓缩。将残余物用H₂O(200mL)稀释。将所得溶液用EtOAc(3x 200mL)萃取并将有机层合并、用H₂O(3x 200mL)洗涤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚,1:4)纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物(8.7g,42%产率)。MS:(ES, m/z):316[M+H]⁺。

[0962] 步骤2:3,3-二甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-羧酸甲酯



[0964] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的250-mL压力釜式反应器中放置 3-溴-4-[[(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯(8.7g,27.52 mmol,1当量)于异丙醇(150mL)中的溶液、K₂CO₃(5.7g,41.30mmol, 1.5当量)和CuI(1.57g,8.26mmol,0.3当量)。将所得溶液在110℃下在油浴中搅拌过夜,然后真空浓缩。将残余物用H₂O(200mL)稀释。将所得溶液用EtOAc(3x 200mL)萃取并将合并的有机层用H₂O(3x 200mL)洗涤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚,1:2)纯化以得到呈绿色油状物的标题化合物(3.9g,60%产率)。¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ(ppm):7.63-7.60(d,J=12.8Hz,1H),7.54-7.52(s, 1H),7.25-7.23(d,J=7.6Hz,1H),4.01(s,2H),3.94-3.89(m,5H),1.23(s,6H)。MS:(ES,m/z):236[M+H]⁺。

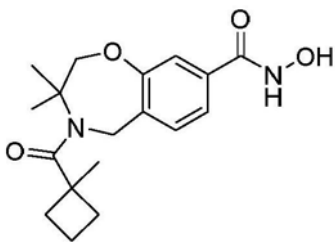
[0965] 步骤-3:3,3-二甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-羧酸甲酯



[0967] 在8-mL小瓶中放置3,3-二甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-羧酸甲酯(200mg,0.85mmol,1当量)于THF(3mL)中的溶液和吡啶(336mg,4.25mmol,5当量)。这之后在搅拌下滴加1-甲基环丁烷-1-羰基氯(120mg,0.91mmol,1当量)于THF(1mL)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌17h,然后真空浓缩。将残余物用H₂O(10mL)稀释。将所得溶液用EtOAc(3x 10mL)萃取并将合并的有机层用H₂O(3 x 10mL)洗涤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚,1:3)纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(54mg,19%产率)。MS:(ES, m/z):332[M+H]⁺。

[0968] 步骤-4:N-羟基-3,3-二甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-8-甲酰胺

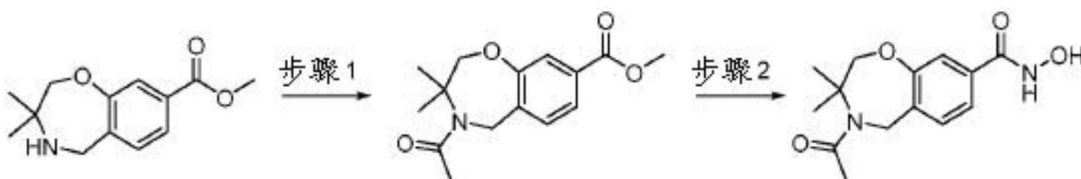
[0969]



[0970] 在8-mL密封管中放置3,3-二甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸甲酯(54mg, 0.16mmol, 1当量)于THF/MeOH(4:1, 2mL)中的溶液。这之后添加NH₂OH(50%于水中, 0.33mL, 30当量)。向其添加1N NaOH水溶液(0.33mL, 2当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将粗物质通过制备型-HPLC(柱: XBridge C180BD, 5μm, 19x 150mm; 流动相A: 水/0.05% TFA; 流动相B: MeCN; 流动速率: 20mL/min; 梯度: 15%B至41%B, 经10min; 检测器, UV 254, 220nm)纯化以得到呈浅粉色固体的标题化合物(13mg, 24%产率)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.13(s, 1H), 7.26-7.19(m, 3H), 4.51-4.22(m, 4H), 2.13-2.10(s, 2H), 1.88-1.83(s, 3H), 1.51-1.45(m, 7H), 1.34(s, 1H)。MS: (ES, m/z): 333 [M+H]⁺。

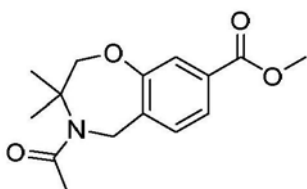
[0971] 实施例29-制备4-乙酰基-N-羟基-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺

[0972]



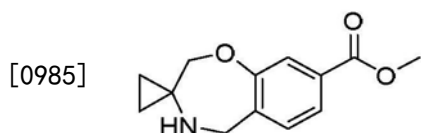
[0973] 步骤-1: 4-乙酰基-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸甲酯

[0974]



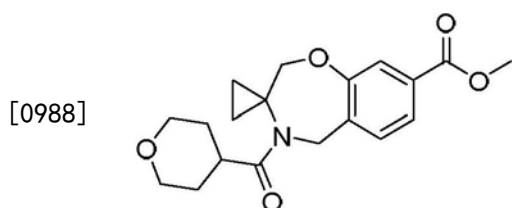
[0975] 在8-mL小瓶中放置3,3-二甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸甲酯(100mg, 0.43mmol, 1当量)于CH₂Cl₂(2mL)中的溶液和 Et₃N(172mg, 1.70mmol, 4当量)。这之后在0℃下滴加乙酰氯(37mg, 0.47mmol, 1.1当量)于CH₂Cl₂(0.5mL)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌18h并真空浓缩。将残余物溶解于CH₂Cl₂(30mL)中并用H₂O(3x 20mL)洗涤。将有机层经无水MgSO₄干燥、过滤并浓缩以得到呈绿色油状物的标题化合物(80mg), 其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z): 278 [M+H]⁺。

[0976] 步骤-2: 4-乙酰基-N-羟基-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺



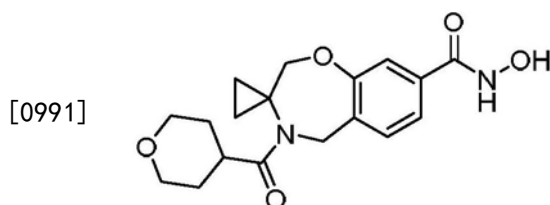
[0986] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的40-mL密封管中放置3-溴-4-((1-(羟基甲基)环丙基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(1.5g, 4.77mmol, 1当量)、CuI(273mg, 1.43mmol, 0.3当量)、K₂CO₃(992mg, 7.18mmol, 1.5当量)于异丙醇(28mL)中的溶液。将所得溶液在110℃下在油浴中搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩并将残余物用CH₂Cl₂(150mL)稀释。将固体滤出并真空浓缩滤液。将残余物通过C18色谱(MeCN/H₂O+0.05% TFA, 1:4)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(0.8g, 72%产率)。MS: (ES, m/z): 234 [M+H]⁺。

[0987] 步骤-3: 4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-4,5-二氢-2H-螺[苯并[f][1,4]氧氮杂萘-3,1'-环丙烷]-8-羧酸甲酯



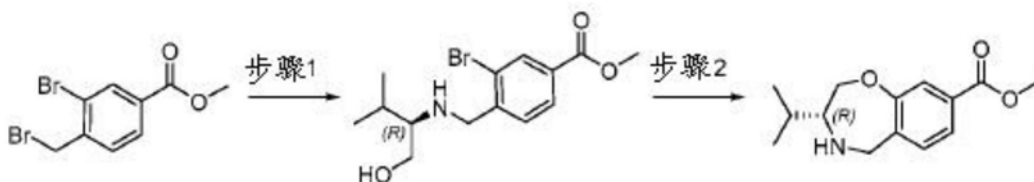
[0989] 在100-mL圆底烧瓶中放置4,5-二氢-2H-螺[苯并[f][1,4]氧氮杂萘-3,1'-环丙烷]-8-羧酸甲酯(130mg, 0.56mmol, 1当量)于CH₂Cl₂(10mL)中的溶液和吡啶(1mL)。将混合物搅拌1h,然后添加噁烷-4-羰基氯(400mg, 2.69mmol, 4.83当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 1:1)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(60mg, 31%产率)。MS: (ES, m/z): 346 [M+H]⁺。

[0990] 步骤-4: N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-4,5-二氢-2H-螺[苯并[f][1,4]氧氮杂萘-3,1'-环丙烷]-8-甲酰胺

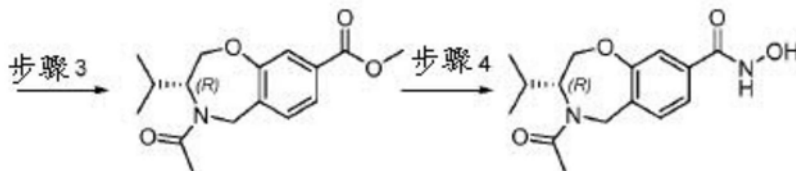


[0992] 在50-mL圆底烧瓶中放置4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-4,5-二氢-2H-螺[苯并[f][1,4]氧氮杂萘-3,1'-环丙烷]-8-羧酸甲酯(60mg, 0.17mmol, 1当量)、NH₂OH(50%于水中, 0.50mL, 44.56当量)、1N NaOH水溶液(1.5mL, 8.82当量)和THF/MeOH(4:1, 3mL)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将粗物质通过制备型-HPLC(柱: XBridge RP C180BD, 5μm, 19x150mm; 流动相A: 水/0.05%甲酸; 流动相B: MeCN; 流动速率: 20mL/min; 梯度: 12%B至34%B, 经9min; 检测器, UV 254 nm)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(21.5mg, 32%产率)。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.18(br, 1H), 7.57-7.29(m, 3H), 4.61(s, 2H), 3.82-3.76(m, 4H), 3.57-3.24(m, 2H), 3.23-2.75(m, 1H), 1.48-0.85(m, 8H)。MS: (ES, m/z): 347 [M+H]⁺。

[0993] 实施例31-制备(R)-4-乙酰基-N-羟基-3-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺

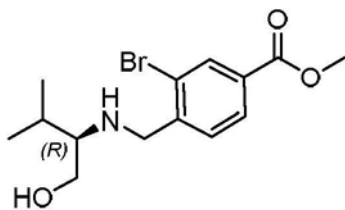


[0994]



[0995] 步骤-1: (R)-3-溴-4-(((1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯

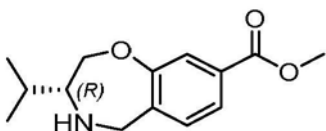
[0996]



[0997] 在1-L圆底烧瓶中放置 (R)-2-氨基-3-甲基丁-1-醇 (23.33g, 226.15 mmol, 2当量) 于 MeCN (300mL) 中的溶液。这之后在搅拌下滴加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (35g, 113.65mmol, 1当量) 于 MeCN (200 mL) 中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌 15h, 然后真空浓缩。将残余物用 H₂O (300mL) 稀释、用 EtOAc (3x 200mL) 萃取并将合并的有机层浓缩。将残余物通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚, 1:4) 纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物 (22g, 59% 产率)。MS: (ES, m/z) : 330 [M+H]⁺。

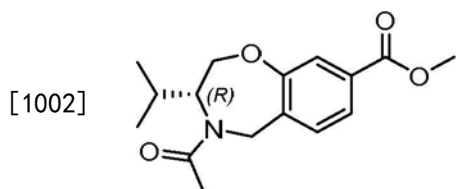
[0998] 步骤-2: (R)-3-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-羧酸甲酯

[0999]



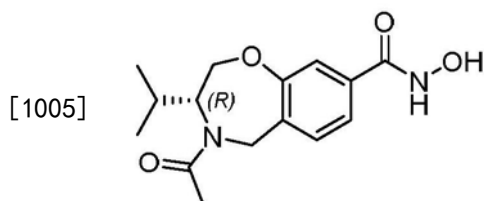
[1000] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的 500-mL 压力釜式反应器中放置 (R)-3-溴-4-(((1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯 (13g, 39.37mmol, 1当量) 于异丙醇 (260mL) 中的溶液、K₂CO₃ (8.16g, 59.13 mmol, 1.5当量) 和 CuI (2.25g, 11.84mmol, 0.3当量)。将所得混合物在 110℃ 下在油浴中搅拌 24h, 然后真空浓缩。将残余物用 H₂O (300mL) 稀释、用 CH₂Cl₂ (3x 300mL) 萃取。将合并的有机层用 H₂O (3x 300 mL) 洗涤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚, 1:1) 纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物 (4.9g, 50% 产率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.66-7.64 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30-7.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.52-4.22 (m, 1H), 4.07-3.94 (m, 2H), 3.94-3.84 (m, 3H), 3.81-3.62 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 1H) 1.09-0.91 (m, 6H)。MS: (ES, m/z) : 250 [M+H]⁺。

[1001] 步骤-3: (R)-4-乙酰基-3-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-羧酸甲酯



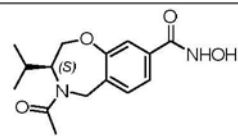
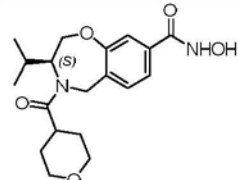
[1003] 在8-mL小瓶中放置(R)-3-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯(150mg,0.60mmol,1当量)于CH₂Cl₂(3mL)中的溶液和Et₃N(243mg,2.40mmol,4当量)。这之后在搅拌下在0℃下滴加乙酰氯(52mg,0.66mmol,1.1当量)于CH₂Cl₂(0.5mL)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌18h,然后真空浓缩。将残余物溶解于CH₂Cl₂(30 mL)中、用H₂O(3x 20mL)洗涤、经无水硫酸镁干燥、过滤并浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(120mg,68%产率)。MS:(ES,m/z):292[M+H]⁺。

[1004] 步骤-4:(R)-4-乙酰基-N-羟基-3-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺

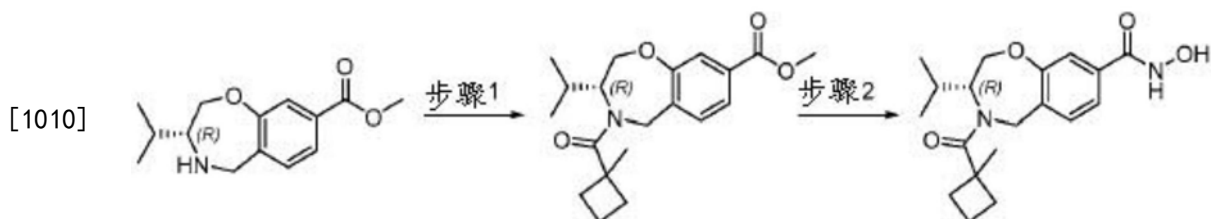


[1006] 在8-mL小瓶中放置(R)-4-乙酰基-3-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯(120mg,0.41mmol,1当量)于THF/MeOH(4:1,2mL)中的溶液,然后添加1N NaOH水溶液(0.82 mL,2当量)和NH₂OH(50%于H₂O中,0.82mL,30当量)。将所得溶液在室温下搅拌3h。将粗物质通过制备型-HPLC(Column Sunfire Prep C18 OBD,5μm,19x 150mm;流动相A:水/0.05%TFA;流动相B: MeCN;流动速率:25mL/min;梯度:5%B至40%B,经7min;检测器,UV 254,220nm)纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物(81 mg,67%产率)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm):11.14(br,1H),7.37-7.19(m,3H),4.95-4.90(d,J=15.0Hz,0.3H),4.80-4.75(d,J=15.0Hz,0.6H),4.58-4.47(m,1.4H),4.36-4.22(m,2H),3.88-3.81(m,0.7H),2.08-2.01(m,1H),1.95-1.83(m,3H),1-0.98(m,6H)。MS:(ES,m/z):293[M+H]⁺。

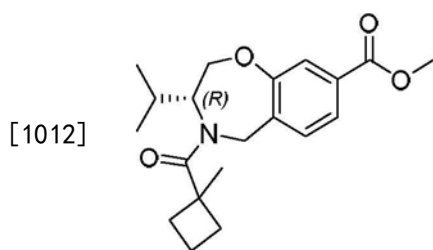
[1007] 表-17:根据实施例31的方法使用(S)-2-氨基-3-甲基丁-1-醇制备以下化合物。

	结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
		(ES, <i>m/z</i>): 293 [M+H] ⁺	11.13 (s,1H), 7.41-7.11 (m, 3H), 4.98-4.72 (m, 1H), 4.62-4.41 (m, 2H), 4.39-4.17 (m, 2H), 2.11-1.88 (m, 4H), 1.08-0.81 (m, 6H)
[1008]		(ES, <i>m/z</i>): 363 [M+H] ⁺	11.17 (br, 1H), 9.01 (br, 1H), 7.43-7.17 (m, 3H), 4.92-4.77 (m, 2H), 4.57-4.55 (m, 0.6H), 4.38-4.28 (m, 2.4H), 4.08-4.01 (m, 0.4H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.81-3.65 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 1H), 3.14-3.11 (m, 0.6H), 2.95-2.92 (m, 0.4H), 2.76 (m, 0.6H), 2.01-1.72 (m, 1H), 1.70-1.23 (m, 3H), 1.02-0.81 (m, 6H), 0.71-0.68 (m, 1H)

[1009] 实施例32-制备(R)-N-羟基-3-异丙基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萸-8-甲酰胺

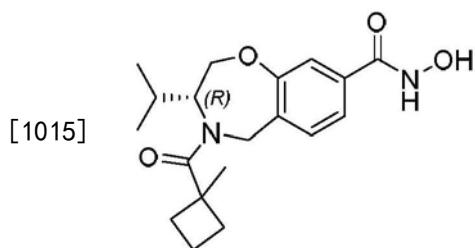


[1011] 步骤-1: (R)-3-异丙基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萸-8-羧酸甲酯



[1013] 在8-mL小瓶中放置(R)-3-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萸-8-羧酸甲酯(100mg, 0.40mmol, 1当量)于DMF(2mL)中的溶液、HATU(184mg, 0.48mmol, 1.20当量)、1-甲基环丁烷-1-羧酸(46mg, 0.40mmol, 1当量)和DIEA(156mg, 1.21mmol, 3当量)。将所得溶液在室温下搅拌19h。将反应物用H₂O(10mL)稀释并用EtOAc(3x 10 mL)萃取。将合并的有机层用H₂O(3x 10mL)洗涤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 1:4)纯化以得到呈褐色油状物的标题化合物(75mg, 54%产率)。MS: (ES, *m/z*): 346 [M+H]⁺。

[1014] 步骤-2: (R)-N-羟基-3-异丙基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萸-8-甲酰胺

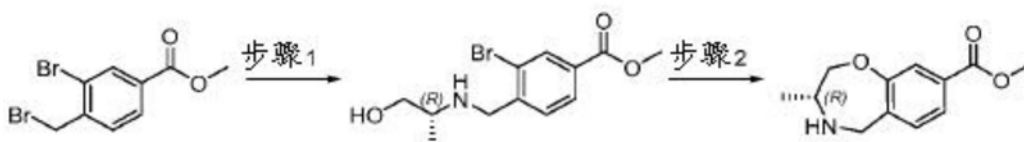


[1016] 在8-mL小瓶中放置(R)-3-异丙基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^葎-8-羧酸甲酯(75mg, 0.22mmol, 1当量)于THF/MeOH(4:1, 2mL)中的溶液,然后添加NH₂OH(50%于水中, 0.43mL, 30当量)和1N NaOH水溶液(0.44mL, 2当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将粗物质通过制备型-HPLC(Column Sunfire Prep C180BD, 5 μ m, 19x 150mm;流动相A:水/0.05%TFA;流动相B:MeCN;流动速率:25mL/min;梯度:5%B至70%B,经7min;检测器,UV 254, 220nm)纯化以得到呈粉色固体的标题化合物(45 mg, 60%产率)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.39-10.80(br, 1H), 7.40-7.09(m, 3H), 4.80-4.63(m, 1H), 4.41-4.29(m, 2H), 4.25-4.15(m, 1H), 2.35-2.22(m, 1H), 1.98-1.60(m, 5H), 1.57-1.43(m, 1H), 1.39-1.21(m, 3H), 1.08-0.72(m, 6H)。MS:(ES, m/z): 347[M+H]⁺。

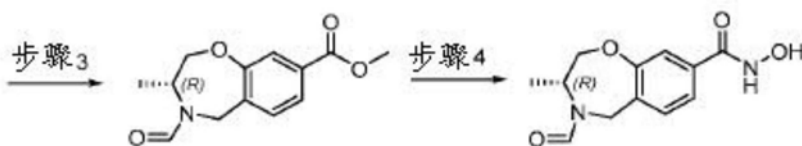
[1017] 表-18:根据实施例32的方法使用(S)-3-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^葎-8-羧酸甲酯制备以下化合物。

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
<p>[1018]</p>	(ES, m/z): 347 [M+H] ⁺	11.15 (br, 1H), 7.39-7.19 (m, 3H), 4.75-4.71 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.66-4.53 (m, 1H), 4.41-4.29 (m, 2H), 4.23-4.17 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.01-1.59 (m, 5H), 1.59-1.42 (m, 1H), 1.39-1.22 (m, 3H), 0.99-0.89 (m, 3H), 0.87-0.72 (m, 3H)
	(ES, m/z): 378 [M+H] ⁺	11.13 (br, 1H), 7.71 (br, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 4.98-4.89 (m, 0.3H), 4.81-4.55 (m, 2H), 4.34-4.28 (m, 2H), 3.98-3.87 (m, 0.3H), 3.76-3.72 (m, 1.3H), 3.66-3.63 (m, 0.7H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.49-2.30 (m, 1H), 2.27-2.09 (m, 0.3H), 1.89-1.79 (m, 2.7H), 1.54-1.38 (m, 1H), 1.32-1.28 (m, 1H), 1.14-1.09 (m, 1H), 0.99-0.90 (m, 4H), 0.86-0.80 (m, 3H)

[1019] 实施例33-制备(R)-4-甲酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^葎-8-甲酰胺

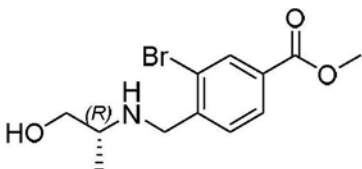


[1020]



[1021] 步骤-1: (R)-3-溴-4-(((1-羟基丙烷-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯

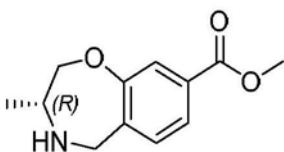
[1022]



[1023] 在250-mL圆底烧瓶中放置 (R)-2-氨基丙-1-醇 (3.64g, 48.46 mmol, 1当量)、MeCN (120mL)、 K_2CO_3 (10.05g, 72.72mmol, 1.5当量) 和3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (15g, 48.71mmol, 1当量)。将所得溶液在室温下搅拌3h。将所得混合物真空浓缩并用水 (200mL) 稀释。将所得溶液用EtOAc (2x 300mL) 萃取、干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚, 1:5) 纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物 (6.5g, 44%产率)。MS: (ES, m/z) : 302 [M+H]⁺。

[1024] 步骤-2: (R)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-羧酸甲酯

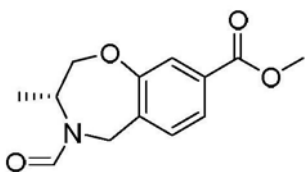
[1025]



[1026] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的100-mL压力釜式反应器中放置 (R)-3-溴-4-(((1-羟基丙烷-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯 (4g, 13.24mmol, 1当量)、异丙醇 (80mL)、 K_2CO_3 (2.67g, 19.32mmol, 1.5当量) 和CuI (760mg, 3.99mmol, 0.3当量)。将所得溶液在110°C下在油浴中搅拌 16h。将所得混合物真空浓缩并用水 (200mL) 稀释。将所得溶液用 CH_2Cl_2 (2x 200mL) 萃取、干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚, 1:2) 纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物 (2.1g, 72%产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 9.30-9.15 (br, 1H), 7.74-7.72 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 4.47-4.36 (m, 3H), 3.85-3.79 (s, 3H), 3.77-3.75 (m, 2H), 1.23-1.22 (d, J=6.0Hz, 2H)。MS: (ES, m/z) : 222 [M+H]⁺。

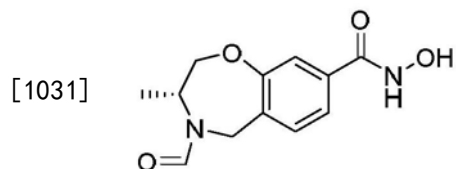
[1027] 步骤-3: (R)-4-甲酰基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-羧酸甲酯

[1028]

[1029] 在8-mL小瓶中放置 (R)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-羧酸

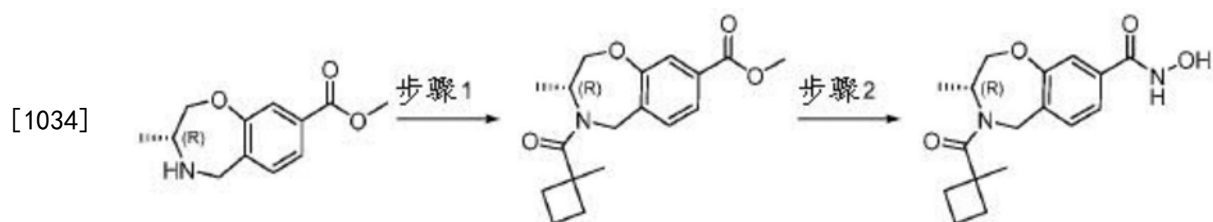
甲酯 (94mg, 0.42mmol, 1当量) 和甲酸乙酯 (2mL, 1当量)。将所得溶液在57℃下在油浴中搅拌20h。将混合物真空浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物 (100mg), 其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z): 250 [M+H]⁺。

[1030] 步骤-4: (R)-4-甲酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺

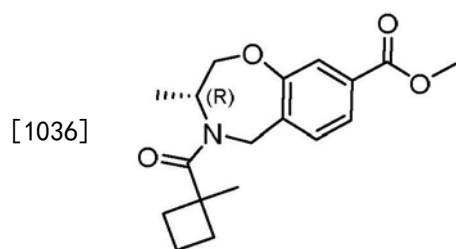


[1032] 在8-mL小瓶中放置 (R)-4-甲酰基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯 (100mg, 0.40mmol, 1当量) 和THF/MeOH (4:1, 2.5mL)。向其添加1N NaOH水溶液 (0.8mL, 2当量) 和NH₂OH (50%于H₂O中, 0.8mL, 30当量)。将所得溶液在室温下搅拌3h。将粗物质通过制备型-HPLC (柱: Sunfire Prep C180BD, 5μm, 19x 150mm; 流动相A: 水/0.05% TFA; 流动相B: MeCN; 流动速率: 0.7mL/min; 梯度: 5%B至24%B, 经6min; 检测器: UV 254, 220nm) 纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物 (66mg, 45%产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.14 (br, 1H), 8.15-8.13 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 3H), 4.91-4.79 (q, 1H), 4.68-4.43 (m, 2H), 4.39-4.11 (m, 3H), 1.23-1.09 (m, 3H)。MS: (ES, m/z): 251 [M+H]⁺。

[1033] 实施例34-制备 (R)-N-羟基-3-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺

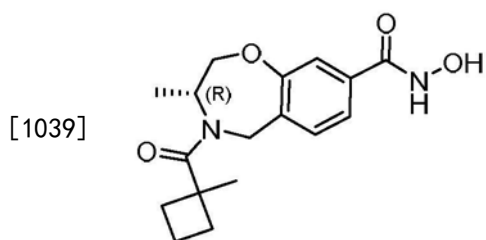


[1035] 步骤-1: (R)-3-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯



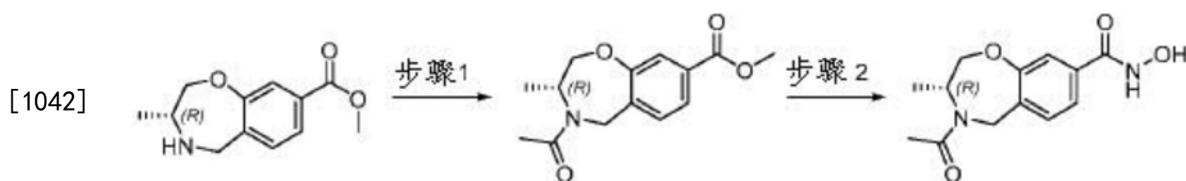
[1037] 在20-mL小瓶中放置 (R)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯 (100mg, 0.45mmol, 1当量) 于DMF (13mL) 中的溶液、1-甲基环丁烷-1-羧酸 (80mg, 0.70mmol, 1.2当量)、HATU (150mg, 0.39mmol, 1.2当量) 和DIEA (150mg, 1.16mmol, 3当量)。将所得溶液在室温下搅拌10h。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚, 1:5) 纯化以得到呈浅黄色油状物的标题化合物 (80 mg, 56%产率)。MS: (ES, m/z): 318 [M+H]⁺。

[1038] 步骤-2: (R)-N-羟基-3-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺

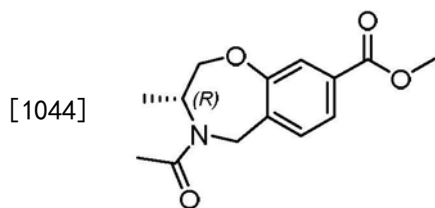


[1040] 在10-mL圆底烧瓶中放置(R)-3-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-羧酸甲酯(80mg, 0.25mmol, 1当量)于THF/MeOH(4:1, 2.5mL)中的溶液。这之后添加1N NaOH 水溶液(0.50mL, 2当量)和NH₂OH(50%于水中, 0.50mL, 30当量)。将所得溶液在室温下搅拌3h。将粗物质通过制备型-HPLC(柱: XBridge XP C180BD, 5μm, 19x 150mm; 流动相A: 水/0.05%TFA; 流动相B: MeCN; 流动速率: 0.7mL/min; 梯度: 12%B至47%B, 经12min; 检测器: UV 254, 220nm)纯化以得到呈浅黄色固体的标题化合物(41mg, 51%产率)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.13(br, 1H), 9.01(br, 1H), 7.32-7.18(m, 3H), 4.85-4.68(m, 1.5H), 4.41-4.37(m, 0.5H), 4.28-4.06(m, 3H), 2.50-2.43(m, 0.6H), 2.32-2.25(m, 1H), 1.96-1.73(m, 3H), 1.59-1.47(m, 1H), 1.34(s, 1.4H), 1.27(s, 1.5H), 1.21-1.20(m, 1.4H), 1-0.99(m, 1.5H)。MS: (ES, m/z): 319 [M+H]⁺。

[1041] 实施例35-制备(R)-4-乙酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺

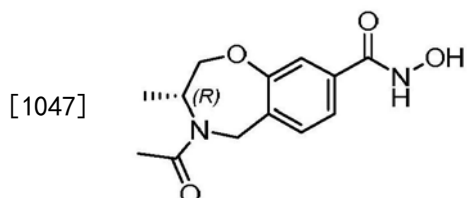


[1043] 步骤-1: (R)-4-乙酰基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-羧酸甲酯



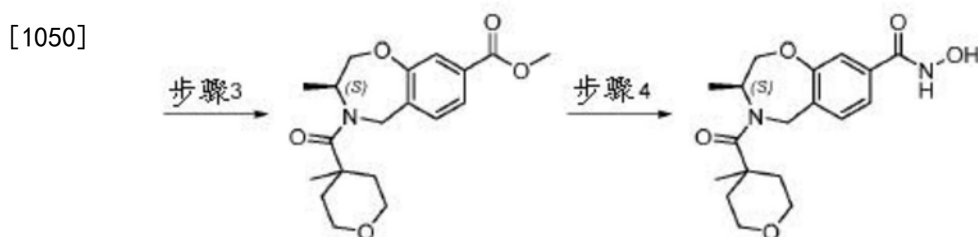
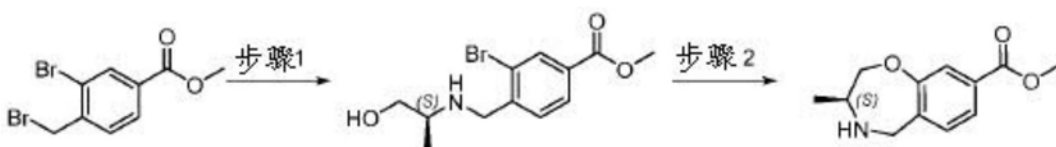
[1045] 在8-mL小瓶中放置(R)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-羧酸甲酯(80mg, 0.24mmol, 1当量)于CH₂Cl₂(2mL)中的溶液和 Et₃N(96mg, 0.95mmol, 4当量), 然后在0℃下滴加乙酰氯(20mg, 0.25mmol, 1.1当量)于CH₂Cl₂(1mL)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌18h。将所得混合物真空浓缩以得到呈褐色油状物的标题化合物(60mg), 其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z): 264[M+H]⁺。

[1046] 步骤-2: (R)-4-乙酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺

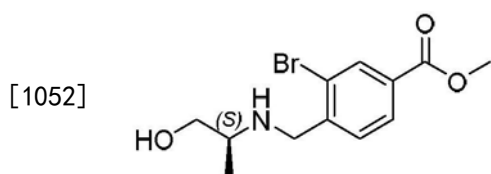


[1048] 在8-mL小瓶中放置(R)-4-乙酰基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-羧酸甲酯(60mg, 0.23mmol, 1当量)于THF/MeOH(4:1, 1.5mL)中的溶液,然后添加1N NaOH水溶液(0.45mL, 2当量)和NH₂OH(50%于水中, 0.44mL, 30当量)。将所得溶液在室温下搅拌 14h。将粗物质通过制备型-HPLC(柱:Sunfire Prep C180BD, 5μm, 19 x 150mm;流动相A:水/0.05%TFA;流动相B:MeCN;流动速率: 25mL/min;梯度:4%B至18%B,经6min;检测器:UV 254, 220 nm)纯化以得到呈褐色油状物的标题化合物(12mg, 20%产率)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.17(br, 1H), 9(s, 1H), 7.32-7.16(m, 4H), 4.96-4.79(m, 2H), 4.53-4.42(m, 1H), 4.36-4.12(m, 3H), 2.03(s, 1H), 1.20(s, 2H), 1.21-1.19(m, 1H), 1.18-1.08(m, 2H)。MS: (ES, m/z): 265[M+H]⁺。

[1049] 实施例36-制备(S)-N-羟基-3-甲基-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-甲酰胺

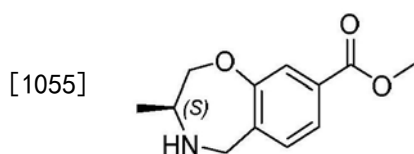


[1051] 步骤-1: (S)-3-溴-4-(((1-羟基丙烷-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯



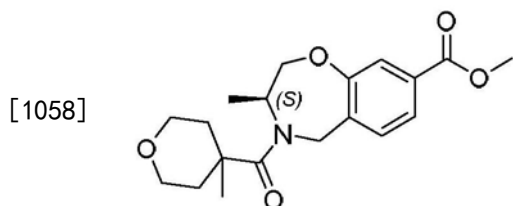
[1053] 在500-mL圆底烧瓶中放置3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(10g, 32.47mmol, 1当量)于THF(150mL)中的溶液、(S)-2-氨基丙-1-醇(2.4 g, 31.95mmol, 1当量)和K₂CO₃(6.7g, 1.5当量)。将所得溶液在室温下搅拌3h,然后真空浓缩。将残余物用EtOAc/石油醚(1:10, 20mL)洗涤以得到呈灰白色固体的标题化合物(5g, 51%产率)。MS: (ES, m/z): 302[M+H]⁺。

[1054] 步骤-2: (S)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-羧酸甲酯



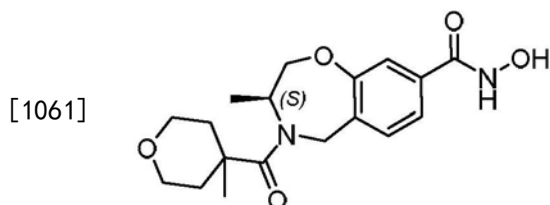
[1056] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的100-mL圆底烧瓶中放置(S)-3-溴-4-(((1-羟基丙烷-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(3.2g,10.59mmol,1当量)于异丙醇(35mL)中的溶液、 K_2CO_3 (2.20g,15.92mmol,1.5当量)和CuI(610mg,3.20mmol,0.3当量)。将所得溶液在110°C下在油浴中搅拌19h。将所得混合物真空浓缩、用EtOAc(300mL)稀释并用 H_2O (3x 100mL)洗涤。将有机相浓缩并将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚,1:4)纯化以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(1g,43%产率)。 1H -NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):7.57-7.50(m,1H),7.45(s,1H),7.35-7.29(m,1H),4.27-4.19(m,1H),3.99-3.81(m,5H),3.37-3.21(m,2H),3.17-3.10(s,1H),1.05-0.94(d,J=6.4Hz,3H)。MS:(ES,m/z):222[M+H] $^+$ 。

[1057] 步骤-3:(S)-3-甲基-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯



[1059] 在8-mL小瓶中放置于DMF(2.0mL)中的(S)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯(100mg,0.45mmol,1当量)、HATU(205mg,0.54mmol,1.2当量)、4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羧酸(77.8mg,0.54mmol,1.2当量)和DIEA(174mg,1.35mmol,3当量)。将所得的混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用 H_2O (20mL)稀释并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将有机层用 H_2O (3x 20mL)洗涤、经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚,2:3)纯化以得到呈橘色油状物的标题化合物(52mg,33%产率)。MS:(ES,m/z):348[M+H] $^+$ 。

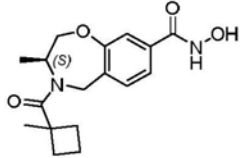
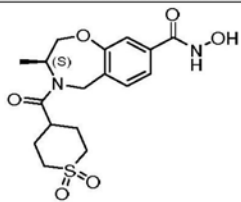
[1060] 步骤-4:(S)-N-羟基-3-甲基-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺



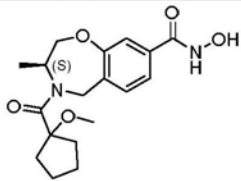
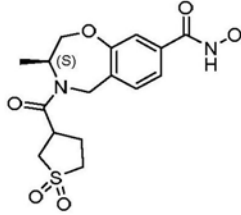
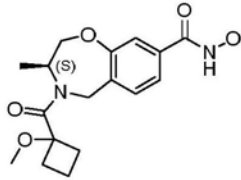
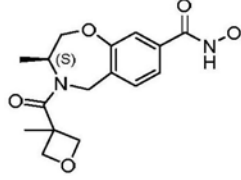
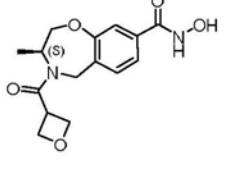
[1062] 在8-mL小瓶中放置于THF/MeOH(4:1,2.0mL)中的(S)-3-甲基-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯(52mg,0.15mmol,1当量)。然后同时添加1N NaOH水溶液(0.3mL,2当量)和 NH_2OH (50%于 H_2O 中,0.3mL,30当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将粗物质通过制备型-HPLC(柱:Sunfire C18,5 μ m,19x 150mm;流动相A:水/0.05%TFA;流动相B:MeCN;流动速率:25mL/min;梯度:5%B至35%B,经8min;检测器,UV 254,220nm)纯化以得到呈橘色固体的标题化合物(20.7mg,30%产率)。 1H -NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):11.13(s,1H),9.02-8.93(br,1H),7.31-7.25(s,2H),7.21-7.17(s,1H),4.80-4.87(m,3H),4.25-4.10(m,2H),3.59-3.55(m,2H),3.41-3.36(m,2H),1.96-1.93(d,2H),1.47-1.35(m,2H),1.210(s,3H),1.11(s,3H)。MS:(ES,m/z):349[M+H] $^+$ 。

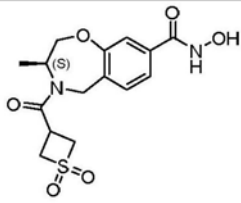
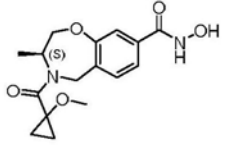
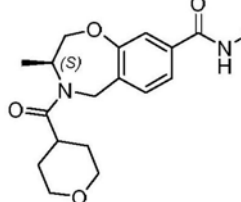
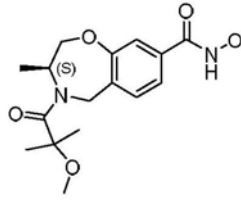
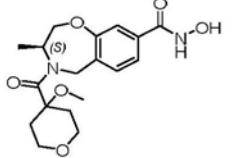
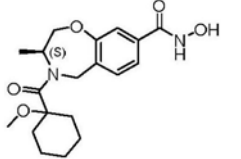
[1063] 表-19: 根据具有以下这些修改的实施例36的方法制备以下化合物: (1) 在步骤3中, 溶剂可为DMF、DMA或 CH_2Cl_2 ; (2) 在步骤3中, 碱可为DIEA或 Et_3N ; (3) 在步骤4中, 制备型-HPLC柱可为 Sunfire C18, 5 μm , 19x 150mm, 使用TFA、甲酸或 NH_4HCO_3 作为水流动相A的添加剂; 或柱XBridge RP C180BD, 5 μm , 19x 150mm, 使用TFA、甲酸或 NH_4HCO_3 作为水流动相A的添加剂。

[1064]

结构	实测值 M+H	$^1\text{H-NMR}$ (300 或 400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm)
	(ES, m/z): 319 [M+H] ⁺	11.14 (s, 1H), 7.32-7.19 (m, 3H), 4.85-4.77 (m, 2H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.29-4.07 (m, 3H), 2.29-2.26 (d, $J = 9 \text{ Hz}$ 1H), 1.96-1.90 (m, 4H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 3H), 1.34-1.27 (m, 2H), 1.01-0.98 (m, 2H)
	(ES, m/z): 383 [M+H] ⁺	11.15 (br, 1H), 9.50-8.47 (br, 1H), 7.44-7.16 (m, 3H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 3.28-2.92 (m, 5H), 2.11-1.97 (m,

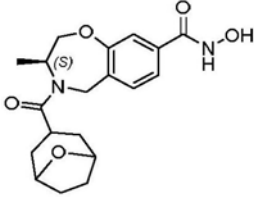
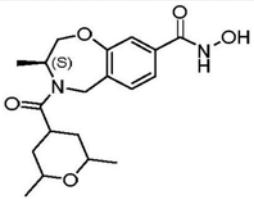
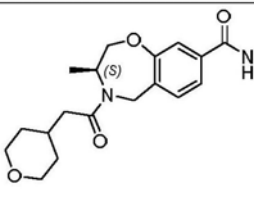
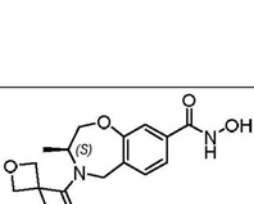
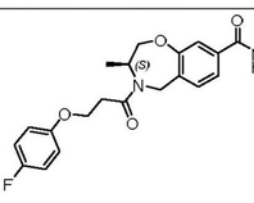
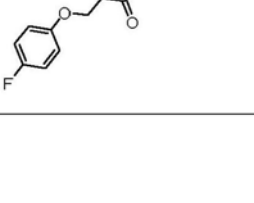
[1065]

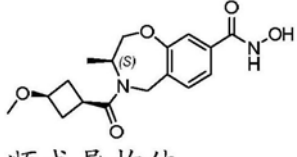
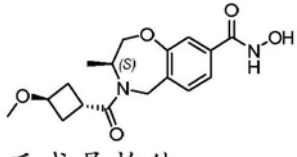
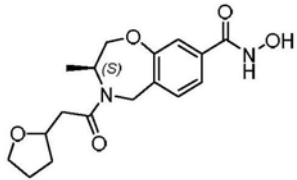
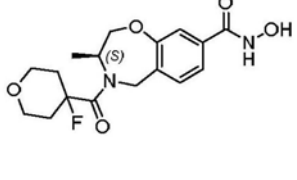
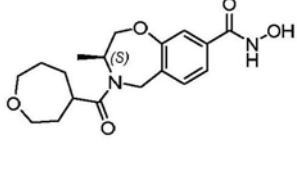
结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (300 或 400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	2.5H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.30-1.27 (m, 0.5H), 1.21-1.05 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 369 [M+H] ⁺	11.23-11.03 (m, 1H), 9.21-8.76 (br, 1H), 7.49-7.12 (m, 3H), 5.01-4.79 (m, 2H), 4.77-4.43 (m, 1H), 4.38-4.09 (m, 2H), 3.79-3.61 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 1H), 3.27-3.05 (m, 2H), 2.97-2.81 (m, 1H), 2.39-2.01 (m, 1H), 1.89-1.52 (m, 1H), 1.29-1.01 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.15 (br, 1H), 7.34-7.16 (m, 3H), 4.85-4.67 (m, 2H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.25-4.12 (m, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.50-2.33 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.49-1.44 (m, 1H), 1.19-1.06 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 321 [M+H] ⁺	11.16-11.14 (br, 1H), 9.29-8.71 (br, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.21-7.20 (m, 1H), 4.94-4.71 (m, 3H), 4.48-4.44 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 4.35-4.06 (m, 4H), 3.79-3.75 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 1.54-1.50 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 3H), 1.20-1.05 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 307 [M+H] ⁺	11.21-10.95 (s, 1H), 9.31-8.65 (br, 1H), 7.39-7.25 (m, 2H), 7.24-7.12 (s, 1H), 4.98-4.81 (m, 2H), 4.78-4.61 (m, 2H), 4.58-4.34 (m, 1H), 4.31-4.13 (m, 3H), 4.11-3.85 (m, 2H), 1.19-1.01 (m, 3H)

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (300 或 400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 355 [M+H] ⁺	11.23-10.98 (s, 1H), 9.39-8.63 (br, 1H), 7.52-7.26 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 1H), 4.98-4.73 (m, 1H), 4.62-4.29 (m, 4H), 4.25-4.17 (m, 1H), 4.09-3.87 (m, 2H), 3.77-3.63 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 1H), 1.31-1.02 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 321 [M+H] ⁺	11.13 (br, 1H), 8.97 (br, 1H), 7.39-7.10 (m, 3H), 5.03-4.51 (m, 3H), 4.32-4.10 (m, 2H), 3.18 (s, 1.8H), 2.69 (s, 1.2H), 1.34-0.96 (m, 5H), 0.85-0.60 (m, 2H)
	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.02 (br, 1H), 9.37-8.41 (br, 1H), 7.42-7.15 (m, 3H), 4.92-4.70 (m, 2H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.28-4.18 (m, 2H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1.5H), 3.15-3.09 (m, 0.5H), 2.87-2.77 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 1H), 1.42-1.35 (m, 1H), 1.21-1.19 (m, 1H), 1.04-1.03 (m, 2H)
	(ES, <i>m/z</i>): 323 [M+H] ⁺	11.31-10.88 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.27-7.12 (m, 2H), 5.35-5.09 (m, 1H), 4.92-4.45 (m, 2H), 4.28-4.09 (m, 2H), 3.21-2.98 (m, 1H), 2.87-2.67 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 4H), 1.25-1.19 (m, 1H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.09-0.99 (m, 2H)
	(ES, <i>m/z</i>): 365 [M+H] ⁺	11.15-11.21 (d, 2H), 9.05 (br, 1H), 7.34-7.17 (m, 3H), 5.36-5.22 (m, 1H), 4.87-4.49 (m, 2H), 4.22-4.09 (m, 2H), 3.61-3.46 (m, 4H), 2.68-2.50 (m, 3H), 1.93-1.56 (m, 4H), 1.23-1.06 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 363 [M+H] ⁺	11.15 (m, 1H), 8.96 (br, 1H), 7.37-7.14 (m, 3H), 5.42-5.21 (m, 1H), 4.84-4.45 (m, 2H), 4.23-4.10 (m, 2H), 3.06 (s, 1.4H), 2.67 (s, 1.6H), 1.99-1.58 (m, 3H), 1.57-1.29

[1066]

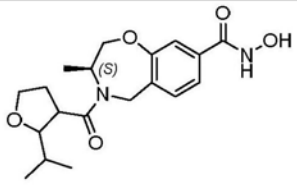
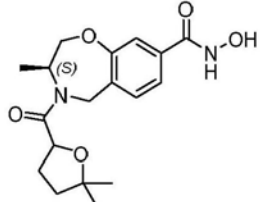
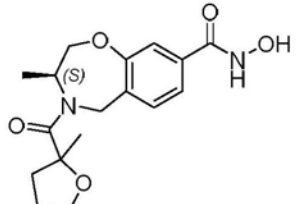
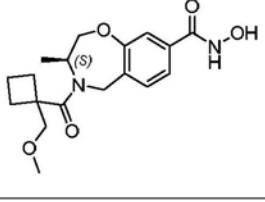
[1067]

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (300 或 400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 361 [M+H] ⁺	(m, 6H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1.4H), 1.22-1.11 (m, 1H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1.6H)
	(ES, <i>m/z</i>): 363 [M+H] ⁺	11.16 (br, 1H), 7.43-7.15 (m, 3H), 4.91-4.71 (m, 2H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.31-4.14 (m, 4H), 4.07-4.06 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 4H), 1.49-1.34 (m, 3H), 1.21-1.19 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 1.03-1.02 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 0.56-0.55 (m, 1H)
	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.15 (br, 1H), 7.39-7.16 (m, 3H), 4.92-4.86 (m, 1.5H), 4.72-4.67 (m, 0.6H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.29-4.14 (m, 2H), 3.65-3.64 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 2.98-2.79 (m, 1H), 1.67-1.39 (m, 2H), 1.20-1.18 (m, 2H), 1.17-1.01 (m, 6H), 0.98-0.95 (m, 1H), 0.88-0.83 (m, 2H)
	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.12 (br, 1H), 7.35-7.15 (m, 3H), 4.95-4.83 (m, 2H), 4.61-4.56 (d, <i>J</i> = 8.70 Hz, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H), 3.78-3.61 (m, 2H), 3.22-3.07 (m, 2H), 2.34-2.19 (m, 1H), 1.99-1.70 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 1H), 1.39-1.26 (m, 1H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.04-1.1.02 (d, <i>J</i> = 3.30 Hz, 2H), 0.85-0.80 (m, 1H)
	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.20-10.00 (br, 1H), 9.50-8.45 (br, 1H), 7.34-7.19 (m, 3H), 4.93-4.77 (m, 2H), 4.69-4.67 (m, 1H), 4.48-4.08 (m, 5H), 3.81-3.31 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.20-1.02 (m, 3H), 0.77-0.66 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 389 [M+H] ⁺	11.25 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.18-7.02 (m, 2H), 6.92-6.79 (m, 2H), 4.99-4.85 (m, 2H), 4.67-4.61 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 4.54-4.48 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H),

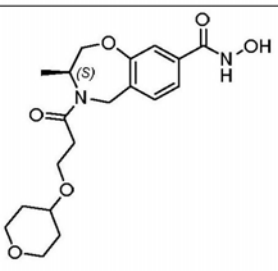
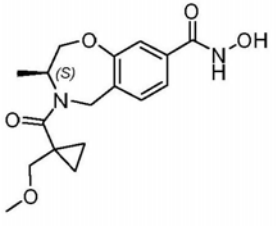
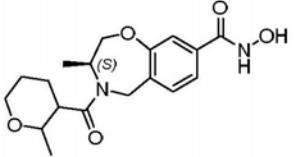
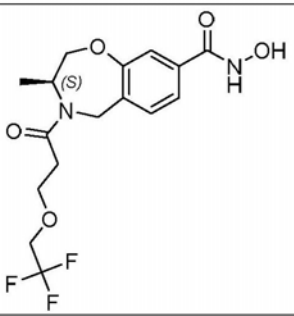
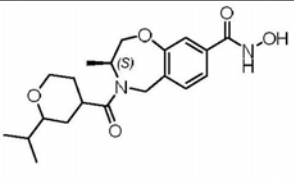
结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (300 或 400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
		4.31-4.05 (m, 4H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.85-2.71 (m, 1H), 2.38-2.22 (m, 1H), 1.22-1.05 (m, 3H)
 顺式异构体	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.10 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 1.5H), 7.24-7.22 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 0.5H), 7.16-7.14 (m, 1H), 4.89-4.78 (m, 1.5H), 4.46-4.42 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 4.26-4.13 (m, 2.4H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.07-3.03 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 3H), 2.91-2.82 (m, 0.5H), 2.73-2.65 (m, 0.6H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1.5H), 1.80-1.72 (m, 0.5H), 1.68-1.61 (m, 0.6H), 1.15-1.01 (m, 3H)
 反式异构体	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.13 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.93-4.81 (m, 2H), 4.49-4.13 (m, 3H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.27 (s, 0.5H), 3.13-3.04 (m, 3.5H), 2.49-1.76 (m, 4H), 1.15-1.02 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.12 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.33-7.17 (m, 3H), 4.91-4.35 (m, 3H), 4.33-3.95 (m, 3H), 3.75-3.42 (m, 2H), 2.74-2.56 (m, 1H), 2.49-2.18 (m, 1H), 2.07-1.64 (m, 3H), 1.47-1.45 (m, 1H), 1.18-1.17 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 1.05-1.03 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H)
	(ES, <i>m/z</i>): 353 [M+H] ⁺	11.12 (br, 1H), 9.00 (br, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.74-4.59 (m, 2H), 4.31-4.18 (m, 2H), 3.75-3.42 (m, 4H), 2.18-1.82 (m, 3H), 1.73-1.42 (m, 1H), 1.21-1.05 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.15 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.40-7.22 (m, 2H), 7.19-7.15 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.92-4.50 (m, 2H), 4.44-4.16 (m, 3H), 3.71-3.43 (m, 4H), 2.80-2.75 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 1.80-1.61 (m, 4H), 1.46-1.22 (m, 2H), 1.20-1.02 (m, 3H)

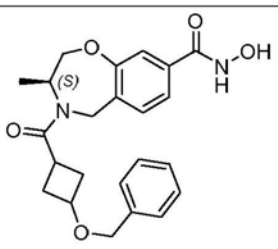
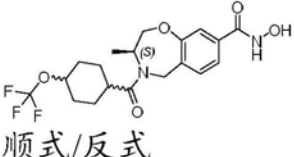
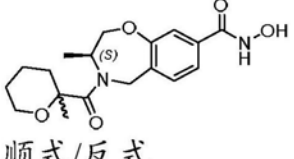
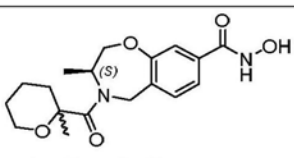
[1068]

[1069]

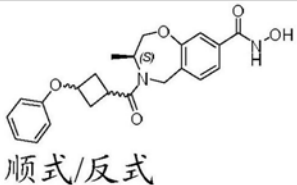
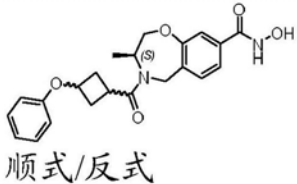
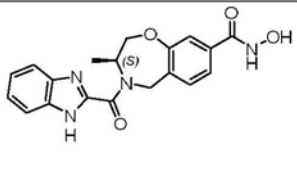
结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (300 或 400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 363 [M+H] ⁺	11.16 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.45-7.15 (m, 3H), 4.98-4.81 (m, 2H), 4.64-4.52 (m, 1H), 4.30-4.19 (m, 2H), 3.87-3.50 (m, 3H), 3.14-3.03 (m, 0.5H), 2.92-2.86 (m, 0.1H), 2.67-2.61 (m, 0.4H), 2.42-2.32 (m, 0.4H), 2.23-2.12 (m, 0.3H), 1.90-1.83 (m, 0.2H), 1.79-1.52 (m, 1.2H), 1.47-1.38 (m, 0.3H), 1.25-1.18 (m, 1.8H), 1.05-1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 0.91-0.88 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1.6H), 0.82-0.78 (m, 2H), 0.65-0.63 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 0.6H), 0.51-0.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 0.25-0.23 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H)
	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	7.33-7.24 (m, 3H), 5.00-4.92 (m, 2H), 4.86-4.68 (m, 2H), 4.62-4.48 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 2.29-1.71 (m, 4H), 1.37-1.26 (m, 4.7H), 1.23 (s, 0.5H), 1.19-1.12 (m, 3H), 0.89 (s, 1H)
	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.14 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 3H), 5.59-5.54 (d, <i>J</i> = 20.0 Hz, 0.3H), 5.09-4.85 (m, 0.7H), 4.84-4.74 (m, 0.8H), 4.72-4.68 (m, 0.7H), 4.53-4.43 (m, 0.5H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.93-3.76 (m, 1H), 3.74-3.56 (m, 0.8H), 3.45-3.35 (m, 0.2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 0.5H), 1.57-1.46 (m, 0.5H), 1.44-1.30 (m, 2.5H), 1.29-1.18 (m, 1.5H), 1.15-0.97 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.15 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.35-7.22 (m, 3H), 4.84-4.09 (m, 5H), 3.63-3.34 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 3H), 2.42-1.78 (m, 5H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.25-0.99 (m, 3H)

[1070]

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (300 或 400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 379 [M+H] ⁺	11.10 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 4.89-4.44 (m, 3H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.74-3.60 (m, 4H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.80-2.10 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.23-1.02 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.13 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.33-7.19 (d, <i>J</i> = 52.8 Hz, 3H), 5.02-4.39 (m, 3H), 4.19 (s, 2H), 3.60-3.49 (d, <i>J</i> = 44 Hz, 1H), 3.18-3.01 (d, <i>J</i> = 68 Hz, 4H), 1.27-1.02 (m, 3H), 0.93-0.61 (m, 4H)
	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.16 (s, 1H), 7.37-7.16 (m, 3H), 5.83 (br, 1H), 4.95-4.78 (m, 2H), 4.71-4.39 (m, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.97-3.75 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.75-2.51 (m, 1H), 1.74-1.55 (m, 3H), 1.21-1.01 (m, 5H), 0.79-0.77 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 0.56-0.54 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H)
	(ES, <i>m/z</i>): 377 [M+H] ⁺	10.70 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.31-7.16 (m 3H), 4.96-4.32 (m, 3H), 4.28-4.14 (m 2H), 4.06-3.90 (m, 2H), 3.82-3.68 (m, 2H), 2.90-2.12 (m, 2H), 1.19-1.03 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 377 [M+H] ⁺	10.97 (s, 0.3H), 9.02 (s, 0.4H), 7.34-7.16 (m, 3H), 4.91-4.69 (m, 2H), 4.68-4.35 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 2H), 4.00-3.40 (m, 2H), 3.28-2.96 (m, 1H), 2.94-2.69 (m, 1H), 1.82-1.42 (m, 3H), 1.40-1.18 (m, 2H), 1.17-1.02 (m, 2H), 0.87-0.78 (m, 4H), 0.77-0.64 (m, 2H), 0.55-0.35 (m, 1H)

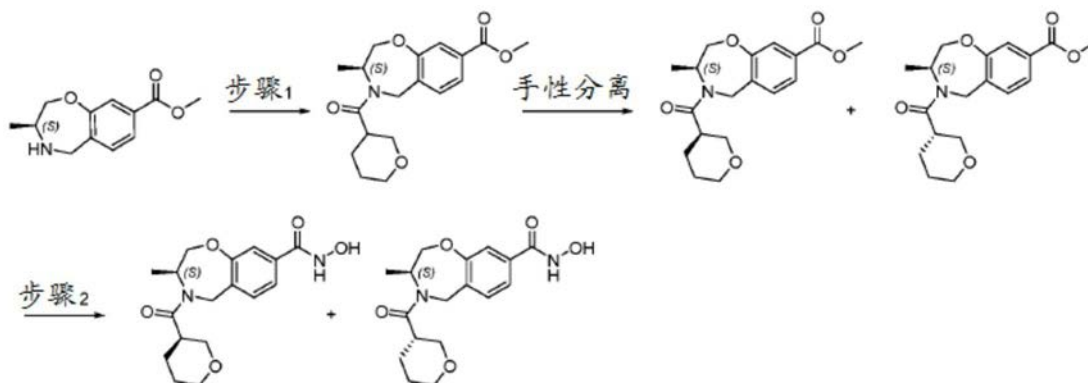
结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (300 或 400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 411 [M+H] ⁺	10.88 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.37-7.23 (m, 7H), 7.17 (m, 1H), 4.91-4.78 (m, 1H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 2H), 4.25-4.17 (m, 2H), 3.99-3.86 (m, 1H), 3.15-2.79 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.27-2.09 (m, 2H), 1.98-1.70 (m, 2H), 1.16-1.14 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 1.04-1.02 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H)
顺式/反式	(ES, <i>m/z</i>): 417 [M+H] ⁺	7.39-7.26 (m, 3H), 5.06-4.92 (m, 2H), 4.76-4.59 (m, 1H), 4.56-4.50 (m, 2H), 2.78- 2.22 (m, 2H), 2.18-1.43 (m, 5H), 1.37-1.32 (m, 2H), 1.19-0.99 (m, 2H)
 顺式/反式	(ES, <i>m/z</i>): 417 [M+H] ⁺	7.38-7.26 (m, 3H), 5.03-4.92 (m, 2H), 4.75-4.69 (m, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 4.29-4.19 (m, 3H), 2.78-2.54 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 2H), 1.18-1.16 (m, 2H)
 顺式/反式	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.09 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.32-7.16 (m, 3H), 5.18-5.12 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 4.78-4.50 (m, 2H), 4.25-4.09 (m, 2H), 3.45-3.43 (m, 1H), 2.73-2.15 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.37-1.33 (m, 4H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 2H)
 顺式/反式	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.14-11.10 (br s, 1H), 9.03-9.01 (br s, 1H), 7.32-7.14 (m, 3H), 5.75-5.69 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 4.98-4.88 (m, 2H), 4.32-4.15 (m, 2H), 3.87-3.65 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.27-2.07 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 3H), 1.35 (s, 2H), 1.25-1.23 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.19-1.17 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.17-1.09 (m, 2H), 0.95 (s, 2H)

[1071]

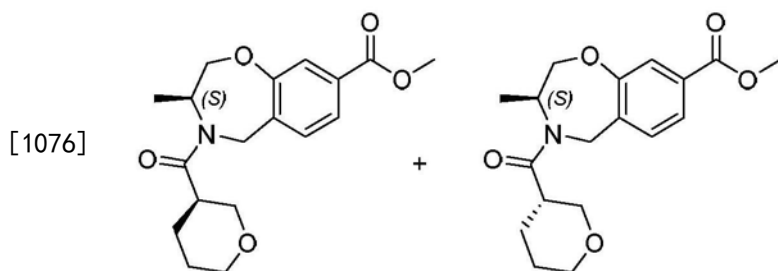
结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (300 或 400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
 顺式/反式	(ES, <i>m/z</i>): 397 [M+H] ⁺	11.16 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.40-7.16 (m, 5H), 6.93-6.77 (m, 3H), 4.92-4.86 (d, 1H), 4.86-4.19 (m, 5H), 3.11-1.9 (m, 5H), 1.19-1.03 (m, 3H)
 顺式/反式	(ES, <i>m/z</i>): 397 [M+H] ⁺	11.12 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.36-7.21 (m, 4H), 7.17 (s, 1H), 6.91-6.87 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.76-6.72 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 4.94-4.85 (m, 1.5H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.50-4.36 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 3.28-2.00 (m, 5H), 1.15-1.04 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 367 [M+H] ⁺	13.13 (br s, 3H), 8.37 (br s, 2H), 7.24-7.45 (m, 7H), 7.16-7.24 (m, 2H), 6.51 (br d, <i>J</i> = 16.7 Hz, 2H), 5.69 (br dd, <i>J</i> = 10.0, 5.3 Hz, 2H), 4.92-5.29 (m, 4H), 4.66-4.92 (m, 2H), 4.18-4.53 (m, 4H), 4.08 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.10-1.35 (m, 4H)

[1072] 顺式/反式

[1073] 实施例37-制备(S)-N-羟基-3-甲基-4-((R)-四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 䈷 -8-甲酰胺和(S)-N-羟基-3-甲基-4-((S)-四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 䈷 -8-甲酰胺

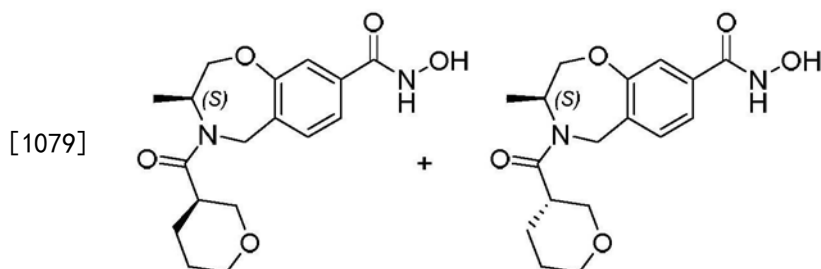


[1075] 步骤-1: (S)-3-甲基-4-((R)-四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 䈷 -8-羧酸甲酯和(S)-3-甲基-4-((S)-四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 䈷 -8-羧酸甲酯



[1077] 在8-mL小瓶中放置四氢-2H-吡喃-3-羧酸(106mg,0.81mmol,1当量)于DMF(3mL)中的溶液、HATU(371mg,0.98mmol,1.2当量)、(S)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-羧酸甲酯(180mg,0.81mmol,1当量)和DIEA(315mg,2.44mmol,3当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后将反应物通过添加H₂O(5mL)猝灭并用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层用H₂O(2x10mL)洗涤、经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚,1:1)纯化。将产物混合物通过手性-制备型-HPLC(Column Chiralpak IB,5 μ m,2x25cm;流动相A:己烷;流动相B:EtOH;梯度:40%B 22min;检测器,UV 254,220nm)分离以得到呈灰白色固体的标题化合物(第一洗脱异构体:60mg,22%产率;第二洗脱异构体:86mg,32%产率)。MS:(ES,m/z):334[M+H]⁺。

[1078] 步骤-2:(S)-N-羟基-3-甲基-4-((R)-四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺和(S)-N-羟基-3-甲基-4-((S)-四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺



[1080] 在8-mL小瓶中放置从步骤1分离的于THF/MeOH(4:1,2mL)中的每种异构体(60mg,0.18mmol;和86mg,0.26mmol;1当量)。然后同时添加1N NaOH水溶液(2当量)和NH₂OH(50%于H₂O中,30当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将粗产物通过制备型-HPLC(柱:Xbridge RP C180BD,5 μ m,19x150mm;流动相A:水/0.05%甲酸;流动相B:MeCN;流动速率:25mL/min;梯度:5%B至40%B,经7min;检测器,UV 254,220nm)纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物。产物来自与来自步骤1的第一洗脱异构体的反应:(30.3mg,50%产率)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):11.16(br s,1H),7.50-7.10(m,3H),4.96-4.72(m,2H),4.56-4.41(m,1H),4.32-4.15(m,2H),3.92-3.75(m,2H),3.37-3.31(m,1H),3.27-3.16(m,1H),2.95-2.75(m,1H),1.90-1.52(m,2H),1.42-1.32(m,2H),1.25-1.18(m,1H),1.13-0.95(m,2H)。MS:(ES,m/z):335[M+H]⁺。产物来自与来自步骤1的第二洗脱异构体的反应:(31.3mg,36%产率)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):11.17(br s,1H),7.46-7.13(m,3H),4.96-4.84(m,1H),4.85-4.76(m,0.5H),4.71-4.65(m,0.5H),4.51-4.44(m,1H),4.33-4.15(m,2H),3.85-3.71(m,1.5H),3.42-3.35(m,0.5H),3.30-3.07(m,2H),2.87-2.65(m,1H),1.97-1.76(m,1H),1.70-1.34(m,3H),1.20(d,J=6.4Hz,1.4H),1.03(d,J=

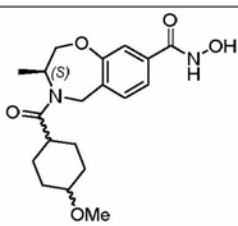
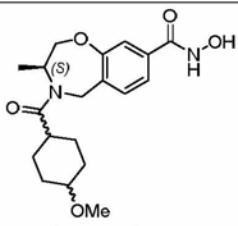
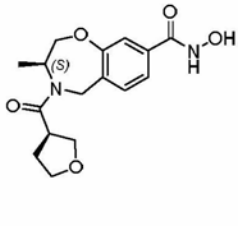
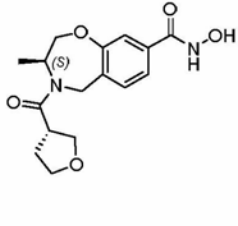
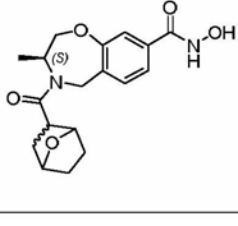
6.4Hz, 1.6H)。MS: (ES, m/z): 335 [M+H]⁺。

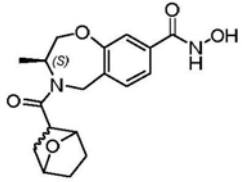
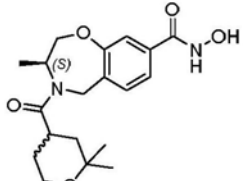
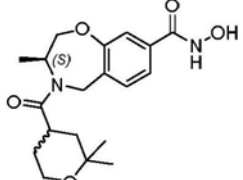
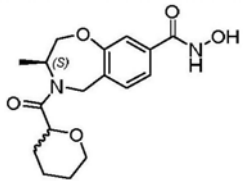
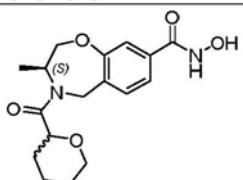
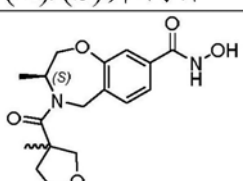
[1081] 表-20: 根据具有以下这些修改的实施例37的方法制备以下化合物: (1) 在步骤1中, 反应溶剂可为DMF或CH₂Cl₂; (2) 在步骤1中, 手性分离可通过制备型-HPLC使用Chiralpak IB, 5μm, 2x 25cm柱或 Chiralpak IC, 5μm, 2x 25cm柱进行; 通过制备型-SFC使用Chiralpak AS-H, 5μm, 5x25cm柱; 流动相: 50%CO₂, 50%MeOH; 检测器, UV 220nm进行; 或通过硅胶制备型-TLC (EtOAc/石油醚, 1:1) 进行; (3) 在步骤2中, 制备型-HPLC柱可为XBridge RP C180BD, 5μm, 19x 150mm, 使用甲酸作为水流动相A的添加剂; 或柱Sunfire C18, 5μm, 19x 150mm, 使用NH₄HCO₃作为水流动相A的添加剂。

[1082]

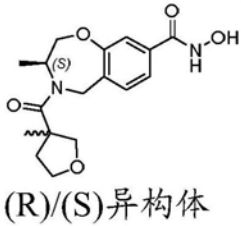
结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
----	------------	--

[1083]

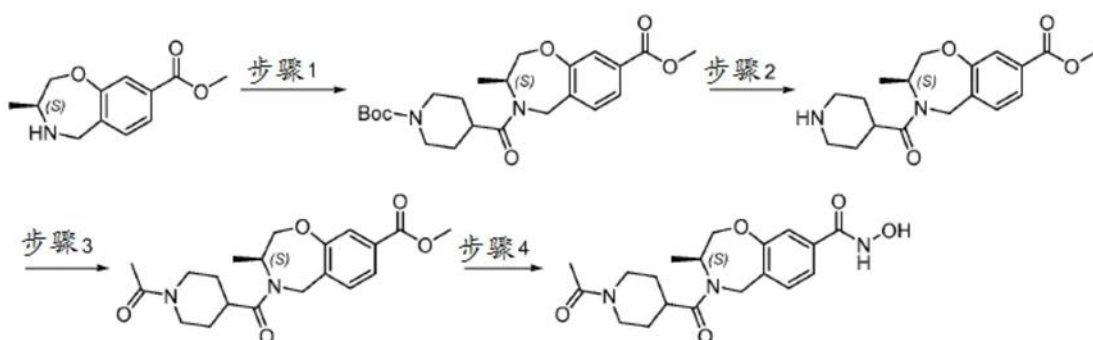
结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
 顺式/反式	(ES, <i>m/z</i>): 363 [M+H] ⁺	11.14 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.47-7.11 (m, 3H), 4.94-4.62 (m, 2H), 4.50-4.37 (m, 1H), 4.33-4.10 (m, 2H), 3.22-3.19 (d, 3H), 3.09-2.94 (m, 1H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.84-1.60 (m, 2H), 1.55-1.30 (m, 1H), 1.30-1.07 (m, 4H), 1.06-0.81 (m, 3H)
 顺式/反式	(ES, <i>m/z</i>): 363 [M+H] ⁺	11.13 (br, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.45-7.12 (m, 3H), 4.95-4.61 (m, 2H), 4.51-4.38 (m, 1H), 4.35-4.11 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.16-3.15 (d, 3H), 2.65-2.55 (m, 1H), 1.92-1.55 (m, 3H), 1.53-1.25 (m, 4H), 1.19 (m, 1.5 H), 1.18-1.10 (m, 0.5H), 1.03 (m, 1.5H), 0.75-0.62 (m, 0.5H)
	(ES, <i>m/z</i>): 321 [M+H] ⁺	11.18 (br s, 1H), 7.49-7.14 (m, 3H), 4.95-4.82 (m, 1.5H), 4.74-4.41 (m, 1.5H), 4.35-4.13 (m, 2H), 4.06-3.89 (m, 1H), 3.78-3.18 (m, 4H), 2.12-1.90 (m, 1H), 1.67-1.45 (m, 1H), 1.20-1.04 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 321 [M+H] ⁺	11.12 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 7.38-7.22 (m, 2H), 7.16-7.15 (m, 1H), 4.92-4.71 (m, 1.5H), 4.66-4.50 (m, 0.5H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 2H), 3.84-3.82 (m, 0.5H), 3.74-3.73 (m, 0.5H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.20-3.19 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 0.5H), 1.75-1.70 (m, 0.5H), 1.17-1.02 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 347 [M+H] ⁺	10.90 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 7.36-7.16 (m, 3H), 4.91-4.17 (m, 7H), 2.85-2.82 (m, 1H), 1.70-1.39 (m, 6H), 1.22-1.04 (m, 3H)

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
(R)/(S)异构体		
 (R)/(S)异构体	(ES, <i>m/z</i>): 347 [M+H] ⁺	11.15 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 7.48-7.17 (m, 3H), 4.96-4.90 (m, 2H), 4.72-4.66 (m, 2H), 4.51-4.16 (m, 2H), 3.84-2.70 (m, 2H), 2.00-1.79 (m, 1H), 1.52-1.03 (m, 8H)
 (R)/(S)异构体	(ES, <i>m/z</i>): 363 [M+H] ⁺	11.11 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 7.40-7.25 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 4.92-4.49 (m, 3H), 4.32-4.15 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 1H), 1.49-1.42 (m, 2H), 1.32-1.78 (m, 3.5H), 1.12-1.03 (m, 4H), 0.96 (s, 2H), 0.88 (s, 0.5H)
 (R)/(S)异构体	(ES, <i>m/z</i>): 363 [M+H] ⁺	11.09 (br s, 1H), 9.06 (br s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31-7.19 (m, 1H), 7.16-1.15 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 4.94-4.58 (m, 2H), 4.50-4.16 (m, 3H), 3.63-3.62 (m, 1H), 3.42-3.41 (m, 1H), 3.13-2.73 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 1.5H), 1.21-1.17 (m, 5H), 1.13 (s, 2H), 1.04-0.82 (m, 3H), 0.86-0.82 (m, 0.5H)
 (R)/(S)异构体	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.15 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.18-7.33 (m, 3H), 4.93-3.78 (m, 7H), 3.52-3.45 (m, 1H), 1.74-1.38 (m, 5.5H), 1.38-1.02 (m, 3.5H)
 (R)/(S)异构体	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.15 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.18-7.33 (m, 3H), 4.93-4.12 (m, 6H), 3.82-3.78 (m, 0.5H), 3.52-3.24 (m, 1.5H), 1.74-1.20 (m, 6H), 1.20-1.02 (m, 3H)
 (R)/(S)异构体	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.07-11.12 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.42-7.18 (m, 3H), 4.94-4.43 (m, 3H), 4.24-4.15 (m, 2H), 4.12-3.67 (m, 4H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.28-1.17

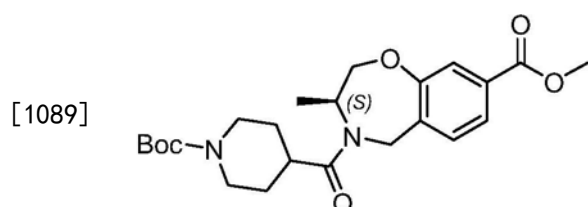
[1084]

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
		(m, 6H)
[1085]  (R)/(S)异构体	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.09 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 7.16-7.40 (m, 3H), 4.90-4.43 (m, 3H), 4.21-4.12 (m, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 2.48-2.26 (m, 0.5H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.83-1.60 (m, 0.5H), 0.89-1.32 (m, 6H)

[1086] 实施例38-制备(S)-4-(1-乙酰基哌啶-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺



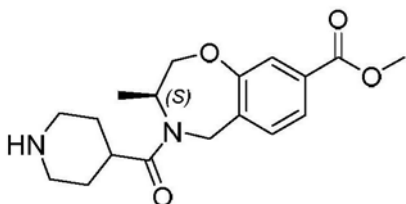
[1088] 步骤-1: (S)-4-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-羧酸甲酯



[1090] 在8-mL小瓶中放置1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸(311mg, 1.36 mmol, 1.2当量)。然后在搅拌下在0℃下添加HATU(516mg, 1.36 mmol, 1.2当量)、于DMF(0.5mL)中的(S)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-羧酸甲酯(250mg, 1.13mmol, 1当量)和DIEA(438mg, 3.39mmol, 3当量)。将所得溶液在室温下搅拌18h。将反应物用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用H₂O(3x 20mL)和盐水(2x 20mL)依序洗涤、经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩以得到呈褐色固体的标题化合物(400mg, 82%产率)。MS: (ES, *m/z*): 433[M+H]⁺。

[1091] 步骤-2: (S)-3-甲基-4-(哌啶-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-羧酸甲酯

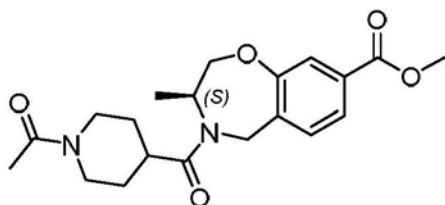
[1092]



[1093] 在8-mL小瓶中放置于 CH_2Cl_2 (1.5mL) 中的 (S)-4-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萸 -8-羧酸甲酯 (400mg, 0.92mmol, 1当量)。这之后在搅拌下在 0°C 下滴加TFA (1.5 mL)。将所得溶液在室温下搅拌5h, 然后真空浓缩。将残余物溶解于 H_2O (30mL) 中并将pH用1N NaOH水溶液调节至9。将所得溶液用EtOAc (3x 30mL) 萃取。将合并的有机层用 H_2O (2x 20mL) 和盐水 (2x 20mL) 依序洗涤、经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩以得到呈褐色油状物的标题化合物 (290mg, 94%产率)。MS: (ES, m/z): 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1094] 步骤-3: (S)-4-(1-乙酰基哌啶-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萸 -8-羧酸甲酯

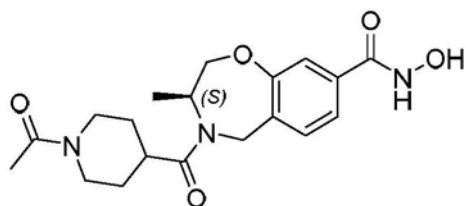
[1095]



[1096] 在8-mL小瓶中放置 (S)-3-甲基-4-(哌啶-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萸 -8-羧酸甲酯 (100mg, 0.30mmol, 1当量) 于 CH_2Cl_2 (2 mL) 中的溶液。在搅拌下在 0°C 下向其添加 Et_3N (121mg, 1.20mmol, 4当量) 及乙酰氯 (26mg, 0.33mmol, 1.1当量) 于 CH_2Cl_2 (0.5mL) 中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌18h, 然后真空浓缩。将残余物溶解于 CH_2Cl_2 (30mL) 中并用 H_2O (3x 30mL) 洗涤。将有机相经无水 MgSO_4 干燥、过滤并真空浓缩以得到呈褐色固体的标题化合物 (100 mg, 89%产率)。MS: (ES, m/z): 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1097] 步骤-4: (S)-4-(1-乙酰基哌啶-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萸 -8-甲酰胺

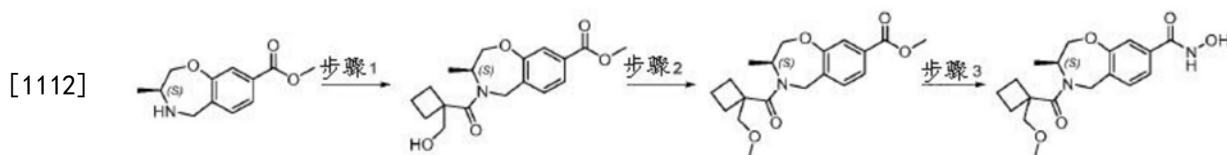
[1098]



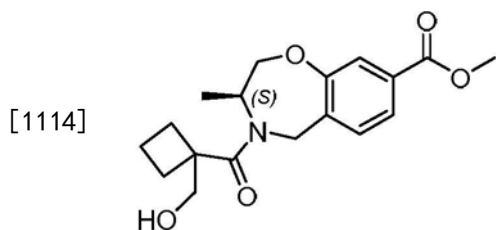
[1099] 在8-mL小瓶中放置 (S)-4-(1-乙酰基哌啶-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 萸 -8-羧酸甲酯 (100mg, 0.27mmol, 1当量) 于 THF/MeOH (4:1, 2mL) 中的溶液, 然后同时添加1N NaOH水溶液 (0.53mL, 2当量) 和 NH_2OH 水溶液 (50%于 H_2O 中, 0.53mL, 30当量)。将所得溶液搅拌3h在室温下。将粗物质通过制备型-HPLC (柱: Sunfire C18, 5 μm , 19x 150mm; 流动相A: 水/0.05% TFA; 流动相B: MeCN; 流动速率: 25mL/min; 梯度: 5%B至40%B, 经8min; 检测器, UV 254, 220nm) 纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物 (36.7 mg, 28%产率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.18-8.62 (m, 1H), 7.44-

[1110] 在8-mL小瓶中放置(S)-4-(1-(1-乙酰基哌啶-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-羧酸甲酯(79mg, 0.22mmol, 1当量)于THF/MeOH(4:1, 2mL)中的溶液, 然后同时添加NH₂OH水溶液(50%于H₂O中, 0.43mL, 30当量)和1N NaOH水溶液(0.44mL, 2当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将粗物质通过制备型-HPLC(柱:Sunfire C18, 5 μ m, 19x150mm; 流动相A:水/0.05%甲酸; 流动相B:MeCN; 流动速率:25mL/min; 梯度:5%B至23%B, 经7min; 检测器, UV 254, 220nm)纯化以得到呈浅粉色固体的标题化合物(11.2mg, 14%产率)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.15(br s, 1H), 9.09(br s, 1H), 7.94-7.88(m, 1H), 7.44-7.16(m, 3H), 4.93-4.71(m, 2H), 4.50-4.46(m, 1H), 4.30-4.14(m, 3H), 3.75-3.54(m, 1H), 3.13-3.10(m, 1H), 2.92-2.70(m, 2H), 1.79-1.61(m, 2H), 1.45-1.30(m, 1H), 1.27-1.20(m, 4H)。MS:(ES, m/z): 362[M+H]⁺。

[1111] 实施例40-制备(S)-N-羟基-4-(3-(甲氧基甲基)氧杂环丁烷-3-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺

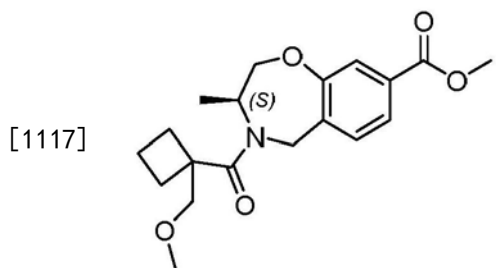


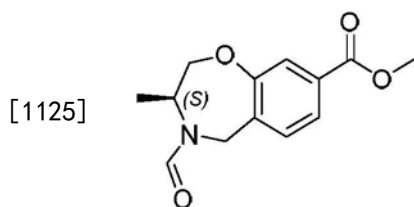
[1113] 步骤-1: (S)-4-(1-(羟基甲基)环丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-羧酸甲酯



[1115] 在0 $^{\circ}$ C下在10-mL小瓶中放置3-(羟基甲基)氧杂环丁烷-3-羧酸(36mg, 0.27mmol, 1当量)于DMF(2mL)中的溶液、HATU(155mg, 0.41mmol, 1.50当量)、(S)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-羧酸甲酯(60mg, 0.27mmol, 1当量)和DIEA(175mg, 1.35mmol, 5当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后将反应物通过添加H₂O(5mL)猝灭。将所得溶液用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用H₂O(10mL)和盐水(10mL)依序洗涤、经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 2:1)纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(50mg, 55%产率)。MS:(ES, m/z): 336[M+H]⁺。

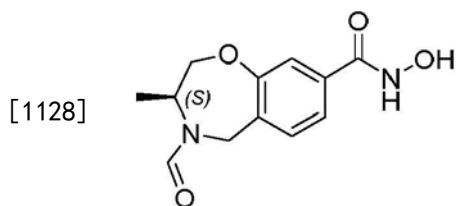
[1116] 步骤-2: (S)-4-(1-(甲氧基甲基)环丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-羧酸甲酯





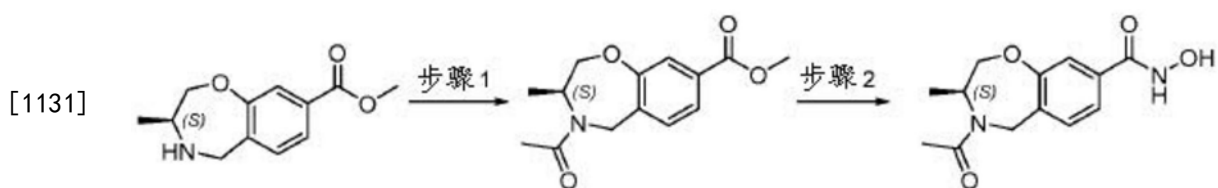
[1126] 在8-mL小瓶中放置(S)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯(100mg, 0.45mmol, 1当量)和甲酸乙酯(2.5mL, 1当量)。将所得溶液在57°C下在油浴中搅拌16h。将所得混合物真空浓缩以得到呈浅黄色油状物的标题化合物,其不经纯化就使用。MS: (ES, m/z): 250[M+H]⁺。

[1127] 步骤-2: (S)-4-甲酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺

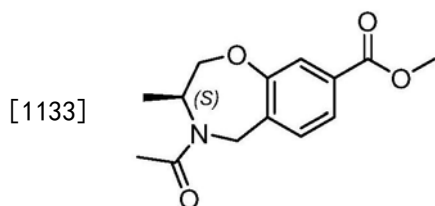


[1129] 在8-mL小瓶中放置于THF/MeOH(4:1, 2.5mL)中的(S)-4-甲酰基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯(100mg, 0.40 mmol, 1当量)。向其添加1N NaOH水溶液(0.8mL, 2当量)和NH₂OH(50%于H₂O中, 0.8mL, 30当量)。将所得溶液在室温下搅拌3h。将粗物质通过制备型-HPLC(柱:Xbridge XP C18, 5μm, 19x 150mm; 流动相A:水/0.05% TFA; 流动相B:MeCN; 流动速率:0.7mL/min; 梯度:5%B至46%B, 经7min; 检测器, UV 254, 220nm)纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物(50.6mg, 35%产率)。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.15(br s, 1H), 9.00(br s, 1H), 8.15-8.13(d, J=7.5Hz, 1H), 7.35-7.22(m, 3H), 4.91-4.79(q, 1H), 4.69-4.10(m, 4H), 1.23-1.09(m, 3H)。MS: (ES, m/z): 251[M+H]⁺。

[1130] 实施例42-制备(S)-4-乙酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺

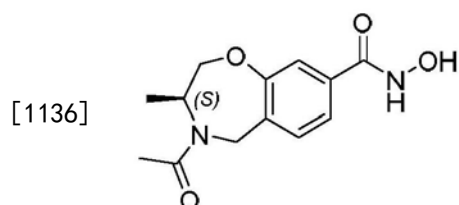


[1132] 步骤-1: (S)-4-乙酰基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯



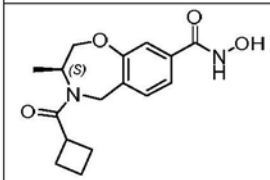
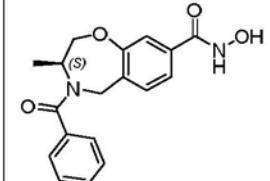
[1134] 在8-mL小瓶中放置于CH₂Cl₂ (2mL) 中的(S)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萸-8-羧酸甲酯(80mg, 0.36mmol, 1当量)和Et₃N (110mg, 1.09mmol, 3当量)。这之后在0℃下添加乙酰氯(31mg, 0.39 mmol, 1.1当量)。将所得溶液在室温下搅拌18h并真空浓缩以得到呈褐色油状物的标题化合物(90mg), 其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z): 264[M+H]⁺。

[1135] 步骤-2: (S)-4-乙酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萸-8-甲酰胺

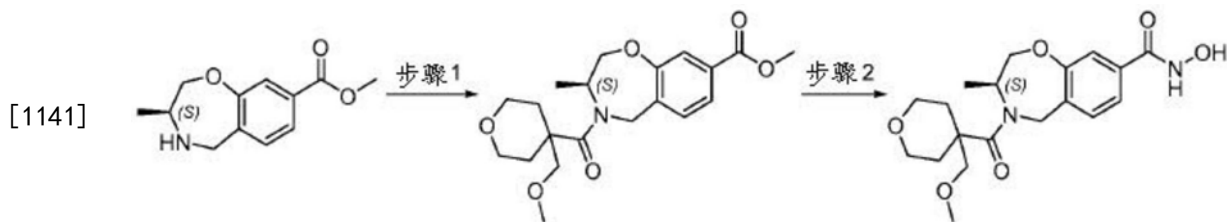


[1137] 在8-mL小瓶中放置(S)-4-乙酰基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萸-8-羧酸甲酯(90mg, 0.34mmol, 1当量)于THF/MeOH(4:1, 2 mL)中的溶液。然后同时添加1N NaOH水溶液(0.68mL, 2当量)和NH₂OH(50%于水中, 0.67mL, 30当量)。将所得溶液在室温下搅拌14h。将粗物质通过制备型-HPLC(柱: Sunfire C18, 5μm, 19x 150 mm; 流动相A: 水/0.05% TFA; 流动相B: MeCN; 流动速率: 25 mL/min; 梯度: 4%B至18%B, 经6min; 检测器, UV 254, 220nm) 纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物(12.3mg, 10%产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.15-8.13 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 3H), 4.91-4.79 (q, 1H), 4.69-4.10 (m, 4H), 1.23-1.09 (m, 3H)。MS: (ES, m/z): 265[M+H]⁺。

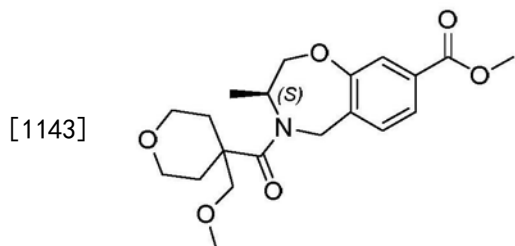
[1138] 表-22: 根据实施例42的方法制备以下化合物。

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
[1139] 	(ES, m/z): 305 [M+H] ⁺	11.11 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.86-4.79 (m, 2H), 4.46-4.17 (m, 3H), 3.36-3.32 (m, 2H), 2.18-1.70 (m, 6H), 1.15-1.01 (m, 3H)
	(ES, m/z): 327 [M+H] ⁺	11.17-11.16 (br s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 7.45-7.22 (m, 7H), 7.05-7.04 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.02-4.63 (m, 2H), 4.31-4.29 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.24-4.04 (m, 2H), 1.20-1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H)

[1140] 实施例43-制备(S)-N-羟基-4-(4-(甲氧基甲基)四氢-2H-吡喃-4-羧基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萸-8-甲酰胺

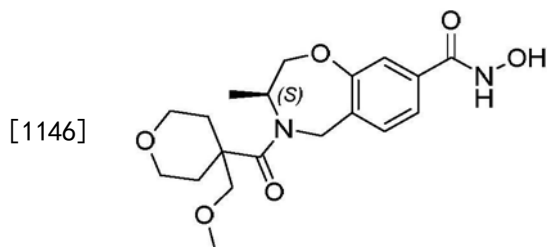


[1142] 步骤-1: (S)-4-(1-(甲氧基甲基)环己烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-羧酸甲酯



[1144] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的25-mL 3-颈圆底烧瓶中放置 4-(甲氧基甲基)四氢-2H-吡喃-4-羧酸(100mg, 0.57mmol, 1.3当量)于 CH_2Cl_2 (5mL) 和催化剂DMF (1滴) 中的溶液。这之后在搅拌下在0℃下滴加草酰氯(110mg, 0.87mmol, 1.9当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h, 然后真空浓缩。将残余物溶解于 CH_2Cl_2 (2mL) 中以形成溶液 A。在另一个8-mL小瓶中放置 (S)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-羧酸甲酯(100mg, 0.45mmol, 1当量)于 CH_2Cl_2 (4mL) 中的溶液和 Et_3N (136mg, 1.34mmol, 3当量)。这之后在搅拌下在0℃下滴加溶液A。将所得溶液在室温下搅拌14h。然后将所得混合物用 CH_2Cl_2 (20mL) 稀释并用 H_2O (2x 15mL) 洗涤。将有机相经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩以得到呈浅褐色油状物的标题化合物(160mg, 94%产率)。MS: (ES, m/z): 378[M+H]⁺。

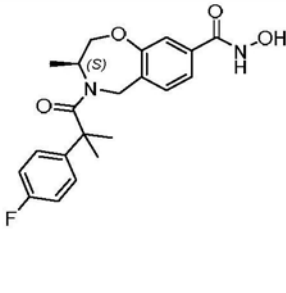
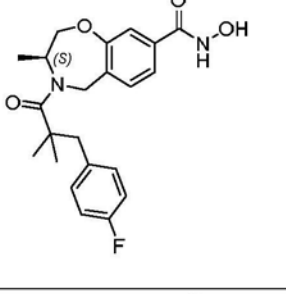
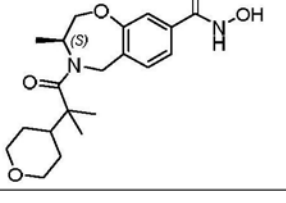
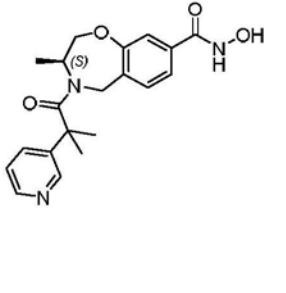
[1145] 步骤-2: (S)-N-羟基-4-(4-(甲氧基甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-甲酰胺



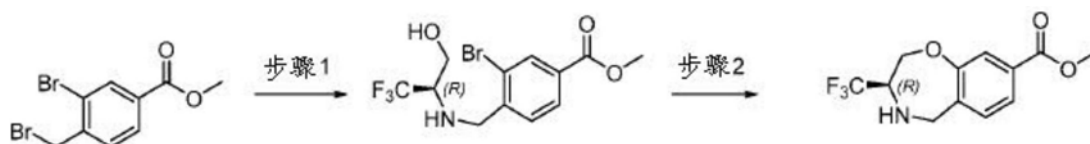
[1147] 在8-mL小瓶中放置 (S)-4-(1-(甲氧基甲基)环己烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-羧酸甲酯(100mg, 0.26mmol, 1 当量)于THF/MeOH(4:1, 2.5mL)中的溶液。然后同时添加 NH_2OH (50%于 H_2O 中, 0.5mL, 30当量)和1N NaOH水溶液(0.53mL, 2当量)。将所得溶液在室温下搅拌3h。将粗物质通过制备型-HPLC(柱: Gemini-NX C18 110Å, AXIA Packed, 5μm, 21.2x 150mm; 流动相A: 水/0.05%甲酸; 流动相B: MeCN; 流速: 20mL/min; 梯度: 5%B至52%B, 经8min; 检测器, UV 254, 220nm)纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物(8.8mg, 9%产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.13 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.89-4.76 (m, 2H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 2H), 3.59-3.44 (m, 4H), 3.42-3.23 (m, 2H), 3.19-3.02 (m, 3H), 2.00-1.96 (m, 2H),

1.51-1.45 (m, 2H), 1.08-1.07 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 3H)。MS: (ES, m/z): 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

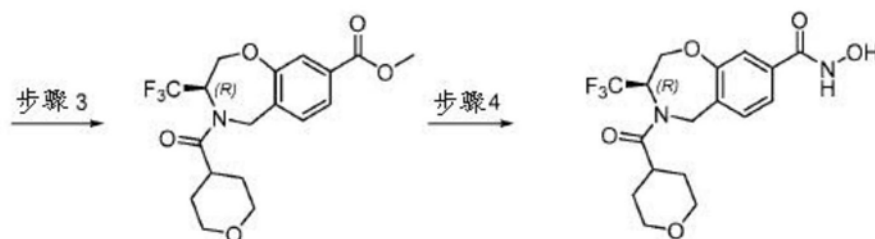
[1148] 表-23: 根据具有这些修改的实施例43的方法制备以下化合物: 在步骤2中, 制备型-HPLC柱可为XBridge RP C180BD, $5\mu\text{m}$, $19\times 150\text{mm}$ 或柱Sunfire C18, $5\mu\text{m}$, $19\times 150\text{mm}$, 使用甲酸作为水流动相 A的添加剂。

	结构	实测值 M+H	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$
		(ES, m/z): 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.10 (br, 1H), 8.99 (br, 1H), 7.31-6.98 (m, 6.5H), 6.41-6.39 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 0.5H), 4.84-4.81 (d, $J=13.7\text{ Hz}$, 1H), 4.46-4.32 (m, 1H), 4.21-3.82 (m, 3H), 1.41-1.37 (d, $J=17.5\text{ Hz}$, 4H), 1.22 (s, 2H), 1.01-0.99 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H), 0.57 (s, 1H)
[1149]		(ES, m/z): 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.09 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 7.32-7.31 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.98-6.95 (d, $J=9.7\text{ Hz}$, 2H), 4.86-4.81 (m, 3H), 4.28-4.16 (m, 2H), 2.99-2.96 (d, $J=13.6\text{ Hz}$, 1H), 2.76-2.73 (d, $J=13.6\text{ Hz}$, 1H), 1.20-1.07 (m, 9H)
		(ES, m/z): 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.12 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 7.33-7.15 (m, 3H), 4.80-4.76 (m, 3H), 4.23-4.09 (m, 2H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.21-1.71 (m, 1H), 1.50-0.62 (m, 14H)
	结构	实测值 M+H	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$
[1150]		(ES, m/z): 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.03 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.46-8.29 (m, 2H), 7.42-7.04 (m, 4.5H), 6.31-6.30 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 0.5H), 4.85-4.81 (m, 1H), 4.51-4.33 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 0.5H), 4.05-3.82 (m, 2.5H), 1.49-1.22 (m, 6H), 1.08-1.01 (m, 2H), 0.52 (s, 1H)

[1151] 实施例44-制备(R)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 䊀 -8-甲酰胺

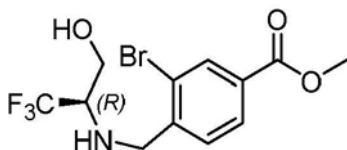


[1152]



[1153] 步骤-1: (R)-3-溴-4-(((1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯

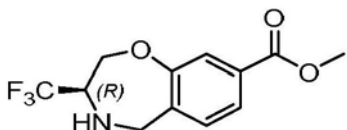
[1154]



[1155] 在50-mL圆底烧瓶中放置3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(1.13g, 3.67mmol, 1当量)于MeCN/H₂O (1:1, 10mL)中的溶液和(2R)-2-氨基-3,3,3-三氟丙-1-醇盐酸盐(600mg, 3.62mmol, 1当量)。这之后在搅拌下在室温下滴加K₂CO₃(1.5g, 10.87mmol, 3当量)于H₂O(4mL)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌72h, 然后真空浓缩。将残余物通过制备型-TLC(EtOAc/石油醚, 1:3)纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物(200mg)。MS: (ES, m/z): 356 [M+H]⁺。

[1156] 步骤-2: (R)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-羧酸甲酯

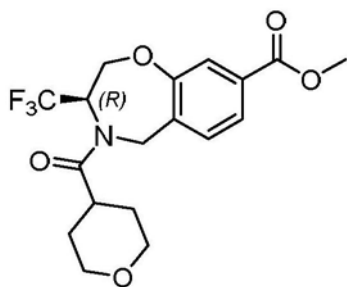
[1157]



[1158] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的25-mL密封管中放置(R)-3-溴-4-(((1,1,1-三氟-3-羟基丙烷-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(200mg, 0.56 mmol, 1当量)于异丙醇(10mL)中的溶液、K₂CO₃(117mg, 0.85mmol, 1.5当量)和CuI(43mg, 0.23mmol, 0.4当量)。将所得溶液在110℃下在油浴中搅拌19h。将所得混合物真空浓缩。将残余物用H₂O(20mL)稀释并用CH₂Cl₂(3x 20mL)萃取。将有机相用H₂O(2x 20mL)洗涤并真空浓缩。将粗产物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 3:10)纯化以得到呈绿色油状物的标题化合物(170mg)。MS: (ES, m/z): 276 [M+H]⁺。

[1159] 步骤-3: (R)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-羧酸甲酯

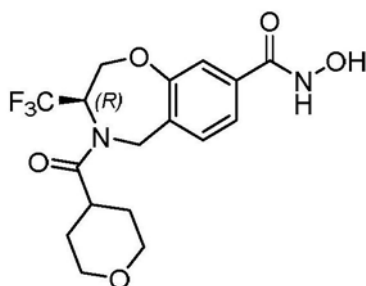
[1160]



[1161] 在8-mL小瓶中放置(R)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯(25mg, 0.09mmol, 1当量)、CH₂Cl₂(1.5mL)、Et₃N(28mg, 0.28mmol, 3当量)和四氢-2H-吡喃-4-羰基氯(16mg, 0.11 mmol, 1.2当量)。将所得溶液在室温下搅拌16h。将粗产物通过制备型-TLC(EtOAc/石油醚, 1:1)纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(35mg, 99%产率)。MS: (ES, m/z): 388[M+H]⁺。

[1162] 步骤-4: (R)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺

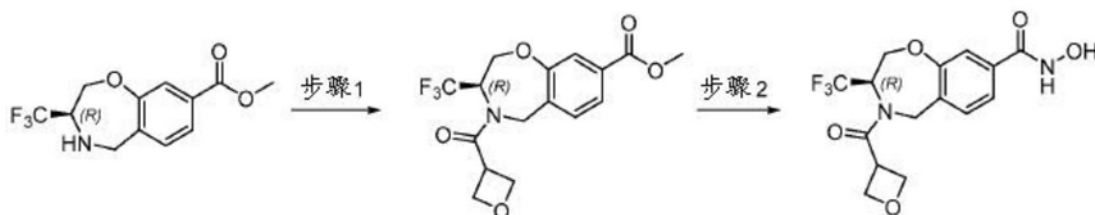
[1163]



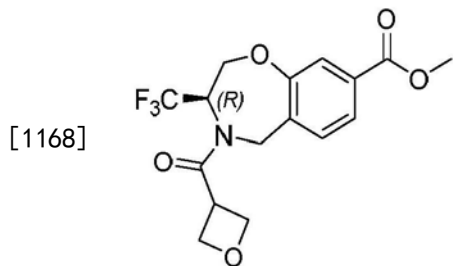
[1164] 在8-mL小瓶中放置(R)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯(35mg, 0.09mmol, 1当量)和THF/MeOH(4:1, 1.5mL)。然后同时添加NH₂OH(50%于水中, 0.18mL, 30当量)和1N NaOH水溶液(0.18mL, 2当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将粗物质通过制备型-HPLC(柱:Xbridge C18, 5μm, 19x 150mm; 流动相A:水/0.05%甲酸; 流动相B:MeCN; 流动速率:25mL/min; 梯度:5%B至45%B, 经7min; 检测器, UV 254, 220nm)纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物(15.4mg, 44%产率)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.15(br s, 1H), 9.06(br s, 1H), 7.49-7.23(m, 3H), 5.70-5.50(m, 1H), 5.11-5.04(m, 1.7H), 4.88-4.76(m, 1H), 4.60-4.53(m, 1.3H), 3.90-3.61(m, 2H), 3.48-3.39(m, 1.3H), 3.16-3.05(m, 0.7H), 2.99-2.90(m, 1H), 1.75-1.48(m, 2H), 1.37-1.20(m, 2H)。MS: (ES, m/z): 389[M+H]⁺。

[1165] 实施例45-制备(R)-N-羟基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺

[1166]

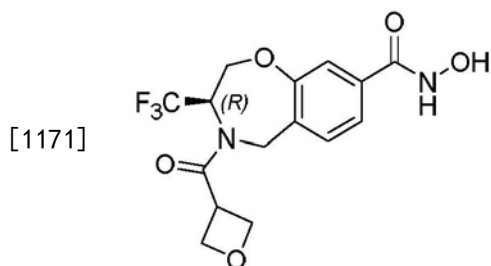


[1167] 步骤-1: (R)-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,

4] 氧氮杂**葎**-8-羧酸甲酯

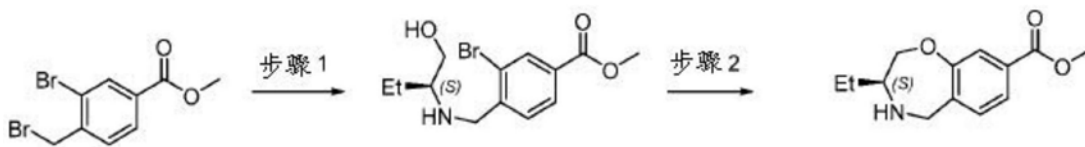
[1169] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的10-mL小瓶(小瓶A)中放置环丁烷羧酸(25mg, 0.25mmol, 1当量)于 CH_2Cl_2 (5mL)中的溶液,然后在 0°C 下添加草酰氯(13.1mg, 0.5当量)并在室温下搅拌2h。在小瓶B中添加(R)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-羧酸甲酯(30mg, 0.11mmol, 1当量)和 Et_3N (50mg, 0.49mmol, 6当量),然后将小瓶A的溶液逐滴转移至小瓶B。将所得溶液在室温下搅拌2h,然后真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc /石油醚, 1:1)纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(25mg, 28%产率)。MS: (ES, m/z): 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1170] 步骤-2: (R)-N-羟基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-甲酰胺

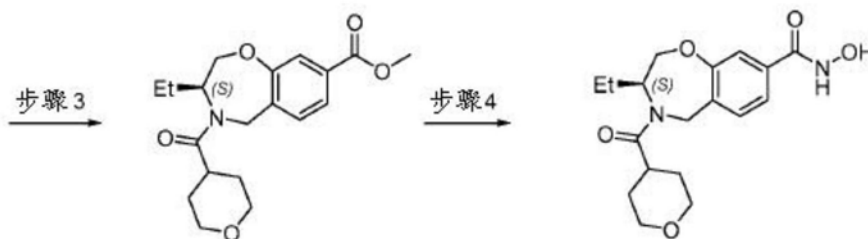


[1172] 在10-mL小瓶中放置(R)-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-羧酸甲酯(35mg, 0.09mmol, 1当量)和 THF/MeOH (4:1, 3mL)。然后同时添加 NH_2OH (50%于水中, 0.14mL, 30当量)和1N NaOH 水溶液(0.14mL, 2当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将粗物质通过制备型-HPLC(柱:Sunfire Prep C180BD, $5\mu\text{m}$, $19 \times 150\text{mm}$; 流动相A:水/0.05%甲酸; 流动相B:MeCN; 流动速率:20mL/min; 梯度:5%B至68%B, 经10min; 检测器,UV 254, 220nm)纯化以得到呈褐色油状物的标题化合物(12.3mg, 49%产率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.21 (br s, 1H), 9.06 (br s, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.46-4.44 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.46 (s, 3H)。MS: (ES, m/z): 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1173] 实施例46-制备(S)-3-乙基-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-甲酰胺

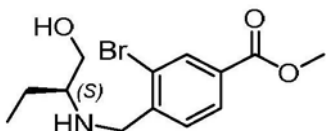


[1174]



[1175] 步骤-1: (S)-3-溴-4-(((1-羟基丁烷-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯

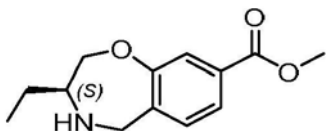
[1176]



[1177] 在500-mL圆底烧瓶中放置 (2S)-2-氨基丁烷-1-醇 (7g, 78.53 mmol, 1.8当量) 于 MeCN (150mL) 中的溶液、 K_2CO_3 (9g, 65.22mmol, 1.5当量) 和3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (13.5g, 43.84mmol, 1当量) 于 MeCN (100mL) 中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌14h, 然后真空浓缩。将残余物用 H_2O (200mL) 稀释并用EtOAc (2x 200mL) 萃取。将合并的有机层用 H_2O (2x 200mL) 洗涤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚, 1:9) 纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物 (6.9g, 50%产率)。MS: (ES, m/z) : 316 [M+H]⁺。

[1178] 步骤-2: (S)-3-乙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 䈷 -8-羧酸甲酯

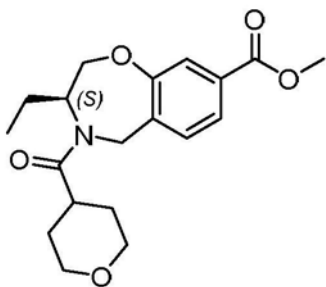
[1179]



[1180] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的150-mL压力釜式反应器中放置 (S)-3-溴-4-(((1-羟基丁烷-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯 (6.9g, 21.82 mmol, 1当量) 于异丙醇 (130mL) 中的溶液、 K_2CO_3 (5.14g, 37.25mmol, 1.7当量) 和CuI (2.08g, 10.95mmol, 0.5当量)。将所得混合物在110 °C下在油浴中搅拌20h, 然后真空浓缩。将残余物用 H_2O (1mL) 稀释并用 CH_2Cl_2 (3x 100mL) 萃取。将合并的有机层用 H_2O (3x 100mL) 洗涤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚, 1:3) 纯化以得到呈绿色油状物的标题化合物 (2.1g), 其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z) : 236 [M+H]⁺。

[1181] 步骤-3: (S)-3-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 䈷 -8-羧酸甲酯

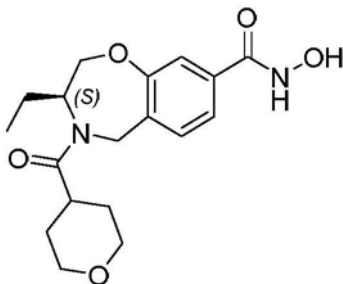
[1182]



[1183] 在8-mL小瓶中放置噁烷-4-羧酸(56mg, 0.43mmol, 1当量)于 DMF (2.5mL) 中的溶液、HATU (120mg, 0.32mmol, 1.2当量)、(S)-3-乙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萸-8-羧酸甲酯(100mg, 0.43 mmol, 1当量)和DIEA (164mg, 1.27mmol, 3当量)。将所得溶液在室温下搅拌20h。将所得溶液用H₂O (10mL) 稀释并用EtOAc (3x 10mL) 萃取。将合并的有机层用H₂O (2x 10mL) 洗涤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚, 1:2) 纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(100mg, 68%产率)。MS: (ES, m/z): 348 [M+H]⁺。

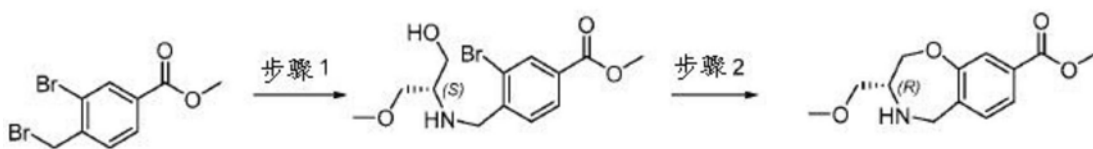
[1184] 步骤-4: (S)-3-乙基-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萸-8-甲酰胺

[1185]

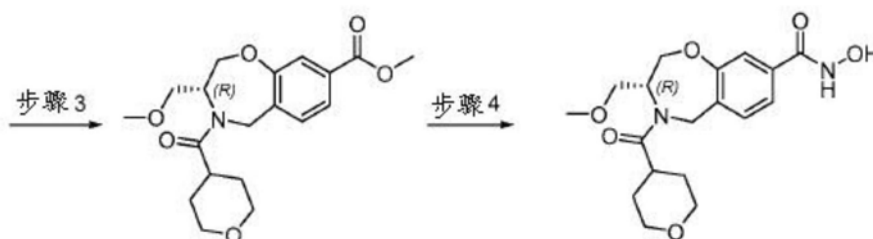


[1186] 在8-mL小瓶中放置(S)-3-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萸-8-羧酸甲酯(100mg, 0.29mmol, 1当量)和 THF/MeOH (4:1, 2mL)。然后同时添加NH₂OH (50%于水中, 0.57mL, 30当量)和1N NaOH水溶液 (0.58mL, 2当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将粗物质通过制备型-HPLC (柱:Xbridge Prep C180BD, 5 μm, 19x 150mm; 流动相A:水/0.05%甲酸; 流动相B:MeCN; 流动速率:30mL/min; 梯度:15%B至60%B, 经12min; 检测器, UV 254, 220nm) 纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物(25.5mg, 25%产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.19 (s, 1H), 7.43-7.17 (m, 3H), 4.91-4.87 (m, 0.3H), 4.78-4.75 (m, 1.7H), 4.39-4.18 (m, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.14-3.13 (m, 1H), 2.93-2.89 (m, 0.3H), 2.87-2.75 (m, 0.7H), 1.67-1.82 (m, 0.2H), 1.63-1.62 (m, 1.8H), 1.60-1.25 (m, 3H), 0.96 (m, 1H), 0.85-0.83 (m, 2H), 0.77-0.71 (m, 1H)。MS: (ES, m/z): 349 [M+H]⁺。

[1187] 实施例47-制备(S)-3-乙基-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萸-8-甲酰胺

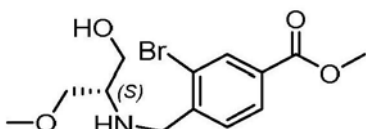


[1188]



[1189] 步骤-1: (S)-3-溴-4-(((1-羟基-3-甲氧基丙烷-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯

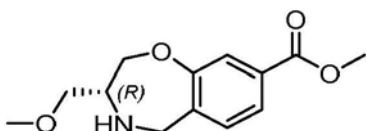
[1190]



[1191] 在500-mL圆底烧瓶中放置(2S)-2-氨基-3-甲氧基丙-1-醇盐酸盐(8.5g, 27.60mmol, 1当量)、 K_2CO_3 (20.0g, 144.71mmol, 5当量)于MeCN(150mL)中的溶液。这之后在搅拌下在0℃下滴加3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(15.0g, 105.93mmol, 2当量)于MeCN(100mL)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌过夜,然后真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 1:1)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(6.5g, 71%产率)。MS: (ES, m/z): 332, 334[M+H]⁺。

[1192] 步骤-2: (R)-3-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-羧酸甲酯

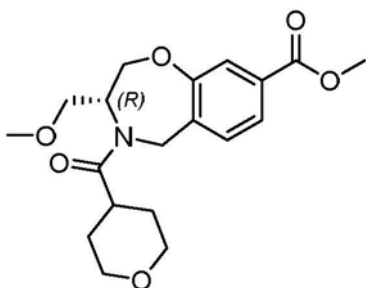
[1193]



[1194] 在120-mL密封管中放置(S)-3-溴-4-(((1-羟基-3-甲氧基丙烷-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(5.0g, 15.05mmol, 1当量)于异丙醇(120mL)中的溶液、 K_2CO_3 (3.13g, 22.48mmol, 1.5当量)和CuI(0.86g, 4.52mmol, 0.3当量)。将所得混合物在110℃下在油浴中搅拌过夜,然后真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 1:1)纯化以得到呈黄绿色油状物的标题化合物(1g, 26%产率)。MS: (ES, m/z): 252[M+H]⁺。

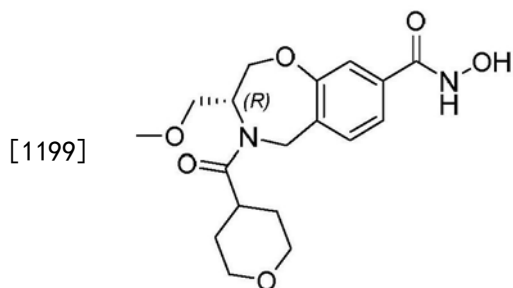
[1195] 步骤-3: (R)-3-(甲氧基甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-羧酸甲酯

[1196]



[1197] 在10-mL圆底烧瓶中放置噁烷-4-羧酸(120mg, 0.92mmol, 1.5 当量)于DMF(3mL)中的溶液、DMTMM(332mg, 1.20mmol, 2当量)和(R)-3-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-羧酸甲酯(150mg, 0.60mmol, 1当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将粗产物通过快速-制备型-HPLC(流动相A:水/0.05%TFA, 流动相B: MeCN; 流动速率: 45mL/min; 梯度: 5%B至50%B, 经25min; 检测器: 220, 254nm)纯化以得到呈无色油状物的标题化合物(60mg, 28%产率)。MS: (ES, m/z): 364[M+H]⁺。

[1198] 步骤-4: (R)-N-羟基-3-(甲氧基甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺

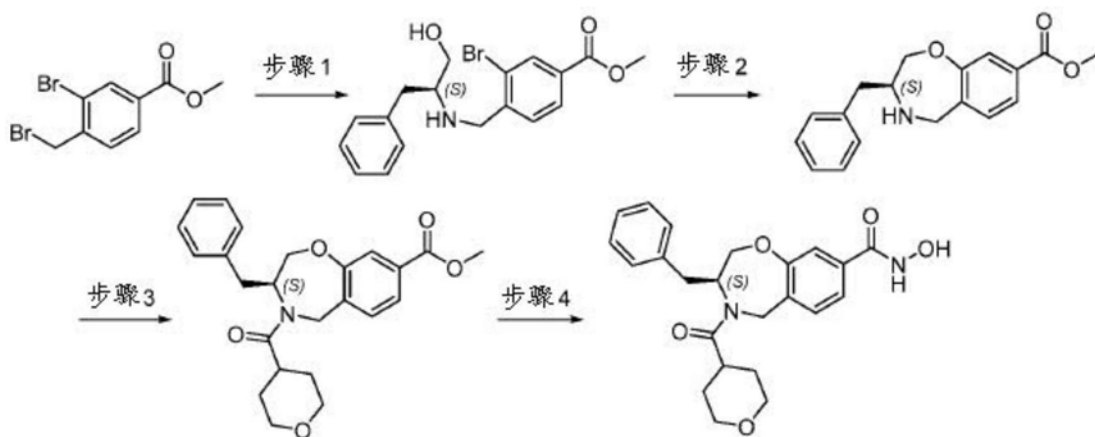


[1200] 在8-mL小瓶中放置(R)-3-(甲氧基甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-羧酸甲酯(60mg, 0.17mmol, 1当量)和THF/MeOH(3:1, 4mL)。然后同时添加NH₂OH(50%于水中, 1.0mL, 100当量)和1N NaOH水溶液(1.0mL, 6当量)。将所得溶液在室温下搅拌1h。将粗物质通过制备型-HPLC(柱: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μ m, 19x150mm; 流动相A: 水/0.05%甲酸; 流动相B: MeCN; 流动速率: 20mL/min; 梯度: 12%B至34%B, 经9min; 检测器, UV 254, 220nm)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(22.7 mg, 34%产率)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.15(br s, 1H), 7.40-7.20(m, 3H), 4.98-4.83(m, 2H), 4.51-4.27(m, 3H), 3.85-3.29(m, 7H), 3.28-3.12(m, 2H), 3.01-2.80(m, 1H), 1.72-0.80(m, 4H)。MS: (ES, m/z): 365[M+H]⁺。

[1201] 表-24: 根据实施例47的方法使用步骤1中的(2R)-2-氨基-3-甲氧基丙-1-醇盐酸盐制备以下化合物。

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
[1202]	(ES, m/z): 365 [M+H] ⁺	11.15 (br s, 1H), 7.94 (br, 1H), 7.42-7.18 (m, 3H), 4.99-4.79 (m, 2H), 4.61-4.20 (m, 3H), 3.86-3.68 (m, 2H), 3.67-3.16 (m, 7H), 2.93-2.78 (m, 1H), 1.77-0.78 (m, 4H)

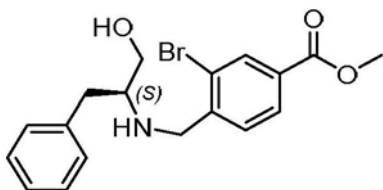
[1203] 实施例48-制备(S)-3-苄基-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 草 -8-甲酰胺



[1204]

[1205] 步骤-1: (S)-3-溴-4-(((1-羟基-3-苯基丙烷-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯

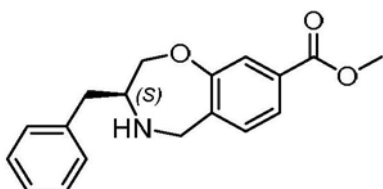
[1206]



[1207] 在40-mL闪烁小瓶中放置 (S)-2-氨基-3-苯基丙-1-醇 (271mg, 1.79mmol, 1.30当量)、 K_2CO_3 (572mg, 4.14mmol, 3.00当量) 和 MeCN (15ml)。将所得浆液在冰-水浴中冷却至 $0^\circ C$ 。之后经10min滴加3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (425mg, 1.380mmol, 1.00当量) 于 MeCN (3 mL) 中的溶液, 同时维持内部温度为 $0^\circ C$ 。去除冰浴并使将所得浆液缓慢升温至室温。搅拌在室温下持续16h。减压浓缩反应物以去除大部分 MeCN。将浓缩的混合物在 EtOAc (10mL) 与 H_2O (5ml) 之间分配。将有机相用盐水 (5mL) 洗涤、经 Na_2SO_4 干燥、过滤和浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物 (628mg), 其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z): 379 [M+H]⁺。

[1208] 步骤-2: (S)-3-苄基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂䓬-8-羧酸甲酯

[1209]

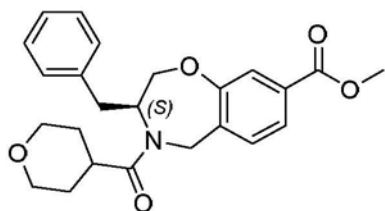


[1210] 在40-mL闪烁小瓶中放置于异丙醇 (5mL) 中的 (S)-3-溴-4-(((1-羟基-3-苯基丙烷-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐 (522mg, 1.39 mmol, 1当量)。添加 K_2CO_3 (381mg, 2.76mmol, 2当量), 之后添加 CuI (52.6mg, 0.276mmol, 0.2当量)。将所得溶液加热至回流持续18 h。将所得混合物通过硅藻土垫过滤并用异丙醇 (10mL) 洗涤。将滤液的体积减少至约 5mL 并在搅拌下滴加10N HCl (1.1当量) 至滤液。将所得浆液在冰浴中冷却30min, 之后过滤以得到呈黄色固体的呈 HCl 盐的标题化合物 (252mg, 49.3% 产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.68-7.77 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.54 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.23-7.45 (m, 4H), 4.36-4.58 (m, 2H), 4.26 (br d, J=11.4Hz, 1H), 3.74-4.05 (m, 4H), 3.42 (s, 1H), 3.07-3.27 (m, 2H), 2.90 (br dd, J=13.6, 9.2Hz, 1H), 1.03 (d, J=6.2Hz, 1H)。MS: (ES, m/z): 298 [M+H]⁺。

[1211] 步骤-3: (S)-3-苄基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧

氮杂**葎**-8-羧酸甲酯

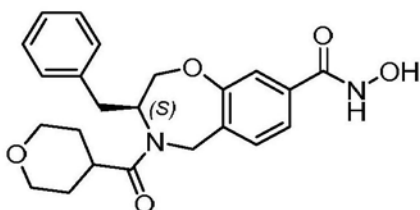
[1212]



[1213] 在4-mL小瓶中放置(S)-3-苄基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-羧酸甲酯盐酸盐(50mg,0.150mmol,1当量)、Et₃N(0.063ml,0.449 mmol,3当量)、四氢-2H-吡喃-4-羧酸(23.4mg,0.180mmol,1.2当量)和二氯乙烷(3mL)。接着,添加DMC(30.4mg,0.180mmol,1.2当量)并将所得溶液在室温下搅拌4小时。将反应物用1N NaOH水溶液(1mL)洗涤。将有机层分离、经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩至干以得到标题化合物(61.4mg,99%产率)。MS:(ES,m/z):410[M+H]⁺。

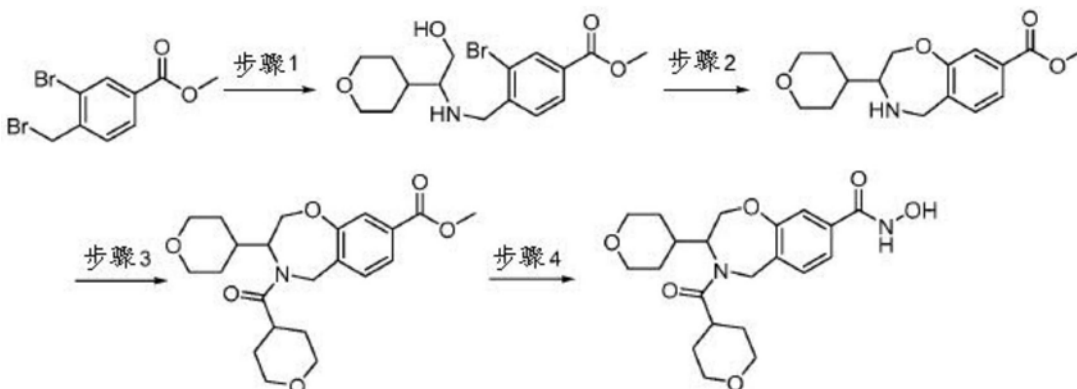
[1214] 步骤-4:(S)-3-苄基-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羧基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-甲酰胺

[1215]



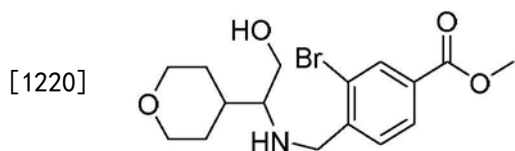
[1216] 在4-ml小瓶中放置于THF/MeOH(4:1,1.5mL)的溶液中的(S)-3-苄基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羧基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-羧酸甲酯(61.4mg,0.150mmol,1当量)、NH₂OH(50%于水中,0.198ml,3mmol,20当量)和1N NaOH水溶液(0.3ml,0.3mmol,2当量)。将所得溶液在室温下搅拌1h。将反应物浓缩并将残余物通过制备型-HPLC(柱:Xbridge Prep C180BD,5μm,19x50mm;流动相A:水/0.1%甲酸;流动相B:MeCN/0.1%甲酸;流动速率:23mL/min;梯度:0%B至35%B,经8min;检测器,UV 254,220nm)纯化以得到标题化合物(16mg,26%产率)。MS:(ES,m/z):411[M+H]⁺。

[1217] 实施例49-制备N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羧基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葎**-8-甲酰胺



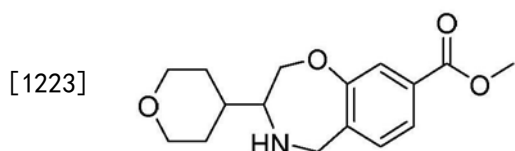
[1218]

[1219] 步骤-1:3-溴-4-(((2-羟基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯



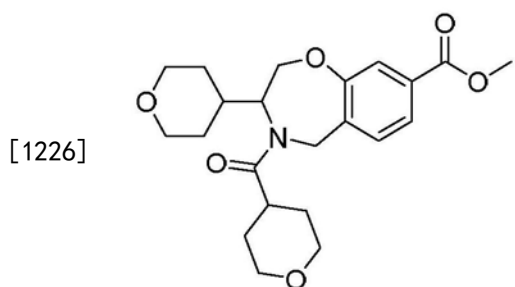
[1221] 在40-mL闪烁小瓶中放置2-氨基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙醇(102 mg, 0.705mmol, 1.3当量)、 K_2CO_3 (225mg, 1.63mmol, 3当量)和MeCN(10mL)。将所得浆液在冰水浴中冷却至0℃。之后,将3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(167mg, 0.542mmol, 1当量)于MeCN(3mL)中的溶液经10分钟滴加同时维持内部温度为0℃。去除冰浴和使将所得浆液缓慢升温至室温。在室温下搅拌持续16小时。将反应物减压浓缩以去除大部分MeCN。将浓缩混合物在EtOAc(10mL)与 H_2O (5mL)之间分配。将有机相用盐水(5mL)洗涤、经 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(265mg),其不经进一步纯化就使用。MS:(ES,m/z):373[M+H]⁺。

[1222] 步骤-2:3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸甲酯



[1224] 在40-mL闪烁小瓶中放置于异丙醇(5mL)中的3-溴-4-(((2-羟基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(202mg, 0.542 mmol, 1当量)。添加 K_2CO_3 (150mg, 1.08mmol, 2当量),然后添加 CuI(20.6mg, 0.108mmol, 0.2当量)。将所得溶液加热至回流18h。将所得混合物通过硅藻土垫过滤并用异丙醇(10mL)洗涤。将滤液体积减少至约5mL并在搅拌下滴加10N HCl(1.1当量)至滤液。将所得浆液在冰浴中冷却30分钟,之后过滤以得到呈HCl盐的呈黄色固体的标题化合物(63.3mg, 36%产率)。MS:(ES,m/z):292[M+H]⁺。

[1225] 步骤-3:4-(四氢-2H-吡喃-4-羧基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸甲酯

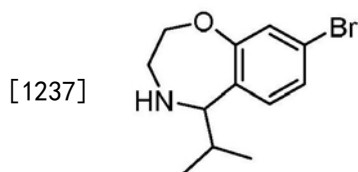


[1227] 在4-mL小瓶中放置3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸甲酯盐酸盐(20mg, 0.061mmol, 1当量)、 Et_3N (0.024ml, 0.183mmol, 3当量)、四氢-2H-吡喃-4-羧酸(9.5mg, 0.073 mmol, 1.2当量)和二氯乙烷(3mL)。之后,添加DMC(12.3mg, 0.073 mmol, 1.2当量)并将所得溶液在室温下搅拌4小时。将反应物用1N NaOH水溶液(1mL)洗涤。将有机层分离、经 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩至干以得到标题化合物(24.6mg, 99%产率)。MS:(ES,m/z):404[M+H]⁺。

[1228] 步骤-4:N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羧基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-

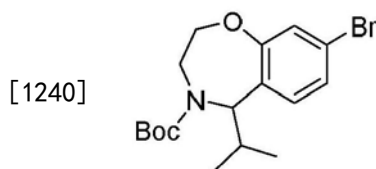
g, 44%产率)。MS: (ES, m/z) : 286 [M-Boc+H]⁺。

[1236] 步骤-2: 8-溴-5-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**



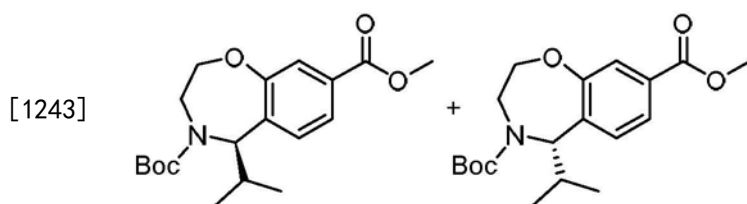
[1238] 在100-mL圆底烧瓶中放置于CH₂Cl₂ (10mL) 和TFA (2mL) 中的(2-(5-溴-2-异丁酰基苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (3g, 7.77mmol, 1 当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜, 然后真空浓缩。将残余物溶解于MeOH (20mL) 中。将溶液的pH值用饱和乙酸钠溶液调节至7, 然后真空浓缩。向残余物添加MeOH (50mL) 和Na (CN) BH₃ (2.6g, 41.37mmol, 3当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜、然后真空浓缩。添加H₂O (50mL), 并将溶液用EtOAc (3x 50mL) 萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物 (3.5g, 87%产率)。MS: (ES, m/z) : 270 [M+H]⁺。

[1239] 步骤-3: 8-溴-5-异丙基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-4(5H)-羧酸叔丁酯



[1241] 在100-mL圆底烧瓶中放置于CH₂Cl₂ (30mL) 中的8-溴-5-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘** (3.5g, 12.95mmol, 1当量)、Et₃N (4 g, 39.53mmol, 3当量) 和二碳酸二叔丁酯 (5.5g, 25.20mmol, 2当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后将反应物通过添加H₂O (50mL) 猝灭并用EtOAc (3x 50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤、经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚, 1:5) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物 (2g, 42%产率)。MS: (ES, m/z) : 370 [M+H]⁺。

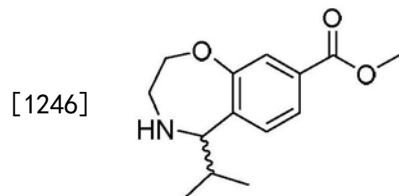
[1242] 步骤-4: (R)-5-异丙基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-4,8(5H)-二羧酸4-(叔丁基)8-甲酯和(S)-5-异丙基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-4,8(5H)-二羧酸4-(叔丁基)8-甲酯



[1244] 在100-mL压力釜式反应器中放置于MeOH (60mL) 中的8-溴-5-(丙烷-2-基)-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂**萘**-4-羧酸叔丁酯 (1g, 2.70 mmol, 1当量)、Et₃N (820mg, 8.10mmol, 3当量) 和Pd (dppf) Cl₂ (330mg, 0.15当量)。向以上反应混合物引入CO (g) (60atm)。将所得混合物在 130℃下搅拌过夜, 然后真空浓缩。然后将反应物通过添加H₂O (30 mL) 猝灭并用EtOAc (3x 30mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤、经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚, 1:5) 纯化以得到呈外消旋

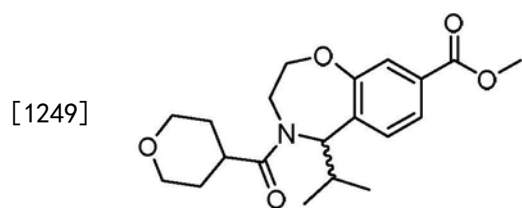
混合物的标题化合物。然后通过制备型-SFC(柱:Phenomenex Lux纤维素-4,5 μ m,50x 250 mm;流动相A:85%CO₂,15%MeOH;流动速率:150mL/min;检测器,UV 220nm)纯化外消旋物以得到呈白色固体的单一异构体(第一洗脱异构体:200mg,21%产率;第二洗脱异构体:300mg,32%产率)。MS:(ES,m/z):350[M+H]⁺。

[1245] 步骤-5:(R)-5-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯



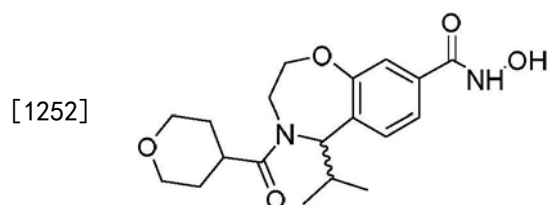
[1247] 在50-mL圆底烧瓶中放置来自步骤4的第一洗脱异构体((R)-5-异丙基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-4,8(5H)-二羧酸4-(叔丁基)8-甲酯)(200mg,0.57mmol,1当量)、CH₂Cl₂(8mL)和TFA(2mL)。将所得溶液在室温下搅拌3h,然后真空浓缩以得到呈TFA盐的呈黄色油状物的标题化合物(200mg),其不经进一步纯化就使用。MS:(ES,m/z):250[M+H]⁺。

[1248] 步骤-6:(R)-5-异丙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯



[1250] 在10-mL圆底烧瓶中放置(R)-5-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯·TFA(100mg,0.40mmol,1当量)、CH₂Cl₂(2 mL)、Et₃N(100mg,0.99mmol,4当量)和噁烷-4-羰基氯(83mg,0.56 mmol,2当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。然后将反应物用H₂O(30mL)猝灭并用CH₂Cl₂(3x 15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20 mL)洗涤、经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(100mg,69%产率)。MS:(ES,m/z):362[M+H]⁺。

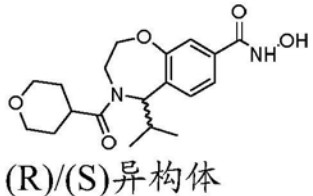
[1251] 步骤-7:(R)-N-羟基-5-异丙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺



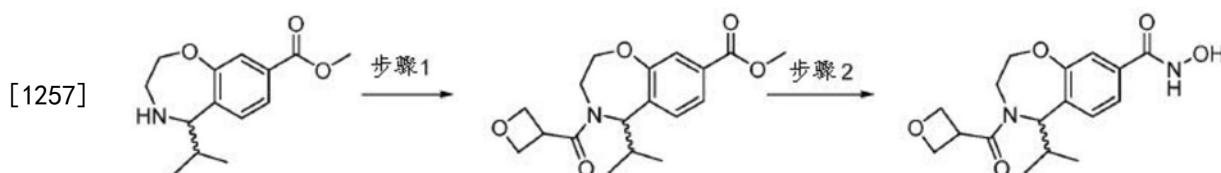
[1253] 在10-mL圆底烧瓶中放置(R)-5-异丙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸甲酯(100mg,0.28mmol,1当量)、MeOH/THF(1:4,2mL)、NH₂OH(50%于水中,1.4g,60当量)、1N NaOH水溶液(0.6mL,2当量)。将所得溶液在室温下搅拌2 h。将固体滤出。将粗物质通过制备型-HPLC(柱:Sunfire C180BD,5 μ m,19x 150mm;流动相A:水/0.05%甲酸;流动相B:MeCN;流动速率:25mL/min;梯度:15%B至39%B,经6min;

检测器, UV 254, 220nm) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物 (21.2mg, 19% 产率)。¹H-NMR (DMSO, 300MHz) δ (ppm) : 11.20 (s, 1H), 7.51-7.22 (m, 3H), 5.14-5.11 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.62-4.58 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 4.43-4.39 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.12-3.66 (m, 3H), 3.63-3.27 (m, 3H), 3.21-2.91 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 1H), 1.65-1.18 (m, 4H), 0.93-0.82 (m, 3H), 0.67-0.60 (m, 3H)。MS: (ES, m/z) : 363 [M+H]⁺。

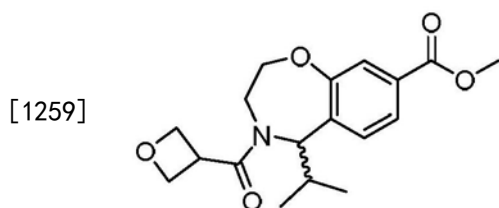
[1254] 表-25: 根据实施例50的方法使用步骤4产物的第二洗脱异构体在步骤5中制备以下化合物。

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
[1255]  (R)/(S) 异构体	(ES, m/z): 363 [M+H] ⁺	11.13 (s, 1H), 7.51-7.23 (m, 3H), 5.14-5.11 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.62-4.58 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.43-4.39 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.13-3.71 (m, 3H), 3.66-3.32 (m, 3H), 3.29-2.91 (m, 1H), 2.52-2.50 (m, 1H), 1.65-1.17 (m, 4H), 0.93-0.91 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 0.84-0.82 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 0.67-0.60 (m, 3H)

[1256] 实施例51-制备 (R) -N-羟基-5-异丙基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺



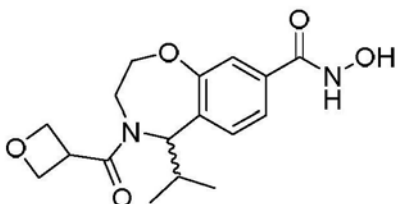
[1258] 步骤-1: (R) -5-异丙基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-羧酸甲酯



[1260] 在10-mL圆底烧瓶中放置于DMF (3mL) 中的来自实施例45步骤5的产物 ((R) -5-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-羧酸甲酯·TFA) (50mg, 0.20mmol, 1当量)、DIEA (103mg, 0.80mmol, 4当量)、HATU (115mg, 0.30mmol, 1.5当量) 和氧杂环丁烷-3-羧酸 (24 mg, 0.24mmol, 1.2当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后将反应物用H₂O (20mL) 猝灭并用EtOAc (3x 15mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤、经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物 (60mg, 90% 产率)。MS: (ES, m/z) : 334 [M+H]⁺。

[1261] 步骤-2: (R) -N-羟基-5-异丙基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺

[1262]



[1263] 在10-mL圆底烧瓶中放置(R)-5-异丙基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-羧酸甲酯(60mg, 0.18mmol, 1当量)、MeOH/THF (1:4, 1mL)、NH₂OH (50%于水中, 711mg, 60 当量)、1N NaOH水溶液(0.4mL, 2当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将固体滤出。将粗物质通过制备型-HPLC (柱:Sunfire C180BD, 5 μ m, 19x 150mm; 流动相A:水/0.05%甲酸; 流动相B:MeCN; 流动速率:25mL/min; 梯度:5%B至60%B, 经8min; 检测器, UV 254, 220nm) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物(6.6mg, 11%产率)。¹H-NMR (DMSO, 400MHz) δ (ppm): 11.20 (br s, 1H), 9.06-9.05 (br s, 1H), 7.40-7.28 (m, 3H), 5.15-5.12 (d, J=11.2Hz, 0.5H), 4.90-4.87 (m, 0.5H), 4.76-4.55 (m, 4H), 4.49-4.15 (m, 3H), 3.92-3.89 (d, J=10.8Hz, 0.5H), 3.62-3.37 (m, 2.5H), 0.88-0.86 (m, 3H), 0.64-0.60 (t, J=7Hz, 3H)。MS: (ES, m/z): 335 [M+H]⁺。

[1264] 表-26: 根据实施例51的方法使用实施例45步骤4产物的第二洗脱异构体制备以下化合物。

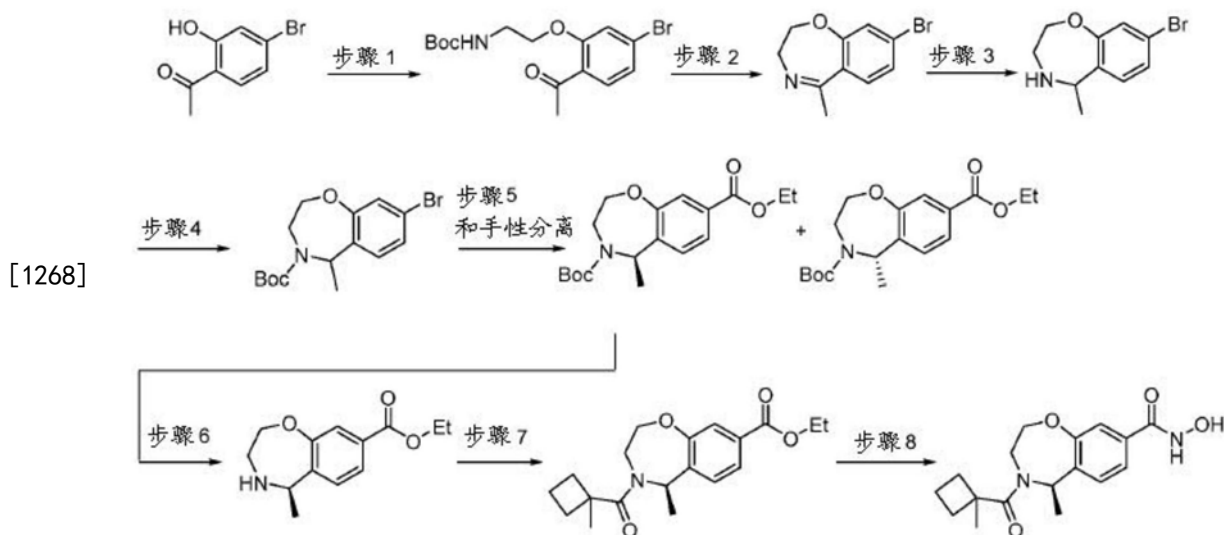
[1265]

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
----	------------	--

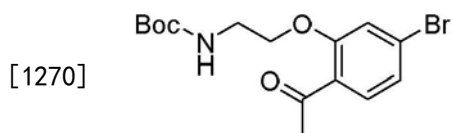
[1266]

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
 (R)/(S)异构体	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11.19 (br s, 1H), 9.06-9.05 (br s, 1H), 7.43-7.28 (m, 3H), 5.15-5.12 (d, J=11.6 Hz, 0.5H), 4.90-4.87 (m, 0.5H), 4.77-4.55 (m, 4H), 4.49-4.15 (m, 3H), 3.92-3.89 (d, J=10.8 Hz, 0.5H), 3.64-3.38 (m, 2.5H), 0.88-0.86 (m, 3H), 0.64-0.60 (t, J=7 Hz, 3H)

[1267] 实施例52-制备(R)-N-羟基-5-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺

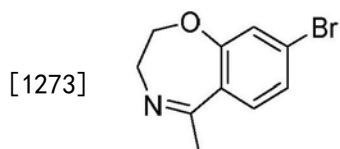


[1269] 步骤-1: (2-(2-乙酰基-5-溴苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯



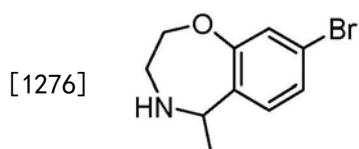
[1271] 在500-mL 3-颈圆底烧瓶中放置于DMF (150mL) 中的1-(4-溴-2-羟基苯基)乙-1-酮 (30g, 139mmol, 1当量)、 K_2CO_3 (29g, 209mmol, 1.5当量)、碘化钾 (23.2g, 1当量) 和N-(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯 (47g, 209mmol, 1.5当量)。将所得混合物在50℃下搅拌过夜。将固体滤出。将滤液用 H_2O (50mL) 猝灭并用EtOAc (5x100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (3x 50mL) 洗涤、经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩。将残余物用EtOAc/石油醚 (1:10, 100mL) 的溶液研磨以得到呈灰白色固体的标题化合物 (42g, 84%产率)。MS: (ES, m/z): 358[M+H]⁺。

[1272] 步骤-2: 8-溴-5-甲基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葸**



[1274] 在500-mL圆底烧瓶中放置于 CH_2Cl_2 (100mL) 和TFA (25mL) 中的2-(2-乙酰基-5-溴苯氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (23g, 64.20mmol, 1当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜, 然后真空浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物 (15.4g), 其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z): 240[M+H]⁺。

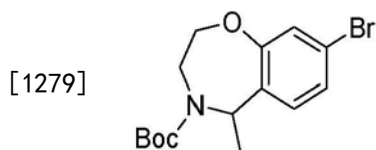
[1275] 步骤-3: 8-溴-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葸**



[1277] 在500-mL圆底烧瓶中放置8-溴-5-甲基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂**葸** (15.4g, 64.14mmol, 1当量) 于MeOH (200mL) 中的溶液。将溶液的pH值在0℃下用无水NaOAc调节至7。然后在0℃下添加 $Na(CN)BH_3$ (18.1g, 288mmol, 4.5当量)。将所得混合物在室温下搅

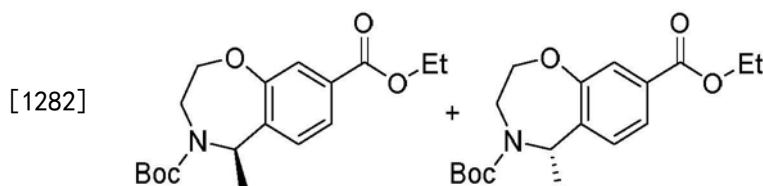
拌 4h 并真空浓缩。添加 H₂O (50mL) 至残余物并将固体通过过滤收集以得到呈白色固体的标题化合物 (15g)。MS: (ES, m/z): 242 [M+H]⁺。

[1278] 步骤-4: 8-溴-5-甲基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-4(5H)-羧酸叔丁酯



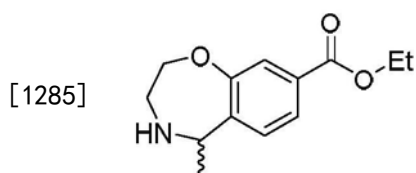
[1280] 在 500-mL 圆底烧瓶中放置于 CH₂Cl₂ (80mL) 中的 8-溴-5-甲基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-4(5H)-羧酸叔丁酯 (9g, 37.17mmol, 1 当量)、Et₃N (11.25g, 111mmol, 3 当量) 和二碳酸二叔丁酯 (12.1g, 55.44mmol, 1.5 当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜, 然后真空浓缩。将粗产物通过快速-制备型-HPLC (柱: 硅胶; 流动相 A: 石油醚, 流动相 B: EtOAc; 梯度: 0%B 至 10%B, 经 50min; 检测器: 254 nm) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物 (11g, 86% 产率)。MS: (ES, m/z): 342 [M+H]⁺。

[1281] 步骤-5: (R)-5-甲基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-4,8(5H)-二羧酸 4-(叔丁基)8-乙酯和 (S)-5-甲基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-4,8(5H)-二羧酸 4-(叔丁基)8-乙酯



[1283] 在 50-mL 密封管中放置于 EtOH (25mL) 中的 8-溴-5-甲基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-4(5H)-羧酸叔丁酯 ((2.5g, 7.33mmol, 1 当量)、Et₃N (2.22g, 22mmol, 3 当量) 和 Pd(dppf)Cl₂ (0.534g, 0.73mmol, 0.1 当量)。向以上反应混合物引入 CO (g) (60atm)。将所得混合物在 120 °C 下搅拌过夜, 然后真空浓缩。将粗产物通过快速-制备型-HPLC (柱: 硅胶; 流动相 A: 石油醚, 流动相 B: EtOAc; 梯度: 0%B 至 10%B, 经 30min; 检测器: 254nm) 纯化以得到呈外消旋混合物的标题化合物。然后将外消旋物通过制备型-SFC (柱: (R,R) WHELK-01Kromasil, 10μm, 21.1x 250mm; 流动相 A: 75%CO₂, 25% 异丙醇 (0.2% N,N-二乙基苯胺); 流动速率: 45mL/min; 检测器, UV 254nm) 纯化以得到呈浅黄色油状物的单一异构体 (第一洗脱异构体: 540mg, 21.9% 产率; 第二洗脱异构体: 680mg, 27.7% 产率)。MS: (ES, m/z): 336 [M+H]⁺。

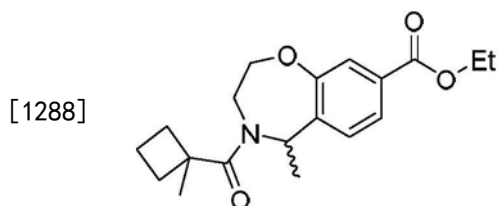
[1284] 步骤-6: (R)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸乙酯



[1286] 在 25-mL 圆底烧瓶中放置来自步骤 5 的第一洗脱异构体 ((R)-5-甲基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-4,8(5H)-二羧酸 4-(叔丁基)8-乙酯) (540mg, 1.61mmol, 1 当量)、CH₂Cl₂ (5mL) 和 TFA (2mL)。将所得溶液在室温下搅拌过夜, 然后真空浓缩。将粗产物通过快速-制备型-HPLC (柱: C18 硅胶; 流动相 A: H₂O/0.05% TFA, 流动相 B: MeCN; 梯度: 5%B 至 50%

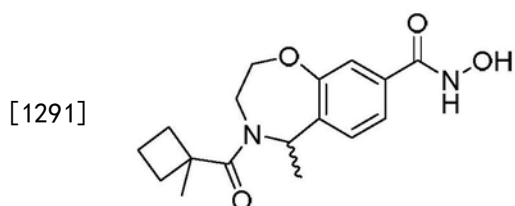
B,经30min;检测器:254nm)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(450mg),其不经进一步纯化就使用。MS:(ES, m/z):236[M+H]⁺。

[1287] 步骤-7:(R)-5-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-羧酸乙酯



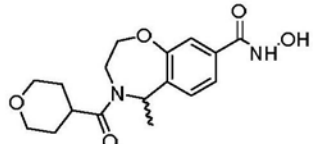
[1289] 在50-mL圆底烧瓶中放置(R)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-羧酸乙酯(100mg,0.43mmol,1当量)、DMF(2mL)、HATU(194mg,0.51mmol,1.2当量)、DIEA(165mg,1.28mmol,3当量)和1-甲基环丁烷-1-羧酸(48.6mg,0.43mmol,1当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后将反应物用H₂O(2mL)猝灭并用EtOAc(3x 10 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 5mL)洗涤、经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速-制备型-HPLC(柱:C18硅胶;流动相A:石油醚,流动相B:EtOAc;梯度:0%B至30%B,经25min;检测器:254nm)纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(90mg,64%产率)。MS:(ES,m/z):332[M+H]⁺。

[1290] 步骤-8:(R)-N-羟基-5-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺

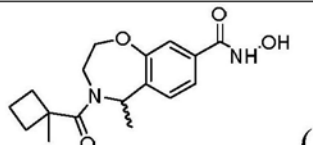
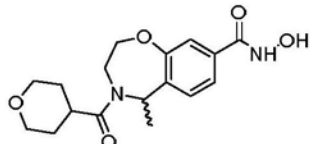
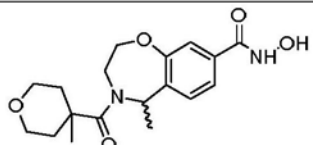
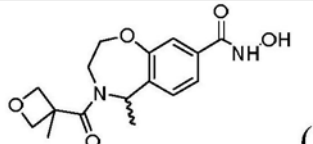
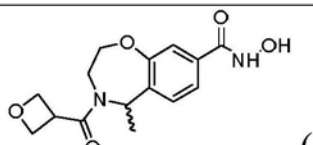


[1292] 在25-mL圆底烧瓶中放置(R)-5-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-羧酸乙酯(90mg,0.27mmol,1当量)、MeOH/THF(1:4,1.5mL)、NH₂OH(50%于水中,1.077g,16.2 mmol,60当量)、1N NaOH水溶液(0.54mL,2当量)。将所得溶液在室温下搅拌5h。将溶液的pH值在0℃下用6N HCl调节至6。将粗物质通过制备型-HPLC(柱:Sunfire C180BD,5μm,19x 150mm;流动相A:水/0.05%甲酸;流动相B:MeCN;流动速率:25mL/min;梯度:10%B至40%B,经12min;检测器,UV 254nm)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(44.8mg,52%产率)。¹H-NMR(DMSO,400 MHz)δ(ppm):11.15(br s,1H),9.04(br s,1H),7.42-7.32(m,3H),5.72-4.84(m,1H),4.60-4.38(m,1H),3.83-3.56(m,2H),2.40-2.23(m,2H),1.92-1.76(m,3H),1.61-1.20(m,7H)。MS:(ES,m/z):319[M+H]⁺。

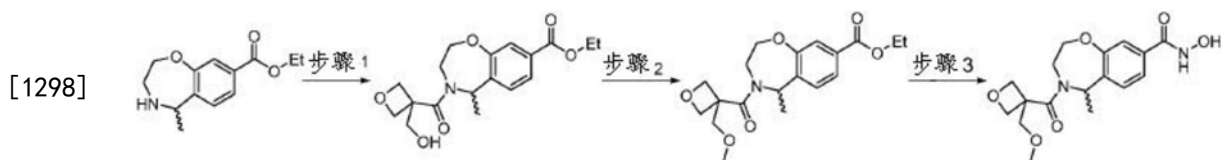
[1293] 表-27:根据实施例52的方法制备以下化合物。

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
[1294]  (R)/(S)异构体	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.14 (br, 1H), 9.05 (br s, 1H), 7.56-7.30 (m, 3H), 5.74-5.38 (m, 1H), 4.56-4.06 (m, 2H), 3.88-3.33 (m, 4H), 3.11-2.87 (m, 1H), 1.62-1.19 (m, 7H)

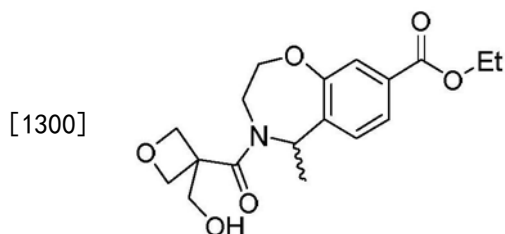
[1295] 表-28:根据实施例52的方法使用步骤5产物的第二洗脱异构体制备以下化合物。

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
 (R)/(S)异构体	(ES, <i>m/z</i>): 319 [M+H] ⁺	11.15 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 5.72-4.37 (m, 1H), 4.39-4.37 (m, 2H), 3.80-3.56 (m, 2H), 2.50-2.22 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 3H), 1.61-1.30 (m, 7H)
 (R)/(S)异构体	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.14 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.56-7.30 (m, 3H), 5.74-5.38 (m, 1H), 4.56-4.06 (m, 2H), 3.88-3.50 (m, 4H), 3.11-2.86 (m, 1H), 1.63-1.20 (m, 7H)
[1296]  (R)/(S)异构体	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.16 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 3H), 5.60-5.56 (m, 1H), 4.39-4.30 (m, 2H), 3.81-3.36 (m, 6H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 5H), 1.14 (s, 3H)
 (R)/(S)异构体	(ES, <i>m/z</i>): 321 [M+H] ⁺	11.17 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.41-7.32 (m, 3H), 5.74-5.72 (m, 0.5H), 4.81-4.72 (m, 1.5H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.45-4.33 (m, 2H), 4.26-4.21 (m, 1.5H), 3.87-3.70 (m, 1.5H), 3.36-3.01 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 6H)
 (R)/(S)异构体	(ES, <i>m/z</i>): 307 [M+H] ⁺	11.30-10.60 (br s, 1H), 9.40-8.60 (br s, 1H), 7.46-7.31 (m, 3H), 5.77-5.71 (m, 0.5H), 4.87-4.84 (m, 0.5H), 4.73-4.10 (m, 6.5H), 3.76-3.60 (m, 1.5H), 3.45-3.38 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 3H)

[1297] 实施例53-制备(S)-N-羟基-4-(3-(甲氧基甲基)氧杂环丁烷-3-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~葑~~-8-甲酰胺

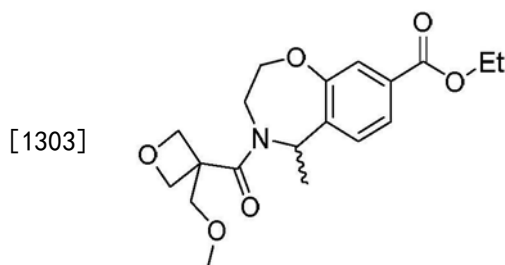


[1299] 步骤-1: (S)-4-(3-(羟基甲基)氧杂环丁烷-3-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸乙酯



[1301] 在25-mL圆底烧瓶中放置于DMF (5mL) 中的 (S)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸乙酯 (来自实施例47步骤5的第二洗脱异构体) (150mg, 0.64mmol, 1当量)、HATU (269mg, 0.71mmol, 1.5当量)、DIEA (413mg, 3.20mmol, 5当量) 和3-(羟基甲基)氧杂环丁烷-3-羧酸 (84mg, 0.64mmol, 1当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后将反应物用水猝灭并用EtOAc (3x 10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (2x 5mL) 洗涤、经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚, 1:4) 纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物 (160mg, 72%产率)。MS: (ES, m/z): 350 [M+H]⁺。

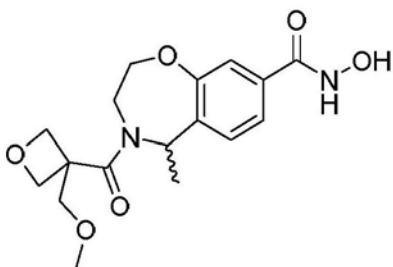
[1302] 步骤-2: (S)-4-(3-(甲氧基甲基)氧杂环丁烷-3-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸乙酯



[1304] 在8-mL圆底烧瓶中放置 (S)-4-(3-(羟基甲基)氧杂环丁烷-3-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸乙酯 (100mg, 0.29mmol, 1当量)、THF (2mL) 和氢氧化钠 (17.2mg, 0.72mmol, 2.5当量)。在室温下搅拌30min后, 添加碘甲烷 (65mg, 0.46mmol, 1.6当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。然后将反应物在0°C下用NH₄Cl 水溶液猝灭。将粗产物通过快速-制备型-HPLC (柱: C18硅胶; 流动相A: H₂O/0.05% TFA, 流动相B: MeCN; 梯度: 0%B至50%B, 经30min; 检测器: 254nm) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物 (80 mg, 83%产率)。MS: (ES, m/z): 364 [M+H]⁺。

[1305] 步骤-3: (S)-N-羟基-4-(3-(甲氧基甲基)氧杂环丁烷-3-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-甲酰胺

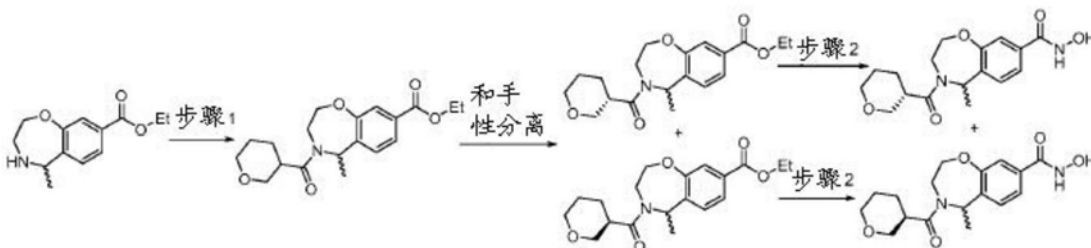
[1306]



[1307] 在25-mL圆底烧瓶中放置于DMA (1mL) 中的 (S)-4-(3-(甲氧基甲基)氧杂环丁烷-3-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸乙酯 (80mg, 0.24mmol, 1当量)、氯甲酸异丙酯 (36.5mg, 1当量)、4-甲基吗啉 (30.2mg, 0.30mmol, 1当量)、 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (20.6mg, 1当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将粗物质通过制备型-HPLC (柱: Xbridge Prep C180BD, 5 μm , 19x 50mm; 流动相A: 水 / 0.05%甲酸; 流动相B: MeCN; 流动速率: 23mL/min; 梯度: 5%B 至48%B, 经7min; 检测器, UV 254, 220nm) 纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物 (5.9mg, 7%产率)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz) δ (ppm): 11.18 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.43-7.32 (m, 3H), 5.72-5.70 (m, 0.6H), 4.74-4.31 (m, 6H), 3.88-3.69 (m, 3.4H), 3.40-3.05 (m, 4H), 1.50-1.48 (d, 3H)。MS: (ES, m/z): 351 [M+H]⁺。

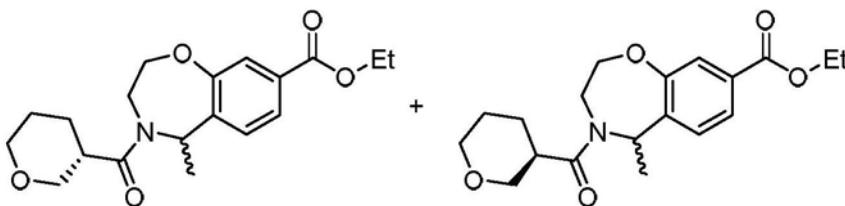
[1308] 实施例54T-制备 (S)-N-羟基-5-甲基-4-((S)-3-甲基四氢咪喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺和 (S)-N-羟基-5-甲基-4-((R)-3-甲基四氢咪喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺

[1309]



[1310] 步骤-1: (S)-5-甲基-4-((S)-四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸乙酯和 (S)-5-甲基-4-((R)-四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸乙酯

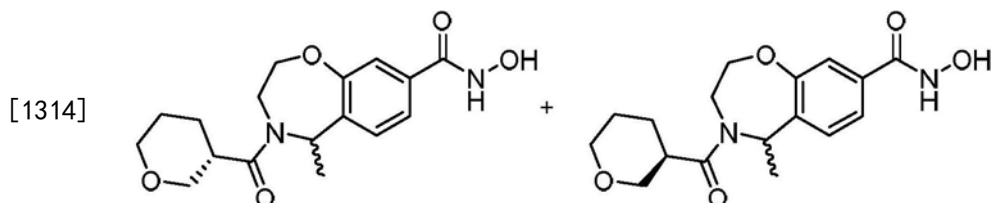
[1311]



[1312] 在8-mL圆底烧瓶中放置于DMF (4mL) 中的 (S)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸乙酯 (来自实施例47步骤5的第二洗脱异构体) (200mg, 0.85mmol, 1当量)、HATU (388mg, 1.02mmol, 1.2当量)、DIEA (330mg, 2.55mmol, 3当量) 和噁烷-3-羧酸 (166mg, 1.28mmol, 1.5当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后将反应物用水猝灭。将所得溶液用EtOAc (3x 5mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (2x 5mL) 洗涤、经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚, 1:3) 纯化以得到呈黄色油状物的

标题化合物的外消旋混合物 (150mg)。将外消旋物通过手性-制备型-HPLC (Column Chiralpak IC, 5 μ m, 2x 25cm; 流动相A: 己烷; 流动相B: EtOH; 梯度: 30%B, 持续21min; 流动速率: 20mL/min; 检测器, UV 254, 220nm) 分离以得到呈黄色油状物的标题化合物的单一异构体 (第一洗脱异构体: 20mg, 7% 产率; 第二洗脱异构体: 20mg, 7% 产率)。MS: (ES, m/z): 348 [M+H]⁺。

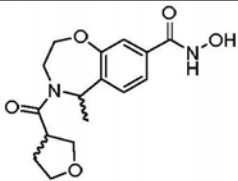
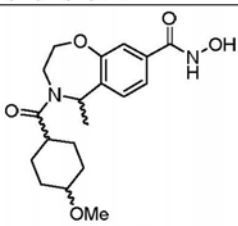
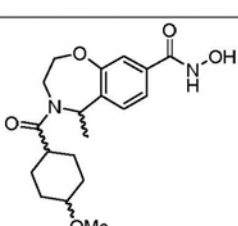
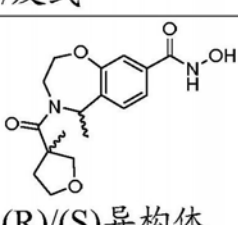

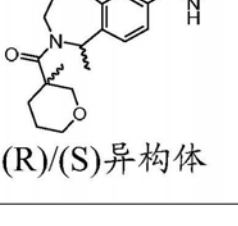
[1313] 步骤-2: (S)-N-羟基-5-甲基-4-((S)-3-甲基四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 䈷 -8-甲酰胺和(S)-N-羟基-5-甲基-4-((R)-3-甲基四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂 䈷 -8-甲酰胺




[1315] 在8-mL小瓶中放置于THF/MeOH(4:1, 1mL)中的从步骤1分离的异构体中的每一种 (20mg, 0.06mmol; and 20mg, 0.06mmol; 1 当量)。然后添加1N NaOH水溶液 (0.12mL, 2当量) 和NH₂OH (50%于H₂O中, 475mg, 3.6mmol, 60当量)。将所得溶液在室温下搅拌1h。将溶液的pH值在0 $^{\circ}$ C下用6N HCl调节至6。将固体滤出。将粗产物通过快速-制备型-HPLC (柱: C18硅胶, 5 μ m, 19x 150mm; 流动相A: 水/0.1%甲酸; 流动相B: MeCN; 流动速率: 0.7mL/min; 梯度: 5% B至60%B, 经7min; 检测器, UV 254, 220nm) 纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物。产物来自与步骤1的第一洗脱异构体的反应: (7.8mg, 41% 产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.05-9.04 (br s, 1H), 7.56-7.29 (m, 3H), 5.71-5.31 (m, 1H), 4.52-4.02 (m, 2H), 4.07-3.24 (m, 6H), 2.97-2.83 (m, 1H), 1.97-1.44 (m, 7H)。MS: (ES, m/z): 335 [M+H]⁺。产物来自与步骤1的第二洗脱异构体的反应: (12mg, 66% 产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 7.53-7.29 (m, 3H), 5.72-5.40 (m, 1H), 4.53-4.02 (m, 2H), 3.89-3.23 (m, 6H), 3.11-2.80 (m, 1H), 1.89-1.43 (m, 7H)。MS: (ES, m/z): 335 [M+H]⁺。

[1316] 表-29: 根据实施例54的方法制备以下化合物。

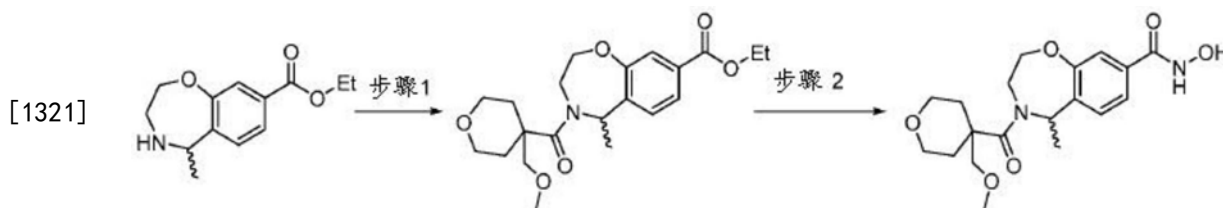
结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
<p>[1317] </p> <p>(R)/</p>	(ES, m/z): 321 [M+H] ⁺	11.12 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 7.56-7.31 (m, 3H), 5.74-5.36 (m, 1H), 4.57-4.02 (m, 2H), 3.93-3.33 (m, 7H), 2.23-1.90 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 3H)

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
(S)异构体		
 (R)/(S)异构体	(ES, <i>m/z</i>): 321 [M+H] ⁺	11.13 (br s, 1H), 9.06 (br s, 1H), 7.56-7.31 (m, 3H), 5.75-5.32 (m, 1H), 4.53-3.53 (m, 8H), 3.35-3.33 (m, 1H), 2.08-1.79 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 3H)
 (R)/(S)异构体; 顺式 /反式	(ES, <i>m/z</i>): 363 [M+H] ⁺	11.14 (br s, 1H), 7.54-2.29 (m, 3H), 5.73-5.33 (m, 1H), 4.54-4.01 (m, 2H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.53-3.21 (m, 1H), 3.22-3.21 (m, 3H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.78-2.50 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.58-1.10 (m, 8H)
 (R)/(S)异构体; 顺式 /反式	(ES, <i>m/z</i>): 363 [M+H] ⁺	11.16 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 7.53-7.30 (m, 3H), 5.73-5.32 (m, 1H), 4.54-4.01 (m, 2H), 3.80-3.36 (m, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.83-2.62 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.63-1.38 (m, 8H), 1.26-1.03 (m, 1H)
 (R)/(S)异构体	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.16 (br s, 1H), 9.05 (br, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 5.80-5.00 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 1H), 3.88-3.56 (m, 7H), 2.23 (br, 1H), 1.89 (br,1H), 1.52-1.50 (d, 3H), 1.28 (s, 3H)
 (R)/(S)异构体	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.12 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 7.51-7.28 (m, 3H), 5.61-5.22 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 3.90-3.55 (m, 7H), 2.33-1.95 (m, 1H), 1.52-1.26 (m, 6H)
 (R)/(S)异构体	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.20 (br s, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 5.60-5.55 (m, 1H), 4.41-4.26 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, . 4H), 3.38-3.29 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 4H), 1.22 (s, 3H)

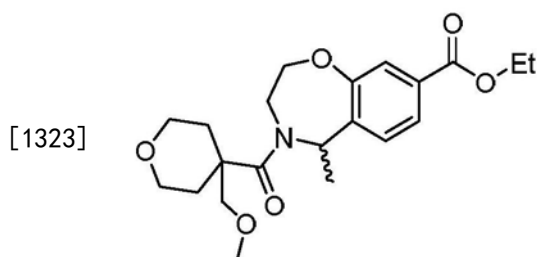
[1318]

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
 [1319] (R)/(S)异构体	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.18 (br s, 1H), 8.80-7.50 (br s, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 5.59-5.53 (m, 1H), 4.41-4.25 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 3H), 3.37-3.31 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.63-1.36 (m, 5H), 1.22 (s, 3H)

[1320] 实施例55-制备(S)-N-羟基-4-(4-(甲氧基甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺



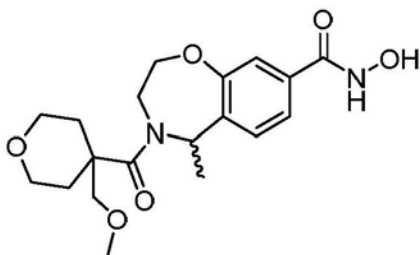
[1322] 步骤-1: (S)-4-(4-(甲氧基甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-羧酸乙酯



[1324] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的50-mL3-颈圆底烧瓶中放置 1-(甲氧基甲基)环己烷-1-羧酸(147mg, 0.85mmol, 2当量)、CH₂Cl₂(2 mL)、DMF(1滴), 然后在0℃下添加草酰氯(2mL)并在室温下搅拌2 h。蒸发溶剂以得到1-(甲氧基甲基)环己烷羰基氯。在另一个用惰性氮气气氛吹扫并维持的50-mL3-颈圆底烧瓶放置4-二甲基氨基吡啶(51.7mg, 0.85mmol, 1当量)、Et₃N(172mg, 1.70mmol, 4当量)、(S)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-羧酸乙酯(来自实施例47步骤5的第二洗脱异构体)(100mg, 0.43mmol, 1当量)和CH₂Cl₂(2mL)。然后在0℃下滴加1-(甲氧基甲基)环己烷羰基氯于CH₂Cl₂(2mL)中的溶液。将所得溶液在室温下再搅拌4h, 然后真空浓缩。将粗产物通过快速-制备型-HPLC(柱:C18硅胶; 流动相A:石油醚, 流动相B: EtOAc; 梯度:0%B至20%B, 经30min; 检测器:254nm)纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(90mg, 54%产率)。MS: (ES, *m/z*): 392 [M+H]⁺。

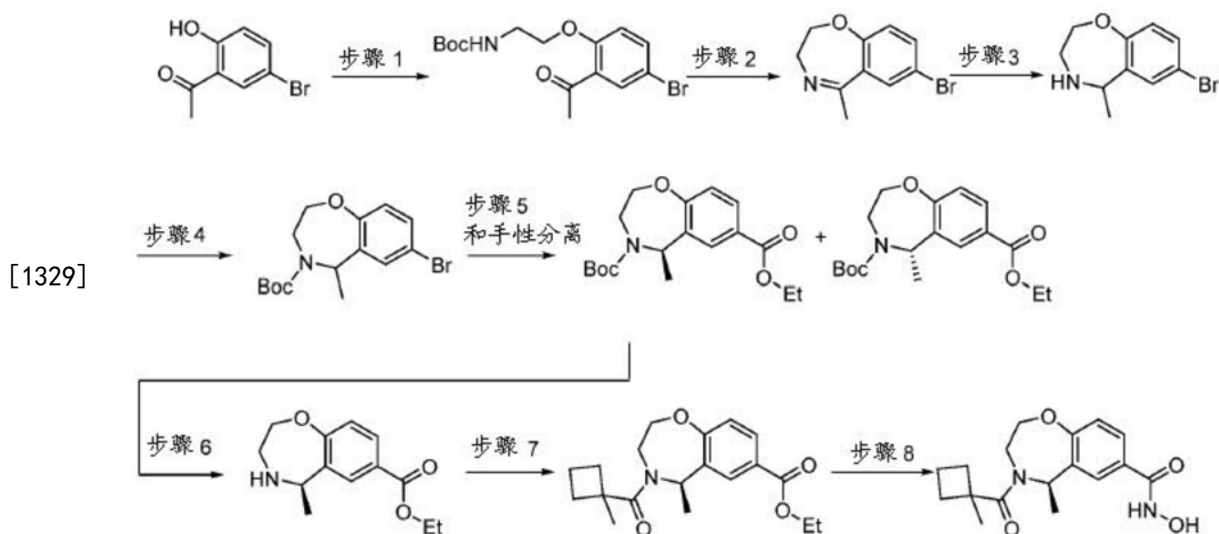
[1325] 步骤-2: (S)-N-羟基-4-(4-(甲氧基甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-甲酰胺

[1326]



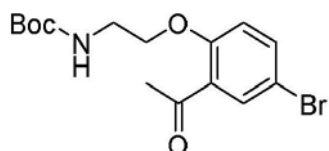
[1327] 在25-mL圆底烧瓶中放置(S)-4-(4-(甲氧基甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-8-羧酸乙酯(90mg, 0.23mmol, 1当量)、THF/MeOH(4:1, .5mL)、NH₂OH(50%于水中, 910mg, 13.8mmol, 60当量)、1N NaOH水溶液(0.46mL, 0.46mmol, 2 当量)。将所得溶液在室温下搅拌1.5h。将溶液的pH值在0℃下用 6N HCl调节至6。将粗物质通过制备型-HPLC(柱:Gemini-NX C18 110Å, AXIA Packed, 5μm, 21.2x150mm; 流动相A:水/0.05%甲酸; 流动相B:MeCN; 流动速率:20mL/min; 梯度:5%B至57%B, 经8min; 检测器, UV 254, 220nm)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(19.7mg, 23%产率)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.17 (s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 5.58-5.56 (m, 1H), 4.40-4.31 (m, 2H), 3.75-3.53 (m, 5H), 3.46-3.29 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.70-1.96 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 5H)。MS: (ES, m/z): 379[M+H]⁺。

[1328] 实施例56-制备(R)-N-羟基-5-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-7-甲酰胺



[1330] 步骤-1: (2-(2-乙酰基-4-溴苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

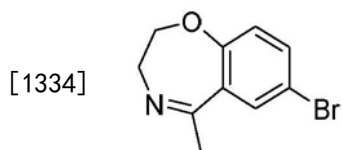
[1331]



[1332] 在500-mL 3-颈圆底烧瓶中放置1-(5-溴-2-羟基苯基)乙-1-酮(30 g, 139.51mmol, 1当量)、K₂CO₃(29g, 209.83mmol, 3当量)、碘化钾(23.2g, 1当量)和N-(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(37.5g, 167.34mmol, 1.2当量)于DMF(150mL)中的溶液。将所得溶液在50℃下在油浴中搅拌过夜。将反应混合物冷却至0℃并用H₂O(50mL)猝灭。将所得溶液用

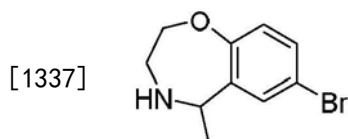
CH_2Cl_2 (2x 100mL) 萃取、用盐水 (5x100mL) 洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。将固体滤出并真空浓缩滤液。将粗产物通过硅胶色谱 (梯度0-50%EtOAc/石油醚, 经50min) 纯化以得到呈浅黄色固体的标题化合物 (39g, 78%产率)。MS: (ES, m/z) : 358 [M+H]⁺。

[1333] 步骤-2: 7-溴-5-甲基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**



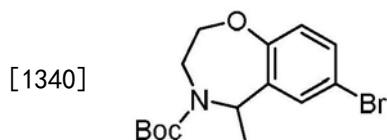
[1335] 在500-mL圆底烧瓶中放置N-[2-(2-乙酰基-4-溴苯氧基)乙基]氨基甲酸叔丁酯 (20g, 55.83mmol, 1当量)、 CH_2Cl_2 (100mL) 和TFA (20 mL)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩以得到呈红色固体的标题化合物 (20g), 其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z) : 240 [M+H]⁺。

[1336] 步骤-3: 7-溴-5-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂**萘**



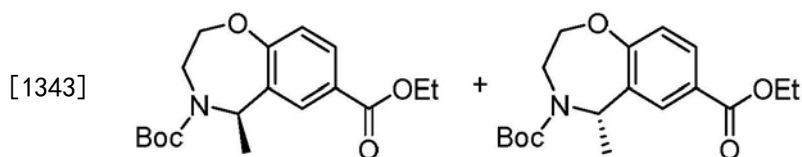
[1338] 在500-mL圆底烧瓶中放置7-溴-5-甲基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘** (10g, 38.74mmol, 1当量) 于MeOH (100mL) 中的溶液, 将溶液的pH值在0℃下用无水乙酸钠调节至7。然后在0℃下添加 $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ (7.9g, 113.52mmol, 3当量)。将所得溶液在室温下搅拌2 h。将所得混合物真空浓缩并添加20mL水。将固体通过过滤收集以得到呈白色固体的标题化合物 (7g, 75%产率), 其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z) : 242 [M+H]⁺。

[1339] 步骤-4: 7-溴-5-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂**萘**-4-羧酸叔丁酯



[1341] 在50-mL圆底烧瓶中放置7-溴-5-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂**萘** (2g, 8.26mmol, 1当量)、 CH_2Cl_2 (20mL)、 Et_3N (2.51g, 24.80 mmol, 3当量)、二碳酸二叔丁酯 (2.71g, 12.42mmol, 1.5当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩。将粗产物通过硅胶色谱 (梯度0-30%EtOAc/石油醚, 经20min) 纯化以得到呈浅黄色油状物的标题化合物 (2.4g, 85%产率)。MS: (ES, m/z) : 342 [M+H]⁺。

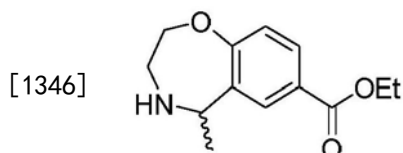
[1342] 步骤-5: (R)-5-甲基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-4,7(5H)-二羧酸 4-(叔丁基)7-乙酯



[1344] 在50-mL压力釜式反应器中放置7-溴-5-甲基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂**萘**-

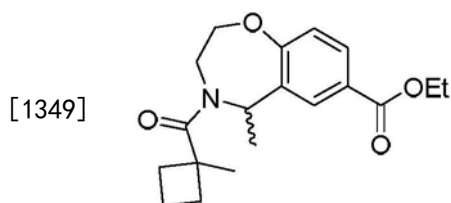
4-羧酸叔丁酯(2.4g, 7.01mmol, 1当量)、乙醇(40mL)、Et₃N(2.1g, 20.75mmol, 3当量)和Pd(dppf)Cl₂(515.1mg, 0.70mmol, 0.1当量)。引入CO(g)(60atm)并将所得溶液在120℃下搅拌过夜。将固体滤出并将滤液真空浓缩并通过硅胶色谱纯化(梯度0-10% EtOAc/石油醚, 经30min)以得到标题化合物的外消旋混合物,其通过制备型-SFC(Column Chiralpak IC OBD, 5μm, 5x 250mm; 流动相: 75%CO₂, 25% Isopropanol; 流动速率: 170mL/min; 检测器, UV 254, 220nm)分离以得到呈浅黄色油状物的标题化合物的单一异构体(第一洗脱异构体: 440mg, 19%产率; 第二洗脱异构体: 500mg, 21%产率)。MS: (ES, m/z): 336[M+H]⁺。

[1345] 步骤-6: (R)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-7-羧酸乙酯



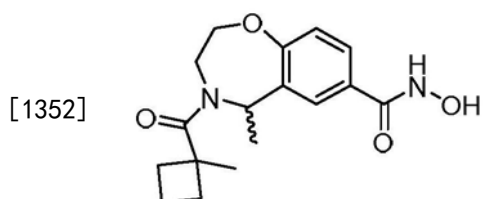
[1347] 在50-mL圆底烧瓶中放置来自步骤5的第一洗脱异构体((R)-5-甲基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-4,7(5H)-二羧酸4-(叔丁基)7-乙酯)(440mg, 1.31mmol, 1当量)、CH₂Cl₂(5mL)和TFA(2mL)。将所得溶液在室温下搅拌过夜并真空浓缩。将粗产物通过硅胶色谱(梯度10-50%EtOAc/石油醚, 经30min)纯化以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(300mg, 97%产率)。MS: (ES, m/z): 236[M+H]⁺。

[1348] 步骤-7: (R)-5-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-7-羧酸乙酯



[1350] 在50-mL圆底烧瓶中放置1-甲基环丁烷-1-羧酸(48.6mg, 0.43 mmol, 1当量)、DMF(2mL)、(R)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-7-羧酸乙酯(100mg, 0.43mmol, 1当量)、HATU(194.4mg, 0.51 mmol, 1.2当量)和DIEA(165.2mg, 1.28mmol, 3当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后将反应物用H₂O(2mL)猝灭并用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 5mL)洗涤并经Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(梯度0-30%EtOAc/石油醚, 经25min)纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(80mg, 57%产率)。MS: (ES, m/z): 332[M+H]⁺。

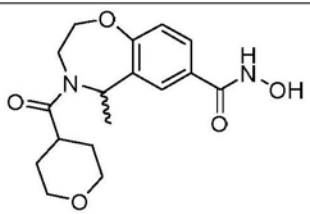
[1351] 步骤-8: (R)-N-羟基-5-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**萘**-7-甲酰胺



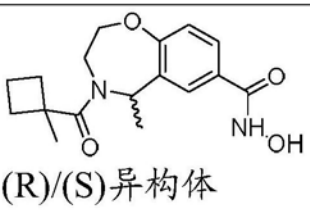
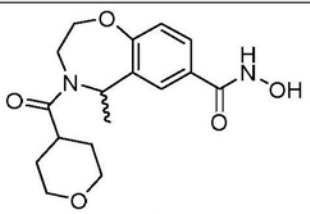
[1353] 在8-mL圆底烧瓶中放置(R)-5-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯

并[f][1,4]氧氮杂^葎-7-羧酸乙酯(40mg, 0.12mmol, 1 当量)和THF/MeOH(4:1, 1.5mL)。这之后添加1N NaOH水溶液(0.24mL, 2当量)和NH₂OH(50%于水中, 478mg, 60当量)。将所得溶液在室温下搅拌2.5h。将溶液的pH值用6N HCl调节至6。将粗物质通过制备型-HPLC(柱: Sunfire Prep C180BD, 5 μ m, 19x 150 mm; 流动相A: 水/0.05%TFA; 流动相B: MeCN; 流动速率: 25 mL/min; 梯度: 5%B至35%B, 经7min; 检测器: UV 254, 220nm) 纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物(11mg, 22%产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.22-11.10 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7-6.92 (d, 2H), 5.73-5.70 (d, 2H), 4.94-4.83 (d, 1H), 4.67-4.60 (d, 1H), 4.40-4.37 (d, 2H), 3.86-3.57 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 3H), 1.63-1.1.45 (m, 4H), 1.36-1.33 (m, 3H)。MS: (ES, m/z): 319[M+H]⁺。

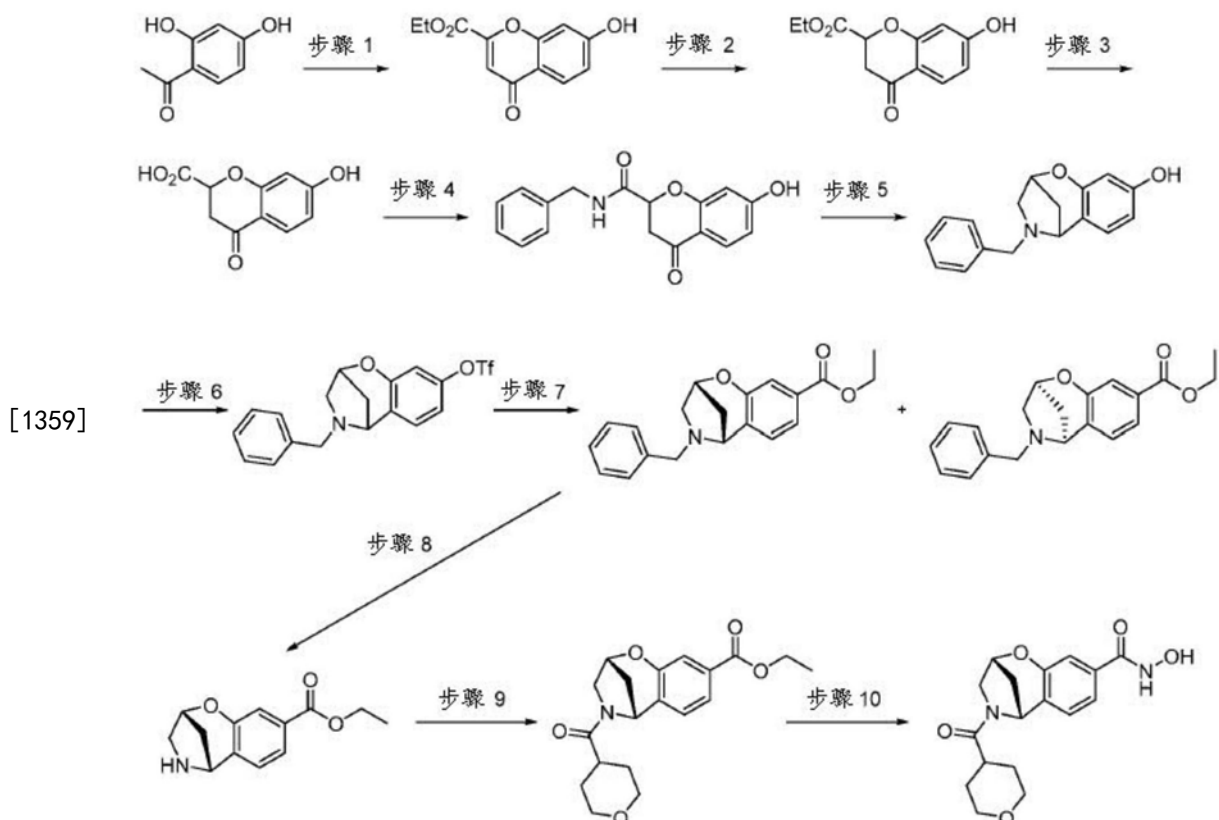
[1354] 表-30: 根据实施例56的方法制备以下化合物。

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
 (R)/(S)异构体	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11.25-11.12 (s, 1H), 8.99-8.94 (s, 1H), 7.87-7.67 (m, 1H), 7.67-7.55 (d, 1H), 7-6.98 (d, 1H), 5.78-5.37 (m, 1H), 4.55-4.09 (m, 2H), 3.88-3.70 (m, 4H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.17-2.87 (m, 1H), 1.63-1.19 (m, 7H)

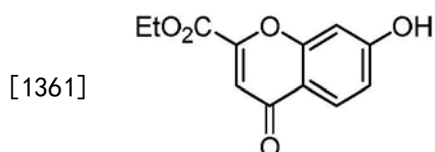
[1356] 表-31: 根据实施例56的方法使用步骤5产物的第二洗脱异构体制备以下化合物。

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
 (R)/(S)异构体	(ES, m/z): 319 [M+H] ⁺	11.22-11.10 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7-6.92 (d, 1H), 5.73-5.70 (m, 1H), 4.94-4.83 (d, 0.5H), 4.67-4.60 (m, 0.5H), 4.40-4.37 (m, 1H), 3.86-3.27 (m, 2H), 2.51-2.22 (m, 2H), 1.92-1.77 (m, 3H), 1.63-1.45 (m, 4H), 1.36-1.24 (m, 3H)
 (R)/(S)异构体	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11.25-11.12 (s, 1H), 9.50-8.50 (br, 1H), 7.87-7.67 (d, 1H), 7.67-7.55 (d, 1H), 7.01-6.98 (d, 1H), 5.76-5.37 (m, 1H), 4.55-4.05 (m, 2H), 3.84-3.30 (m, 6H), 3.11-2.86 (m, 1H), 1.63-1.20 s(m, 7H)

[1358] 实施例57-制备(2R, 5R)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢-2,5-亚甲基苯并[f][1,4]氧氮杂^葎-8-甲酰胺

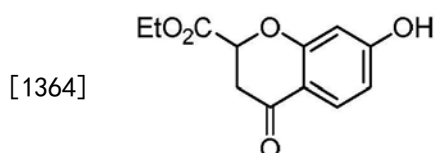


[1360] 步骤-1: 7-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-羧酸乙酯



[1362] 在1000-mL圆底烧瓶中放置乙醇(300mL)。这之后分批添加钠(18g, 783mmol, 6当量)并在室温下搅拌直至完全溶解钠。向其分批添加1-(2,4-二羟基苯基)乙-1-酮(20g, 131mmol, 1当量)。向混合物在搅拌下滴加草酸二乙酯(56g, 383mmol, 3当量)。将所得溶液在85 °C下在油浴中搅拌2h。然后在室温下添加6N HCl(水溶液)并将所得混合物搅拌10min。将所得混合物用CH₂Cl₂(3x 150mL)萃取、经无水MgSO₄干燥、过滤并真空浓缩。将残余物溶解于乙醇(200mL)中。向该溶液添加浓HCl(6mL)。将所得溶液在85°C下在油浴中搅拌2h。将产物通过添加EtOAc(50mL)沉淀。将固体通过过滤收集以得到呈浅黄色固体的标题化合物(21g, 68%产率)。MS: (ES, m/z): 235 [M+H]⁺。

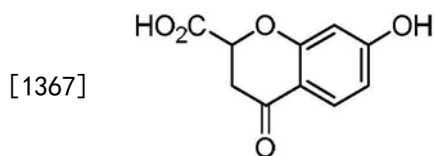
[1363] 步骤-2: 7-羟基-4-氧代色满-2-羧酸乙酯



[1365] 在1000-mL压力釜式反应器(10atm)中放置7-羟基-4-氧代-4H-色烯-2-羧酸乙酯(10g, 42.7mmol, 1当量)于乙醇(600mL)中的溶液和雷尼镍(Raney nickel)(2g)。引入氢气并将所得溶液在80°C下在油浴中搅拌过夜。将固体滤出。将所得混合物真空浓缩并通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 1:3)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(6g, 59%产率)。MS: (ES,

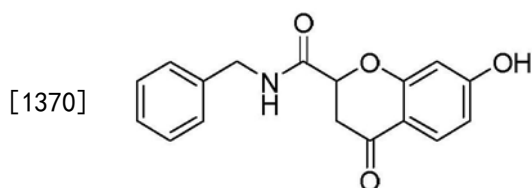
m/z): 237 [M+H]⁺。

[1366] 步骤-3: 7-羟基-4-氧代色满-2-羧酸



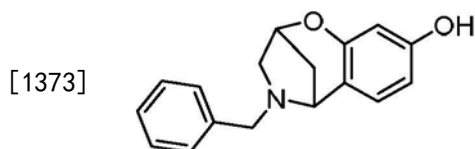
[1368] 在250-mL圆底烧瓶中放置7-羟基-4-氧代色满-2-羧酸乙酯(12g, 50.8mmol, 1当量)于THF(50mL)中的溶液。这之后在搅拌下滴加NaOH(6.1g, 152mmol, 3当量)于水(50mL)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌4h。将溶液的pH值用3N HCl调节至1。将所得溶液用EtOAc(3x 100mL)萃取、经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩以得到呈浅黄色固体的标题化合物(10.5g, 99%产率)。MS: (ES, m/z): 209[M+H]⁺。

[1369] 步骤-4: N-苄基-7-羟基-4-氧代色满-2-甲酰胺



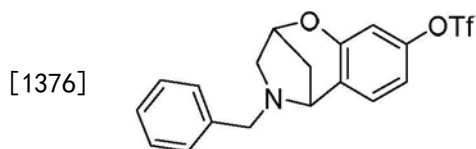
[1371] 在250-mL圆底烧瓶中放置7-羟基-4-氧代色满-2-羧酸(10.5g, 50 mmol, 1当量)于DMF(90mL)中的溶液。这之后分批添加HATU(23g, 60mmol, 1.2当量)。向其于在搅拌下滴加苄基甲胺(5.9g, 55mmol, 1.1当量)和DIEA(19.5g, 150mmol, 3当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后将反应物通过添加水(300mL)猝灭。将所得溶液用EtOAc(3x 400mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥、真空浓缩并通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 2:1)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(11g, 73%产率)。MS: (ES, m/z): 298[M+H]⁺。

[1372] 步骤-5: 4-苄基-2,3,4,5-四氢-2,5-亚甲基苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-醇



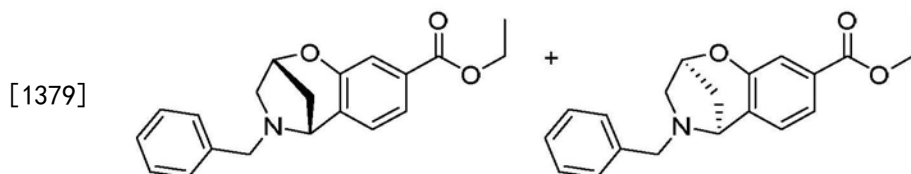
[1374] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的500-mL圆底烧瓶中放置双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠溶液(**Red-Al**[®])(14.6g, 51mmol, 3当量, 70%于甲苯中)。这之后在搅拌下在0℃下滴加N-苄基-7-羟基-4-氧代色满-2-甲酰胺(5g, 17mmol, 1当量)于THF(100mL)中的溶液。将所得溶液在70℃下在油浴中搅拌4h。然后将反应物通过添加酒石酸钾钠四水合物(100mL)的饱和水溶液猝灭并用EtOAc(3x 150mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥、真空浓缩并通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 1:2)纯化以得到呈浅黄色固体的标题化合物(1g, 22%产率)。MS: (ES, m/z): 268[M+H]⁺。

[1375] 步骤-6: 4-苄基-2,3,4,5-四氢-2,5-亚甲基苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-基三氟甲磺酸酯



[1377] 在100-mL圆底烧瓶中放置4-苄基-2,3,4,5-四氢-2,5-亚甲基苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-醇(1.5g, 5.61mmol, 1当量)于CH₂Cl₂(50mL)中的溶液和三乙基胺(1.1g, 10.89mmol, 2当量)。这之后在搅拌下在0℃下滴加(三氟甲烷)三氟甲磺酸磺酰酯(2.4g, 8.51mmol, 1.5当量)。将所得溶液在0℃下搅拌2h。然后通过添加水(20mL)猝灭反应物。将所得混合物用水(2x 30mL)洗涤、经无水MgSO₄干燥、真空浓缩并通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 1:5)纯化以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(1.2g, 54%产率)。MS: (ES, m/z): 400[M+H]⁺。

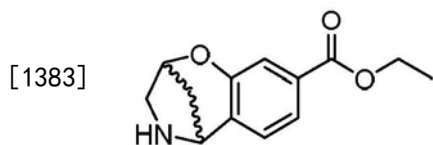
[1378] 步骤-7: (2R,5R)-4-苄基-2,3,4,5-四氢-2,5-亚甲基苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸乙酯和(2S,5S)-4-苄基-2,3,4,5-四氢-2,5-亚甲基苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸乙酯



[1380] 在用一氧化碳气氛吹扫并维持的250-mL压力釜式反应器(50atm)中放置于乙醇(180mL)的4-苄基-2,3,4,5-四氢-2,5-亚甲基苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-基三氟甲磺酸酯(2.2g, 5.51mmol, 1当量)、三乙基胺(1.7g, 16.80mmol, 3当量)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(0.45g, 0.1当量)的混合物。将所得混合物在120℃下在油浴中搅拌过夜。将固体滤出。将所得混合物真空浓缩。将残余物溶解于EtOAc(100mL)中、用水(2x 100mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 1:5)纯化以得到呈浅黄色油状物的标题化合物的外消旋混合物(1.2g, 67%产率)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7.55-7.42(m, 2H), 7.36-7.24(m, 5H), 6.94-6.81(m, 1H), 4.93-4.82(m, 1H), 4.36(q, J=7.2Hz, 2H), 3.99-3.83(m, 1H), 3.66-3.55(m, 1H), 3.50-3.30(m, 2H), 2.70-2.55(m, 1H), 2.35-2.11(m, 2H), 1.38(t, J=7.2Hz, 3H)。MS: (ES, m/z): 324[M+H]⁺。

[1381] 将800mg外消旋混合物通过制备型-SFC(柱: ChiralpakAD-H, 5 μm, 5x25cm; 流动相A: CO₂, 流动相B: MeOH(0.2%N,N-二乙基苯胺); 流动速率: 150mL/min; 检测器, UV 254nm)分离以得到成浅黄色油状物的标题化合物的单一异构体(第一洗脱异构体: 360mg; 第二洗脱异构体: 430mg)。MS: (ES, m/z): 324[M+H]⁺。

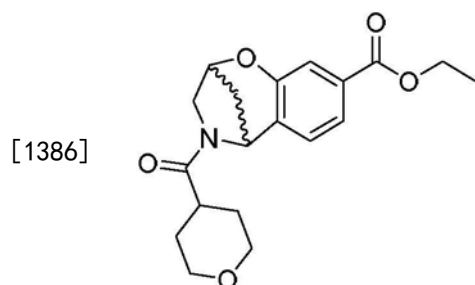
[1382] 步骤-8: (2R,5R)-2,3,4,5-四氢-2,5-亚甲基苯并[f][1,4]氧氮杂**萸**-8-羧酸乙酯



[1384] 在用氢气气氛吹扫并维持的25-mL圆底烧瓶中放置来自步骤7的第一洗脱异构体

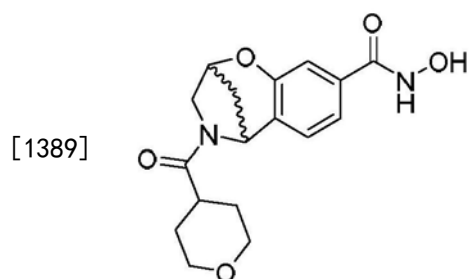
((2R,5R)-4-苄基-2,3,4,5-四氢-2,5-亚甲基苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸乙酯)(80mg,0.25mmol,1当量)于MeOH(5mL)中的溶液和钯碳。引入氢气并将所得溶液在室温下搅拌3h。将固体滤出。将所得混合物真空浓缩以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(50 mg,87%产率)。MS:(ES,m/z):234[M+H]⁺。

[1385] 步骤-9:(2R,5R)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢-2,5-亚甲基苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸乙酯



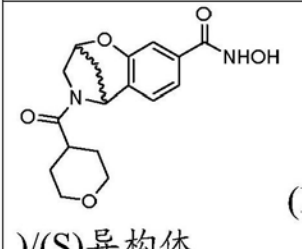
[1387] 在8-mL小瓶中放置噁烷-4-羧酸(28mg,0.22mmol,1当量)于DMF(2mL)中的溶液、HATU(98mg,0.26mmol,1.2当量)、(2R,5R)-2,3,4,5-四氢-2,5-亚甲基苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸乙酯(50 mg,0.21mmol,1当量)和DIEA(89mg,0.69mmol,3当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后将反应物用水(5mL)猝灭并用EtOAc(3x 15mL)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚,2:1)纯化以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(45mg,61%产率)。MS:(ES,m/z):346[M+H]⁺。

[1388] 步骤-10:(2R,5R)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢-2,5-亚甲基苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺

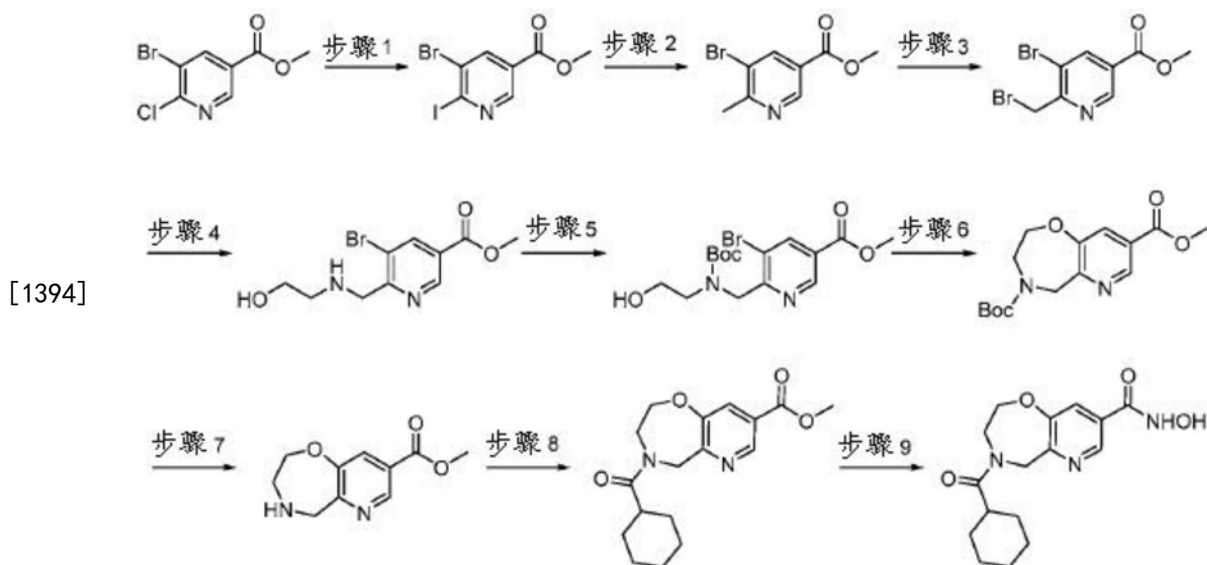


[1390] 在8-mL小瓶中放置(2R,5R)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢-2,5-亚甲基苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸乙酯(45mg,0.13mmol,1当量)于THF/MeOH(4:1,1mL)中的溶液。同时添加1N NaOH(0.26 mL,2当量)和NH₂OH(50%于水中,0.24mL,30当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将粗物质通过制备型-HPLC(柱:XBridge Prep C18 OBD,5μm,19x 150mm;流动相A:水/0.1%甲酸,流动相B:MeCN;梯度:5%B至26%B,经8min;检测器:UV,254nm,220nm)纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物(7.8mg,18%产率)。¹H-NMR(400 MHz,DMSO-d₆)δ(ppm):11.05(br s,1H),9.01(br s,1H),7.45-7.28(m,1H),7.26-7.00(m,2H),5.38-4.97(m,2H),3.93-3.74(m,3H),3.62-3.36(m,2H),3.29-2.91(m,2H),2.32-1.99(m,2H),1.71-1.13(m,4H)。MS:(ES,m/z):333[M+H]⁺。

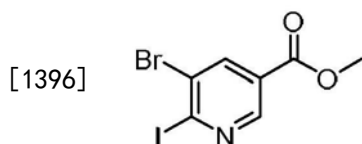
[1391] 表-32:根据实施例57的方法使用步骤7产物的第二洗脱异构体制备以下化合物。

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
 <p>[1392] (R)/(S)异构体</p>	(ES, m/z): 333 [M+H] ⁺	11.10 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.39-7.20 (m, 2H), 7.18-7.01 (m, 2H), 5.30-5.07 (m, 2H), 3.88-3.76 (m, 3H), 3.64-3.43 (m, 2H), 3.43-3.01 (m, 1H), 2.31-2.02 (m, 2H), 1.64-1.16 (m, 4H)

[1393] 实施例58-制备4-(环己烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺

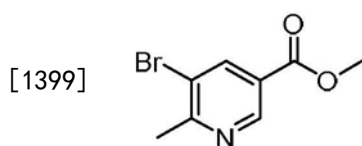


[1395] 步骤-1:5-溴-6-碘吡啶-3-羧酸甲酯



[1397] 在1000-mL圆底烧瓶中放置5-溴-6-氯吡啶-3-羧酸甲酯(11g, 43.92mmol, 1当量)、MeCN(330mL)、三甲基甲硅烷基碘(8.767g, 1当量)和碘化钠(19.7g, 3当量)。将所得混合物在25℃下搅拌4h,然后浓缩。将残余物用H₂O(300mL)稀释。将溶液的pH值用2N NaOH调节至7。通过过滤收集固体以得到呈黄色固体的标题化合物(16g),其不经进一步纯化就使用。MS:(ES, m/z):250[M+H]⁺。

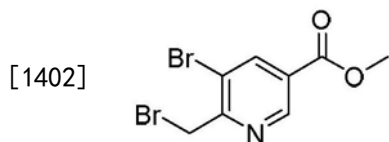
[1398] 步骤-2:5-溴-6-甲基吡啶-3-羧酸甲酯



[1400] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的250-mL 3-颈圆底烧瓶中放置5-溴-6-碘吡啶-3-羧酸甲酯(6g, 17.55mmol, 1当量)、1,4-二噁烷(60mL)、三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼

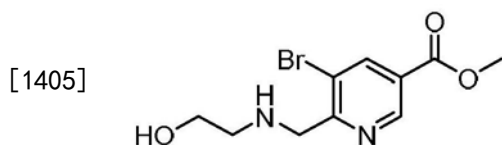
烷 (15mL, 50% 于 THF 中, 3 当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1.44g, 0.1 当量) 和碳酸钾 (7.34g, 53.10mmol, 3 当量)。将所得溶液在 75℃ 下在油浴中搅拌 72h。将反应混合物冷却至室温。将固体滤出。将滤液用 EtOAc (100mL) 稀释、用盐水 (3x 30 mL) 洗涤、经无水 Na₂SO₄ 干燥、过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚, 1:10) 纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物 (3g, 74% 产率)。MS: (ES, m/z): 230 [M+H]⁺。

[1401] 步骤-3: 5-溴-6-(溴甲基)吡啶-3-羧酸甲酯



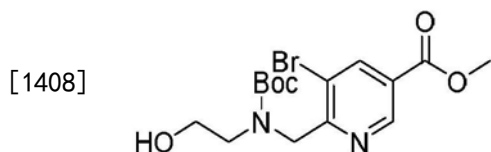
[1403] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的 250-mL 3-颈圆底烧瓶中放置 5-溴-6-甲基吡啶-3-羧酸甲酯 (3g, 13.04mmol, 1 当量)、CCl₄ (60mL)、NBS (2.435g, 13.68mmol, 1.05 当量) 和过氧化苯甲酰 (158mg, 0.62 mmol, 0.05 当量)。将所得混合物在 80℃ 下在油浴中搅拌 16h。将反应混合物冷却至室温。将固体滤出。将滤液浓缩并用 EtOAc (150mL) 稀释、用盐水 (3x 50mL) 洗涤。将有机相经无水 Na₂SO₄ 干燥、过滤并浓缩以得到呈褐色油状物的标题化合物 (2.5g), 其不经进一步纯化就使用。MS: (ES, m/z): 310 [M+H]⁺。

[1404] 步骤-4: 5-溴-6-[[(2-羟基乙基) 氨基] 甲基] 吡啶-3-羧酸甲酯



[1406] 在 250-mL 圆底烧瓶中放置 MeCN (50mL)、2-氨基乙-1-醇 (990 mg, 16.21mmol, 2 当量) 和碳酸钾 (2.26g, 16.32mmol, 2 当量)。这之后在搅拌下在 0℃ 下滴加 5-溴-6-(溴甲基)吡啶-3-羧酸甲酯 (2.5g, 4.86 mmol, 1 当量 60%) 于 MeCN (20mL) 中的溶液。将所得溶液在 0℃ 下再搅拌 2h。将固体滤出。浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1) 纯化以得到呈黄色固体的标题化合物 (0.7g, 50% 产率)。MS: (ES, m/z): 289 [M+H]⁺。

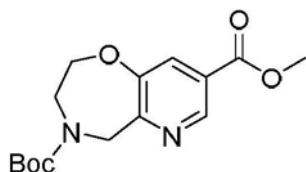
[1407] 步骤-5: 5-溴-6-(((叔丁氧基羰基) (2-羟基乙基) 氨基) 甲基) 烟酸甲酯



[1409] 在 25-mL 圆底烧瓶中放置 5-溴-6-[[(2-羟基乙基) 氨基] 甲基] 吡啶-3-羧酸甲酯 (500mg, 1.73mmol, 1 当量)、THF (10mL)、二碳酸二叔丁酯 (416mg, 1.91mmol, 1.10 当量) 和 Et₃N (350mg, 3.47mmol, 2 当量)。将所得混合物在 25℃ 下搅拌 1h, 然后浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化 (EtOAc/石油醚, 1:3) 以得到呈黄绿色油状物在标题化合物 (0.55g, 82% 产率)。MS: (ES, m/z): 389 [M+H]⁺。

[1410] 步骤-6: 2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂**萘**-4,8(5H)-二羧酸 4-(叔丁基) 8-甲酯

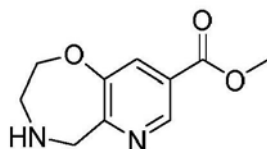
[1411]



[1412] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的100-mL 3-颈圆底烧瓶中放置 Pd(OAc)₂ (87mg, 0.39mmol, 0.05当量)、Johnphos (0.184g, 0.08当量)、Cs₂CO₃ (3.784g, 11.61mmol, 1.5当量) 和1,4-二噁烷 (30mL)。这之后添加5-溴-6-(((叔丁氧基羰基)(2-羟基乙基)氨基)甲基)烟酸甲酯 (3g, 7.71mmol, 1当量) 于1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液。将所得混合物在 95℃下在油浴中搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并用EtOAc (50 mL) 和H₂O (50mL) 稀释。将所得溶液用盐水 (3x 50mL) 洗涤。将有机相经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1) 纯化以得到呈橘色固体的标题化合物 (1.2g, 50%产率)。MS: (ES, m/z): 309[M+H]⁺。

[1413] 步骤-7: 2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-羧酸甲酯

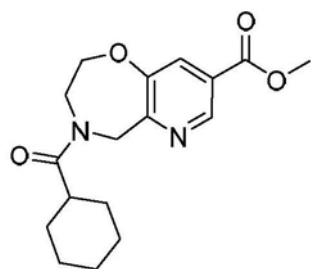
[1414]



[1415] 在100-mL圆底烧瓶中放置2,3-二氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂~~草~~-4,8(5H)-二羧酸4-(叔丁基)-8-甲酯 (1.2g, 3.89mmol, 1当量)、CH₂Cl₂ (40mL) 和TFA (5mL)。将所得溶液在 25℃下搅拌2h。将溶液的pH 值用碳酸氢钠调节至7-8。将溶液经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱 (CH₂Cl₂/MeOH, 10:1) 纯化以得到呈橘色固体的标题化合物 (0.6g, 74%产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.88 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.12-4.08 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.30-3.17 (t, 2H)。MS: (ES, m/z): 209[M+H]⁺。

[1416] 步骤-8: 4-(环己烷羰基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-羧酸甲酯

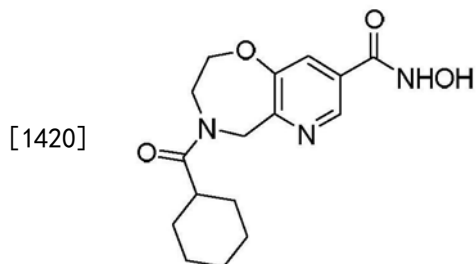
[1417]



[1418] 在25-mL圆底烧瓶中放置2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-羧酸甲酯 (50mg, 0.24mmol, 1当量)、CH₂Cl₂ (2mL)、环己烷羰基氯 (38mg, 0.26mmol, 1.1当量) 和Et₃N (72mg, 0.71mmol, 3当量)。将所得混合物在25℃下搅拌1h并浓缩。将残余物用水 (10mL) 稀释并用CH₂Cl₂ (3x 10ml) 萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚, 1:3) 纯化以得到呈浅黄色油状物的标题化合物 (60mg, 78%产率)。MS: (ES, m/z): 319 [M+H]⁺。

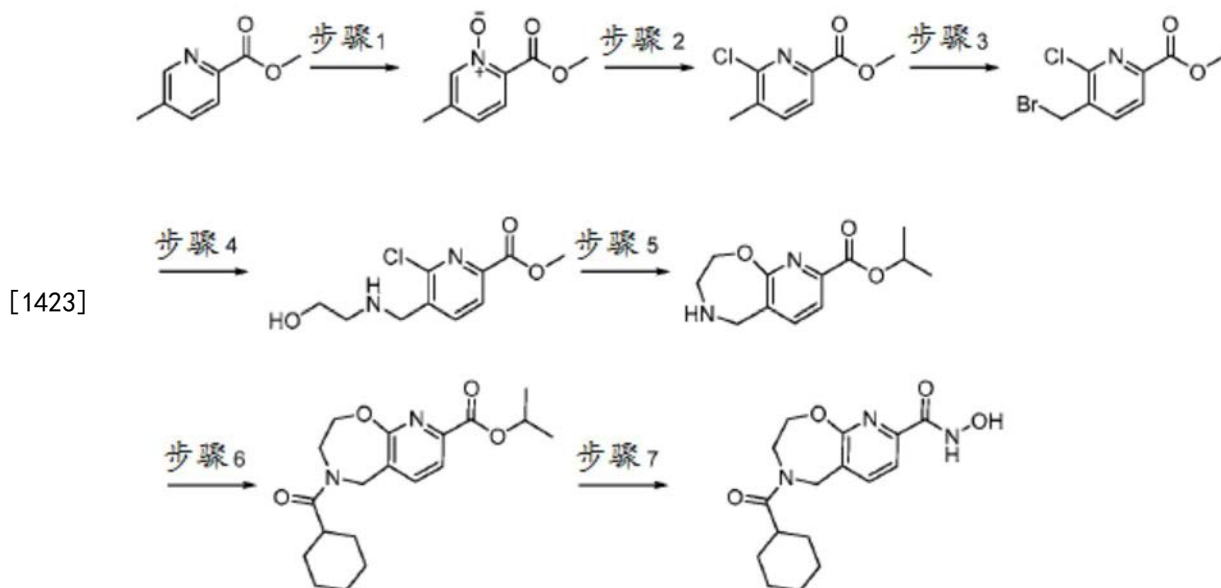
[1419] 步骤-9: 4-(环己烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂~~草~~-

8-甲酰胺

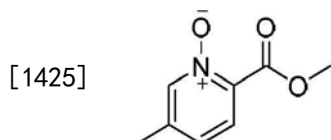


[1421] 在10-mL圆底烧瓶中放置4-(环己烷羰基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-羧酸甲酯(68mg,0.21mmol,1当量)、THF/MeOH(4:1,2.5mL)、1N NaOH水溶液(0.428mL,2当量)和NH₂OH(50%于水中,0.212mL,30当量)。将所得溶液在25℃下搅拌1h。将溶液的pH值用1N HCl调节至6。将粗物质通过制备型HPLC(柱:HSS C180BD,1.8μm,2.1x50mm;流动相A:水/0.05% TFA;流动相B:MeCN/0.05%TFA;流动速率:0.7mL/min;梯度:5%B至95%B,经2min,保持0.6min;检测器:UV 254,220nm)纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物(47mg,70%产率)。¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ(ppm):11.34(s,1H),8.53(d,1H),8.48(d,1H),4.84(d,2H),4.64(t,1H),4.54(t,1H),3.88(m,2H),2.62(s,1H),1.52(s,4H),1.37(s,1H),1.06-1.26(m,5H)。MS:(ES,m/z):320[M+H]⁺。

[1422] 实施例59-制备4-(环己烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂~~草~~-8-甲酰胺



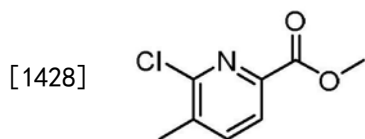
[1424] 步骤-1:2-(甲氧基羰基)-5-甲基吡啶1-氧化物



[1426] 在3L 3-颈圆底烧瓶中放置5-甲基吡啶甲酸甲酯(43.7g,289 mmol,1当量)和CH₂Cl₂(1L)。这之后在0℃下分几批添加3-氯苯-1-苯过氧羧酸(106g,614mmol,2当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应物用饱和Na₂SO₃水溶液(500mL)猝灭并用CH₂Cl₂

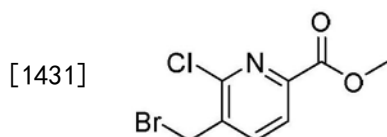
(3 x 100mL) 萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液(400mL)洗涤、经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。将粗产物从石油醚:CH₂Cl₂ (20:1)再结晶以得到呈黄色固体的标题化合物(40g, 83%产率)。MS: (ES, m/z): 168 [M+H]⁺。

[1427] 步骤-2: 6-氯-5-甲基吡啶-2-羧酸甲酯



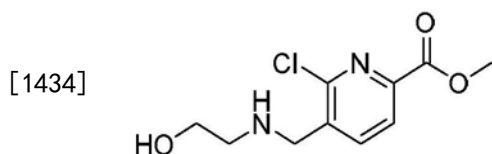
[1429] 在100-mL圆底烧瓶中放置2-(甲氧基羰基)-5-甲基吡啶1-氧化物(10g, 59.82mmol, 1当量)和氯仿(50mL), 然后在搅拌下滴加三氯化磷酰(42.2mL, 9当量)。将所得溶液在80℃下在油浴中搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩, 然后用水(20mL)猝灭。将溶液的pH值用K₂CO₃ (10%于水中)调节至7并用EtOAc (3x 20mL)萃取。将合并的有机层用H₂O (3x 20mL)洗涤、经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(梯度0-10%MeOH/CH₂Cl₂)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(7g, 57%产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.96-8.02 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 2.41-2.51 (m, 3H)。MS: (ES, m/z): 186 [M+H]⁺。

[1430] 步骤-3: 5-(溴甲基)-6-氯吡啶-2-羧酸甲酯



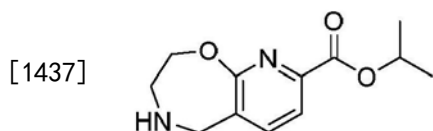
[1432] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的100-mL圆底烧瓶中放置6-氯-5-甲基吡啶-2-羧酸甲酯(4.2g, 22.63mmol, 1当量)、过氧化苯甲酰(549.9 mg, 2.27mmol, 0.1当量)、NBS(4.04g, 22.70mmol, 1当量)和CCl₄(35 mL)。将所得混合物在80℃下在油浴中搅拌过夜。将反应物真空浓缩并用水(20mL)猝灭, 然后用EtOAc (3x 30mL)萃取。将合并的有机层用H₂O (3x 20mL)洗涤并经Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(梯度0-10%MeOH/CH₂Cl₂)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(2.5g, 38%产率)。MS: (ES, m/z): 265 [M+H]⁺。

[1433] 步骤-4: 6-氯-5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)吡啶甲酸甲酯



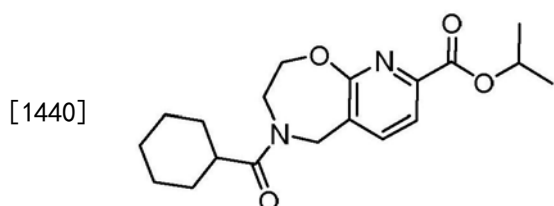
[1435] 在50-mL圆底烧瓶中放置2-氨基乙-1-醇(1.4g, 22.89mmol, 2当量)于MeCN(20mL)中的溶液和K₂CO₃(4.74g, 34.03mmol, 3当量)。这之后在搅拌下滴加5-(溴甲基)-6-氯吡啶-2-羧酸甲酯(3g, 11.34 mmol, 1当量)于MeCN(10mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌1h。将固体滤出。将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(梯度0-10%MeOH/CH₂Cl₂)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(1.5g, 49%产率)。MS: (ES, m/z): 245 [M+H]⁺。

[1436] 步骤-5: 2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂萸-8-羧酸异丙酯



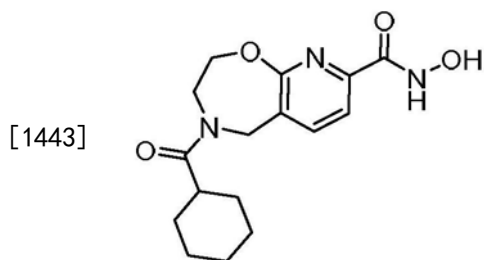
[1438] 在20-mL密封管中放置6-氯-5-((2-羟基乙基)氨基)甲基吡啶甲酸甲酯(1g, 4.09mmol, 1当量)、 K_2CO_3 (1.103g, 7.98mmol, 2当量)、异丙醇(10mL)和CuI(156mg, 0.82mmol, 0.2当量)。将所得溶液在110°C下在油浴中搅拌过夜。然后将反应物用水(10mL)猝灭并用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用 H_2O (3x 10mL)洗涤、经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(梯度0-10%MeOH/ CH_2Cl_2)纯化以得到呈绿色固体的标题化合物(148mg, 14%产率)。MS: (ES, m/z): 237 [M+H]⁺。

[1439] 步骤-6: 4-(环己烷羰基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸异丙酯



[1441] 在10-mL圆底烧瓶中放置2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸异丙酯(38mg, 0.16mmol, 1当量)、环己烷羰基氯(24.88mg, 0.17mmol, 1.05当量)、 CH_2Cl_2 (10mL)和 Et_3N (18mg, 0.18mmol, 1.1当量)。将所得混合物在0°C下搅拌2h。然后将反应物用水(10mL)猝灭并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用 H_2O (3x 20mL)洗涤、经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(梯度0-10%MeOH/ CH_2Cl_2)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(20mg, 32%产率)。MS: (ES, m/z): 347 [M+H]⁺。

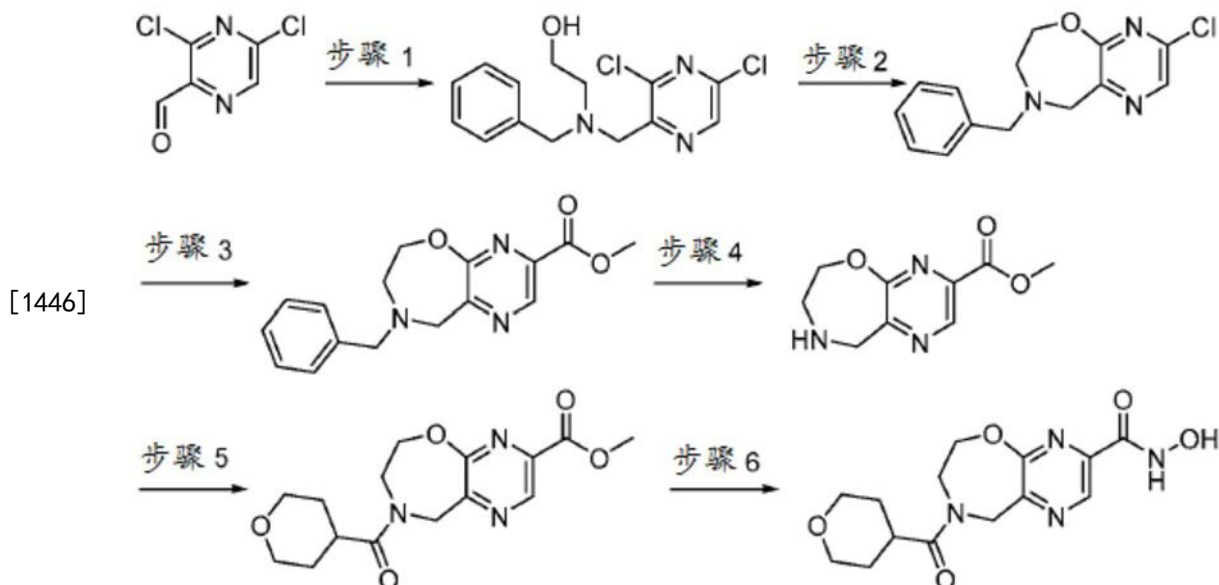
[1442] 步骤-7: 4-(环己烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺



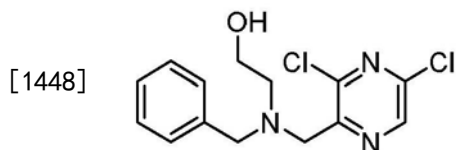
[1444] 在8-mL小瓶中放置4-(环己烷羰基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸异丙酯(18mg, 0.05mmol, 1当量)于THF/MeOH(2 mL, 4:1)中的溶液、 NH_2OH (50%于水中, 604mg, 9.15mmol, 176当量)、1N NaOH水溶液(0.104mL, 2当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h, 然后冷却至0°C并将溶液的pH值用6N HCl调节至6。将粗物质通过制备型-HPLC(Column HSS C180BD, 1.8 μ m, 2.1x 50mm; 流动相A: 水/0.05% TFA; 流动相B: MeCN/0.05% TFA; 流动速率: 0.7mL/min; 梯度: 5%B至95%B, 经2min, 保持0.6min; 检测器: UV 254, 220nm)纯化以得到呈粉色固体的标题化合物(8mg, 37%产率)。¹H-NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.21(s, 1H), 8.96-9.02(br s, 1H), 8.03-8.05(d, J=8Hz, 1H), 7.64-7.62(d, J=

8Hz, 1H), 7.60-7.66 (dd, $J_1=8\text{Hz}$, $J_2=16\text{Hz}$, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.36-4.39 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 3.84-3.94 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 2.61-2.67 (m, 1H), 1.60-1.65 (m, 4H), 1.04-1.38 (m, 6H)。MS: (ES, m/z): 320 $[M+H]^+$ 。

[1445] 实施例60-制备N-羟基-8-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-6,7,8,9-四氢吡嗪并[2,3-f][1,4]氧氮杂萘-3-甲酰胺

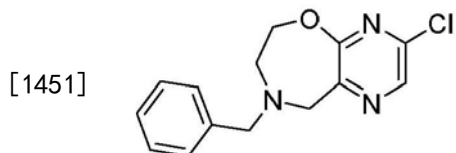


[1447] 步骤-1:2-(苄基((3,5-二氯吡嗪-2-基)甲基)氨基)乙-1-醇



[1449] 在500-mL圆底烧瓶中放置3,5-二氯吡嗪-2-甲醛(8g, 45.20mmol, 1当量)、2-(苄基氨基)乙-1-醇(6.85g, 45.32mmol, 1当量)、乙酸(13 mL)和THF(200mL)。将溶液在室温下搅拌30min。在0℃下向其分批添加三乙酰氧基硼氢化钠(19.25g, 2当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后将反应物用H₂O(50mL)猝灭并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 50mL)洗涤、经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 4:1)纯化以得到呈红色油状物的标题化合物(6.71g, 48%产率)。MS: (ES, m/z): 312 $[M+H]^+$ 。

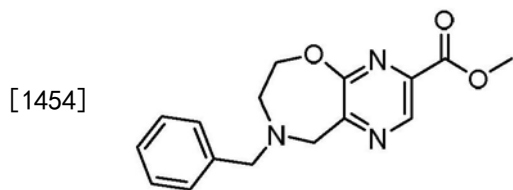
[1450] 步骤-2:8-苄基-3-氯-6,7,8,9-四氢吡嗪并[2,3-f][1,4]氧氮杂萘



[1452] 在250-mL圆底烧瓶中放置于THF(200mL)中的2-(苄基((3,5-二氯吡嗪-2-基)甲基)氨基)乙-1-醇(6.7g, 21.46mmol, 1当量)。这之后在0℃下分批添加t-BuOK(2.88g, 1.2当量)。将所得溶液在0℃下在冰浴中搅拌3h。然后将反应物用H₂O(30mL)猝灭并用EtOAc(3x 50 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 50mL)洗涤、经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。

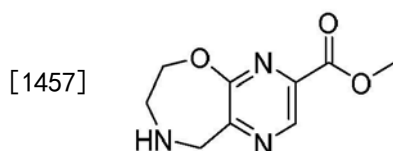
将残余物通过硅胶色谱 (EtOAc/石油醚, 1:3) 纯化以得到呈褐色油状物的标题化合物 (3.2g, 54% 产率)。MS: (ES, m/z): 276 [M+H]⁺。

[1453] 步骤-3: 8-苄基-6,7,8,9-四氢吡嗪并[2,3-f][1,4]氧氮杂**萸**-3-羧酸甲酯



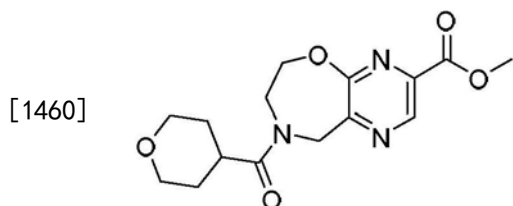
[1455] 在20-mL压力釜式反应器中放置于MeOH(10mL)中的8-苄基-3-氯-6,7,8,9-四氢吡嗪并[2,3-f][1,4]氧氮杂**萸**(2g, 7.25mmol, 1当量)、Et₃N(2.2g, 21.74mmol, 3当量)和Pd(dppf)Cl₂(520mg, 0.71mmol, 0.1当量)。向以上引入CO(g)(30atm)。将所得溶液在90℃下在油浴中搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 1:2)纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.7g, 78%产率)。MS: (ES, m/z): 300 [M+H]⁺。

[1456] 步骤-4: 6,7,8,9-四氢吡嗪并[2,3-f][1,4]氧氮杂**萸**-3-羧酸甲酯



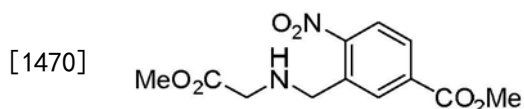
[1458] 在用惰性氮气气氛吹扫并维持的250-mL 3-颈圆底烧瓶中放置于1,2-二氯乙烷(30mL)中的8-苄基-6,7,8,9-四氢吡嗪并[2,3-f][1,4]氧氮杂**萸**-3-羧酸甲酯(800mg, 2.67mmol, 1当量)。这之后在0℃下经10 min缓慢添加氯(1-氯乙氧基)甲酮(800mg, 5.60mmol, 2.09当量)。将所得溶液在80℃下在油浴中搅拌4h。将混合物真空浓缩。然后向其添加MeOH(50mL)。将所得溶液在80℃下在油浴中搅拌1h。通过过滤收集固体。将粗产物通过从MeOH再结晶纯化以得到呈白色固体的标题化合物(500mg, 89%产率)。MS: (ES, m/z): 210 [M+H]⁺。

[1459] 步骤-5: 8-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-6,7,8,9-四氢吡嗪并[2,3-f][1,4]氧氮杂**萸**-3-羧酸甲酯



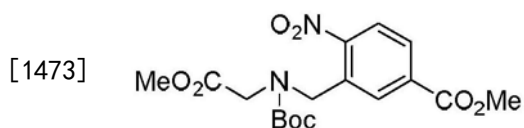
[1461] 在8-mL小瓶中放置6,7,8,9-四氢吡嗪并[2,3-f][1,4]氧氮杂**萸**-3-羧酸甲酯(100mg, 0.48mmol, 1当量)、Et₃N(144.8mg, 1.43mmol, 2.98当量)、CH₂Cl₂(2mL)。在搅拌下在0℃下向其滴加噁烷-4-羰基氯(141.6mg)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(EtOAc/石油醚, 1:3)纯化以得到呈绿色固体的标题化合物(80mg, 52%产率)。MS: (ES, m/z): 322 [M+H]⁺。

[1462] 步骤-6: N-羟基-8-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-6,7,8,9-四氢吡嗪并[2,3-f][1,4]氧氮杂**萸**-3-甲酰胺



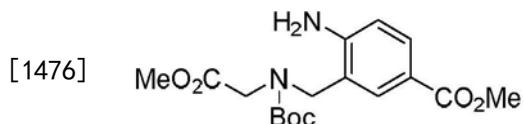
[1471] 在已用惰性氮气气氛吹扫并维持的250-mL圆底烧瓶中放置2-氨基乙酸甲酯(12g, 135mmol, 1.5当量)、3-(溴甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯(12g, 26mmol, 1当量)、DIEA(32mL, 3当量)和DMF(120mL)。将所得溶液在室温下搅拌12h。然后将反应物通过添加水猝灭。将所得溶液用EtOAc(3x 100mL)萃取并将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤。将有机混合物经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(梯度1:10至1:1EtOAc/己烷)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(4.9g, 66%产率)。MS: (ES, m/z): 283 [M+H]⁺。

[1472] 步骤-2: 3-(((叔丁氧基羰基)(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基)甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯



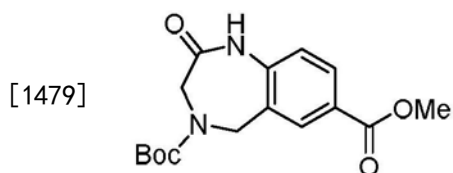
[1474] 在100-mL圆底烧瓶中放置3-(((2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基)甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯(4.7g, 16.8mmol, 1当量)、CH₂Cl₂(100mL)、二碳酸二叔丁酯(4.4g, 20.2mmol, 1.2当量)和4-二甲基氨基吡啶(82 mg, 0.67mmol, 0.04当量)。将所得溶液在室温下搅拌4h。将所得混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱(梯度1:10至1:1EtOAc/石油醚)纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(2.8g, 44%产率)。MS: (ES, m/z): 283 [M-Boc+H]⁺。

[1475] 步骤-3: 4-氨基-3-(((叔丁氧基羰基)(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯



[1477] 在100-mL圆底烧瓶中放置3-(((叔丁氧基羰基)(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基)甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯(2.8g, 7.3mmol, 1当量)、MeOH(30mL)和钯碳(280mg)。将所得溶液在室温下在H₂气囊下搅拌18h。将固体滤出并将滤液减压浓缩以得到呈褐色油状物的标题化合物(1.9 g, 74%产率)。MS: (ES, m/z): 253 [M-Boc+H]⁺。

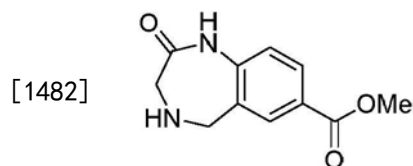
[1478] 步骤-4: 2-氧代-1,2,3,5-四氢-4H-苯并[e][1,4]二氮杂~~草~~-4,7-二羧酸 4-(叔丁基)7-甲酯



[1480] 在已用惰性氮气气氛吹扫并维持的250-mL圆底烧瓶中放置4-氨基-3-(((叔丁氧基羰基)(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(1.9g, 7.5mmol, 1当量)、THF(100mL)和氢氧化钠(239mg, 10mmol, 1.3当量)。将所得溶液在室温下搅拌4h。将反应物倾倒入水/冰中并用EtOAc(3x 150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤、经无水Na₂SO₄干燥、过滤并真空浓缩。将粗产物从二乙醚中重结晶以得到呈白色固体的标题化合物

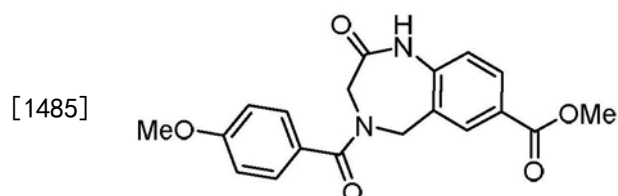
(0.5g, 21%产率)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 10.34-10.41 (m, 1H) , 7.76-7.79 (m, 2H) , 7.17-7.20 (m, 1H) , 4.27-4.53 (m, 4H) , 3.82 (s, 3H) , 1.34 (s, 3H) , 1.20 (s, 6H) 。

[1481] 步骤-5: 2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂**葎**-7-羧酸甲酯



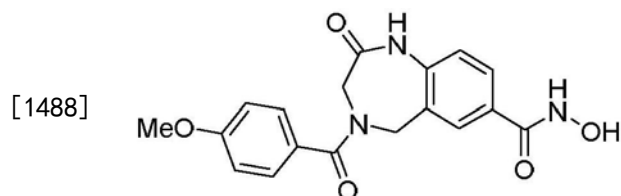
[1483] 在已用惰性氮气气氛吹扫并维持的500-mL圆底烧瓶中放置于二噁烷(360mL)中的2-氧代-1,2,3,5-四氢-4H-苯并[e][1,4]二氮杂**葎**-4,7-二羧酸4-(叔丁基)7-甲酯(12g, 37mmol, 1当量)和4N HCl。将所得溶液在室温下搅拌6h。将所得混合物真空浓缩并用二乙醚(300mL)洗涤以得到呈HCl盐的呈白色固体的标题化合物(9.5g, 99%产率)。MS: (ES, m/z) : 221 [M+H]⁺。

[1484] 步骤-6: 4-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂**葎**-7-羧酸甲酯。



[1486] 向4-甲氧基苯甲酸(20mg, 0.136mmol, 1当量)于1,2-二氯乙烷(1.4mL)中的溶液添加DMC(27.7mg, 0.164mmol, 1.2当量)、DIEA(60μL, 0.341mmol, 2.5当量)和2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂**葎**-7-羧酸甲酯盐酸盐(35mg, 0.136mmol, 1当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在CH₂Cl₂与水之间分配。分离各层。将有机层用盐水洗涤、并经Na₂SO₄干燥。将溶液过滤并浓缩。将该粗材料通过硅胶色谱(梯度20-80% EtOAc/己烷)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(29.7mg, 62%产率)。MS: (ES, m/z) : 355 [M+H]⁺。

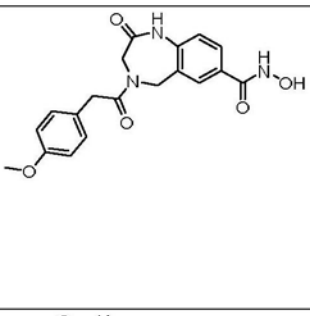
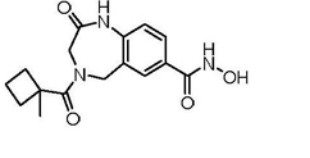
[1487] 步骤-7: N-羟基-4-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂**葎**-7-甲酰胺



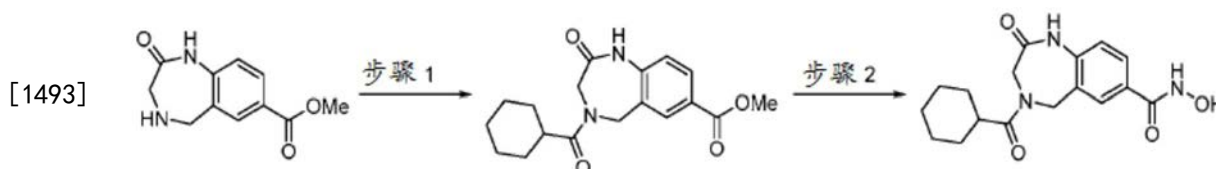
[1489] 向4-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂**葎**-7-羧酸甲酯(29mg, 0.082mmol, 1当量)于MeOH/THF(1:4, 1.6mL)中的溶液添加NH₂OH(50%于H₂O中, 200μL, 3.27mmol, 40当量)和2N NaOH水溶液(82μL, 0.164mmol, 2当量)。将反应物在室温下搅拌过夜。添加另外的NH₂OH(50%于H₂O中, 90μL)和2N NaOH水溶液(90μL)并将反应物在30℃下搅拌2天。将反应物用2N HCl酸化。将混合物浓缩并将残余物通过制备型-HPLC(Column XBridge RP C180BD, 5μM, 19x 50mm; 流动相A: 水/0.1%甲酸; 流动相B: MeCN/

0.1%甲酸;流动速率:20mL/min;梯度:5%B至 70%B,经7min;检测器:UV 254,220nm)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(4.9mg,17%产率)。¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ(ppm): 11.10(br s,1H),10.40(br s,1H),9.02(br s,1H),7.76(br s,1H),7.56-7.66(m,1H),7.31(br d,J=8.8Hz,2H),7.11(d,J=8.5Hz,1H),6.95(br d,J=8.8Hz,2H),4.65(s,2H),4.28(br s,2H),3.76(s,3H)。MS:(ES,m/z):356[M+H]⁺。

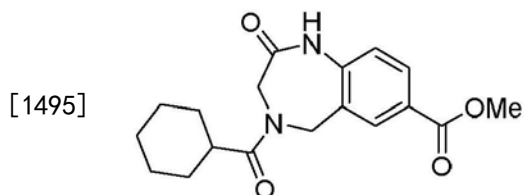
[1490] 表-34:根据实施例61的方法制备以下化合物。

结构	实测值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, m/z): 370 [M+H] ⁺	11.15 (br s, 1H), 10.26 (br s, 1H), 9 (br s, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.51-7.65 (m, 1H), 6.94-7.14 (m, 3H), 6.72-6.79 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.58-3.64 (m, 2H)
	(ES, m/z): 318 [M+H] ⁺	

[1492] 实施例62-制备4-环己烷羰基-N-羟基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-1,4-苯并二氮杂⁷-7-甲酰胺



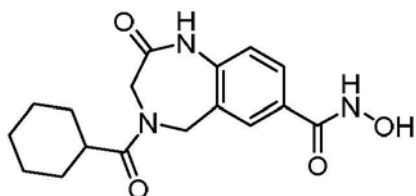
[1494] 步骤-1:4-(环己烷羰基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂⁷-7-羧酸甲酯



[1496] 向2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂⁷-7-羧酸甲酯(62.5 mg, 0.284mmol,1当量)于DMF(1.5mL)中的溶液添加环己烷羧酸(38.2mg,0.298mmol,1.05当量)、DIEA(149μL,0.851mmol,3当量)和HBTU(124mg,0.326mmol,1.1当量)。将反应混合物在室温下搅拌3h。添加水并将形成的沉淀通过过滤收集以得到标题化合物(94 mg),其不经进一步纯化就使用。MS:(ES,m/z):331[M+H]⁺。

[1497] 步骤-2:4-环己烷羰基-N-羟基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-1,4-苯并二氮杂⁷-7-甲酰胺

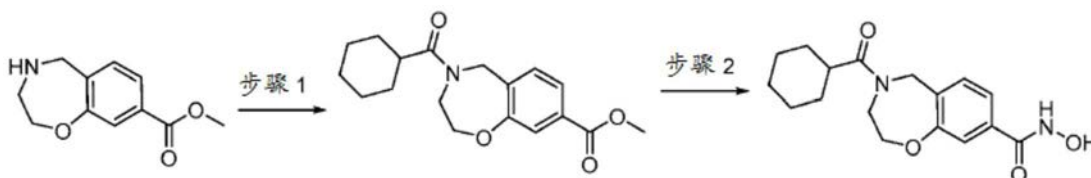
[1498]



[1499] 向4-(环己烷羰基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂**草**-7-羧酸甲酯(94mg, 0.285mmol)于MeOH(750 μ L)和THF(3mL)中的溶液添加NH₂OH(50%于H₂O中, 1.48mL, 24.2mmol, 85当量)和2N NaOH水溶液(285 μ L, 0.569mmol, 2当量)。将混合物在室温下搅拌2h并通过制备型-HPLC(Column XBridge RP C180BD, 5 μ M, 19x 50 mm; 流动相A:水/0.1%甲酸; 流动相B:MeCN/0.1%甲酸; 流动速率:20mL/min; 梯度:2%B至50%B, 经7min; 检测器:UV 254, 220nm)直接纯化以得到标题化合物(1.7mg, 2%产率, 经2个步骤)。MS:(ES, m/z):332[M+H]⁺。

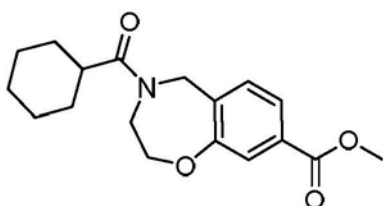
[1500] 实施例63-制备4-(环己烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺

[1501]



[1502] 步骤-1:4-(环己烷羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸甲酯

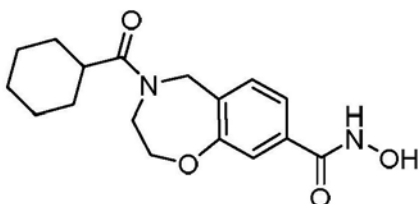
[1503]



[1504] 向2mL反应小瓶充入2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸甲酯(0.2M于1,2-二氯乙烷中, 150 μ L, 30 μ mol)和环己烷羧酸(0.2M于N,N-二甲基乙酰胺/10%Et₃N中, 165 μ L, 33 μ mol)。添加DMC(0.2M于1,2-二氯乙烷中, 165 μ L, 33 μ mol)的溶液并将小瓶密封, 然后在室温下震荡过夜。将反应混合物用盐水(500 μ L)稀释并用EtOAc(2x 600 μ L)萃取。将合并的有机层减压蒸发至干。

[1505] 步骤-2:4-(环己烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-甲酰胺

[1506]

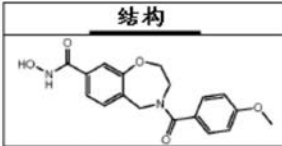
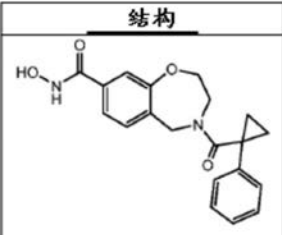
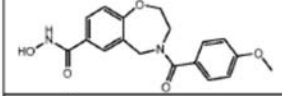
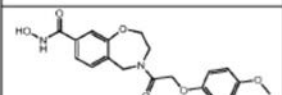
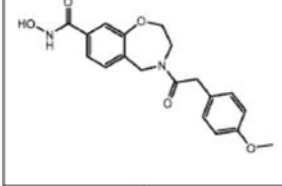
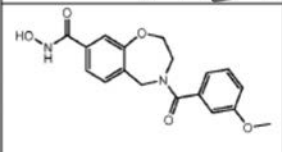
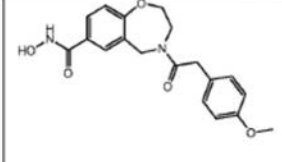
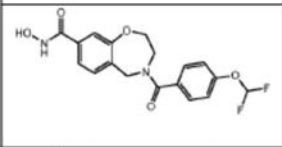
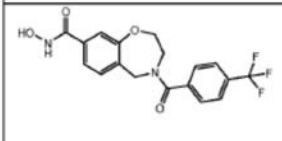
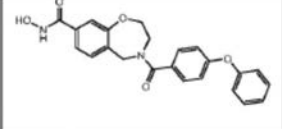
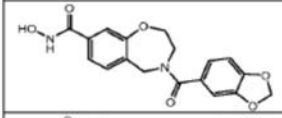
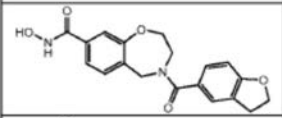
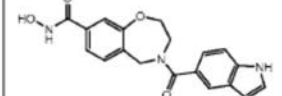
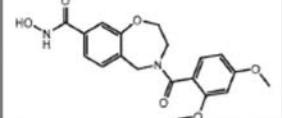


[1507] 将THF/MeOH(3:1, 180 μ L)的混合溶剂添加至4-(环己烷羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂**草**-8-羧酸甲酯的小瓶并将其在50 $^{\circ}$ C下振摇15min以溶解残余物。添加NH₂OH(50%于水中, 125 μ L), 然后添加1N NaOH水溶液(85 μ L)并且密封小瓶并在室温下振摇

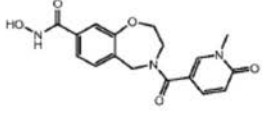
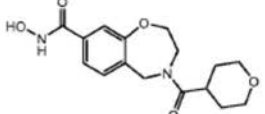
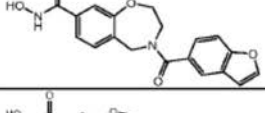
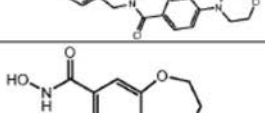
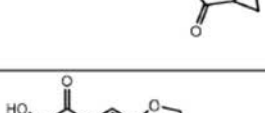
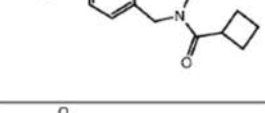
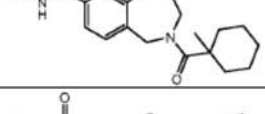
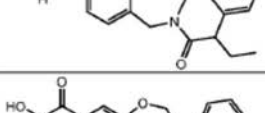
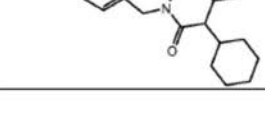
过夜。减压蒸发溶剂并将残余物溶解于DMSO (500 μ L) 中,然后通过 HPLC纯化以产生标题化合物 (1.9mg, 30%产率)。MS: (ES, m/z) : 319 [M+H]⁺。

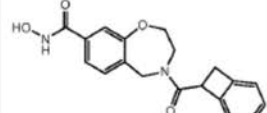
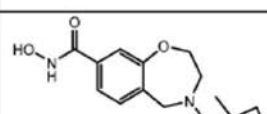
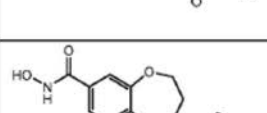
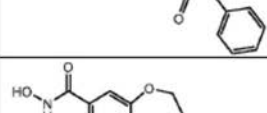
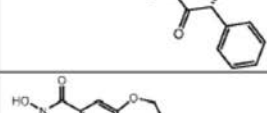
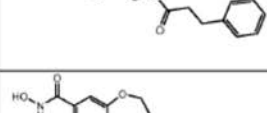
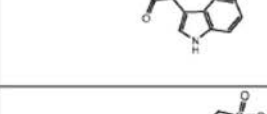
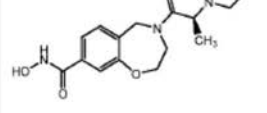
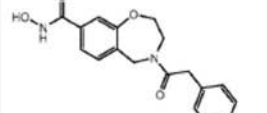
[1508] 表-35:通过实施例63的平行合成方法制备以下化合物。

[1509]

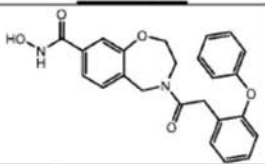
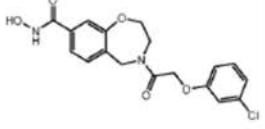
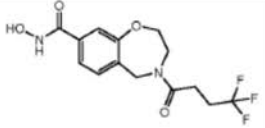
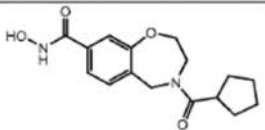
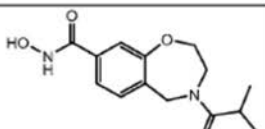
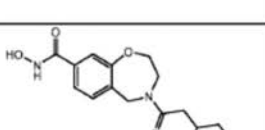
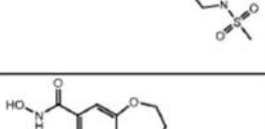
结构	实测值M+H (ES)	结构	实测值M+H (ES)
	343		353
	343		373
	357		343
	357		379
	381		405
	357		355
	352		373

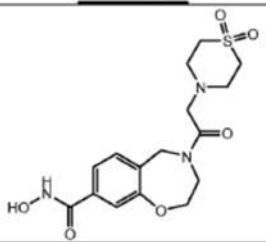
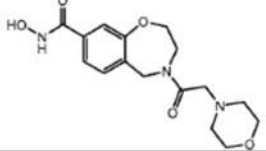
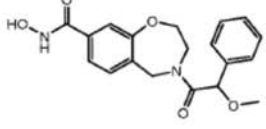
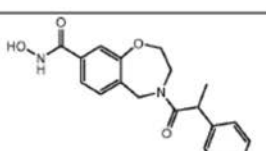
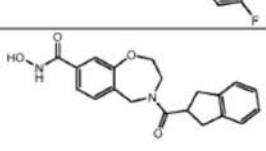
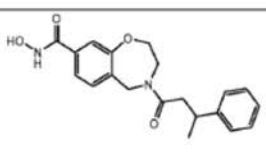
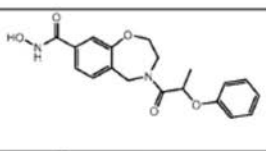
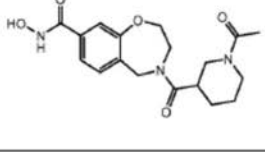
[1510]

结构	实测值M+H (ES)
	344
	321
	353
	398
	277
	291
	333
	355
	409

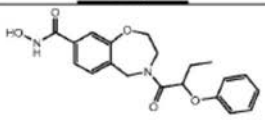
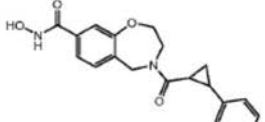
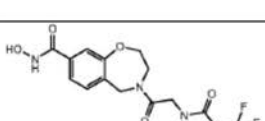
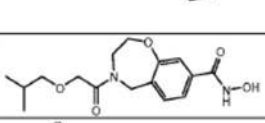
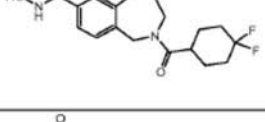
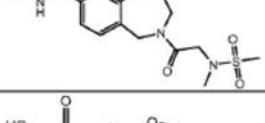
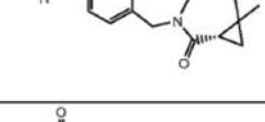
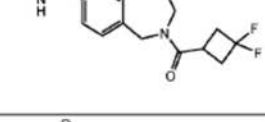
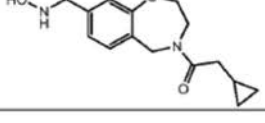
结构	实测值M+H (ES)
	339
	305
	341
	341
	341
	341
	396
	398
	395

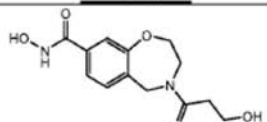
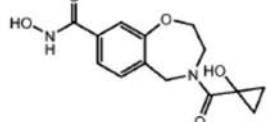
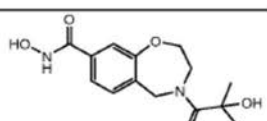
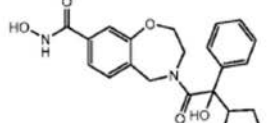
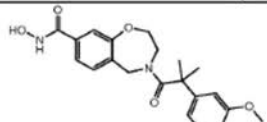
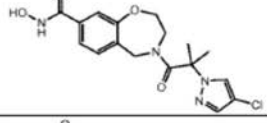
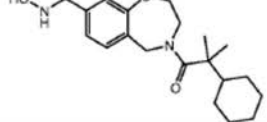
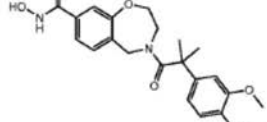
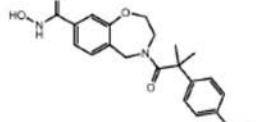
[1511]

结构	实测值M+H (ES)
	419
	377
	333
	305
	279
	412
	348

结构	实测值M+H (ES)
	384
	336
	357
	359
	353
	355
	357
	362

[1512]

结构	实测值M+H (ES)
	370
	353
	412
	323
	355
	358
	305
	327
	291

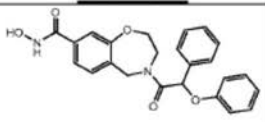
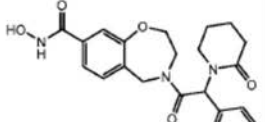
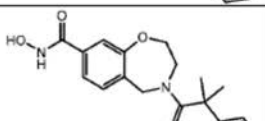
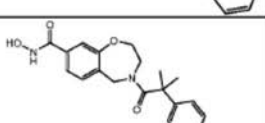
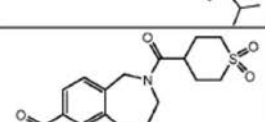
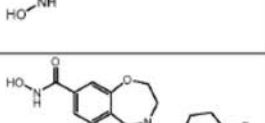
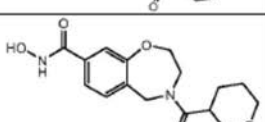
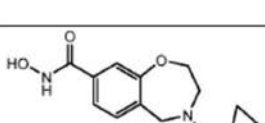
结构	实测值M+H (ES)
	281
	293
	295
	411
	385
	379
	361
	415
	431

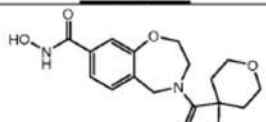
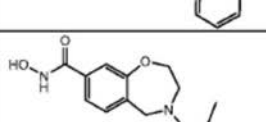
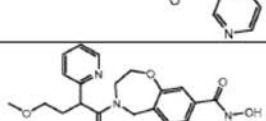
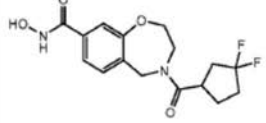
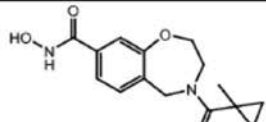
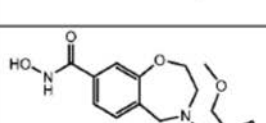
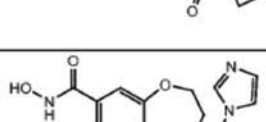
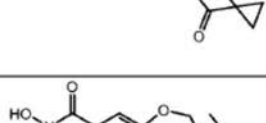
[1513]

结构	实测值M+H (ES)
	359
	405
	385
	356
	373
	413
	361
	447

结构	实测值M+H (ES)
	409
	395
	427
	385
	426
	425
	399
	393
	371

[1514]

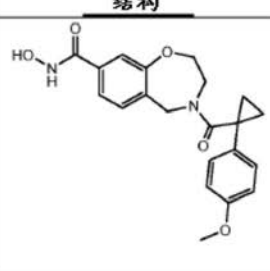
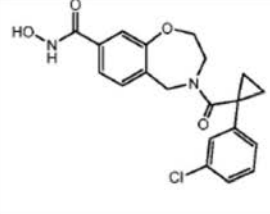
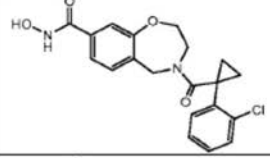
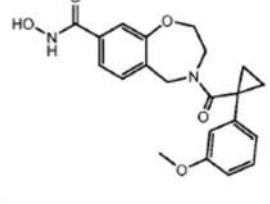
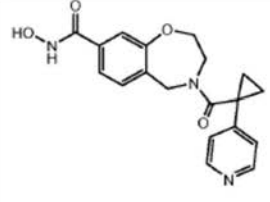
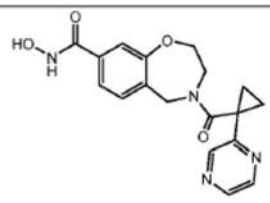
结构	实测值M+H (ES)
	419
	424
	355
	427
	369
	349
	321
	354

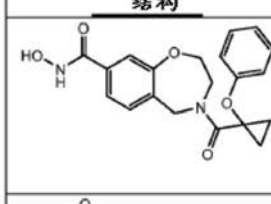
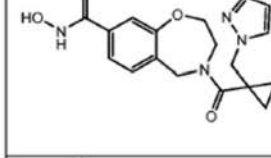
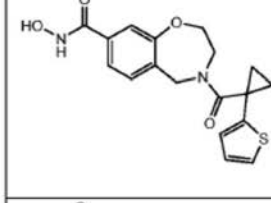
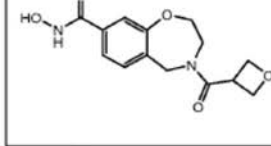
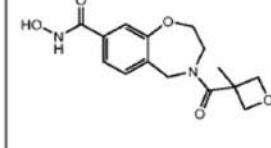
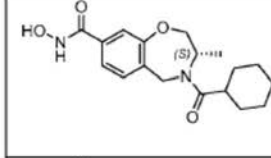
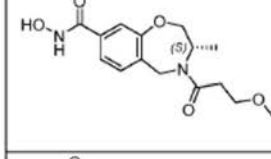
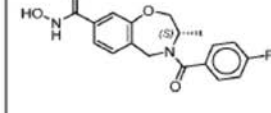
结构	实测值M+H (ES)
	397
	342
	386
	341
	291
	335
	357
	321

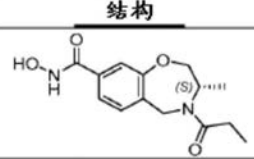
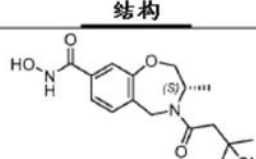
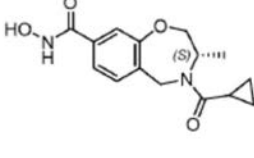
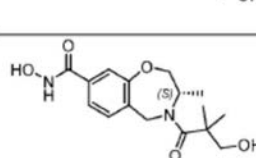
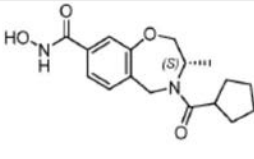
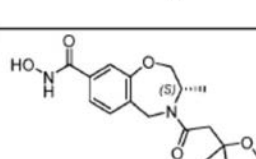
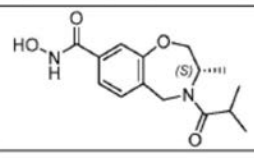
[1515]

结构	实测值M+H (ES)	结构	实测值M+H (ES)
	355		367
	348		367
	319		321
	421		417
	421		371
	307		387
	421		

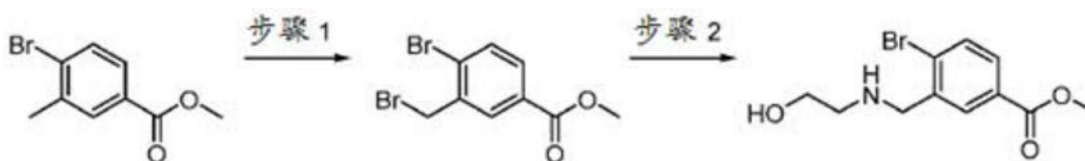
[1516]

结构	实测值M+H (ES)
	383
	387
	387
	383
	354
	355

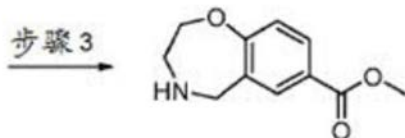
结构	实测值M+H (ES)
	369
	357
	359
	293
	307
	333
	309
	345

	结构	实测值M+H (ES)	结构	实测值M+H (ES)
[1517]		279		323
		291		323
		319		337
		293		

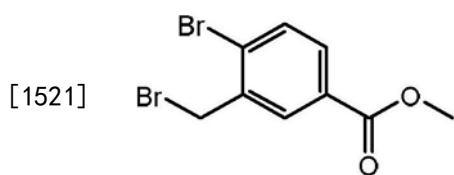
[1518] 实施例64-制备2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂^草-7-羧酸甲酯



[1519]



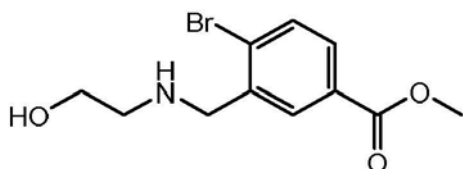
[1520] 步骤-1:4-溴-3-(溴甲基)苯甲酸甲酯



[1522] 在250mL 3-颈圆底烧瓶中添加4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯(11.4g, 0.05mol)至四氯化碳(80mL)。向所得溶液连续并分单批添加N-溴代丁二酰亚胺(9.3g,0.053mol)和二苯甲酰基过氧化物(0.6g,5 mol%)。然后加热所得混悬液至回流4h。在冷却至环境温度后,过滤反应混合物并将滤饼用几批四氯化碳洗涤。然后将滤液减压取出并将所得半固体在EtOAc与¹/₂饱和碳酸钠水溶液之间分配。将有机层用水和盐水洗涤,然后经硫酸镁干燥。将溶液过滤并减压去除溶剂,得到15.5g灰白色固体,将其通过硅胶色谱(0%至6%EtOAc/己烷)纯化以得到标题化合物(9.5g,61%产率)。

[1523] 步骤-2:4-溴-3-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯

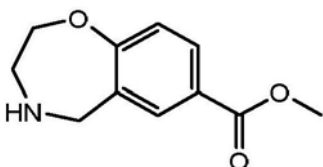
[1524]



[1525] 在500mL 3-颈圆底烧瓶中添加乙醇胺(7.7mL, 0.125mol)至乙腈(80mL)。向所得澄清溶液分批添加粉末化的碳酸钾(3.5g, 0.025 mol), 用更多的乙腈(10mL)洗涤。将所得混悬液在冰丙酮浴中冷却。在超声浴的辅助下, 将4-溴-3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(7.7g, 0.025mol) 溶解于乙腈(100mL)中并转移至另外的漏斗。经1h添加该溶液至搅拌的混悬液, 温度始终保持低于0℃。在添加完成后, 将反应混合物在冰温度下搅拌3h, 之后使其升温至10℃。将整个反应混合物蒸发并将所得残余物在EtOAc与水之间分配。将有机层用水洗涤三次, 然后用盐水洗涤一次。在经硫酸镁干燥并过滤之后, 减压去除溶剂以获得澄清油状物, 其在静置后固化。将其高压放置以获得标题化合物(5.8g, 80%产率), 其不经进一步纯化就使用。

[1526] 步骤-3: 2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-7-甲酸甲酯

[1527]



[1528] 将4-溴-3-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(1.0g, 0.0035 mol)、碳酸钾(1.0g, 0.007mol)和碘化亚铜(I)(0.13g, 20mol%)连同磁力搅拌棒放置在80mL微波管中。添加之前脱气的2-丙醇(25mL), 并将所得混悬液在125℃下加热2.5h。将该过程再重复两次。将三次反应物合并, 将混悬液过滤并将滤饼用更多的2-丙醇洗涤。将滤液直接预吸收至硅胶上, 并通过硅胶色谱(0%至10%EtOH+5% NH₄OH/CH₂Cl₂)纯化以得到绿色油状物(1.4g)。将该材料通过硅胶色谱(60%至100%EtOAc+5%Et₃N/己烷)进一步纯化以得到呈琥珀色油状物的标题化合物(1.0g, 46%产率)。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.81-7.87(m, 2H), 7.00-7.06(m, 1H), 4.05-4.11(m, 2H), 3.99(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.20-3.26(m, 2H)。MS: (APCI, m/z): 208 [M+H]⁺。

[1529] 实施例65-体外组蛋白脱乙酰酶分析

[1530] 使用电泳迁移率变动分析进行酶促HDAC6测定。将全长人重组 HDAC6蛋白质在杆状病毒系统中表达并通过亲和色谱纯化。将酶促反应物以25μL的总体积组装在384孔板中包含以下的反应缓冲液中: 100mM HEPES, pH7.5、25mM KCl、0.1%牛血清白蛋白、0.01% Triton X-100、1%DMSO(来自化合物) 2μM的荧光标记的肽底物和酶。以1nM的最终浓度添加酶。使用肽底物RHKK(Ac)-NH₂。在由 3x的稀释间隔隔开的12个浓度下测试化合物。将阴性对照样品(在不存在抑制剂下0%-抑制)和阳性对照样品(100%-抑制)一式四份地组装在每个分析板中。将反应物在25℃下孵育并通过添加45μL终止缓冲液(100mM HEPES, pH 7.5, 0.01% Triton X-100, 0.05% SDS)猝灭。

[1531] 将在LabChip®3000微流体电泳仪器(Perkin Elmer/Caliper Life Sciences)上分析终止的分析板。测量电泳分离的脱乙酰化产物和底物肽的荧光强度。将每个样品中的活性测定为产物总和比率(PSR): P/(S+P), 其中P是产物肽的峰值高度且S是底物肽的峰

值高度。使用以下等式测定抑制% (P_{inh}) :

[1532] $P_{inh} = (PSR_{0\%} - PSR_{inh}) / (PSR_{0\%} - PSR_{100\%}) * 100$, 其中 PSR_{inh} 是在存在抑制剂下产物总和比率, $PSR_{0\%}$ 是在不存在抑制剂下平均产物总和比率且 $PSR_{100\%}$ 是在 100% - 抑制对照样品中的平均产物总和比率。通过使用 Xlfit 4 软件用 4 参数剂量-响应模型拟合抑制% 曲线来测定抑制剂的 IC_{50} 值。

[1533] 如下表 36 中所示, IC_{50} 值如下定义: $IC_{50} \leq 0.1 \mu M$ (+++); $IC_{50} > 0.1 \mu M$ 且 $\leq 0.5 \mu M$ (+); $IC_{50} > 0.5 \mu M$ (+)。

[1534] 表-36: 代表性化合物针对 HDAC6 的抑制浓度 (IC_{50}) 值。

ChemDraw IUPAC 名称	活性范围
4-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(2-甲基-2-(吡啶-2-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(2,6-二甲基苯甲酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
4-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(3-(丙基氨基)苯并[b]噻吩-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
4-(3-(二甲基氨基)苯并[b]噻吩-2-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
7-(8-(羟基氨基甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-4-羰基)-5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸叔丁酯	++
7-(8-(羟基氨基甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-4-羰基)-5-硫杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸叔丁酯 5,5-二氧化物	++
(S)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(R)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(R)-N-羟基-4-(四氢咪喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-(四氢咪喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++

[1535]

[1536]

ChemDraw IUPAC 名称	活性范围
4-苯甲酰基-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-新戊酰-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
4-乙酰基-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
4-甲酰基-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
3-(8-(羟基氨基甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-4-羰基)-3H-螺[异苯并咪唑-1,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯	++
N-羟基-4-(8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
8-(8-(羟基氨基甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-4-羰基)-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯	+++
N-羟基-4-(2-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
6-(8-(羟基氨基甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-4-羰基)-2-氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸叔丁酯	++
N-羟基-4-(2-氮杂螺[4.4]壬烷-6-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(3H-螺[异苯并咪唑-1,4'-吡啶]-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
2-(8-(羟基氨基甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-4-羰基)-2H-螺[苯并咪唑-3,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯	++
N-羟基-4-(2H-螺[苯并咪唑-3,4'-吡啶]-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
3-(8-(羟基氨基甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-4-羰基)-2,3-二氢螺[茛-1,4'-吡啶]-1'-羧酸叔丁酯	++
4-(2,3-二氢螺[茛-1,4'-吡啶]-3-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
9-(8-(羟基氨基甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-4-羰基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯	++
2-(8-(羟基氨基甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-4-羰基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯	++
N-羟基-4-(3-氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++

[1537]

ChemDraw IUPAC 名称	活性范围
N-羟基-4-(5-氮杂螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
N-羟基-4-(5-氮杂螺[2.4]庚烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
N-羟基-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
1-(8-(羟基氨基甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-4-羰基)-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸叔丁酯	++
(R)-N-羟基-2-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(R)-4-乙酰基-N-羟基-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(R)-4-乙酰基-N-羟基-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
(S)-4-乙酰基-N-羟基-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
(S)-N-羟基-2-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
(S)-4-乙酰基-N-羟基-2-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-3,3-二甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
4-乙酰基-N-羟基-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
(R)-4-乙酰基-N-羟基-3-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
(R)-N-羟基-3-异丙基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
(S)-4-乙酰基-N-羟基-3-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
(S)-N-羟基-3-异丙基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(R)-4-乙酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(R)-N-羟基-3-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++

[1538]

ChemDraw IUPAC 名称	活性范围
(R)-4-乙酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
(S)-N-羟基-3-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-4-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-(1-甲氧基环戊烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(3S)-4-(1,1-二氧化四氢噻吩-3-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-(1-甲氧基环丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-4-(1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-(2-甲氧基-2-甲基丙酰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-(1-甲氧基环己烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(3S)-4-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(3S)-4-(2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-4-乙酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++

[1539]

ChemDraw IUPAC 名称	活性范围
(S)-4-乙酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
(S)-4-(1-乙酰基哌啶-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(3S)-4-(1-乙酰基吡咯烷-3-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(R)-N-羟基-5-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-7-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-5-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-7-甲酰胺	++
(R)-N-羟基-5-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-7-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-5-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-7-甲酰胺	+
4-(环己烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢吡啶并[2,3-f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(环己烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(2-(4-甲氧基苯基)乙酰基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-7-甲酰胺	+
N-羟基-4-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-7-甲酰胺	+
4-(环己烷羰基)-N-羟基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-7-甲酰胺	+
4-(环己烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(4-甲氧基苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(4-甲氧基苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-7-甲酰胺	+
N-羟基-4-(2-(4-甲氧基苯基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
N-羟基-4-(2-(4-甲氧基苯基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-7-甲酰胺	+
N-羟基-4-(4-(三氟甲基)苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++

[1540]

ChemDraw IUPAC 名称	活性范围
4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1H-吡啶-5-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1-苯基环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(2-(4-甲氧基苯氧基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(3-甲氧基苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(4-(二氟甲氧基)苯甲酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(4-苯氧基苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
4-(2,3-二氢苯并呋喃-5-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(2,4-二甲氧基苯甲酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
4-(苯并呋喃-5-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(4-吗啉代苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(环丙烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(环丁烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1-甲基环己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(2-苯基丁酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(2-环己基-2-苯基乙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+

[1541]

ChemDraw IUPAC 名称	活性范围
4-(双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-7-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-(2-苯基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
(R)-N-羟基-4-(2-苯基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
N-羟基-4-(3-苯基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
4-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
N-羟基-4-(2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
N-羟基-4-(2-(2-苯氧基苯基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
4-(2-(3-氯苯氧基)乙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(4,4,4-三氟丁酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(环戊烷羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-异丁酰基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
N-羟基-4-(2-(2-甲基噻唑-4-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)乙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
N-羟基-4-(2-吗啉代乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
N-羟基-4-(2-甲氧基-2-苯基乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++

[1542]

ChemDraw IUPAC 名称	活性范围
4-(2-(4-氟苯基)丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(2,3-二氢-1H-茛-2-羧基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(3-苯基丁酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(2-苯氧基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(1-乙酰基哌啶-3-羧基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(2-苯氧基丁酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(2-苯基环丙烷-1-羧基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(2-(2-氧代-3-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(2-异丁氧基乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
4-(4,4-二氟环己烷-1-羧基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(N-甲基-N-(甲基磺酰基)甘氨酸)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
(S)-4-(2,2-二甲基环丙烷-1-羧基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(3,3-二氟环丁烷-1-羧基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(2-环丙基乙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(3-羟基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
N-羟基-4-(1-羟基环丙烷-1-羧基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
N-羟基-4-(2-羟基-2-甲基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(2-环戊基-2-羟基-2-苯基乙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+

[1543]

ChemDraw IUPAC 名称	活性范围
N-羟基-4-(2-(3-甲氧基苯基)-2-甲基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(2-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
4-(2-环己基-2-甲基丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(2-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-甲基丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(2-甲基-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(2-甲基-2-(萘-2-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(2-(2-甲氧基苯基)-2-甲基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
N-羟基-4-(2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(2-(4-氟苯基)-2-甲基丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)-2-甲基丙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(2-甲基-2-(噻吩-2-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(3-(4-甲氧基苯基)-2-苯基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)-2-苯基乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(2-苯基-2-(1H-四唑-1-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(2-苯基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
N-羟基-4-(2-羟基-3-甲基-2-苯基丁酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
N-羟基-4-(2-(4-羟基哌啶-1-基)-2-苯基乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++

ChemDraw IUPAC 名称	活性范围
N-羟基-4-(2-苯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(2-(叔丁氧基)-2-苯基乙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(2-苯基-2-(1H-吡唑-1-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(2-甲氧基-2-苯基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(2-苯氧基-2-苯基乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(2-(2-氧代哌啶-1-基)-2-苯基乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(2-甲基-2-苯基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(2-(4-异丁氧基苯基)-2-甲基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(4-甲氧基环己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1-(吡啶-2-基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(4-苯基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(2-(吡啶-3-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(4-甲氧基-2-(吡啶-2-基)丁酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(3,3-二氟环戊烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1-(甲氧基甲基)环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
4-(1-((1H-咪唑-1-基)甲基)环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++

[1544]

[1545]

ChemDraw IUPAC 名称	活性范围
N-羟基-4-(1-(甲氧基甲基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(2-甲基-3-苯基丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
4-(1-乙酰基吡咯烷-3-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
N-羟基-4-(1-甲基环戊烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1-(2-(三氟甲基)苯基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1-苯基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
4-(1-苄基环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1-甲氧基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1-(苯基磺酰基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
4-(1-(4-氟苯基)环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
4-(1-(4-氯苯基)环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1-(4-甲氧基苯基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
4-(1-(3-氯苯基)环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
4-(1-(2-氯苯基)环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1-(3-甲氧基苯基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++

ChemDraw IUPAC 名称	活性范围
N-羟基-4-(1-(吡啶-4-基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1-(吡嗪-2-基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1-苯氧基环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(1-((1H-吡唑-1-基)甲基)环丙烷-1-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1-(噻吩-2-基)环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-8-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-6,7,8,9-四氢吡嗪并[2,3-f][1,4]氧氮杂草-3-甲酰胺	++
8-(环己烷羰基)-N-羟基-6,7,8,9-四氢吡嗪并[2,3-f][1,4]氧氮杂草-3-甲酰胺	+++
(R)-N-羟基-2-异丙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
(R)-N-羟基-2-异丙基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
(R)-4-甲酰基-N-羟基-2-异丙基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
(R)-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
(R)-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
(R)-4-甲酰基-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
(S)-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-4-甲酰基-N-羟基-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++

[1546]

[1547]

ChemDraw IUPAC 名称	活性范围
(R)-N-羟基-2-苯基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
(R)-N-羟基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
(R)-4-甲酰基-N-羟基-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-2-苯基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-4-甲酰基-N-羟基-2-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(R)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(R)-N-羟基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-3-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-4,5-二氢-2H-螺[苯并[f][1,4]氧氮杂草-3,1'-环丙烷]-8-甲酰胺	+++
(S)-3-乙基-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-异丙基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
(S)-N-羟基-3-异丙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-((1s,4R)-4-甲氧基环己烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-((1r,4S)-4-甲氧基环己烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-4-(1-甲酰基哌啶-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-(3-(甲氧基甲基)氧杂环丁烷-3-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-((R)-四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-((S)-四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++

[1548]

ChemDraw IUPAC 名称	活性范围
(S)-N-羟基-3-甲基-4-((R)-四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-((S)-四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
(S)-N-羟基-4-(4-(甲氧基甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-4-(3-乙基氧杂环丁烷-3-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-4-(3-(4-氟苯氧基)丙酰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-((1s,4R)-4-(三氟甲氧基)环己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-((1r,4S)-4-(三氟甲氧基)环己烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-((1s,3R)-3-甲氧基环丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-((1r,3S)-3-甲氧基环丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-4-(3-(苜基氧基)环丁烷-1-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(3S)-N-羟基-3-甲基-4-(2-(四氢呋喃-2-基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-4-(环己烷羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-(3-甲氧基丙酰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-4-(4-氟苯甲酰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-丙酰基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-4-(环丙烷羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-4-(环丁烷羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++

[1549]

ChemDraw IUPAC 名称	活性范围
(S)-4-(环戊烷羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-异丁酰基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-(3-羟基-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-(3-羟基-2,2-二甲基丙酰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-(3-甲氧基-3-甲基丁酰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-4-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(3S)-N-羟基-3-甲基-4-(氧杂环庚烷-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-((S)-2-甲基四氢-2H-吡喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-((R)-2-甲基四氢-2H-吡喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
(3S)-N-羟基-4-(2-异丙基四氢咪喃-3-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(3S)-4-(5,5-二甲基四氢咪喃-2-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(3S)-N-羟基-3-甲基-4-(2-甲基四氢咪喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(3S)-4-((2R)-7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(3S)-4-((2S)-7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-(1-(甲氧基甲基)环丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-(3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
(S)-N-羟基-4-(1-(甲氧基甲基)环丙烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-((1r,3S)-3-苯氧基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++

[1550]

ChemDraw IUPAC 名称	活性范围
(S)-N-羟基-3-甲基-4-((1s,3R)-3-苯氧基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-((2R,3S)-2-甲基四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-((2S,4S)-2-异丙基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-4-苯甲酰基-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-4-(2-(4-氟苯基)-2-甲基丙酰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-4-(3-(4-氟苯基)-2,2-二甲基丙酰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-4-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-4-((R)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(R)-N-羟基-3-(甲氧基甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
(S)-N-羟基-3-(甲氧基甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
4-(3-乙基氧杂环丁烷-3-羰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1-甲基-1H-吡咯-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
4-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
4-(3,5-双(三氟甲基)苯甲酰基)-N-羟基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++

[1551]

ChemDraw IUPAC 名称	活性范围
N-羟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(2-苯乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺	+++
N8-羟基-N2,N2-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-2,8-二甲酰胺	++
(R)-N-羟基-5-异丙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺	+
(R)-N-羟基-5-异丙基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺	+
(S)-N-羟基-5-异丙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺	+
(S)-N-羟基-5-异丙基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺	+
(R)-N-羟基-5-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺	+
(R)-N-羟基-5-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺	+
(S)-N-羟基-5-甲基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-5-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-5-甲基-4-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-5-甲基-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-5-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-(3-(甲氧基甲基)氧杂环丁烷-3-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-5-甲基-4-((S)-四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-5-甲基-4-((R)-四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-5-甲基-4-((S)-四氢吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-8-甲酰胺	+++

[1552]

ChemDraw IUPAC 名称	活性范围
(S)-N-羟基-5-甲基-4-((R)-四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-((1s,4R)-4-甲氧基环己烷-1-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-((1r,4S)-4-甲氧基环己烷-1-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-5-甲基-4-((R)-3-甲基四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-5-甲基-4-((S)-3-甲基四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-5-甲基-4-((R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-5-甲基-4-((S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-4-(4-(甲氧基甲基)四氢-2H-吡喃-4-羰基)-5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(2R,5R)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢-2,5-亚甲基苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	++
(2S,5S)-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢-2,5-亚甲基苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+
(S)-N-羟基-3-甲基-4-(2-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-(2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-4-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)-N-羟基-3-甲基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-((S)-四氢-2H-吡喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-((R)-四氢-2H-吡喃-2-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-((R)-32-甲基四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
(S)-N-羟基-3-甲基-4-((S)-32-甲基四氢呋喃-3-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
N-羟基-4-(1-甲基环丁烷-1-羰基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-7-甲酰胺	++

	ChemDraw IUPAC 名称	活性范围
[1553]	(S)-3-苄基-N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+++
	N-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-8-甲酰胺	+

[1554] 等效方案

[1555] 尽管结合以上示出的特定实施方案描述了本公开,本领域的普通技术人员将显而易见许多替代方案、修改及其其它变型。所有此类替代方案、修改及其其它变型意在落入本公开的精神和范围内。