

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



## (12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 104529883 A

(43) 申请公布日 2015.04.22

---

|               |                                                        |                       |
|---------------|--------------------------------------------------------|-----------------------|
| (21) 申请号      | 201410611970.5                                         | A61K 31/4412(2006.01) |
| (22) 申请日      | 2012.02.22                                             | A61K 31/4427(2006.01) |
| (30) 优先权数据    |                                                        | A61K 31/4418(2006.01) |
|               | 61/449,825 2011.03.07 US                               | A61K 31/443(2006.01)  |
|               |                                                        | A61K 31/4439(2006.01) |
| (62) 分案原申请数据  |                                                        | A61K 31/4433(2006.01) |
|               | 201280012230.9 2012.02.22                              | A61K 31/506(2006.01)  |
| (71) 申请人      | 辉瑞大药厂                                                  | A61K 31/498(2006.01)  |
| 地址            | 美国纽约州                                                  | A61P 31/04(2006.01)   |
| (72) 发明人      | M·F·布朗 车晔 M·J·梅尔尼克<br>J·I·蒙哥马利 M·S·普卢默<br>L·M·普赖斯 U·赖利 |                       |
| (74) 专利代理机构   | 中国国际贸易促进委员会专<br>利商标事务所 11038                           |                       |
| 代理人           | 于巧玲                                                    |                       |
| (51) Int. Cl. |                                                        |                       |
|               | C07D 213/64(2006.01)                                   |                       |
|               | C07D 401/04(2006.01)                                   |                       |
|               | C07D 401/10(2006.01)                                   |                       |
|               | C07D 405/04(2006.01)                                   |                       |
|               | C07D 405/12(2006.01)                                   |                       |
|               | C07D 413/10(2006.01)                                   |                       |
|               | C07D 417/12(2006.01)                                   |                       |

权利要求书1页 说明书89页

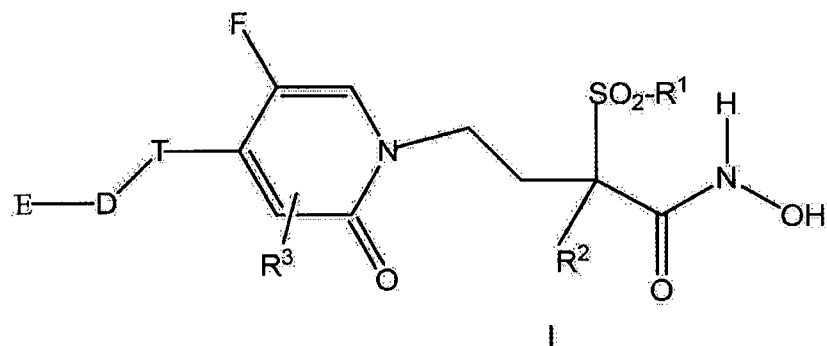
## (54) 发明名称

可用作抗菌剂的氟吡啶酮衍生物

## (57) 摘要

本发明涉及新颖的异羟肟酸衍生物,其作为  
LpxC 抑制剂的用途,更具体地说,其治疗细菌感  
染的用途。

1. 下式的化合物：



或其药学上可接受的盐，

其中：

$R^1$ 表示  $C_1$ - $C_3$ 烷基；

$R^2$ 表示氢或  $C_1$ - $C_3$ 烷基；

$R^3$ 表示氢、卤素、羟基、氰基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；

T 表示乙炔基、任选被取代的 ( $C_6$ - $C_{10}$ ) 芳基或任选被取代的杂芳基；

D 不存在或表示  $-(CH_2)_r-$ 、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$  或键；

r 表示整数 1、2 或 3；

n 及 p 各独立地表示整数 0、1 或 2；

E 是不存在或表示选自以下组成的组的取代基：

i) 任选被取代的 ( $C_3$ - $C_{10}$ ) 环烷基；

ii) 任选被取代的 ( $C_6$ - $C_{10}$ ) 芳基；

iii) 任选被取代的杂芳基；及

iv) 任选被取代的杂环；

其先决条件为

1) 若 E 不存在，则 D 亦不存在；

2) 当 E 及 D 两者皆不存在， $R^3$ 是氢且  $R^1$ 及  $R^2$ 各为甲基时，T 不表示未被取代的苯基。

2. 如权利要求 1 的化合物，其中  $R^1$ 及  $R^2$ 各为甲基。

3. 如权利要求 1 或 2 的化合物，其中  $R^3$ 是氢。

4. 如权利要求 2 或 3 的化合物，其中该化合物为实质上纯的 R- 对映异构体。

5. 如权利要求 1、2、3 或 4 的化合物，其中 T 表示可任选被取代的苯基。

6. 如权利要求 1、2、3 或 4 的化合物，其中 D 及 E 两者皆不存在。

7. 如权利要求 1-5 的任一项的化合物，其中 D 为键。

8. 如权利要求 7 的化合物，其中 E 表示环己基、嘧啶基、三唑基、吡啶基、异噁唑基或环丙基，其中任一者可任选被取代。

9. 药物组合物，其包含如权利要求 1 至 8 项中任一项的化合物，与至少一种药学上可接受的赋形剂混和。

10. 如权利要求 1 至 8 项中任一项的化合物在制备用于细菌感染的药物的用途。

## 可用作抗菌剂的氟吡啶酮衍生物

[0001] 本申请是中国专利申请号 201280012230.9, 申请日 2012 年 2 月 22 日, 发明名称为“可用作抗菌剂的氟吡啶酮衍生物”的分案申请。

### 【技术领域】

[0002] 本发明涉及新颖的异羟肟酸衍生物。本发明还有关使用这样的化合物治疗细菌感染（尤其是革兰氏阴性感染）的方法且有关含有这样的化合物的药学组合物。

### 【背景技术】

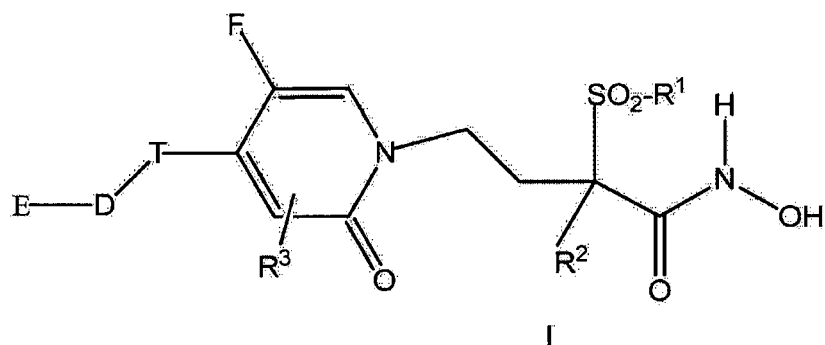
[0003] 革兰氏阴性细菌诸如铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*), 广泛性  $\beta$ -乙内酰胺酶产生性 (ESBL) 肠杆菌 (*Enterobacteriaceae*) 及鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) 感染是严重的健康问题, 尤其是医院获得性感染。此外, 对于现存抗生素疗法的抗药性程度高, 严重限制治疗的选择。例如, 在 2002 年, 来自重症监护病房的铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 感染有 33% 对氟喹诺酮具抗药性, 而对亚胺培南 (imipenem) 具抗药性的有 22% (CID 42:657-68, 2006)。此外, 多重抗药性 (MDR) 感染也增加, 在铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 情况下, MDR 自 1992 年的 4% 增至 2002 年的 14% (Biochem Pharm 71:991, 2006)。

[0004] 革兰氏阴性细菌独特之处在于其外膜含有脂多糖 (LPS), 其对于保持细胞膜完整性极为关键, 且对于细菌生存能力为必要条件 (Ann. Rev. Biochem 76:295-329, 2007 中有审阅)。LPS 的主要脂质组分为脂质 A, 抑制脂质 A 生物合成对细菌具致死性。脂质 A 为在细菌内膜的细胞质表面上经过由九种不同酶所组成的路径合成。这些酶在大部分革兰氏阴性细菌中高度保守性。LpxC[UDP-3-O-(R-3-羟基肉豆蔻酰基)-N-乙酰基葡萄糖胺脱乙酰基酶] 为在脂质 A 生物合成路径中催化第一个关键步骤的酶, 移除 UDP-3-O-(R-3-羟基肉豆蔻酰基)-N-乙酰基葡萄糖胺的 N-乙酰基。LpxC 是一种  $Zn^{2+}$ -依赖型酶, 不具有哺乳动物同源性, 使其对于发展新抗生素而言是一种好的靶标。已有报导指出数种具有低 nM 亲和性的 LpxC 抑制剂 (Biochemistry 45:7940-48, 2006)。

### 【发明内容】

[0005] 本发明公开了新颖种类的 LpxC 抑制剂。这些化合物或其药学上可接受的盐可以下式 I 表示:

[0006]



[0007] 其中：

[0008]  $R^1$ 表示  $C_1$ - $C_3$ 烷基；

[0009]  $R^2$ 表示氢或  $C_1$ - $C_3$ 烷基；

[0010]  $R^3$ 表示氢、卤素、羟基、氰基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基、三氟甲基或三氟甲氧基；

[0011] T表示乙炔基、任选被取代的( $C_6$ - $C_{10}$ )芳基或任选被取代的杂芳基；

[0012] D不存在或表示  $-(CH_2)_r-$ 、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$  或键；

[0013] r表示整数1、2或3；

[0014] n及p各独立地表示整数0、1或2；

[0015] E不存在或表示选自以下组成的组的取代基：

[0016] i) 任选被取代的( $C_3$ - $C_{10}$ )环烷基；

[0017] ii) 任选被取代的( $C_6$ - $C_{10}$ )芳基；

[0018] iii) 任选被取代的杂芳基；及

[0019] iv) 任选被取代的杂环；

[0020] 其先决条件为

[0021] 1) 若E不存在，则D也不存在；

[0022] 2) 当E及D两者皆不存在， $R^3$ 是氢且 $R^1$ 及 $R^2$ 各为甲基时，T不表示未被取代的苯基。

[0023] 式I化合物展现抗细菌活性，尤其是对抗革兰氏阴性有机体。它们可用于治疗哺乳类尤其是人类的细菌感染。这样的化合物也可用于兽医业应用，诸如治疗家畜及陪伴动物的感染。

[0024] 式I化合物可用于治疗各种感染；尤其是革兰氏阴性感染，包括院内感染肺炎、尿道感染、全身性感染（菌血症及败血症）、皮肤及软组织感染、外科感染、腹腔内感染、肺部感染（包括患有囊性纤维变性的患者）、幽门杆菌（幽门螺旋杆菌（*Helicobacter pylori*））（及舒缓相关的胃部并发症，诸如胃溃疡疾病、胃部致癌作用等）、心内膜炎、糖尿病性脚部感染、骨髓炎及中枢神经系统感染。

[0025] 为了简化投药，这样的化合物一般与至少一种赋形剂混合且调配成药学剂型。这样的剂型的实例包括片剂、胶囊、注射用溶液/悬浮液、吸入用气溶胶、局部、耳用或眼用霜剂/软膏及经口摄入的溶液/悬浮液。

[0026] 发明的详细说明

[0027] 此文件内的标题仅用以帮助读者查阅。不管是哪一方面皆不应视为限制本发明或权利要求。

[0028] 定义及例证

[0029] 使用于本申请中时,包括权利要求,以下术语具有下文所定义的意义,除非另有明确指明。复数及单数应视为可交换,除非指出数字:

[0030] a. “C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基”意指含有1至3个碳原子的支链或直链烷基,诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基等。

[0031] b. “C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基”意指含有1至3个碳原子的直链或分支链烷氧基,诸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基等。

[0032] c. “卤素”意指氟、氯、溴或碘原子。

[0033] d. “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”意指含有1至6个碳原子的支链或直链烷基,诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、戊基等。

[0034] e. “任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”表示含1至6个碳原子的支链或直链烷基,诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、戊基等。该烷基可任选被取代,其中最多达3个氢原子置换成选自以下的取代基:卤素、氰基、磺酰氨基、亚氨基、-OR<sup>4</sup>、-SR<sup>4</sup>及-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,其中R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>各独立的表示氢或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

[0035] f. “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基”意指含有1至6个碳原子的直链或分支链烷氧基,诸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、戊氧基等。

[0036] g. “任选被取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基”表示含1至6个碳原子的直链或分支链烷氧基,诸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、戊氧基等,该种烷氧基可任选被取代,其中最多达3个氢原子置换成选自以下的取代基:卤素、氰基、磺酰氨基、亚氨基、-OR<sup>4</sup>、-SR<sup>4</sup>及-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,其中R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>各独立的表示氢或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

[0037] h. “(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基”意指含6至10个碳原子的环状、芳族烃。这样的芳基的实例包括苯基、萘基等。

[0038] i. “任选被取代的(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基”意指如前文定义的环状芳族烃。这样的芳基部分可任选被最多4个非氢取代基所取代,每一取代基各独立的选自:卤素、氰基、硝基、羟基、任选被取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、任选被取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、磷酸酯基、-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>5</sup>-C(O)-R<sup>4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-N-R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-C(O)-R<sup>4</sup>、-C(O)-O-R<sup>4</sup>、-SR<sup>4</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>及-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,其中m、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>如前文定义且每一M各独立的表示0至4的整数。这些取代基可相同或相异且可位于该环于化学上容许的任何位置。“任选被取代的苯基”表示如前述那样取代的苯环。

[0039] j. “杂芳基”表示具有一或多个选自氧、氮及硫的杂原子的芳族环。更具体地说,其表示含有1、2、3或4个氮原子、1个氧原子、1个硫原子、1个氮及1个硫原子、1个氮及1个氧原子、2个氮原子及1个氧原子或2个氮原子及1个硫原子的5-或6-员环。5员环具有2个双键,且6员环具有3个双键(以下为“5员至6员杂芳基”)。术语“杂芳基”也包括双环基团,其中杂芳基环稠合于苯环、杂环基环、环烷基环或另一杂芳基环。这样的杂芳基环系统的实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、嘌呤基、喹啉基、苯并呋喃、四唑、异喹啉基、噁二唑基、噻二唑基、异噻唑基、异噁唑基、三唑基、苯并[b]噻吩基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噁唑基、7-苯并咪唑基或苯并噻唑基。

[0040] k. “任选被取代的杂芳基”表示如前文所刚刚定义的杂芳基部分,其中该杂芳基

部分的最多达 4 个碳原子可被取代基所取代,每一取代基各独立的选自:卤素、氰基、硝基、羟基、任选被取代的  $(C_1-C_6)$  烷基、任选被取代的  $(C_1-C_6)$  烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、磷酸酯基、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_m-N-C(O)-R^4$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-N-R^4R^5$ 、 $-C(O)-R^4$ 、 $-C(O)-O-R^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-SO_2R^4$  及  $-NR^4R^5$ ,其中  $m$ 、 $R^4$  及  $R^5$  如前文定义。这些取代基可相同或相异且可位于该环化学上容许的任何位置。

[0041] 任何引用“任选被取代 5- 至 6- 员杂芳基”皆各表示具有前文刚刚描述的取代模式的如定义 j 所述的 5- 至 6- 员杂芳基环。

[0042] 1. “ $(C_3-C_{10})$  环烷基”表示其中各环状部分具有 3 至 10 个碳原子的饱和或部分饱和单环、双环、桥连双环或三环烷基。这样的环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环辛基等等。

[0043] m. 任选被取代的“ $(C_3-C_{10})$  环烷基”表示如前文所述的  $(C_3-C_{10})$  环烷基部分。该环烷基可任选被取代,其中最多达 4 个氢原子置换成选自以下的取代基:卤素、氰基、硝基、羟基、任选被取代的  $(C_1-C_6)$  烷基、任选被取代的  $(C_1-C_6)$  烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、磷酸酯基、氧代、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_m-NR^5-C(O)-R^4$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-N-R^4R^5$ 、 $-C(O)-R^4$ 、 $-C(O)-O-R^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-SO_2R^4$  及  $-NR^4R^5$ ,其中  $m$ 、 $R^4$  及  $R^5$  如前文定义。这些取代基可相同或相异且可位于该环在化学上容许的任何位置。

[0044] n. “ $(C_3-C_6)$  环烷基”表示环丙基、环丁基、环戊基或环己基部分,其中任一者皆可在化学上容许的情况下如前述般地任选被取代。

[0045] o. “杂环”或“杂环性环”表示含有选自氧、氮及硫的杂原子的任一 3 员或 4 员环;或含有 1、2 或 3 个氮原子、1 个氧原子、1 个硫原子、1 个氮与 1 个硫原子、1 个氮与 1 个氧原子、在不相邻位置的 2 个氧原子、在不相邻位置的 1 个氧及 1 个硫原子或在不相邻位置的 2 个硫原子的 5-、6-、7-、8-、9- 或 10- 员环。5 员环具有 0 至 1 个双键,6 员及 7 员环具有 0 至 2 个双键,且 8 员、9 员或 10 员环可具有 0、1、2 或 3 个双键。术语“杂环性”也包括双环基团,其中任一前述杂环性环稠合于苯环、环己烷或环戊烷环或另一杂环性环(例如,吡啶基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基或苯并噻吩基等等)。杂环性基团包括:吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、六氢吡啶基、六氢吡嗪基、氮杂庚环、七甲亚胺(azocane)、吗啉基、异克米基(isochromyl)、喹啉基、四氢三嗪、四氢吡唑、二氢-氧硫杂环戊吡咯-4-基、二氢-1H-异吡啶、四氢-噁唑基、四氢-噁嗪基、硫代吗啉基、四氢嘧啶基、二氧戊环基(dioxoliny1)、八氢苯并呋喃基、八氢苯并咪唑基及八氢苯并噻唑基。

[0046] p. “任选被取代的杂环性”表示如前文刚定义的杂环性部分,其中该杂环部分的最多达 4 个碳原子可被取代基所取代,每一取代基各独立的选自:卤素、氰基、硝基、羟基、任选被取代的  $(C_1-C_6)$  烷基、任选被取代的  $(C_1-C_6)$  烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、五氟磺酰基、磷酸酯基、氧代、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_m-N-C(O)-R^4$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-N-R^4R^5$ 、 $-C(O)-R^4$ 、 $-C(O)-O-R^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-SO_2R^4$  及  $-NR^4R^5$ ,其中  $m$ 、 $R^4$  及  $R^5$  如前文定义。这些取代基可相同或相异且可位于该环于化学上容许的任何位置。该杂环性环内的任一氮原子各可任选被  $(C_1-C_6)$  烷基或前文列出的任何其他取代基所取代,只要该取代是化学上容许的取代。环中的任一硫原子各可进一步经 1 或 2 个氧原子所取代(只要该取代是化学上容许的取代)。

[0047] q. “治疗有效量”表示式 I 化合物在投药于患者时提供所需效果的量;即,减轻与细菌感染有关的适应症的严重性、减少侵染组织中的细菌数且/或防止侵染组织中细菌的

数目增加（局部或全身）。

[0048] r. “患者”意指温血动物，诸如例如家畜、豚鼠、小鼠、大鼠、沙鼠、猫、兔、犬、猴、黑猩猩及人类。

[0049] s. “治疗”表示化合物减轻、舒缓或减缓患者细菌感染（或病况）的进行或任何与疾病有关的组织损坏的能力。

[0050] t. “药学上可接受”指示该物质或组合物必需与其他成分（包含调配物）及 / 或其所治疗的哺乳类于化学上且 / 或毒物上可相容。

[0051] u. “异构物”表示下文所定义的“立体异构物”及“几何异构物”。

[0052] v. “立体异构物”意指具有一或多个手性中心且每一中心各可以 R 或 S 构型存在的化合物。立体异构物包括所有非对映异构体、对映异构体及差向异构形式连同其消旋物及混合物。

[0053] w. “几何异构物”意指可存在为顺式、反式、对边 (anti)、同侧 (entgegen) (E) 及异侧 (zusammen) (Z) 形式以及其混合物的化合物。

[0054] x. “式 I”、“式 I'”、“式 (I)”化合物及“本发明化合物”在整份申请中可交换使用，且应视为同义辞。

[0055] y. 术语“吡啶酮 (pyridone)”及“吡啶酮 (pyridinone)”在本申请中可交换使用。除非另有批注，否则不表示任何差异或差别。本领域技术人员会轻易了解此点。

[0056] 除非另有说明，否则本发明所使用的短语“药学上可接受的盐”包括可存在于本发明化合物中的酸性或碱性基团的盐类。碱性的本发明化合物可与各种无机及有机酸形成各式各样的盐类。可用以制备这样的碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸类是那些形成无毒酸加成盐的酸类，所述无毒酸加成盐为含有药学上可接受的阴离子的盐类，诸如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟碱酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、顺丁烯二酸盐、龙胆酸盐、反丁烯二酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖二酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对 - 甲苯磺酸盐及帕莫酸盐 [ 即，1, 1'- 亚甲基 - 双 - (2- 羟基 - 3- 萘甲酸) ] 盐。除了前述酸类的外，包括碱性部分诸如氨基的本发明化合物也可与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。

[0057] 本发明还有关本发明化合物的碱加成盐。可用为制备药学上可接受的碱盐的试剂的化学碱是与这样的化合物形成无毒碱盐的那些。这样的无毒碱盐包括但不限于衍生于这样的药学上可接受的阳离子诸如碱金属阳离子（例如钾及钠）及碱土金属阳离子（例如钙及镁）、铵的盐，或水溶性胺加成盐诸如 N- 甲基还原葡萄糖胺 - ( 甲葡胺 (me glumine) ) 及低碳数烷醇胺及其他药学上可接受有机胺碱盐。

[0058] 适当的碱盐是自形成无毒盐的碱形成。适当的碱盐的非限制实例包括铝、精氨酸、二苄基乙二胺、钙、胆碱、二乙胺、二醇胺、甘氨酸、赖氨酸、镁、甲葡胺 (me glumine)、醇胺、钾、钠、胺丁三醇 (trometh amine) 及锌盐。也可形成酸及碱的半盐，例如，半硫酸盐及半钙盐。针对适当的盐的评论参见 Stahl 及 Wermuth 的 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Wiley-VCH, 2002)。制造本发明化合物的药学上可接受的盐的方法是本领域技术人员已知的。

[0059] 特定式 (I) 化合物可以几何异构物形式存在。式 (I) 化合物可具有一或多个不对

称中心,因此以二或更多种立体异构物形式存在。本发明包括式(I)化合物的所有个别的立体异构物及几何异构物及其混合物。个体对映异构体可通过手性分离或在合成中使用相关对映异构体制得。

[0060] 此外,本发明化合物可存在为未溶剂合形式,以及与药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇等等)形式的溶剂合形式。就本发明目的而言,通常,溶剂合形式视为等同于未溶剂合形式。这样的化合物也可存在为一或多种结晶型态,即多晶型或其可存在为非晶型固体。所有这样的型式皆涵盖于权利要求内。

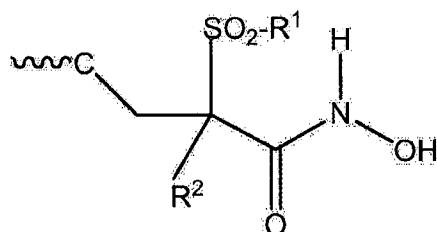
[0061] 本发明还有本本发明化合物的前药。因此,本身可能具有极少或完全无药理活性的本发明化合物的特定衍生物可在投药于体内或身体上时转化成具有所需活性的本发明化合物,例如,通过水解分裂。这样的衍生物称为“前药”。使用前药的进一步信息可于 Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) 及 Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association) 中取得。

[0062] 本发明也涵盖含有保护基的本发明化合物。一般技术人员也会认知本发明化合物亦可制备成具有特定可用于纯化或储存的保护基且可在投药于患者之前移除。官能基的保护及去保护讨论于 J. W. F. McOmie 编的 'Protective Groups in Organic Chemistry', Plenum Press (1973) 及 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)。

[0063] 本发明也包括经同位素标记的化合物,其与式 I 所列者相同,但一或多个原子被具有不同于一般自然界所发现的原子量或质量数的原子置换。可并入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟及氯的同位素,分别是诸如但不限于  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$  及  $^{36}\text{Cl}$ 。含有前述同位素及/或其他原子的同位素的本发明化合物、其前药及这样的化合物或这样的前药的药学上可接受的盐在本发明范围内。本发明特定经同位素标记的化合物,例如纳入放射性同位素诸如  $^3\text{H}$  及  $^{14}\text{C}$  的化合物,可用于药物及/或底物组织分布检定。氟化,即  $^3\text{H}$  及碳-14,即  $^{14}\text{C}$  同位素因为制备简易及可侦测性而特别有利。此外,较重同位素诸如氘(即  $^2\text{H}$ ) 的取代可因较高的代谢稳定性而产生特定治疗优势,例如,体内半衰期增长或剂量需求降低,因此,对某些情况较为有利。本发明经同位素标记的化合物及其前药通常可通过以经同位素标记的试剂取代不经同位素标记的试剂进行流程图及/或下文实施例所揭示方法而制备。

[0064] 所有式 I 化合物皆含有如下文所示的磺酰基部分:

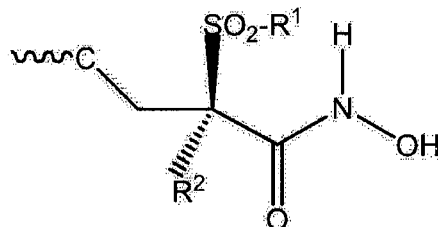
[0065]



[0066] 此磺酰基部分总是被低碳烷基部分取代。一般是甲基。与磺酰基相邻的碳原子可任选被取代,如  $\text{R}^2$  所表示。一般  $\text{R}^1$  及  $\text{R}^2$  两者皆为甲基。

[0067] 如本领域技术人员所知道的,与磺酰基部分相邻的碳为手性中心。因此,化合物可存在为消旋物形式、S-对映异构体形式或 R-对映异构体形式。另一具体实施方式中,化合物可制备成 R-对映异构体形式并于该形式投药,如下文所描述:

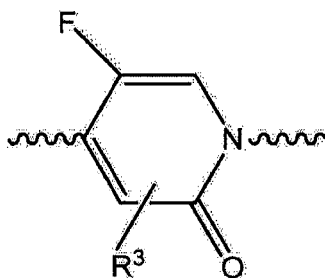
[0068]



[0069] 如本领域技术人员所知道的,初合成的化合物极少是专只以单一对映异构体形式存在。可能存在少量(即“实质纯”)相对对映异构体(即 S-对映异构体)。该少量可最高达 10w/w%,更典型是不大于 5w/w%,进一步的具体实施方式不大于 1w/w%,或更具体地说,不大于 0.5w/w%。

[0070] 所有式 I 化合物皆含有如下文所示的吡啶酮部分:

[0071]



[0072] 此吡啶酮环会经由前文所描述的 1- 及 4- 位置连接至分子的其余部分。位置 3 总是如前文所描述的经氟部分取代。该吡啶酮部分可如 R<sup>3</sup>部分所描述般地任选被取代。R<sup>3</sup>可表示一个如前文所定义的非氢取代基。此非氢取代基可位于吡啶酮环的位置 2 或 5。一般地, R<sup>3</sup>会表示氢。

[0073] T 总是会存在分子中。将以下列基团为代表:乙炔基、芳基或杂芳基(任一环系统可如前文定义般地被取代)。一般地, T 将以苯基为代表,其可任选被取代。当 T 是杂芳基时,其将经由碳-碳键链接至吡啶酮(即杂原子不会键结至吡啶酮)。若存在 E,且 D 表示键结,则其可表示任何化学上容许的键结,即碳-碳、碳-氮等。

[0074] D 及 E 的存在是可选择的。若存在,则 D 一般为键结且 E 将以 5 员至 6 员杂芳基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基为代表,其中任一者皆可如前文定义般地任选被取代。

[0075] 本发明的更明确具体实施方式包括式 I 化合物,其中:

[0076] a) R<sup>1</sup>是甲基;

[0077] b) R<sup>2</sup>是甲基;

[0078] c) R<sup>3</sup>是氢;

[0079] d) 化合物是以 R-对映异构体形式存在(即实质纯);

[0080] e) T 是苯基,其可任选被取代且 D 及 E 两者皆不存在;且

[0081] f) T 是苯基, D 是键结且 E 是 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基或 5 员至 6 员杂芳基,其中任一者皆可任

选被取代。

[0082] 本发明另一具体实施方式涉及一种实质纯的式 I 化合物, 其中:

[0083] a)  $R^1$  及  $R^2$  各为甲基,  $R^3$  是氢, 且 T、D 及 E 是如定义;

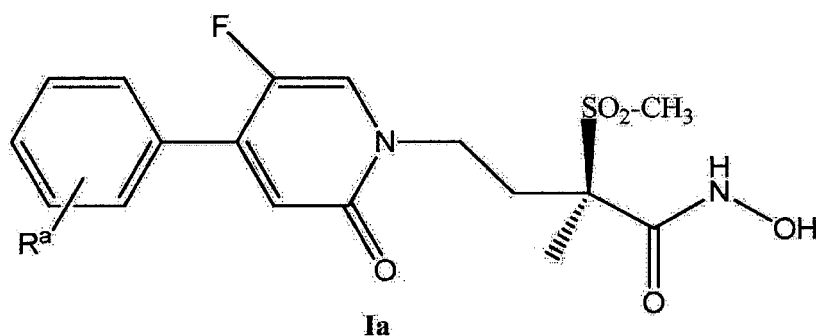
[0084] b)  $R^1$  及  $R^2$  各为甲基,  $R^3$  是氢, T 是取代的苯基且 E 及 D 两者皆不存在;

[0085] c)  $R^1$  及  $R^2$  各为甲基,  $R^3$  是氢, T 是任选被取代苯基, D 是键结且 E 是 5 员至 6 员杂芳基, 其可任选被取代; 且

[0086] d)  $R^1$  及  $R^2$  各为甲基,  $R^3$  是氢, T 是任选被取代苯基, D 是键结且 E 是  $C_3$ - $C_6$  环烷基, 其可任选被取代。

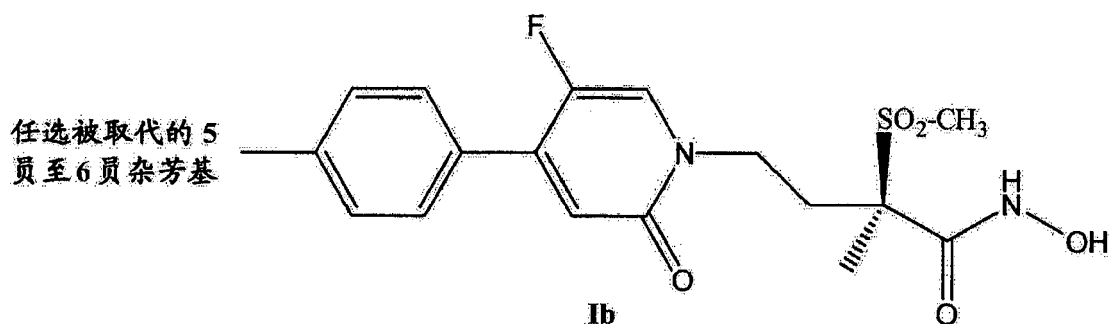
[0087] 进一步具体实施方式中, 本发明涉及一种由下式 Ia 表示的子集, 其中分子是以 R- 对映异构体的形式存在 (即可任选存在少量的 S- 对映异构体)。如下文所描述,  $R^1$  及  $R^2$  是甲基,  $R^3$  是氢, E 及 D 两者皆不存在且 T 是取代苯基。详言之,  $R^a$  表示一或多个选自  $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基、氟、氯、羟基、三氟甲基及三氟甲氧基的取代基。

[0088]



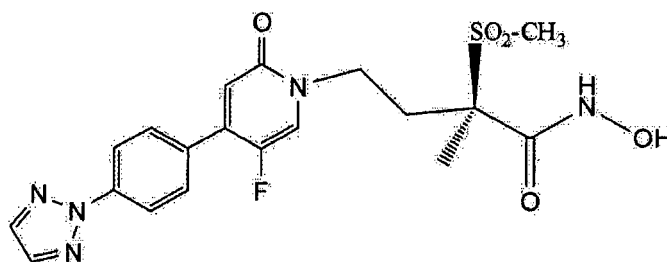
[0089] 进一步具体实施方式中, 本发明涉及一种由下式 Ib 表示的子集, 其中分子是以 R- 对映异构体的形式存在 (即可任选存在 S- 对映异构体的次要杂质)。如下文所描述,  $R^1$  及  $R^2$  是甲基,  $R^3$  是氢, T 是苯基, D 是键结且 E 是 5 员至 6 员杂芳基, 其可任选被取代。

[0090]



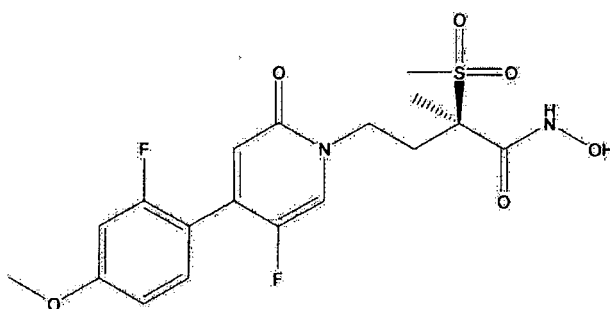
[0091] 本发明更明确具体实施方式中, LpxC 抑制剂是以下化合物或其药学上可接受的盐:

[0092]



[0093] 本发明更明确具体实施方式中, Lp<sub>x</sub>C 抑制剂是以下化合物或其药学上可接受的盐:

[0094]



[0095] 合成

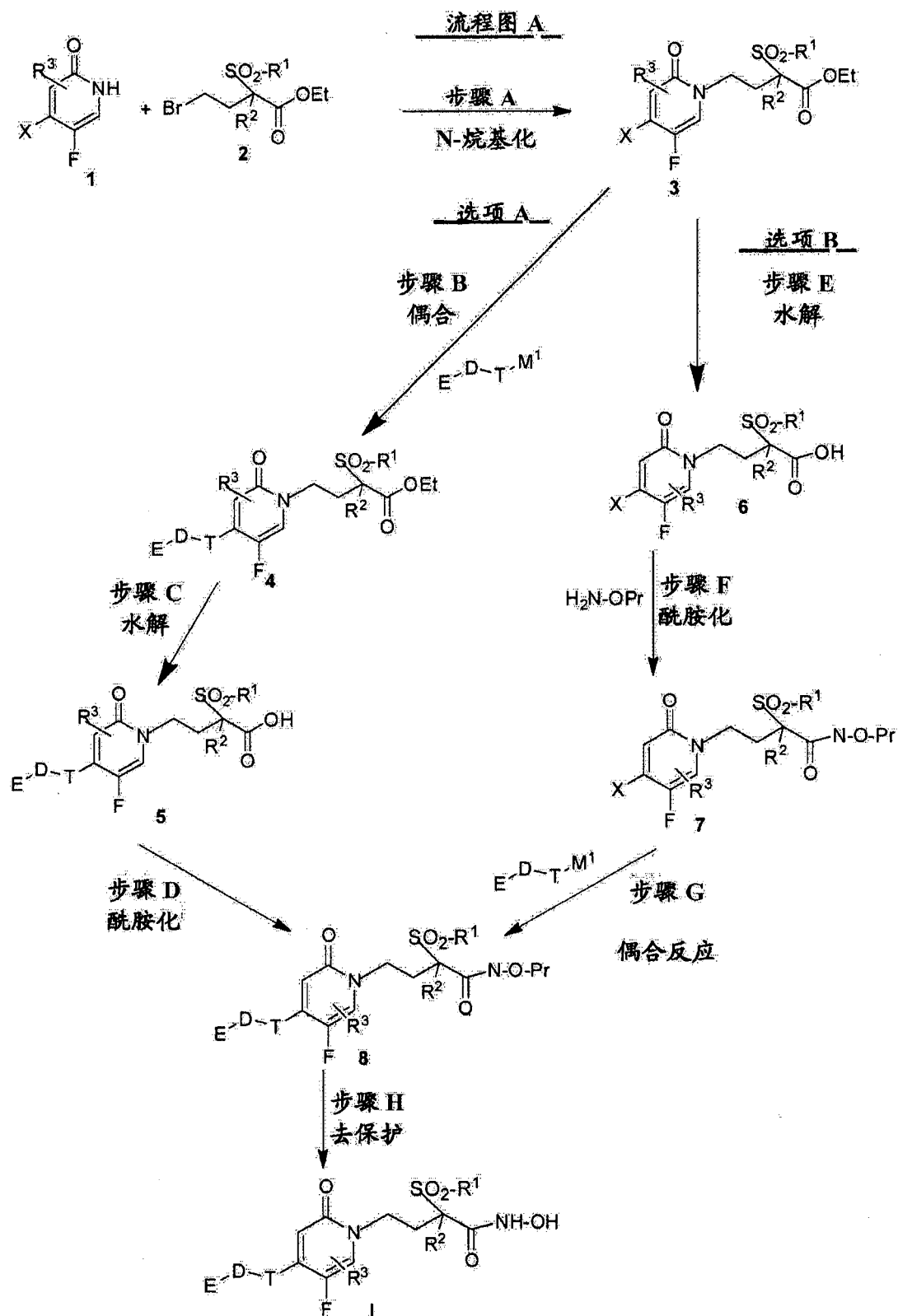
[0096] 式 I 化合物可以各种技术领域类似已知的方法制备。以下所呈现的反应流程图说明两种用于制备这些化合物的选择方法。其他, 包括其修饰型式, 是本领域技术人员所已知的。

[0097] 式 I 化合物的合成于下文描述于流程图 A 中。第一步骤是进行步骤 A 所描述的 N-烷基化。结构 1 的吡啶酮与结构 2 的磺酰基衍生物反应, 生成结构 3 的中间体。结构 3 可进一步衍生以生成式 I 化合物。描述两种选择合成法 (选项 A 或 B), 但读者会立即注意到那是相同合成法的变型。其唯一差异为实施步骤的顺序。

[0098] 在选项 A 中, 刚开始位于结构 3 吡啶酮的 4-位置的以 X 表示的卤基被所期望的末端部分 E-D-T-M<sup>1</sup> 置换, 其中 M<sup>1</sup> 是金属物种, 诸如适于进行一般交叉偶合诸如 Suzuki-Miyaura 反应的硼衍生物。乙基保护基 (或其他适当的保护基) 于步骤 C 中的水解或移除产生结构 5 化合物。结构 5 的末端羧酸随后转化成结构 8 所示的经保护异羟肟酸衍生物。如步骤 H 所示, 经保护的结构 8 的异羟肟酸衍生物去保护产生式 I 最终产物。虽然这些反应是本领域技术人员所熟知, 但仍于下文进行更详细的讨论。

[0099] 流程图 A 的选项 B 中, 最初, 自结构 3 吡啶酮移除乙基保护基 (或其他惯用保护基), 生成结构 6 化合物, 如步骤 E 所描述。步骤 F 中, 结构 6 的末端羧酸经由酰胺化条件转化成结构 7 的经保护异羟肟酸衍生物。步骤 G 中, 吡啶酮部分上 4-位置的卤基官能随之经由偶合反应直接被所需末端部分 E-D-T-M<sup>1</sup> 所置换, 产生结构 8 经保护异羟肟酸衍生物。如前文, 经保护异羟肟酸衍生物在去保护后, 如步骤 H 所描述, 产生式 I 化合物。

[0100]



[0101] 前文步骤 A 中所述的 N-烷基化可使用本领域技术人员所熟知的技术进行。其中一种起始物质为结构 1 的 2-吡啶酮衍生物。此吡啶酮中，X 将表示卤基，R<sup>3</sup> 将表示如同最终产物所期望的部分。这些吡啶酮衍生物中有许多是技术领域已知，其余者可使用类似技

术领域已知的合成技术制得。读者关注的是有关 Tet. Lett. (2005) Vol 46, 7917, 对这样的技术的描述。制备 2 以下, 亦说明其制备。

[0102] 步骤 A 中所描述 N- 烷基化中的另一种反应物为结构 2 的经保护烷基磺酸酯, 其中  $R^1$  及  $R^2$  表示如同最终产物所期望的部分。描述的是乙基保护基, 但任何标准保护基皆可被取代。这些烷基磺酸酯也为技术领域已知。读者关注的是有关 Journal of Organic Chemistry, (1980) Vol 45, 8, 1486-1489 对其制备的描述。制备 1 以下, 也说明其制备。

[0103] 该 N- 烷基化可如技术领域已知般地进行。一般地, 等量的结构 1 及 2 化合物在非质子及质子性溶剂诸如四氢呋喃及叔丁醇的混合物中于诸如碳酸钾、碳酸铯、碳酸钠、氢化钠等碱存在下接触。若需要, 则可采用转移剂, 诸如溴化四丁基铵。一般将反应物加热, 使反应进行至完全。所期望的结构 3 产物可通过技术领域已知方法分离。若需要, 则结构 3 产物可加以纯化, 或将该粗制物使用于反应的下一步骤。制备 2 以下说明该种 N- 烷基化。

[0104] 流程图 A 说明如何将异羟肟酸部分纳入分子内。最初, 自羧酸移除保护基, 由此生成结构 5 及 6 的中间体, 分别如步骤 C (选项 A) 及步骤 E (选项 B) 所描述。完成方式随实际保护基的特性而改变, 且是本领域技术人员所熟知。读者关注的是有关 McOmie 或 Greene 以下对潜在保护基及其移除方法的讨论。制备 2 以下如流程图 A 所述, 描述如何移除乙基部分。

[0105] 步骤 F 及 D 中, 将所述的异羟肟酸纳入分子内。可使用经保护羟基胺来源, 之后进行后续去保护反应 (另一选择是可直接纳入羟基胺以消去去保护步骤)。任一情况下皆是使用标准酰胺化反应将异羟肟酸纳入分子内。例如, 结构 5 (选项 A) 或 6 (选项 B) 化合物可于非质子溶剂诸如二氯甲烷中与过量草酰氯接触一段时间, 足以容许形成对应的酰基氯, 之后添加过量羟基胺或经保护羟基胺。随后使反应进行至完全, 且自反应介质分离结构 7 (选项 B) 或结构 8 (选项 A) 的经保护中间体, 且如技术领域已知般地纯化。如前文所提及, 任何去保护皆可如技术领域已知般地进行 (参见 Greene 或 McOmie 如上)。或者, 可使用酰胺偶合试剂 1, 1'- 羰基二咪唑 (CDI)、2- 氯 -4, 6- 二甲氧基 -1, 3, 5- 三嗪 (CDMT) 或 1- 乙基 -3-(3- 二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺 (EDCI) 形成酰胺, 如技术领域所知。

[0106] 流程图 A 还描述如何将末端部分 E-D-T 纳入分子内。不论选择选项 A 或选项 B, 最终皆进行偶合反应将末端部分 E-D-T 附接于吡啶酮中间体的 4- 位置。流程图 A 中, 共同反应物描述为 E-D-T- $M^1$ , 其中 E-D-T- $M^1$  表示与最终产物所期望者相同的部分, 例外处是其会在所期望的与结构 3 或 7 的吡啶酮中间体 (即另一反应物) 的附接点经金属 (或类金属) 诸如镁、铜、硼酸酯 / 硼酸等取代。式 I 所涵盖的末端基团, 即 E-D-T, 或为技术领域已知或可通过类似技术领域已知的方法制备。

[0107] 偶合反应可通过各式各样的技术进行。可使用 Suzuki-Miyaura 策略以形成碳-碳键结。该种反应中,  $M^1$  将表示硼酸 / 硼酸酯。等摩尔量的反应物在溶剂诸如四氢呋喃、2- 甲基四氢呋喃、1, 4- 二噁烷、水、甲苯或其混合物中, 于过渡金属催化剂诸如游离或树脂键结钯或镍物种连同碱诸如碳酸钠、碳酸钾、氟化铯、碳酸铯等存在下接触。反应混合物可通过微波炉或通过其他惯用技术加热, 直至达到适当的转化。一旦反应完全, 则可自反应分离及回收所需产物, 且如技术领域已知般地进一步纯化。类似地, 可采用 Castro-Stevens 或 Sonogashira-Hagihara 策略; T 部分会是在铜盐诸如碘化铜存在下进行反应的适当末端乙炔种类。该反应中,  $M^1$  可表示原位生成的铜酸盐种类。等摩尔量的反应物在溶剂诸如四氢

呋喃、2-甲基四氢呋喃、二甲基甲酰胺或其混合物中于过渡金属催化剂诸如游离或树脂键结钯或镍连同适当的碱诸如适当的有机碱例如N,N-二异丙基乙基胺存在下接触。反应混合物可通过微波炉或通过其他惯用技术加热,直至达到适当的转化。一旦反应完全,则可自反应分离及回收所需产物,且如技术领域已知般地进一步纯化。

[0108] 前文描述用以制造式I化合物的反应流程图仅供作说明。如本领域技术人员所知道的,其可根据特定化合物、试剂可利用性等加以修饰。

[0109] 医药及兽医用途

[0110] 这样的化合物可用以治疗或预防感染性病症,尤其是由易感性且多重抗药性(MDR)革兰氏阴性细菌所致的病症。这样的革兰氏阴性细菌的实例包括鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)、不动杆菌(*Acinetobacter* spp.)、无色杆菌属(*Achromobacter* spp.)、气单胞菌属(*Aeromonas* spp.)、脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)、博德特氏菌属(*Bordetella* spp.)、疏螺旋体属(*Borrelia* spp.)、布鲁氏菌属(*Brucella* spp.)、弯曲杆菌属(*Campylobacter* spp.)、差异柠檬酸杆菌(*Citrobacter diversus*)(*koseri*)、弗氏柠檬酸杆菌(*Citrobacter freundii*)、产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)、阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、土拉热弗朗西丝氏菌(*Francisella tularensis*)、梭杆菌属(*Fusobacterium* spp.)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)( $\beta$ -内酰胺酶阳性及阴性)、幽门杆菌(*Helicobacter pylori*)、产酸克雷伯氏菌(*Klebsiella oxytoca*)、肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*) (包括编码广效型 $\beta$ -内酰胺酶者(以下称“ESBL”)、侵肺军团菌(*Legionella pneumophila*)、粘膜炎莫拉氏菌(*Moraxella catarrhalis*)( $\beta$ -内酰胺酶阳性及阴性)、摩氏摩根氏菌(*Morganella morganii*)、淋病奈瑟氏球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、脑膜炎奈瑟氏球菌(*Neisseria meningitidis*)、普通变形菌(*Proteus vulgaris*)、叶琳单胞菌属(*Porphyromonas* spp.)、普雷沃氏菌属(*Prevotella* spp.)、溶血性曼氏杆菌(*Mannheimia haemolyticus*)、巴斯德氏菌属(*Pasteurella* spp.)、奇异变形菌(*Proteus mirabilis*)、普罗威登斯菌属(*Providencia* spp.)、假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、假单胞菌属(*Pseudomonas* spp.)、沙门氏菌(*Salmonella* spp.)、志贺氏菌属(*Shigella* spp.)、粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)、密螺旋体属(*Treponema* spp.)、洋葱伯克氏菌(*Burkholderia cepacia*)、弧菌属(*Vibrio* spp.)、耶尔森氏菌属(*Yersinia* spp.)及嗜麦芽窄食单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)。其他革兰氏阴性有机体的实例包括对目前可用的头孢菌素、头霉素、碳青霉烯(carbapenem)及 $\beta$ -内酰胺/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂组合物具抗药性的表现ESBL、KPC、CTX-M、金属- $\beta$ -内酰胺酶(诸如例如NDM-1)及AmpC-type $\beta$ -内酰胺酶的肠杆菌科成员。

[0111] 在更明确具体实施方式中,革兰氏阴性细菌是选自鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)、不动杆菌属(*Acinetobacter* spp.)、柠檬酸杆菌属(*Citrobacter* spp.)、产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)、阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、产酸克雷伯氏菌(*Klebsiella oxytoca*)、肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)、粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)、嗜麦芽糖寡养单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)及对目前可用的头孢菌素、头霉素、碳青霉烯(carbapenem)及 $\beta$ -内酰胺/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂组合物

具抗药性的表现 ESBL、KPC、CTX-M、金属- $\beta$ -内酰胺酶及 AmpC 型  $\beta$ -内酰胺酶的肠杆菌科成员。

[0112] 可使用式 I 化合物治疗的感染的实例包括院内感染肺炎、尿道感染、全身性感染（菌血症及败血症）、皮肤及软组织感染、外科感染、腹腔内感染、患有囊性纤维变性的患者的肺部感染、患有肺部感染的患者、心内膜炎、糖尿病性脚部感染、骨髓炎及中枢神经系统感染。

[0113] 此外，可用于治疗人类（及其他哺乳类）的 GI 道的幽门杆菌（幽门螺旋杆菌（*Helicobacter pylori*））感染。消除这些细菌与改善治疗成效有关，包括较少消化不良适应症、减少胃溃疡复发及再出血、降低胃癌风险等。消除幽门杆菌（*H. pylori*）及其对肠胃疾病的冲击性可于 [www.informahealthcare.com](http://www.informahealthcare.com), Expert Opin. Drug Saf. (2008) 7(3) 得知。

[0114] 为了展现此种抗感染活性，这样的化合物需投以治疗有效量。“治疗有效量”意指在可应用于任何该种医学治疗的合理疗效/风险比下足以治疗感染的量的化合物。然而，应了解主治医师会在合理医学判断内决定化合物的每日总剂量。对任一患者的专一治疗有效剂量视各种因素决定：包括所治疗的病症及病症的严重性；所采用的特定化合物的活性；所采用的特定组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别及饮食；投药时间、投药路径及所采用的特定化合物的排泄率；治疗的历程时间；与所采用的特定化合物组合或共同投药的药物；及医学界所熟知的类似因素。然而，就一般指导原则而言，总日剂量一般是约 0.1mg/kg/日至约 5000mg/kg/日范围内，使用单一剂量或分次剂量。一般地，用于人类的剂量为约 10mg 至约 3000mg/日，使用单一剂量或分次剂量。

[0115] 一般使用用于治疗感染性疾病的任一路径包括经口、胃肠外、局部、直肠、经粘膜及肠内皆可使用于这样的化合物的投药。胃肠外投药包括用以产生全身性药效的注射或直接打入患部的注射。胃肠外投药的实例有皮下、静脉内、肌内、皮内、椎管内及眼内、鼻内、室内注射或输液技术。局部投药包括通过局部施药可立即达到的区域的治疗，诸如例如眼睛、耳朵包括外耳及中耳感染、阴道、开放性外伤、皮肤包括表皮及下层皮肤结构或下肠胃道。经粘膜投药包括鼻用气溶胶或吸入施药。

[0116] 调配物

[0117] 本发明化合物可依任一适宜使用于人类或兽医通过与其他生物活性剂诸如抗生素类似的方式调配投药。这样的方法是技术领域已知且总结如下。

[0118] 组合物可针对通过任何技术领域已知路径（诸如皮下、吸入、经口、局部或胃肠外）的投药来调配。该组合物可为任何技术领域已知形式，包括但不限于片剂、胶囊、粉剂、颗粒、糖锭、霜剂或液体制剂，诸如经口或无菌胃肠外溶液或悬浮液。

[0119] 本发明局部调配物可呈以下形式：例如软膏、霜剂或洗剂、眼用软膏/滴剂及耳用滴剂、浸透敷料及气溶胶，且可含有适当的惯用添加剂，诸如防腐剂、帮助药物穿透的溶剂及润肤剂等。这样的局部调配物也可含有惯用载剂，诸如霜剂或软膏基质及洗剂用的乙醇或油醇。这样的载剂可存在例如该调配物的约 1% 达至约 98%。

[0120] 用于经口投药的片剂及胶囊可为单元剂量呈现形式，且可含有惯用赋形剂，诸如粘合剂，例如阿拉伯胶、明胶、山梨糖醇、黄蓍胶或聚乙烯基吡咯烷酮；填料，例如乳糖、糖、玉米淀粉、磷酸钙、山梨糖醇或甘氨酸；制锭润滑剂，例如硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇或二氧

化硅；崩解剂，例如马铃薯淀粉；或可接受的润湿剂，诸如月桂基硫酸钠。片剂可根据正常医药实施中熟知的方法加以涂覆。

[0121] 经口液体制剂可为例如水性或油性悬浮液、溶液、乳液、糖浆或酏剂形式，或可呈干燥产物形式，在使用前以水或其他适当的赋形剂复原。这样的液体制剂可含有惯用添加剂，诸如悬浮剂，例如山梨糖醇、甲基纤维素、葡萄糖糖浆、明胶、羟乙基纤维素、羧基甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶或氢化食用脂肪、乳化剂，例如卵磷脂、山梨聚糖单油酸酯或阿拉伯胶；非水性载剂（其可包括食用油），例如杏仁油、油状酯诸如甘油、丙二醇或乙醇；防腐剂，例如对-羟基苯甲酸甲酯或丙酯，或山梨酸，且若需要则有惯用调味剂或着色剂。

[0122] 就胃肠外投药而言，流体单元剂型采用化合物及无菌载剂制备，该载剂以水较典型。该化合物取决于所使用的载剂及浓度，可悬浮或溶解于载剂或其他适当的溶剂中。制备溶液时，该化合物可溶于注射用水中，且在填入适当的小瓶或安瓿及密封之前经过滤灭菌。优选为试剂诸如局部麻醉剂、防腐剂及缓冲剂的试剂可溶解于载剂中。为增进稳定性，组合物可在填入小瓶内且于真空下移除水之后冷冻。该干燥冷冻干燥的粉末，随之密封于小管瓶中，可提供附带小瓶的注射用水，以在使用前复原该液体。胃肠外悬浮液依实质相同方式制备，不同处为该化合物悬浮而非溶解于载剂中，且灭菌一般无法通过过滤完成。化合物可在悬浮于无菌载剂之前，先通过暴露于氧化乙烯而灭菌。有利地，组合物中包括表面活性剂或润湿剂，以帮助该化合物均匀分布。

[0123] 组合物可含有例如自约 0.1 重量%至约 100 重量%的活性物质，取决于投药方法。当组合物包含剂量单元时，每一单元各含有例如约 0.5 至 1000mg 的活性成分。成人治疗所采用的剂量是例如约 10 至 3000mg/日，视投药路径及频率而定。

[0124] 若需要，本发明化合物可与一或多种另外抗菌剂（“另外活性剂”）组合投药。本发明化合物与另外活性剂组合投药的使用方法可为同时、分别或顺序使用。

[0125] 下文所提供的实施例及制备是进一步说明且举例说明本发明化合物及制备这样的化合物的方法。应了解本发明范围在任一层面皆不受限于以下实施例及制备的范围。以下实施例中，除非另有陈述，否则具有单一手性中心的分子是以消旋混合物形式存在。除非另有陈述，否则具有二或更多个手性中心的分子是以非对映异构体的消旋物混合物形式存在。单一对映异构体/非对映异构体可通过本领域技术人员已知的方法制得。

#### [0126] 【实施方式】

##### [0127] 实验程序

[0128] 实验一般于惰性氛围（氮或氩）下进行，尤其是采用对氧或对湿气敏感的试剂或中间体的情况。市售溶剂及试剂大体上是在不进一步纯化下使用，包括若适当则使用无水溶剂（通常来自 Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin 的 Sure-Seal™ 产物）。质谱数据是由液相色谱-质谱 (LCMS) 或大气压化学离子化 (APCI) 记录。核磁共振光谱 (NMR) 数据的化学位移表示为参考所采用氘化溶剂的残留峰的百万分的份数 (ppm,  $\delta$ )。熔点未校正。低分辨质谱 (LRMS) 于 Hewlett Packard 5989® 上采用化学游离化（铵）或 Fisons（或 Micro Mass）大气压化学离子化 (APCI) 平台加以记录，使用含有 0.1% 甲酸的 50/50 乙腈/水混合物作为电离化剂。室内或环境温度表示 20-25°C。

[0129] 就其他实施例中合成引用程序而言，反应条件（反应时间长度及温度）可改变。通常，反应后接着薄层色谱或质谱，在适当时施以加工处理。不同实验间的纯化可加以改变，

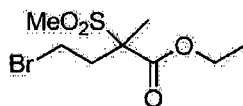
通常,选择提供适当的  $R_f$ s 或保留时间的用于洗脱剂 / 梯度的溶剂及溶剂比。

[0130] 前文讨论中及以下实施例中,以下缩写具有以下意义。若未定义该缩写,则其具有一般可接受的意义。

|        |                   |                                 |
|--------|-------------------|---------------------------------|
| [0131] | Ac                | = 乙酰基                           |
| [0132] | ACN               | = 乙腈                            |
| [0133] | AC <sub>2</sub> O | = 乙酸酐                           |
| [0134] | APCI              | = 大气压化学离子化                      |
| [0135] | Aq.               | = 水溶液                           |
| [0136] | 9-BBN             | = 9- 硼杂双环 [3. 3. 1] 壬烷          |
| [0137] | bd                | = 宽幅二重峰                         |
| [0138] | bm                | = 宽幅多重峰                         |
| [0139] | bs                | = 宽幅单重峰                         |
| [0140] | BOC               | = 叔丁氧基羰基                        |
| [0141] | °C                | = 摄氏度                           |
| [0142] | CBZ               | = 苄氧基羰基                         |
| [0143] | CDI               | = 1, 1' - 羰基二咪唑                 |
| [0144] | CDMT              | = 2- 氯 -4, 6- 二甲氧基 -1, 3, 5- 三嗪 |
| [0145] | cm                | = 厘米                            |
| [0146] | d                 | = 二重峰                           |
| [0147] | DCC               | = 1, 3- 二环己基碳化二亚胺               |
| [0148] | DCM               | = 二氯甲烷                          |
| [0149] | dd                | = 双重二重峰                         |
| [0150] | ddd               | = 双重二重峰的二重峰                     |
| [0151] | DIAD              | = 二异丙基偶氮基二羧酸酯                   |
| [0152] | DME               | = 二甲基醚                          |
| [0153] | DMF               | = 二甲基甲酰胺                        |
| [0154] | DMA               | = 二甲基乙酰胺                        |
| [0155] | DMAP              | = 4- 二甲基氨基吡啶                    |
| [0156] | DMSO              | = 二甲基亚砷                         |
| [0157] | dq                | = 双重四重峰                         |
| [0158] | dt                | = 双重三重峰                         |
| [0159] | EDCI              | = 1- 乙基 -3-(3- 二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺   |
| [0160] | eq.               | = 当量                            |
| [0161] | EtO               | = 乙氧基                           |
| [0162] | Et <sub>2</sub> O | = 二乙基醚                          |
| [0163] | EtOAc             | = 乙酸乙酯                          |
| [0164] | g                 | = 克                             |
| [0165] | GCMS              | = 气相色谱质谱                        |
| [0166] | h                 | = 小时                            |

|        |                                  |                                                                        |
|--------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| [0167] | $^1\text{H}$                     | = 质子                                                                   |
| [0168] | HATU                             | = (六 氟 磷 酸 2-(7- 氮 杂 -1H- 苯 并 三 唑 啉 -1- 基)-1, 1, 3, 3- 四甲基脲阳离子)        |
| [0169] | HCl                              | = 盐酸                                                                   |
| [0170] | $\text{H}_2\text{N}-\text{OTHP}$ | = O- 四氢 -2H- 吡喃 -2- 基 - 羟基胺                                            |
| [0171] | HOBT                             | = 羟基苯并三唑                                                               |
| [0172] | HPLC                             | = 高效液相色谱                                                               |
| [0173] | Hz                               | = 赫兹                                                                   |
| [0174] | IPA                              | = 异丙醇                                                                  |
| [0175] | J                                | = 耦合常数                                                                 |
| [0176] | KOAc                             | = 乙酸钾                                                                  |
| [0177] | $\text{K}_3\text{PO}_4$          | = 磷酸钾                                                                  |
| [0178] | L                                | = 升                                                                    |
| [0179] | LCMS                             | = 液相色谱质谱                                                               |
| [0180] | LDA                              | = 二异丙基氨基锂                                                              |
| [0181] | LG                               | = 脱离基                                                                  |
| [0182] | LiHMDS                           | = 六 甲 基 二 硅 基 氨 基 锂 (lithium hexamethyldisilazide)/<br>双 (三甲基甲硅烷基) 氨基锂 |
| [0183] | m                                | = 多重峰                                                                  |
| [0184] | M                                | = 摩尔                                                                   |
| [0185] | M%                               | = 摩尔百分比                                                                |
| [0186] | max                              | = 最大值                                                                  |
| [0187] | mCPBA                            | = 间 - 氯过苯甲酸                                                            |
| [0188] | MeOH                             | = 甲醇                                                                   |
| [0189] | meq                              | = 微当量                                                                  |
| [0190] | MeTHF                            | = 2- 甲基四氢呋喃                                                            |
| [0191] | mg                               | = 毫克                                                                   |
| [0192] | $\text{MgSO}_4$                  | = 硫酸镁                                                                  |
| [0193] | MHz                              | = 兆赫                                                                   |
| [0194] | min                              | = 分钟                                                                   |
| [0195] | mL                               | = 毫升                                                                   |
| [0196] | mm                               | = 毫米                                                                   |
| [0197] | mmol                             | = 毫摩尔                                                                  |
| [0198] | MS                               | = 质谱                                                                   |
| [0199] | MTBE                             | = 甲基叔 - 丁基醚                                                            |
| [0200] | m/z                              | = 质荷比                                                                  |
| [0201] | N                                | = 当量浓度                                                                 |
| [0202] | $\text{NaHCO}_3$                 | = 碳酸氢钠                                                                 |
| [0203] | $\text{Na}_2\text{SO}_4$         | = 硫酸钠                                                                  |

- [0204]  $\text{NH}_4\text{Cl}$  = 氯化铵
- [0205] NMM = N- 甲基吗啉
- [0206] NMP = 1- 甲基 -2- 吡咯烷酮
- [0207] NMR = 核磁共振光谱
- [0208] Pd = 钯
- [0209] Pd EnCat<sup>TM</sup> = 乙酸钯及 BINAP, 微囊封于聚脲基质内, 0.39mmol/g Pd 负荷 BINAP 0.25, Pd 1.0
- [0210]  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  = 氯化双(二苯基膦基)二茂铁钯 (I I)  
 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 二氯甲烷配合物
- [0211]  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  = 四(三苯膦)钯 (0)
- [0212] ppt = 沉淀物
- [0213] p-TLC = 制备型薄层色谱
- [0214] PyBop = 六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-三吡咯烷基膦
- [0215] q = 四重峰
- [0216]  $R_f$  = 滞留因子
- [0217] rt = 室温
- [0218] s = 单重峰
- [0219] sat. = 饱和
- [0220] t 或 tr = 三重峰
- [0221] TBAB = 溴化四丁基铵
- [0222] TBS = 叔丁基二甲基硅烷基
- [0223] TFA = 三氟乙酸
- [0224] THF = 四氢呋喃
- [0225] THP = 四氢吡喃基
- [0226] TLC = 薄层色谱
- [0227] TMS = 三甲基硅烷基
- [0228] TPP = 三苯膦
- [0229] TPPO = 氧化三苯膦
- [0230]  $\mu\text{L}$  = 微升
- [0231] 起始物质的制备
- [0232] 制备例 1
- [0233] 合成模板 1 (T1): 4- 溴 -2- 甲基 -2-( 甲基磺酰基 ) 丁酸乙酯及个体对映异构体 (R) 及 (S)
- [0234]



- [0235] 步骤 A) 2-( 甲基磺酰基 ) 丙酸乙酯
- [0236] 甲烷亚磺酸钠 (103g, 937mmol) 与 2- 氯丙酸乙酯 (109g, 892mmol) 于乙醇 (350mL)

中在 500mL 单颈圆底烧瓶中混合。反应加热至 77℃ 历经 20h, 然后使其冷却至室温。经硅藻土滤除固体, 滤垫以乙醇洗涤。合并的滤液于真空中浓缩。粗产物悬浮于二乙基醚 (250mL) 内, 滤除固体。滤液于真空中浓缩以产生淡黄色油状的标题化合物 (51g, 73%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿 -d)  $\delta$  ppm 1.32 (t,  $J = 7.05\text{Hz}$ , 3H) 1.67 (d,  $J = 7.47\text{Hz}$ , 3H) 3.05 (s, 3H) 3.83-3.92 (m, 1H) 4.18-4.37 (m, 2H)。

[0237] 步骤 B) 4-溴-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯

[0238] 氢化钠 (60% 于矿油中的分散液, 2.33g, 58.3mmol) 于 100mL 双颈圆底烧瓶中在氮下以己烷 (2×10mL) 洗涤, 随后悬浮于 DMF (30mL) 中。悬浮液以于 DMF (10mL) 中的 2-(甲基磺酰基)丙酸乙酯 (10.0g, 55.49mmol) 逐滴处理。混合物于 RT 搅拌 30min, 冷却至 0℃, 且以 1,2-二溴乙烷 (5.17mL, 58.8) 逐滴处理。在搅拌下使混合物升温至室温隔夜。混合物以饱和氯化铵水溶液 (100mL) 骤冷且以二乙基醚 (4×50mL) 萃取。合并的有机物以 50% 饱和氯化钠 (4×50mL) 洗涤、干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 且于真空中浓缩。粗制物经二氧化硅层析纯化 (350g, 230-400 目), 于己烷中的 EtOAc 洗脱剂 (10-20%), 产生标题化合物的浅黄色油 (7.9g, 50%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿 -d)  $\delta$  ppm 1.33 (t,  $J = 7.05\text{Hz}$ , 3H) 1.64 (s, 3H) 2.49-2.59 (m, 1H) 2.78 (ddd,  $J = 13.89, 10.16, 6.64\text{Hz}$ , 1H) 3.05 (s, 3H) 3.33-3.41 (m, 1H) 3.46-3.54 (m, 1H) 4.22-4.37 (m, 2H)。

[0239] 步骤 C) 4-溴-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯的手性分离

[0240] 粗制 4-溴-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 (1.82kg) 经由快速色谱使用 LP-600 柱且以甲苯作为洗脱剂纯化, 产生纯的 4-溴-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 (1.63kg)。经纯化物质溶于乙醇 (75g/L) 中且于 MCC-2 上经手性柱色谱加以分辨 (条件列于表 1) 产生对映异构体 #1 (738.4g,  $r_t = 4.719\text{min}$ ,  $[\alpha]_{589}^{20} = +14.1^\circ$ ), 99% ee 且对映异构体 #2 (763.8g,  $r_t = 4.040\text{min}$ ), 95% ee。对映异构体的纯度经手性 HPLC, 4.6×250mm Chiralpak AD, 10 $\mu$  柱, 215nm 波长、移动相: 乙醇, 于 1mL/min 在环境温度下等位洗脱。

[0241] 表 1

[0242]

|          |                        |
|----------|------------------------|
| 固定相      | ChiralPak AD, 20 $\mu$ |
| 柱尺寸 / 温度 | 5×10cm/30℃             |
| 移动相      | 100% 乙醇                |
| 进料浓度     | 于移动相中 75g/L            |
| 进料速率     | 4.0mL/min              |
| 洗脱剂速率    | 90.5mL/min             |
| 萃余物速率    | 35.6mL/min             |
| 萃取物速率    | 58.9mL/min             |

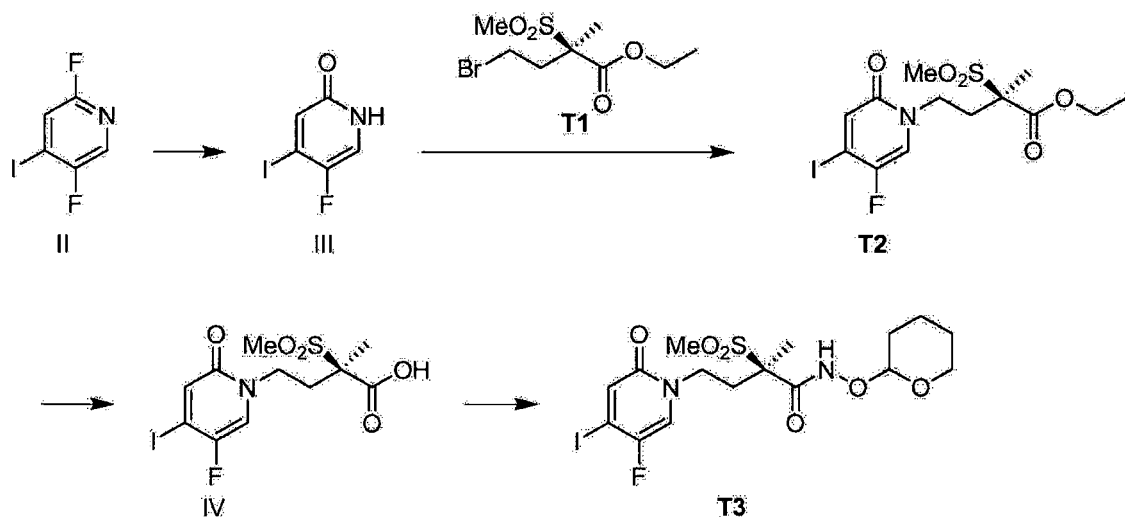
|       |           |
|-------|-----------|
| 再回收速率 | 262mL/min |
| 周期时间  | 1.0min    |

[0243] 测定对映异构体 #1 为 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯, 模板 1(T1)。

[0244] 制备例 2

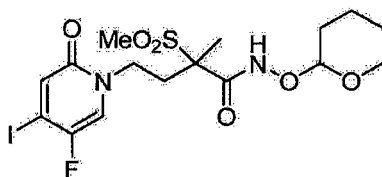
[0245] 流程图 B 说明 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 (T2) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (T3) 及对应的消旋及非对映异构体混合物 4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 (T4) 及 4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (T5) 的制备。

[0246]



[0247] 合成模板 3(T3) : (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0248]



[0249] 步骤 A) 化合物 III : 5-氟-4-碘吡啶-2(1H)-酮

[0250] 将浓 HCl (50mL) 添加至 2,5-二氟-4-碘吡啶 (2.0g, 8.3mmol) 于 1,4-二噁烷 (350mL) 及水 (100mL) 中的混合物。混合物加热至回流且于此温度搅拌隔夜。将反应浓缩至干, 且将残留物于水 (20mL) 中研磨。经过滤收集固体, 以水 (2×30mL) 及己烷 (3×30mL) 洗涤。于真空下干燥固体产生标题化合物的黄色固体 (1.0g, 50%)。MS (LCMS) m/z 240.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.02 (d, J = 5.07Hz, 1H) 7.68 (d, J =

2. 34Hz, 1H) 11. 50 (br. s., 1H)。

[0251] 步骤 B) 模板 2(T2): (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯

[0252] 将碳酸铯 (1. 77g, 5. 44mmol) 添加至 5-氟-4-碘吡啶-2(1H)-酮 (1. 00g, 4. 2mmol) 及 (2R)-4-溴-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 (1. 56g, 5. 44mmol) 于无水 THF (45mL) 中的悬浮液中。反应加热至 70℃ 且于此温度搅拌隔夜。反应以水 (100mL) 骤冷且以 EtOAc (2×100mL) 萃取。合并的有机物以盐水洗涤 (100mL)、干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤并浓缩。粗产物使用 Varian SF15-24g 柱及 EtOAc 于正庚烷中的洗脱剂 (30-80%) 经快速色谱纯化, 产生标题化合物的黄色残留物 (691mg, 37%)。MS (LCMS) m/z 446. 0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1. 36 (t, 3H) 1. 75 (s, 3H) 2. 37-2. 57 (m, 2H) 3. 10 (s, 3H) 3. 83-4. 02 (m, 1H) 4. 16-4. 37 (m, 3H) 7. 15 (d, 1H) 7. 20 (d, J = 3. 32Hz, 1H)。

[0253] 步骤 C) 化合物 IV: (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸

[0254] 将氢氧化钾 (669mg, 7. 7mmol) 添加至 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 (691mg, 1. 55mmol) 于 2-甲基四氢呋喃:水 (2:122. 5mL) 中的溶液中, 且溶液于 70℃ 搅拌 2h。反应以 1N aq NaOH (50mL) 稀释。分离有机物且水层以 EtOAc (2×50mL) 洗涤且使用 3M HCl 水溶液酸化至 pH 为 3。水层以 EtOAc (3×60mL) 萃取、干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤及浓缩, 产生黄白色固体 (290mg, 44. 8%)。MS (LCMS) m/z 418. 0。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1. 53 (s, 3H) 2. 08-2. 20 (m, 1H) 2. 36-2. 48 (m, 1H) 3. 13 (s, 3H) 3. 79-4. 02 (m, 2H) 7. 03 (d, J = 6. 05Hz, 1H) 7. 96 (d, J = 4. 29Hz, 1H) 13. 82 (br. s., 1H)。

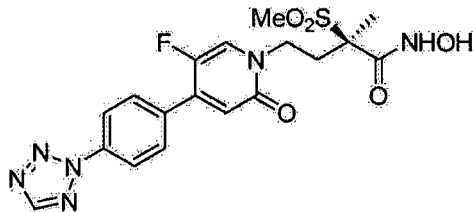
[0255] 步骤 D) 模板 3(T3): (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0256] 将 N-甲基吗啉 (120μL, 1. 1mmol) 添加至 CDMT (178mg, 1. 01mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸 (280mg, 0. 762mmol) 于 2-甲基四氢呋喃 (7. 60mL) 中的溶液中且反应于室温搅拌 1h。将 THP-羟基胺 (117mg, 1. 00mmol) 添加至该反应且反应于室温搅拌隔夜。反应以水 (50mL) 骤冷且水层以 EtOAc (3×50mL) 萃取。合并的有机物以盐水洗涤 (50mL)、干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤并浓缩, 产生标题化合物的灰白色固体 (399. 8mg) MS (LCMS) 515. 0 (M-1)。

[0257] 实施例 1

[0258] (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-四唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0259]



[0260] 步骤 A) 2-[4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]-2H-四唑

[0261] 将  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (70.2mg, 0.10mmol) 添加至 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联-1,3,2-二氧杂硼戊环 (291mg, 1.15mmol)、2-(4-溴苯基)-2H-四唑 (215mg, 0.96mmol) 及乙酸钾 (191mg, 1.91mmol) 于 1,4-二噁烷 (4.78mL) 中的悬浮液中。形成的悬浮液加热至 80℃ 且于此温度搅拌隔夜。使反应冷却, 经硅藻土过滤, 且于真空中浓缩。粗产物使用 40g 硅胶 Rediseip 柱及 EtOAc 于正庚烷中的洗脱剂 (0-50%) 经快速色谱纯化, 产生标题化合物的淡黄色固体 (258mg, 99%)。MS(LCMS)m/z 273.2(M+1)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.36(s, 12H) 7.66-7.73(m, 2H) 7.96-8.02(m, 2H) 9.01(s, 1H)。

[0262] 步骤 B) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-四唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0263] 将  $\text{Pd EnCa t}^{\text{TM}}$  (317mg, 0.10mmol) 添加至碳酸钾 (393mg, 2.84mmol)、2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]-2H-四唑 (258.4mg, 0.95mmol) 与 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (490mg, 0.95mmol), T3 于 1,4-二噁烷:水 (4:1, 10mL) 中的混合物中。反应加热至 80℃ 且于此温度搅拌隔夜。反应经硅藻土过滤且过滤垫以甲醇洗涤 (250mL)。合并的滤液于减压下浓缩, 形成的粗制物使用于正庚烷中的 EtOAc (20-100%) 及于 EtOAc 中的甲醇 (0-10%) 洗脱剂经快速色谱纯化, 产生标题化合物的淡褐色固体 (500mg, 98%)。MS(LCMS)m/z 534.4(M-1)。

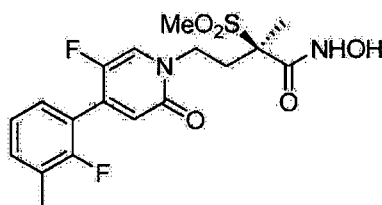
[0264] 步骤 C) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-四唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0265] 在室温下将盐酸 (4.0M 于 1,4-二噁烷中, 1.7mL, 6.63mmol) 添加至 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-四唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (500mg, 0.94mmol) 于二氯甲烷:甲醇 (5:1, 6mL) 中的溶液中。反应搅拌 1h, 随后于减压下浓缩产生残留物, 其于二乙基醚:戊烷 (1:1) 中研磨隔夜。经过滤收集固体且于减压下干燥, 产生标题化合物的固体 (340mg, 76%)。MS(LCMS)m/z 451.0(M+1)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.56(s, 3H) 2.09-2.21(m, 1H) 2.42-2.45(m, 1H) 3.09(s, 3H) 3.78(m, J = 11.80, 11.80, 5.20Hz, 1H) 3.97-4.10(m, 1H) 6.63(d, J = 7.61Hz, 1H) 7.84(dd, J = 8.68, 1.66Hz, 2H) 8.00-8.15(m, 3H) 10.16(s, 1H) 11.08(br. s., 1H)。

[0266] 实施例 2

[0267] (2R)-4-[5-氟-4-(2-氟-3-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0268]



[0269] 步骤 A) (2R)-4-[5-氟-4-(2-氟-3-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0270] 标题化合物 (470mg, 48.7 %) 是使用类似针对 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-四唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 1 步骤 B 描述的程序以固体形式自 (2-氟-3-甲基苯基) 硼酸 (388mg, 2.52mmol) 制得的固体。MS(LCMS)m/z 499(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 1.49-1.57(m, 3H) 1.59(d, J = 3.71Hz, 3H) 1.64-1.74(m, 3H) 2.16-2.26(m, 1H) 2.27-2.31(m, 3H) 3.10(d, J = 5.66Hz, 3H) 3.31(s, 1H) 3.47-3.55(m, 1H) 3.72-3.88(m, 1H) 3.90(s, 1H) 3.99-4.15(m, 2H) 4.94-4.99(m, 1H) 6.47(d, J = 7.22Hz, 1H) 7.20-7.26(m, 1H) 7.26-7.32(m, 1H) 7.40-7.47(m, 1H) 8.01(dd, J = 11.90, 5.85Hz, 1H) 11.52(d, J = 3.51Hz, 1H)。

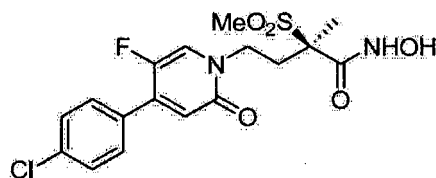
[0271] 步骤 B) (2R)-4-[5-氟-4-(2-氟-3-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0272] 标题化合物 (185mg, 46.6 %) 是使用类似针对 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-四唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 1 步骤 C 所述程序, 自 (2R)-4-[5-氟-4-(2-氟-3-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (477mg, 0.957mmol) 制得的固体。MS(LCMS)m/z 415(M+1) <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.54(s, 3H) 2.13(ddd, J = 13.03, 11.07, 4.78Hz, 1H) 2.40-2.45(m, 1H) 3.08(s, 3H) 3.76(td, J = 11.81, 5.07Hz, 1H) 4.02(td, J = 11.85, 5.17Hz, 1H) 6.53(d, J = 7.61Hz, 1H) 7.45-7.64(m, 4H) 8.02(d, J = 6.63Hz, 1H) 9.11-9.26(m, 1H) 11.00-11.13(m, 1H)。

[0273] 实施例 3

[0274] (2R)-4-[4-(4-氯苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0275]



[0276] 步骤 A) (2R)-4-[4-(4-氯苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0277] 标题化合物 (870mg, 59.8 %) 是使用类似针对 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-四唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 1 步骤 B 描述的程序, 自 (4-氯苯基) 硼酸 (610mg, 4.36mmol) 制得的固体。MS(LCMS)m/z 502(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.17-1.28(m, 2H) 1.45-1.53(m, 3H) 1.56(d, J = 3.71Hz, 3H) 1.60-1.72(m, 3H) 2.08-2.23(m, 1H) 3.07(d, J = 6.44Hz, 3H) 3.48(d, J = 11.12Hz, 1H) 3.67-3.85(m, 1H) 3.96-4.12(m, 2H) 4.88-4.97(m, 1H) 6.53(d, J = 7.61Hz, 1H) 7.50-7.62(m, 3H) 8.00(dd, J = 13.07, 6.63Hz, 1H) 11.50(s, 1H)。

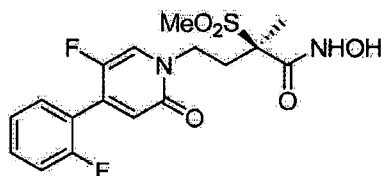
[0278] 步骤 B) (2R)-4-[4-(4-氯苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0279] 标题化合物 (340mg, 47.0 %) 是使用类似针对 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-四唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 1 步骤 C 所述程序, 自 (2R)-4-[4-(4-氯苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (870mg, 1.74mmol) 制得的固体。MS(LCMS) $m/z$  417(M+1)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.54(s, 3H) 2.13(ddd,  $J = 13.12, 11.27, 5.07\text{Hz}$ , 1H) 2.37-2.45(m, 1H) 3.08(s, 3H) 3.76(td,  $J = 11.90, 5.07\text{Hz}$ , 1H) 3.93-4.12(m, 1H) 6.53(d,  $J = 7.61\text{Hz}$ , 1H) 7.49-7.66(m, 4H) 8.02(d,  $J = 6.63\text{Hz}$ , 1H) 9.21(s, 1H) 10.95-11.17(m, 1H)。

[0280] 实施例 4

[0281] (2R)-4-[5-氟-4-(2-氟苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0282]



[0283] 步骤 A) (2R)-4-[5-氟-4-(2-氟苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0284] 标题化合物 (230mg, 81.7 %) 是使用类似针对 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-四唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺实施例 1 步骤 B 描述的的程序, 自 (2-氟苯基)硼酸 (122mg, 0.871mmol) 制得的固体。MS(LCMS) $m/z$  485(M+1)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.21-1.28(m, 2H) 1.48-1.56(m, 3H) 1.58(d,  $J = 3.71\text{Hz}$ , 3H) 1.63-1.74(m, 3H) 2.15-2.26(m, 1H) 3.10(d,  $J = 5.66\text{Hz}$ , 3H) 3.34(br. s., 1H) 3.51(d,  $J = 10.73\text{Hz}$ , 1H) 3.71-3.88(m, 1H) 3.99-4.15(m, 2H) 4.94-4.99(m, 1H) 6.50(d,  $J = 7.02\text{Hz}$ , 1H) 7.31-7.40(m, 2H) 7.46-7.53(m, 1H) 7.56(m,  $J = 7.76, 7.76, 5.56, 1.76\text{Hz}$ , 1H) 8.01(dd,  $J = 11.90, 5.85\text{Hz}$ , 1H) 11.51(d,  $J = 3.32\text{Hz}$ , 1H)。

[0285] 步骤 B) (2R)-4-[5-氟-4-(2-氟苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

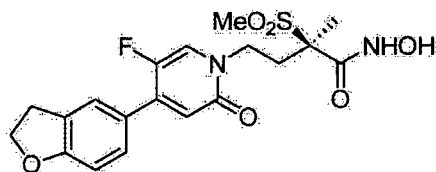
[0286] 标题化合物 (68mg, 36.0 %) 是使用类似针对 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-四唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 以实施例 1 步骤 C 所述程序, 自 (2R)-4-[5-氟-4-(2-氟苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (230mg, 0.475mmol) 制得的固体。MS(LCMS) $m/z$  401(M+1)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.58(s, 3H) 2.18(td,  $J = 12.15, 4.98\text{Hz}$ , 1H) 2.47(m, 1H) 3.12(s, 3H) 3.79(td,  $J = 11.85, 5.17\text{Hz}$ , 1H) 4.07(td,  $J = 11.81, 4.68\text{Hz}$ , 1H) 6.50(d,  $J = 7.02\text{Hz}$ , 1H) 7.30-7.44(m, 2H) 7.46-7.64(m, 2H) 8.04(d,  $J = 6.05\text{Hz}$ , 1H) 9.20-9.32(m, 1H) 10.99-11.17(m, 1H)。

[0287] 实施例 5

[0288] (2R)-4-[4-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)-5-氟-2-氧代吡

啉-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0289]



[0290] 步骤A) (2R)-4-[4-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)-5-氟-2-氧代吡啉-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0291] 标题化合物(198mg, 61.0%)是使用类似针对(2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-四唑-2-基)苯基]吡啉-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例1步骤B描述的程序, 自2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基硼酸(153mg, 0.871mmol)制得的固体。MS(LCMS)m/z 509(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.46-1.56(m, 2H) 1.58(d, J = 4.10Hz, 3H) 1.63-1.76(m, 3H) 2.12-2.27(m, 1H) 2.40-2.48(m, 1H) 3.10(d, J = 6.05Hz, 3H) 3.23(t, J = 8.78Hz, 2H) 3.35(br. s, 1H) 3.51(d, J = 12.10Hz, 1H) 3.67-3.88(m, 1H) 3.98-4.15(m, 2H) 4.59(t, J = 8.78Hz, 2H) 4.96(d, J = 2.73Hz, 1H) 6.46(d, J = 7.81Hz, 1H) 6.81-6.92(m, 1H) 7.28-7.39(m, 1H) 7.47(s, 1H) 7.96(dd, J = 12.78, 6.73Hz, 1H) 11.55(s, 1H)。

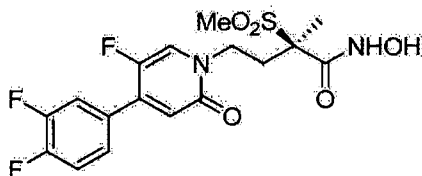
[0292] 步骤B) (2R)-4-[4-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)-5-氟-2-氧代吡啉-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0293] 标题化合物(165mg, 53.0%)是使用类似针对(2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-四唑-2-基)苯基]吡啉-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例1步骤C所述程序, 自(2R)-4-[4-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)-5-氟-2-氧代吡啉-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺(198mg, 0.389mmol)制得的固体。MS(LCMS)m/z 425(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.57(s, 3H) 2.16(dd, J = 5.56, 1.07Hz, 1H) 2.36-2.49(m, 1H) 3.11(s, 3H) 3.23(t, J = 8.59Hz, 2H) 3.66-3.86(m, 1H) 4.04(dd, J = 6.15, 0.88Hz, 1H) 4.59(t, J = 8.78Hz, 2H) 6.45(d, J = 7.81Hz, 1H) 6.87(d, J = 8.39Hz, 1H) 7.34(dd, J = 8.20, 1.95Hz, 1H) 7.46(s, 1H) 7.98(d, J = 6.83Hz, 1H) 9.15-9.31(m, 1H) 11.01-11.19(m, 1H)。

[0294] 实施例6

[0295] (2R)-4-[4-(3,4-二氟苯基)-5-氟-2-氧代吡啉-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0296]



[0297] 步骤A) (2R)-4-[4-(3,4-二氟苯基)-5-氟-2-氧代吡啉-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0298] 标题化合物(760mg, 52.1%)是使用类似针对(2R)-4-[5-氟-2-氧

代-4-[4-(2H-四唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例1步骤B描述的程序, 自(3,4-二氟苯基)硼酸(596mg, 3.78mmol)制得的固体。MS(LCMS) $m/z$  503(M+1)。

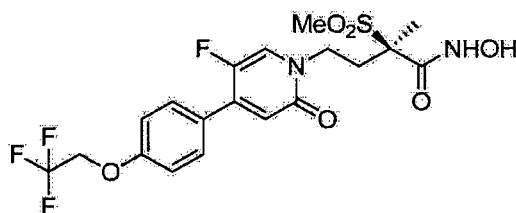
[0299] 步骤B) (2R)-4-[4-(3,4-二氟苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0300] 标题化合物(350mg, 55.0%)是使用类似针对(2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-四唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例1步骤C所述程序, 自(2R)-4-[4-(3,4-二氟苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺(760mg, 1.51mmol)制得的固体。MS(LCMS) $m/z$  419(M+1)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.57(s, 3H) 2.06-2.25(m, 1H) 2.38-2.48(m, 1H) 3.11(s, 3H) 3.68-3.87(m, 1H) 3.96-4.18(m, 1H) 6.60(d,  $J$  = 7.61Hz, 1H) 7.37-7.52(m, 1H) 7.52-7.65(m, 1H) 7.65-7.84(m, 1H) 8.06(d,  $J$  = 6.63Hz, 1H) 9.13-9.39(m, 1H) 11.08(s, 1H)。

[0301] 实施例7

[0302] (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0303]



[0304] 步骤A) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0305] 标题化合物(860mg, 78.6%)是使用类似针对(2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-四唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例1步骤B描述的程序, 自[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]硼酸(554mg, 2.52mmol)制得的固体。MS(LCMS) $m/z$  565(M+1)。

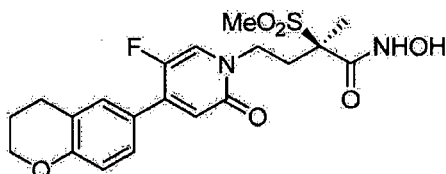
[0306] 步骤B) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0307] 标题化合物(310mg, 42.3%)是使用类似针对(2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-四唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例1步骤C所述程序, 自(2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺(860mg, 1.52mmol)制得的固体。MS(LCMS) $m/z$  419(M+1)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.54(s, 3H) 2.06-2.22(m, 1H) 2.37-2.45(m, 1H) 3.08(s, 3H) 3.74(td,  $J$  = 11.76, 4.98Hz, 1H) 3.93-4.10(m, 1H) 4.81(q,  $J$  = 8.98Hz, 2H) 6.49(d,  $J$  = 7.61Hz, 1H) 7.16(d,  $J$  = 8.98Hz, 2H) 7.49-7.62(m, 2H) 7.98(d,  $J$  = 6.63Hz, 1H) 9.21(br. s., 1H) 11.07(s, 1H)。

[0308] 实施例8

[0309] (2R)-4-[4-(3,4-二氢-2H-色烯-6-基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0310]



[0311] 步骤 A) (2R)-4-[4-(3,4-二氢-2H-色烯-6-基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0312] 标题化合物 (500mg, 82.3 %) 是使用类似针对 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-四唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺实施例 1 步骤 B 描述的程序, 自 3,4-二氢-2H-色烯-6-基硼酸 (228mg, 1.28mmol) 制得的固体。MS(LCMS)m/z 523(M+1)。

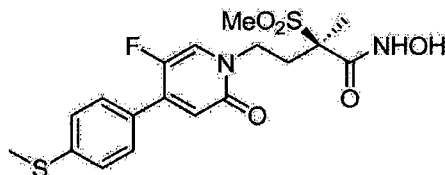
[0313] 步骤 B) (2R)-4-[4-(3,4-二氢-2H-色烯-6-基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0314] 标题化合物 (240mg, 57.1 %) 是使用类似针对 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-四唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 1 步骤 C 所述程序, 自 (2R)-4-[4-(3,4-二氢-2H-色烯-6-基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (500mg, 0.957mmol) 制得的固体。MS(LCMS)m/z 439(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.52(s, 3H) 1.83-1.97(m, 2H) 2.12(ddd, J = 13.03, 11.27, 5.17Hz, 1H) 2.34-2.44(m, 1H) 2.75(t, J = 6.34Hz, 2H) 3.07(s, 3H) 3.71(td, J = 11.76, 5.17Hz, 1H) 3.92-4.07(m, 1H) 4.08-4.20(m, 2H) 6.42(d, J = 7.61Hz, 1H) 6.79(d, J = 8.39Hz, 1H) 7.20-7.32(m, 2H) 7.94(d, J = 6.83Hz, 1H) 9.20(br. s., 1H) 11.07(s, 1H)。

[0315] 实施例 9

[0316] (2R)-4-{5-氟-4-[4-(甲硫基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0317]



[0318] 步骤 A) (2R)-4-{5-氟-4-[4-(甲硫基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯

[0319] 将 1,4-二噁烷 (10ml) 及 3M aq K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.12mL, 3.3mmol) 添加至含有 [4-(甲硫基)苯基]硼酸 (0.283g, 1.68mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (82mg, 0.112mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 T2, (500mg, 1.12mmol) 已预先以氮冲洗的烧瓶中。混合物加热至 60℃ 且于此温度搅拌

1h。反应混合物以 EtOAc 稀释,且以水洗涤。将有机物干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤并浓缩。粗产物于 40g 二氧化硅柱上经快速色谱及 EtOAc 于正庚烷中的洗脱剂 (0-100%),产生标题化合物的胶状物 (492mg, 99%)。MS (LCMS) m/z 442.1 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿 -d) δ ppm 1.17-1.27 (m, 3H) 1.74 (s, 3H) 2.38-2.61 (m, 5H) 3.09 (s, 3H) 3.88-4.02 (m, 1H) 4.17-4.32 (m, 3H) 6.57 (d, J = 7.61Hz, 1H) 7.21-7.34 (m, 3H) 7.37-7.48 (m, 2H)。

[0320] 步骤 B) (2R)-4-{5-氟-4-[4-(甲硫基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸

[0321] 将氢氧化锂单水合物 (165mg, 6.68mmol) 添加至 (2R)-4-{5-氟-4-[4-(甲硫基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 (0.492g, 1.12mmol) 于 THF:水 (1:1, 14mL) 中的溶液且使反应于室温搅拌 18h。反应混合物使用 4M aq HCl 酸化,产生沉淀物。经过滤收集固体且于真空下干燥,产生标题化合物的固体 (339mg, 73%)。MS (LCMS) m/z 414.1 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 (s, 3H) 2.17 (ddd, J = 13.42, 10.00, 5.07Hz, 1H) 2.41-2.45 (m, 1H) 2.49 (s, 3H), 3.14 (s, 3H) 3.78-4.15 (m, 2H) 6.46 (d, J = 7.81Hz, 1H) 7.28-7.39 (m, 2H) 7.43-7.55 (m, 2H) 8.01 (d, J = 6.83Hz, 1H)。

[0322] 步骤 C) (2R)-4-{5-氟-4-[4-(甲硫基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0323] 将 N,N-二异丙基乙基胺 (450uL, 2.45mmol), O-(四氢-2H-吡喃-2-基)羟胺 (192mg, 1.64mmol) 及 HATU (447mg, 1.23mmol) 添加至 (2R)-4-{5-氟-4-[4-(甲硫基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸 (339mg, 0.82mmol) 于 DMF (10mL) 中的溶液中。使反应于室温搅拌 18h。反应混合物以 EtOAc 稀释,且以盐水洗涤。将有机物干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤并浓缩。粗制残留物使用 40g 二氧化硅柱及 EtOAc 于正庚烷中的洗脱剂 (0-100%) 经快速色谱纯化,产生标题化合物 (420mg, 100%)。MS (LCMS) m/z 511.4 (M-1)。

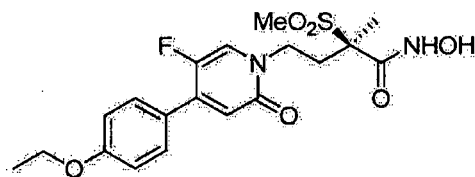
[0324] 步骤 D) (2R)-4-{5-氟-4-[4-(甲硫基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0325] 将 HCl 水溶液 (4M, 3mL) 添加至 (2R)-4-{5-氟-4-[4-(甲硫基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (437mg, 0.852mmol) 于 THF (10mL) 中的溶液中且使反应于室温搅拌 3h。将反应混合物浓缩,随后以 EtOAc 及正庚烷共沸数次,产生标题化合物的灰白色固体 (233mg, 64%)。MS (LCMS) m/z 429.1 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇 -d<sub>4</sub>) δ ppm 1.69 (s, 3H) 2.37 (ddd, J = 13.51, 10.59, 5.17Hz, 1H) 2.51 (s, 3H) 2.57-2.74 (m, 1H) 2.82 (s, 3H) 3.09 (s, 3H) 3.97 (ddd, J = 13.12, 10.59, 5.56Hz, 1H) 4.27 (ddd, J = 13.03, 10.49, 5.17Hz, 1H) 6.68 (d, J = 7.22Hz, 1H) 7.25-7.40 (m, 2H) 7.47-7.59 (m, 2H) 7.90 (d, J = 6.05Hz, 1H)。

[0326] 实施例 10

[0327] (2R)-4-[4-(4-乙氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0328]



[0329] 步骤 A) (2R)-4-[4-(4-乙氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯

[0330] 标题化合物 (320mg, 64%) 是使用类似针对 (2R)-4-{5-氟-4-[4-(甲硫基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯, 实施例 9 步骤 A 所述的程序, 自 (4-乙氧基苯基) 硼酸 (280mg, 1.68mmol) 制得的胶状物。MS (LCMS)  $m/z$  440.3 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.22 (t,  $J = 7.12\text{Hz}$ , 3H) 1.40 (t,  $J = 7.02\text{Hz}$ , 3H) 1.73 (s, 3H) 2.36-2.61 (m, 2H) 3.09 (s, 3H) 3.85-3.98 (m, 1H) 4.07 (dd,  $J = 14.93, 7.12\text{Hz}$ , 2H) 4.25 (m, 3H) 6.51-6.58 (m, 1H) 6.93 (d,  $J = 8.98\text{Hz}$ , 3H) 7.22-7.31 (m, 1H) 7.44 (d,  $J = 7.02\text{Hz}$ , 1H)。

[0331] 步骤 B) (2R)-4-[4-(4-乙氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸

[0332] 将氢氧化锂 (108mg, 4.37mmol) 添加至 (2R)-4-[4-(4-乙氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 (320mg, 0.728mmol) 于四氢呋喃:水 (1:1, 20mL) 中的溶液且使反应于室温搅拌至反应完全。反应混合物以 4M aq HCl 酸化且以 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、过滤及浓缩, 产生标题化合物的固体 (220mg, 73%)。MS (LCMS)  $m/z$  412.2 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.26-1.40 (m, 3H) 1.54 (s, 3H) 2.07-2.26 (m, 1H) 2.43 (d,  $J = 6.24\text{Hz}$ , 1H) 3.14 (s, 3H) 3.83-4.15 (m, 4H) 6.42 (d,  $J = 7.81\text{Hz}$ , 1H) 6.93-7.07 (m, 2H) 7.50 (dd,  $J = 8.68, 1.85\text{Hz}$ , 2H) 7.97 (d,  $J = 6.83\text{Hz}$ , 1H)。

[0333] 步骤 C) (2R)-4-[4-(4-乙氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0334] 标题化合物 (273mg, 100%) 是使用类似针对 (2R)-4-{5-氟-4-[4-(甲硫基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 9 步骤 C 所述程序, 自 (2R)-4-[4-(4-乙氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸 (220mg, 0.535mmol) 制得。MS (LCMS)  $m/z$  509.4 (M+1)。

[0335] 步骤 D) (2R)-4-[4-(4-乙氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

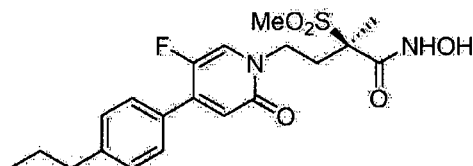
[0336] 标题化合物 (205mg, 83%) 是使用类似针对 (2R)-4-{5-氟-4-[4-(甲硫基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 9 步骤 D 所述程序, 自 (2R)-4-[4-(4-乙氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (297mg, 0.582mmol) 制得的固体。MS (LCMS)  $m/z$  427.2 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1.40 (t,  $J = 6.93\text{Hz}$ , 3H) 1.69 (s, 3H) 2.28-2.42 (m, 1H) 2.54-2.69 (m, 1H) 3.09 (s, 3H) 3.86-3.99 (m, 1H) 4.09 (q,  $J = 7.02\text{Hz}$ , 2H) 4.18-4.32 (m, 1H) 6.60 (d,  $J = 7.42\text{Hz}$ , 1H) 7.01 (d,  $J = 8.98\text{Hz}$ , 2H) 7.54 (dd,  $J =$

8. 78, 1. 56Hz, 2H) 7. 82(d, J = 6. 24Hz, 1H)。

[0337] 实施例 11

[0338] (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-丙基苯基)吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0339]



[0340] 步骤 A) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-丙基苯基)吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0341] 标题化合物 (75. 5mg, 21 %) 是使用类似针对 (2R)-4-[5-氟-4-[4-(甲硫基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯, 实施例 9 步骤 A 所述的程序, 自 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3, (360mg, 0. 697mmol) 及 (4-丙基苯基) 硼酸 (171mg, 1. 04mmol) 制得的固体。MS(LCMS)m/z 507. 4(M-1)。

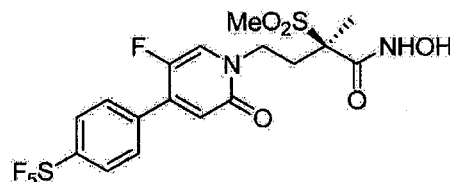
[0342] 步骤 B) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-丙基苯基)吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0343] 标题化合物 (58mg, 94 %) 是使用类似针对 (2R)-4-[5-氟-4-[4-(甲硫基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 9 步骤 D 所述程序, 自 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-丙基苯基)吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (75mg, 0. 15mmol) 制得的固体。MS(LCMS)m/z 425. 2(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 0. 89-1. 00(m, 3H) 1. 57-1. 76(m, 5H) 2. 29-2. 45(m, 1H) 2. 55-2. 69(m, 3H) 3. 09(s, 3H) 3. 86-4. 04(m, 1H) 4. 17-4. 34(m, 1H) 6. 63(d, J = 7. 02Hz, 1H) 7. 31(d, J = 8. 00Hz, 2H) 7. 44-7. 55(m, 2H) 7. 85(d, J = 5. 85Hz, 1H)。

[0344] 实施例 12

[0345] (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(五氟-6λ-磺酰基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0346]



[0347] 步骤 A) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(五氟-6λ-磺酰基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0348] 将 1, 4-二噁烷添加至 1-溴-4-(五氟-6λ-磺酰基)苯 (500mg, 1. 77mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5', 5'-八甲基-2, 2'-联-1, 3, 2-二氧杂硼戊环 (628mg, 2. 47mmol)、乙酸钾 (347mg, 3. 53mmol) 及 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (130mg, 0. 177mmol) 中。混合物加热至 80℃ 且于此温度搅拌 3h。添加 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲

基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3(456mg, 0.883mmol) 及 aq  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2.0N, 1.77mL, 3.53mmol) 且反应于 80℃ 隔夜搅拌。混合物以 EtOAc 稀释, 且以盐水洗涤。将有机物干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、过滤并浓缩。粗制残留物使用 40g 二氧化硅柱及 EtOAc 于正庚烷中的洗脱剂 (0-100%) 经快速色谱纯化, 产生标题化合物 (205mg, 39.2%)。MS (LCMS)  $m/z$  591.4 (M-1)。

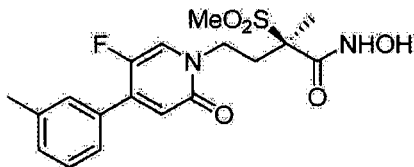
[0349] 步骤 B) (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(五氟-6λ-磺酰基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0350] 将 HCl 水溶液 (1.0M) 添加至 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(五氟-6-λ-磺酰基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (81mg, 0.14mmol) 溶液中, 反应于室温隔夜搅拌。反应于真空中浓缩, 产生标题化合物的固体 (70mg, 100%)。MS(LCMS) m/z 509.1 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.58 (s, 3H) 2.06-2.26 (m, 1H) 3.11 (s, 3H) 3.70-3.89 (m, 1H) 3.97-4.14 (m, 1H) 6.64 (d, J = 7.41Hz, 1H) 7.81 (d, 2H) 8.04 (d, J = 8.78Hz, 2H) 8.11 (d, J = 6.44Hz, 1H)。

[0351] 实施例 13

[0352] (2R)-4-[5-氟-4-(3-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0353]



[0354] 步骤 A) (2R)-4-[5-氟-4-(3-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0355] 标题化合物 (510mg, 55%) 是使用类似针对 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-四唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺实施例 1 步骤 B 描述的程序, 自 (3-甲基苯基)硼酸 (384mg, 2.82mmol) 制得的胶状物。MS(LCMS) $m/z$  479.4(M-1)。

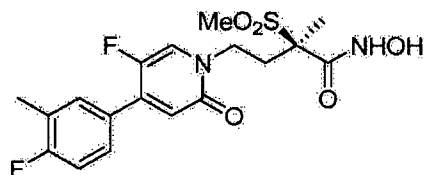
[0356] 步骤B) (2R)-4-[5-氟-4-(3-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0357] 标题化合物 (255mg, 61%) 是使用类似针对 (2R)-4-{5-氟-4-[4-(甲硫基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 9 步骤 D 所述程序, 自 (2R)-4-[5-氟-4-(3-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (510mg, 1.06mmol) 制得的固体。MS(LCMS)  $m/z$  397.1(M+1)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1.70(s, 3H) 2.28-2.44(m, 4H) 2.62(dd,  $J = 10.44, 5.37\text{Hz}$ , 1H) 3.09(s, 3H) 3.96(ddd,  $J = 12.98, 10.63, 5.46\text{Hz}$ , 1H) 4.19-4.35(m, 1H) 6.64(d,  $J = 7.22\text{Hz}$ , 1H) 7.27-7.45(m, 4H) 7.88(d,  $J = 5.85\text{Hz}$ , 1H)。

[0358] 实施例 14

[0359] (2R)-4-[5-氟-4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0360]



[0361] 步骤A) (2R)-4-[5-氟-4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0362] 标题化合物 (360mg, 38%) 是使用类似针对 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-四唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺反应 1 步骤 B 描述的程序, 自 (4-氟-3-甲基苯基) 硼酸 (434mg, 2.82mmol) 制得的胶体。MS (LCMS)  $m/z$  497.0 (M-1)。

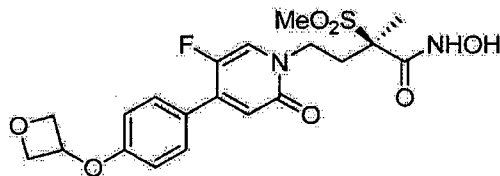
[0363] 步骤B) (2R)-4-[5-氟-4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0364] 标题化合物 (271mg, 91%) 是使用类似针对 (2R)-4-[5-氟-4-[4-(甲硫基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 9 步骤 D 所述程序, 自 (2R)-4-[5-氟-4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (360mg, 0.722mmol) 制得的白色固体。MS (LCMS)  $m/z$  415.1 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.54 (s, 3H) 2.13 (ddd,  $J$  = 13.12, 11.17, 4.98Hz, 1H) 2.26 (s, 3H) 2.40-2.45 (m, 1H) 3.08 (s, 3H) 3.75 (td,  $J$  = 11.85, 5.17Hz, 1H) 4.02 (td,  $J$  = 11.85, 4.98Hz, 1H) 6.49 (d,  $J$  = 7.61Hz, 1H) 7.20-7.28 (m, 1H) 7.38-7.45 (m, 1H) 7.50 (d,  $J$  = 7.41Hz, 1H) 8.01 (d,  $J$  = 6.63Hz, 1H)。

[0365] 实施例 15

[0366] 5-氟-1-[ (3R)-3-(羟基氨基)-3-(甲基磺酰基)丁基]-4-[4-(环氧丙烷-3-基氧基)苯基]吡啶-2(1H)-酮

[0367]



[0368] 步骤A) 3-(4-溴苯氧基)环氧丙烷

[0369] 将 4-溴酚 (2.5g, 14.5mmol) 及  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5.45g, 39.4mmol) 添加至在密封试管中的 4-甲基苯磺酸环氧丙烷-3-酯 (3.00g, 13.1mmol) 于 DMF (10mL) 中的溶液中。反应加热至 100°C 且于此温度搅拌 24h。反应以 EtOAc 稀释, 且以水洗涤。将有机层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、过滤及浓缩, 产生标题化合物。MS (GCMS)  $m/z$  228。此物质在不进一步纯化下使用于后续步骤。

[0370] 步骤B) 4,4,5,5-四甲基-2-[4-(环氧丙烷-3-基氧基)苯基]-1,3,2-二氧杂硼戊环

[0371] 标题化合物 (3.11g, 86%) 是使用类似针对 2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]-2H-四唑, 实施例 1, 步骤 A 所描述的程序, 自 3-(4-溴苯氧基)环氧丙烷 (3.00g, 13.1mmol) 制得。MS (GCMS)  $m/z$  276。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  ppm 1.31 (s, 1

2H) 4.70-4.79 (m, 2H) 4.91-5.00 (m, 2H) 5.18-5.27 (m, 1H) 6.67 (d,  $J = 8.78\text{Hz}$ , 2H) 7.73 (d,  $J = 8.78\text{Hz}$ , 2H)。

[0372] 步骤 C) 5-氟-1-[(3R)-3-(甲基磺酰基)-3-[(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)氨基]丁基]-4-[4-(环氧丙烷-3-基氧基)苯基]吡啶-2(1H)-酮

[0373] 将 1,4-二噁烷 (20mL) 及水 (5mL) 添加至含有 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3 (287mg, 0.56mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-[4-(环氧丙烷-3-基氧基)苯基]-1,3,2-二氧杂硼戊环 (301mg, 1.09mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (65mg, 0.06mmol) 及碳酸钾 (230mg, 1.67mmol) 的已预先以 N<sub>2</sub> 冲洗的烧瓶。混合物加热至 80℃ 且于该温度隔夜搅拌。将反应浓缩且使用两支 12g 硅胶柱经快速色谱纯化。第一支柱以在二氯甲烷中的甲醇 (0-20%) 洗脱。第二支柱是以在正庚烷中的 EtOAc (0-100%) 洗脱, 之后于二氯甲烷中的甲醇 (0-20%), 产生标题化合物的固体 (164mg, 54%)。MS (LCMS)  $m/z$  537.4 (M-1)。

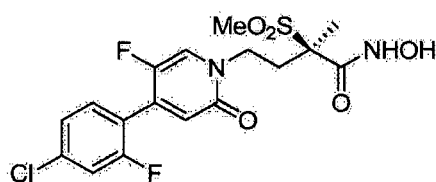
[0374] 步骤 D) 5-氟-1-[ (3R)-3-(羟基氨基)-3-(甲基磺酰基)丁基]-4-[4-(环氧丙烷-3-基氧基)苯基]吡啶-2(1H)-酮

[0375] 将三氟乙酸 (1mL) 添加至 5-氟-1-[(3R)-3-(甲基磺酰基)-3-[(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)氨基]丁基]-4-[4-(环氧丙烷-3-基氧基)苯基]吡啶-2(1H)-酮 (164mg, 0.304mmol) 于 DCM (10mL) 中的溶液中。使反应于室温下隔夜搅拌, 随后于真空下浓缩。残留物再溶于二氯甲烷及正庚烷中, 再次浓缩, 产生标题化合物的固体 (113mg, 82%)。MS (LCMS)  $m/z$  455.1 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 1.69 (s, 3H) 2.35 (ddd,  $J = 13.66, 10.63, 5.17\text{Hz}$ , 1H) 2.53-2.67 (m, 1H) 3.09 (s, 3H) 3.91 (dd,  $J = 12.98, 10.63, 5.27\text{Hz}$ , 1H) 4.16-4.30 (m, 1H) 4.69 (dd,  $J = 7.51, 4.78\text{Hz}$ , 2H) 5.02 (t,  $J = 6.73\text{Hz}$ , 2H) 5.33 (t,  $J = 5.46\text{Hz}$ , 1H) 6.58 (d,  $J = 7.42\text{Hz}$ , 1H) 6.85-6.91 (m, 2H) 7.55 (dd,  $J = 8.68, 1.85\text{Hz}$ , 2H) 7.80 (d,  $J = 6.24\text{Hz}$ , 1H)。

[0376] 实施例 16

[0377] (2R)-4-[4-(4-氯-2-氟-苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0378]



[0379] 步骤 A) (2R)-4-[4-(4-氯-2-氟-苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸

[0380] 在具有机械搅拌的 3L 烧瓶中添加 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 T2 (100g, 225mmol)、(4-氯-2-氟苯基)硼酸 (25.5g, 146mmol) 及 Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.93g, 6.74mmol)。烧瓶以 N<sub>2</sub> 洁净, 随后添加脱气的 2-甲基四氢呋喃 (1L) 及 3M aq. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (225mL, 674mmol)。反应混合物加热至 75℃ 且于此温度搅拌 30min。添加额外的 (4-氯-2-氟苯基)硼酸 (25.5g, 146mmol) 且使反应加热 1.5h。使混合物冷却至室温且分离水层。有机层通经硅藻土垫且置回反应器内。添

加于水 (700mL) 中的氢氧化锂 (28g, 667mmol) 且混合物加热至 50℃ 并于此温度搅拌 1h。使混合物冷却且分离水层。将硅藻土添加至水层且混合物经硅藻土柱塞过滤。将滤出液置入具有顶部搅拌器的烧瓶中, 谨慎地以 4M aq HCl 酸化且于搅拌下加热至 50℃ 直至形成沉淀物。经过滤收集固体且于真空下干燥, 产生标题化合物的褐色固体 (68.7g, 74%)。MS (LCMS)  $m/z$  420.6 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.54 (s, 3H) 2.18 (ddd,  $J$  = 13.17, 10.24, 5.07Hz, 1H) 2.41-2.45 (m, 1H) 3.10-3.19 (s, 3H) 3.87-4.08 (m, 2H) 6.47 (d,  $J$  = 7.02Hz, 1H) 7.42 (dd,  $J$  = 8.39, 1.95Hz, 1H) 7.48-7.56 (m, 1H) 7.60 (dd,  $J$  = 9.95, 1.95Hz, 1H) 8.06 (d,  $J$  = 6.05Hz, 1H)。

[0381] 步骤 B) (2R)-4-[4-(4-氯-2-氟-苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0382] 将 N-甲基吗啉 (54mL, 491mmol) 及 2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪 (43.1g, 245mmol) 添加至 (2R)-4-[4-(4-氯-2-氟-苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸 (68.7g, 164mmol) 于 2-甲基四氢呋喃 (1L) 中的溶液中且反应于室温搅拌 2h。添加 O-(四氢-2H-吡喃-2-基)羟基胺 (28.8g, 245mmol) 且反应于室温搅拌 1h。过滤混合物, 且将滤液浓缩。粗制残留物使用硅胶、并以 40% EtOAc 于正庚烷中的溶液 (4L) 及 EtOAc (6L) 洗脱经柱色谱来纯化。结合所需洗脱部分且浓缩, 产生标题化合物的白色胶状固体。 (74.82g, 88%)。MS (LCMS)  $m/z$  517.9 (M-1)。

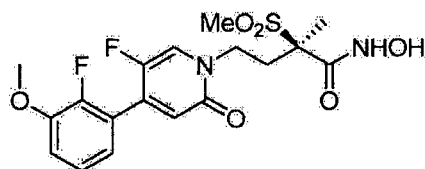
[0383] 步骤 C) (2R)-4-[4-(4-氯-2-氟-苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0384] 将水 (312mL) 及 1N aq HCl (23.9mL, 23.9mmol) 添加至 (2R)-4-[4-(4-氯-2-氟-苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (74.7g, 144.1mmol) 于乙醇 (126mL) 中的溶液中。反应加热至 70℃ 且于此温度隔夜搅拌。使反应冷却, 经过滤收集固体且以水洗涤直至滤液具有 ~5 的 pH。于真空下干燥固体产生标题化合物的白色固体 (46.48g, 74%)。MS (LCMS)  $m/z$  435.6 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.56 (s, 3H) 2.09-2.21 (m, 1H) 2.44 (d,  $J$  = 5.27Hz, 1H) 3.10 (s, 3H) 3.77 (td,  $J$  = 11.90, 5.07Hz, 1H) 4.04 (td,  $J$  = 11.95, 4.98Hz, 1H) 6.51 (d,  $J$  = 7.02Hz, 1H) 7.44 (dd,  $J$  = 8.29, 2.05Hz, 1H) 7.50-7.56 (m, 1H) 7.62 (dd,  $J$  = 9.95, 1.95Hz, 1H) 8.04 (d,  $J$  = 5.85Hz, 1H) 9.22 (s, 1H) 11.05 (s, 1H)。

[0385] 实施例 17

[0386] (2R)-4-[5-氟-4-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0387]



[0388] 步骤 A) (2R)-4-[5-氟-4-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸

[0389] 将二氯 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钨(II)二氯甲烷配合物(5.90g, 7.22mmol)添加至(2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 T2(29.63g, 66.55mmol)、(2-氟-3-甲氧基苯基)硼酸(18.50g, 108.9mmol)及磷酸三钾(54.5g, 205mmol)于2-甲基四氢呋喃(450mL)及去离子水(225mL)中的混合物中。混合物加热至 60℃且于此温度隔夜搅拌。使反应冷却至室温。分离水层与有机物,有机物以水(200mL)及盐水(200mL)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。将Darco® G-60-100 目粉末添加至滤液并搅拌 1h。经由过滤以硅藻土去除固体,滤垫以EtOAc(~300mL)洗涤。合并的滤液加以浓缩,产生红色油(30.62g)。该油溶于2-甲基四氢呋喃(450mL)及去离子水(225mL)中。将氢氧化钾(26.1g, 465mmol)添加至混合物中,反应加热至 50℃且于此温度下隔夜搅拌。使反应冷却至室温。分离水层,以二乙醚洗涤(2×200mL)。水层在搅拌下使用浓HCl缓缓酸化至 pH 1 且悬浮液搅拌 1h。悬浮液经过滤,固体以水(3×100mL)及己烷(3×300mL)洗涤。于真空中干燥固体产生标题化合物的褐色固体(26.49g, 94.54%)。MS(LCMS)m/z 416.0(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.57(s, 3H) 2.14-2.28(m, 0H) 2.42-2.54(m, 1H) 3.18(s, 3H) 3.88(s, 3H) 3.90-4.09(m, 2H) 6.44(d, J = 7.03Hz, 1H) 6.92-7.04(m, 1H) 7.20-7.36(m, 2H) 8.06(d, J = 5.95Hz, 1H) 13.90(br. s., 1H)。

[0390] 步骤B) (2R)-4-[5-氟-4-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0391] 将N-甲基吗啉(11mL, 96.2mmol)添加至CDMT(13.5g, 116mmol)及(2R)-4-[5-氟-4-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸(26.49g, 63.77mmol)于2-甲基四氢呋喃(640mL)中的溶液中且反应搅拌 2h。将THP-羟基胺(13.5g, 116mmol)添加至该反应且反应于室温隔夜搅拌。反应以饱和碳酸氢钠水溶液(500mL)骤冷。分离有机层且以水(300mL)及盐水(300mL)洗涤,随后干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。将Darco® G-60-100 目粉末添加至滤液且悬浮液搅拌 1h。经由硅藻土垫滤除木炭,滤垫以EtOAc(1L)洗涤。将滤液浓缩,产生标题化合物的带黄色的白色固体(30.49g, 92.93%)。MS(LCMS)m/z 513.9(M-1)。

[0392] 步骤C) (2R)-4-[5-氟-4-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

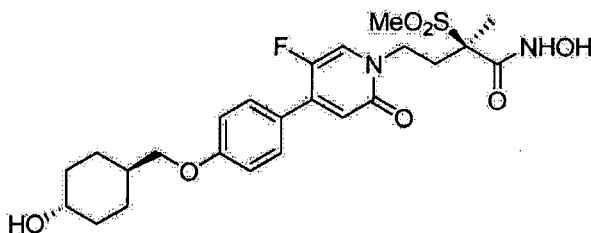
[0393] 将对甲苯磺酸吡啶鎓(190mg, 0.76mmol)添加至(2R)-4-[5-氟-4-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺(777mg, 1.51mmol)于乙醇(15mL)中的溶液中。反应加热至 50℃且于此温度隔夜搅拌。将额外的对甲苯磺酸吡啶鎓(118mg, 0.47mmol)添加至该溶液,反应于 60℃加热 3h。使反应冷却至室温且经由过滤收集沉淀物。固体以乙醇(15mL)及己烷(15mL)洗涤且于真空中干燥,产生标题化合物的白色固体(413mg, 63.5%)。MS(LCMS)m/z 431.0(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.57(s, 1H) 2.08-2.25(m, 0H) 2.41-2.56(m, 1H) 3.02-3.19(m, 3H) 3.71-3.85(m, 1H) 3.88(s, 3H) 3.98-4.13(m, 1H) 6.47(d, J = 7.02Hz, 1H) 6.93-7.08(m, 1H) 7.19-7.36(m, 2H) 8.04(d, J = 5.66Hz, 1H) 9.24(d, J = 1.56Hz, 1H) 11.07(d, J = 1.56Hz, 1H)。

[0394] 实施例 18

[0395] (2R)-4-[5-氟-4-{4-[(反-4-羟基环己基)甲氧基]苯基}-2-氧代吡

啉-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0396]



[0397] 步骤A) 4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环己烷甲酸乙酯

[0398] 将4-甲苯磺酸吡啶鎓(2.57g, 10.2mmol)添加至4-羟基环己烷甲酸乙酯(8.8g, 51.10mmol)及3,4-二氢-2H-吡喃(8.60g, 102mmol)于DCM(200mL)中的溶液中且反应于室温搅拌16h。反应以饱和aq. NaHCO<sub>3</sub>骤冷。分层, 且有机层以水洗涤。将有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤, 且浓缩。于200g 二氧化硅柱上使用于己烷中的EtOAc(5-10%)洗脱剂经由快速色谱产生标题化合物的澄清油(11.1g, 85%)。

[0399] 步骤B) [顺-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环己基]甲醇及(+/-)-[反-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环己基]甲醇

[0400] 在0℃将硼氢化钠(3.69g, 97.5mmol)添加至4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环己烷甲酸乙酯(2.50g, 9.75mmol)于乙醇(100mL)中的溶液。冰浴失效时使反应升温至室温。2日后, 将反应冷却至0℃, 通过添加1N aq HCl 将其骤冷, 直至停止发泡, pH 5-6。将反应浓缩, 形成的残留物分溶于EtOAc及水之间。分层且水层以EtOAc萃取。结合有机层, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。于硅胶100g柱上的纯化且以于己烷中的EtOAc(10-40%)为洗脱剂产生两组对映异构体的澄清油。

[0401] (+/-)-[顺-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环己基]甲醇(387mg, 18%)。

[0402] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.30-1.65(m, 12H) 1.64-1.76(m, 1H) 1.76-1.94(m, 3H) 3.33-3.64(m, 3H) 3.80-4.01(m, 2H) 4.59-4.75(m, 1H)。

[0403] (+/-)-[反-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环己基]甲醇(824, 39.4%)

[0404] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.86-1.11(m, 2H) 1.16-1.31(m, 1H) 1.31-1.64(m, 7H) 1.64-1.77(m, 1H) 1.78-1.93(m, 3H) 1.99-2.14(m, 2H) 3.35-3.67(m, 4H) 3.80-4.04(m, 1H) 4.63-4.79(m, 1H)。

[0405] 步骤C) 2-[(反-4-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯氧基]甲基]环己基)氧基]四氢-2H-吡喃

[0406] 于0℃将二异丙基偶氮基二羧酸酯(2.1mL, 10.5mmol)添加至[反-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环己基]甲醇(2.05g, 9.57mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)酚(2.3g, 10.7mmol)、三苯膦(2.76g, 10.5mmol)及三乙基胺(1.5mL, 10.5mmol)于THF(150mL)的溶液中。使反应升温至室温且隔夜搅拌。添加水(200mL)且反应以EtOAc萃取(600mL)。有机物以1M aq NaOH(4×100mL)、盐水洗涤, 随后干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤且于减压下浓缩。粗制残留物使用20%于己烷中的EtOAc洗脱剂经快速色谱纯化, 产生标题化合物的白色固体(1.9g, 48%)。MS(APCI)m/z 417.3(M+1)。

[0407] 步骤D) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-[(反-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环己基]甲氧基)苯基)吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯

[0408] 将 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (350mg, 0.431mmol) 添加至 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 (1.6g, 3.6mmol)、2-[(反-4-{[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯氧基]甲基}环己基)氧基]四氢-2H-吡喃 (1.9g, 4.49mmol) 及磷酸三钾 (2.9g, 10.8mmol) 于 2-甲基四氢呋喃/水 (5:1, 240mL) 中的溶液中。反应混合物加热至 80℃ 且于此温度搅拌 16h。使反应冷却至室温, 且添加水 (50mL)。混合物以 EtOAc 萃取 (3×150mL)。将合并的有机相干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤并于减压下浓缩, 产生标题化合物的淡褐色固体 (1.4g, 64%)。MS (LCMS) m/z 608.2 (M+1)。

[0409] 步骤 E) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-{[反-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环己基]甲氧基}-苯基)吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸

[0410] 将氢氧化锂水溶液 (2.0M, 5.8mL, 2.3mmol) 添加至 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-{[反-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环己基]甲氧基}-苯基)吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 (1.4g, 2.3mmol) 于乙醇 (40mL) 中的溶液中。反应加热至 50℃ 历经 3h。使反应冷却至环境温度且随后以 1.0N aq. HCl 酸化至 pH ~ 3。混合物以 EtOAc 萃取 (3×150mL)。将合并的有机相干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤并于减压下浓缩, 产生标题化合物的白色固体 (1.28g, 98%)。MS (LCMS) m/z 580.3 (M+1)。

[0411] 步骤 F) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-{[反-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环己基]甲氧基}-苯基)吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0412] 将 N-甲基吗啉 (340μL, 3.09mmol) 添加至 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-{[反-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环己基]甲氧基}-苯基)吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸 (1.28g, 2.21mmol)、2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪 (510mg, 2.87mmol) 于 2-甲基四氢呋喃 (30mL) 中的悬浮液中, 且反应于室温搅拌 1h。添加 O-(四氢-2H-吡喃-2-基)羟基胺 (61mg, 0.52mmol), 且反应于室温隔夜搅拌。添加水 (50mL), 且混合物以 EtOAc (3×150mL) 萃取。合并的有机相以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤且于减压下浓缩。粗制物使用于庚烷中的 EtOAc 洗脱剂 (75-100%) 经快速色谱纯化, 产生标题化合物的浅棕色残留物 (700mg, 46%)。MS (LCMS) m/z 677.4 (M+1)。

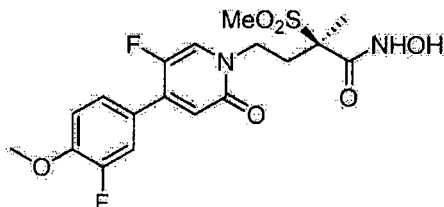
[0413] 步骤 G) (2R)-4-[5-氟-4-{4-[(反-4-羟基环己基)甲氧基]苯基}-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0414] 于室温将盐酸 (4.0M 的 1,4-二噁烷溶液, 1.7mL, 6.63mmol) 添加至 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-{[反-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环己基]甲氧基}苯基)-吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (450mg, 0.66mmol) 于 1,4-二噁烷:DCM:水 (2:2:1, 5mL) 中的溶液中。在 1h 之后, 反应于减压下浓缩。粗制残留物于乙醇中隔夜研磨 (10mL)。经过滤收集固体, 以乙醇洗涤 (5mL), 且于减压下干燥, 产生标题化合物的白色固体 (110mg, 33%)。MS (LCMS) m/z 511.1 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.97-1.19 (m, 4H) 1.54 (s, 3H) 1.58-1.72 (m, 1H) 1.72-1.89 (m, 4H) 2.04-2.23 (m, 1H) 2.41 (m, 1H) 3.08 (s, 3H) 3.18-3.40 (m, 1H) 3.65-3.84 (m, 3H) 4.01 (td, J = 11.61, 4.88Hz, 1H) 4.49 (br. s., 1H) 6.45 (d, J = 7.81Hz, 1H) 6.94-7.06 (m, 2H) 7.36-7.54 (m, 2H) 7.96 (d, J = 6.83Hz, 1H) 9.21 (s, 1H) 11.07 (s, 1H) 11.12 (s, 1H)。

[0415] 实施例 19

[0416] (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0417]



[0418] 步骤A) (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0419] 将 Pd Encat™ (580mg, 0.17mmol) 添加至碳酸钾 (723mg, 5.2mmol)、(3-氟-4-甲氧基苯基) 硼酸 (318mg, 2.1mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3, (900mg, 1.7mmol) 于 1,4-二噁烷:水 (5:1, 24mL) 中的混合物中。反应加热至 80℃ 且容许在此温度下隔夜搅拌。反应经硅藻土垫过滤,该硅藻土垫以甲醇 (250mL) 洗涤。滤液于减压下浓缩,形成的粗制物经使用 EtOAc 于庚烷中的洗脱剂 (20-100%) 的快速色谱纯化,随后是 10% 于 EtOAc 中甲醇,提供标题化合物的淡褐色残留物 (800mg, 99%)。MS (LCMS) m/z 495.1 (M-1)。

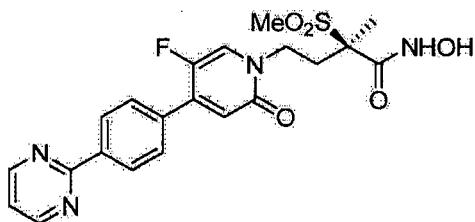
[0420] 步骤B) (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0421] 标题化合物 (400mg, 58%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-{4-[(反-4-羟基环己基)甲氧基]苯基}-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 18 步骤 G 所述程序, 自 (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (800mg, 1.65mmol) 制得的固体。MS (LCMS) m/z 413.1 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 (s, 3H) 2.06-2.18 (m, 1H) 2.38-2.47 (m, 1H) 3.08 (s, 3H) 3.74 (td, J = 12.00, 4.88Hz, 1H) 3.87 (s, 3H) 4.02 (td, J = 11.85, 4.98Hz, 1H) 6.52 (d, J = 7.81Hz, 1H) 7.21-7.31 (m, 1H) 7.34-7.51 (m, 2H) 7.99 (d, J = 6.83Hz, 1H) 9.20 (s, 1H) 11.06 (br. s, 1H)。

[0422] 实施例 20

[0423] (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-嘧啶-2-基苯基)吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0424]



[0425] 步骤A) 2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]嘧啶

[0426] 2-溴嘧啶 (1.5g, 9.4mmol)、2,2'-(1,4-亚苯基)双(4,4,5,5-四甲

基-1,3,2-二氧杂硼戊环)(5.1g, 16.0mmol)、1.0M aq  $K_3PO_4$  (28.3mL, 28.3mmol) 及  $Pd(PPh_3)_4$  (330mg, 0.31mmol) 于 DMF (140mL) 中经脱气溶液加热至 80℃ 且于此温度搅拌 16h。将水 (100mL) 添加至反应混合物, 以 EtOAc (3×200mL) 萃取。合并的有机相以  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤且于减压下浓缩。粗制物使用 17% 于正庚烷中的 EtOAc 洗脱剂经快速色谱纯化, 产生标题化合物的白色固体 (0.7g, 28%)。MS (LCMS)  $m/z$  283.1 (M+1)。 $^1H$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.36 (s, 12H) 7.19 (t,  $J$  = 4.68Hz, 1H) 7.93 (d,  $J$  = 8.00Hz, 2H) 8.43 (d,  $J$  = 7.81Hz, 2H) 8.81 (d,  $J$  = 4.68Hz, 2H)。

[0427] 步骤 B) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-嘧啶-2-基苯基)吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯

[0428] 标题化合物 (278mg, 87%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-[[反-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环己基]甲氧基}苯基)吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯, 实施例 18 步骤 D 所述程序, 自 2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]嘧啶 (270mg, 0.94mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 T2, (300mg, 0.67mmol) 制得的淡褐色固体。MS (LCMS)  $m/z$  474.2 (M+1)。

[0429] 步骤 C) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-嘧啶-2-基苯基)吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸

[0430] 标题化合物 (250mg, 98%) 使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-[[反-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环己基]甲氧基}-苯基)吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸, 实施例 18 步骤 E 所述程序, 自 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-嘧啶-2-基苯基)吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 (270mg, 0.57mmol) 制得的浅棕色胶状物。MS (LCMS)  $m/z$  446.1 (M+1)。 $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 1.73 (s, 3H) 2.39-2.51 (m, 1H) 2.62-2.75 (m, 1H) 3.17 (s, 3H) 4.20-4.46 (m, 2H) 6.86 (d,  $J$  = 7.02Hz, 1H) 7.65 (t,  $J$  = 5.07Hz, 1H) 7.83 (d,  $J$  = 7.02Hz, 2H) 8.09 (d,  $J$  = 5.85Hz, 1H) 8.53 (d,  $J$  = 8.39Hz, 2H) 9.06 (d,  $J$  = 4.88Hz, 2H)。

[0431] 步骤 D) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-嘧啶-2-基苯基)吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0432] 标题化合物 (290mg, 94%) 使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-[[反-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环己基]甲氧基}-苯基)吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 18 步骤 F 所述程序, 自 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-嘧啶-2-基苯基)吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸 (250mg, 0.56mmol) 及 O-(四氢-2H-吡喃-2-基)羟胺 (87mg, 0.74mmol) 制得的浅棕色胶状物。MS (LCMS)  $m/z$  543.0 (M+1)。

[0433] 步骤 E) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-嘧啶-2-基苯基)吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

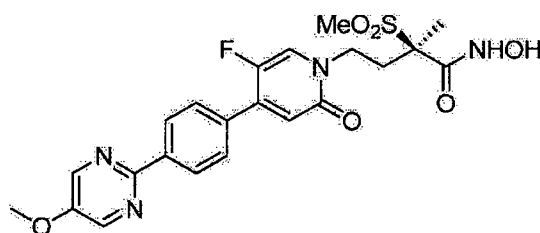
[0434] 标题化合物 (80mg, 30%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-{4-[(反-4-羟基环己基)甲氧基]苯基}-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 18 步骤 G 所述程序, 自 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-嘧啶-2-基苯基)吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁

酰胺 (312mg, 0.57mmol) 制得的褐色固体。MS (LCMS)  $m/z$  461.1 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1.70 (s, 3H) 2.31-2.45 (m, 1H) 2.56-2.71 (m, 1H) 3.10 (s, 3H) 3.87-4.01 (m, 1H) 4.19-4.33 (m, 1H) 6.70 (d,  $J = 7.42\text{Hz}$ , 1H) 7.38 (t,  $J = 4.88\text{Hz}$ , 1H) 7.73 (dd,  $J = 8.59, 1.76\text{Hz}$ , 2H) 7.87 (d,  $J = 6.05\text{Hz}$ , 1H) 8.53 (d,  $J = 8.59\text{Hz}$ , 2H) 8.87 (d,  $J = 4.88\text{Hz}$ , 2H)。

[0435] 实施例 21

[0436] (2R)-4-[5-氟-4-[4-(5-甲氧基嘧啶-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0437]



[0438] 步骤 A) 5-甲氧基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]嘧啶

[0439] 标题化合物 (700mg, 17%) 是使用类似针对制备 2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]嘧啶, 实施例 20 步骤 A 所述程序, 自 2-氯-5-甲氧基嘧啶 (1.85g, 12.8mmol) 及 2,2'-(1,4-亚苯基)双(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环) (6.9g, 21.0mmol) 制得的白色固体。MS (LCMS)  $m/z$  313.1 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  ppm 1.33 (s, 12H) 3.93 (s, 3H) 7.83-7.90 (m, 2H) 8.28-8.34 (m, 2H) 8.45 (s, 2H)。

[0440] 步骤 B) (2R)-4-[5-氟-4-[4-(5-甲氧基嘧啶-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0441] 标题化合物 (900mg, 95%) 是使用类似针对 (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺实施例 19 步骤 A 所述程序, 自 5-甲氧基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]嘧啶 (719mg, 2.3mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3, (850mg, 1.65mmol) 制得的褐色固体。MS (LCMS)  $m/z$  573.2 (M+1)。

[0442] 步骤 C) (2R)-4-[5-氟-4-[4-(5-甲氧基嘧啶-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

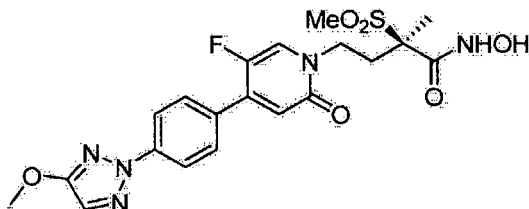
[0443] 标题化合物 (50mg, 6%) 使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-{4-[(反-4-羟基环己基)甲氧基]苯基}-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 18 步骤 G 所述程序, 自 (2R)-4-[5-氟-4-[4-(5-甲氧基嘧啶-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (900mg, 1.57mmol) 制得的浅棕色固体。MS (LCMS)  $m/z$  491.1 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.53 (s, 3H) 2.08-2.19 (m, 1H) 2.39-2.48 (m, 1H) 3.07 (s, 3H) 3.69-3.78 (m, 1H) 3.92 (s, 3H) 3.96-4.08 (m, 1H) 6.56 (d,  $J = 7.71\text{Hz}$ , 1H) 7.67 (m,  $J = 8.70, 2.00\text{Hz}$ , 2H) 8.01 (d,  $J = 6.54\text{Hz}$ , 1H) 8.34-8.38 (m, 2H) 8.64 (s, 2H) 9.19 (br. d,  $J =$

1.80Hz, 1H) 11.04 (br. d,  $J = 1.90\text{Hz}$ , 1H)。

[0444] 实施例 22

[0445] (2R)-4-{5-氟-4-[4-(4-甲氧基-2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0446]



[0447] 步骤 A) 2-(4-溴苯基)-4-甲氧基-2H-1,2,3-三唑

[0448] 将碳酸铯 (4.5g, 13.7mmol) 添加至 2-(4-溴苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-醇 (1.1g, 4.6mmol) 及甲基碘 (0.36mL, 5.7mmol) 于 THF (50mL) 中的溶液。反应加热至 60℃ 且于此温度搅拌 16h。将水 (20mL) 添加至该反应, 形成的混合物以 EtOAc (2×150mL) 萃取。以碳酸钾将合并的有机相干燥, 过滤并于减压下浓缩, 产生标题化合物的褐色固体 (1.1g, 95%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 3.98 (s, 3H) 7.39 (s, 1H) 7.55-7.62 (m, 2H) 7.79-7.86 (m, 2H)。

[0449] 步骤 B) 4-甲氧基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]-2H-1,2,3-三唑

[0450] 将 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.71g, 0.87mmol) 添加至 2-(4-溴苯基)-4-甲氧基-2H-1,2,3-三唑 (1.1g, 2.6mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联-1,3,2-二氧杂硼戊环 (1.3g, 5.2mmol)、乙酸钾 (1.3g, 13.0mmol) 于 2-甲基四氢呋喃:水 (5:1, 60mL) 中的混合物中。反应加热至 80℃ 且于此温度搅拌 16h。使反应冷却至室温, 且添加水 (50mL)。将反应冷却, 经硅藻土过滤, 该硅藻土以 EtOAc 洗涤 (150 毫升)。滤液于减压下浓缩, 形成的粗制物使用 EtOAc 于正庚烷中的洗脱剂 (10-60%) 经快速色谱纯化, 产生标题化合物的淡褐色固体 (1.2g, 92%)。MS (LCMS)  $m/z$  302.3 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 1.33 (s, 12H) 4.01 (s, 3H) 7.40 (s, 1H) 7.78-7.84 (m, 2H) 7.88-7.95 (m, 2H)。

[0451] 步骤 C) (2R)-4-{5-氟-4-[4-(4-甲氧基-2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0452] 标题化合物 (1.15mg, 88%) 是使用类似针对 (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 19 步骤 A 所述程序, 自 4-甲氧基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]-2H-1,2,3-三唑 (0.98g, 1.4mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3 (1.2g, 2.3mmol) 制得的褐色固体。MS (LCMS)  $m/z$  562.0 (M+1)。

[0453] 步骤 D) (2R)-4-{5-氟-4-[4-(4-甲氧基-2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

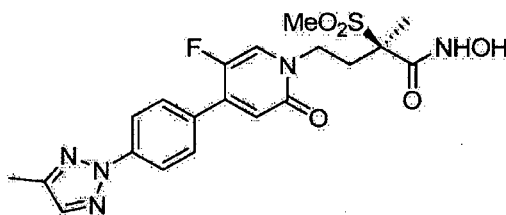
[0454] 标题化合物 (700mg, 70%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-{4-[(反-4-羟基环己基)甲氧基]苯基}-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)

丁酰胺, 实施例 18 步骤 G 所述程序, 自 (2R)-4-{5-氟-4-[4-(4-甲氧基-2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (1.15g, 2.04mmol) 制得的淡褐色固体。MS (LCMS)  $m/z$  480.2 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.53 (s, 3H) 2.07-2.18 (m, 1H) 2.39-2.48 (m, 1H) 3.06 (s, 3H) 3.69-3.77 (m, 1H) 3.95 (s, 3H) 3.97-4.08 (m, 1H) 6.54 (d,  $J$  = 7.62Hz, 1H) 7.65-7.73 (m, 2H) 7.75 (s, 1H) 7.90-7.98 (m, 2H) 8.03 (d,  $J$  = 6.64Hz, 1H) 11.06 (br. s., 1H)。

[0455] 实施例 23

[0456] (2R)-4-{5-氟-4-[4-(4-甲氧基-2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0457]



[0458] 步骤 A) 4-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基)-2H-1,2,3-三唑

[0459] 将 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (592mg, 0.718mmol) 添加至乙酸钾 (705mg, 7.18mmol)、2-(4-溴苯基)-4-甲基-2H-1,2,3-三唑 (600mg, 2.52mmol) 及 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联-1,3,2-二氧杂硼戊环 (729mg, 2.87mmol) 于 1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液中。反应加热至 80℃ 且于此温度搅拌 16h。反应经硅藻土过滤且过滤垫以 EtOAc 洗涤 (150mL)。合并的滤液于减压下浓缩, 粗制物使用 EtOAc 于正庚烷中的洗脱剂 (10-60%) 经快速色谱纯化, 产生标题化合物的淡褐色固体 (720mg, 98%)。MS (LCMS)  $m/z$  286.2 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1.32 (s, 12H) 2.36 (s, 3H) 7.66 (s, 1H) 7.77-7.84 (m, 2H) 7.92-8.00 (m, 2H)。

[0460] 步骤 B) (2R)-4-{5-氟-4-[4-(4-甲氧基-2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0461] 标题化合物 (0.99g, 98%) 使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 19 步骤 A 所述的程序, 自 4-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基)-2H-1,2,3-三唑 (0.70g, 2.4mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3, (0.90g, 2.0mmol) 制得的褐色胶状物。MS (LCMS)  $m/z$  546.5 (M+1)。

[0462] 步骤 C) (2R)-4-{5-氟-4-[4-(4-甲氧基-2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

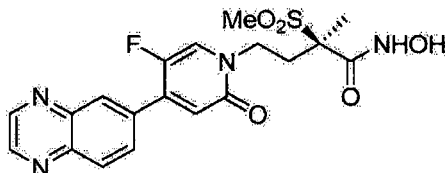
[0463] 标题化合物 (450mg, 53%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-{4-[(反-4-羟基环己基)甲氧基]苯基}-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 18 步骤 G 所述程序, 自 (2R)-4-{5-氟-4-[4-(4-甲氧基-2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡

喃-2-基氧基)丁酰胺(0.99g, 1.81mmol)制得的褐色固体。MS(LCMS) $m/z$  464.2(M+1)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.53(s, 3H) 2.06-2.20(m, 1H) 2.33(br. s, 3H) 2.38-2.49(m, 1H) 3.06(s, 3H) 3.68-3.80(m, 1H) 3.90-4.11(m, 1H) 6.55(d,  $J = 7.61\text{Hz}$ , 1H) 7.65-7.76(m, 2H) 7.90(br. s, 1H) 7.96-8.10(m, 2H) 11.05(br. s., 1H)。

[0464] 实施例 24

[0465] (2R)-4-(5-氟-2-氧代-4-喹噁啉-6-基吡啶-1(2H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0466]



[0467] 步骤 A) (2R)-4-(5-氟-2-氧代-4-喹噁啉-6-基吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0468] 标题化合物(480mg, 95%)是使用类似针对制备(2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 19 步骤 A 所述程序, 自 6-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼戊环-2-基)喹噁啉(347mg, 1.36mmol)及(2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3(500mg, 0.97mmol)制得的浅棕色胶状物。MS(LCMS) $m/z$  517.1(M+1)。

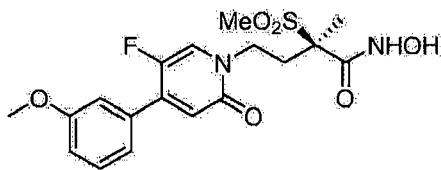
[0469] 步骤 B) (2R)-4-(5-氟-2-氧代-4-喹噁啉-6-基吡啶-1(2H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0470] 标题化合物(110mg, 28%)是使用类似针对制备(2R)-4-[5-氟-4-{4-[(反-4-羟基环己基)甲氧基]苯基}-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 18 步骤 G 所述程序, 自(2R)-4-(5-氟-2-氧代-4-喹噁啉-6-基吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺(0.48g, 0.93mmol)的淡褐色固体。MS(LCMS) $m/z$  433.2(M+1)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.54(s, 3H) 2.09-2.19(m, 1H) 2.44-2.52(m, 1H) 3.07(s, 3H) 3.73-3.84(m, 1H) 4.04(m, 1H) 6.71(d,  $J = 7.61\text{Hz}$ , 1H) 7.99(dt,  $J = 8.76, 1.96\text{Hz}$ , 1H) 8.06-8.10(m, 1H) 8.17(d,  $J = 8.78\text{Hz}$ , 1H) 8.26(t,  $J = 1.71\text{Hz}$ , 1H) 8.89-9.05(m, 2H) 9.20(br. s., 1H) 11.03(br. s., 1H)。

[0471] 实施例 25

[0472] (2R)-4-[5-氟-4-(3-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0473]



[0474] 步骤 A) (2R)-4-[5-氟-4-(3-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲

基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0475] 标题化合物(800mg, 99%)是使用类似针对制备(2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例19步骤A所述的程序, 自(3-甲氧基苯基)硼酸(318mg, 2.09mmol)及(2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3, (900mg, 1.74mmol) 制得的浅褐色胶物。MS(LCMS)m/z 495.1 (M+1)。

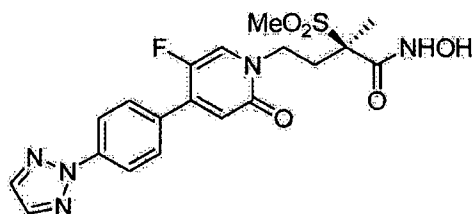
[0476] 步骤B) (2R)-4-[5-氟-4-(3-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0477] 标题化合物(400mg, 58%)是使用类似针对制备(2R)-4-[5-氟-4-{4-[(反-4-羟基环己基)甲氧基]苯基}-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例18步骤G所述程序, 自(2R)-4-[5-氟-4-(3-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺(0.82g, 1.65mmol) 制得褐色的固体。MS(LCMS)m/z 413.1 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.52(s, 3H) 2.05-2.18(m, 1H) 2.36-2.50(m, 1H) 3.06(s, 3H) 3.66-3.78(m, 4H) 3.95-4.08(m, 1H) 6.50(d, J = 7.61Hz, 1H) 6.98-7.11(m, 3H) 7.32-7.40(m, 1H) 7.98(d, J = 6.54Hz, 1H) 9.18(br. s., 1H) 11.04(s, 1H)。

[0478] 实施例26

[0479] (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0480]



[0481] 步骤A) 2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]-2H-1,2,3-三唑

[0482] 将 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (280mg, 0.343mmol) 添加至 2-(4-溴苯基)-2H-1,2,3-三唑 (255mg, 1.14mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联-1,3,2-二氧杂硼戊环 (350mg, 1.38mmol) 及乙酸钾 (340mg, 3.46mmol) 于 1,4-二噁烷 (10mL) 中的混合物中。反应加热至 80℃ 且于此温度下隔夜搅拌。使反应冷却至室温且以 EtOAc (30mL) 及盐水 (30mL) 稀释。混合物经塞里硅藻土过滤, 自滤液分离有机层。水层以 EtOAc 萃取 (2×30mL), 结合有机物, 加以干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。粗制物使用 Ana logix SF15-12g 柱及 EtOAc 于正庚烷中的洗脱剂 (0-10%), 经快速色谱纯化, 产生标题化合物的橘色固体 (240.6mg, 78.0%)。MS(LCMS)m/z 272.4 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.37(s, 12H) 7.83(s, 2H) 7.94(d, 2H) 8.10(d, J = 8.59Hz, 2H)。

[0483] 步骤B) (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯

[0484] 将 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (484mg, 0.59mmol) 添加至 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 T2 (2.20g, 4.94mmol)、2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]-2H-1,2,3-三唑 (2.01g, 7.41mmol) 及磷酸钾 (3.95g, 14.8mmol) 于 2-甲基四氢呋喃 (200mL) 及去离子水 (40mL) 中的混合物中。反应加热至 60℃ 且于此温度剧烈隔夜搅拌。反应以 EtOAc (100mL) 及水 (100mL) 稀释且经硅藻土垫 (~1 英寸) 过滤。滤垫以 EtOAc (100mL) 洗涤且将滤液结合。分离水层且以 EtOAc (2×100mL) 萃取。合并的有机物以盐水洗涤 (100mL)、干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤及浓缩。粗制物使用 Varian SF25-40g 柱及 EtOAc 于己烷中的洗脱剂 (30-100%) 经快速色谱纯化, 产生标题化合物的黄色固体 (1.54g, 67.4%)。MS (LCMS) m/z 463.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.23 (t, 3H) 1.62 (s, 3H) 2.18-2.32 (m, 1H) 2.52-2.66 (m, 1H) 3.16 (s, 3H) 3.92-4.07 (m, 2H) 4.08-4.24 (m, 2H) 6.59 (d, J = 7.81Hz, 1H) 7.72-7.84 (m, 2H) 8.10 (d, J = 6.63Hz, 1H) 8.12-8.17 (m, 2H) 8.18 (s, 2H)。

[0485] 步骤 C) (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸

[0486] 将氢氧化钾 (1.30g, 23.2mmol) 添加至 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 (1.54g, 3.33mmol) 于 2-甲基四氢呋喃:水 (2:142.5mL) 中的溶液中, 溶液于室温隔夜搅拌。添加甲醇 (5mL), 反应加热至 60℃。反应混合物于此温度搅拌 2h。将反应浓缩且于 3M aq HCl 中研磨。经过滤收集固体且以水 (20mL) 及己烷 (20mL) 洗涤。固体于真空下干燥, 产生标题化合物的白色固体 (1.39g, 96.1%)。MS (LCMS) m/z 435.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.58 (s, 3H) 2.13-2.30 (m, 0H) 2.41-2.61 (m, 1H) 3.17 (s, 3H) 3.89-4.13 (m, 2H) 6.59 (d, J = 7.81Hz, 1H) 6.56-6.63 (m, 1H) 7.79 (dd, J = 8.78, 1.76Hz, 3H) 8.09 (d, J = 6.83Hz, 1H) 8.12-8.17 (m, 2H) 8.19 (s, 2H)。

[0487] 步骤 D) (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0488] 将 N-甲基吗啉 (540 μL, 4.9mmol) 添加至 CDMT (750mg, 4.27mmol) 及 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸 (1.39g, 3.20mmol) 于 2-甲基四氢呋喃 (30mL) 中的溶液中且反应于室温搅拌 1h。将 O-(四氢-2H-吡喃-2-基)羟基胺 (670mg, 5.72mmol) 添加至该反应且反应于室温搅拌。反应以饱和 aq NaHCO<sub>3</sub> (100mL) 骤冷且水层以 EtOAc (3×100mL) 萃取。合并的有机物以盐水洗涤 (100mL)、干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤及浓缩。粗产物使用 Varian SF25-40g 柱及 EtOAc 于己烷中的洗脱剂 (30-100%) 经快速色谱纯化, 产生标题化合物的白色固体 (1.53g, 89.6%)。MS (LCMS) m/z 532.2 (M-1)。

[0489] 步骤 E) (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

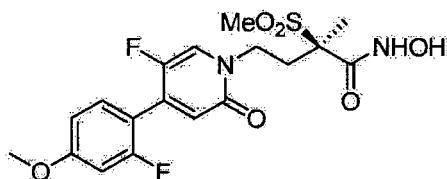
[0490] 将对甲苯磺酸吡啶鎓 (360mg, 0.50mmol) 添加至 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (1.53g, 2.87mmol) 于乙醇 (60mL) 中的溶液中。溶液加热至 70℃ 且于此温度搅拌 3h。使反应冷却且于室温搅拌三日。经过滤收集固

体且以乙醇 (20mL) 及己烷 (20mL) 洗涤。固体于真空下干燥, 产生标题化合物的白色固体 (1.05g, 81.5%)。MS (LCMS)  $m/z$  450.0 (M+1),  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.58 (s, 3H) 2.08-2.27 (m, 0H) 2.38-2.59 (m, 1H) 3.12 (s, 3H) 3.72-3.90 (m, 1H) 4.00-4.17 (m, 1H) 6.62 (d,  $J = 7.61\text{Hz}$ , 1H) 7.70-7.88 (m, 2H) 8.08 (d,  $J = 6.63\text{Hz}$ , 1H) 8.12-8.18 (m, 2H) 8.19 (s, 2H) 9.25 (d,  $J = 1.95\text{Hz}$ , 1H) 11.09 (d,  $J = 1.76\text{Hz}$ , 1H)。

[0491] 实施例 27

[0492] (2R)-4-[5-氟-4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0493]



[0494] 步骤A) (2R)-4-[5-氟-4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0495] 标题化合物 (1.5g, 94%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 19 步骤 A 所述的程序, 自 (2-氟-4-甲氧基苯基) 硼酸 (737mg, 4.34mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3 (1.6g, 3.1mmol) 制得。MS (LCMS)  $m/z$  513.3 (M+1)。

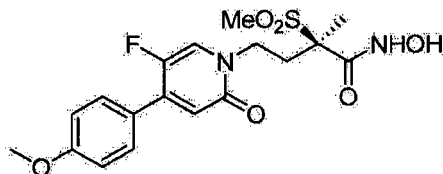
[0496] 步骤B) (2R)-4-[5-氟-4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0497] 将 HCl 溶液 (4M 的 1,4-二噁烷溶液, 4.4mL, 17.5mmol) 添加至 (2R)-4-[5-氟-4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (1.5g, 2.9mmol) 于 1,4-二噁烷 (20mL)、DCM (20mL) 及水 (5mL) 中的溶液中, 且反应于室温搅拌 20min。反应于减压下浓缩, 将异丙醇 (10mL) 添加至该残留物且将混合物浓缩。将异丙醇 (30mL) 添加至该残留物, 溶液于室温隔夜搅拌, 产生沉淀物。经由过滤收集该沉淀物, 以异丙醇洗涤, 且于真空下干燥, 产生标题化合物的浅棕色固体 (725mg, 58%) MS (LCMS)  $m/z$  431.0 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.57 (s, 3H) 2.07-2.25 (m, 1H) 2.42-2.48 (m, 1H) 3.11 (s, 3H) 3.71-3.81 (m, 1H) 3.83 (s, 3H) 4.00-4.11 (m, 1H) 6.44 (d,  $J = 7.02\text{Hz}$ , 1H) 6.92 (dd,  $J = 8.59, 2.54\text{Hz}$ , 1H) 7.00 (dd,  $J = 12.39, 2.44\text{Hz}$ , 1H) 7.42 (t,  $J = 8.49\text{Hz}$ , 1H) 8.03 (d,  $J = 5.85\text{Hz}$ , 1H) 9.25 (br. s., 1H) 11.10 (s, 1H)。

[0498] 实施例 28

[0499] (2R)-4-[5-氟-4-(4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0500]



[0501] 步骤 A) (2R)-4-[5-氟-4-(4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0502] 标题化合物 (1.90g, 98.8%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 19 步骤 A 所述的程序, 自 (4-甲氧基苯基) 硼酸 (902mg, 5.94mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3 (2.0g, 3.87mmol) 制得的黄色固体。MS(LCMS)m/z 495.4 (M+1)。

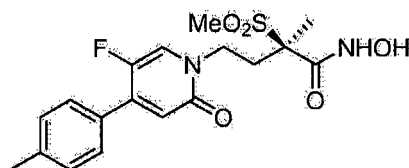
[0503] 步骤 B) (2R)-4-[5-氟-4-(4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0504] 标题化合物 (651mg, 41.3%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 26 步骤 E 所述的程序, 自 (2R)-4-[5-氟-4-(4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (1.90g, 3.83mmol) 制得的白色固体。MS(LCMS)m/z 413.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.57 (s, 3H) 2.08-2.23 (m, 1H) 2.41-2.48 (m, 1H) 3.11 (s, 3H) 3.72-3.80 (m, 1H) 3.81 (s, 3H) 3.97-4.13 (m, 1H) 6.49 (d, J = 7.81Hz, 1H) 6.95-7.15 (m, 2H) 7.46-7.67 (m, 2H) 7.99 (d, J = 6.63Hz, 1H) 9.24 (s, 1H) 11.11 (s, 1H)。

[0505] 实施例 29

[0506] (2R)-4-[5-氟-4-(4-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0507]



[0508] 步骤 A) (2R)-4-[5-氟-4-(4-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯

[0509] 标题化合物 (484mg) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯, 实施例 27 步骤 B 所述的程序, 自 (4-甲基苯基) 硼酸 (229mg, 1.68mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 T2 (500mg, 1.12mmol) 制得的棕色胶状物。MS(LCMS)m/z 410.1 (M+1)。

[0510] 步骤 B) (2R)-4-[5-氟-4-(4-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸

[0511] 标题化合物 (294mg, 65.2%)

[0512] 是使用类似针对制备 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸, 实施例 26 步骤 C 所述程序, 自 (2R)-4-[5-氟-4-(4-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 (484mg, 1.18mmol) 制得的白色固体。MS(LCMS)m/z 382.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.57(s, 3H) 2.14-2.25(m, 0H) 2.36(s, 3H) 2.43-2.54(m, 1H) 3.17(s, 3H) 3.89-4.07(m, 2H) 6.46(d, J = 7.81Hz, 1H) 7.31(d, J = 8.00Hz, 2H) 7.42-7.52(m, 2H) 8.03(d, J = 6.83Hz, 1H)。

[0513] 步骤 C) (2R)-4-[5-氟-4-(4-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0514] 标题化合物 (331mg, 89.3%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 26 步骤 D 所述程序, 自 (2R)-4-[5-氟-4-(4-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸 (294mg, 0.77mmol) 制得的白色固体。MS(LCMS)m/z 479.3 (M-1)。

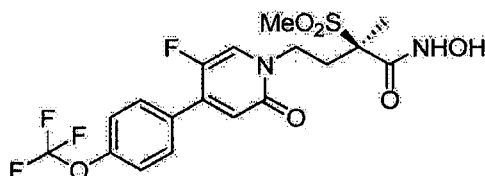
[0515] 步骤 D) (2R)-4-[5-氟-4-(4-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0516] 标题化合物 (96mg, 34%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 26 步骤 E 所述程序, 自 (2R)-4-[5-氟-4-(4-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (331mg, 0.69mmol) 制得的白色固体。MS(LCMS)m/z 397.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.58(s, 3H) 2.10-2.25(m, 1H) 2.37(s, 3H) 2.42-2.49(m, 1H) 3.12(s, 3H) 3.71-3.84(m, 1H) 4.00-4.12(m, 1H) 6.51(d, J = 7.81Hz, 1H) 7.32(d, J = 7.81Hz, 2H) 7.48(dd, J = 8.20, 1.76Hz, 2H) 8.02(d, J = 6.83Hz, 1H) 9.24(d, J = 1.76Hz, 1H) 11.11(d, J = 1.95Hz, 1H)。

[0517] 实施例 30

[0518] (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0519]



[0520] 步骤 A) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0521] 标题化合物 (69.7mg, 49.1%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 20 步骤 A 所述程序, 自

[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸 (82.3mg, 0.47mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3 (133mg, 0.26mmol) 制得的黄白色固体。MS(LCMS)m/z 551.1 (M-1)。

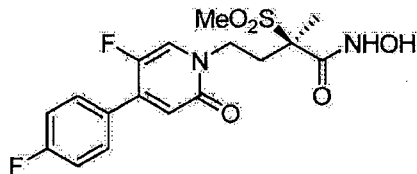
[0522] 步骤 B) (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0523] 标题化合物 (12.2mg, 20.9%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 26 步骤 E 所述的程序, 自 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (68.9mg, 0.13mmol) 制得的白色固体。MS(LCMS)m/z 467.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.57 (s, 3H) 2.07-2.25 (m, 0H) 2.39-2.55 (m, 1H) 3.11 (s, 3H) 3.72-3.86 (m, 1H) 3.97-4.13 (m, 1H) 6.58 (d, 1H) 7.50 (d, J = 8.00Hz, 2H) 7.65-7.77 (m, 2H) 8.06 (d, J = 6.44Hz, 1H) 9.23 (d, J = 1.17Hz, 1H) 11.08 (s, 1H)。

[0524] 实施例 31

[0525] (2R)-4-[5-氟-4-(4-氟苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0526]



[0527] 步骤 A) (2R)-4-[5-氟-4-(4-氟苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0528] 标题化合物 (67mg, 54%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 19 步骤 A 所述的程序, 自 (4-氟苯基)硼酸 (66.2mg, 0.47mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3 (133mg, 0.26mmol) 制得的白色固体。MS(LCMS)m/z 483.1 (M-1)。

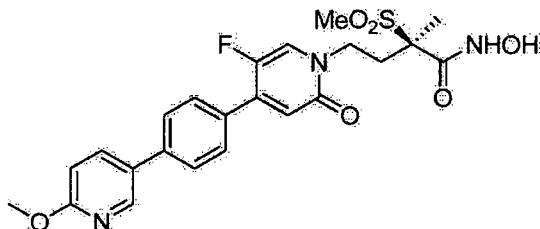
[0529] 步骤 B) (2R)-4-[5-氟-4-(4-氟苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0530] 标题化合物 (7.9mg, 14%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 26 步骤 E 所述的程序, 自 (2R)-4-[5-氟-4-(4-氟苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (67mg, 0.14mmol) 制备的白色固体。MS(LCMS)m/z 401.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.58 (s, 3H) 2.10-2.24 (m, 1H) 2.42-2.50 (m, 1H) 3.12 (s, 3H) 3.71-3.88 (m, 1H) 3.99-4.14 (m, 1H) 6.55 (d, J = 7.61Hz, 1H) 7.25-7.45 (m, 2H) 7.58-7.72 (m, 2H) 8.05 (d, J = 6.83Hz, 1H) 9.24 (s, 1H) 11.10 (s, 1H)。

[0531] 实施例 32

[0532] (2R)-4-{5-氟-4-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0533]



[0534] 步骤 A) 2-甲氧基-5-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]吡啶

[0535] 标题化合物 (1.40g) 是使用类似针对制备 2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]-2H-1,2,3-三唑, 实施例 26 步骤 A 所述程序, 自 5-(4-溴苯基)-2-甲氧基吡啶 (1.0g, 3.8mmol) 制得的白色固体。MS(LCMS) $m/z$  312.1(M+1)。

[0536] 步骤B) (2R)-4-{5-氟-4-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0537] 标题化合物(273mg, 61.4%)是使用类似针对制备(2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例19步骤A所述的程序, 自2-甲氧基-5-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]吡啶(362mg, 1.16mmol)及(2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺T3(400mg, 0.78mmol)制得的黄色固体。MS(LCMS)m/z 574.0(M+1)。

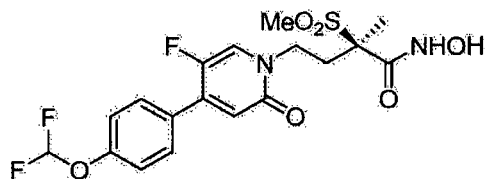
[0538] 步骤 C) (2R)-4-{5-氟-4-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0539] 标题化合物 (156mg, 67 %) 是使用类似针对制备 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 26 步骤 E 所述的程序, 自 (2R)-4-{5-氟-4-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (273mg, 0.48mmol) 制得的白色固体。MS(LCMS)m/z 490.0(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.58(s, 3H) 2.09-2.27(m, 0H) 2.43-2.57(m, 1H) 3.12(s, 3H) 3.73-3.86(m, 1H) 3.91(s, 3H) 4.00-4.14(m, 1H) 6.59(d, J = 7.61Hz, 1H) 6.94(d, J = 8.59Hz, 1H) 7.60-7.73(m, 2H) 7.75-7.86(m, 2H) 7.98-8.19(m, 2H) 8.57(d, J = 2.54Hz, 1H) 9.25(br. S., 1H) 11.10(s, 1H)。

[0540] 实施例 33

[0541] (2R)-4-{4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-羧基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0542]



[0543] 步骤 A) (2R)-4-{4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0544] 标题化合物 (69.7mg, 49.1 %) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 19 步骤 A 所述的程序, 自 2-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环 (82.3mg, 0.47mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3 (133mg, 0.26mmol) 制得的黄色固体。MS (LCMS)  $m/z$  531.2 (M-1)。

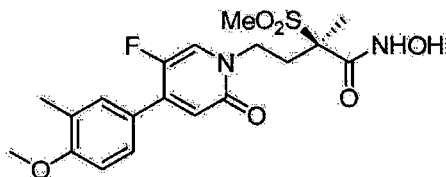
[0545] 步骤 B) (2R)-4-{4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0546] 标题化合物 (9.0mg, 18 %) 是使用类似针对制备 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 26 步骤 E 所述的程序, 自 (2R)-4-{4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (58.0mg, 0.11mmol) 制得的白色固体。MS (LCMS)  $m/z$  449.0 (M+1)。  
 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.58 (s, 3H) 2.09-2.26 (m, 1H) 2.40-2.48 (m, 1H) 3.12 (s, 3H) 3.71-3.86 (m, 1H) 3.98-4.14 (m, 1H) 6.55 (d, 1H) 7.13-7.57 (m, 3H) 7.61-7.80 (m, 2H) 8.05 (d, J = 6.63Hz, 1H) 9.24 (d, J = 1.76Hz, 1H) 11.10 (d, J = 1.56Hz, 1H)。

[0547] 实施例 34

[0548] (2R)-4-[5-氟-4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0549]



[0550] 步骤 A) (2R)-4-[5-氟-4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0551] 标题化合物 (332.1mg, 65.2 %) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 19 步骤 A 所述的程序, 自 (4-甲氧基-3-甲基苯基) 硼酸 (280mg, 1.69mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

T3 (500mg, 0.97mmol) 制得的黄色固体。MS (LCMS)  $m/z$  511.0 (M+1)。

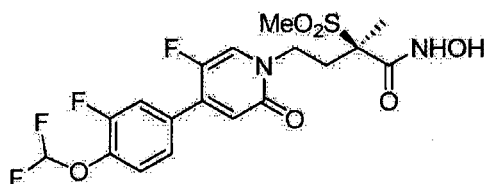
[0552] 步骤 B) (2R)-4-[5-氟-4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0553] 标题化合物 (46mg, 17%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 26 步骤 E 所述的程序, 自 (2R)-4-[5-氟-4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (322mg, 0.63mmol) 制得的白色固体。MS (LCMS)  $m/z$  427.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.57 (s, 3H) 2.08-2.25 (m, 4H) 2.38-2.49 (m, 1H) 3.11 (s, 3H) 3.70-3.81 (m, 1H) 3.84 (s, 3H) 3.97-4.11 (m, 1H) 6.48 (d, 1H) 7.05 (d, J = 8.39Hz, 1H) 7.28-7.50 (m, 2H) 7.98 (d, J = 6.63Hz, 1H) 9.24 (br. S., 1H) 11.11 (s, 1H)。

[0554] 实施例 35

[0555] (2R)-4-{4-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0556]



[0557] 步骤 A) (2R)-4-{4-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0558] 标题化合物 (227mg, 42.6%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 19 步骤 A 所述的程序, 自 2-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环 (630mg, 2.19mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, T3, (500mg, 0.97mmol) 制得的黄白色固体。MS (LCMS)  $m/z$  549.3 (M-1)。

[0559] 步骤 B) (2R)-4-{4-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0560] 标题化合物 (92mg, 62%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 26 步骤 E 所述的程序, 自 (2R)-4-{4-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (227mg, 0.41mmol) 制得的白色固体。MS (LCMS)  $m/z$  467.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.57 (s, 3H) 2.08-2.22 (m, 1H) 2.40-2.48 (m, 1H) 3.11 (s, 3H) 3.70-3.86 (m, 1H) 3.97-4.14 (m, 1H) 6.61 (d, 1H) 7.09-7.38 (m, 1H) 7.42-7.57 (m, 2H) 7.69 (d, J = 11.12Hz, 1H) 8.07 (d, J = 6.63Hz, 1H) 9.24 (br. S., 1H) 11.08 (s, 1H)。

[0561] 实施例 36

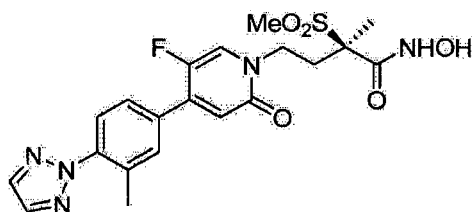


[0573] 标题化合物 (133mg, 57 %) 经由类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 26 步骤 E 所述程序, 自 (2R)-4-[5-氟-4-[3-氟-4-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (275mg, 0.50mmol) 制得的白色固体。MS(LCMS) $m/z$  468.0 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.58(s, 3H) 2.10-2.25(m, 0H) 2.43-2.56(m, 1H) 3.12(s, 3H) 3.74-3.89(m, 1H) 4.00-4.15(m, 1H) 6.70(d,  $J$  = 7.61Hz, 1H) 7.60-7.66(m, 1H) 7.75-7.86(m, 1H) 8.00(t,  $J$  = 8.20Hz, 1H) 8.10(d,  $J$  = 6.63Hz, 1H) 8.23(s, 2H) 9.24(br. s., 1H) 11.08(s, 1H)。

[0574] 实施例 37

[0575] (2R)-4-[5-氟-4-[3-甲基-4-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0576]



[0577] 步骤 A) (1E, 2E)-乙二醛双[(4-溴-2-甲基苯基)肟]

[0578] 标题化合物 (1.45g, 87.9%) 经由类似制备 (1E, 2E)-乙二醛双[(4-溴-2-氟苯基)肟], 实施例 36 步骤 A 所述程序, 自 (4-溴-2-甲基苯基)肟-盐酸盐 (2.00g, 8.42mmol) 及草醛 (40% 水溶液, 450 $\mu$ L, 3.9mmol) 制得的黄色固体。MS(LCMS) $m/z$  425.0 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.20(s, 6H) 7.09-7.33(m, 6H) 7.95(s, 2H) 9.73(s, 2H)。

[0579] 步骤 B) 2-(4-溴-2-甲基苯基)-2H-1, 2, 3-三唑

[0580] 标题化合物 (608g, 59.0%) 经由类似制备 2-(4-溴-2-氟苯基)-2H-1, 2, 3-三唑, 实施例 36 步骤 B 所述程序, 自 (1E, 2E)-乙二醛双[(4-溴-2-甲基苯基)肟] (1.45g, 3.42mmol) 制得的黄色固体。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  ppm 2.38(s, 3H) 7.44-7.48(m, 2H) 7.50-7.53(m, 1H) 7.85(s, 2H)。

[0581] 步骤 C) 2-[2-甲基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]-2H-1, 2, 3-三唑

[0582] 标题化合物 (688mg, 82.3%) 经由类似制备 2-[4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]-2H-1, 2, 3-三唑, 实施例 26 步骤 A 所述程序, 自 2-(4-溴-2-甲基苯基)-2H-1, 2, 3-三唑 (698mg, 2.93mmol) 制得的橘色固体。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  ppm 1.36-1.41(m, 12H) 2.42(s, 3H) 7.61(d,  $J$  = 8.00Hz, 1H) 7.76(d,  $J$  = 7.81Hz, 1H) 7.80(s, 1H) 7.85(s, 2H)。

[0583] 步骤 D) (2R)-4-[5-氟-4-[3-甲基-4-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0584] 标题化合物 (630mg, 71.5%) 经由类似制备 (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧

基)丁酰胺,实施例 19,步骤 A 所述程序,自 2-[2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]-2H-1,2,3-三唑 (688mg, 2.41mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3 (830mg, 1.61mmol) 制得的黄色固体。MS (LCMS)  $m/z$  546.2 (M-1)。

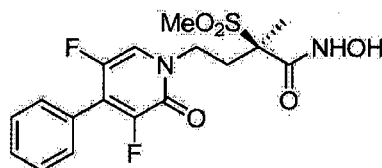
[0585] 步骤 E) (2R)-4-{5-氟-4-[3-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0586] 标题化合物 (253mg, 47.5%) 经由类似针对制备 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺,实施例 26 步骤 E 所述程序,自 (2R)-4-{5-氟-4-[3-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (630mg, 1.15mmol) 制得的白色固体。MS (LCMS)  $m/z$  464.1 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.58 (s, 3H) 2.11-2.26 (m, 1H) 2.39 (s, 3H) 3.11 (s, 3H) 3.74-3.87 (m, 1H) 3.99-4.16 (m, 1H) 6.64 (d,  $J$  = 7.61Hz, 1H) 7.60 (d,  $J$  = 8.00Hz, 1H) 7.63-7.77 (m, 2H) 8.08 (d,  $J$  = 6.63Hz, 1H) 8.16 (s, 2H) 9.24 (br. s., 1H) 11.09 (s, 1H)。

[0587] 实施例 38

[0588] (2R)-4-(3,5-二氟-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0589]



[0590] 步骤 A) 3,5-二氟-4-碘吡啶-2(1H)-酮

[0591] 2,3,5-三氟-4-碘吡啶 (6.03g, 23.3mmol) 悬浮于 6M aq HCl (250mL)。混合物加热至回流且于此温度搅拌隔夜。将反应浓缩至干,产生标题化合物的橘色固体 (4.14g, 69.2%)。MS (LCMS)  $m/z$  257.9 (M+1)。

[0592] 步骤 B) (2R)-4-(3,5-二氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯

[0593] 将碳酸铯 (1.90g, 5.84mmol) 添加至 3,5-二氟-4-碘吡啶-2(1H)-酮 (1.0g, 3.9mmol) 及 (2R)-4-溴-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 T1 (1.45g, 5.06mmol) 于四氢呋喃:叔丁醇 (1:1, 50mL) 中的溶液中。形成的悬浮液加热至回流且于此温度搅拌 72 小时。反应经塞里硅藻土过滤且过滤垫以 EtOAc 洗涤 (3×50mL)。合并的滤液加以浓缩且粗产物于 Analogix SF15-24g 柱使用于己烷中的 EtOAc 洗脱剂 (0-50%), 产生标题化合物的黄色固体 (575.6mg, 32%)。MS (LCMS)  $m/z$  463.9 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.23 (s, 3H) 1.58 (s, 3H) 2.20 (dt,  $J$  = 13.90, 7.00Hz, 1H) 2.52-2.62 (m, 1H) 3.14 (s, 3H) 4.00 (t,  $J$  = 7.61Hz, 2H) 4.05-4.22 (m, 2H) 7.94 (dd,  $J$  = 4.20, 2.05Hz, 1H)。

[0594] 步骤 C) (2R)-4-(3,5-二氟-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯

[0595] 标题化合物 (110mg, 63%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-{5-氟-2-氧

代-4-[4-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯, 实施例 26, 步骤 B 所描述的程序, 自苯基硼酸 (98.8mg, 0.81mmol) 及 (2R)-4-(3, 5-二氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 (250mg, 0.54mmol) 制得的白色固体。MS (LCMS)  $m/z$  414.0 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  ppm 1.33-1.46 (m, 3H) 1.78 (s, 3H) 2.44-2.65 (m, 2H) 3.14 (s, 3H) 3.98-4.16 (m, 1H) 4.25-4.43 (m, 3H) 7.23 (dd,  $J$  = 5.07, 2.15Hz, 1H) 7.40-7.61 (m, 5H)。

[0596] 步骤 D) (2R)-4-(3, 5-二氟-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸

[0597] 标题化合物 (91mg, 79.2%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸, 实施例 26 步骤 C 所述程序, 自 (2R)-4-(3, 5-二氟-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 (110mg, 0.27mmol) 制得的白色固体。MS (LCMS)  $m/z$  386.0 (M+1)。

[0598] 步骤 E) (2R)-4-(3, 5-二氟-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0599] 标题化合物 (75.9mg, 66%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 26 步骤 D 所述程序, 制得 (2R)-4-(3, 5-二氟-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸 (91mg, 0.36mmol) 制得的灰白色固体。MS (LCMS)  $m/z$  483.2 (M+1)。

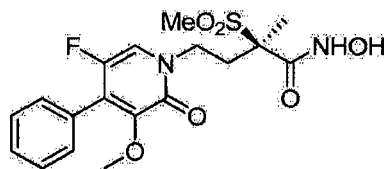
[0600] 步骤 F) (2R)-4-(3, 5-二氟-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0601] 标题化合物 (13.9mg, 22%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 26 步骤 E 所述的程序, 自 (2R)-4-(3, 5-二氟-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (75mg, 0.16mmol) 制得的白色固体。MS (LCMS)  $m/z$  401.0 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.59 (s, 3H) 2.11-2.22 (m, 1H) 2.52-2.62 (m, 1H) 3.10 (s, 3H) 3.79-3.99 (m, 1H) 4.03-4.20 (m, 1H) 7.40-7.64 (m, 5H) 7.98 (dd,  $J$  = 5.85, 1.95Hz, 1H) 9.24 (br. s., 1H) 11.01 (s, 1H)。

[0602] 实施例 39

[0603] (2R)-4-(5-氟-3-甲氧基-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0604]



[0605] 步骤 A) (2R)-4-(5-氟-3-甲氧基-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸

[0606] 将氢氧化钾 (100mg, 1.78mmol) 添加至 (2R)-4-(3,5-二氟-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 (77mg, 0.19mmol) 于四氢呋喃: 甲醇: 水 (2:2:110mL) 中的溶液。溶液加热至 50℃ 且于此温度搅拌 4 小时。将反应浓缩且残留物溶解于 1N aq NaOH (50mL)。水层以 EtOAc (3×50mL) 洗涤且使用浓缩 HCl 酸化至 pH 为 3。经过滤收集固体且以水 (30mL) 及己烷 (30mL) 洗涤, 产生标题化合物的白色固体 (70mg, 95%)。MS (LCMS) m/z 398.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 1.69-1.79 (m, 3H) 2.30-2.46 (m, 1H) 2.55-2.72 (m, 1H) 3.18 (s, 3H) 3.66 (s, 3H) 4.08-4.22 (m, 1H) 4.23-4.38 (m, 1H) 7.39-7.51 (m, 5H) 7.60 (d, 1H)。

[0607] 步骤 B) (2R)-4-(5-氟-3-甲氧基-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0608] 标题化合物 (52mg, 83%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 26 步骤 D 所述程序, 自 (2R)-4-(5-氟-3-甲氧基-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸 (50mg, 0.13mmol) 制得的灰白色固体。MS (LCMS) m/z 497.0 (M+1)。

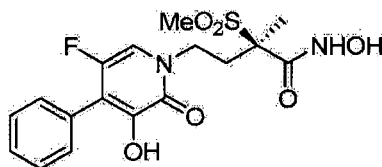
[0609] 步骤 C) (2R)-4-(5-氟-3-甲氧基-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0610] 标题化合物 (20.2mg, 48%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 26 步骤 E 所述的程序, 自 (2R)-4-(5-氟-3-甲氧基-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (75mg, 0.16mmol) 制得的灰白色固体。MS (LCMS) m/z 413.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 1.72 (s, 3H) 2.30-2.50 (m, 1H) 2.55-2.78 (m, 1H) 3.10 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 3.95-4.06 (m, 1H) 4.21-4.37 (m, 1H) 7.37-7.55 (m, 5H) 7.61 (d, 1H)。

[0611] 实施例 40

[0612] (2R)-4-(5-氟-3-羟基-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0613]



[0614] 步骤 A) (2R)-4-(5-氟-3-羟基-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

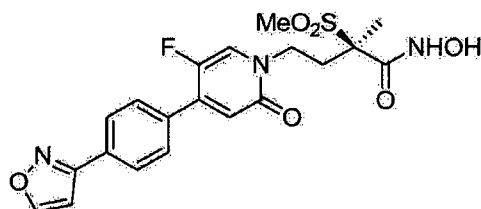
[0615] 于 0℃ 将三溴化硼 (760 μL, 0.76mmol, 1.0M 二氯甲烷溶液) 添加至 (2R)-4-(5-氟-3-甲氧基-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 (156mg, 0.378mmol) 于 DCM (16.0mL) 中的溶液中。可使反应温至室温且搅拌隔夜。将反应混合物浓缩, 以产生棕色固体。粗产物经制备型 HPLC 纯化, 以产生标题化合物的黄色固体 (25.4mg, 16.9%)。MS (LCMS) m/z 399.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  ppm 1.59 (s, 3H) 2.11-2.25 (m, 1H) 3.07 (s, 1H) 3.13 (s, 2H) 3.70-3.88 (m, 1H) 4.02-4.26 (m, 1H) 7.11 (d,  $J = 7.81\text{Hz}$ , 1H) 7.37-7.65 (m, 5H)。

[0616] 实施例 41

[0617] (2R)-4-[5-氟-4-(4-异噁唑-3-基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0618]



[0619] 步骤 A) 3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基)异噁唑

[0620] 标题化合物 (730mg, 67.0%) 是使用类似针对制备 2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]-2H-1,2,3-三唑, 实施例 26 步骤 A 所述程序, 自 3-(4-溴苯基)异噁唑 (900mg, 4.02mmol) 制得的白色固体。MS (APCI)  $m/z$  272.1 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.36-1.41 (m, 12H) 2.42 (s, 3H) 7.61 (d,  $J = 8.00\text{Hz}$ , 1H) 7.76 (d,  $J = 7.81\text{Hz}$ , 1H) 7.80 (s, 1H) 7.85 (s, 2H)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.35 (s, 12H) 6.66-6.70 (m, 1H) 7.83 (s, 2H) 7.88 (s, 2H) 8.42-8.48 (m, 1H)。

[0621] 步骤 B) (2R)-4-[5-氟-4-(4-异噁唑-3-基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0622] 标题化合物 (655mg, 63.4%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 19 步骤 A 所述的程序, 自 3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基)异噁唑 (525mg, 1.94mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3 (1.00g, 1.94mmol) 制得的无色油。MS (APCI)  $m/z$  532.3 (M-1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.53-1.97 (m, 9H) 2.31-2.47 (m, 1H) 2.47-2.60 (m, 1H) 3.19 (d,  $J = 2.54\text{Hz}$ , 3H) 3.53-3.74 (m, 1H) 4.00 (br. s., 1H) 4.12 (s, 1H) 4.27-4.40 (m, 1H) 5.15 (d,  $J = 14.24\text{Hz}$ , 1H) 6.63-6.75 (m, 2H) 7.42 (d,  $J = 5.46\text{Hz}$ , 1H) 7.62 (d,  $J = 8.00\text{Hz}$ , 2H) 7.92 (d,  $J = 8.59\text{Hz}$ , 2H) 8.49 (d,  $J = 1.56\text{Hz}$ , 1H) 11.85 (d,  $J = 17.76\text{Hz}$ , 1H)。

[0623] 步骤 C) (2R)-4-[5-氟-4-(4-异噁唑-3-基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

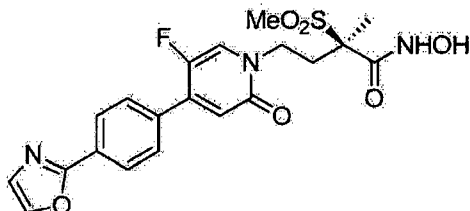
[0624] 1.0M aq HCl 溶液 (15mL) 于室温缓缓添加至 (2R)-4-[5-氟-4-(4-异噁唑-3-基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (655mg, 1.23mmol) 于 1,4-二噁烷 (30mL) 中的溶液中。可使反应于室温搅拌隔夜。将反应浓缩成粗制物。将水 (30mL) 添加至粗制物且将混合物煮沸 5 分钟。可使混合物冷却至室温, 经过滤收集所形成的固体, 于高度真空下干燥, 以产生标题化合物的浅黄色固体 (314mg, 56.9%)。MS (APCI)  $m/z$  450.1 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.55 (s, 3H) 2.10-2.21 (m, 1H) 2.42-2.49 (m, 1H) 3.09 (s, 3H) 3.66-3.85 (m, 1H) 3.96-4.09 (m, 1H) 6.5

9 (d, J = 7.61Hz, 1H) 7.21 (d, J = 1.56Hz, 1H) 7.71 (dd, J = 8.39, 1.76Hz, 2H) 8.00 (d, J = 8.39Hz, 2H) 8.04 (d, J = 6.44Hz, 1H) 9.03 (d, J = 1.56Hz, 1H) 9.16-9.28 (m, 1H) 11.06 (s, 1H)。

[0625] 实施例 42

[0626] (2R)-4-{5-氟-4-[4-(1,3-噁唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-羟基基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0627]



[0628] 步骤 A) 2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]-1,3-噁唑

[0629] 标题化合物 (240mg, 34.3%) 是使用类似针对制备 2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]-2H-1,2,3-三唑, 实施例 26 步骤 A 所述程序, 自 2-(4-碘苯基)-1,3-噁唑 (700mg, 2.58mmol) 制得的白色固体。MS (APCI) m/z 272.2 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.35 (s, 12H) 7.23-7.24 (m, 1H) 7.69-7.73 (m, 1H) 7.86-7.91 (m, 2H) 7.98-8.05 (m, 2H)。

[0630] 步骤 B) (2R)-4-{5-氟-4-[4-(1,3-噁唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0631] 标题化合物 (145mg, 30.7%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 19 步骤 A 所述的程序, 自 2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]-1,3-噁唑 (240mg, 0.89mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, T3, (435mg, 0.84mmol) 制得的无色油。MS (APCI) m/z 532.5 (M-1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.52-1.98 (m, 9H) 2.35-2.47 (m, 1H) 2.48-2.60 (m, 1H) 3.20 (d, J = 2.93Hz, 3H) 3.56-3.71 (m, 1H) 3.96-4.07 (m, 1H) 4.12-4.22 (m, 1H) 4.32-4.46 (m, 1H) 5.12-5.23 (m, 1H) 6.69-6.75 (m, 1H) 7.27 (s, 1H) 7.37-7.45 (m, 1H) 7.63 (dd, J = 8.39, 1.56Hz, 2H) 7.75 (s, 1H) 8.14 (d, J = 8.39Hz, 2H) 11.79-11.95 (m, 1H)。

[0632] 步骤 C) (2R)-4-{5-氟-4-[4-(1,3-噁唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-羟基基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

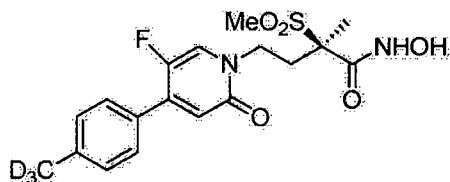
[0633] 标题化合物 (31mg, 25%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-(4-异噁唑-3-基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 41 步骤 C 所述程序, 自 (2R)-4-[5-氟-4-[4-(1,3-噁唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (145mg, 0.27mmol) 制得的固体。MS (APCI) m/z 450.2 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.55 (s, 3H) 2.11-2.23 (m, 1H) 2.39-2.47 (m, 1H) 3.09 (s, 3H) 3.61-3.84 (m, 1H) 3.91-4.12 (m, 1H) 6.58 (d, J = 7.61Hz, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.72 (d, J = 7.02Hz, 2H) 7.91-8.12 (m, 3H) 8.25 (s, 1

H) 9.12-9.29 (m, 1H) 10.87-11.17 (m, 1H)。

[0634] 实施例 43

[0635] (2R)-4-[5-氟-4-(4-三氟甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0636]



[0637] 步骤 A) (2R)-4-[5-氟-4-(4-三氟甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0638] 标题化合物 (216mg, 76.9%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 19 步骤 A 所述的程序, 自 (4-三氟甲基苯基) 硼酸 (85mg, 0.61mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3 (300mg, 0.58mmol) 制得的浅橘色油。MS (APCI)  $m/z$  482.4 (M-1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  ppm 1.50-1.97 (m, 9H) 2.32-2.44 (m, 1H) 2.44-2.59 (m, 1H) 3.17 (d,  $J$  = 2.34Hz, 3H) 3.53-3.69 (m, 1H) 4.00 (br. s., 1H) 4.10-4.20 (m, 1H) 4.31 (br. s., 1H) 5.14 (d,  $J$  = 14.44Hz, 1H) 6.65 (dd,  $J$  = 7.22, 1.56Hz, 1H) 7.21-7.28 (m, 2H) 7.36 (d,  $J$  = 5.27Hz, 1H) 7.38-7.44 (m, 2H) 11.89-12.06 (m, 1H)。

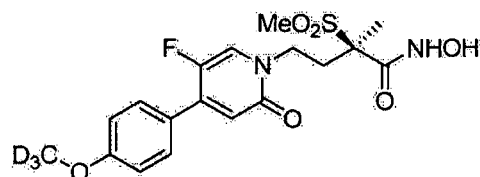
[0639] 步骤 B) (2R)-4-[5-氟-4-(4-三氟甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0640] 标题化合物 (62mg, 35%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-(4-异噁唑-3-基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 41 步骤 C 所述程序, 自 (2R)-4-[5-氟-4-(4-三氟甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (145mg, 0.27mmol) 制得的固体。MS (APCI)  $m/z$  400.0 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.54 (s, 3H) 2.14 (br. s., 1H) 2.47 (br. s., 1H) 3.08 (s, 3H) 3.75 (br. s., 1H) 4.02 (br. s., 1H) 6.47 (d,  $J$  = 7.61Hz, 1H) 7.28 (d,  $J$  = 8.00Hz, 2H) 7.44 (d,  $J$  = 7.02Hz, 2H) 7.98 (d,  $J$  = 6.63Hz, 1H) 9.21 (s, 1H) 11.07 (s, 1H)。

[0641] 实施例 44

[0642] (2R)-4-[5-氟-4-(4-三氟甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0643]



[0644] 步骤A) (2R)-4-[5-氟-4-(4-三氟甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0645] 标题化合物 (216mg, 76.9%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 19 步骤 A 所述的程序, 自 (4-三氟甲氧基苯基) 硼酸 (120mg, 0.78mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3 (400mg, 0.78mmol) 制得的无色油。(122mg, 31.5%)。MS(APCI)m/z 498.3(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d)  
 $\delta$  ppm 1.49-1.98(m, 9H) 2.38(dd, J = 7.12, 3.80Hz, 1H) 2.44-2.61(m, 1H) 3.18(d, J = 2.54Hz, 3H) 3.65(d, J = 11.51Hz, 1H) 3.89-4.04(m, 1H) 4.11-4.22(m, 1H) 4.24-4.38(m, 1H) 5.15(d, J = 14.63Hz, 1H) 6.64(dd, J = 7.41, 1.37Hz, 1H) 6.96(d, J = 8.78Hz, 2H) 7.35(d, J = 5.66Hz, 1H) 7.43-7.51(m, 2H) 12.02(d, J = 15.02Hz, 1H)。

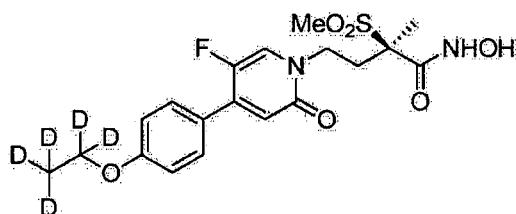
[0646] 步骤B) (2R)-4-[5-氟-4-(4-三氟甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0647] 标题化合物 (55mg, 55%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-(4-异噁唑-3-基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 41 步骤 C 所述的程序, 自 (2R)-4-[5-氟-4-(4-三氟甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (120mg, 0.24mmol) 制得的固体。MS(APCI)m/z 416.1(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 $\delta$  ppm 1.54(s, 3H) 2.14(br. s., 1H) 2.47(br. s., 1H) 3.08(s, 3H) 3.74(br. s., 1H) 4.02(br. s., 1H) 6.46(d, J = 7.81Hz, 1H) 7.02(d, J = 8.39Hz, 2H) 7.51(d, J = 7.41Hz, 2H) 7.96(d, J = 6.63Hz, 1H) 9.20(s, 1H) 11.07(s, 1H)。

[0648] 实施例 45

[0649] (2R)-4-[4-(4-五氟乙氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0650]



[0651] 步骤A) (2R)-4-[4-(4-五氟乙氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0652] 标题化合物 (184mg 46.0%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 19 步骤 A 所述的程序, 自 (4-三氟甲氧基苯基) 硼酸 (120mg, 0.78mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3 (400mg, 0.78mmol) 制得的无色油。(122mg, 31.5%)。MS(APCI)m/z 498.3(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d)  
 $\delta$  ppm 1.49-1.98(m, 9H) 2.38(dd, J = 7.12, 3.80Hz, 1H) 2.44-2.61(m, 1H) 3.18(d, J = 2.54Hz, 3H) 3.65(d, J = 11.51Hz, 1H) 3.89-4.04(m, 1H) 4.11-4.22(m, 1H) 4.24-4.38(m, 1H) 5.15(d, J = 14.63Hz, 1H) 6.64(dd, J = 7.41, 1.37Hz, 1H) 6.96(d, J = 8.78Hz, 2H) 7.35(d, J = 5.66Hz, 1H) 7.43-7.51(m, 2H) 12.02(d, J = 15.02Hz, 1H)。

喃-2-基氧基)丁酰胺,实施例19步骤A所述的程序,自(4-五氟乙氧基苯基)硼酸(132mg, 0.78mmol)及(2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3(400mg, 0.78mmol)制得的无色油。MS(APCI)m/z 514.4(M-1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.53-1.97(m, 9H) 2.39(dt, J = 7.27, 3.68Hz, 1H) 2.45-2.60(m, 1H) 3.19(d, J = 2.73Hz, 3H) 3.65(d, J = 11.51Hz, 1H) 3.90-4.04(m, 1H) 4.16(dd, J = 11.22, 2.44Hz, 1H) 4.24-4.38(m, 1H) 5.16(d, J = 14.83Hz, 1H) 6.64(dd, J = 7.42, 1.17Hz, 1H) 6.95(d, J = 8.59Hz, 2H) 7.34(d, J = 5.66Hz, 1H) 7.40-7.52(m, 2H) 12.03(br. s., 1H)。

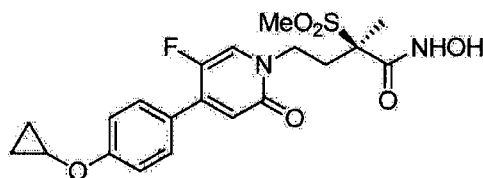
[0653] 步骤B) (2R)-4-[4-(4-五氟乙氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0654] 标题化合物(152mg, 98.7%)是使用类似针对制备(2R)-4-[5-氟-4-(4-异噁唑-3-基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺,实施例41步骤C所述的程序,自(2R)-4-[4-(4-五氟乙氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺(120mg, 0.24mmol)制得的灰白色固体。MS(APCI)m/z 432.1(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.54(s, 3H) 1.89-2.22(m, 1H) 2.32-2.47(m, 1H) 2.92-3.15(m, 3H) 3.57-3.80(m, 1H) 4.01(br. s., 1H) 6.45(d, J = 7.81Hz, 1H) 7.01(d, J = 8.78Hz, 2H) 7.50(d, J = 7.22Hz, 2H) 7.96(d, J = 6.83Hz, 1H) 9.21(br. s., 1H) 11.08(s, 1H)。

[0655] 实施例46

[0656] (2R)-4-[4-[4-(环丙基氧基)苯基]-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0657]



[0658] 步骤A) 2-[4-(环丙基氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环将 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(770mg, 0.94mmol)添加至1-溴-4-(环丙基氧基)苯(2.0g, 9.39mmol)、乙酸钾(2.76g, 28.12mmol)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联-1,3,2-二氧杂硼戊环(2.62g, 10.32mmol)于无水DMSO(20mL)中的经脱气悬浮液中。反应加热至80℃且于此温度搅拌5小时。可使反应冷却至室温且以水及二乙醚稀释。分离有机相且以二乙醚萃取水相。将有机物结合、干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤并于真空中浓缩。将己烷添加至残留物且形成的黄色溶液自棕色残留物倾析。将黄色溶液浓缩,残留物经柱色谱纯化,使用在己烷中2%的乙酸乙酯为洗脱剂,以产生标题化合物的无色油(878mg, 36%)。MS(LCMS)m/z 261.2(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 0.74-0.83(m, 4H) 1.34(s, 12H) 3.73-3.82(m, 1H) 7.05(d, 2H) 7.75(d, 2H)。

[0659] 步骤B) (2R)-4-[4-[4-(环丙基氧基)苯基]-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0660] 标题化合物(560mg 55.3%)是使用类似针对制备(2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲

氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 19 步骤 A 所述的程序, 自 2-[4-(环丙基氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环 (554mg, 2.13mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3 (1.0g, 1.94mmol) 制得无色油。MS(APCI)m/z 521.4(M-1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d)  
 $\delta$  ppm 0.57-0.82(m, 4H) 1.42-1.91(m, 9H) 2.27-2.41(m, 1H) 2.41-2.58(m, 1H) 3.13(s, 4H) 3.45-3.64(m, 1H) 3.72(dd, J = 5.46, 2.93Hz, 1H) 3.80-3.98(m, 1H) 4.12(d, J = 10.93Hz, 1H) 4.17-4.31(m, 1H) 5.11(d, J = 13.85Hz, 1H) 6.59(d, J = 7.41Hz, 1H) 6.97-7.13(m, 2H) 7.36(d, J = 5.46Hz, 1H) 7.43(d, J = 8.59Hz, 2H) 11.82-12.08(m, 1H)。

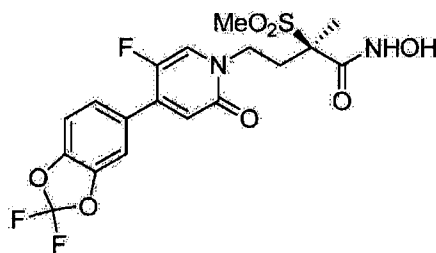
[0661] 步骤 C) (R)-4-(4-(4-环丙氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0662] 标题化合物 (280mg, 59.6%) 是使用类似针对制备 (R)-4-(5-氟-4-(4-(异噁唑-3-基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 41, 步骤 C 所述程序, 自 (2R)-4-(4-(4-环丙氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (560mg, 1.07mmol) 制得的灰白色固体。MS(APCI)m/z 439.0(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 ppm 0.55-0.69(m, 2H) 0.74-0.85(m, 2H) 1.54(s, 3H) 2.03-2.26(m, 1H) 2.33-2.46(m, 1H) 3.08(s, 3H) 3.64-3.80(m, 1H) 3.88(dt, J = 6.05, 3.02Hz, 1H) 3.94-4.10(m, 1H) 6.46(d, J = 7.81Hz, 1H) 7.02-7.23(m, 2H) 7.52(dd, J = 8.78, 1.95Hz, 2H) 7.97(d, J = 6.63Hz, 1H) 9.21(s, 1H) 11.08(s, 1H)。

[0663] 实施例 47

[0664] (2R)-4-[4-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0665]



[0666] 步骤 A) (2R)-4-[4-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0667] 标题化合物 (560mg 55.3%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 19 步骤 A 所述的程序, 自 (2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)硼酸 (129mg, 0.639mmol) 及 (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 T3 (300g, 0.581mmol) 制得无色油。MS(LCMS)m/z 545.3(M-1)。

[0668] 步骤 B) (2R)-4-[4-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-5-氟-2-氧

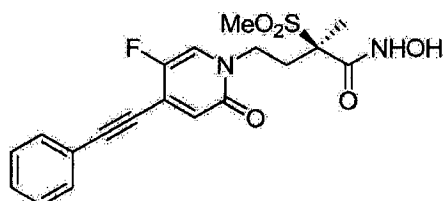
代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0669] 将 HCl 水溶液 (1.42mL, 1.42mmol) 添加至 (2R)-4-[4-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (259mg, 0.474mmol) 于乙醇 (5mL) 及水 (2mL) 中的溶液且反应于室温搅拌隔夜。经过滤收集固体, 以水 (5×3mL) 洗涤且于减压下干燥, 以产生标题化合物 (143mg, 65.3%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.58 (s, 3H) 2.07-2.24 (m, 1H) 2.36-2.49 (m, 1H) 3.11 (s, 3H) 3.68-3.86 (m, 1H) 3.98-4.13 (m, 1H) 6.58 (d, J = 7.61Hz, 1H) 7.36-7.49 (m, 1H) 7.55 (d, J = 8.39Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 8.06 (d, J = 6.63Hz, 1H) 9.24 (br. s., 1H) 11.08 (s, 1H)。

[0670] 实施例 48

[0671] (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(苯基乙炔基)吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0672]



[0673] 步骤 A) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(苯基乙炔基)吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯

[0674] (2R)-4-(5-氟-4-碘-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 (500mg, 1.12mmol) 及二异丙基乙基胺 (6.0mL, 30mmol) 于四氢呋喃 (15mL) 中的溶液以氦脱气。将 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (65.4mg, 0.056) 及碘化铜 (21.8mg, 0.112mmol) 添加至该溶液, 接着苯基乙炔 (150μL, 1.4mmol)。可使反应搅拌至经由 TLC 测出反应完全。反应以 EtOAc (100mL) 稀释且以饱和 aq. NH<sub>4</sub>Cl (100mL) 及盐水 (100mL) 洗涤、干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤并浓缩。粗制残留物使用 Varian SF15-24g 柱及 EtOAc 于己烷中的洗脱剂 (30-80%) 经快速色谱纯化, 以产生标题化合物的黄色固体 (389mg, 82.6%)。MS (LCMS) m/z 420.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.35 (t, 3H) 1.75 (s, 3H) 2.42-2.61 (m, 2H) 3.11 (s, 3H) 3.91-4.00 (m, 1H) 4.19-4.27 (m, 1H) 4.30 (q, J = 7.02Hz, 2H) 6.72 (d, J = 6.63Hz, 1H) 7.27 (t, J = 2.34Hz, 2H) 7.35-7.44 (m, 2H) 7.55-7.60 (m, 2H)。

[0675] 步骤 B) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(苯基乙炔基)吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸

[0676] 标题化合物 (195.1mg, 72.1%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯, 实施例 26, 步骤 C 所述的程序, 自 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(苯基乙炔基)吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 (290mg, 0.52mmol) 制得的白色固体。MS (LCMS) m/z 392.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.55 (s, 3H) 2.10-2.24 (m, 0H) 2.40-2.56 (m, 1H) 3.16 (s, 3H) 3.87-4.06 (m, 2H) 6.65 (d, J = 6.83Hz, 1H) 7.43-7.55 (m, 3H) 7.57-7.65 (m, 2H) 8.07 (d, J = 5.46Hz, 1H)。

[0677] 步骤 C) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(苯基乙炔基)吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0678] 标题化合物 (232mg, 95.0%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺实施例 26 步骤 D 所述方法, 自 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(苯基乙炔基)89 吡啶 (yridine)-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸 (195.1mg, 0.50mmol) 制得的白色固体。

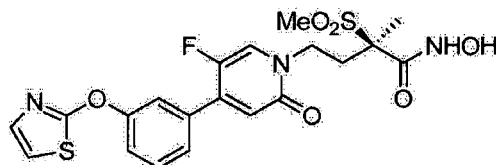
[0679] 步骤 D) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(苯基乙炔基)90 吡啶 (yridine)-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0680] 标题化合物 (124.4mg, 64.7%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 26 步骤 E 所述的程序, 自 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(苯基乙炔基)90 吡啶 (yridine)-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (232mg, 0.47mmol) 制得的白色固体。MS (LCMS)  $m/z$  407.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.56 (s, 3H) 2.04-2.21 (m, 1H) 2.37-2.49 (m, 1H) 3.10 (s, 3H) 3.69-3.85 (m, 1H) 3.92-4.12 (m, 1H) 6.69 (d, 1H) 7.39-7.57 (m, 3H) 7.57-7.68 (m, 2H) 8.05 (d, J = 5.46Hz, 1H) 9.22 (s, 1H) 11.04 (s, 1H)。

[0681] 实施例 49

[0682] (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[3-(1,3-噻唑-2-基氧基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0683]



[0684] 步骤 A) 2-(3-碘苯氧基)-1,3-噻唑

[0685] 将碳酸铯 (4.52g, 13.87mmol) 添加至在无水 DMF (30mL) 中的 2-溴-1,3-噻唑 (1.90g, 11.6mmol) 及 3-碘酚 (2.54g, 11.5mmol)。反应加热至 135°C 且于此温度下搅拌隔夜。可使反应冷却, 随后倒入水 (100mL) 中, 以 EtOAc (3×100mL) 萃取。合并的有机物以盐水洗涤 (100mL)、干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤并浓缩。粗产物使用 Varian SF15-24g 柱及 EtOAc 于己烷中的洗脱剂 (0-10%) 经快速色谱纯化, 以产生标题化合物的黄色油 (2.52g, 71.8%)。MS (LCMS)  $m/z$  304.1 (M+1)。

[0686] 步骤 B) 2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯氧基]-1,3-噻唑

[0687] 标题化合物 (1.33g) 是使用类似针对制备 2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基]-2H-四唑, 实施例 1, 步骤 A 所述程序, 自 2-(3-碘苯氧基)-1,3-噻唑 (500mg, 1.65mmol) 制得的粗制棕色固体。MS (LCMS)  $m/z$  304.0 (M+1)。

[0688] 步骤 C) (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[3-(1,3-噻唑-2-基氧基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯

[0689] 标题化合物 (534mg) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-[[反-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环己基]甲氧基]苯基)吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯, 实施例 18 步骤 D 所述程序, 自 2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯氧基]-1,3-噻唑 (1.33g, 4.39mmol) 及 T2 (400mg, 0.90mmol) 制得的粗制棕色油。MS (LCMS)  $m/z$  495.2 (M+1)。

[0690] 步骤 D) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[3-(1,3-噻唑-2-基氧基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸

[0691] 标题化合物 (144mg, 28.4%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸, 实施例 26, 步骤 C 所述的程序, 自 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[3-(1,3-噻唑-2-基氧基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸乙酯 (538mg, 1.09mmol) 制得的灰白色固体。MS (LCMS)  $m/z$  467.1 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.57 (s, 3H) 2.12-2.27 (m, 1H) 3.17 (s, 3H) 3.85-4.11 (m, 2H) 6.55 (d,  $J = 7.61\text{Hz}$ , 1H) 7.24-7.35 (m, 2H) 7.44-7.66 (m, 4H) 8.07 (d,  $J = 6.44\text{Hz}$ , 1H)。

[0692] 步骤 E) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[3-(1,3-噻唑-2-基氧基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺

[0693] 标题化合物 (115mg, 65.8%) 是使用类似制备 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺, 实施例 26, 步骤 D 所述程序, 自 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[3-(1,3-噻唑-2-基氧基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸 (144mg, 0.31mmol) 制得的灰白色固体。MS (LCMS)  $m/z$  566.2 (M-1)。

[0694] 步骤 F) (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[3-(1,3-噻唑-2-基氧基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺

[0695] 标题化合物 (66.8mg, 68.4%) 是使用类似针对制备 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺, 实施例 26, 步骤 E 所述程序, 自 (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[3-(1,3-噻唑-2-基氧基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (115mg, 0.20mmol) 制得的白色固体。MS (LCMS)  $m/z$  482.2 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.57 (s, 3H) 2.09-2.23 (m, 1H) 3.11 (s, 3H) 3.70-3.87 (m, 1H) 3.97-4.14 (m, 1H) 6.58 (d,  $J = 7.61\text{Hz}$ , 1H) 7.25-7.35 (m, 2H) 7.45-7.67 (m, 4H) 8.06 (d,  $J = 6.44\text{Hz}$ , 1H) 9.23 (s, 1H) 11.08 (s, 1H)。

[0696] 生物学实施例

[0697] 为评估化合物生物学活性, 对所选择的化合物进行所选择体外检测。其中一种检测测量化合物破坏合成脂多糖 LPS 的能力, LPS 为革兰氏阴性细菌外膜的组分。破坏此合成对细菌具有致命性。该检测决定化合物抑制 LpxC 的能力, 其是 LPS 生物合成路径中的第一种酶 (以  $\text{IC}_{50}$  测量)。此外, 测定数种细菌的 MIC (最小抑制浓度)。下文描述特定规程。

[0698] A)  $\text{IC}_{50}$  检测, LpxC 酶来自假单胞菌 (*P. aeruginosa*) (标为 PA LpxC 酶  $\text{IC}_{50}$ ) :

[0699] LpxC 酶检测中  $\text{IC}_{50}$  测定是以与 Malikzay 等人在 2006 海报发表: 筛选

LpxC(UDP-3-O-(R-3-羟基肉豆蔻酰基)-N-乙酰基葡萄糖胺脱乙酰基酶)所述的相似的方式,使用BioTrove RapidFire HTS质谱测定(aNew Lead Discovery and bInflammation and Infectious Disease,cStructural Chemistry,Schering-Plough Research Institute,Kenilworth,NJ 07033,(BioTrove,Inc.12Gill St.,Suite 4000,Woburn,MA 01801)进行。简言之,自大肠杆菌过度表达的细菌纯化的绿铜假单孢菌(*Pseudomonas aeruginosa*)LpxC酶(0.1nM)于25℃下存在及不存在抑制剂化合物的情况下培育,最终体积为50ul,含有0.5uM UDP-3-O-(R-3-羟基癸酰基)-N-乙酰基葡萄糖胺,1mg/mLBSA,及50mM磷酸钠缓冲剂,pH 8.0。在1小时结束时,添加5ul 1N HCl以停止酶反应,将培养皿离心,随后以BioTrove Rapidfire HTMS质谱系统处理。使用无酶对照组以从百分比转化值计算IC<sub>50</sub>值。

[0700] B)MIC测定:实施例所述化合物的体外抗菌活性通过临床及实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute)(CLSI)的最小抑制浓度(MIC)试验来评估。参见:临床及实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute)。有氧生长的细菌的稀释药敏试验方法;Approved Standard-Eighth Edition.CLSI文件M7-A8[ISBN 1-56238-689-1]。临床及实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute),940West Valley Road,Suite 1400,Wayne,Pennsylvania 19087-1898USA,2006;以及临床及实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute)。抗菌药敏性试验的性能标准;第二十份数据补充CLSI文件M100-S20[ISBN1-56238-716-2]。临床及实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute)。

[0701] MIC测定是用以评估化合物抗菌活性的标准实验室方法。MIC表示在隔夜培育后抑制可目测的细菌生长的最低药物浓度。为测定MIC值,使用某一范围药物浓度培育特定菌株(例如0.06 μg/mL至64 μg/mL)。一般地,药物浓度范围拆成2倍增量(例如0.06 μg/mL,0.12 μg/mL,0.25 μg/mL,0.50 μg/mL,1.0 μg/mL等),各种药物浓度皆使用约略相同数目的细菌分别地培育隔夜。随之通过目测在各浓度下的药效以决定MIC,鉴定与无药物对照组比较下已抑制细菌生长的最低药物浓度。一般地,细菌在药物浓度低于MIC时继续生长,在MIC或高于MIC的浓度下不生长。

[0702] 下表2及3所描述的MIC值衍生于检测,其中双重评估各试验化合物。若重复评估的值变动0-2倍,以下记录两值中较低的值。大体言之,若两值变动大于2倍,则检测视为无效,且一直重复到两次测量之间的变动量≤2倍为止。本着前文提及的CLSI指导原则,各MIC检测各采用对照有机体及参考化合物两者,以提供适当的质量控制。这些对照有机体及参考化合物产生的MIC值需落在特定范围内,以将检测视为有效且包括于其中。本领域技术人员会认知MIC值在不同实验可有不同的数值。大体言之,应认知不同实验间的MIC值经常变化+/-2倍。虽然各化合物及各微生物记录单一MIC,读者不应断定各化合物仅测试一次。对数种化合物进行多重试验。表2及3所记录的数据反映出化合物相对活性,且依据前述指导原则,不同的MIC在这些情况上可能已出现。

[0703] 这些MIC测定使用以下细菌菌株:

[0704] 1)铜绿假单孢菌(*Pseudomonas aeruginosa*)UI-18:野生型,在表2及3中标为PA-7;

[0705] 2) 鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*)/haemolyticus) :多重药物抗药性临床分离物在表 2 及 3 中标为 AB-3167 ;

[0706] 3) 大肠杆菌 (*Escherichia coli*)EC-1:VOGEL, 小鼠致死性,表 2 及 3 中标为 EC-1 ;

[0707] 4) 肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*) :抗环丙沙星 (Ciprof loxacin)- 分离物,表达广泛谱  $\beta$  - 内酰胺酶 (ESBL),临床分离物,表 2 及 3 中标为 KP-3700。

[0708] 下表 2 显示使用实施例 1 至 47 所述最终产物所得结果。若特定表格项目保持空白,则该数据目前无效。

[0709] 第 1 栏对应于实施例编号,第 2 栏提供 IUPAC 名称,第 3 栏提供前述 LpxC 酶检测的结果,第 4-7 栏提供前述 MIC 数据。

[0710] 表 2

[0711]

| 实施<br>例 | IUPAC 名称 | PA: IC50<br>( $\mu$ M) | AB-3167<br>( $\mu$ g/mL) | EC-1<br>( $\mu$ g/mL) | KP-3700<br>( $\mu$ g/mL) | PA-7<br>( $\mu$ g/mL) |
|---------|----------|------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|
|---------|----------|------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|

[0712]

|   |                                                                          |          |       |       |       |      |
|---|--------------------------------------------------------------------------|----------|-------|-------|-------|------|
| 1 | (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-四唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺   | 0.00149  | >64.0 | >64.0 | >64.0 | 32   |
| 2 | (2R)-4-[5-氟-4-(2-氟-3-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺        | 0.000595 | >64.0 | 0.25  | 1     | 0.25 |
| 3 | (2R)-4-[4-(4-氯苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺             | 0.000325 | 64    | 0.25  | 1     | 0.25 |
| 4 | (2R)-4-[5-氟-4-(2-氟-苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺            | 0.000717 | >64.0 | 2     | 4     | 0.5  |
| 5 | (2R)-4-[4-(2,3-二氢-1-苯并咪唑-5-基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 | 0.000822 | >64.0 | 1     | 2     | 1    |
| 6 | (2R)-4-[4-(3,4-二氟苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺          | 0.000833 | >64.0 | 1     | 2     | 0.5  |
| 7 | (2R)-4-{5-氟-2-氧代-4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 | 0.000576 | >64.0 | 0.25  | 2     | 1    |
| 8 | (2R)-4-[4-(3,4-二氢-2H-色烯-6-基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺  | 0.000377 | >64.0 | 0.5   | 2     | 1    |

[0713]

|    | 酰基)丁酰胺                                                                                 |          |       |       |     |     |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------|-------|-----|-----|
| 9  | (2R)-4-[5-氟-4-[4-(甲<br>硫基)苯基]-2-氧代吡啶<br>-1(2H)-基]-N-羧基-2-甲<br>基-2-(甲基磺酰基)丁酰<br>胺       | 0.00051  | >64.0 | 0.25  | 1   | 0.5 |
| 10 | (2R)-4-[4-(4-乙氧基苯<br>基)-5-氟-2-氧代吡啶<br>-1(2H)-基]-N-羧基-2-甲<br>基-2-(甲基磺酰基)丁酰<br>胺         | 0.000823 | >64.0 | 0.25  | 1   | 1   |
| 11 | (2R)-4-[5-氟-2-氧代<br>-4-(4-丙基苯基)吡啶<br>-1(2H)-基]-N-羧基-2-甲<br>基-2-(甲基磺酰基)丁酰<br>胺          | 0.000482 | >64.0 | 0.125 | 0.5 | 0.5 |
| 12 | (2R)-4-[5-氟-2-氧代<br>-4-[4-(五氟-6λ-硫烷<br>基)苯基]吡啶-1(2H)-<br>基]-N-羧基-2-甲基<br>-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 | 0.00114  | >64.0 | 4     | 16  | 4   |

[0714]

|    |                                                                             |          |       |       |    |     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------|----------|-------|-------|----|-----|
| 13 | (2R)-4-[5-氟-4-(3-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺               | 0.00105  | >64.0 | 1     | 4  | 1   |
| 14 | (2R)-4-[5-氟-4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺           | 0.000758 | >64.0 | 0.5   | 2  | 0.5 |
| 15 | (2R)-4-[5-氟-4-[4-(环氧丙烷-3-氧基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺      | 0.00205  | >64.0 | 16    | 32 | 16  |
| 16 | (2R)-4-[4-(4-氟-2-氟苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺            | 0.000336 | >64.0 | 0.25  | 1  | 0.5 |
| 17 | (2R)-4-[5-氟-4-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺          | 0.0005   | >64.0 | 0.5   | 1  | 1   |
| 18 | (2R)-4-[5-氟-4-[4-[(反-4-羟基环己基)甲氧基]苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 | 0.000463 | >64.0 | 0.125 | 2  | 1   |
| 19 | (2R)-4-[5-氟-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺          | 0.000879 | >64.0 | 2     | 4  | 1   |

[0715]

|    |                                                                                    |          |       |             |       |     |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------|-------------|-------|-----|
| 20 | (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(4-噻唑-2-基苯基)吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                  | 0.000945 | >64.0 | 0.125       | 0.5   | 1   |
| 21 | (2R)-4-[5-氟-4-[4-(5-甲氧基噻唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺           | 0.000436 | >64.0 | 0.125       | 0.5   | 1   |
| 22 | (2R)-4-[5-氟-4-[4-(4-甲氧基-2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 | 0.000181 | >64.0 | <<br>0.0600 | 0.125 | 0.5 |
| 23 | (2R)-4-[5-氟-4-[4-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺  | 0.000287 | >64.0 | 0.06        | 0.125 | 0.5 |
| 24 | (2R)-4-(5-氟-2-氧代-4-噻唑啉-6-基吡啶-1(2H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                       | 0.00123  | >64.0 | 4           | 8     | 4   |

[0716]

|    |                                                                              |               |           |             |             |      |
|----|------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------|-------------|-------------|------|
| 25 | (2R)-4-[5-氟-4-(3-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺               | 0.000412      | >64.<br>0 | 1           | 4           | 2    |
| 26 | (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 | 0.000074<br>3 | >64.<br>0 | ≤<br>0.0600 | ≤<br>0.0600 | 0.25 |
| 27 | (2R)-4-[5-氟-4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺           | 0.000049<br>8 | >64.<br>0 | 0.25        | 0.5         | 0.5  |
| 28 | (2R)-4-[5-氟-4-(4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺               | 0.000564      | >64.<br>0 | 1           | 1           | 0.5  |
| 29 | (2R)-4-[5-氟-4-(4-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                | 0.000514      | >64.<br>0 | 0.5         | 1           | 0.5  |
| 30 | (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺           | 0.000106      | >64.<br>0 | 0.25        | 2           | 0.5  |
| 31 | (2R)-4-[5-氟-4-(4-氟苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                 | 0.000213      | >64.<br>0 | 1           | 4           | 0.5  |
| 32 | (2R)-4-[5-氟                                                                  | 0.0004        | >64.      | ≤           | 1           | 1    |

[0717]

|    |                                                                                   |               |           |        |   |     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------|--------|---|-----|
|    | -4-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                     |               | 0         | 0.0600 |   |     |
| 33 | (2R)-4-[4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                | 0.000060<br>6 | >64.<br>0 | 0.5    | 2 | 0.5 |
| 34 | (2R)-4-[5-氟-4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺               | 0.000834      | >64.<br>0 | 0.25   | 2 | 0.5 |
| 35 | (2R)-4-[4-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基]-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺            | 0.000589      | >64.<br>0 | 1      | 2 | 0.5 |
| 36 | (2R)-4-[5-氟-4-[3-氟-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺  | 0.000398      | >64.<br>0 | 0.5    | 1 | 1   |
| 37 | (2R)-4-[5-氟-4-[3-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 |               | >64.<br>0 | 0.5    | 1 | 1   |

[0718]

|    |                                                                         |          |       |       |      |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------|----------|-------|-------|------|------|
| 38 | (2R)-4-(3,5-二氟-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺              | 0.00055  | >64.0 | 1     | 2    | 0.5  |
| 39 | (2R)-4-(5-氟-3-甲氧基-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺           | 0.00807  | 64    | 4     | 8    | 8    |
| 40 | (2R)-4-(5-氟-3-羟基-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺            | 0.100    | 64    | 16    | 32   | 16   |
| 41 | (2R)-4-[5-氟-4-(4-异噁唑-3-基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺      | 0.000237 | 16    | 0.5   | 0.25 | 0.5  |
| 42 | (2R)-4-(5-氟-4-[4-(1,3-噁唑-2-基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 | 0.000328 | >64.0 | 0.25  | 0.25 | 1    |
| 43 | (2R)-4-[5-氟-4-(4-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺-d-3-      | 0.000653 | >64.0 | 0.25  | 1    | 0.5  |
| 44 | (2R)-4-[5-氟-4-(4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺-d-3-     | 0.000664 | >64.0 | 0.25  | 1    | 0.25 |
| 45 | (2R)-4-[4-(4-乙氧基                                                        | 0.000547 | >64.  | 0.125 | 0.5  | 0.5  |

[0719]

|    |                                                                                 |          |       |       |      |     |
|----|---------------------------------------------------------------------------------|----------|-------|-------|------|-----|
|    | 苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羧基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺-d <sub>5</sub> -                 |          | 0     |       |      |     |
| 46 | (2R)-4-[4-[4-(环丙氧基)苯基]-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羧基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺               | 0.000229 | >64.0 | 0.125 | 0.5  | 0.5 |
| 47 | (2R)-4-[4-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羧基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 |          | >64.0 | 0.25  | 1    | 0.5 |
| 48 | (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-(苯基乙炔基)吡啶-1(2H)-基]-N-羧基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                    | 0.000555 | >64.0 | 0.06  | 0.25 | 0.5 |
| 49 | (2R)-4-[5-氟-2-氧代-4-[3-(1,3-噻唑-2-基氧基)苯基]吡啶-1(2H)-基]-N-羧基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺       | 0.000758 | >64   | 0.25  | 1    | 2   |

[0720] 实施例 50 至 125

[0721] 以下称呼化合物的名称可遵循前述实施例 1 至 49 所描述的一般程序进行。产物一般自 Suzuki-Miyaura 交叉偶合衍生,如前文所述般地采用适当的起始物质,末端异羟肟酸保护基任选去保护。用以描述合成前体或偶合配合体诸如硼酸或酯类的方法是本领域技术人员已知的。

[0722] 下表 3 中,第 1 栏对应于实施例编号,第 2 栏提供 IUPAC 名称,第 3 至 6 栏提供以如同表 2 的方式所产生的体外生物数据,第 7 及 8 栏提供经由 LCMS 产生的保留时间及质谱,使用以下描述方法。对于所有化合物,并非所有数据皆当前可获得,如表 3 中空白格所示。

[0723] 记录于第 7 栏的 LCMS 保留时间为以下述方式生成。

[0724] 梯度:

[0725] 0.05% TFA 95:5 至 5:95 水:ACN

[0726] 流速:1.3mL/min

[0727] 柱尺寸 :Acquity UPLC BEH C181.7  $\mu$  m 2.1 $\times$ 30mm.

[0728] 进行时间 :1.1min

[0729] 表 3

[0730]

| 实施<br>例编<br>号 | IUPAC 名称                                                                  | PA: IC50<br>( $\mu\text{M}$ ) | AB-3167<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | EC-1<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | PA: UC12120<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | 滞留<br>时间 | 质量    |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|----------|-------|
| 50            | 4-[5-氟-2-氧代-4-(3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺  | 0.0682                        | >64.0                           | >64.0                        | >64.0                               | 0.42     | 438.1 |
| 51            | 4-[5-氟-4-(1H-吡唑-6-基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺               | 0.0039                        | >64.0                           | >64.0                        | >64.0                               | 0.49     | 423.1 |
| 52            | 2-氟-4-[5-氟-1-[4-(羟基氨基)-3-甲基-3-(甲基磺酰基)-4-氧代丁基]-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]-N-甲基苯甲酰胺 | 0.0022                        | >64.0                           | 64                           | 32                                  | 0.45     | 458.1 |
| 53            | 4-[5-氟-4-(4-羟基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                  | 0.0042                        | >64.0                           | >64.0                        | 64                                  | 0.46     | 399   |
| 54            | 4-[4-(2,5-二甲氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺              | >0.100                        | >64.0                           | >64.0                        | >64.0                               | 0.58     | 443.1 |
| 55            | 4-(5,5'-二氟-2'-氧代-3,4'-联吡啶-1'(2'H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺               | 0.0668                        | >64.0                           | >64.0                        | 64                                  |          |       |
| 56            | 4-[4-(3-氟-5-氟苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                   | 0.0020                        | >64.0                           | 8                            | 2                                   |          |       |

[0731]

|    |                                                                               |        |       |       |       |      |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|-------|-------|------|-------|
|    | 基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                                 |        |       |       |       |      |       |
| 57 | 4-[5-氟-4-(2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 | 0.0210 | >64.0 | >64.0 | >64.0 | 0.46 | 452.1 |
| 58 | 4-[4-(4-氟基-3-氟苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                  | 0.0026 | >64.0 | 32    | 8     |      |       |
| 59 | 4-[5-氟-4-(4-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                     | 0.0010 | >64.0 | 1     | 1     |      |       |
| 60 | 4-[4-[4-(1-氟基-1-甲基乙基)苯基]-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺           | 0.0039 | >64.0 | 32    | 4     | 0.61 | 450.1 |

[0732]

|    |                                                                               |        |       |       |       |      |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|-------|-------|------|-------|
| 61 | 4-[4-(3-乙酰氨基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                    | 0.100  | >64.0 | >64.0 | >64.0 | 0.47 | 440.1 |
| 62 | 4-[4-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺              | 0.0020 | >64.0 | 4     | 2     | 0.62 | 449   |
| 62 | 4-[4-(3,5-二氟苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                    | 0.0031 | >64.0 | 8     | 1     | 0.61 | 419   |
| 64 | 4-[5-氟-4-(2-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 | 0.0072 | >64.0 | >64.0 | 64    | 0.44 | 452.1 |
| 65 | 4-(5'-氟-2'-氧代-3,4'-联吡啶-1'(2'H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                      | 0.0823 | >64.0 | >64.0 | 32    | 0.31 | 384.1 |
| 66 | 4-[4-(4-氟-2-氟苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                   | 0.0008 | 64    | 0.5   | 0.5   |      |       |
| 67 | 4-[5-氟-4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                 | 0.0045 | 64    | 16    | 4     | 0.59 | 431   |

[0733]

|    |                                                                           |        |       |       |       |      |       |
|----|---------------------------------------------------------------------------|--------|-------|-------|-------|------|-------|
|    | 基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                                 |        |       |       |       |      |       |
| 68 | 4-{5-氟-1-[4-(羟基氨基)-3-甲基-3-(甲基磺酰基)-4-氧代丁基]-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基}-N,N-二甲基苯甲酰胺  | 0.0343 | >64.0 | >64.0 | >64.0 | 0.46 | 454.1 |
| 69 | 4-(5'-氟-2-甲氧基-2'-氧代-3,4'-联吡啶-1'(2'H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺            | 0.0166 | >64.0 | 64    | 8     |      |       |
| 70 | 4-(6-氟基-5'-氟-2'-氧代-3,4'-联吡啶-1'(2'H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺             | 0.0333 | >64.0 | >64.0 | 64    | 0.47 | 409   |
| 71 | 4-[5-氟-4-(3-甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 | >0.100 | >64.0 | >64.0 | >64.0 | 0.37 | 438.1 |
| 72 | 4-(5-氟-4-咪唑并[3,2-b]吡啶-6-基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺          | 0.0348 | >64.0 | 64    | 32    | 0.44 | 424   |

[0734]

|    |                                                                   |        |       |       |       |      |       |
|----|-------------------------------------------------------------------|--------|-------|-------|-------|------|-------|
| 73 | 4-(3',5-二氟-2-氧代-4,4'-联吡啶-1(2H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺          | 0.0083 | >64.0 | >64.0 | 8     | 0.43 | 402   |
| 74 | 4-[4-(4-氟基-3-甲氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺    | 0.0059 | >64.0 | 64    | 16    |      |       |
| 75 | 4-(5'-氟-5,6-二甲氧基-2'-氧代-3,4'-联吡啶-1'(2'H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 | 0.0454 | >64.0 | >64.0 | >64.0 | 0.51 | 444.1 |
| 76 | 4-[4-(4-乙氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺         | 0.0011 | >64.0 | 0.25  | 0.5   | 0.63 | 427.1 |
| 77 | 4-[4-[4-(2-氟基乙基)苯基]-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺    | 0.0026 | >64.0 | 32    | 4     | 0.54 | 436.1 |
| 78 | 4-(5-氟-2-氧代-4-苯基吡啶-1(2H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                | 0.0028 | >64.0 | 4     | 1     | 0.57 | 383.1 |
| 79 | 4-[4-[4-[(二甲基氨基)甲基]苯基]-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 | 0.0359 | >64.0 | >64.0 | 16    | 0.37 | 440.1 |
| 80 | 4-(5'-氟-6-羟基-2'-氧代-3,4'-联吡啶                                       | 0.100  | >64.0 | >64.0 | >64.0 | 0.35 | 400   |

[0735]

|    |                                                                                           |        |       |       |       |      |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|-------|-------|------|-------|
|    | -1' (2'H)-基]-N-羟基<br>-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                                                   |        |       |       |       |      |       |
| 81 | 4-[4-(4-乙酰氨基苯<br>基)-5-氟-2-氧代吡啶<br>-1(2H)-基]-N-羟基<br>-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                    | 0.0243 | >64.0 | 64    | 32    | 0.45 | 440.1 |
| 82 | 4-[4-(3-氟苯<br>基)-5-氟-2-氧代吡啶<br>-1(2H)-基]-N-羟基<br>-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                       | 0.0130 | >64.0 | 64    | 8     |      |       |
| 83 | 4-(5,5'-二氟-6-甲基<br>-2'-氧代-3,4'-联吡<br>啶-1'(2'H)-基)-N-羟基<br>-2-甲基-2-(甲基磺<br>酰基)丁酰胺          | 0.0275 | >64.0 | >64.0 | 32    | 0.49 | 416.1 |
| 84 | 4-[5-氟-1-[4-(羟基<br>氨基)-3-甲基-3-(甲<br>基磺酰基)-4-氧代丁<br>基]-2-氧代-1,2-二氢<br>吡啶-4-基]-N-甲基苯<br>甲酰胺 | 0.0145 | >64.0 | >64.0 | >64.0 | 0.43 | 440.1 |

[0736]

|    |                                                                   |        |       |       |       |      |       |
|----|-------------------------------------------------------------------|--------|-------|-------|-------|------|-------|
| 85 | 4-[5'-氟-6-(羟基甲基)-2'-氧代-3,4'-联吡啶-1'(2'H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 | 0.100  | >64.0 | >64.0 | >64.0 | 0.32 | 414.1 |
| 86 | 4-[5-氟-4-(4-氟苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺           | 0.0017 | >64.0 | 4     | 1     |      |       |
| 87 | 4-(5-氟-2-氧代-4-喹啉-3-基吡啶-1(2H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺            | 0.0061 | >64.0 | 16    | 8     | 0.46 | 434.1 |
| 88 | 4-[5-氟-4-[4-(1-甲氧基乙基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺   | 0.0076 | >64.0 | 16    | 4     | 0.59 | 441.1 |
| 89 | 4-(5'-氟-6-甲氧基-2'-氧代-3,4'-联吡啶-1'(2'H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺    | 0.0031 | >64.0 | 8     | 2     |      |       |
| 90 | 4-(5-氟-5'-氟-2'-氧代-2,4'-联吡啶-1'(2'H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺      | 0.0125 | >64.0 | 64    | 16    |      |       |
| 91 | 4-[4-[4-(氟基甲基)苯基]-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺      | 0.0023 | >64.0 | 16    | 4     | 0.52 | 422.1 |

[0737]

|    |                                                               |        |       |    |    |      |       |
|----|---------------------------------------------------------------|--------|-------|----|----|------|-------|
|    | 基)丁酰胺                                                         |        |       |    |    |      |       |
| 92 | 4-(2'-乙氧基-5-氟-2-氧代-4,4'-联吡啶-1(2H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺   | 0.0057 | >64.0 | 8  | 8  | 0.54 | 428.1 |
| 93 | 4-[5-氟-4-[3-(甲氧基甲基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 | 0.0142 | >64.0 | 32 | 8  |      |       |
| 94 | 4-[4-(2-氟苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺       | 0.0323 | 32    | 8  | 32 | 0.52 | 408   |
| 95 | 4-[4-(4-乙氧基-3-氟苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 | 0.0012 | 64    | 1  | 2  | 0.63 | 445.1 |
| 96 | 4-[5-氟-4-(2-甲基噻唑-7-基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺  | 0.0108 | >64.0 | 16 | 32 | 0.39 | 448.1 |
| 97 | 4-[4-(2,4-二氟苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺    | 0.0012 | >64.0 | 4  | 1  | 0.59 | 419   |

[0738]

|     |                                                                |        |       |    |     |      |       |
|-----|----------------------------------------------------------------|--------|-------|----|-----|------|-------|
| 98  | 4-[4-(3,4-二甲氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羧基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺   | 0.0285 | >64.0 | 64 | 32  | 0.53 | 443.1 |
| 99  | 4-(6-乙氧基-5'-氟-2'-氧代-3,4'-联吡啶-1'(2'H)-基)-N-羧基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 | 0.0025 | >64.0 | 2  | 2   |      |       |
| 100 | 4-[5-氟-4-(3-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羧基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺      | 0.0025 | >64.0 | 4  | 2   | 0.58 | 413.1 |
| 101 | 4-[4-(4-氟基-2-甲氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羧基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 | 0.0052 | >64.0 | 64 | 8   | 0.55 | 438.1 |
| 102 | 4-[4-(4-氟-3-氟基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羧基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺   | 0.0021 | >64.0 | 4  | 4   | 0.6  | 442   |
| 103 | 4-[5-氟-4-(2-氟苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羧基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺        | 0.0014 | >64.0 | 4  | 0.5 | 0.57 | 401.1 |
| 104 | 4-(5'-氟-2-异丙氧基-2'-氧代-3,4'-联吡啶                                  | >0.100 | 32    | 8  | 32  |      |       |

[0739]

|     |                                                                          |        |       |       |       |      |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------|--------|-------|-------|-------|------|-------|
|     | -1' (2'H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                                      |        |       |       |       |      |       |
| 105 | 4-[5-氟-4-[4-氟-3-(羟基甲基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺         |        | >64.0 | >64.0 | >64.0 | 0.49 | 431.1 |
| 106 | 4-[5-氟-2-氧代-4-(2-吡咯烷-1-基嘧啶-5-基)吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺        | 0.0568 | >64.0 | 32    | 64    | 0.5  | 454.1 |
| 107 | 4-[4-(4-氟苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺                  | 0.0010 | >64.0 | 1     | 0.25  | 0.64 | 417   |
| 108 | 4-[5-氟-2-氧代-4-(1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 | 0.0072 | >64.0 | >64.0 | >64.0 | 0.4  | 438.1 |
| 109 | 4-[4-(4-氟-3-羟基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺             | 0.0073 | >64.0 | 32    | 32    | 0.56 | 433   |

[0740]

|     |                                                                    |        |       |       |       |      |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------|--------|-------|-------|-------|------|-------|
| 110 | 4-[5-氟-4-[2-(甲氧基甲基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺      | >0.100 | >64.0 | >64.0 | >64.0 | 0.56 | 427.1 |
| 111 | 4-[5-氟-4-(2-氟-3-甲氧基-5-甲基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 | 0.0030 | >64.0 | 4     | 4     | 0.61 | 445.1 |
| 112 | 4-[4-(3-乙氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺          | 0.0031 | >64.0 | 2     | 4     |      |       |
| 113 | 4-[5'-氟-2'-氧代-6-(三氟甲基)-3,4'-联吡啶-1'(2'H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺  | 0.0296 | >64.0 | >64.0 | 32    | 0.58 | 452   |
| 114 | 4-[4-(4-氟基-3-甲基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺      | 0.0013 | >64.0 | 4     | 2     | 0.57 | 422.1 |
| 115 | 4-[4-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺  | 0.0741 | >64.0 | 32    | 32    | 0.48 | 428.1 |

[0741]

|     |                                                                     |        |       |       |       |      |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------|--------|-------|-------|-------|------|-------|
| 116 | 4-[5-氟-4-(3-氟苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺             | 0.0010 | >64.0 | 4     | 1     | 0.58 | 401.1 |
| 117 | 4-[4-(2,3-二氟苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺          | 0.0008 | >64.0 | 2     | 0.5   | 0.59 | 419.1 |
| 118 | 4-[5-氟-4-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺       | 0.0007 | >64.0 | 1     | 1     | 0.57 | 431.1 |
| 119 | 4-[4-(3-氟基-5-甲氧基苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺      | 0.0508 | >64.0 | >64.0 | 64    | 0.57 | 438.1 |
| 120 | 4-[4-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 | 0.0009 | >64.0 | 2     | 1     | 0.57 | 425.1 |
| 121 | 4-[5-氟-2-氧代-4-(1H-吡唑-3-基)吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺         |        | >64.0 | >64.0 | >64.0 |      |       |

[0742]

|     |                                                                     |        |       |       |       |      |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------|--------|-------|-------|-------|------|-------|
| 122 | 4-[5-氟-4-[2-氟-3-(羟基甲基)苯基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺    | 0.0024 |       |       |       | 0.46 | 431.1 |
| 123 | 4-[4-[3-(2-氨基-2-氧代乙基)苯基]-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺 |        | >64.0 | >64.0 | >64.0 | 0.43 | 440.1 |
| 124 | 4-[4-(4-氟苯基)-5-氟-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺             | 0.0034 | >64.0 | 32    | 8     | 0.53 | 408   |
| 125 | 4-[5-氟-4-(2-甲氧基苯基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺           | 0.0129 | >64.0 | 64    | 8     | 0.57 | 413.1 |

## IHC150494 ABSTRACT

The present invention is directed to a new class of hydroxamic acid derivatives, their use as LpxC inhibitors and, more specifically, their use to treat bacterial infections.