



- (21)申請案號：102141992 (22)申請日：中華民國 96 (2007) 年 10 月 29 日
- (51)Int. Cl. : C07D267/20 (2006.01) A61K31/553 (2006.01)
A61P25/14 (2006.01)
- (30)優先權：2006/10/28 美國 60/863,347
2007/01/10 美國 60/884,287
2007/10/26 美國 11/925,151
- (71)申請人：米希爾金尼公司 (加拿大) METHYLGENE INC. (CA)
加拿大
福倫製藥股份有限公司 (美國) FORUM PHARMACEUTICALS INC. (US)
美國
- (72)發明人：丹茲爾 羅伯特 (CA)；萊特 希爾維納 LEIT, SILVANA (CA)；比立攸 派翠克
BEAULIEU, PATRICK (CA)；錢丁尼 艾維斯 安得烈 CHANTIGNY, YVES
ANDRE (CA)；曼古索 約翰 MANCUSO, JOHN (CA)；泰瑟 皮爾 TESSIER,
PIERRE (CA)；莎普羅 吉登 SHAPIRO, GIDEON (US)；雀斯沃斯 理查
CHESWORTH, RICHARD (GB)；斯密爾 大衛 SMIL, DAVID (CA)
- (74)代理人：陳長文
- (56)參考文獻：
TW I427070B TW 200406382A
CN 1507441A WO 2006/097449A1
- 審查人員：江盈盈
- 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 474 頁

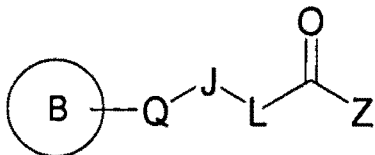
(54)名稱

組蛋白去乙酰酶抑制劑

INHIBITORS OF HISTONE DEACETYLASE

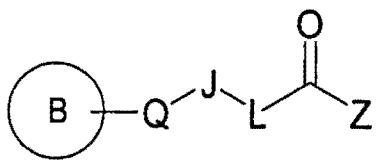
(57)摘要

本發明係關於抑制組蛋白去乙酰酶之化合物。更特定言之，本發明係提供式(I)化合物

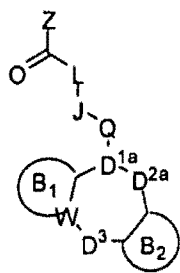
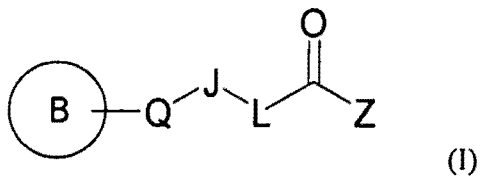


其中 B 、 Q 、 J 、 L 及 Z 均如本專利說明書中之定義。

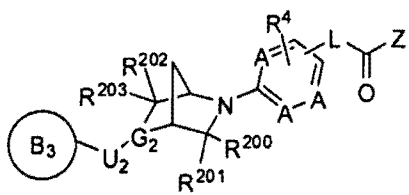
This invention relates to compounds for the inhibition of histone deacetylase. More particularly, the invention provides for compounds of formula (I)



wherein B , Q, J, L and Z are as defined in the specification.



(II)



(VIII)

公告本

發明摘要

※ 申請案號：102141992 (由96140659分拆)

※ 申請日：96-10-29

※ IPC 分類：C07D 267/20 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)

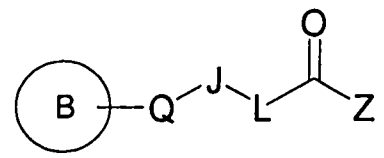
【發明名稱】

組蛋白去乙醯酶抑制劑

INHIBITORS OF HISTONE DEACETYLASE

【中文】

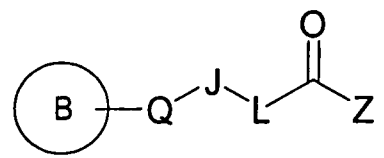
● 本發明係關於抑制組蛋白去乙醯酶之化合物。更特定言之，本發明係提供式(I)化合物



其中 B、Q、J、L 及 Z 均如本專利說明書中之定義。

【英文】

This invention relates to compounds for the inhibition of histone deacetylase. More particularly, the invention provides for compounds of formula (I)



wherein B, Q, J, L and Z are as defined in the specification.

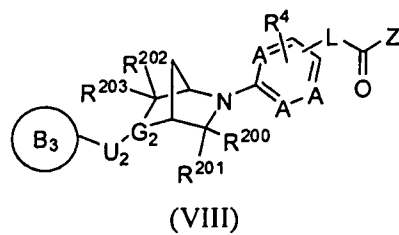
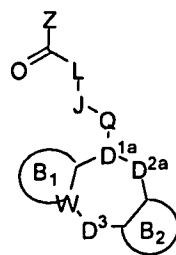
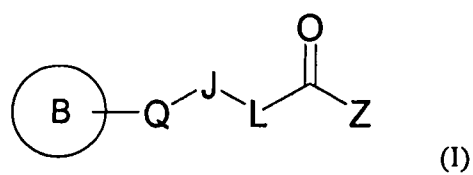
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

組蛋白去乙醯酶抑制劑

INHIBITORS OF HISTONE DEACETYLASE

【技術領域】

本發明係關於抑制組蛋白去乙醯酶之化合物。

【先前技術】

於真核細胞中，核DNA係與組蛋白締合，以形成緊密複合物，稱為染色質。組蛋白係構成基本蛋白質之族群，其一般係高度地保守，橫越真核生物物種。核心組蛋白，稱為H2A、H2B、H3及H4，係締合以形成蛋白質核心。DNA係環繞此蛋白質核心捲繞，其中組蛋白之基本胺基酸係與DNA之帶負電荷磷酸根基團交互作用。DNA之大約146個鹼基對係環繞包覆組蛋白核心，以構成核體粒子，染色質之重複結構主體。

Csordas, *Biochem. J.*, 286 : 23-38 (1990)陳述組蛋白係易遭受到N-末端離胺酸殘基之轉譯後乙醯化作用，此為一種藉組蛋白乙醯轉移酶(HAT1)所催化之反應。乙醯化作用會中和離胺酸側鏈之正電荷，且被認為會衝擊染色質結構。事實上，Taunton等人, *Science*, 272 : 408-411 (1996)陳述轉錄因子進入至染色質模板係被組蛋白高乙醯化作用所加強。Taunton等人進一步陳述富含乙醯化不足之組蛋白H4，已被發現於基因組之轉錄上寂靜區域中。

組蛋白乙醯化作用為一種可逆改質，其中去乙醯基作用係藉由被稱為組蛋白去乙醯酶(HDAC)之酵素族群所催化。使具有HDAC活性之蛋白質編碼之基因順序之分子無性繁殖，已確立一組分立HDAC酵素

異構重組物之存在。Grozinger等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96 : 4868-4873 (1999)陳述HDAC可被區分成兩種類別, 第一種由酵母似Rpd3蛋白質作代表, 而第二種由酵母似Hd1蛋白質作代表。Grozinger等人亦陳述人類HDAC-1、HDAC-2及HDAC-3蛋白質係為第一種HDAC之成員, 且揭示新穎蛋白質, 稱為HDAC-4、HDAC-5及HDAC-6, 其係為第二種HDAC之成員。Kao等人, *基因與發展*14 : 55-66 (2000), 揭示此第二種類之另一個成員, 稱為HDAC-7。又最近, Hu, E等人, *J. Bio. Chem.* 275 : 15254-13264 (2000)揭示第一種類組蛋白去乙醯酶之另一個成員, HDAC-8。Zhou等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 98 : 10572-10577 (2001)陳述新穎組蛋白去乙醯酶HDAC-9之無性繁殖與特徵鑒定。Kao等人, *J. Biol. Chem.*, 277 : 187-93 (2002)陳述哺乳動物HDAC10之單離與特徵鑒定, 其為一種新穎組蛋白去乙醯酶。Gao等人, *J. Biol. Chem.* 77 (28) : 25748-55 (2002)陳述HDAC11之無性繁殖與功能性特徵鑒定, 其為人類組蛋白去乙醯酶族群之新成員。Shore, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97 : 14030-2 (2000)揭示第三種類之去乙醯酶活性, Sir2蛋白質族群。仍不清楚此等個別HDAC酵素扮演何種角色。

利用已知HDAC抑制劑之研究已確立乙醯化作用與基因表現間之連結。許多研究已檢驗HDAC與基因表現間之關係。Taunton等人, *Science* 272 : 408-411 (1996), 揭示人類HDAC, 其係與酵母轉錄調節劑有關聯。Cress等人, *J. Cell. Phys.* 184 : 1-16 (2000), 揭示在人類癌症之環境中, HDAC之角色係作為轉錄之輔阻遏物。Ng等人, *TIBS* 25 : 3月 (2000), 揭示HDAC作為轉錄阻遏物系統之擴散特徵。Magnaghi-Jaulin等人, *Prog. Cell Cycle Res.* 4 : 41-47 (2000), 揭示HDAC作為對細胞循環進展重要之轉錄共調節劑。

Richon等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95 : 3003-3007 (1998), 揭示HDAC活性係被三氫制菌素(trichostatin) A (TSA)所抑制, 其為一種

單離自吸水鏈霉菌之天然產物，其已被証實會抑制組蛋白去乙醯酶活性，且在細胞中，於G1與G2期中遏制細胞循環進展(Yoshida等人, *J. Biol. Chem.* 265 : 17174-17179, 1990 ; Yoshida等人, *Exp. Cell Res.* 177 : 122-131, 1988)，及被一種合成化合物癸二醯基醯基苯胺異羥肪酸(SAHA)抑制。Yoshida與Beppu, *Exper. Cell Res.*, 177 : 122-131 (1988) 陳述TSA會造成在細胞循環之G₁與G₂期遏制大白鼠成纖維細胞，其係使HDAC牽連細胞循環調節。事實上，Finnin等人, *Nature* 401 : 188-193 (1999)陳述TSA與SAHA會抑制細胞生長，引致末端分化，及防止腫瘤在老鼠中形成。Suzuki等人之美國專利6,174,905、EP 0847992及JP 258863/96，揭示苯甲醯胺衍生物會引致細胞分化，且抑制HDAC。Delorme等人之WO 01/38322與WO 2001/ 070675係揭示其他化合物充作HDAC抑制劑。其他組蛋白去乙醯酶活性抑制劑包括特拉波菌素(trapoxin)、迪普迪辛(depudecin)、FR901228 (Fujisawa醫藥)及丁酸鹽，已發現會同樣地在細胞中抑制細胞循環進展(Taunton等人, *Science* 272 : 408-411, 1996 ; Kijima等人, *J. Biol. Chem.* 268(30) : 22429-22435, 1993 ; Kwon等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95(7) : 3356-61, 1998)。

於過去十年間之研究已揭露新穎分類之遺傳神經變性疾病，聚麩醯胺(聚Q)擴大疾病。於各情況中，其從屬之突變型為CAG三核苷酸重複之擴大，其會使聚Q在個別疾病蛋白質中編碼。全部均為進行性、最終致死之病症，其典型上係在成人期開始，且發展歷經10至30年。神經元退化之臨床特徵與型式在此等疾病中係為不同，又漸增之証據指出聚Q疾病係共有重要之致病特徵。特定言之，藉由聚Q擴大所促進之異常蛋白質構形，似乎係為發病原理之中樞。此種聚Q擴大神經變性疾病為亨丁頓氏病(HD)、齒狀紅核淡蒼球萎縮(DRPLA)、脊髓與延髓肌肉萎縮(SBMA)及五種脊髓與小腦失調症(SCA1、SCA2、SCA3/MJD (Machado-Joseph疾病)、SCA6及SCA7)。

已知某些 HDAC 抑制劑，例如 SAHA、CBHA 及普利氧醯胺 (pryoxiamide)，可在足量下越過血液腦部障壁，以顯著地抑制 HDAC 活性，造成乙醯化組蛋白在腦部中之蓄積(WO 03/032921)。此項發現因此提供 HDAC 抑制劑在腦部中抑制 HDAC，治療聚麩醯胺(聚Q)擴大疾病之用途。

此項技藝係提供 HDAC 抑制劑係為關於聚麩醯胺擴大疾病之有希望新穎治療劑之數據。其他數據支持 HDAC 抑制劑對亨丁頓氏病之治療利益。例如，Sadri-Vakili 與 Cha (自然臨床實務神經學, 2006, 2(6) : 330-338)，及其中引述之參考資料，係回顧關於組蛋白在亨丁頓氏病中地位之知識之當前狀態，且陳述最近之研究已証實關於組蛋白去乙醯酶抑制劑在許多亨丁頓氏病模式中之治療角色。於活體內，HDAC 抑制劑會遏制藉由聚麩醯胺重複擴大所引致之現行進行性神經元退化，且其係在聚麩醯胺疾病之兩種蜂蠅屬模式中會降低致死率(Steffan 等人, 2001, Nautre 413 : 739-743)。類似發現係以丁酸鈉與 TSA 觀察 (Zhao 等人, 2005, J. Expt. Biol., 208 : 697-705)。Gardian 等人(2005, J. Biol. Chem., 280 : 556-563)証實丁酸苯酯係能夠在亨丁頓氏病之 N17182Q 轉基因老鼠模式中改善存活期及減少腦部萎縮。於亨丁頓氏病之 R6/2 模式中，丁酸鈉係延長存活期，改善運動神經短缺，及延遲神經病理學後遺症(Ferrante 等人, 2003, J. Neurosci., 23 : 9418-9427)。在該相同模式中，癸二醯基醯基苯胺異羥肱酸(SAHA)在改善運動神經損害上亦具活性(Hockly, 2003, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100 : 2041-0246)。Ying 等人(2005, J. Biol. Chem., 281 : 12580- 12586)証實丁酸鈉會在 DRPLA 之老鼠模式中改善生命期限與運動神經短缺。Bates 等人(2006, 神經科學期刊, 26(10) : 2830-2838)係報告在表現具有經擴大聚麩醯胺道(Htn-Q150)之人類亨丁素片段之 *Caenorhabditis elegans* 中，*C. elegans* hda-3 之減少會壓抑 Htn-Q150 毒性。hda-3 之神經元表現

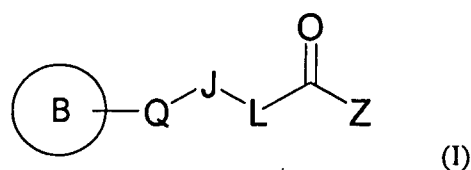
會恢復Htn-Q150毒性，且指出*C. elegans* HDAC3係在神經元內發生作用，以回應Htn-Q150促進退化。

此等發現指出HDAC活性之抑制係表示一種關於介入細胞循環調節之新穎途徑，且HDAC抑制劑在治療聚麩醯胺(聚Q)擴大疾病譬如亨丁頓氏病上，具有大的治療潛力。一般係高度期望有組蛋白去乙醯酶之新穎抑制劑。

【發明內容】

本發明係提供抑制組蛋白去乙醯酶之化合物。

於第一方面，本發明係提供可作為組蛋白去乙醯酶之抑制劑使用之化合物，其具有式(I)，及其外消旋混合物、非對映異構物及對掌異構物，以及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、藥學上可接受之鹽、前體藥物及複合物，



其中 B 、Q、J、L及Z均如下文定義。

於第二方面，本發明係提供一種組合物，其包含根據第一方面之化合物與藥學上可接受之載劑。

於第三方面，本發明係提供一種抑制組蛋白去乙醯酶之方法，此方法包括使組蛋白去乙醯酶或含有組蛋白去乙醯酶之細胞，與組蛋白去乙醯酶抑制量之根據第一方面之化合物或根據第二方面之組合物接觸。

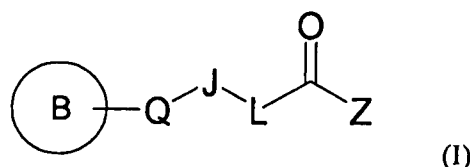
前文僅只是摘述本發明之各方面，而在本性上並非意欲成為限制。此等方面與其他方面及具體實施例，係更完整地描述於下文。於本文中所引用之專利與科學文獻，係証實熟諳此藝者可取得之知識。

於本文中引用之經頒予專利、申請案及參考資料，均據此併於本文供參考，達猶如每一件係明確地且個別地顯示欲被併於本文供參考一般之相同程度。在不一致之情況中，本發明揭示內容將佔優勢。

發明詳述

本發明係提供可作為組蛋白去乙醯酶之抑制劑使用之化合物。

於一方面，本發明係提供式(I)化合物



及其外消旋混合物、非對映異構物及對掌異構物，以及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、藥學上可接受之鹽、前體藥物及複合物，其中基團 B 、Q、J、L及Z均如本文定義。

於第二方面，本發明係提供組合物，其包含根據第一方面或其較佳具體實施例之化合物，及藥學上可接受之載劑。

於第三方面，本發明係提供一種抑制組蛋白去乙醯酶之方法。於一項具體實施例中，此方法包括使組蛋白去乙醯酶與組蛋白去乙醯酶抑制量之根據第一方面或其較佳具體實施例之化合物接觸。於第三方面之進一步具體實施例中，

此方法包括使組蛋白去乙醯酶與組蛋白去乙醯酶抑制量之根據第二方面之組合物接觸。於又另一項具體實施例中，此方法包括在細胞中抑制組蛋白去乙醯酶，其包括使該細胞與組蛋白去乙醯酶抑制量之根據第一方面或其較佳具體實施例之化合物接觸。於又再另一項具體實施例中，此方法包括在細胞中抑制組蛋白去乙醯酶，其包括使該細胞與組蛋白去乙醯酶抑制量之根據第二方面之組合物接觸。

在第三方面之一項特佳具體實施例中，根據第一方面之化合物係

能夠越過血液腦部障壁，且在越過其上之細胞中抑制組蛋白去乙醯酶。於一項較佳具體實施例中，該細胞係為中樞神經系統之細胞，更佳為腦細胞，更佳為皮質細胞。

於另一方面，本發明係提供一種在個體之腦部中抑制HDAC之方法。此方法包括對該個體投予HDAC抑制量之根據本發明之組蛋白去乙醯酶抑制劑，或其組合物。

於另一方面，本發明係提供一種治療聚麩醯胺(聚Q)擴大疾病之方法，其包括對需要治療之個體投予治療上有效量之根據本發明化合物或其組合物。

在某些較佳具體實施例中，疾病係選自包括亨丁頓氏病(HD)、齒狀紅核淡蒼球萎縮(DRPLA)、脊髓與延髓肌肉萎縮(SBMA)及五種脊髓與小腦失調症(SCA1、SCA2、SCA3/MJD (Machado-Joseph疾病)、SCA6及SCA7)。

於一項較佳具體實施例中，疾病為亨丁頓氏病。

在較佳具體實施例中，個體為哺乳動物，較佳為靈長類動物，更佳為人類。

對本發明之目的而言，係使用下述定義(除非另有明確地陳述)。

於本文中使用的"進行治療"、"治療作業"等術語係涵蓋在動物中疾病狀態之治療，且包括以下之至少一個：(i)預防疾病狀態發生，特別是當此種動物易罹患該疾病狀態但尚未發展具有該疾病之徵候時；(ii)抑制該疾病狀態，意即部份或完全遏制其發展；(iii)減輕該疾病狀態，意即造成該疾病狀態之徵候之退化，或改善該疾病之徵候；及(iv)該疾病狀態之逆轉或退化，較佳為該疾病之消除或治癒。於一項較佳具體實施例中，"進行治療"、"治療作業"等術語係涵蓋在動物中疾病狀態之治療，且包括上文(ii)、(iii)及(iv)之至少一個。於本發明之一項較佳具體實施例中，動物為哺乳動物，較佳為靈長類動物，更佳為人

類。正如此項技藝中所已知者，對於全身對局部之傳輸、年齡、體重、一般健康狀態、性別、飲食、投藥時間、藥物交互作用及症狀之嚴重性之調整可為必須，且可以例行實驗術，由一般熟諳此藝者確定。

於本文中使用之"組蛋白去乙醯酶"與"HDAC"術語，係意欲指稱酵素族群之任一種，其會從蛋白質移除乙醯基，例如組蛋白之N-末端上離胺酸殘基之 ϵ -胺基。除非內文另有指出，否則"組蛋白"一詞係意欲指稱任何組蛋白蛋白質，包括H1、H2A、H2B、H3、H4及H5，來自任何物種。較佳組蛋白去乙醯酶包括種類I與種類II酵素。其他較佳組蛋白去乙醯酶包括種類III酵素。組蛋白去乙醯酶較佳為人類HDAC，包括但不限於HDAC-1、HDAC-2、HDAC-3、HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7、HDAC-8、HDAC-9、HDAC-10及HDAC-11。在一些其他較佳具體實施例中，組蛋白去乙醯酶係衍生自原生動物或真菌來源。

"組蛋白去乙醯酶抑制劑"與"組蛋白去乙醯酶之抑制劑"術語係意指具有如本文所定義結構之化合物，其係能夠與組蛋白去乙醯酶交互作用且抑制其酵素活性。

"抑制組蛋白去乙醯酶酵素活性"一詞係意指降低組蛋白去乙醯酶自蛋白質譬如組蛋白移除乙醯基之能力。會降低組蛋白去乙醯酶活性至未被抑制酵素之50%之抑制劑濃度，係被測定為 IC_{50} 值。在一些較佳具體實施例中，組蛋白去乙醯酶活性之此種降低係為至少50%，更佳為至少約75%，而又更佳為至少約90%。在其他較佳具體實施例中，組蛋白去乙醯酶活性係被降低達至少95%，而更佳係達至少99%。

此種抑制較佳為專一，意即組蛋白去乙醯酶抑制劑會在低於為產生另一種不相關生物學作用所需要抑制劑濃度之濃度下，降低組蛋白去乙醯酶自蛋白質，譬如組蛋白，移除乙醯基之能力。對於組蛋白去乙醯酶抑制活性所需要之抑制劑濃度，較佳係為至少2-倍低於，更佳為至少5-倍低於，又更佳為至少10倍低於，而最佳為至少20倍低於為

產生不相關生物學作用所需要之濃度。

為簡化起見，化學部份基團係在整個本文中主要被定義與指稱為單價化學部份基團(例如烷基、芳基等)。雖然如此，在熟諳此藝者所明瞭之適當結構情況下，此種術語亦用以傳達相應多價部份基團。例如，雖然"烷基"部份基團一般係指單價基團(例如 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$)，但在某些狀況下，二價連結部份基團可為"烷基"，於此種情況中，熟諳此藝者將明瞭烷基係為二價基團(例如， $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$)，其係相當於"次烷基"一詞(同樣地，在其中需要二價部份基團，且被敘述為"芳基"之情況中，熟諳此藝者將明瞭"芳基"一詞係指其相應之二價部份基團次芳基)。應明瞭所有原子均具有其供鍵結形成之正常價數(意即，對碳為4，對N為3，對O為2，及對S為2、4或6，依S之氧化狀態而定)。有時，部份基團可被定義為例如 $(\text{A})_a\text{-B-}$ ，其中a為0或1。在此種情況中，當a為0時，該部份基團為B-，而當a為1時，該部份基團為A-B-。

為簡化起見，對" $\text{C}_n\text{-C}_m$ "雜環基或" $\text{C}_n\text{-C}_m$ "雜芳基之指稱，係意謂雜環基或雜芳基，具有"n"至"m"個環形原子，其中"n"與"m"為整數。因此，例如 $\text{C}_5\text{-C}_6$ -雜環基為5-或6-員環，具有至少一個雜原子，且包括四氫吡咯基(C_5)與六氫吡啶基(C_6)； C_6 -雜芳基包括例如吡啶基與嘧啶基。

"烴基"一詞係指直鏈、分枝狀，或環狀烷基、烯基或炔基，各如本文定義。" C_0 "烴基係用以指共價鍵。因此，" $\text{C}_0\text{-C}_3$ -烴基"包括共價鍵、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、丙基、丙烯基、丙炔基及環丙基。

"烷基"一詞係意指直鏈或分枝狀脂族基團，具有1至12個碳原子，較佳為1-8個碳原子，且更佳為1-6個碳原子。其他較佳烷基具有2至12個碳原子，較佳為2-8個碳原子，且更佳為2-6個碳原子。較佳烷基係包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、戊基及己基。" C_0 "烷基(譬如在" $\text{C}_0\text{-C}_3$ -烷基"中)係為共價鍵。

"烯基"一詞係意指不飽和直鏈或分枝鏈脂族基團，具有一或多個碳-碳雙鍵，具有2至12個碳原子，較佳為2-8個碳原子，且更佳為2-6個碳原子。較佳烯基係包括但不限於乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基及己烯基。

"炔基"一詞係意指不飽和直鏈或分枝鏈脂族基團，具有一或多個碳-碳參鍵，具有2至12個碳原子，較佳為2-8個碳原子，且更佳為2-6個碳原子。較佳炔基係包括但不限於乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基。

於本文中使用之"次烷基"、"次烯基"或"次炔基"術語，係意指個別如前文定義之烷基、烯基或炔基，其係位在兩個其他化學基團之間，且係用以連接之。較佳次烷基係包括但不限於亞甲基、次乙基、次丙基及次丁基。較佳次烯基係包括但不限於次乙烯基、次丙烯基及次丁烯基。較佳次炔基係包括但不限於次乙炔基、次丙炔基及次丁炔基。

"環烷基"一詞係意指飽和或不飽和單-, 雙-, 三-或多環狀烴基，具有約3至15個碳，較佳係具有3至12個碳，較佳為3至8個碳，更佳為3至6個碳。在某些較佳具體實施例中，環烷基係經稠合至芳基、雜芳基或雜環族基團。較佳環烷基係包括但不限於環戊烯-2-烯酮、環戊烯-2-烯醇、環己-2-烯酮、環己-2-烯醇、環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基及環辛基。

在某些較佳具體實施例中，環烷基為經橋接之環烷基，較佳為C₅-C₁₀橋接之雙環狀基團。在某些較佳具體實施例中，經橋接之環烷基為C₅橋接之雙環狀基團。在某些較佳具體實施例中，經橋接之環烷基為C₆橋接之雙環狀基團。在某些較佳具體實施例中，經橋接之環烷基為C₇橋接之雙環狀基團。在某些較佳具體實施例中，經橋接之環烷基為C₈橋接之雙環狀基團。在某些較佳具體實施例中，經橋接之環烷基為C₉橋接之雙環狀基團。在某些較佳具體實施例中，經橋接之環烷基

基具有0, 1, 2或3個碳原子之橋基。0個碳原子之橋基為一個鍵結，且等同於經稠合至另一個環結構之環烷基。在某些較佳具體實施例中，經橋接之環烷基具有0, 1或3個碳原子之橋基。在某些較佳具體實施例中，經橋接之環烷基具有1或3個碳原子之橋基。在某些較佳具體實施例中，經橋接之環烷基具有1個碳原子之橋基。在某些較佳具體實施例中，經橋接之環烷基具有2個碳原子之橋基。在某些較佳具體實施例中，經橋接之環烷基具有3個碳原子之橋基。若經橋接之環烷基係被描述為"視情況經取代"，則其係意欲視情況在任何位置包括橋基上經取代。經橋接之環烷基並不限於任何特定立體化學。

"雜烷基"一詞係意指飽和或不飽和、直鏈或分枝鏈脂族基團，其中在此鏈中之一或多個碳原子係獨立被雜原子置換，該雜原子選自包括O、S(O)₀₋₂、N及N(R³³)。

"芳基"一詞係意指單-, 雙-, 三-或多環狀C₆-C₁₄芳族部份基團，較佳為包含一至三個芳族環。芳基較佳為C₆-C₁₀芳基，更佳為C₆芳基。較佳芳基係包括但不限於苯基、萘基、蔥基及蒾基。

"芳烷基"或"芳烷基"術語係意指包含芳基而以共價方式連結至烷基之基團。若芳烷基係被描述為"視情況經取代"，則所意欲的是，芳基與烷基部份基團之任一個或兩者可獨立地視情況經取代或未經取代。芳烷基較佳為(C₁-C₆)烷(C₆-C₁₀)芳基，包括但不限於苄基、苯乙基及萘甲基。為簡化起見，當書寫成"芳烷基"時，此術語及其相關之術語係意欲指示基團在化合物中之順序為"芳基-烷基"。同樣地，"烷基-芳基"係意欲指示基團在化合物中之順序為"烷基-芳基"。

"雜環基"、"雜環族"或"雜環"術語係意指一種基團，其係為單-, 雙-或多環狀結構，具有約3至約14個原子，其中一或多個原子係獨立選自包括N、O及S。環結構可為飽和、不飽和或部份不飽和。在某些較佳具體實施例中，雜環族基團為非芳族。在雙環狀或多環狀結構中，

一或多個環可為芳族；例如雙環狀雜環之一個環，或三環狀雜環之一或兩個環，可為芳族，譬如在氫茛與9,10-二氫蔥中。較佳雜環族基團包括但不限於環氧基、氮丙啶基、四氫呋喃基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、哌啶基、噻唑啶基、四氫嘧啶基、四氫嘧啶酮基及嗎福啶基。在某些較佳具體實施例中，雜環族基團係經稠合至芳基、雜芳基或環烷基。此種稠合雜環之實例係包括但不限於四氫喹啉與二氫苯并呋喃。明確地自此術語之範圍排除在外者為其中環形O或S原子係鄰近另一個O或S原子之化合物。

在某些較佳具體實施例中，雜環族基團為經橋接之雜環族基團，較佳為C₆-C₁₀橋接之雙環狀基團，其中一或多個碳原子係獨立被選自包括N、O及S之雜原子置換。在某些較佳具體實施例中，經橋接之雜環族基團為C₆橋接之雙環狀基團。在某些較佳具體實施例中，經橋接之雜環族基團為C₇橋接之雙環狀基團。在某些較佳具體實施例中，經橋接之雜環族基團為C₈橋接之雙環狀基團。在某些較佳具體實施例中，經橋接之雜環族基團為C₉橋接之雙環狀基團。在某些較佳具體實施例中，經橋接之雜環族基團具有0, 1, 2或3個碳原子之橋基。在某些較佳具體實施例中，經橋接之雜環族基團具有0, 1或3個碳原子之橋基。0個碳原子之橋基為一個鍵結，且等同於經稠合至另一個環結構之雜環族基團。在某些較佳具體實施例中，經橋接之雜環族基團具有1或3個碳原子之橋基。在某些較佳具體實施例中，經橋接之雜環族基團具有1個碳原子之橋基。在某些較佳具體實施例中，經橋接之雜環族基團具有2個碳原子之橋基。在某些較佳具體實施例中，經橋接之雜環族基團具有3個碳原子之橋基。若經橋接之雜環族基團係被描述為"視情況經取代"，則其係意欲視情況在任何位置包括橋基上經取代。經橋接之雜環族基團並不限於任何特定立體化學。

在某些較佳具體實施例中，雜環族基團為雜芳基。於本文中使用的

之"雜芳基"一詞係意指單-, 雙-, 三-或多環基團, 具有5至14個環原子, 較佳為5、6、9或10個環原子; 具有6、10或14個 π 電子, 在環狀陣列中被共用; 且除了碳原子以外, 具有一或多個間之雜原子, 獨立選自包括N、O及S。例如, 雜芳基可為嘧啶基、吡啶基、苯并咪唑基、噻吩基、苯并噻唑基、苯并呋喃基及二氫吲哚基。較佳雜芳基係包括但不限於噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吲哚基、喹啉基、異喹啉基、喹啶基、四唑基、嘧唑基、噻唑基及異嘧唑基。

"次芳基"、"次雜芳基"或"次雜環基"術語係意指個別如前文定義之芳基、雜芳基或雜環基, 其係位在兩個其他化學基團之間, 且係用以連接之。

較佳雜環基與雜芳基包括但不限於吡啶基、一氮八圓烯基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并硫苯基、苯并嘧唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異嘧唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑啉基、吡唑基、4aH-吡唑基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基、吡嗪基、四氫咪唑基、二氫咪唑基、咪唑基、1H-吲哚基、吲哚烯基、二氫吲哚基、吡嗪基、吡啶基、3H-吡啶基、異苯并呋喃基、異吡嗪基、異吡啶基、異吡啶啉基、異吡啶基、異噻啶基、異噻唑基、異嘧唑基、亞甲二氧基苯基、嗎福啉基、哌啶基、八氫異噻啶基、嘧二唑基、1,2,3-嘧二唑基、1,2,4-嘧二唑基、1,2,5-嘧二唑基、1,3,4-嘧二唑基、四氫嘧唑基、嘧唑基、四氫嘧唑基、嘧啶基、啡啶基、啡啶基、啡嗪基、啡噻嗪基、苯氧硫陸圓烯基、啡嘧嗪基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、六氫吡啶酮基、4-六氫吡啶酮基、向日葵基、喋啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、四氫吡啶基、二氫吡啶基、吡啶基、吡嗪基、吡啶嘧啶、吡啶并咪唑、吡啶噻唑、吡啶基、

吡啶基、嘧啶基、四氫吡咯基、二氫吡咯基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、吡啶基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、四唑基、6H-1,2,5-噁二吡基、噁二唑基(例如1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基)、噁噁基、噁唑基、噁吩基、噁吩噁唑基、噁吩喹唑基、噁吩咪唑基、硫苯基、三吡基、三唑基(例如1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基)及吡基。

芳族多環包括但不限於雙環狀與三環狀稠合之環系統，包括例如萘基。

非芳族多環包括但不限於雙環狀與三環狀稠合環系統，其中各環可為4-9員，且各環可含有零、1或更多個雙鍵及/或參鍵。非芳族多環之適當實例包括但不限於十氫萘、八氫茚、全氫苯并環庚烯及全氫苯并-[f]-藜。

多雜芳基包括雙環狀與三環狀稠合環系統，其中各環可獨立為5或6員，且含有一或多個雜原子，例如1、2、3或4個雜原子，獨立選自O、N及S，以致使稠合環系統為芳族。多雜芳基環系統之適當實例包括喹啉、異喹啉、吡啶并吡啶、吡咯并吡啶、呋喃并吡啶、吡啶、苯并呋喃、苯并硫代呋喃、苯并吡啶、苯并喹啉、吡咯并喹啉等。

非芳族多雜環族基團包括但不限於雙環狀與三環狀環系統，其中各環可為4-9員，含有一或多個雜原子，例如1、2、3或4個雜原子，獨立選自O、N及S，且含有零或一或多個C-C雙或參鍵。非芳族多雜環類之適當實例包括但不限於己糖醇、順式-全氫-環庚[b]吡啶基、十氫-苯并[f][1,4]氧氮七元烯基、2,8-二氧雙環并[3.3.0]辛烷、六氫-噁吩并[3,2b]噁吩、全氫吡咯并[3,2-b]吡咯、全氫噁啶、全氫-1H-二環五[b,e]呋喃。

混合芳基與非芳基多雜環基團包括但不限於雙環狀與三環狀稠

合環系統，其中各環可為4-9員，含有一或多個獨立地選自O、N及S之雜原子，且至少一個環必須為芳族。混合之芳基與非芳基多雜環類之適當實例，包括2,3-二氫吡啶、1,2,3,4-四氫喹啉、5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園烯、5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園烯、1,2-二氫吡咯并[3,4-b][1,5]苯并二氮七園、1,5-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]二氮七園-4-酮、1,2,3,4,6,11-六氫-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園烯-5-酮、亞甲二氧基苯基、雙-亞甲二氧基苯基、1,2,3,4-四氫萘、二苯并環庚烷二氫蔥及9H-茚。

在本文中採用時，且除非另有述及，否則當部份基團(例如烷基、雜烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基等)被描述為"視情況經取代"時，係意謂該基團視情況具有一至四個，較佳為一至三個，更佳為一或兩個非氫取代基。適當取代基包括但不限於鹵基、羥基、酮基(例如被酮基取代之環形-CH-為-C(O)-)、硝基、鹵基、炔基、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、胺基、醯基、胺基、烷基胺甲醯基、芳基胺甲醯基、胺基烷基、醯基、羧基、羧基、羧基、烷磺醯基、芳環磺醯基、烷磺醯胺基、芳環磺醯胺基、芳烷基磺醯胺基、烷羰基、醯氧基、氰基及脒基。較佳取代基，其本身未進一步被取代(除非另有明確地陳述)，係為：

- (a) 鹵基、氰基、酮基、羧基、甲醯基、硝基、胺基、甲脒基、胍基，
- (b) C₁-C₅烷基或烯基或芳烷基亞胺基、胺甲醯基、疊氮基、羧醯胺基、醯基、羥基、羧基、烷基芳基、芳烷基、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烯基、C₁-C₈烷氧基、C₁-C₈烷氧羰基、芳氧基羰基、C₂-C₈醯基、C₂-C₈醯基胺基、C₁-C₈烷硫基、芳烷基硫基、芳基硫基、C₁-C₈烷基亞磺醯基、芳烷基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、C₁-C₈烷基磺醯基、芳烷基磺醯基、芳基磺醯基、

C₀-C₆N-烷基胺甲醯基、C₂-C₁₅N,N-二烷基胺甲醯基、C₃-C₇環烷基、芳醯基、芳氧基、芳烷基醚、芳基，經稠合至環烷基或雜環或另一個芳基環之芳基，C₃-C₇雜環、C₅-C₁₅雜芳基或任何此等環經稠合或螺稠合至環烷基、雜環基或芳基，其中各前述係進一步視情況被一或多個列示於上文(a)之部份基團取代；及

- (c) $-(CR^{32}R^{33})_s-NR^{30}R^{31}$ ，其中s為0 (於此種情況中，氮係直接結合至經取代之部份基團)至6，R³²與R³³各獨立為氫、鹵基、羥基或C₁-C₄烷基，且R³⁰與R³¹各獨立為氫、氰基、酮基、羧基、-C₁-C₈烷基、C₁-C₈雜烷基、C₁-C₈烯基、羧醯胺基、C₁-C₃烷基-羧醯胺基、羧醯胺基-C₁-C₃烷基、甲脞基、C₂-C₈羧烷基、C₁-C₃烷基芳基、芳基-C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷基雜芳基、雜芳基-C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷基雜環基、雜環基-C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷基環烷基、環烷基-C₁-C₃烷基、C₂-C₈烷氧基、C₂-C₈烷氧基-C₁-C₄烷基、C₁-C₈烷氧羰基、芳氧基羰基、芳基-C₁-C₃烷氧羰基、雜芳基氧基羰基、雜芳基-C₁-C₃烷氧羰基、C₁-C₈醯基、C₀-C₈烷基-羰基、芳基-C₀-C₈烷基-羰基、雜芳基-C₀-C₈烷基-羰基、環烷基-C₀-C₈烷基-羰基、C₀-C₈烷基-NH-羰基、芳基-C₀-C₈烷基-NH-羰基、雜芳基-C₀-C₈烷基-NH-羰基、環烷基-C₀-C₈烷基-NH-羰基、C₀-C₈烷基-O-羰基、芳基-C₀-C₈烷基-O-羰基、雜芳基-C₀-C₈烷基-O-羰基、環烷基-C₀-C₈烷基-O-羰基、C₁-C₈烷基磺醯基、芳烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳烷基磺醯基、雜芳基磺醯基、C₁-C₈烷基-NH-磺醯基、芳烷基-NH-磺醯基、芳基-NH-磺醯基、雜芳烷基-NH-磺醯基、雜芳基-NH-磺醯基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、芳基-C₁-C₃烷基-、環烷基-C₁-C₃烷基-、雜環基-C₁-C₃

烷基-、雜芳基-C₁-C₃烷基-或保護基，其中各前述係進一步視情況被一或多個列示於上文(a)之部份基團取代；或R³⁰與R³¹和彼等所連接之N一起採用，形成雜環基或雜芳基，其每一個係視情況被1至3個選自包括上文(a)、保護基及(X³⁰-Y³¹-)之取代基取代，其中該雜環基亦可為經橋接(形成具有亞甲基、次乙基或次丙基橋基之雙環狀部份基團)；其中X³⁰係選自包括C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基-、C₂-C₈炔基-、-C₀-C₃烷基-C₂-C₈烯基-C₀-C₃烷基、C₀-C₃烷基-C₂-C₈炔基-C₀-C₃烷基、C₀-C₃烷基-O-C₀-C₃烷基-、HO-C₀-C₃烷基-、C₀-C₄烷基-N(R³⁰)-C₀-C₃ 烷基 -、N(R³⁰)(R³¹)-C₀-C₃ 烷基 -、N(R³⁰)(R³¹)-C₀-C₃ 烯基 -、N(R³⁰)(R³¹)-C₀-C₃ 炔基 -、(N(R³⁰)(R³¹))₂-C=N-、C₀-C₃ 烷基-S(O)₀₋₂-C₀-C₃ 烷基 -、CF₃-C₀-C₃烷基-、C₁-C₈雜烷基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、芳基-C₁-C₃烷基-、環烷基-C₁-C₃烷基-、雜環基-C₁-C₃烷基-、雜芳基-C₁-C₃烷基-、N(R³⁰)(R³¹)-雜環基-C₁-C₃烷基-，其中芳基、環烷基、雜芳基及雜環基係視情況被1至3個得自(a)之取代基取代；且Y³¹係選自包括直接鍵結、-O-、-N(R³⁰)-、-C(O)-、-O-C(O)-、-C(O)-O-、-N(R³⁰)-C(O)-、-C(O)-N(R³⁰)-、-N(R³⁰)-C(S)-、-C(S)-N(R³⁰)-、-N(R³⁰)-C(O)-N(R³¹)-、-N(R³⁰)-C(NR³⁰)-N(R³¹)-、-N(R³⁰)-C(NR³¹)-、-C(NR³¹)-N(R³⁰)-、-N(R³⁰)-C(S)-N(R³¹)-、-N(R³⁰)-C(O)-O-、-O-C(O)-N(R³¹)-、-N(R³⁰)-C(S)-O-、-O-C(S)-N(R³¹)-、-S(O)₀₋₂-、-SO₂N(R³¹)-、-N(R³¹)-SO₂-及-N(R³⁰)-SO₂N(R³¹)-。

作為非限制性實例，經取代之苯基係包括2-氟苯基、3,4-二氯苯基、3-氯基-4-氟苯基、2-氟基-3-丙基苯基。作為另一個非限制性實例，

經取代之正-辛基係包括2,4-二甲基-5-乙基-辛基與3-環戊基-辛基。被包含在此定義內者為亞甲基(-CH₂-)，被氧取代，以形成羰基-CO-。

當有兩個選用取代基結合至環結構之相鄰原子時，例如苯基、硫苯基或吡啶基，此等取代基和彼等所結合之原子一起視情況形成5-或6-員環烷基或雜環，具有1、2或3個環形雜原子。

於一項較佳具體實施例中，烴基、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環族、芳基、雜芳基、芳族多環、非芳族多環、多雜芳基、非芳族多雜環族及混合之芳基與非芳基多雜環基團係為未經取代。

在其他較佳具體實施例中，烴基、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環族、芳基、雜芳基、芳族多環、非芳族多環、多雜芳基、非芳族多雜環族及混合之芳基與非芳基多雜環基團係被1至3個獨立經選擇之取代基取代。

在烷基上之較佳取代基包括但不限於烴基、鹵素(例如單一鹵素取代基或多重鹵基取代基；於後述情況中為譬如CF₃或帶有超過一個Cl之烷基之基團)、氰基、硝基、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、-OR^u、-SR^u、-S(=O)R^y、-S(=O)₂R^y、-P(=O)₂R^y、-S(=O)₂OR^y、-P(=O)₂OR^y、-NR^vR^w、-NR^vS(=O)₂R^y、-NR_vP(=O)₂R^y、-S(=O)₂NR^vR^w、-P(=O)₂NR^vR^w、-C(=O)OR^y、-C(=O)R^u、-C(=O)NR^vR^w、-OC(=O)R^u、-OC(=O)NR^vR^w、-NR^vC(=O)OR^y、-NR^xC(=O)NR^vR^w、-NR^xS(=O)₂NR^vR^w、-NR^xP(=O)₂NR^vR^w、-NR^vC(=O)R^u或-NR^vP(=O)₂R^y，其中R^u為氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基；R^v、R^w及R^x係獨立為氫、烷基、環烷基、雜環或芳基，或該R^v與R^w和彼等所結合之N一起視情況形成雜環；且R^y為烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。在前述舉例之取代基中，基團譬如烷基、環烷基、烯基、炔基、環烯基、雜環及芳基本身可視情況經取代。

在烯基與炔基上之較佳取代基包括但不限於烷基或經取代之烷基，以及被敘述為較佳烷基取代基之基團。

在環烷基上之較佳取代基包括但不限於硝基、氰基、烷基或經取代之烷基，以及關於被敘述為較佳烷基取代基之基團。其他較佳取代基包括但不限於經螺連接或經稠合之環狀取代基，較佳為螺連接之環烷基、螺連接之環烯基、螺連接之雜環(排除雜芳基)、稠合之環烷基、稠合之環烯基、稠合之雜環或稠合之芳基，其中前文所提及之環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基可本身視情況經取代。

在環烯基上之較佳取代基包括但不限於硝基、氰基、烷基或經取代之烷基，以及被敘述為較佳烷基取代基之基團。其他較佳取代基包括但不限於經螺連接或經稠合之環狀取代基，尤其是螺連接之環烷基、螺連接之環烯基、螺連接之雜環(排除雜芳基)、稠合之環烷基、稠合之環烯基、稠合之雜環或稠合之芳基，其中前文所提及之環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基可本身視情況經取代。

在芳基上之較佳取代基包括但不限於硝基、環烷基或經取代之環烷基、環烯基或經取代之環烯基、氰基、烷基或經取代之烷基，以及上文被敘述為較佳烷基取代基之基團。其他較佳取代基包括但不限於稠合之環狀基團，尤其是稠合之環烷基、稠合之環烯基、稠合之雜環或稠合之芳基，其中前文所提及之環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基可本身視情況經取代。在芳基(苯基，作為非限制性實例)上之又其他較佳取代基，包括但不限於鹵烷基及被敘述為較佳烷基取代基之基團。

在雜環族基團上之較佳取代基包括但不限於環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、硝基、酮基(意即=O)、氰基、烷基、經取代之烷基，以及被敘述為較佳烷基取代基之基團。在雜環族基團上之其他較佳取代基包括但不限於經螺連接或經稠合之環狀取代基，

在任何可取用之點或連接點上，更佳為螺連接之環烷基、螺連接之環烯基、螺連接之雜環(排除雜芳基)、稠合之環烷基、稠合之環烯基、稠合之雜環及稠合之芳基，其中前文所提及之環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基可本身視情況經取代。

於一項較佳具體實施例中，雜環族基團係在一或多個位置處之碳、氮及/或硫上經取代。在氮上之較佳取代基包括但不限於N-氧化物、烷基、芳基、芳烷基、烷羰基、烷基磺醯基、芳基羰基、芳基磺醯基、烷氧羰基或芳烷氧基羰基。在硫上之較佳取代基包括但不限於酮基與C₁₋₆烷基。在某些較佳具體實施例中，氮與硫雜原子可獨立地視情況經氧化，且氮雜原子可獨立地視情況經四級化。

在烷基上之尤佳取代基包括鹵素與羥基。

在環基團譬如芳基、雜芳基、環烷基及雜環基上之尤佳取代基，係包括鹵素、烷氧基及烷基。

在芳族多環上之較佳取代基包括但不限於酮基、C₁-C₆烷基、環烷基烷基(例如環丙基甲基)、氧基烷基、鹵基、硝基、胺基、烷胺基、胺基烷基、烷基酮類、腈、羧基烷基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、胺基磺醯基及OR^{aa}，譬如烷氧基，其中R^{aa}係選自包括H、C₁-C₆烷基、C₄-C₉環烷基、C₄-C₉雜環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基及(CH₂)₀₋₆Z^aR^{bb}，其中Z^a係選自包括O、NR^{cc}、S及S(O)，且R^{bb}係選自包括H、C₁-C₆烷基、C₄-C₉環烷基、C₄-C₉雜環烷基、C₄-C₉雜環烷基烷基、芳基、混合之芳基與非芳基多環、雜芳基、芳烷基(例如苄基)及雜芳烷基(例如吡啶基甲基)；且R^{cc}係選自包括H、C₁-C₆烷基、C₄-C₉環烷基、C₄-C₉雜環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基(例如苄基)、雜芳烷基(例如吡啶基甲基)及胺醯基。

在非芳族多環上之較佳取代基包括但不限於酮基，C₃-C₉環烷基，譬如環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。除非另有指明，否則非芳

族多環取代基包含未經取代之環烷基與被一或多個適當取代基取代之環烷基兩者，該取代基包括但不限於C₁-C₆烷基、酮基、鹵基、羥基、胺基烷基、氧基烷基、烷胺基及OR^{aa}，譬如烷氧基。關於此種環烷基之較佳取代基係包括鹵基、羥基、烷氧基、氧基烷基、烷胺基及胺基烷基。

在多雜芳基之碳原子上之較佳取代基，包括但不限於直鏈與分枝狀視情況經取代之C₁-C₆烷基、不飽和性(意即有一或多個雙或參C-C鍵結)、醯基、酮基、環烷基、鹵基、氧基烷基、烷胺基、胺基烷基、醯基胺基、OR^{aa}(例如烷氧基)及式-O-(CH₂CH=CH(CH₃)(CH₂))₁₋₃H之取代基。適當直鏈與分枝狀C₁-C₆烷基取代基之實例，包括但不限於甲基、乙基、正-丙基、2-丙基、正-丁基、第二-丁基、第三-丁基等。較佳取代基包括鹵基、羥基、烷氧基、氧基烷基、烷胺基及胺基烷基。在氮原子上之取代較佳係包括例如被N-氧化物或R^{cc}。於氮原子上之較佳取代基包括H、C₁-C₄烷基、醯基、胺醯基及磺醯基。硫原子較佳為未經取代。於硫原子上之較佳取代基包括但不限於酮基與低碳烷基。

在非芳族多雜環族基團之碳原子上之較佳取代基，包括但不限於直鏈與分枝狀視情況經取代之C₁-C₆烷基、不飽和性(意即有一或多個雙或參C-C鍵結)、醯基、酮基、環烷基、鹵基、氧基烷基、烷胺基、胺基烷基、醯基胺基及OR^{aa}，例如烷氧基。適當直鏈與分枝狀C₁-C₆烷基取代基之實例，包括但不限於甲基、乙基、正-丙基、2-丙基、正-丁基、第二-丁基、第三-丁基等。較佳取代基包括鹵基、羥基、烷氧基、氧基烷基、烷胺基及胺基烷基。於氮原子上之取代較佳係包括例如N-氧化物或R^{cc}。較佳N取代基包括H、C₁-C₄烷基、醯基、胺醯基及磺醯基。硫原子較佳為未經取代。較佳S取代基包括酮基與低碳烷基。

在混合芳基與非芳基多雜環基團上之較佳取代基，包括但不限於硝基，或如上文關於非芳族多環基團所述。在碳原子上之較佳取代基

包括但不限於-N-OH、=N-OH、視情況經取代之烷基、不飽和性(意即有一或多個雙或參C-C鍵結)、醯基、環烷基、鹵基、氧基烷基、烷胺基、胺基烷基、醯基胺基及OR^{aa}，例如烷氧基。在氮原子上之取代較佳係包括例如N-氧化物或R^{cc}。較佳N取代基包括H、C₁₋₄烷基、醯基胺基及磺醯基。硫原子較佳為未經取代。較佳S取代基包括酮基與低碳烷基。

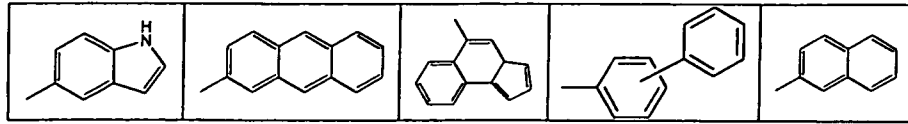
"鹵基烴基"為烴基部份基團，其中從一個至所有氫已被一或多個鹵基置換。

"鹵素"或"鹵基"術語係意指氟、溴、氯或碘。當於本文中採用時，"醯基"一詞係指烷羰基或芳基羰基取代基。"醯基胺基"一詞係指醯胺基，經連接於氮原子上(意即R-CO-NH-)。"胺甲醯基"一詞係指醯胺基，經連接於羰基碳原子上(意即NH₂-CO-)。醯基胺基或胺甲醯基取代基之氮原子，係另外視情況經取代。"磺醯胺基"一詞係指磺醯胺取代基，藉由無論是硫或氮原子連接。"胺基"一詞係意謂包括NH₂、烷胺基、芳胺基及環狀胺基。"脲基"一詞當於本文中採用時係指經取代或未經取代之脲部份基團。

"自由基"一詞係意指包含一或多個未成對電子之化學部份基團。

在選用取代基係選自"一或多個"基團之情況中，應明瞭的是此定義係包括所有取代基均選自所指定基團之一，或取代基係選自所指定基團中之兩種或多種。

此外，於環狀部份基團(意即環烷基、雜環基、芳基、雜芳基)上之取代基，係包括5-6員單-與9-14員雙環狀部份基團，經稠合至母體環狀部份基團，以形成雙或三-環狀稠合環系統。於環狀部份基團上之取代基亦包括5-6員單-與9-14員雙環狀部份基團，藉由共價鍵連接至母體環狀部份基團，以形成雙或三-環狀雙環系統。例如，視情況經取代之苯基包括但不限於下列：



如上文定義之"未經取代"部份基團(例如，未經取代之環烷基，未經取代之雜芳基等)係意謂如上文定義之部份基團，未具有選用取代基。因此，例如，"未經取代芳基"不包括被鹵基取代之苯基。

"保護基"一詞係意謂用於合成中以暫時掩蓋官能基之特徵化學之基團，因該官能基會干擾另一種反應。良好保護基應為容易放置，容易移除，且以高產率反應，及對所需要反應之條件呈惰性。保護基或保護性基團係藉由官能基之化學改質而被引進分子中，以在後續化學反應中獲得化學選擇性。熟諳此藝者將明瞭的是，在關於製備本發明中之化合物之任何方法期間，可能必須及/或期望保護任何所關切分子上之敏感性或反應性基團。這可利用習用保護基達成，譬如但不限於 Bn- (或-CH₂Ph)、-CHPh₂、烯丙氧基羰基(或CH₂=CH-CH₂-O-C(O)-)、BOC-、-Cbz (或Z-)、-F-moc、-C(O)-CF₃、N-鄰苯二甲醯亞胺、1-Adoc-、TBDMS-、TBDPS-、TMS-、TIPS-、IPDMS-、-SiR₃、SEM-、t-Bu-、Tr-、THP-及烯丙基-。此等保護基可在合宜階段下，使用得知自此項技藝之方法而被移除。

"治療上有效量"一詞，當該術語被使用於本文中時，係指會誘出所要治療作用之量。該治療作用係依被治療之疾病與所要之結果而定。因此，治療作用可為降低與該疾病有關聯徵候之嚴重性，及/或抑制(部份或完全)該疾病之進展。再者，治療作用可為在腦部中HDAC之抑制。誘出治療回應所必須之量可以病患之年齡、健康、大小及性別為基礎作決定。最適宜量亦可以監測病患對治療之回應為基礎作決定。投藥可藉任何途徑，包括但不限於非經腸、口腔、舌下、經皮、局部、鼻內、氣管內或直腸內。在某些特佳具體實施例中，本發明化合物係以靜脈內方式在醫院環境中投藥。在某些其他較佳具體實施例

中，投藥可較佳地藉由口腔途徑。

本發明之一些化合物可具有一或多個對掌中心及/或幾何異構中心(E-與Z-異構物)，且應明瞭的是，本發明係涵蓋所有此種光學、非對映異構物及幾何異構物。本發明亦包含本文中所揭示化合物之所有互變異構形式。

本發明亦包括本發明化合物之前體藥物。"前體藥物"一詞係意欲表示共價結合之載體，當該前體藥物被投予哺乳動物病患時，其係能夠釋出活性成份。活性成份之釋出係發生在活體內。前體藥物可藉由熟諳此藝者已知之技術製備。此等技術通常係修改特定化合物中之適當官能基。但是，此等經修改之官能基係藉由例行操控或於活體內再生原先官能基。本發明化合物之前體藥物包括其中羥基、胺基、羧基或類似基團經修改之化合物。前體藥物之實例包括但不限於式(I)化合物中之羥基或胺基官能基之酯類(例如醋酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物)、胺基甲酸酯類(例如N,N-二甲胺基羰基)，醯胺類(例如三氟乙醯胺基、乙醯胺基等)等。

本發明化合物可以本身或以前體藥物投予，例如呈活體內可水解酯或活體內可水解醯胺之形式。含有羧基或羥基之本發明化合物之活體內可水解酯，係為例如藥學上可接受之酯，其係在人類或動物身體中水解，以產生母體酸或醇。關於羧基之適當藥學上可接受酯類，包括C₁₋₆-烷氧基甲基酯類(例如甲氧基甲基)、C₁₋₆-烷醯氧基甲基酯類(例如例如三甲基乙醯基氧基甲基)、酞基酯類、C₃₋₈-環烷氧基羰基氧基C₁₋₆-烷基酯類(例如1-環己羰基氧基乙基)；1,3-二氧伍圓烯-2-酮基甲基酯類(例如5-甲基-1,3-二氧伍圓烯-2-酮基甲基)；及C₁₋₆-烷氧羰基氧基乙基酯類(例如1-甲氧羰基氧基乙基)，且可在本發明化合物中之任何羧基上形成。

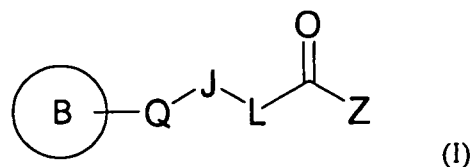
含有羥基之本發明化合物之活體內可水解酯，包括無機酯類，譬

如磷酸酯類與 α -醯氧基烷基醚類，及相關化合物，其係由於酯分解之活體內水解作用而得母體羥基。 α -醯氧基烷基醚類之實例包括乙醯氧基甲氧基與2,2-二甲基丙醯氧基-甲氧基。羥基之活體內可水解酯形成基團之選擇係包括烷醯基、苯甲醯基、苯乙醯基及經取代之苯甲醯基與苯乙醯基、烷氧羰基(而得烷基碳酸酯類)、二烷基胺甲醯基與N-(N,N-二烷基乙基)-N-烷基胺甲醯基(而得胺基甲酸酯類)、N,N-二烷基乙醯基及羧基乙醯基。於苯甲醯基上之取代基實例包括嗎福啉基與哌啶基，從環氮原子經由亞甲基連結至苯甲醯基環之3-或4-位置。含有羧基之本發明化合物之活體內可水解醯胺之適當意義，係為例如N-C₁₋₆-烷基或N,N-二-C₁₋₆-烷基醯胺，譬如N-甲基、N-乙基、N-丙基、N,N-二甲基、N-乙基-N-甲基或N,N-二乙基醯胺。

為簡化起見，且除非另有述及，否則部份基團係以相應於式(I)中所示順序之方向書寫。例如，若部份基團J為-C₀₋₆烷基-芳基-C₂₋₆雜烷基-，則係意謂-C₀₋₆烷基-部份係連接至Q，且-C₂₋₆雜烷基-部份係連接至L。

前文僅只是摘述一些方面及其較佳具體實施例，而在本性上並不意欲成為限制。此等方面及其較佳具體實施例係更完整地描述於下文。
化合物

於第一方面，本發明係提供組蛋白去乙醯酶之新穎抑制劑。在第一項具體實施例中，組蛋白去乙醯酶之新穎抑制劑係以式(I)表示：



及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、藥學上可接受之鹽、前體藥物及複合物，以及其外消旋混合物、非對映異構物及對掌異構物，其中Z係選自包括-N(R¹)OR²與H；

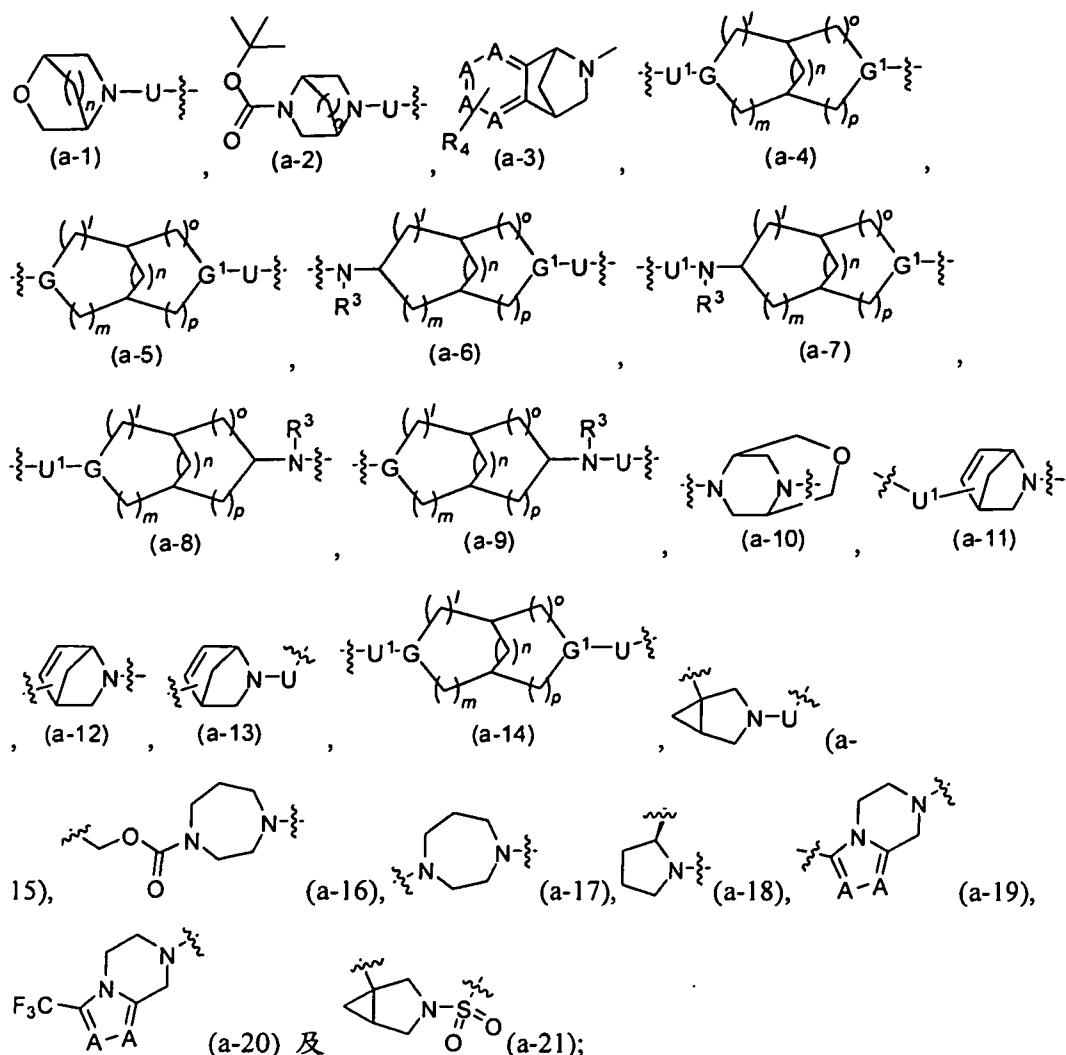
L係選自包括共價鍵與-N(OR²)-；

其中，當L為-N(OR²)-時，Z為H；且

其中，當Z為H時，L為-N(OR²)-；

J係選自包括共價鍵、=CH-、-C₁-C₈烷基-、-C₀-C₃烷基-C₁-C₈雜烷基
 -C₀-C₃烷基-、-C₀-C₃烷基-C₂-C₈烯基-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₃烷基-C₂-C₈炔
 基-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₆烷基-芳基-C₀-C₆烷基-、-C₀-C₆烷基-芳基-C₂-C₆
 雜烷基-、-C₀-C₃烷基-C₁-C₆雜烷基-芳基-C₀-C₆烷基-、-C₀-C₃烷基-C₁-C₆
 雜烷基-雜芳基-C₀-C₆烷基-、-C₀-C₆烷基-環烷基-C₀-C₆烷基-、-C₀-C₆
 烷基-雜環基-C₀-C₆烷基-、-C₄-C₆雜環基-芳基-C₀-C₆烷基-、-C₄-C₆雜環
 基-芳基-C₀-C₆雜烷基-、-C₀-C₆烷基-C₄-C₆雜環基-C₀-C₆烷基-、-C₀-C₆
 烷基-雜芳基-C₀-C₆烷基-、-C₀-C₆烷基雜芳基-C₀-C₆雜烷基-、-C₄-C₆雜
 環基-雜芳基-C₀-C₆烷基-、-C₀-C₆烷基-芳基-C₂-C₆炔基-、-C₀-C₆烷基-
 雜芳基-C₂-C₆炔基-、-C₀-C₆烷基-芳基-C₂-C₆炔基-C₂-C₆烯基-、-C₀-C₆
 烷基-芳基-C₂-C₆烯基-、-C₀-C₆烷基-雜芳基-C₂-C₆烯基-、-C₀-C₃烷基
 -C₂-C₆烯基-芳基-C₀-C₆烷基-、-C₀-C₃烷基-C₂-C₆烯基-雜芳基-C₀-C₆烷基
 -、-C₀-C₃烷基-C₂-C₆炔基-芳基-C₀-C₆烷基-、-C₀-C₃烷基-C₂-C₆炔基-雜
 芳基-C₀-C₆烷基-、-C₀-C₆烷基-芳基-芳基-C₀-C₆烷基-、-C₀-C₆烷基-芳基-
 雜芳基-C₀-C₆烷基-、-C₀-C₃烷基-雜芳基-雜芳基-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₃
 烷基-雜芳基-芳基-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₃烷基-芳基-雜芳基-C₀-C₃烷基-、
 -C₀-C₃烷基-芳基-芳基-C₀-C₃烷基-及-C₀-C₆烷基-C₃-C₆環烷基-C₀-C₆烷
 基-，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、芳基、雜芳基、雜環基及環
 烷基部份基團係視情況經取代，且其中當J為=CH-時，Q為共價鍵，及
 B係經過碳sp²連接至J；

Q係選自包括視情況經取代之以下基團：



或在可能之情況下為其(R,R)或(S,S)對掌異構物或對掌異構物之混合物，

其中G與G¹係獨立選自碳與N；變數*l*、*m*、*n*、*o*及*p*表示各獨立選自0, 1, 2或3之數目，其條件是*l*、*m*、*n*、*o*及*p*之總和為4, 5, 6或7，致使以Q表示之基團係個別包括6, 7, 8或9員經橋接或稠合之雜環基，及進一步條件是，當G與G¹均為N時，則*l*與*o*之總和不為零，及*m*與*p*之總和不為零，且其中*n*為範圍從0至3之整數；(Q較佳係包括7或8-員環；於一項特定具體實施例中，*n*為零，以致Q包括經稠合之雙環狀環)；

U係選自包括-C₀-C₈烷基-C(O)-C₀-C₃烷基-、-C₁-C₈烷基-、-C₀-C₈烷基-N(R³)-C(O)-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₈烷基-O-C(O)-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₈烷基-N(R³)-C(S)-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₈烷基-O-C(S)-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₈烷基

-N(R³)-S(O)₂-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₈烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-、共價鍵及
-O-C₂-C₄烷基-；且

U¹係選自包括H、-C(R¹)(R²)-、-C₀-C₈烷基-C(O)-C₀-C₃烷基-、C₁-C₈烷
基-、-C₀-C₈烷基-N(R³)-C(O)-C₀-C₃烷基-、-C(R¹)(R²)-N(R³)-C(O)-C₀-C₃
烷基-、-C(R¹)(R²)-C(O)-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₈烷基-O-C(O)-C₀-C₃烷基-、
-C(R¹)(R²)-O-C(O)-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₈烷基-N(R³)-C(S)-C₀-C₃烷基-、
-C₀-C₈烷基-O-C(S)-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₈烷基-N(R³)-S(O)₂-C₀-C₃烷基-、
-C₀-C₈烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-、共價鍵、(R³)(R^{3a})N-C₂-C₄烷基-、
-O-C₂-C₄烷基-及R³-O-C₂-C₄烷基-；

或

Q係選自包括共價鍵、-C₁-C₈烷基-、-C₁-C₈雜環基-、
=N-O-、-C₀-C₆烷基-N(R³)-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₆烷基-O-C₀-C₃烷基-、
-C₀-C₆烷基-S(O)₀₋₂-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₆烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-、
-C₀-C₆烷基-C(O)-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₆烷基-O-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₆烷基
-環烷基-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₆烷基-N(R³)-C(O)-環烷基-C₀-C₃烷基-、
-C₀-C₆烷基-N(R³)-環烷基-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₆烷基-S(O)₀₋₂-N(R³)-環烷
基-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₆烷基-N(R³)-C(O)-N(R³)-環烷基-C₀-C₃烷基-、
-C₀-C₆烷基-O-C(O)-O-環烷基-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₆烷基-N(R³)-C(O)-O-
環烷基-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₆烷基-(CR³=CR³)₁₋₂-C₀-C₆烷基-、-C₀-C₆烷
基-(C≡C)₁₋₂-C₀-C₆烷基-、-C₀-C₆烷基-N(R³)-C(O)-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₆
烷基-N(R³)-C(O)-烯基-C₀-C₄烷基-、-C₀-C₆烷基-C(O)-N(R³)-C₀-C₄烷基
-、-C₀-C₆烷基-SO₂-N(R³)-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₆烷基-N(R³)-SO₂-C₀-C₃烷
基-、-C₀-C₃烷基-N(R³)-S(O)₂-N(R³)-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₆烷基-S-C₀-C₃
烷基-、-C₀-C₆烷基-S(O)-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₆烷基-S(O)₂-C₀-C₃烷基-、
-C₀-C₆烷基-N(R³)-C(O)-N(R³)-C₀-C₃烷基-、=N-O-C₀-C₃烷基-、-雜環
基-C₀-C₃烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-、-SO₂-C₀-C₆烷基-雜環基-C₀-C₃烷基

-、-C(O)-C₀-C₆烷基-橋接之雜環基-C₀-C₃烷基-、-N(R³)-C(O)-C₀-C₆烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-、-O-C(O)-C₀-C₆烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-、-N(R³)-C(S)-C₀-C₆烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-、-O-C(S)-C₀-C₆烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-、-N(R³)-S(O)₂-C₀-C₆烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₆烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-SO₂-N(R³)-、-C₀-C₆烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-C(O)-N(R³)-及-C₀-C₆烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-C(O)-O-，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基部份基團係視情況經取代；

● 其中 $\textcircled{\text{B}}$ 係選自包括 b-1a 至 b-1k 及 b-1 至 b-125，且其中當 Q 係經由 =N-O- 或 =N-O-C₀₋₃ 烷基連接至 $\textcircled{\text{B}}$ 時，其係經過 $\textcircled{\text{B}}$ 中之碳 Sola-Penna 等人² 連接，且其中各烷基、雜烷基、環烷基、雜環基及烯基部份基團係視情況經取代；及其中當 Q 為共價鍵，且 J 係經由 =CH- 連接至 $\textcircled{\text{B}}$ 時，則其係經過 $\textcircled{\text{B}}$ 中之碳 sp² 連接；或

● 當 $\textcircled{\text{B}}$ 係選自包括 b-1 至 b-121，且係經由 $\textcircled{\text{B}}$ 中之 N 連接至 Q 時，則 Q 係選自包括共價鍵、-C(O)-C₁-C₃烷基-O-、-C₁-C₈烷基-、-C₂-C₆烷基-N(R³)-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₆烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₆烷基-C(O)-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₆烷基-O-C₀-C₃烷基-、-C₁-C₆烷基-(CR³=CR³)₁₋₂-C₀-C₆烷基-、-C₁-C₆烷基-(C≡C)₁₋₂-C₀-C₆烷基-、-C₂-C₆烷基-N(R³)-C(O)-C₀-C₃烷基、-C₂-C₆烷基-N(R³)-C(O)-烯基-C₀-C₃烷基、-C₀-C₆烷基-C(O)-N(R³)-C₀-C₄烷基-、-C(O)-O-C₀-C₄烷基、-C₀-C₆烷基-S(O)₂-N(R³)-C₀-C₃烷基、-C₂-C₆烷基-N(R³)-S(O)₂-C₀-C₃烷基、-C₂-C₃烷基-N(R³)-S(O)₂-N(R³)-C₀-C₃烷基-、-C₂-C₆烷基-S-C₀-C₃烷基、-C₂-C₆烷基-S(O)-C₀-C₃烷基、-C₀-C₆烷基-S(O)₂-C₀-C₃烷基、-C₂-C₆烷基-N(R³)-C(O)-N(R³)-C₀-C₃烷基、-C₂-C₃烷基-C=N-O-C₀-C₃烷基、-SO₂-C₀-C₆烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-、-C(O)-C₀-C₆烷基-雜環基-C₀-C₃

烷基-、-C₂-C₄烷基-N(R³)-C(O)-C₀-C₆烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-、-C₂-C₄烷基-O-C(O)-C₀-C₆烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-、-C₂-C₄烷基-N(R³)-C(S)-C₀-C₆烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-、-C₂-C₄烷基-O-C(S)-C₀-C₆烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-、-C₂-C₄烷基-N(R³)-S(O)₂-C₀-C₆烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₆烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-S(O)₂-N(R³)-、-C₀-C₆烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-C(O)-N(R³)-及-C₀-C₆烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-C(O)-O-，其中各烷基、雜環基及烯基部份基團係視情況經取代，且其中雜環基部份基團係視情況以(CH₂)₀₋₃-橋接；

R¹與R²係獨立選自包括-H、C₁-C₆烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基及保護基；

各R³係獨立選自包括-H、烷基、C₀-C₃烷基-雜環基、C₁-C₃烷基-C₂-C₆烯基、C₁-C₃烷基-C₂-C₃炔基、-C₂-C₄烷基-OR¹、-C₂-C₄烷基-NR^{3b}R^{3c}、-C₂-C₄烷基-NR¹R²、雜烷基、C₀-C₆烷基雜芳基、C(O)CF₃、-C(O)-NH₂、-C(O)-NR^{3b}R^{3c}、-C(O)-NR¹R²、-C(O)-OR¹、-S(O)₂-NR¹R²、-S(O)₂-R¹、-C(O)-R¹、-C₃-C₆環烷基、-C₀-C₃烷基-C₃-C₇環烷基、-C₁-C₆烷基芳基、芳基、C₀-C₃烷基-雜芳基及雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基部份基團係視情況被一至三個獨立經選擇之取代基取代；

各R^{3a}係獨立選自包括-H、烷基、雜環基、C₂-C₆烯基、C₂-C₃炔基、C₂-C₄烷基-OR¹、雜烷基、雜芳基、C₀-C₆烷基雜芳基、C(O)CF₃、-C(O)-NH₂、-C₃-C₆環烷基、-烷基-C₃-C₆環烷基、-C₁-C₆烷基芳基、芳基、烷基雜芳基與雜芳基、共價鍵，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基部份基團係視情況經取代；

其中R³與R^{3a}和彼等所連接之原子一起視情況形成雜環，其中雜環基部份基團係視情況經取代；

其中R^{3b}與R^{3c}和彼等所連接之原子一起視情況形成雜環，其中雜環基

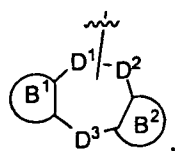
部份基團係視情況經取代；

其條件是當Q為結構(a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-20)時，或當U¹為H、

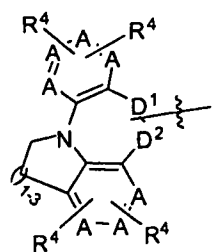
N(R³)(R^{3a})-C₂-C₄烷基-或R³-O-C₂-C₄烷基-時， $\textcircled{\text{B}}$ 係不存在；

$\textcircled{\text{B}}$ 係選自包括氫、芳基、芳基-烷基-、雜芳基、雜芳基-烷基-、雜環基、環烷基、雜環基-烷基、環烷基-烷基、C₁-C₁₀烷基、(芳基)₂-CH-C₀-C₆烷基-、(芳基)(雜芳基)CH-C₀-C₆烷基-及(雜芳基)₂CH-C₀-C₆烷基-，其每一個係視情況經取代；或

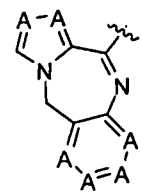
$\textcircled{\text{B}}$ 為選自包括以下之基團



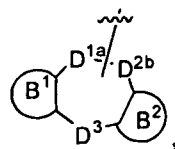
(b-1a)



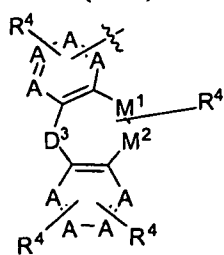
(b-1b)



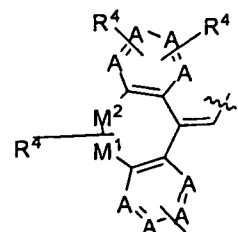
(b-1c)



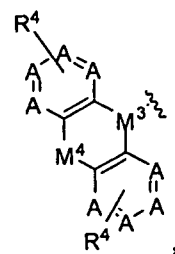
(b-1d)



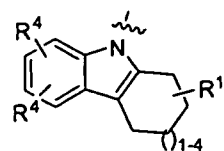
(b-1e)



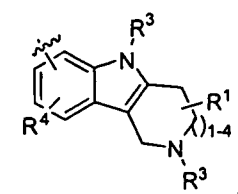
(b-1f)



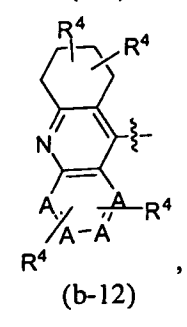
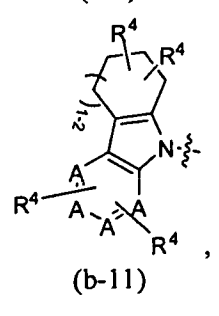
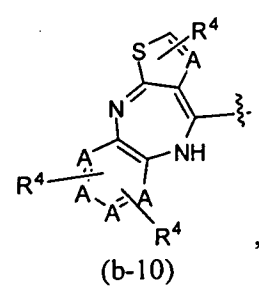
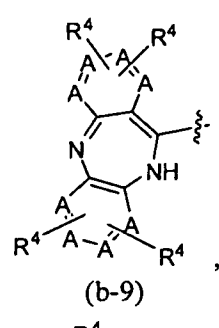
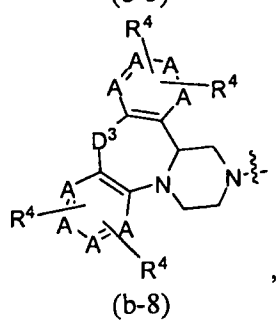
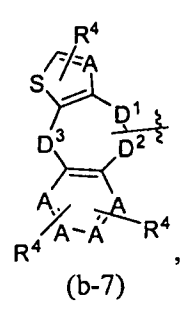
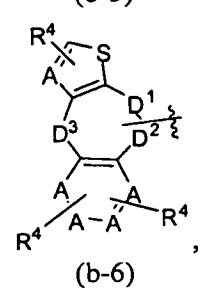
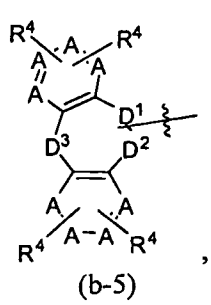
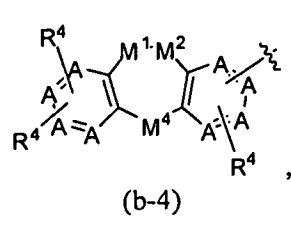
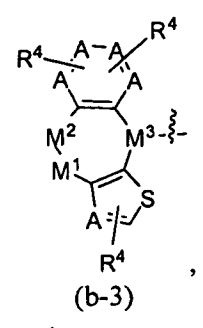
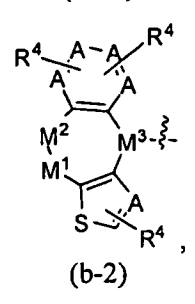
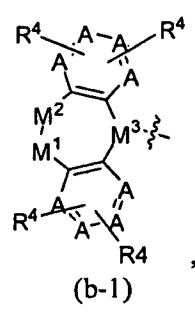
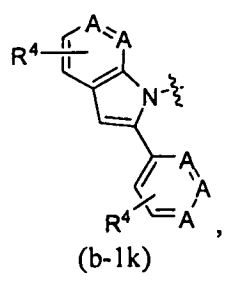
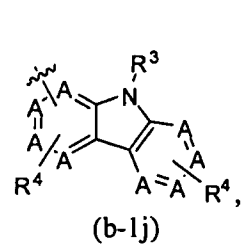
(b-1g)

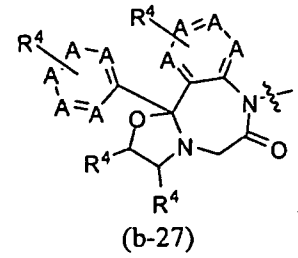
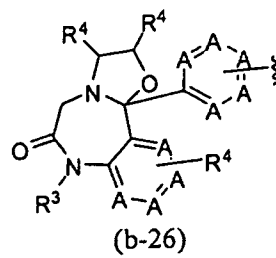
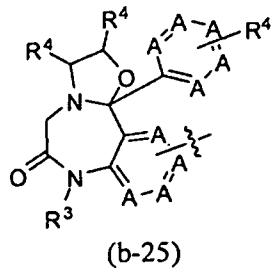
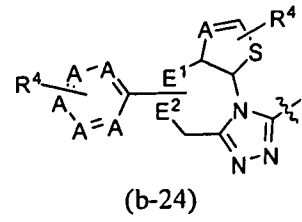
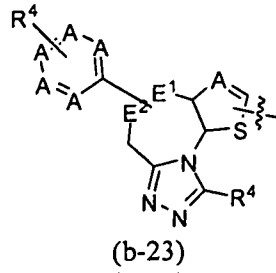
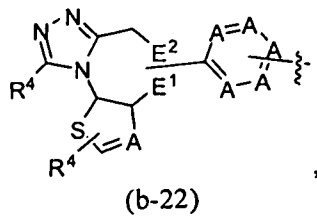
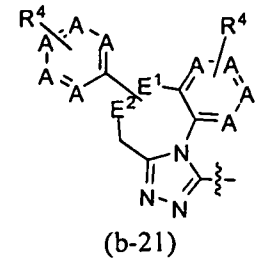
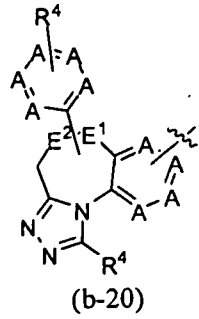
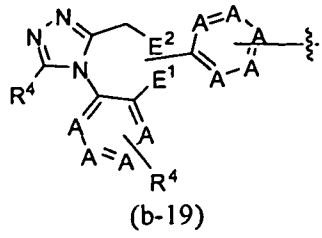
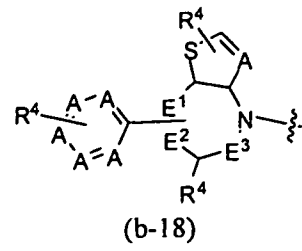
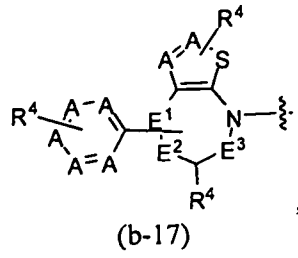
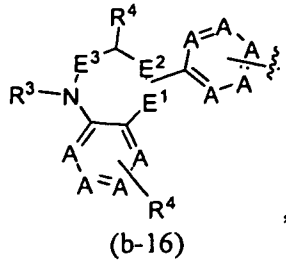
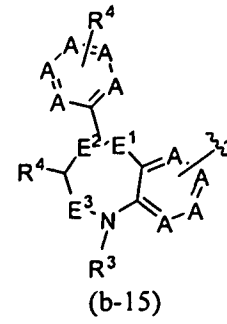
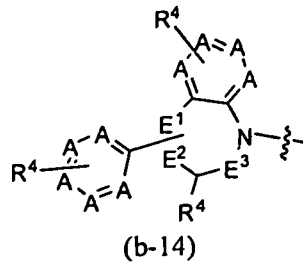
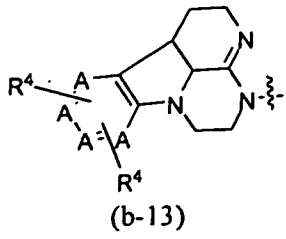


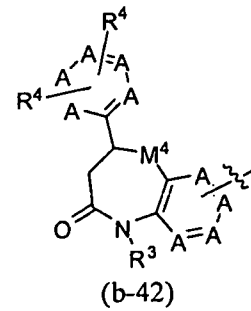
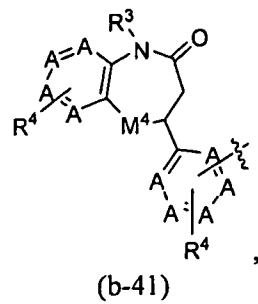
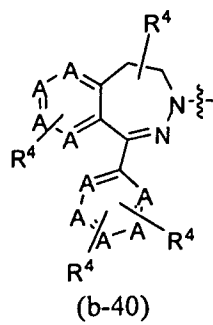
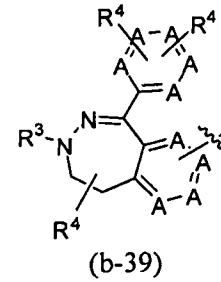
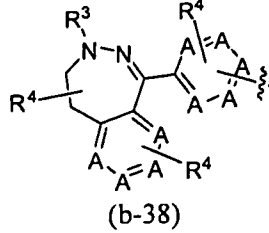
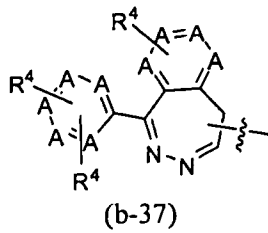
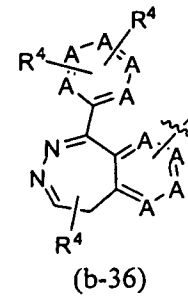
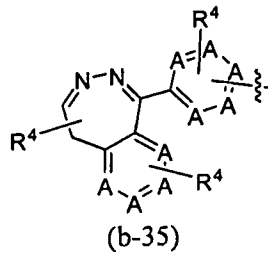
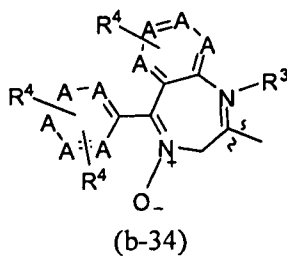
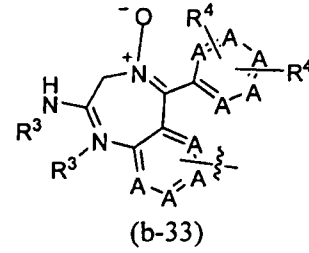
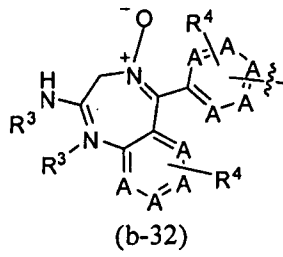
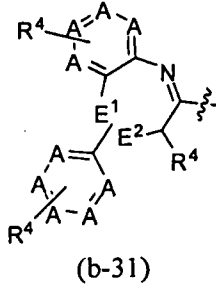
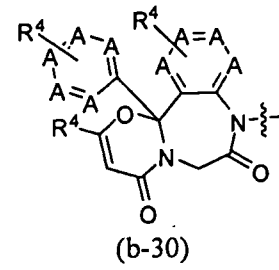
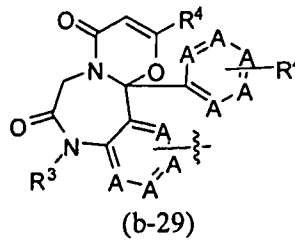
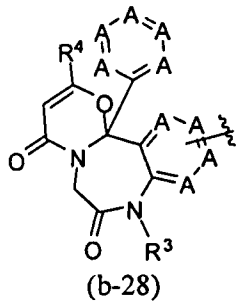
(b-1h)

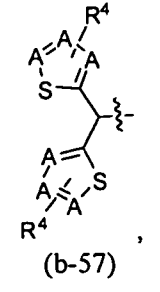
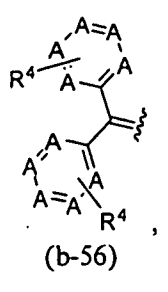
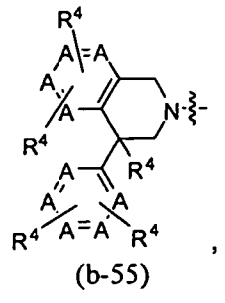
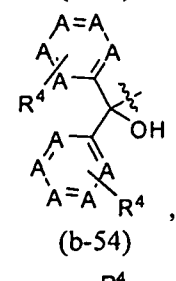
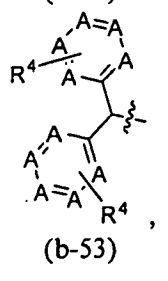
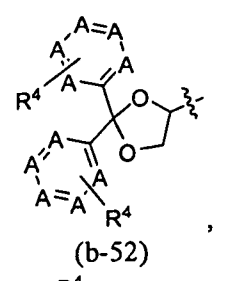
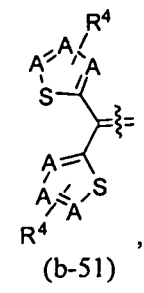
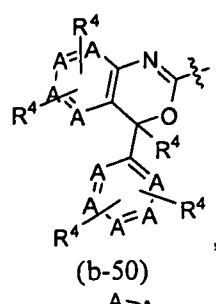
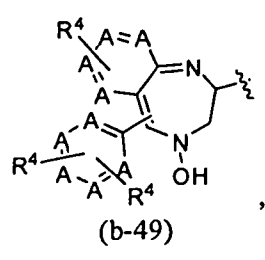
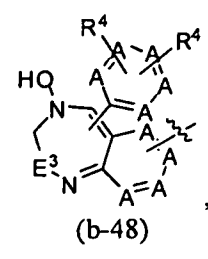
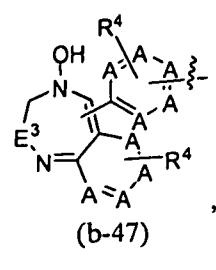
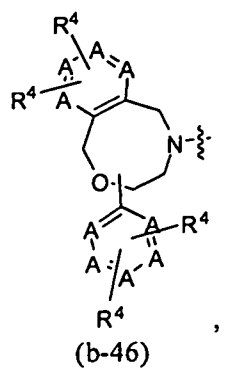
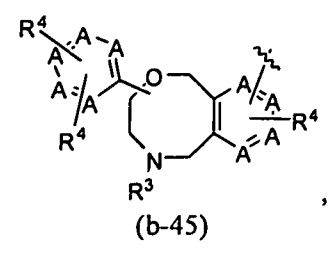
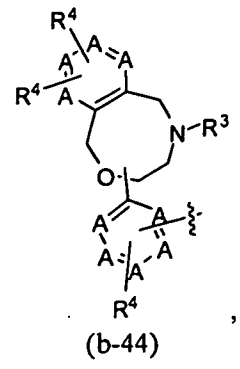
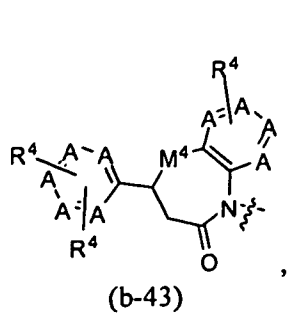


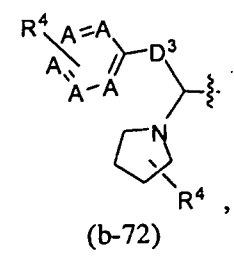
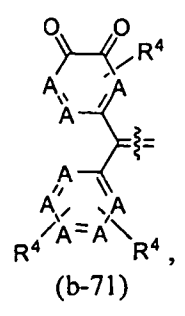
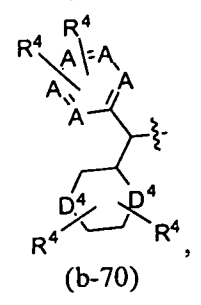
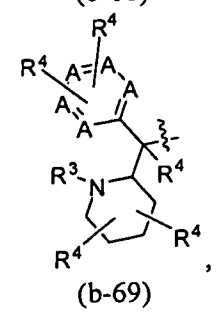
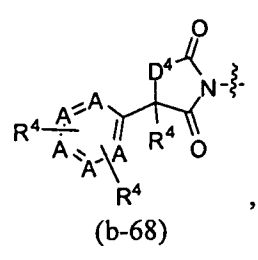
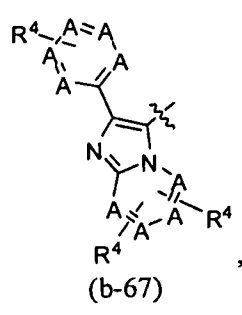
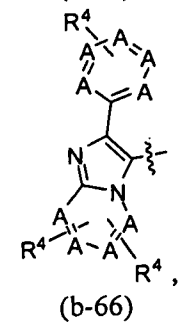
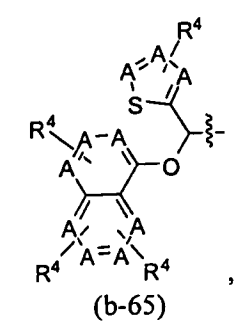
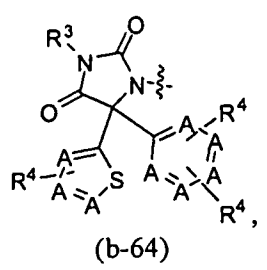
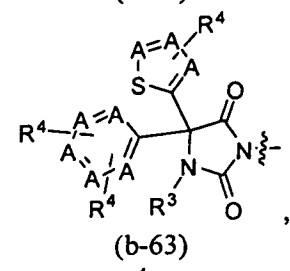
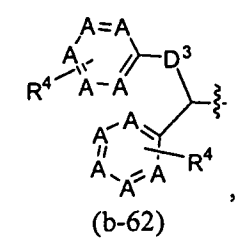
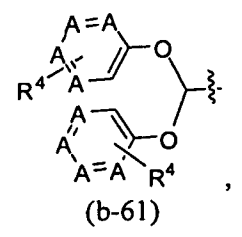
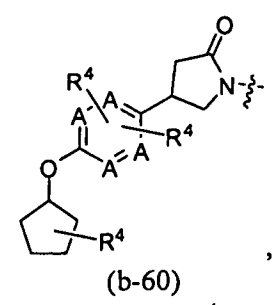
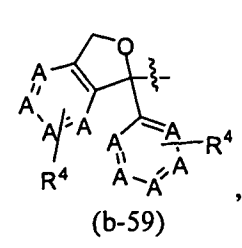
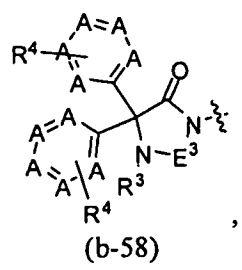
(b-1i)

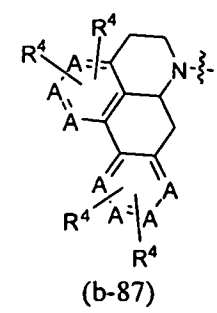
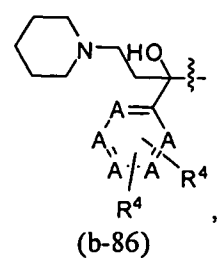
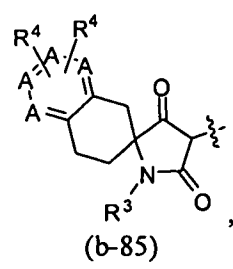
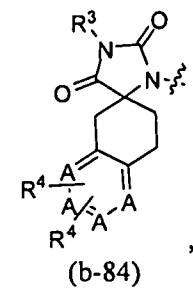
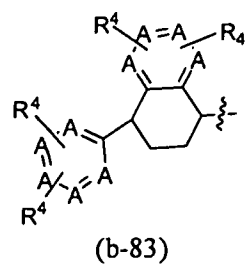
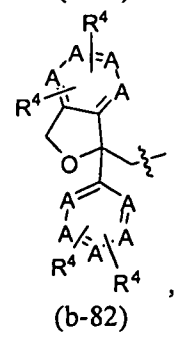
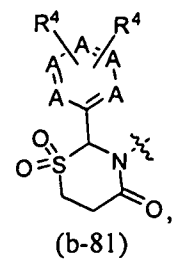
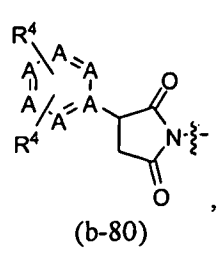
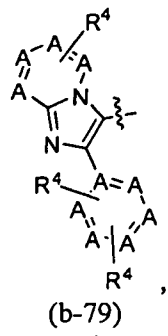
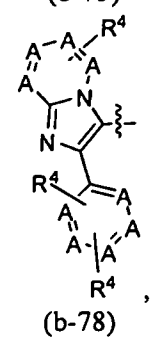
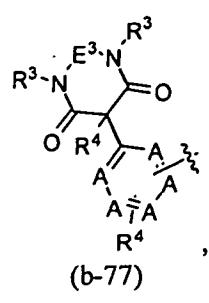
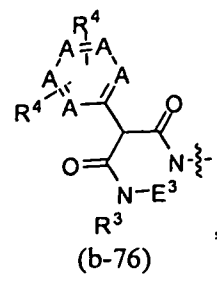
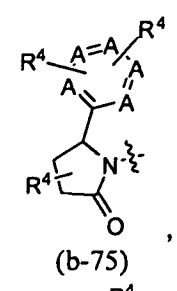
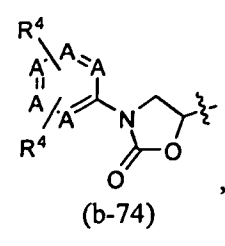
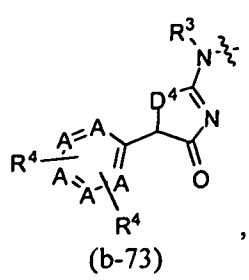


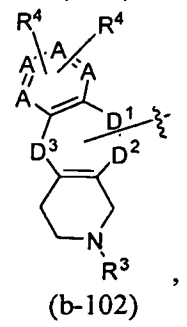
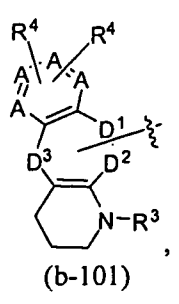
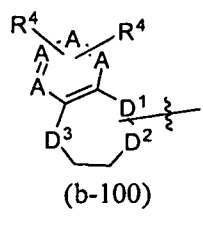
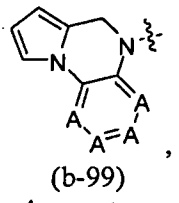
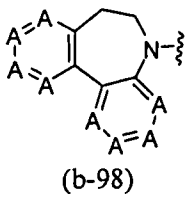
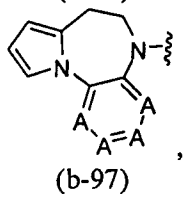
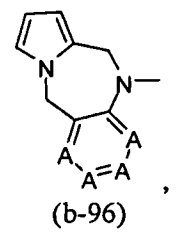
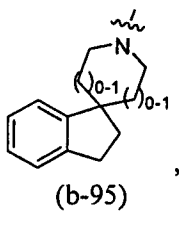
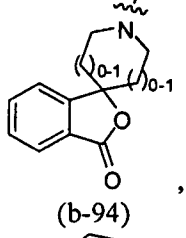
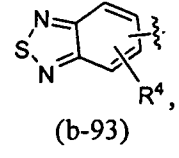
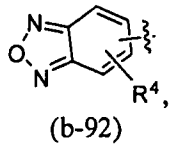
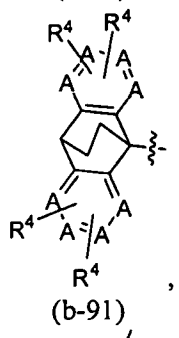
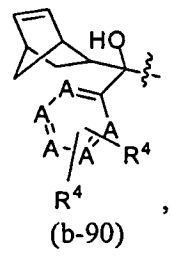
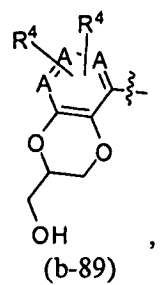
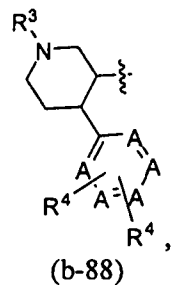


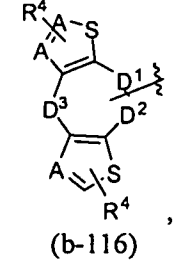
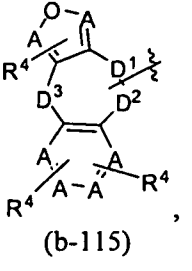
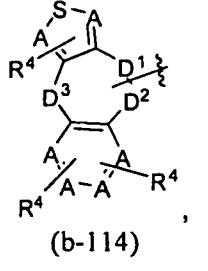
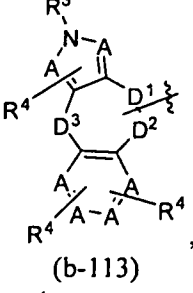
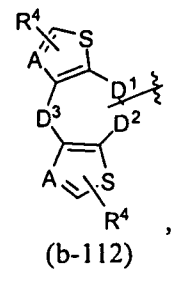
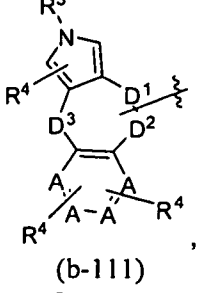
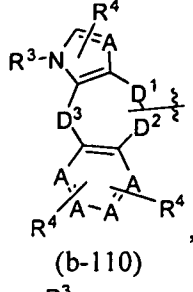
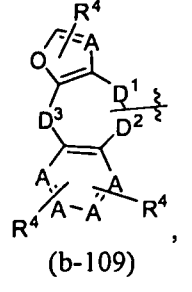
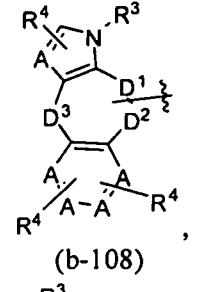
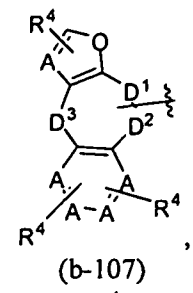
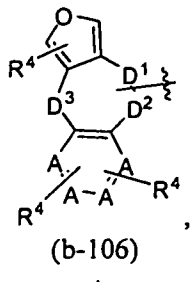
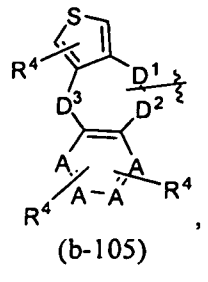
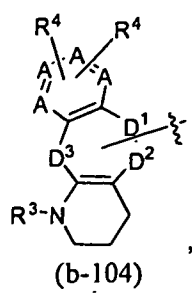
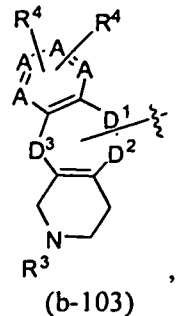


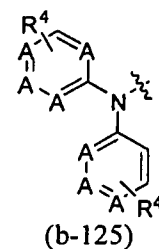
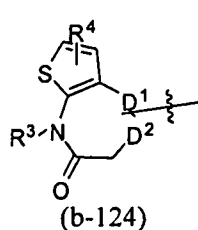
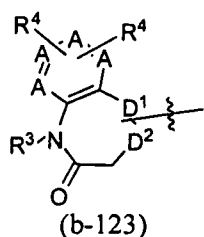
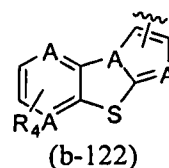
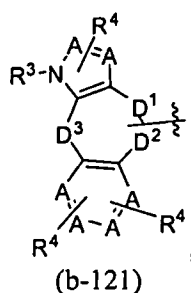
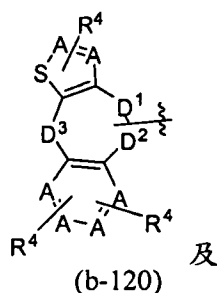
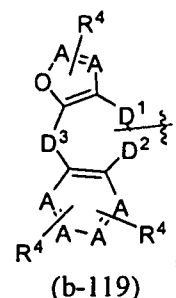
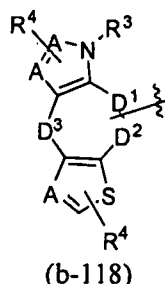
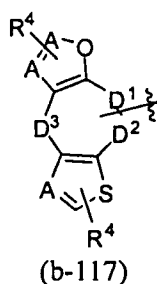











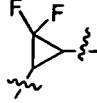




其中 B_1 與 B_2 係獨立選自苯基、5-或6-員雜芳基及雜環基，其每一個係視情況被一至三個獨立經選擇之取代基取代；


其條件是當 B 係選自包括氫、芳基、芳基-烷基-、雜芳基、雜芳基-烷基-、雜環基、環烷基、雜環基-烷基、環烷基烷基、 C_1 - C_{10} 烷基、(芳基) $_2$ -CH- C_0 - C_6 烷基-、(芳基)(雜芳基)CH- C_0 - C_6 烷基-及(雜芳基) $_2$ CH- C_0 - C_6 烷基-，而其每一個係視情況經取代時，則Q係選自包括 a-3、a-4、a-5、a-6、a-7、a-8、a-9、a-10、a-11、a-12、a-13及a-14，其中

各A係獨立選自包括N、-N-氧化物、-CH=及-C(R^4)=，其中在 B 基團中每個5或6員環不超過兩個A為N，且其中不超過一個A為-N-氧化物；

基團 M^1 - M^2 係選自包括共價鍵、-N(R^3)CH $_2$ -、-CH $_2$ N(R^3)-、-S(O) $_{0-2}$ -CH $_2$ -、-CH $_2$ S(O) $_{0-2}$ -、-O-CH $_2$ -、-CH $_2$ -O-、-C(O)N(R^3)-、-C(O)-O-、-C(O)-CH $_2$ -、-CH(OH)-CH $_2$ -、-CH(F)-CH $_2$ -、-CH $_2$ -C(O)-、

-CH₂-CH(OH)-、-CH₂-CH(F)-、-N(R³)-C(O)-、-SO₂N(R³)-、-N(R³)SO₂-、
 -CH(R⁴)CH₂-、-CH₂CH(R⁴)-、-N=C(R⁴)-、-C(R⁴)=N-、-CH₂-CH₂-、
 -CH=CH-、-CH(R³)-CH(R³)-、-C(R³)=C(R³)-、-C(R⁴)=C(R⁴)-、-CF=CH-、
 -CH=CF-、、、-CH₂-、-C(R³)(R^{3a})-、-S(O)₀₋₂-、-N(R³)-或
 不存在；

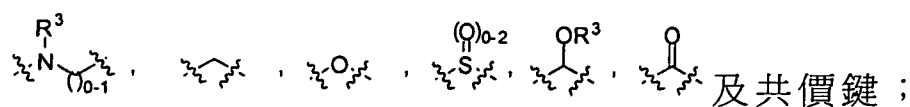
M³係選自包括  與 ，

或M³為 ，其中Q係經由=N-O-或=N-O-C₀₋₃烷基連接至 **(B)**，或J

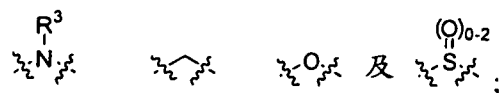
係經由=CH-連接至 **(B)**，

其中*表示對Q之連接點；

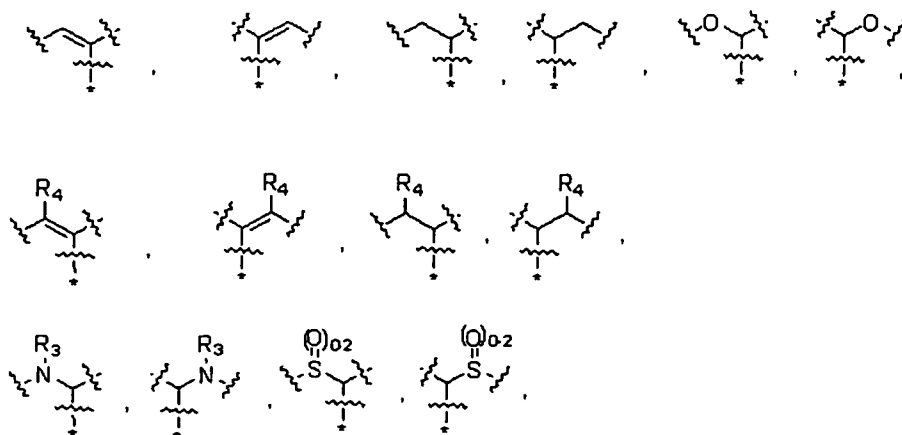
M⁴係選自包括

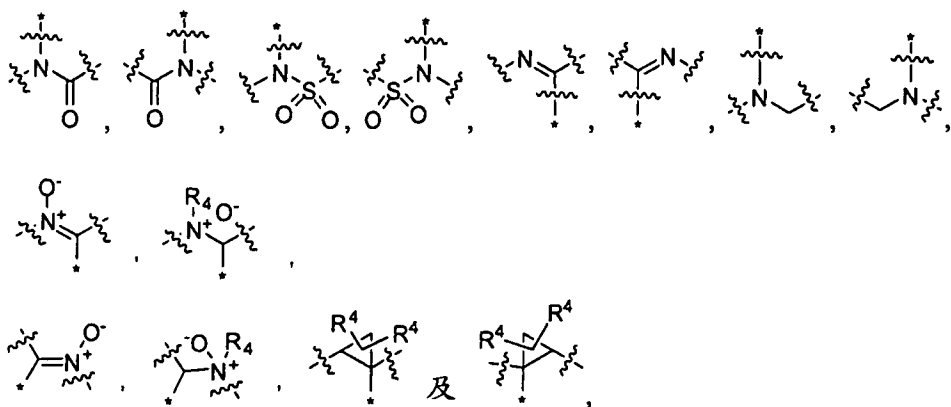


其中，當M¹-M²為共價鍵時，M⁴係選自包括



基團D¹-D²與D^{1a}-D^{2a}係選自包括





其中*表示對Q之連接點；

D³係選自包括共價鍵、及

；其中係視情況經取代；

D⁴係選自包括；其中係視情況經取代；

基團E¹-E²係選自包括；其中*表示對Q之連接點；且

E³係選自包括-C(O)-、-C(S)-、-CH₂-、-C(OH)₂-及-C=N(R³)-；

且

R⁴係獨立選自包括-H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷基-R³、-C₀-C₆烷基-OR³、-C₀-C₆烷基-OR¹、-C₀-C₆烷基-C(O)-OR³、-C₀-C₆烷基-C(O)NR³R^{3a}、-CH=CH-C(O)-OR³、-CH=CH-C(O)-N(R³)(R^{3a})、-N(R³)-C(O)-CF₃、-N(R³)-C₂-C₆烷基-N(R³)(R^{3a})、-C₀-C₆烷基-N(R³)(R^{3a})、-N(R³)-C(O)-C₁-C₆烷基-R³、-N(R³)-S(O)₂-C₁-C₆烷基-R³、-S(O)₂-N(R³)R^{3a}、-O-C₂-C₆烷基-N(R³)(R^{3a})、-O-C₂-C₆烷基-OR¹、-S-R³、-S(O)-C₁-C₆烷基-R³、-S(O)₂-C₁-C₆烷基-R³、-C₃-C₆環烷基、雜環基、-C₄-C₇雜環基-R³、-O-C₂-C₄烷基-雜環基、-O-雜環基-C(O)-OR³、-O-C₀-C₄烷基-芳基、-O-C₀-C₄烷基-雜芳基、-O-C(O)-NR³-C₀-C₄烷基-芳基、-O-C(O)-NR³-C₀-C₄烷基-雜芳基、-O-C₀-C₄烷基-雜環基芳基、

-O-C₀-C₄ 烷基 - 雜環基 - 雜芳基、-N(R³)-C₂-C₄ 烷基 - 雜環基、
 -N(R³)C(O)N(R³)-C₀-C₄ 烷基 - 雜環基 - R³、-C₀-C₄ 烷基 - OC(O)-R³、-C₀-C₄
 烷基 - N(R³)C(O)-O-R³、-C₀-C₄ 烷基 - 雜環基 - C(O)-O-R³、-N(R³)-C₂-C₄
 烷基 - 雜環基、F、Cl、Br、I、NO₂、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-SCF₃、
 -SF₅、-SO₃H、-CN、-C₁-C₆ 烷基芳基、芳基、雜芳基、環烷基、-C₁-C₆
 烷基雜芳基，其中前文所提及 R⁴ 之各烷基、烯基、炔基、環烷基、雜
 環基、芳基及雜芳基部份基團係視情況經取代；

或

● (B) 係選自包括結構 b-1a 至 b-1k 及 (b-1) 至 (b-125)，且 Q-J-L 一起採用係
 選自包括 -C₃-C₈ 烷基-、-C(O)-C₃-C₈ 烷基-、-C₀-C₃ 烷基-O-C₃-C₈ 烷基-、
 -C₀-C₃ 烷基-C₁-C₄ 烯基-C₀-C₃ 烷基-、=N-O-C₁-C₈ 烷基-、=N-O-C₀-C₃ 烷
 基-芳基-C₀-C₃ 烷基-、=N-O-C₀-C₃ 烷基-芳基-C₀-C₃ 烯基-、=N-O-C₀-C₃
 烷基-芳基-C₀-C₃ 炔基-、=N-O-C₀-C₃ 烷基-雜芳基-C₀-C₃ 烷基-、
 =N-O-C₀-C₃ 烷基-雜芳基-C₀-C₃ 烯基-、=N-O-C₀-C₃ 烷基-雜芳基-C₀-C₃
 炔基-、-C₀-C₃ 烷基-芳基-C₀-C₃ 烷基-、-C₀-C₃ 烷基-芳基-C₂-C₄ 烯基-、
 -C₀-C₃ 烷基-芳基-C₂-C₄ 炔基-、-C₀-C₃ 烷基-雜芳基-C₀-C₃ 烷基-、-C₀-C₃
 烷基-雜芳基-C₁-C₃ 烯基-、-C₀-C₃ 烷基-雜芳基-C₁-C₃ 炔基-、-C₀-C₃ 烷基
 -N(R³)-C₀-C₃ 烷基-芳基-C₀-C₃ 烷基-、-C₀-C₃ 烷基-N(R³)-C₀-C₃ 烷基-芳基
 -C₂-C₃ 烯基-、-C₀-C₃ 烷基-N(R³)-C₀-C₃ 烷基-芳基-C₂-C₃ 炔基-、-C₀-C₃
 烷基-N(R³)-C₀-C₃ 烷基-雜芳基-C₀-C₃ 烷基-、-C₀-C₃ 烷基-N(R³)-C₀-C₃ 烷
 基-雜芳基-C₂-C₃ 烯基-、-C₀-C₃ 烷基-N(R³)-C₀-C₃ 烷基-雜芳基-C₂-C₃ 炔
 基-、-C₀-C₃ 烷基-C(O)-N(R³)-C₀-C₃ 烷基-芳基-C₀-C₃ 烷基-、-C₀-C₃ 烷基
 -N(R³)-C(O)-C₀-C₃ 烷基-芳基-C₀-C₃ 烷基-、-C₀-C₃ 烷基-C(O)-
 N(R³)-C₀-C₃ 烷基-芳基-C₂-C₃ 烯基-、-C₀-C₃ 烷基-N(R³)-C(O)-C₀-C₃ 烷基
 -芳基-C₂-C₃ 烯基-、-C₀-C₃ 烷基-C(O)-N(R³)-C₀-C₃ 烷基-芳基-C₂-C₃ 炔基

-、-C₀-C₃烷基-N(R³)-C(O)-C₀-C₃烷基-芳基-C₂-C₃炔基-、-C₀-C₃烷基-C(O)-N(R³)-C₀-C₃烷基-雜芳基-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₃烷基-N(R³)-C(O)-C₀-C₃烷基-雜芳基-C₀-C₃烷基-

、-C₀-C₃烷基-C(O)-N(R³)-C₀-C₃烷基-雜芳基-C₂-C₃烯基-、-C₀-C₃烷基-N(R³)-C(O)-C₀-C₃烷基-雜芳基-C₂-C₃烯基-、-C₀-C₃烷基-C(O)-N(R³)-C₀-C₃烷基-雜芳基-C₂-C₃炔基-、-C₀-C₃烷基-N(R³)-C(O)-C₀-C₃烷基-雜芳基-C₂-C₃炔基-、-C₀-C₃烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-芳基-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₃烷基-C(O)-雜環基-C₀-C₃烷基-芳基-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₃烷基-N(R³)-C(O)-雜環基-C₀-C₃烷基-芳基-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₃烷基-O-C(O)-雜環基-C₀-C₃烷基-芳基-C₀-C₃烷基-、-C₀-C₃烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-芳基-C₂-C₄烯基、-C₀-C₃烷基-C(O)-雜環基-C₀-C₃烷基-芳基-C₂-C₄烯基、-C₀-C₃烷基-N(R³)-C(O)-雜環基-C₀-C₃烷基-芳基-C₂-C₄烯基、-C₀-C₃烷基-O-C(O)-雜環基-C₀-C₃烷基-芳基-C₂-C₄烯基、-C₀-C₃烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-芳基-C₂-C₄炔基、-C₀-C₃烷基-C(O)-雜環基-C₀-C₃烷基-芳基-C₂-C₄炔基、-C₀-C₃烷基-N(R³)-C(O)-雜環基-C₀-C₃烷基-芳基-C₂-C₄炔基、-C₀-C₃烷基-O-C(O)-雜環基-C₀-C₃烷基-芳基-C₂-C₄炔基、-C₀-C₃烷基-雜環基-C₀-C₃烷基-雜芳基-C₀-C₃烷基、-C₀-C₃烷基-C(O)-雜環基-C₀-C₃烷基-雜芳基-C₀-C₃烷基、-C₀-C₃烷基-N(R³)-C(O)-雜環基-C₀-C₃烷基-雜芳基-C₀-C₃烷基、C₀-C₃烷基-O-C(O)-雜環基-C₀-C₃烷基-雜芳基-C₀-C₃烷基、-C₀-C₃烷基-雜環基-C₁-C₃烷基-雜芳基-C₂-C₃烯基-、-C₀-C₃烷基-C(O)-雜環基-C₁-C₃烷基-雜芳基-C₂-C₃烯基-、-C₀-C₃烷基-N(R³)-C(O)-雜環基-C₁-C₃烷基-雜芳基-C₂-C₃烯基-、-C₀-C₃烷基-O-C(O)-雜環基-C₁-C₃烷基-雜芳基-C₂-C₃烯基-、-C₀-C₃烷基-雜環基-C₁-C₃烷基-雜芳基-C₂-C₃炔基-、-C₀-C₃烷基-C(O)-雜環基-C₁-C₃烷基-雜芳基-C₂-C₃炔基-、-C₀-C₃烷基-N(R³)-C(O)-雜環基-C₁-C₃烷基-雜芳基-C₂-C₃炔基-、-C₀-C₃烷基-O-C(O)-雜環基

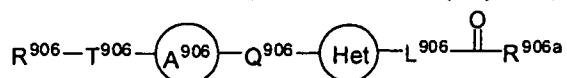
$-C_1-C_3$ 烷基-雜芳基- C_2-C_3 炔基-、 $-C_2-C_4$ 烷基-O- C_0-C_3 烷基-芳基-、
 $-C_2-C_4$ 烷基-O- C_0-C_3 烷基-芳基- C_0-C_3 烷基-、 $-C_2-C_4$ 烷基-O- C_0-C_3 烷基-
 芳基- C_2-C_4 烯基-、 $-C_2-C_4$ 烷基-O- C_0-C_3 烷基-芳基- C_2-C_4 炔基-、 $-C_2-C_4$ 烷
 基-O- C_0-C_3 烷基-雜芳基- C_0-C_3 烷基-、 $-C_2-C_4$ 烷基-O- C_1-C_3 烷基-雜芳基
 $-C_2-C_3$ 烯基-、 $-C_2-C_4$ 烷基-O- C_1-C_3 烷基-雜芳基- C_2-C_3 炔基-、 $-C_0-C_6$ 烷
 基-U-橋接之雜環基-雜芳基- C_0-C_6 烷基-、 $-C_0-C_6$ 烷基-U-橋接之雜環基
 $-N(R^3)$ -雜芳基- C_0-C_6 烷基-、 $-C_0-C_6$ 烷基-U- $N(R^3)$ -橋接之雜環基-雜芳基
 $-C_0-C_6$ 烷基-、 $-C_0-C_6$ 烷基-U-橋接之雜環基-芳基- C_0-C_6 烷基-、 $-C_0-C_6$
 烷基-U-橋接之雜環基- $N(R^3)$ -芳基- C_0-C_6 烷基-、 $-C_0-C_6$ 烷基-U- $N(R^3)$ -
 橋接之雜環基-芳基- C_0-C_6 烷基-、 $-C_0-C_6$ 烷基-U-橋接之雜環基-芳基
 $-C_2-C_6$ 烯基-、 $-C_0-C_6$ 烷基-U-橋接之雜環基- $N(R^3)$ -芳基- C_2-C_6 烯基-、
 $-C_0-C_6$ 烷基-U- $N(R^3)$ -橋接之雜環基-芳基- C_2-C_6 烯基-、 $-C_0-C_6$ 烷基-U-
 橋接之雜環基-雜芳基- C_2-C_6 烯基-、 $-C_0-C_6$ 烷基-U-橋接之雜環基
 $-N(R^3)$ -雜芳基- C_2-C_6 烯基-、 $-C_0-C_6$ 烷基-U- $N(R^3)$ -橋接之雜環基-雜芳基
 $-C_2-C_6$ 烯基-、 $-C_0-C_6$ 烷基-橋接之雜環基-U-雜芳基- C_0-C_6 烷基-、 $-C_0-C_6$
 烷基- $N(R^3)$ -橋接之雜環基-U-雜芳基- C_0-C_6 烷基-、 $-C_0-C_6$ 烷基-橋接之
 雜環基- $N(R^3)$ -U-雜芳基- C_0-C_6 烷基-、 $-C_0-C_6$ 烷基-橋接之雜環基-U-芳
 基- C_0-C_6 烷基-、 $-C_0-C_6$ 烷基- $N(R^3)$ -橋接之雜環基-U-芳基- C_0-C_6 烷基-、
 $-C_0-C_6$ 烷基-橋接之雜環基- $N(R^3)$ -U-芳基- C_0-C_6 烷基-、 $-C_0-C_6$ 烷基-橋接
 之雜環基-U-芳基- C_2-C_6 烯基-、 $-C_0-C_6$ 烷基- $N(R^3)$ -橋接之雜環基-U-芳
 基- C_2-C_6 烯基-、 $-C_0-C_6$ 烷基-橋接之雜環基- $N(R^3)$ -U-芳基- C_2-C_6 烯基-、
 $-C_0-C_6$ 烷基-橋接之雜環基-U-雜芳基- C_2-C_6 烯基-、 $-C_0-C_6$ 烷基- $N(R^3)$ -
 橋接之雜環基-U-雜芳基- C_2-C_6 烯基-及- C_0-C_6 烷基-橋接之雜環基
 $-N(R^3)$ -U-雜芳基- C_2-C_6 烯基-，其中各烷基、烯基、芳基、炔基、雜芳
 基及雜環基部份基團係視情況經取代；且其中橋基為亞甲基或次丙基；
 其條件是式(I)係排除以下化合物，其中

-Q-J-L-C(O)Z為視情況經取代之-C₁-C₁₃烷基-N(R³)-C₀-C₆烷基-芳基-C₂烯基-C(O)NHOH；且

(B)係選自包括芳族多環、非芳族多環、經混合之芳基與非芳基多環、多雜芳基、非芳族多雜環及經混合之芳基與非芳基多雜環類，其每一個係視情況經取代；

且

其條件是式(I)係排除式(A)化合物



其中R⁹⁰⁶係選自包括芳基與雜芳基；

T⁹⁰⁶係選自包括-C₀₋₆烷基-S(O)₂-C₀₋₆烷基-、-C₀₋₆烷基-C(O)-C₀₋₆烷基-及C₁₋₃烷基，其中T⁹⁰⁶係在連接至R⁹⁰⁶之碳原子上被選自包括芳基、雜芳基、環烷基及雜環之部份基團取代；

A⁹⁰⁶為視情況經取代之未橋接雜環；

Q⁹⁰⁶為一個鍵結；

Het為視情況經取代之5-員芳基環；

L⁹⁰⁶為一個鍵結或-C₁₋₄烷基-；且

R^{906a}為-N(R^{906b})OH，其中R^{906b}係選自包括H、視情況經取代之烷基及視情況經取代之芳基；

且

其條件是式(I)係排除以下化合物，其中

-Q-J-L-C(O)Z為視情況經取代之-C₀-C₄烷基-X-C₁-C₄烷基-苯基-C₂烯基-C(O)NHOH；

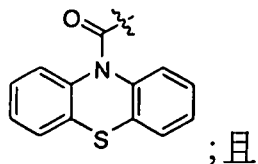
(B)為與碳環或其他雜環縮合之5-或6-員芳族雜環基團，該(B)係被1至4個取代基取代，取代基選自苯基、另一個5-或6-員芳族雜環基團

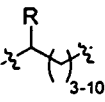
及雜環族基團，該雜環族基團係視情況被C₁₋₄烷基、苄基或吡啶基甲基取代；且

X為具有選自包括-C(O)N(R^{A1})-、-O-C(O)-N(R^{A1})-、-SO₂-、-N(R^{A2})SO₂-之結構之部份基團，其中R^{A1}與R^{A2}係獨立為-H或視情況經取代之C₁-C₄烷基；

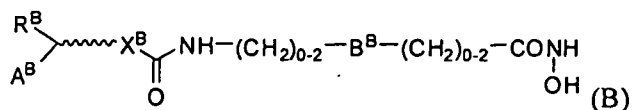
且

其條件是式(I)係排除一些化合物，其中B-Q-為



-J-L-為 ，其中R係直接連接或經過連結基連接，且係選自包括經取代或未經取代之芳基、環烷基、環烷胺基、萘基、吡啶胺基、六氫吡啶基、9-嘌呤-6-胺、噻唑胺基、羥基、分枝或未分枝之烷基、烯基、烷氧基、芳氧基、芳烷基氧基及吡啶，其中連結基係選自包括醯胺部份基團、-O-、-S-、-NH-及-CH₂-；且

其條件是式(I)係排除式(B)化合物



其中

R^B為H或苯基；

A^B為雙或三環狀殘基，視情況部份或完全不飽和，且其視情況含有一或多個選自包括N、S及O之雜原子，及視情況被羥基、烷醯氧基，一級、二級或三級胺基，胺基C₁-C₄烷基、單-或二(C₁-C₄)烷基-胺基C₁-C₄烷基、鹵素、C₁-C₄烷基及三(C₁C₄)烷基銨C₁-C₄烷基取代；

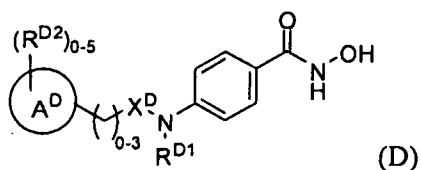
~~~~~為1至5個碳原子之鏈，視情況含有雙鍵或NR基團，其中R為H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

$X^B$  為不存在、氧原子或NR基團，其中R為H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；及

$B^B$  為次苯基或次環己基環；

且

其條件是式(I)係排除式(D)化合物



其中

$A^D$  係選自包括4-至10-員芳族或非芳族雜環基；

$X^D$  為C=O或S(O)<sub>2</sub>；

$R^{D1}$  為H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

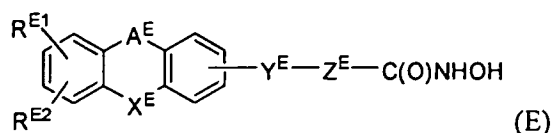
當 $A^D$ 為非芳族雜環時， $R^{D2}$ 係獨立選自包括酮基、(C=O)-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基及雜環基，其中該烷基與芳基部份基團係視情況被一至三個 $R^b$ 取代；或

當 $A^D$ 為芳族雜環基時， $R^{D2}$ 係獨立選自包括OH、NO<sub>2</sub>、(C=O)<sub>0-1</sub>-O<sub>0-1</sub>-C<sub>1</sub>C<sub>6</sub>烷基、CN、(C=O)<sub>0-1</sub>-O<sub>0-1</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、鹵素、(C=O)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、NH-S(O)<sub>0-2</sub>-R<sup>a</sup>、(C=O)<sub>0-1</sub>-O<sub>0-1</sub>-雜環基、(C=O)<sub>0-1</sub>-O<sub>0-1</sub>-芳基、S(O)<sub>0-2</sub>-R<sup>a</sup>、NH(C=O)R<sup>a</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基及雜環基，其中該烷基、環烷基、芳基及雜環基係視情況被一至三個 $R^b$ 取代；  
 $R^a$ 係獨立為H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；且

$R^b$ 係獨立選自包括酮基、NO<sub>2</sub>、N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、OH、CN、鹵素、CF<sub>3</sub>及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

且

其條件是式(I)係排除式(E)化合物



其中

$A^E$ 係選自包括 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{NH}-\text{CO}-$ ；

$X^E$ 係選自包括 $-\text{N}(\text{R}^{E3})-$ 、 $=\text{C}(\text{O})$ 及 $-\text{CH}(\text{OH})-$ ；

$Y^E$ 係選自包括 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{E4})-$ ；

$Z^E$ 係選自包括直鏈 $\text{C}_4-\text{C}_8$ 次烷基，其中一個 $\text{CH}_2$ 基團可被氧或硫原子置換，或其中2個碳原子形成 $\text{C}=\text{C}$ 雙鍵，且其係為無論是未經取代或被一或兩個選自 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基與鹵素之取代基取代；

$\text{R}^{E1}$ 與 $\text{R}^{E2}$ 係獨立選自包括 $\text{H}$ 、鹵素、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、三氟甲基、羥基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷氧基、苄氧基、 $\text{C}_1-\text{C}_3$ 次烷二氧基、硝基、胺基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷胺基、二[[ $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基]-胺基及 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷醯胺基；及

$\text{R}^{E3}$ 與 $\text{R}^{E4}$ 係獨立選自 $\text{H}$ 與 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基；且

其條件是式(I)係排除式(F)化合物

$A^F-\text{Q}^{1F}-\text{J}^F-\text{Q}^{2F}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{OH}$  (F)

其中

$A^F$ 為 $\text{C}_5-\text{C}_{20}$ 芳基或5-20員雜芳基，各具有一個環或兩個或多個稠合環，其中至少一個環為芳族，該芳基與雜芳基係視情況經取代；

$\text{Q}^{1F}$ 為連結基，具有主鏈長度為至少2個碳原子，該連結基係視情況經取代；

$\text{J}^F$ 為 $-\text{N}(\text{R}^F)-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^F)-$ ；

$\text{Q}^{2F}$ 係選自包括 $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_5-\text{C}_{20}$ 芳基、5至20員雜芳基、 $\text{C}_5-\text{C}_{20}$ 芳基- $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基、5至20員雜芳基- $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基- $\text{C}_5-\text{C}_{20}$ 芳基及 $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基-5至20員雜芳基，其每一個係視情況經取代；及

$\text{R}^F$ 係選自包括 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_7$ 烷基、 $\text{C}_3-\text{C}_{20}$ 雜環基及 $\text{C}_5-\text{C}_{20}$ 芳基，其每一個係視情況經取代；且

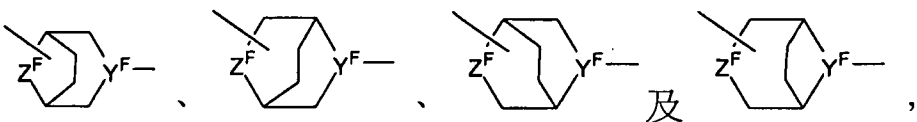
其條件是式(I)係排除以下化合物，其中

$Z$ 為 $-\text{N}(\text{R}^1)(\text{OR}^2)$ ；

$R^1$ 與 $R^2$ 係獨立選自包括H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、芳基及雜芳基；

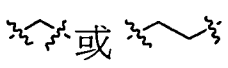
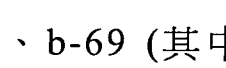
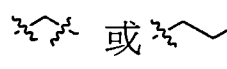
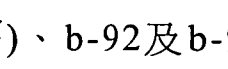
L為一個鍵結；且

(B)係選自包括氫、芳基、芳基-烷基-、雜芳基、雜芳基-烷基-、雜環基、環烷基、雜環基-烷基、環烷基-烷基、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、(芳基) $_2$ -CH- $C_0$ - $C_6$ 烷基-、(芳基)(雜芳基)CH- $C_0$ - $C_6$ 烷基-及(雜芳基) $_2$ CH- $C_0$ - $C_6$ 烷基-，其每一個係視情況經取代；且

Q包括環，選自包括 ，

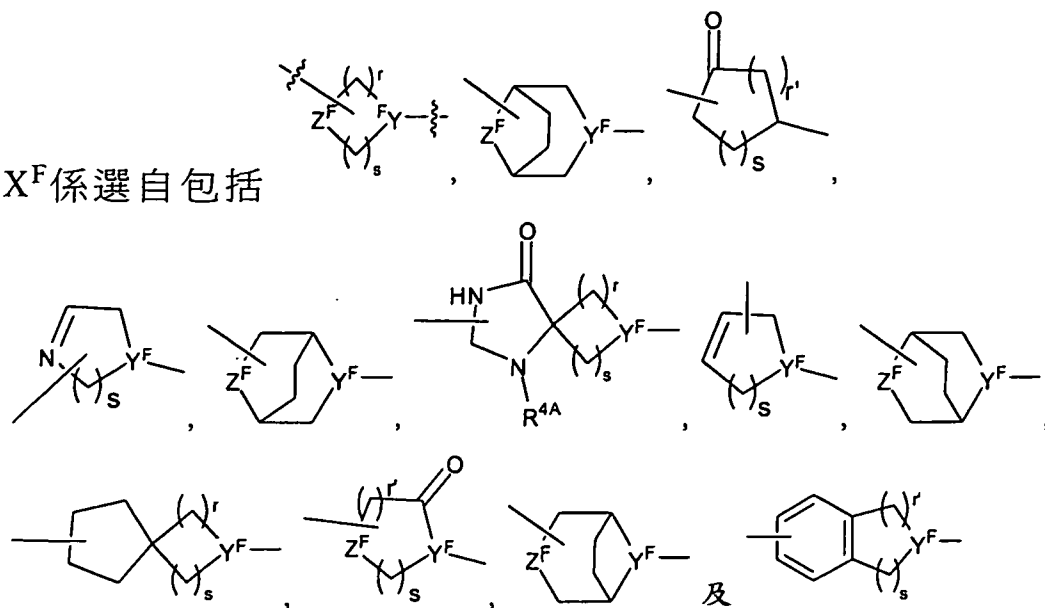
其中 $Y^F$ 為氮或-CH<，且若 $Z^F$ 未結合至(B)，則 $Z^F$ 為氧、NH或- $CH_2$ -，或若 $Z^F$ 係經過共價鍵或基團結合至(B)，則 $Z^F$ 為氮或-CH<，該基團係選自包括H、-C( $R^1$ )( $R^2$ )-、- $C_0$ - $C_8$ 烷基-C(O)- $C_0$ - $C_3$ 烷基-、- $C_1$ - $C_8$ 烷基-、- $C_0$ - $C_8$ 烷基-N( $R^3$ )-C(O)- $C_0$ - $C_3$ 烷基-、-C( $R^1$ )( $R^2$ )-N( $R^3$ )-C(O)- $C_0$ - $C_3$ 烷基-、-C( $R^1$ )( $R^2$ )-C(O)- $C_0$ - $C_3$ 烷基-、- $C_0$ - $C_8$ 烷基-O-C(O)- $C_0$ - $C_3$ 烷基-、-C( $R^1$ )( $R^2$ )-O-C(O)- $C_0$ - $C_3$ 烷基-、- $C_0$ - $C_8$ 烷基-N( $R^3$ )-C(S)- $C_0$ - $C_3$ 烷基-、- $C_0$ - $C_8$ 烷基-O-C(S)- $C_0$ - $C_3$ 烷基-、- $C_0$ - $C_8$ 烷基-N( $R^3$ )-S(O) $_2$ - $C_0$ - $C_3$ 烷基-、- $C_0$ - $C_8$ 烷基-雜環基- $C_0$ - $C_3$ 烷基-、共價鍵、( $R^3$ )( $R^{3a}$ )N- $C_2$ - $C_4$ 烷基-、-O- $C_2$ - $C_4$ 烷基-及 $R^3$ -O- $C_2$ - $C_4$ 烷基-；

或

(B)係選自包括b-53、b-62 (其中 $D^3$ 為  或 )、b-69 (其中 $R^4$ 為H)、b-70、b-72 (其中 $D^3$ 為  或 )、b-92及b-93；且

Q-J係選自包括- $X^F$ - $C_0$ - $C_4$ 烷基-芳基- $C_0$ - $C_4$ 烷基-、- $X^F$ - $C_0$ - $C_4$ 烷基雜芳基- $C_0$ - $C_4$ 烷基-及- $X^F$ - $C_0$ - $C_4$ 烷基-雜環基- $C_0$ - $C_4$ 烷基-，其中該烷基、芳基、雜芳基及雜環基係視情況經取代，且其中該雜環基為單-或雙飽和或單-或雙不飽和雜環，及其中

$X^F$ 係選自包括

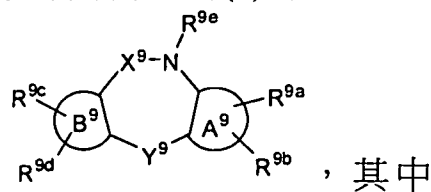


，其中左側係

● 連接至  $\textcircled{B}$ —，且其中r與s係各獨立為0, 1, 2, 3, 4或5，其中r與s不能均為0，而當r或s為0時，則意欲為直接結合；各r'係獨立為0, 1, 3, 3或4，而當s為0時，r'不能為0； $R^{4A}$ 為H、 $C_{1-6}$ 烷基或苯基；

$Y^F$ 為氮或-CH<，且若 $Z^F$ 未結合至  $\textcircled{B}$ —，則 $Z^F$ 為氧、NH或-CH<sub>2</sub>-，或若 $Z^F$ 係結合至  $\textcircled{B}$ —，則 $Z^F$ 為氮或-CH<；且

其條件是式(I)係排除具有下列結構之化合物：



$X^9$ 係選自包括CO、SO<sub>2</sub>及CH<sub>2</sub>；

$Y^9$ 係選自包括N-R<sup>9f</sup>、CH-OR<sup>9f</sup>、CH-NR<sup>9f</sup>R<sup>9i</sup>及C=CH-CO-R<sup>9g</sup>；

$A^9$ 與 $B^9$ 係獨立選自5-或6-員環；

$R^{9a}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 及 $R^{9d}$ 係獨立選自包括H、鹵素、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、NR<sup>9i</sup>R<sup>9j</sup>、CN、COOH、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-CONR<sup>9i</sup>R<sup>9j</sup>、 $C_{1-6}$ 烷基、OH、O- $C_{1-6}$ 烷基、O-環丙基、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O- $C_{1-6}$ 烷基、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sup>9i</sup>R<sup>9j</sup>、O-CONHR<sup>9i</sup>、CH<sub>2</sub>-Z<sup>9</sup>-R<sup>9h</sup>、COR<sup>9i</sup>、CR<sup>9i</sup>R<sup>9m</sup>R<sup>9n</sup>、SR<sup>9i</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>9o</sup>、CR<sup>9i</sup>NOR<sup>9i</sup>、CR<sup>9i</sup>NNR<sup>9i</sup>R<sup>9j</sup>、Q<sup>9</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-9</sub>CONHOH基團、呋喃、噻吩、吡咯、嘔唑、

噻唑、咪唑、吡唑、異噁唑、異噻唑、1,2,3-噁噻唑、1,2,3-三唑、吡啶、嗒咩、嘧啶、吡咩、嗎福啉硫代嗎福啉、六氫吡啶及四氫吡咯；

$R^{9e}$ 與 $R^{9f}$ 為 $Q^{9a}-(CH_2)_{2-9}CONHOH$ ；

$R^{9g}$ 為 $NH-(CH_2)_{2-9}CONHOH$ ；

$R^{9h}$ 為 $(CH_2)P-R^{9k}$ 基團，其中 $R^{9k}$ 可為甲基或羥基；

$Z^9$ 係選自包括O、 $NR^{9L}$ 及S；

$Q^9$ 係選自包括化學鍵、-O-、-S-、 $-NR^{9L}$ -、 $-NR^{9i}CO-$ 、 $-CONR^{9i}$ -、 $-W^9-$ 、 $-COW^9-$ ，其中 $W^9$ 為六氫吡啶或四氫吡咯；

$Q^{9a}$ 為一個鍵結或-CO-；

$R^{9i}$ 與 $R^{9j}$ 係獨立為H或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^{9L}$ 為H或 $R^{9h}$ ；

$R^{9m}$ 與 $R^{9n}$ 可為無論是氟原子或氧原子，藉由包含2或3個 $CH_2$ 之烷基鏈連結在一起；及

$R^{9o}$ 為 $C_{1-6}$ 烷基；其條件是(1)只有一個 $(CH_2)_{2-9}CONHOH$ 係存在於分子中，與(2)當 $X^9$ 為CO，且 $A^9$ 與 $B^9$ 均為苯時，則 $R^{9c}$ 與 $R^{9d}$ 不能表示 $Q^9-(CH_2)_{2-9}CONHOH$ 。

於本發明之一項較佳具體實施例中， $B_1$ 與 $B_2$ 係獨立選自包括苯基、雜芳基及雜環基，其中各苯基、雜芳基及雜環基係視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-O-C_2-C_6$ 烷基- $O-R^{53}$ 、 $-O-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $S(O)_{0-2}-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $C(O)-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $C(O)NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{52}C(O)-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $S(O)_2NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{52}S(O)_2-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OC(O)NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{52}C(O)O-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $C(O)O-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基- $OC(O)-R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-芳基、 $-C_0-C_6$ 烷基-



雜芳基、 $-C_0-C_6$ 烷基- $C_3-C_7$ 環烷基、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜環基、 $-C_0-C_6$ 烷基- $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-O-C_2-C_6$ 烷基- $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-NR^{53}-C_2-C_6$ 烷基- $-NR^{50}R^{51}$ 及 $-O$ -雜環基- $R^{53}$ 。

於本發明之一項較佳具體實施例中， $B_1$ 與 $B_2$ 係獨立選自包括苯基、雜芳基及雜環基，其中各苯基、雜芳基及雜環基係視情況被一至三個獨立選自包括 $R^4$ 之取代基取代。

於本發明化合物之一項較佳具體實施例中，J-Q係選自包括 $-C_1-C_9$ 烷基、 $-C_1-C_9$ 雜烷基、苯基、芳基、雜芳基、 $-C_1-C_4$ 烷基-苯基、 $-C_1-C_4$ 烷基-芳基、 $-C_1-C_4$ 烷基-雜芳基、 $-NR^{33}$ 芳基、 $-NR^{33}-C_1-C_4$ 烷基芳基、 $-NR^{33}$ 雜芳基及 $-NR^{33}-C_1-C_4$ 烷基-雜芳基，其中各烷基與雜烷基係視情況被一或三個取代基取代，取代基獨立選自包括F、 $-OH$ 及酮基，且其中各苯基、芳基及雜芳基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、 $-OH$ 、 $-OR^{53}$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_4$ 烷氧基、 $-O-C_2-C_4$ 烷基- $-O-C_1-C_6$ 烷基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基- $S(O)_{0-2}R^{53}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基- $-NR^{50}R^{51}$ 及 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ ，其中 $R^{33}$ 係獨立選自包括 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_0-C_6$ 烷基- $C_3-C_7$ 環烷基及 $-C_0-C_4$ 烷基-苯基，其中各苯基與環烷基係視情況被一或三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、胺基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基- $S(O)_{0-2}R^{53}$ 、 $-C_1-C_4$ 烷氧基- $-CN$ 、 $-O-C_2$ 烷基- $-O-CH_3$ 、 $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基- $-NR^{50}R^{51}$ 或 $-C_1-C_4$ 烷基。

於本發明化合物之一項較佳具體實施例，具體實施例A中，Q包含經橋接之雜環， $B$ 包含第一個環結構，該第一個環結構係經由共價鍵連接至該橋接之雜環，且J包含第二個環結構，該第二個環結構係經由共價鍵連接至該橋接之雜環，其每一個係視情況經取代。於另一項較佳具體實施例中，L為共價鍵。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例B中，L為共價鍵，Q為包含一或三個碳橋之雜環，且J為雜芳基，其中各 $\textcircled{\text{B}}$ 、Q及J係視情況經取代。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例B-2中，L為共價鍵，Q包括雜環，包含未經取代之亞甲基、次乙基或次丙基橋基，且J為雜芳基，其中各 $\textcircled{\text{B}}$ 、Q及J係於其他情況下視情況經取代。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例B-3中，L為共價鍵，Q包括雜環，包含未經取代之亞甲基、次乙基或次丙基橋基，且J為芳基，其中各 $\textcircled{\text{B}}$ 、Q及J係於其他情況下視情況經取代。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例C中，L為共價鍵，Q為包含一或三個碳橋之雜環，且J為嘧啶，其中各 $\textcircled{\text{B}}$ 、Q及J係視情況經取代。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例D中，L為共價鍵，Q為包含未經取代亞甲橋基之雜環，且J為嘧啶，其中各 $\textcircled{\text{B}}$ 、Q及J係於其他情況下視情況經取代。

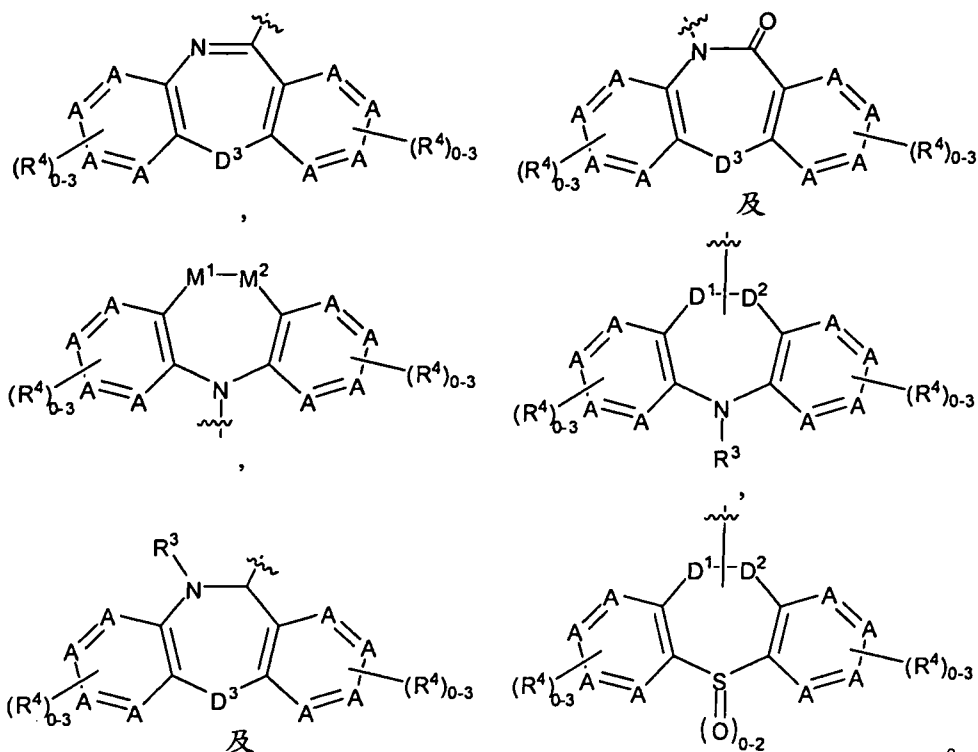
於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例E中，L為共價鍵，Q為包含三個碳橋之雜環；且J為嘧啶，其中各 $\textcircled{\text{B}}$ 、Q及J係視情況經取代。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例F中，L為共價鍵，Q為2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷，且J為嘧啶，其中各 $\textcircled{\text{B}}$ 、Q及J係視情況經取代。

在各前述之較佳具體實施例，具體實施例G中， $\textcircled{\text{B}}$ 為視情況經取代之芳基或雜芳基，較佳為芳基，更佳為苯基。

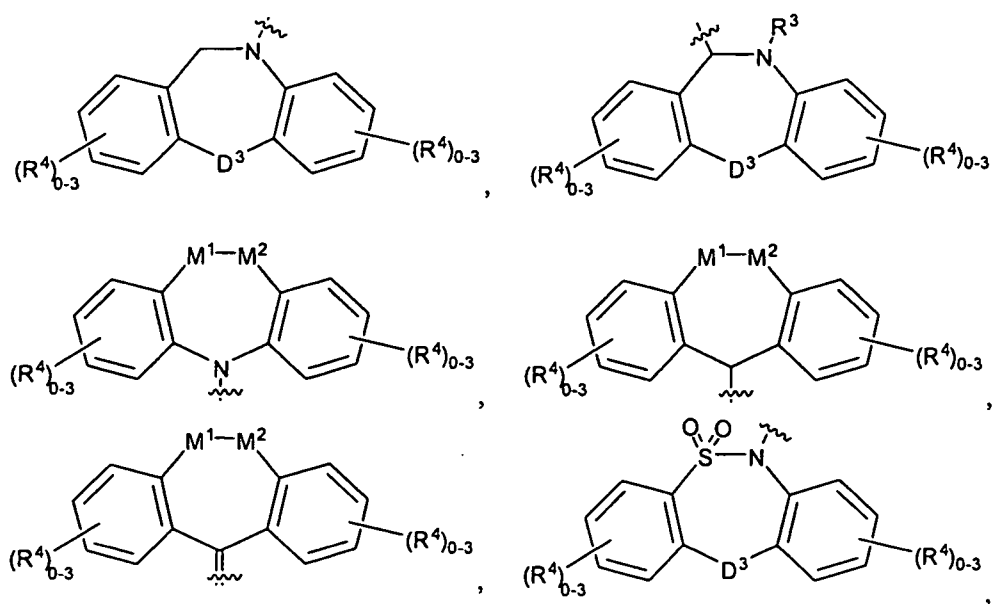
在各具體實施例A至F之另一項較佳具體實施例，具體實施例G-1中， $\textcircled{\text{B}}$  為視情況經取代之雜芳基，較佳為吡啶。

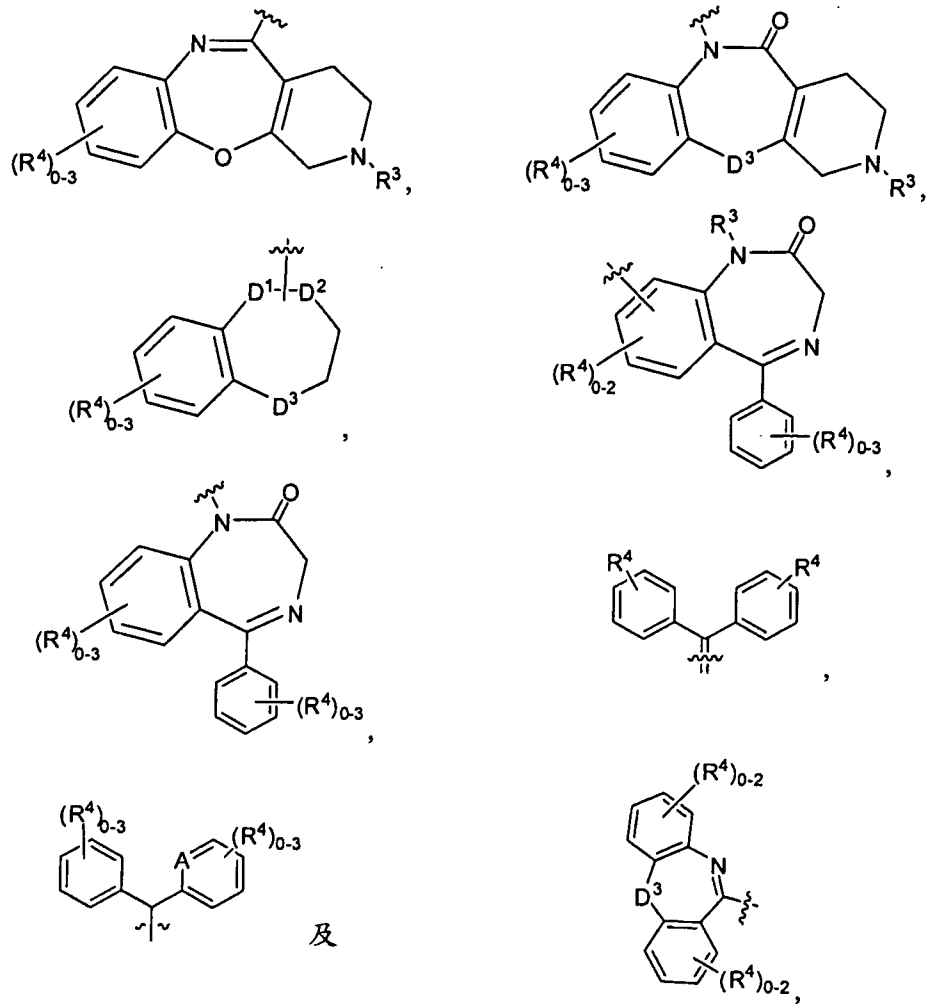
於本發明化合物之一項較佳具體實施例，具體實施例H中， $\textcircled{\text{B}}$  為選自包括以下之基團

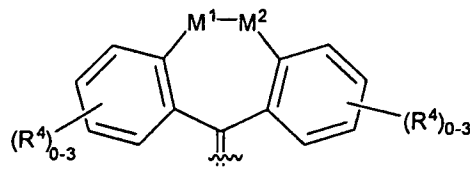
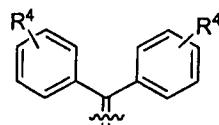


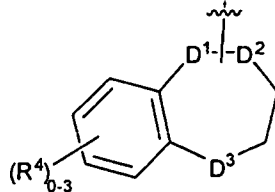
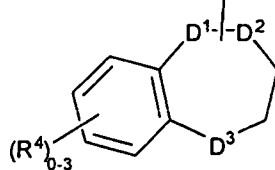
於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例I中，

$\textcircled{\text{B}}$  為選自包括以下之基團



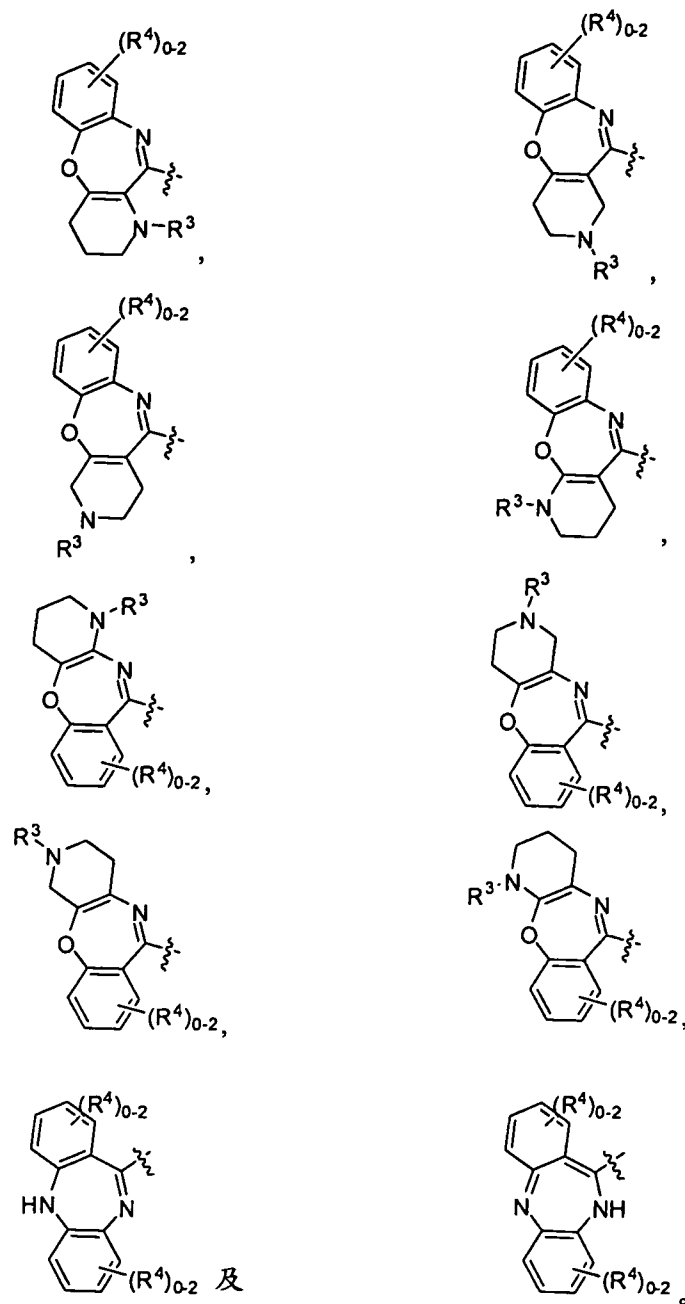


其中當  $\textcircled{B}$  為  或  時，Q係經由

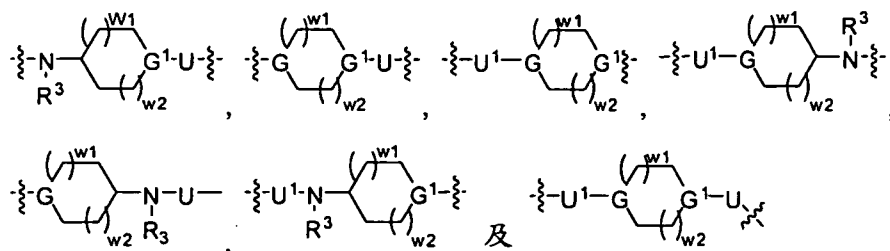
 連接，且其中當  $\textcircled{B}$  為  時，Q係經由D<sup>1</sup>-D<sup>2</sup>連接。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例J中，

$\textcircled{B}$  為選自包括以下之基團



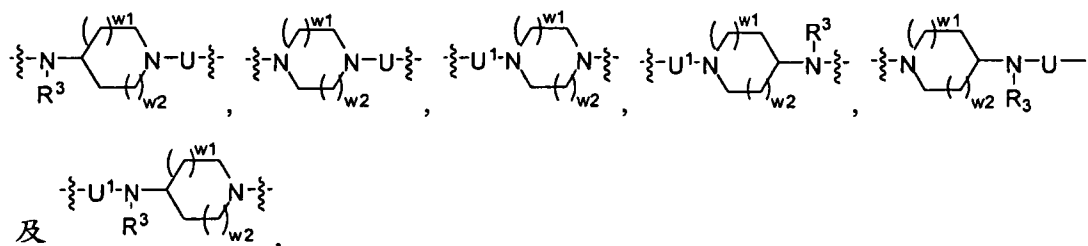
於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例K中，Q為視情況經取代之部份基團，選自包括



或在可能之情況下為其(R,R)或(S,S)對掌異構物或對掌異構物之混合物，較佳為(R,R)對掌異構物，更佳為(S,S)對掌異構物，其中G與G<sup>1</sup>係

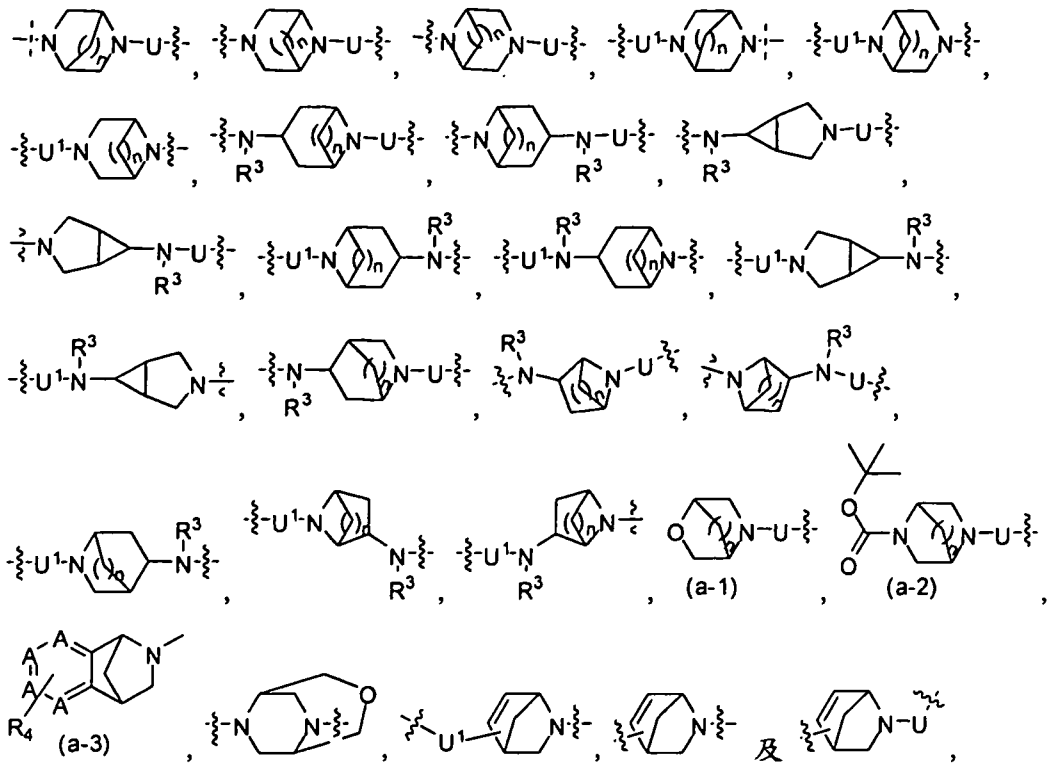
獨立選自 -CH-與N；w1與w2係獨立為0, 1, 2或3，其條件是當G與G<sup>1</sup>兩者為N時，則w1與w2係獨立為1, 2或3；且其中各環結構包含0 (意即鍵結), 1, 2或3個碳橋在兩個非相鄰碳原子之間，其條件是當U<sup>1</sup>為H、N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3a</sup>)-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-或R<sup>3</sup>-O-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-時， $\textcircled{\text{B}}$ 係不存在。環大小較佳為6, 7, 8或9個環原子，排除任何橋基原子。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例L中，Q為視情況經取代之部份基團，選自包括



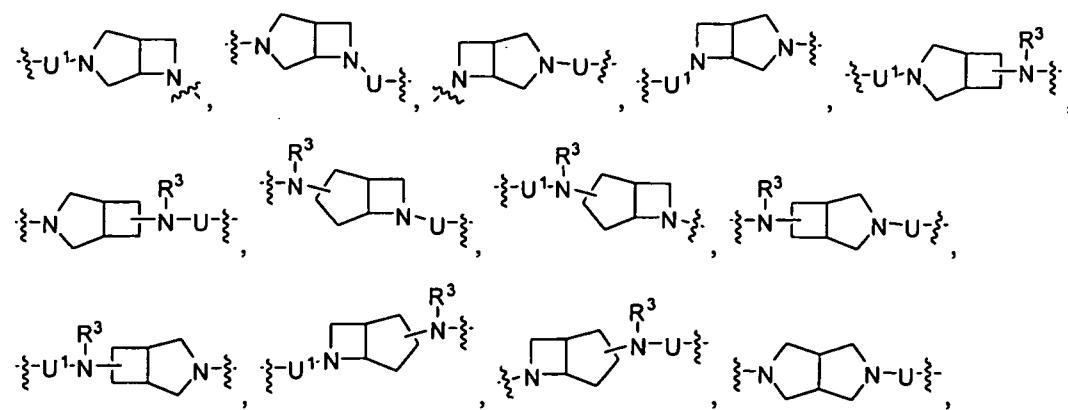
或在可能之情況下為其(R,R)或(S,S)對掌異構物或對掌異構物之混合物，較佳為(R,R)對掌異構物，更佳為(S,S)對掌異構物，其中w1與w2係獨立為0, 1, 2或3，其條件是當環包含兩個N原子時，則w1與w2係獨立為1, 2或3；且其中各環結構包含0 (意即鍵結), 1, 2或3個碳橋在兩個非相鄰碳原子之間，其條件是當U<sup>1</sup>為H、N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3a</sup>)-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-或R<sup>3</sup>-O-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-時， $\textcircled{\text{B}}$ 係不存在。

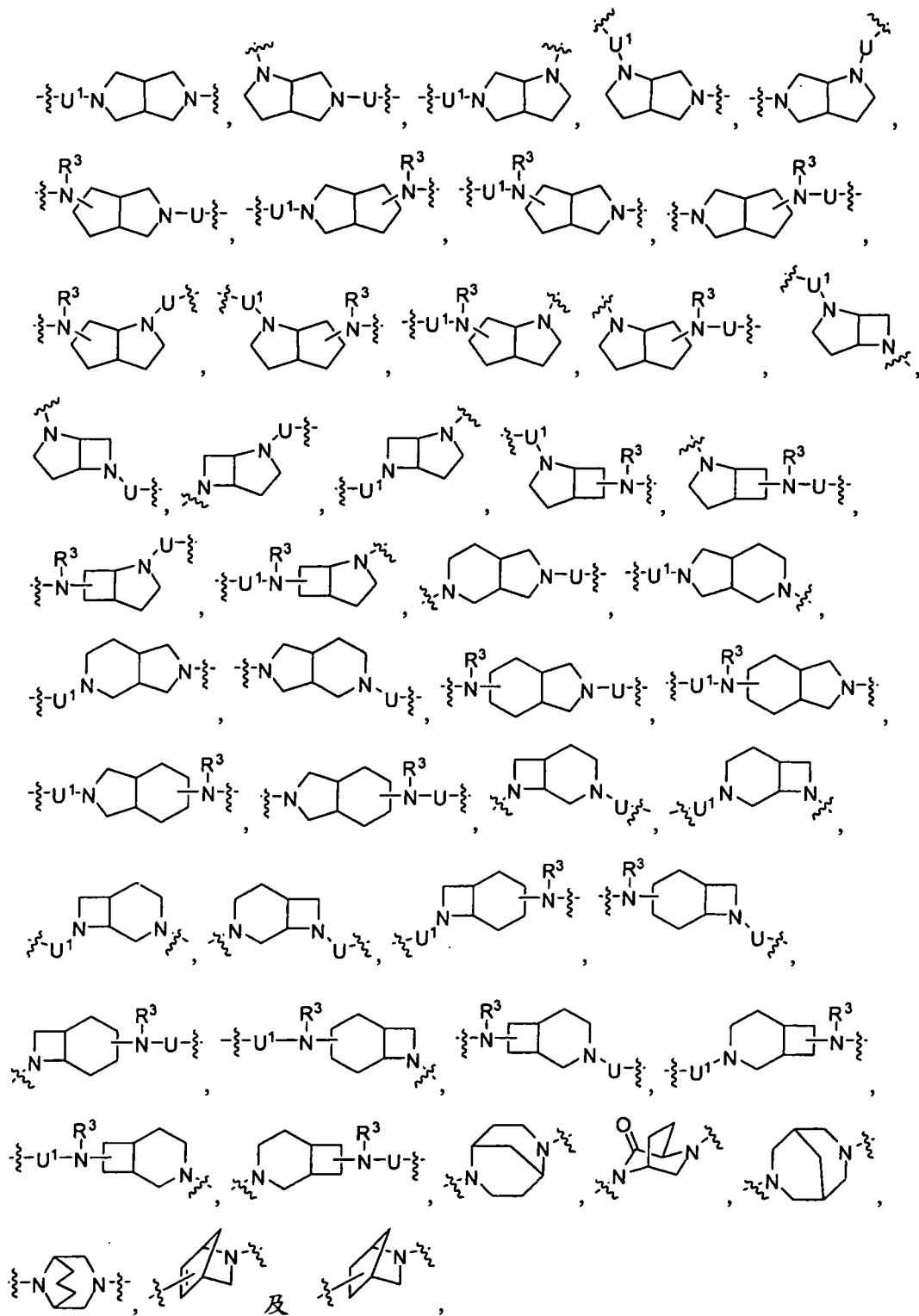
於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例M中，Q為視情況經取代之部份基團，選自包括



或在可能之情況下為其(R,R)或(S,S)對掌異構物或對掌異構物之混合物，較佳為(R,R)對掌異構物，更佳為(S,S)對掌異構物，其中n為1, 2或3，且其中當Q為結構(a-1)、(a-2)、(a-3)時，或當U<sup>1</sup>為H、N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3a</sup>)-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-或R<sup>3</sup>-O-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-時，**(B)**係不存在。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例N中，Q為視情況經取代之部份基團，選自包括





或在可能之情況下為其(R,R)或(S,S)對掌異構物或對掌異構物之混合物，較佳為(R,R)對掌異構物，更佳為(S,S)對掌異構物，其中當 $U^1$ 為H、 $N(R^3)(R^{3a})-C_2-C_4$ 烷基-或 $R^3-O-C_2-C_4$ 烷基-時， $\textcircled{B}$ 係不存在。

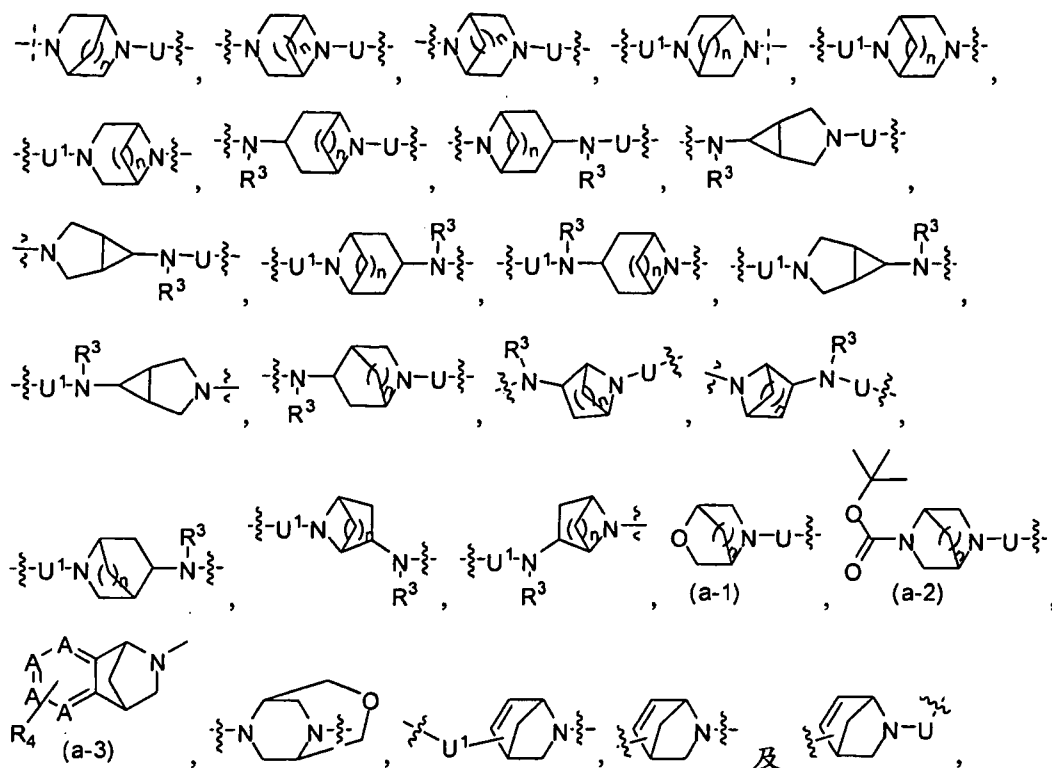
於本發明化合物之一項較佳具體實施例，具體實施例O中， $Z$ 為 $-N(R^1)(OR^2)$ ；



L為共價鍵；

J係選自包括共價鍵、=CH-、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>雜烷基  
 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基  
 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷  
 基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-環烷基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>  
 雜環基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>雜環基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基-、  
 -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>  
 烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基-、-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>雜環基-雜芳基  
 -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基  
 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷  
 基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基  
 -芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳  
 基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-及-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>  
 烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷  
 基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基部份基團係視情況經取代，  
 其中當J為=CH-時，Q為共價鍵，且B係經過碳sp<sup>2</sup>連接至J；

Q為部份基團，選自包括




或其視情況經取代之(R,R)或(S,S)對掌異構物或對掌異構物之混合物，較佳為(R,R)對掌異構物，更佳為(S,S)對掌異構物，其中n為0, 1, 2或3；且

U係選自包括-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>烷基-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>烷基-O-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C(S)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>烷基-O-C(S)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、共價鍵及-O-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-；

且

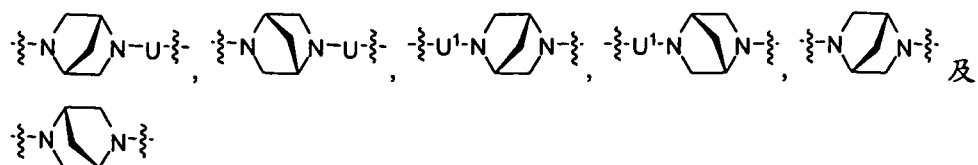
U<sup>1</sup>係選自包括H、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>烷基-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>烷基-O-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C(S)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>烷基-O-C(S)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、共價鍵、(R<sup>3</sup>)(R<sup>3a</sup>)N-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-、-O-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基及R<sup>3</sup>-O-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-；

其中當Q為結構(a-1)、(a-2)、(a-3)時，或當U<sup>1</sup>為H、N(R<sup>3</sup>)(R<sup>3a</sup>)-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-或R<sup>3</sup>-O-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-時，係不存在。

於根據本發明化合物之具體實施例O之一項較佳具體實施例，具體實施例O-1中，J係選自包括-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>雜烷基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-環烷基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>雜環基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>雜環基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基-、-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>雜環基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-及-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基部份基團係視情況經取代。

於具體實施例O-1之一項較佳具體實施例，具體實施例O-2中，J為-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-或-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-。

於具體實施例O-2之一項較佳具體實施例，具體實施例O-3中，Q係選自包括



於具體實施例O-3之一項較佳具體實施例，具體實施例O-4中，U與U<sup>1</sup>為共價鍵。

於具體實施例O-3之一項較佳具體實施例，具體實施例O-5中，U與U<sup>1</sup>為-C(O)-。

於具體實施例O-3之另一項較佳具體實施例，具體實施例O-6中，部份基團U為-C(O)-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-。

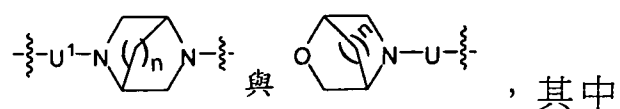
於具體實施例O-3之另一項較佳具體實施例，具體實施例O-7中，U<sup>1</sup>為-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-O-C(O)-。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例P中，J係選自包括-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-C<sub>2</sub>烯基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-C<sub>2</sub>烯基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-及-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-，其中每一個係視情況經取代；

Q係選自包括共價鍵、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、=N-O-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(CR<sup>3</sup>=CR<sup>3</sup>)<sub>1-2</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(C≡C)<sub>1-2</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-，其中各烷基與雜環基部份基團係視情況經取代；

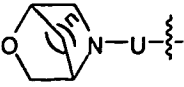
或

Q係選自包括：

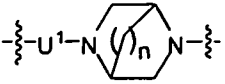


U<sup>1</sup>係選自包括-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>烷基-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>烷基-O-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-及共價鍵；

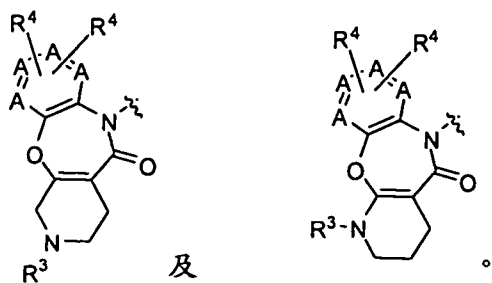
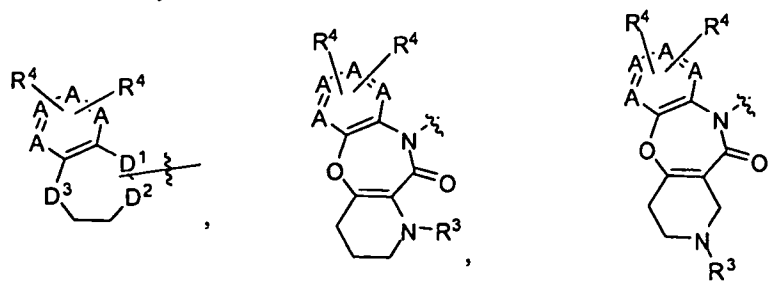
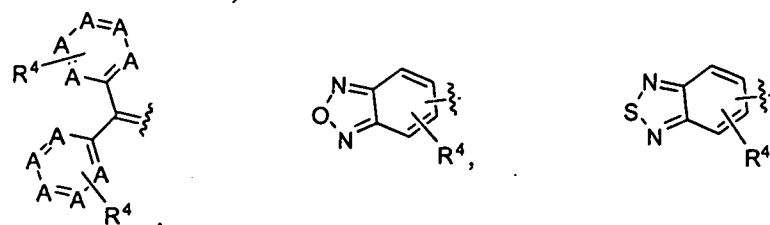
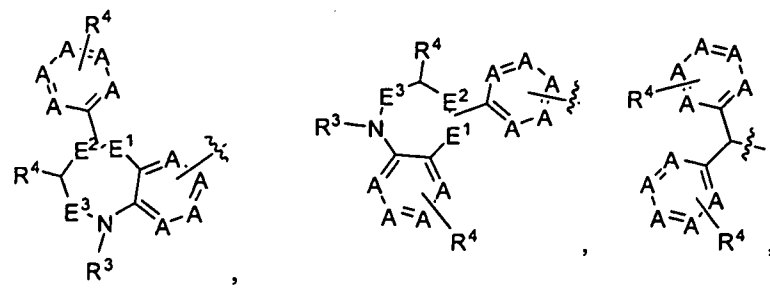
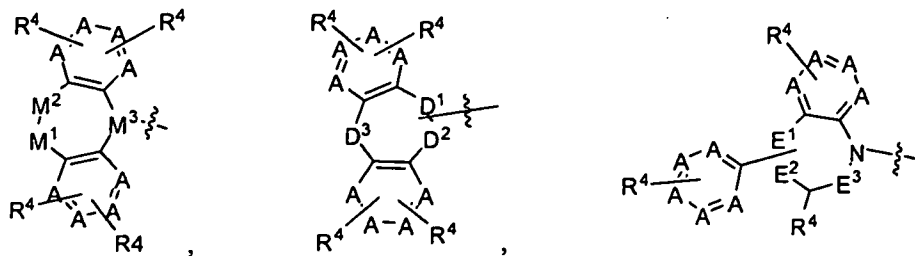
其中，當B係經由B中之N連接至Q時，則Q係選自包括共價鍵、-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-O-、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(CR<sup>3</sup>=CR<sup>3</sup>)<sub>1-2</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-及-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(C≡C)<sub>1-2</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-，其中各烷基部份基團係視情況經取代；

其條件是當Q為 **(B)** 時， 係不存在，；且

**(B)** 係選自包括氫、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、雜芳烷基、芳基-烷基-、(雜芳基)<sub>2</sub>-CH-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-及(芳基)<sub>2</sub>-CH-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-，其

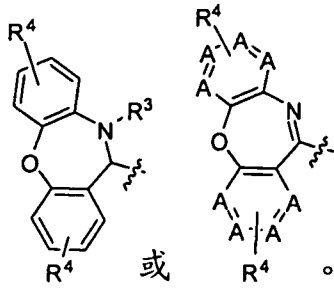
每一個係視情況經取代，其條件是Q為  ；或

**(B)** 為選自包括以下之基團

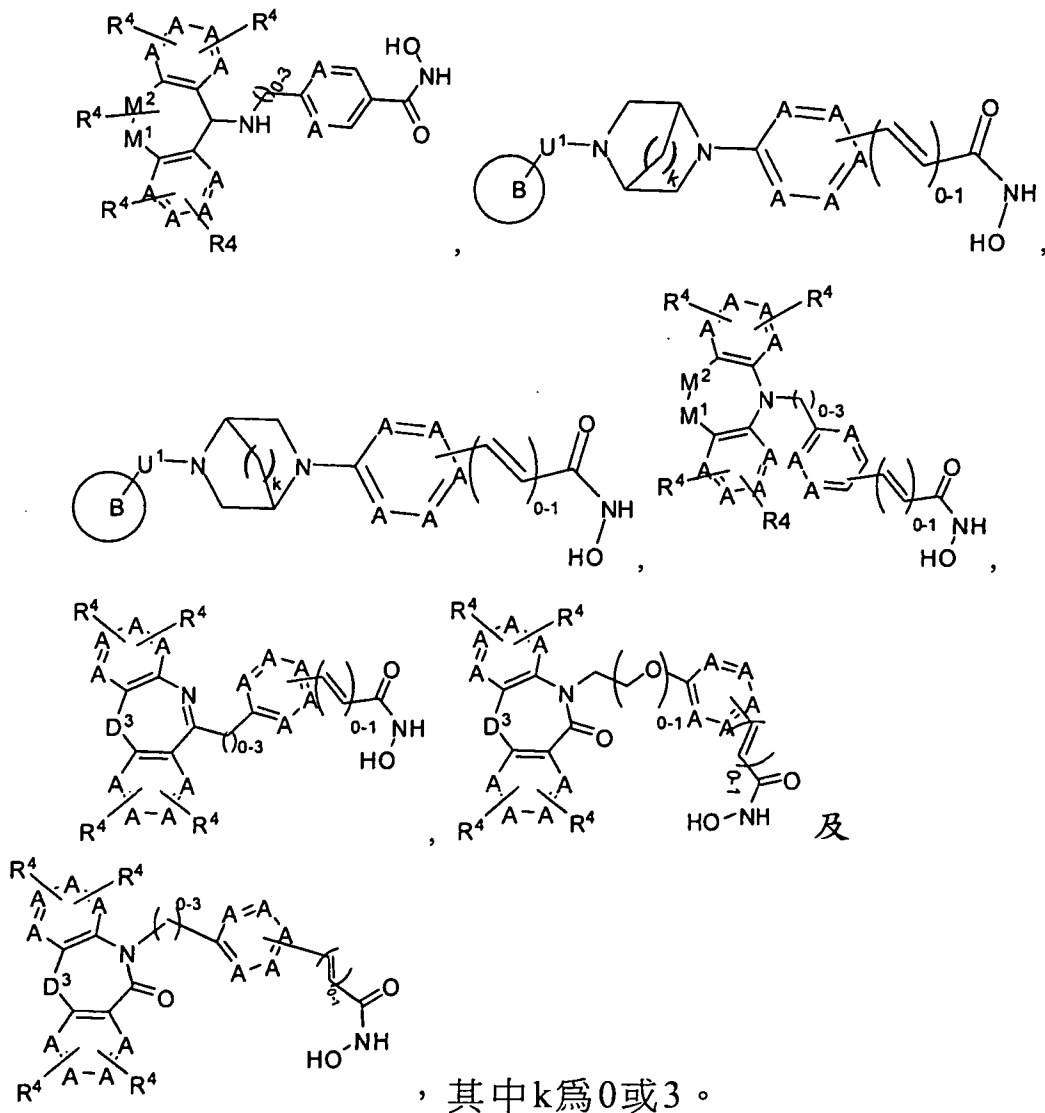


於具體實施例P之一項較佳具體實施例，具體實施例P-1中， **(B)**

為



於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例Q中，化合物具有選自包括以下之結構



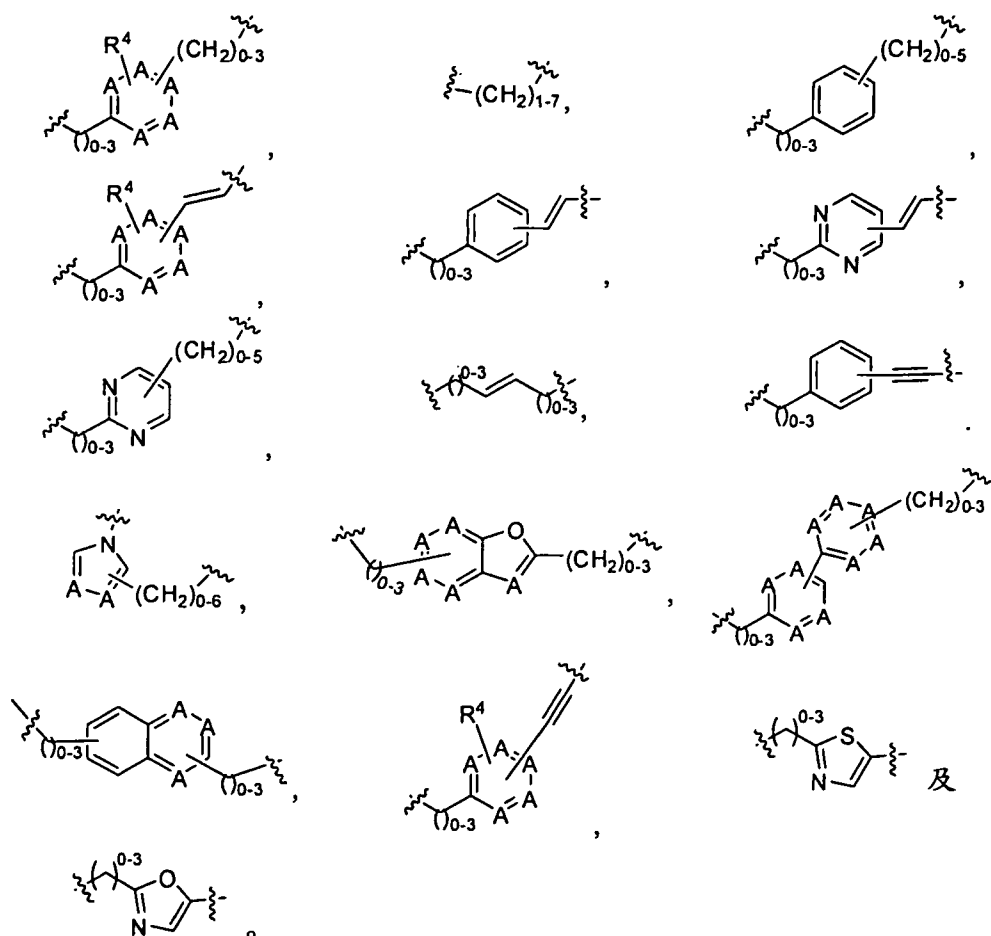
於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例R中，Z為-NR<sup>1</sup>OR<sup>2</sup>，R<sup>1</sup>與R<sup>2</sup>為H，且L為共價鍵。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例S

中，Z為H，且L為-N(OH)。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例T中，J係選自包括-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烯基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-及-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜環基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例U中，J係選自包括



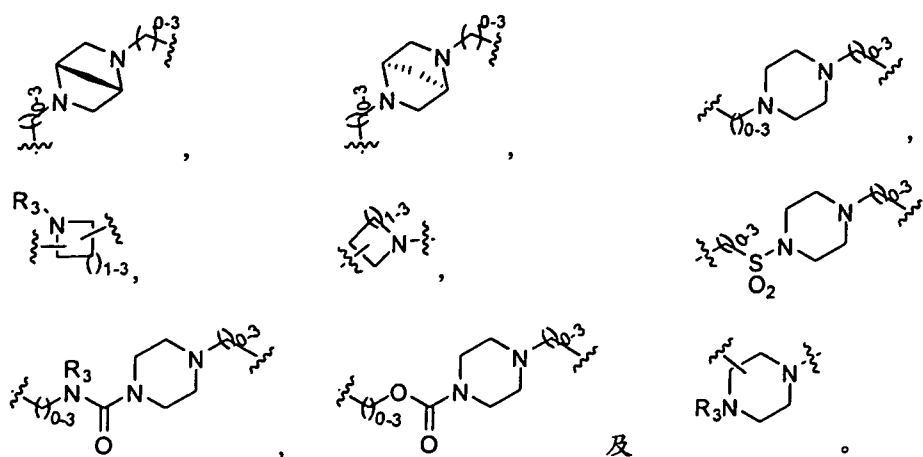
於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例V中，Q係選自包括共價鍵、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、=N-O-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(CR<sup>3</sup>=CR<sup>3</sup>)<sub>1-2</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(C≡C)<sub>1-2</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基

-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -N(R<sup>3</sup>)-C(O)- 烯基 -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> 烷基 -、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -C(O)-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> 烷基 -、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -N(R<sup>3</sup>)-SO<sub>2</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -N(R<sup>3</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -S-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -S(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -N(R<sup>3</sup>)-C(O)-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -C=N-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-雜環基 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -雜環基 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-SO<sub>2</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -雜環基 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -橋接之雜環基 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -雜環基 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-O-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -雜環基 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-N(R<sup>3</sup>)-C(S)-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -雜環基 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-O-C(S)-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -雜環基 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-N(R<sup>3</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -雜環基 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -雜環基 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -C(O)-N(R<sup>3</sup>)-及 -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -雜環基 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -C(O)-O-，其中各烷基、雜環基及烯基部份基團係視情況經取代。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例 W 中，Q 係選自包括共價鍵、=N-O-、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基 -、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -C(O)NR<sub>3</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -及 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -雜環基 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基。

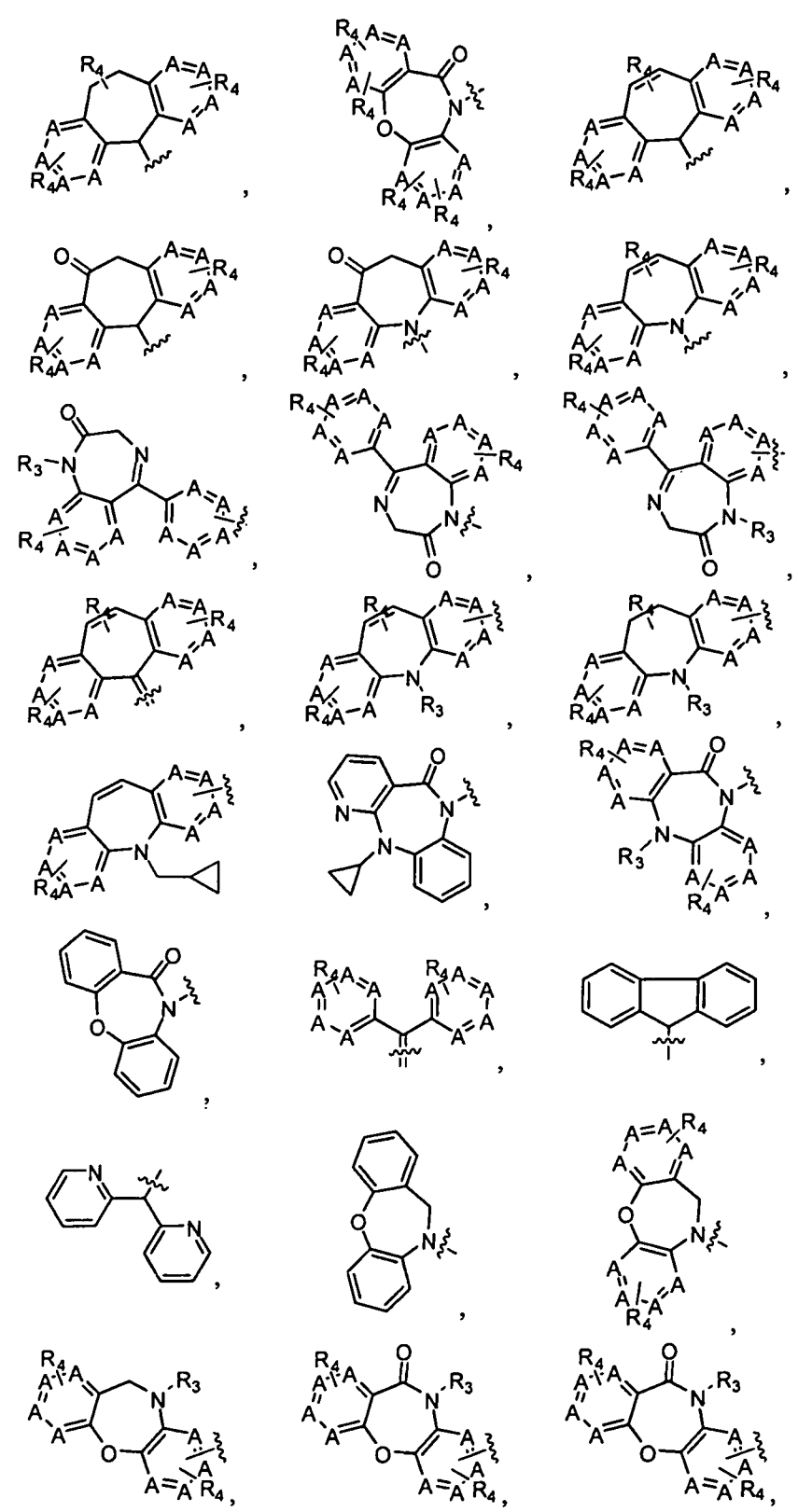
於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例 X 中，Q 係選自包括

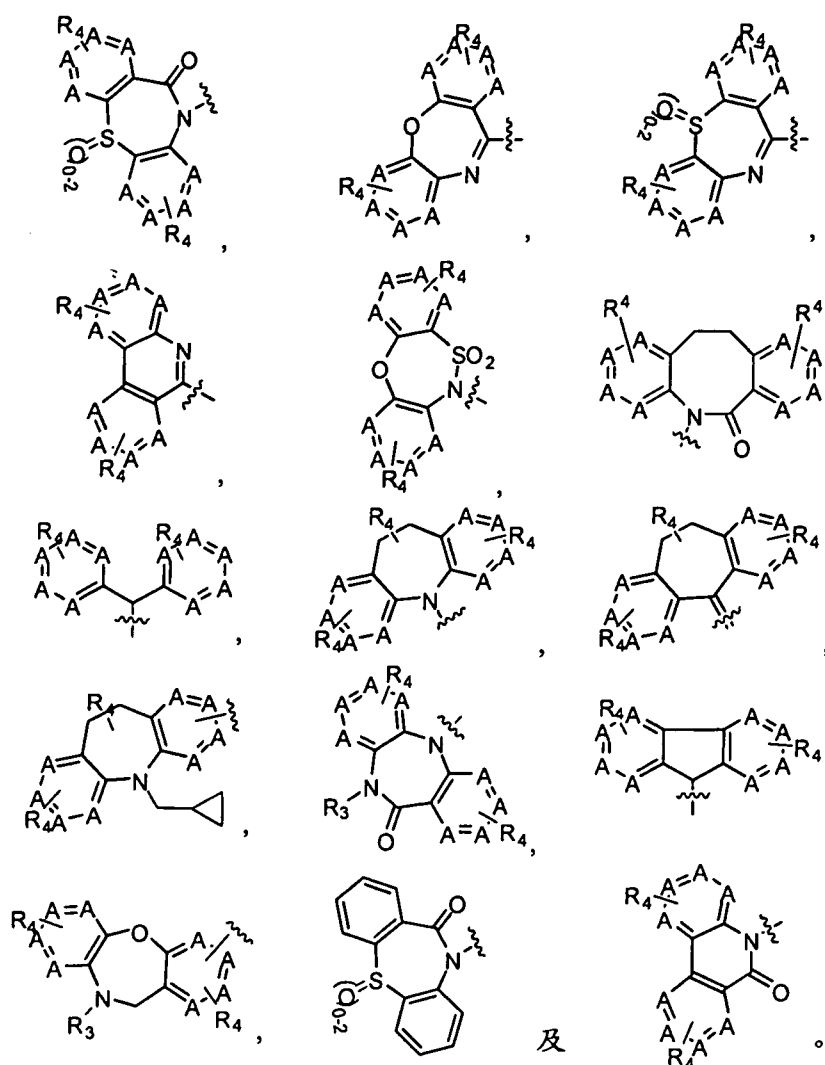




於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例Y中，**(B)**—係選自包括芳基、芳基-烷基-、雜芳基、雜芳基-烷基-、(芳基)<sub>2</sub>-CH-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、(芳基)(雜芳基)CH-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、(雜芳基)<sub>2</sub>CH-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-及(芳基)<sub>2</sub>-CH-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C(O)-，其中各基團係視情況被1、2、3或4個取代基取代，取代基獨立選自包括羥基、胺基、鹵基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、硝基、氰基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷胺基及CF<sub>3</sub>。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例Z中，**(B)**—係選自包括



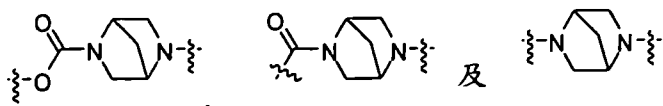


於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例AA中，J之各烷基、烯基、炔基、雜烷基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基部份基團係視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、雜環基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_3$ 炔基、 $C_2$ - $C_4$ 烷基-OR<sup>1</sup>、雜烷基、雜芳基、 $C_0$ - $C_6$ 烷基雜芳基、C(O)CF<sub>3</sub>、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、-烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、芳基、烷基雜芳基及雜芳基。

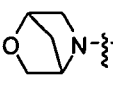

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例BB中，Q係選自包括共價鍵、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、=N-O-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(CR<sup>3</sup>=CR<sup>3</sup>)<sub>1-2</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(C≡C)<sub>1-2</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-

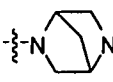

-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -N(R<sup>3</sup>)-C(O)- 烯基 -C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> 烷基 -、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -C(O)-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub> 烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-SO<sub>2</sub>-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-N(R<sup>3</sup>)-SO<sub>2</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基-N(R<sup>3</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-S-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-S(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基-C=N-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基-、-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-SO<sub>2</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基-、-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-橋接之雜環基 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 - 雜環基 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-O-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基-、-N(R<sup>3</sup>)-C(S)-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-雜環基 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-O-C(S)-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 - 雜環基 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基 -、-N(R<sup>3</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基-SO<sub>2</sub>-N(R<sup>3</sup>)-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基-C(O)-N(R<sup>3</sup>)-及-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基-C(O)-O-，其中各烷基、雜環基及烯基部份基團係視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、雜環基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烷基-OR<sup>1</sup>、雜烷基、雜芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基雜芳基、C(O)CF<sub>3</sub>、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基、-烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基芳基、芳基、烷基雜芳基及雜芳基。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例CC中，Q為視情況經取代之(1R,4R)或(1S,4S) 2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷對掌異構物，或對掌異構物之混合物，較佳為(1R,4R)對掌異構物，更佳為(1S,4S)對掌異構物，選自包括



或

Q為 ，且  係不存在；或

Q為 ，且  為H。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例DD中，當  $\textcircled{\text{B}}$  係經由  $\textcircled{\text{B}}$  中之N連接至Q時，則Q係選自包括  $-\text{C}_1-\text{C}_8$  烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$  烷基- $\text{N}(\text{R}^3)$ - $\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基-、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基-雜環基- $\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基-、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基-、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$  烷基- $\text{O}-\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基-、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基- $(\text{CR}^3=\text{CR}^3)_{1-2}-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基-、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基- $(\text{C}\equiv\text{C})_{1-2}-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基-、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$  烷基- $\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$  烷基- $\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})$ -烯基- $\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}_0-\text{C}_4$  烷基-、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_0-\text{C}_4$  烷基、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基- $\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$  烷基- $\text{N}(\text{R}^3)-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_3$  烷基- $\text{N}(\text{R}^3)-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基-、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$  烷基- $\text{S}-\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$  烷基- $\text{S}(\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基- $\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$  烷基- $\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_3$  烷基- $\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基、 $-\text{SO}_2-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基-雜環基- $\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基-、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基-雜環基- $\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基-、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基-雜環基- $\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基-、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基-雜環基- $\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基-、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{S})-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基-雜環基- $\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基-、 $-\text{O}-\text{C}(\text{S})-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基-雜環基- $\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基-、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基-雜環基- $\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基-、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基-雜環基- $\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基- $\text{S}(\text{O}_2)-\text{N}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基-雜環基- $\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)-$ 及 $-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基-雜環基- $\text{C}_0-\text{C}_3$  烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ，其中各烷基、雜環基及烯基部份基團係視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、雜環基、 $\text{C}_2-\text{C}_6$  烯基、 $\text{C}_2-\text{C}_3$  炔基、 $\text{C}_2-\text{C}_4$  烷基- $\text{OR}^1$ 、雜烷基、雜芳基、 $\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基雜芳基、 $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_3-\text{C}_6$  環烷基、 $-\text{烷基}-\text{C}_3-\text{C}_6$  環烷基、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基芳基、芳基、烷基雜芳基及雜芳基，且其中雜環基部份基團視情況具有 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-$ 之橋基。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例EE中，各 $\text{R}^3$ 係獨立選自包括-H、烷基、雜環基、 $\text{C}_2-\text{C}_6$  烯基、 $\text{C}_2-\text{C}_3$  炔基、

C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-OR<sup>1</sup>、雜烷基、雜芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜芳基、C(O)CF<sub>3</sub>、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、-烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、芳基、烷基雜芳基、雜芳基及共價鍵，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基部份基團係視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、雜環基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-OR<sup>1</sup>、雜烷基、雜芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜芳基、C(O)CF<sub>3</sub>、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、-烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、芳基、烷基雜芳基及雜芳基。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例FF中，Q-J-L係選自包括-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-O-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烯基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、=N-O-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、=N-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、=N-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烯基-、=N-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>炔基-、=N-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、=N-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烯基-、=N-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>炔基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烯基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>炔基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-C(O)-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-C(O)-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-C(O)-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-C(O)-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-C(O)-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基

-C(O)-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜環基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜環基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基、-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯基-及-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基-，其中各烷基、烯基、芳基、炔基、雜芳基及雜環基部份基團係視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、雜環基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-OR<sup>1</sup>、雜烷基、雜芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜芳基、C(O)CF<sub>3</sub>、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、-烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、芳基、烷基雜芳基及雜芳基。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例GG中， $\textcircled{\text{B}}$ 係選自包括氫、芳基、芳基-烷基-、雜芳基、雜芳基-烷基-、(芳基)<sub>2</sub>-CH-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、(芳基)(雜芳基)CH-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、(雜芳基)<sub>2</sub>CH-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-及(芳基)<sub>2</sub>-CH-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C(O)-，其每一個係視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、雜環基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-OR<sup>1</sup>、雜烷基、雜芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜芳基、C(O)CF<sub>3</sub>、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、-烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、芳基、烷基雜芳基及雜芳基，其條件是Q之變數n為0, 1或3。

於另一項較佳具體實施例，具體實施例HH中， $\textcircled{\text{B}}$ 係選自包括結構(b-1)至(b-121)，且Q-J-L一起採用係選自包括-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、

-C(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-O-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烯基  
 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、=N-O-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、=N-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、  
 =N-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烯基-、=N-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>炔基  
 -、=N-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、=N-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>  
 烯基-、=N-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>炔基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>  
 烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基-、  
 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烯基-、  
 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>炔基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基  
 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>  
 烷基-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基  
 -雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯基  
 -、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基  
 -C(O)-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基  
 -N(R<sup>3</sup>)-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基  
 -C(O)-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基  
 -N(R<sup>3</sup>)-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基  
 -C(O)-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基  
 -N(R<sup>3</sup>)-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基  
 -C(O)-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基  
 -N(R<sup>3</sup>)-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-C(O)-  
 N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>  
 烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-C(O)-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基  
 -C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基-、  
 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-C(O)-雜  
 環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-雜環基  
 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-O-C(O)-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-



芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、  
 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-C(O)-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基  
 -N(R<sup>3</sup>)-C(O)-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-O-C(O)-  
 雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳  
 基-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-C(O)-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基、  
 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷  
 基-O-C(O)-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜環基  
 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-C(O)-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-  
 雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基  
 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-O-C(O)-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷  
 基、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜環基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基  
 -C(O)-雜環基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-  
 雜環基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-O-C(O)-雜環基  
 -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜環基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基  
 -C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-C(O)-雜環基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基  
 -、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-雜環基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基-、  
 -C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-O-C(O)-雜環基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基  
 -O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、  
 -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-  
 芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基、-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>  
 烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-雜芳  
 基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-U-橋接之雜環基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、  
 -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-U-橋接之雜環基-N(R<sup>3</sup>)-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基  
 -U-N(R<sup>3</sup>)-橋接之雜環基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-U-橋接之雜  
 環基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-U-橋接之雜環基-N(R<sup>3</sup>)-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>  
 烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-U-N(R<sup>3</sup>)-橋接之雜環基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>

烷基-U-橋接之雜環基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-U-橋接之雜環基-N(R<sup>3</sup>)-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-U-N(R<sup>3</sup>)-橋接之雜環基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-U-橋接之雜環基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-U-橋接之雜環基-N(R<sup>3</sup>)-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-U-N(R<sup>3</sup>)-橋接之雜環基-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-橋接之雜環基-U-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-橋接之雜環基-U-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-橋接之雜環基-N(R<sup>3</sup>)-U-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-橋接之雜環基-U-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-橋接之雜環基-U-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-橋接之雜環基-U-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-橋接之雜環基-U-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-橋接之雜環基-N(R<sup>3</sup>)-U-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-橋接之雜環基-U-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-橋接之雜環基-U-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-及-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-橋接之雜環基-N(R<sup>3</sup>)-U-雜芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-，其中各烷基、烯基、芳基、炔基、雜芳基及雜環基部份基團係視情況經取代；且其中橋基為亞甲基或次丙基。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例II中，B-Q-J-L-係一起採用，其中各此種B-Q-J-L基團係視情況被至高4個取代基取代，取代基獨立選自包括羥基、胺基、鹵基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、硝基、氰基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>胺基及CF<sub>3</sub>，雜環基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-OR<sup>1</sup>、雜烷基、雜芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基雜芳基、C(O)CF<sub>3</sub>、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、-烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、芳基及烷基雜芳基。

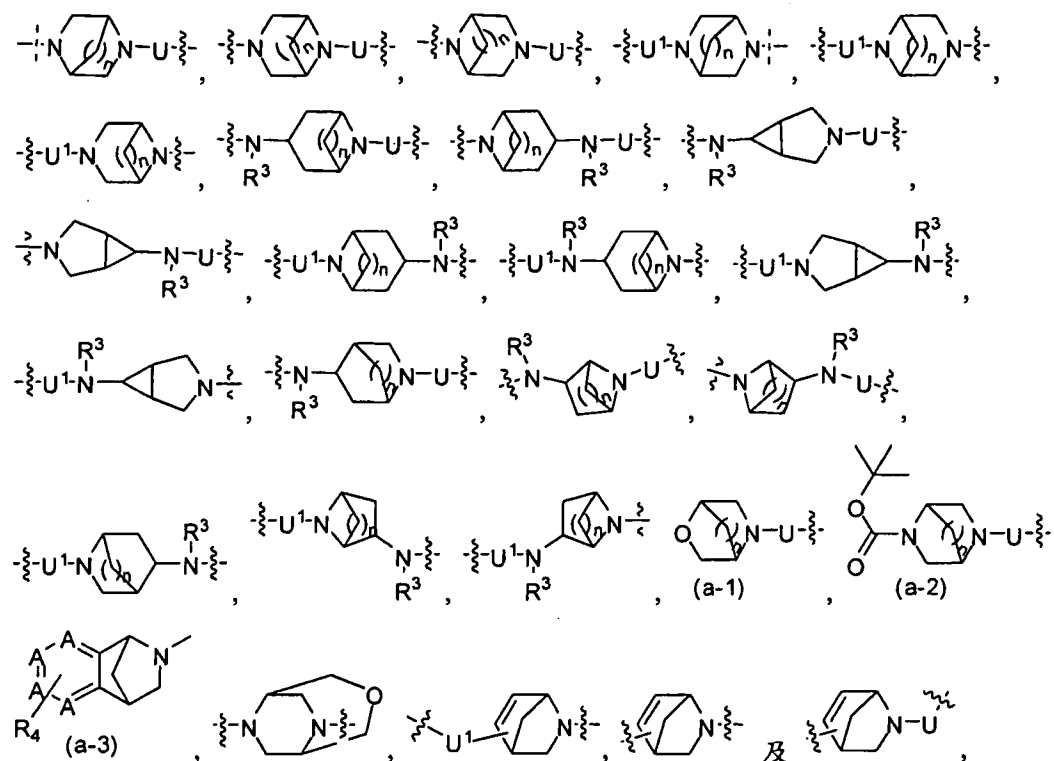
於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例JJ中，R<sup>4</sup>係獨立選自包括-H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-R<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-OR<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-OR<sup>1</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C(O)-OR<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^{3a})$ 、  
 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})-\text{CF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}_2-\text{C}_6$  烷基  $-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^{3a})$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基  
 $-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^{3a})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基  $-\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基  $-\text{R}^3$ 、  
 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2-\text{C}_6$  烷基  $-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^{3a})$ 、 $-\text{S}-\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基  
 $-\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基  $-\text{R}^3$ 、 $-\text{C}_3-\text{C}_6$  環烷基、雜環基、 $\text{C}_4-\text{C}_7$  雜環基  $-\text{R}^3$ 、  
 $-\text{O}-\text{C}_2-\text{C}_4$  烷基-雜環基、 $-\text{O}$ -雜環基  $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_0-\text{C}_4$  烷基-芳基、  
 $-\text{O}-\text{C}_0-\text{C}_4$  烷基-雜芳基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^3-\text{C}_0-\text{C}_4$  烷基-芳基、  
 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^3-\text{C}_0-\text{C}_4$  烷基-雜芳基、 $-\text{O}-\text{C}_0-\text{C}_4$  烷基-雜環基芳基、 $-\text{O}-\text{C}_0-\text{C}_4$   
 烷基-雜環基雜芳基、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}_2-\text{C}_4$  烷基-雜環基、  
 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}_0-\text{C}_4$  烷基-雜環基  $-\text{R}^3$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_4$  烷基  $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_4$   
 烷基  $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^3$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_4$  烷基-雜環基  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}_2-\text{C}_4$   
 烷基-雜環基、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基  
 芳基、芳基、雜芳基、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基雜芳基，其中前文所提及  $\text{R}^4$  之各烷  
 基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基部份基團係視情況  
 被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、雜環基、 $\text{C}_2-\text{C}_6$   
 烯基、 $\text{C}_2-\text{C}_3$  炔基、 $\text{C}_2-\text{C}_4$  烷基  $-\text{OR}^1$ 、雜烷基、雜芳基、 $\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基雜芳  
 基、 $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_3-\text{C}_6$  環烷基、 $-\text{C}_3-\text{C}_6$  環烷基、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$   
 烷基芳基、芳基、烷基雜芳基及雜芳基。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例KK  
 中， $\text{R}^{3a}$  係獨立選自包括  $-\text{H}$ 、烷基、雜環基、 $\text{C}_2-\text{C}_6$  烯基、 $\text{C}_2-\text{C}_3$  炔基、  
 $\text{C}_2-\text{C}_4$  烷基  $-\text{OR}^1$ 、雜烷基、雜芳基、 $\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基雜芳基、 $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、  
 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_3-\text{C}_6$  環烷基、 $-\text{C}_3-\text{C}_6$  環烷基、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基芳基、芳  
 基、烷基雜芳基與雜芳基、共價鍵，其中各烷基、烯基、炔基、雜烷  
 基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基部份基團係視情況被一至三個取  
 代基取代，取代基獨立選自包括烷基、雜環基、 $\text{C}_2-\text{C}_6$  烯基、 $\text{C}_2-\text{C}_3$  炔  
 基、 $\text{C}_2-\text{C}_4$  烷基  $-\text{OR}^1$ 、雜烷基、雜芳基、 $\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基雜芳基、 $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、

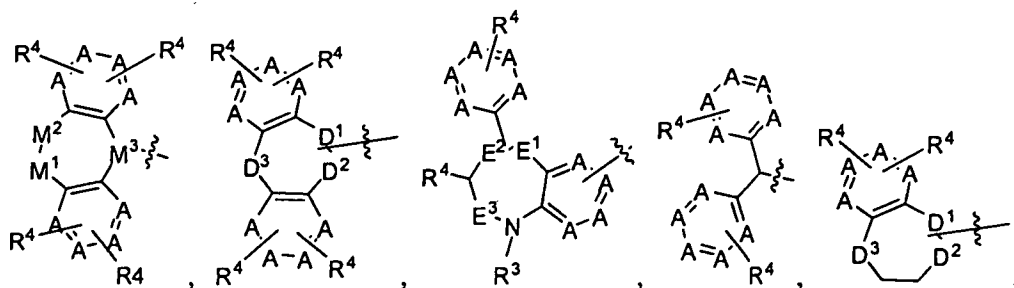
-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、-烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、芳基、烷基雜芳基及雜芳基。

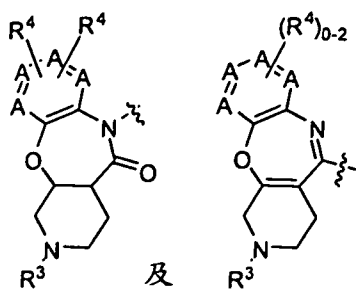
於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例LL中，Q係選自包括



或其視情況經取代之(R,R)或(S,S)對掌異構物或對掌異構物之混合物，較佳為(R,R)對掌異構物，更佳為(S,S)對掌異構物，其每一個係視情況被選自包括鹵基、烷基及芳基之取代基取代。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例MM中，(B)係選自包括





及 其中

-M<sup>1</sup>-M<sup>2</sup>-為-CH=CH-或-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-；

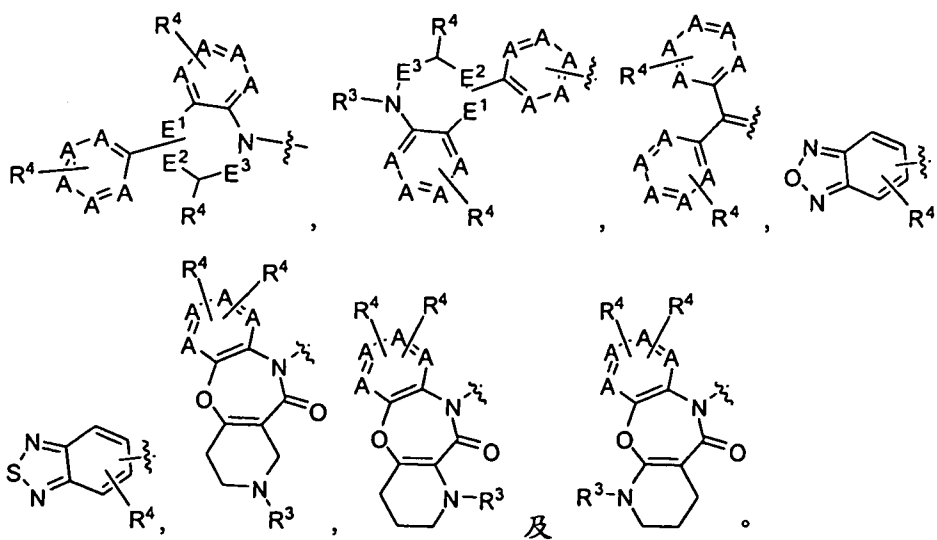
A係選自包括N、C(R<sup>4</sup>)及CH；

Z為-NHOH；

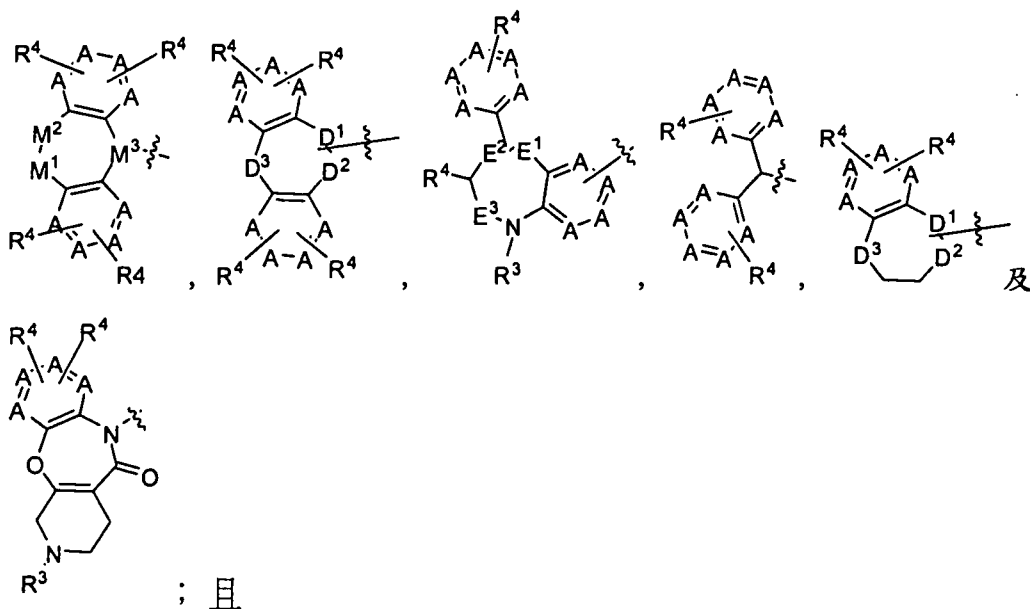
L為共價鍵；

- J係選自包括-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-及-CH=；且
- Q係選自包括共價鍵、=N-O-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-及-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-。

於具體實施例MM之較佳具體實施例，具體實施例MM-1中，**(B)**係進一步選自包括

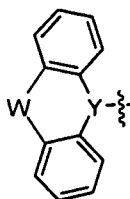


於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例NN中，**(B)**係選自包括



Q為-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例OO中，



ⓑ—為視情況經取代之

W為-CH=CH-或-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-；

Y係選自包括N、C(R<sup>4</sup>)及CH；

Z為-NHOH；

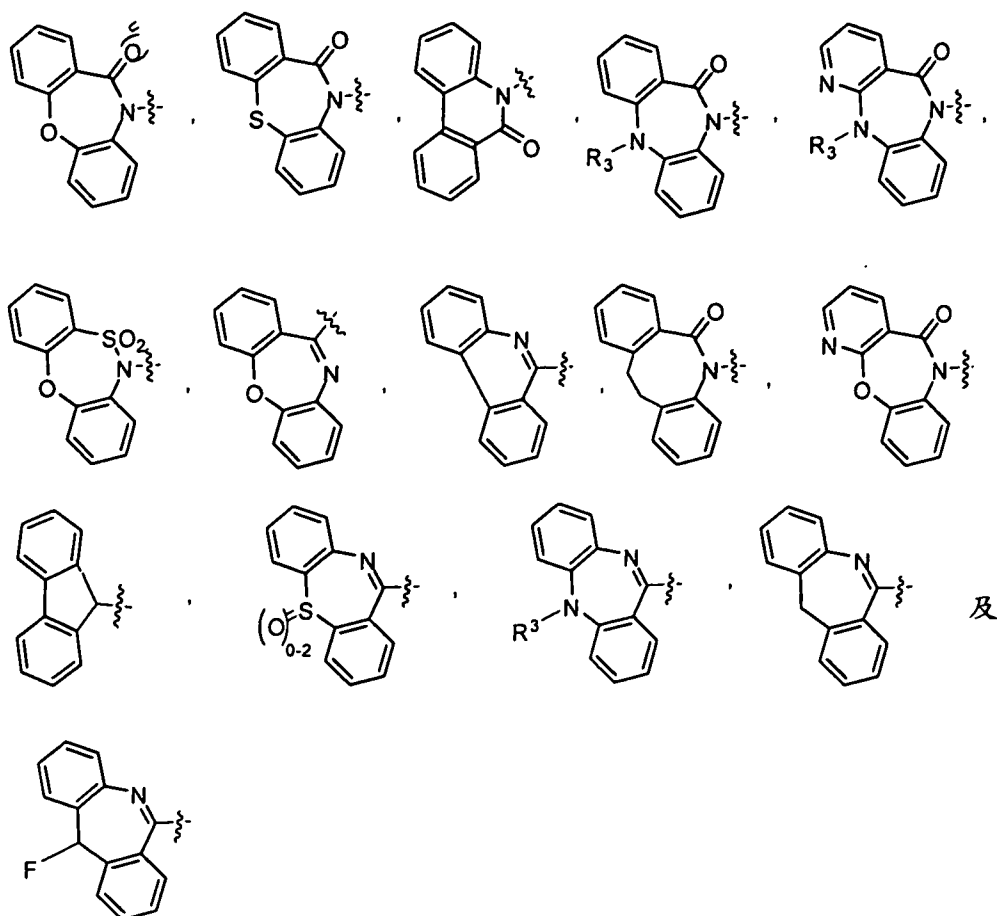
L為共價鍵；

J係選自包括-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-及-CH=；且

Q係選自包括共價鍵、=N-O-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-及-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-。

於本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例PP中，

ⓑ—係選自包括



其每一個係視情況在苯環上被一或兩個R<sup>4</sup>取代；

Z為-NR<sup>1</sup>OR<sup>2</sup>或H；

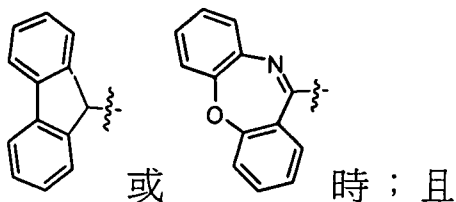
R<sup>1</sup>與R<sup>2</sup>為-H；

L為共價鍵或-N(OH)-；

J為-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-及-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-；

Q係選自包括共價鍵、-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-(C≡C)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-(CH=CH)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-及-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-；或

Q係選自包括共價鍵、-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-(C≡C)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基-(CH=CH)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-及-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-，當 **(B)** 為



$R^3$ 為H或環烷基。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例QQ中， $\textcircled{B}$ 係選自包括(芳基)<sub>2</sub>-CH-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、(芳基)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-及(雜芳基)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-，其中各芳基、烷基及雜芳基部份基團係視情況經取代；

Z為NHOH；

Q係選自包括-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、=N-O-、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基及-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基；

J為-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基；且

L為共價鍵。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例RR中， $\textcircled{B}$ 係選自包括芳基與(芳基)<sub>2</sub>-烷基，其每一個係視情況經取代，及H；

Q係選自包括-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-橋接之雜環基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-與  
 $C_0-C_4$ 烷基-O-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N $\begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix}$ ；

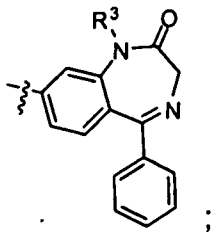
J為-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

L為共價鍵；且

Z為NHOH。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例SS中，





(B) 為

Z 為 -NHOH；

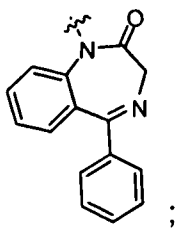
R<sup>3</sup> 為 H 或烷基；

L 為共價鍵；

J 為 -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基-或-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烯基-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> 烷基-；且

Q 為共價鍵。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例 TT 中，



(B) 為

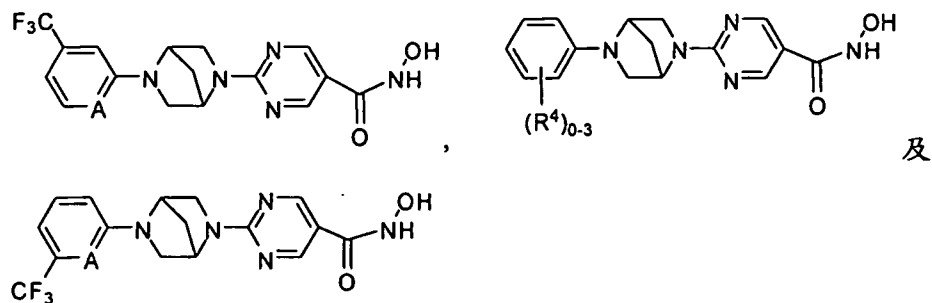
Z 為 -NHOH；

L 為共價鍵；

J 為 -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基-或-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-芳基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基-；且

Q 為共價鍵。

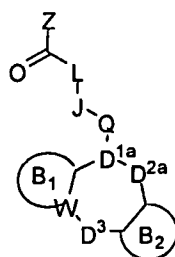
於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例 UU 中，化合物係選自下列結構之一：



其中 R<sup>4</sup> 係如關於具體實施例 (A) 所定義，且 A 係選自包括 N 與 -CH=。

於根據本發明化合物之另一項較佳具體實施例，具體實施例 VV

中，化合物係以式II表示：



(II)

及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、藥學上可接受之鹽、前體藥物、多晶型物及複合物，以及其外消旋與呈比例混合物、非對映異構物及對掌異構物，其中

Z係選自包括-N(R<sup>1</sup>)OR<sup>2</sup>與H；

L係選自包括共價鍵與-N(OR<sup>2</sup>)-；

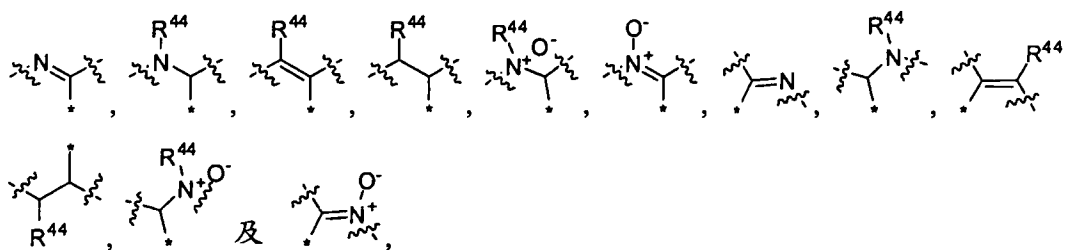
其中當L為-N(OR<sup>2</sup>)-時，則Z為H；且

其中當Z為H時，則L為-N(OR<sup>2</sup>)-；

R<sup>1</sup>與R<sup>2</sup>係獨立選自包括-H與C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

W為氮或碳；

D<sup>1a</sup>-D<sup>2a</sup>係選自包括



其中\*表示對Q之連接點；

D<sup>3</sup>係獨立選自包括-C(R<sup>55</sup>)(R<sup>66</sup>)-、-C(R<sup>55</sup>)(OH)-、-C(O)-、-O-、-N(R<sup>77</sup>)-及-S(O)<sub>0-2</sub>-；

$\text{B}_1$ 與 $\text{B}_2$ 係獨立選自包括苯基、雜芳基及雜環基，其中各苯基、雜芳基及雜環基係視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、

-O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-R<sup>53</sup>、-O-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-S(O)<sub>0-2</sub>-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C(O)-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>52</sup>C(O)-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>52</sup>S(O)<sub>2</sub>-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-OC(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>52</sup>C(O)O-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C(O)O-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-OC(O)-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜環基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-NR<sup>53</sup>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>及-O-雜環基-R<sup>53</sup>；

R<sup>44</sup>係獨立選自包括-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基及-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基-雜環基；

R<sup>50</sup>與R<sup>51</sup>係獨立選自包括H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基，其中各烷基與環烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、-OH、胺基、-CN或-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

或

R<sup>50</sup>與R<sup>51</sup>和彼等所連接之N原子一起視情況形成3-10員雜環，其中雜環基係視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、-OH、胺基、-CN或-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

R<sup>52</sup>係獨立選自包括-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基，其中各烷基與環烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、-OH、胺基、-CN或-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

R<sup>53</sup>係獨立選自包括-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基-芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基-雜芳基及-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基-雜環基，其中各烷基、芳基、雜芳基及雜環基係視情況被一或三個取代基取代，取代基

獨立選自包括鹵基、-OH、胺基、CN或-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

R<sup>55</sup>與R<sup>66</sup>係獨立選自包括-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基及-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基-雜環基；

或

R<sup>55</sup>與R<sup>66</sup>和彼等所連接之原子一起視情況形成3-7員環烷基或雜環，其中各環烷基與雜環基係視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、-OH、胺基、-CN或-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

R<sup>77</sup>係獨立選自包括-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基、-C(O)-R<sup>53</sup>、-C(O)O-R<sup>53</sup>、-環烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-環烷基、苯基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-苯基、-雜環基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-雜環基及-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>88</sup>R<sup>99</sup>，其中各烷基與雜烷基係視情況被一或三個取代基取代，取代基獨立選自包括F、-OH及酮基，其中各苯基、環烷基及雜環基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-O-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>53</sup>、NH<sub>2</sub>、-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>及-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>；

或R<sup>77</sup>和其所連接之N一起可形成具有 $\text{B}_1$ 或 $\text{B}_2$ 之環，其中該環為5-7員雜環，且

R<sup>88</sup>與R<sup>99</sup>係獨立選自包括-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基及-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基，其中各環烷基與烷基係視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、-OH、胺基、-CN或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基；

或

R<sup>88</sup>與R<sup>99</sup>和彼等所連接之N原子一起視情況形成3-10員雜環，其中雜環基係視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、-OH、胺基或-CN。

於本發明化合物之具體實施例VV之一項較佳具體實施例，具體實施例VV-1中，

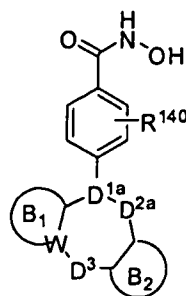
J-Q係選自包括-C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>雜烷基、苯基、芳基、雜芳基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-苯基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-芳基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-雜芳基、-NR<sup>33</sup>芳基、-NR<sup>33</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-芳基、-NR<sup>33</sup>雜芳基及NR<sup>33</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-雜芳基，其中各烷基與雜烷基係視情況被一或三個取代基取代，取代基獨立選自包括F、-OH及酮基，其中各苯基、芳基及雜芳基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、-OH、-OR<sup>53</sup>、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-O-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>53</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>及-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>，其中R<sup>33</sup>係獨立選自包括-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基及-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基-苯基，其中各苯基與環烷基係視情況被一或三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、-OH、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、胺基、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>53</sup>、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-CN、-O-C<sub>2</sub>烷基-O-CH<sub>3</sub>、-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>或-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

於本發明化合物之具體實施例VV之一項較佳具體實施例，具體實施例VV-2中，部份基團



於本發明化合物之具體實施例VV之一項較佳具體實施例，具體實施例VV-3中，J-Q係選自包括5-或6-員雜芳基。

於本發明化合物之具體實施例VV之一項較佳具體實施例，具體實施例VV-4中，化合物係以式(III)表示：

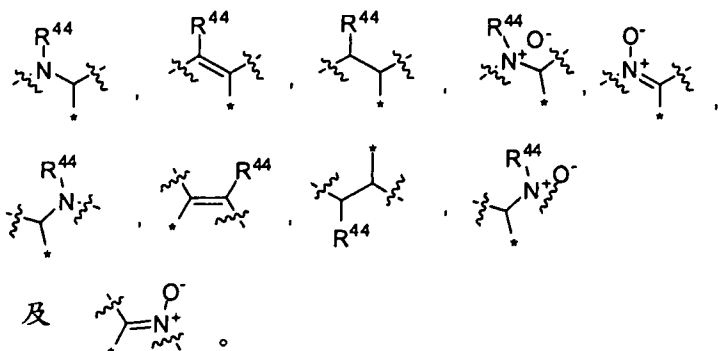


(III)

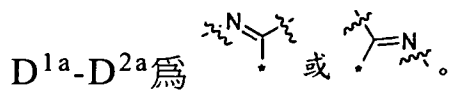
其中 $R^{140}$ 係選自包括H、-OH、鹵基、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-O-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>53</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>及-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>。

於本發明化合物之具體實施例VV-4之一項較佳具體實施例，具體實施例VV-5中，

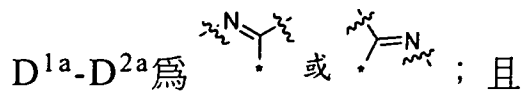
D<sup>1a</sup>-D<sup>2a</sup>係選自包括



於本發明化合物之具體實施例VV-4之一項較佳具體實施例，具體實施例VV-6中，



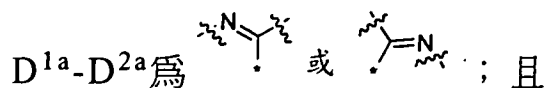
於本發明化合物之具體實施例VV-4之一項較佳具體實施例，具體實施例VV-7中，



D<sup>3</sup>係選自包括-C(R<sup>55</sup>)(R<sup>66</sup>)-、-C(R<sup>55</sup>)(OH)-、-C(O)-、-O-、-N(R<sup>77</sup>)-及-S(O)<sub>0-2</sub>。

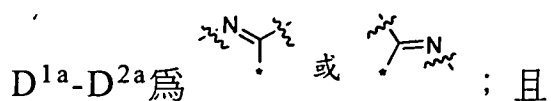
於本發明化合物之具體實施例VV-4之一項較佳具體實施例，具體

實施例VV-8中，



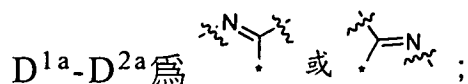
$D^3$  爲  $-N(R^{77})-$ 。

於本發明化合物之具體實施例VV-4之一項較佳具體實施例，具體實施例VV-9中，



$D^3$  爲  $-O-$ 。

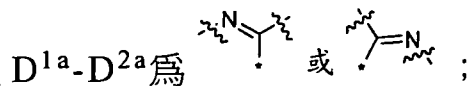
於本發明化合物之具體實施例VV-4之一項較佳具體實施例，具體實施例VV-10中，



$D^3$  爲  $-O-$ ；且

$\textcircled{B_1}$  與  $\textcircled{B_2}$  係獨立選自包括苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡唑基、噻吩基及嘔吩基。

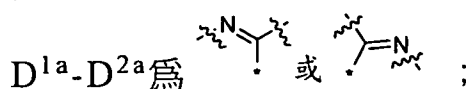
於本發明化合物之具體實施例VV-4之一項較佳具體實施例，具體實施例VV-11中，



$D^3$  爲  $-O-$ ；且

$\textcircled{B_1}$  與  $\textcircled{B_2}$  係獨立選自包括苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡唑基、噻吩基及嘔吩基，其中  $\textcircled{B_1}$  與  $\textcircled{B_2}$  之至少一個為苯基，其中苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡唑基、噻吩基及嘔吩基係獨立視情況經取代。

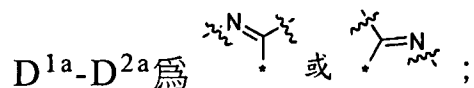
於本發明化合物之具體實施例VV-4之一項較佳具體實施例，具體實施例VV-12中，



$D^3$  爲  $-N(R^{77})-$ ；且

$\textcircled{B_1}$ W與 $\textcircled{B_2}$ 係獨立選自包括苯基、吡啶基、嘧啶基及噻吩基。

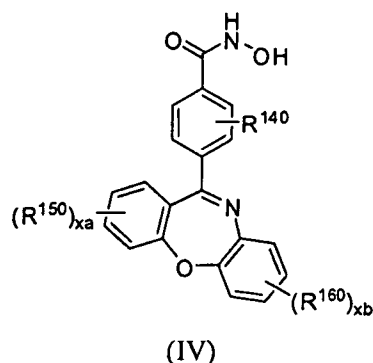
於本發明化合物之具體實施例VV-4之一項較佳具體實施例，具體實施例VV-13中，



D<sup>3</sup>為-N(R<sup>77</sup>)-；且

$\textcircled{B_1}$ W與 $\textcircled{B_2}$ 係獨立選自包括苯基、吡啶基、嘧啶基及噻吩基，其中 $\textcircled{B_1}$ W與 $\textcircled{B_2}$ 之至少一個為苯基，其中該苯基、吡啶基、嘧啶基及噻吩基係獨立視情況經取代。

於本發明化合物之具體實施例VV之一項較佳具體實施例，具體實施例VV-14中，化合物係以式(IV)表示：



其中R<sup>140</sup>係如式III中之定義；

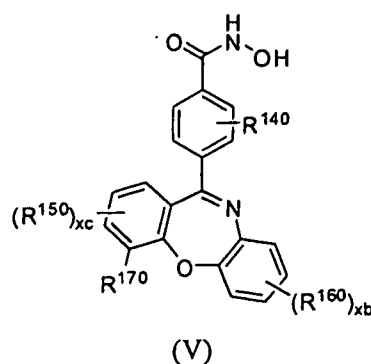
xa與xb表示各獨立選自0, 1及2之數目；且

R<sup>150</sup>與R<sup>160</sup>係獨立選自包括H、鹵基、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、-O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-O-R<sup>53</sup>、-OR<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-S(O)<sub>0-2</sub>-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C(O)-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>52</sup>C(O)-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>52</sup>S(O)<sub>2</sub>-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-OC(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>52</sup>C(O)O-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C(O)O-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-OC(O)-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-環烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜環基、-NH<sub>2</sub>、



-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-NR<sup>53</sup>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>及-O-雜環基-R<sup>53</sup>，其中各烷基與雜烷基係視情況被一或三個取代基取代，取代基獨立選自包括F、-OH及酮基，且其中各芳基、雜芳基、環烷基及雜環基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-O-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>53</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>及-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)<sub>2</sub>；

於本發明化合物之具體實施例VV之一項較佳具體實施例，具體實施例VV-15中，化合物係以式(V)表示：



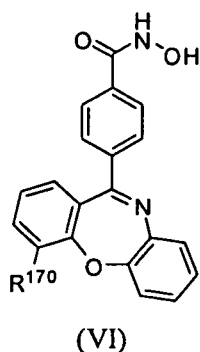
其中R<sup>140</sup>係如式III中之定義，且xb、R<sup>150</sup>及R<sup>160</sup>均如式IV中之定義；

xc為0或1；且

R<sup>170</sup>係選自包括H、鹵基、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、-O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-R<sup>53</sup>、-OR<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-S(O)<sub>0-2</sub>-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C(O)-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>52</sup>C(O)-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>52</sup>S(O)<sub>2</sub>-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-OC(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>52</sup>C(O)O-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-C(O)O-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-OC(O)-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-環烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜環基、-NH<sub>2</sub>、

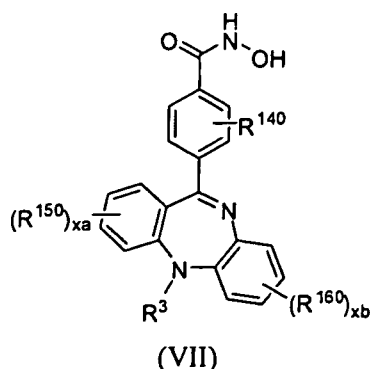
-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、  
-NR<sup>53</sup>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 -NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup> 及 -O-雜環基-R<sup>53</sup>，其中各烷基與雜烷基  
係視情況被一或三個取代基取代，取代基獨立選自包括F、-OH及  
酮基，其中各芳基、雜芳基、環烷基及雜環基係視情況被一或兩  
個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、-CN、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、  
-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、-O-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、  
-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>53</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup> 及  
-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)<sub>2</sub>。

於本發明化合物之具體實施例VV之一項較佳具體實施例，具體實  
施例VV-16中，化合物係以式(VI)表示：



其中R<sup>170</sup>係如式V中之定義。

於本發明化合物之具體實施例VV之一項較佳具體實施例，具體實  
施例VV-17中，化合物係以式(VII)表示：



其中R<sup>140</sup>係如式III中之定義，xa、xb、R<sup>150</sup>及R<sup>160</sup>均如式IV中之定義；  
且R<sup>3</sup>係如式I中之定義。

於本發明化合物之具體實施例VV之一項較佳具體實施例，具體實

施例VV-18中， $R^3$ 為 $R^{180}$ ，其中

$R^{180}$ 係選自包括H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烯基、 $-C_1-C_6$ 炔基、 $-C_2-C_6$ 烷氧基、 $-C_2-C_6$ 烷基-O- $R^{53}$ 、-OR<sup>53</sup>、 $-C_2-C_6$ 烷基-S(O)<sub>0-2</sub>- $R^{53}$ 、 $-C_2-C_6$ 烷基-C(O)- $R^{53}$ 、 $-C_2-C_6$ 烷基-C(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、 $-C_2-C_6$ 烷基-NR<sup>52</sup>C(O)- $R^{53}$ 、 $-C_2-C_6$ 烷基-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、 $-C_2-C_6$ 烷基-NR<sup>52</sup>S(O)<sub>2</sub>- $R^{53}$ 、 $-C_2-C_6$ 烷基-OC(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、 $-C_2-C_6$ 烷基-NR<sup>52</sup>C(O)O- $R^{53}$ 、 $-C_2-C_6$ 烷基-NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、 $-C_2-C_6$ 烷基-C(O)O- $R^{53}$ 、 $-C_2-C_6$ 烷基-OC(O)- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜環基- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜環基-O- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜環基-S(O)<sub>0-2</sub>- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜環基-C(O)- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜環基-C(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜環基-NR<sup>52</sup>C(O)- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜環基-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜環基-NR<sup>52</sup>S(O)<sub>2</sub>- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜環基-OC(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜環基-NR<sup>52</sup>C(O)O- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜環基-NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜環基-C(O)O- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜環基-OC(O)- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-環烷基- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-環烷基-O- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-環烷基-S(O)<sub>0-2</sub>- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-環烷基-C(O)- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-環烷基-C(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、 $-C_0-C_6$ 烷基-環烷基-NR<sup>52</sup>C(O)- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-環烷基-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、 $-C_0-C_6$ 烷基-環烷基-NR<sup>52</sup>S(O)<sub>2</sub>- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-環烷基-OC(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、 $-C_0-C_6$ 烷基-環烷基-NR<sup>52</sup>C(O)O- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-環烷基-NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、 $-C_0-C_6$ 烷基-環烷基-C(O)O- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-環烷基-OC(O)- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜芳基- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜芳基-O- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜芳基-S(O)<sub>0-2</sub>- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜芳基-C(O)- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜芳基-C(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜芳基-NR<sup>52</sup>-C(O)- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜芳基-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜芳基-NR<sup>52</sup>-S(O)<sub>2</sub>- $R^{53}$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基-雜芳基

-OC(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基-NR<sup>52</sup>C(O)O-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基-NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基-C(O)O-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基-OC(O)-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-O-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-S(O)<sub>0-2</sub>-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C(O)-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-NR<sup>52</sup>C(O)-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-NR<sup>52</sup>S(O)<sub>2</sub>-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-OC(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-NR<sup>52</sup>C(O)O-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-NR<sup>52</sup>C(O)NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-C(O)O-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基-OC(O)-R<sup>53</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基環烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-雜環基及-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>，其中各烷基與雜烷基係視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括F、-OH及酮基，其中各芳基、雜芳基、環烷基及雜環基係視情況被一或兩個取代基取代。

於具體實施例VV之一項較佳具體實施例，具體實施例VV-19中，

化合物係選自包括：

(Z)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺，

(Z)-4-(二苯并[b,f][1,4]硫氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺，

4-(10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺，

N-羥基-4-(10-甲基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺，

(Z)-4-(8-氨基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基苯甲醯胺，

(Z)-4-(苯并[b]吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮七園烯-5-基)-N-羥基苯甲醯胺，

(Z)-4-(2-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯

胺，

(Z)-N-羥基-4-(2-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯

胺，

(Z)-4-(苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七園烯-5-基)-N-羥基苯甲醯

胺，

(Z)-4-(2-(2-(二甲胺基)乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺，

(Z)-N-羥基-4-(8-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯

甲醯胺，

(Z)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-2-氟-N-羥基苯甲醯胺，

(Z)-5-(4-(羥基胺甲醯基)苯基)苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七園烯2-氧化物，

(Z)-N-羥基-4-(3-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯

胺，

(Z)-3-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺，

(Z)-N-羥基-4-(8-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯

胺，

(Z)-N-羥基-4-(4-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯

胺，

(Z)-4-(9-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯

胺，

(Z)-N-羥基-4-(7-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺，

(Z)-4-(7-氨基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯

胺，

(Z)-4-(2-氨基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯

胺，

(Z)-4-(8-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯

胺，

(Z)-N-羥基-4-(4-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯

胺，

(Z)-N-羥基-4-(3-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯

胺，

(Z)-4-(苯并[b]噻吩并[2,3-f][1,4]氧氮七園烯-10-基)-N-羥基苯甲

醯胺，

(Z)-4-(3-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯

胺，

(Z)-4-(8-氨基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯

胺，

(Z)-N-羥基-4-(3-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯

甲醯胺，

(Z)-4-(6-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯

胺，

(Z)-4-(7-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯

胺，

(Z)-N-羥基-4-(4-羥基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯

胺，

(Z)-N-羥基-4-(1-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯

胺，

(Z)-N-羥基-4-(4-(2-甲氧基乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺，

(Z)-4-(1-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯

胺，

(Z)-N-羥基-4-(2-(三氟甲基)苯并[f]吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮七園烯-6-基)苯甲醯胺，

(Z)-4-(11-環丙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)-N-羥基苯甲醯胺，

(Z)-4-(5-環丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基苯甲醯胺，

(Z)-4-(5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基苯甲醯胺，

(Z)-N-羥基-4-(4-(2-嗎福啉基乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺，

(Z)-4-(苯并[f]吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮七園烯-6-基)-N-羥基苯甲醯胺，

(Z)-4-(2-氟基-4-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺，

(Z)-N-羥基-4-(4-(甲硫基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺，

(Z)-N-羥基-4-(4-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺，

(Z)-N-羥基-4-(4-(甲基亞磺醯基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺，

(Z)-4-(5H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基苯甲醯胺，

(Z)-N-羥基-4-(4-(甲磺醯基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺，

(E)-4-((二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基胺基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺，

(Z)-N-羥基-4-(4-甲氧基-8-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺，

(Z)-N-羥基-4-(3-嗎福啉基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺，

(Z)-N-羥基-4-(4-丙基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺，

(Z)-N-羥基-4-(4-(三氟甲氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺，

(Z)-N-羥基-4-(6-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺，

(E)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-3-氟-N-羥基苯甲醯胺，

(E)-6-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基菸鹼醯胺，

(E)-5-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基咪喃-2-羧醯胺，

(E)-5-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基噻吩-2-羧醯胺，

(Z)-4-(5-乙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基苯甲醯胺，

(Z)-4-(5-環丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基-N-甲基苯甲醯胺，

(Z)-N-羥基-4-(5-異丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)苯甲醯胺，

(E)-4-((5-環丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基胺基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺，

(Z)-4-(4-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺，

(Z)-N-羥基-4-(5-(2-甲氧基乙基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)苯甲醯胺，



(E)-4-(2-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基胺基)乙基)-N-羥基苯甲醯胺，

(Z)-4-(11-乙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)-N-羥基苯甲醯胺，

(Z)-4-(5-環丙基-2-氟基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基苯甲醯胺，

(Z)-N-羥基-4-(11-異丙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)苯甲醯胺，

(Z)-4-(苯并[f]噻吩并[2,3-b][1,4]氧氮七園烯-5-基)-N-羥基苯甲醯胺，

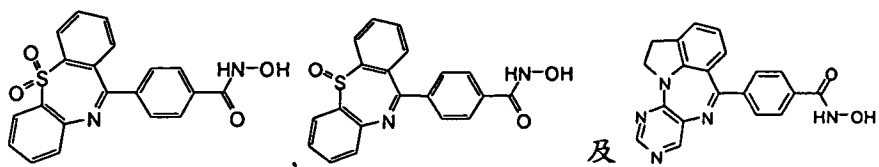
(Z)-6-(4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺基氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-羧酸，

(Z)-N-羥基-4-(11-(3-嗎福啉基丙基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)苯甲醯胺，

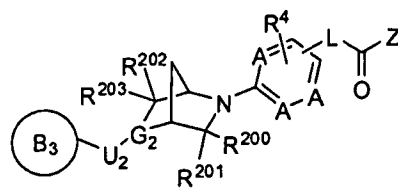
(Z)-N-羥基-4-(11-(2-嗎福啉基乙基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)苯甲醯胺，

(Z)-4-(11-(環丙基甲基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)-N-羥基苯甲醯胺，

(Z)-N-羥基-4-(5-(2-嗎福啉基乙基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)苯甲醯胺，



於根據本發明化合物之一項較佳具體實施例，具體實施例WW中，化合物係以式VIII表示：



(VIII)

及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、藥學上可接受之鹽、前體藥物、多晶型物及複合物，以及其外消旋與呈比例混合物、非對映異構物及對掌異構物，其中

其中R<sup>4</sup>與A均如式I中之定義；

Z為-N(R<sup>1</sup>)OR<sup>2</sup>或H；

L為共價鍵或-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N(OR<sup>2</sup>)-；

其中當L為C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N(OR<sup>2</sup>)-時，則Z為H；且

其中當Z為H時，則L為-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>烷基-N(OR<sup>2</sup>)-；

G<sup>2</sup>為碳或N；

U<sup>2</sup>係選自包括共價鍵、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C(R<sup>300</sup>)(R<sup>400</sup>)-、-C(O)-C(R<sup>301</sup>)(R<sup>401</sup>)-、-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基-C(O)-O-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基-C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基-、-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基-C(O)-NR<sup>3</sup>-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基-、-C(O)-O-C(R<sup>301</sup>)(R<sup>401</sup>)-、-C(O)-C(R<sup>301</sup>)(R<sup>401</sup>)-及-C(O)-NR<sup>3</sup>-C(R<sup>300</sup>)(R<sup>400</sup>)-，

其中R<sup>3</sup>與R<sup>3a</sup>均如式I中之定義；

R<sup>300</sup>與R<sup>400</sup>係獨立選自包括-H、-F、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基；

R<sup>301</sup>與R<sup>401</sup>係獨立選自包括-H、F、OR<sup>1</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>-、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基；

R<sup>200</sup>、R<sup>201</sup>、R<sup>202</sup>及R<sup>203</sup>係獨立選自包括-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基；且

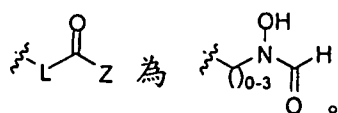
$\textcircled{\text{B}_3}$ 係選自包括氫、芳基、雜芳基、烷基、雜環基、環烷基，其中各

芳基、雜芳基、環烷基及雜環基係視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$  烷氧基、 $-\text{O-C}_2\text{-C}_6$  烷基、 $-\text{O-R}^1$ 、 $-\text{O-R}^1$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$  烷基、 $-\text{S(O)}_{0-2}\text{-R}^1$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$  烷基、 $-\text{C(O)-R}^1$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$  烷基、 $-\text{C(O)NR}^3\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$  烷基、 $-\text{NR}^3\text{C(O)-R}^2$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$  烷基、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^3\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$  烷基、 $-\text{NR}^3\text{S(O)}_2\text{-R}^2$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$  烷基、 $-\text{OC(O)NR}^3\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$  烷基、 $-\text{NR}^3\text{C(O)O-R}^1$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$  烷基、 $-\text{NR}^1\text{C(O)NR}^3\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$  烷基、 $-\text{C(O)O-R}^1$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$  烷基、 $-\text{OC(O)-R}^1$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$  烷基、芳基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$  烷基、雜芳基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$  烷基、 $-\text{C}_3\text{-C}_7$  環烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$  烷基、雜環基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$  烷基、 $-\text{NR}^3\text{R}^{3a}$  及  $-\text{O-C}_2\text{-C}_6$  烷基、 $-\text{NR}^3\text{R}^{3a}$ ；

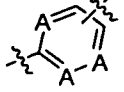
於具體實施例 WW 之一項較佳具體實施例，具體實施例 WW-1 中，部份基團

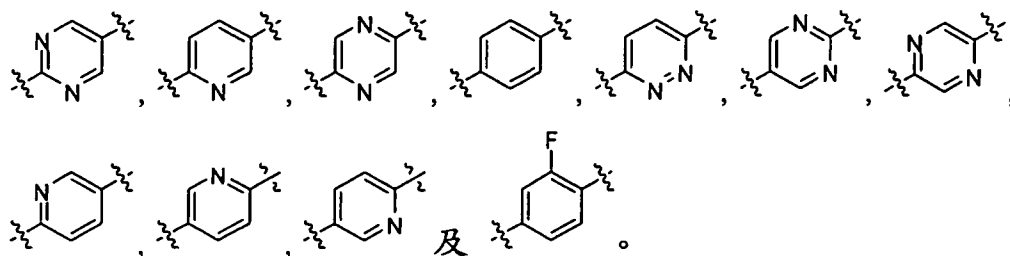


於具體實施例 WW 之一項較佳具體實施例，具體實施例 WW-2 中，部份基團

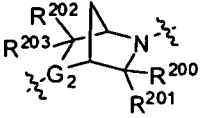




於具體實施例 WW 之一項較佳具體實施例，具體實施例 WW-3 中，

部份基團  為選自包括以下之基團



於具體實施例 WW 之一項較佳具體實施例，具體實施例 WW-4 中，

部份基團  為基團  或 ，或其對掌異構物、其

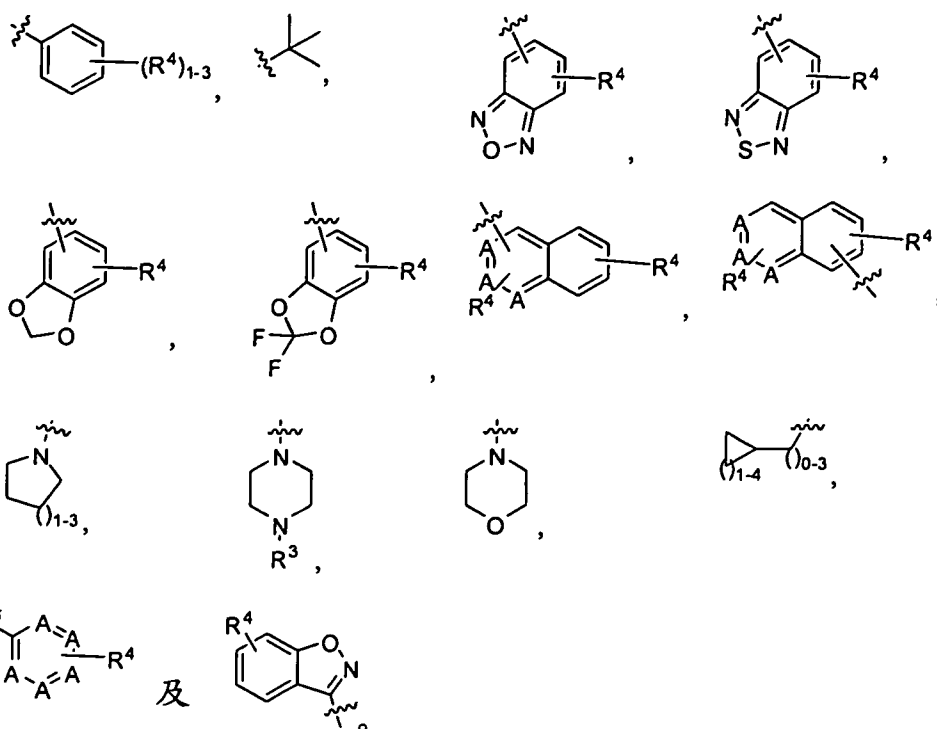
呈比例混合物或其對掌異構物之混合物。

於具體實施例WW之一項較佳具體實施例，具體實施例WW-5中， $U^2$ 為共價鍵。

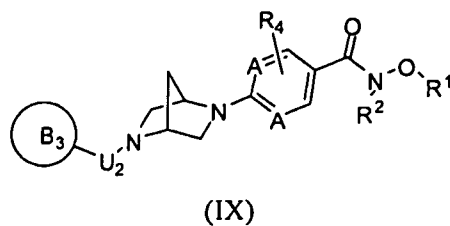
於具體實施例WW之一項較佳具體實施例，具體實施例WW-6中， $U^2$ 係選自包括  $-C_1-C_4$  烷基、 $-\text{CH}(\text{芳基})-$ 、 $-\text{CH}(\text{雜芳基})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{芳基})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{雜芳基})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-C_1-C_2$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$  及  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 。

於具體實施例WW之一項較佳具體實施例，具體實施例WW-7中，部份基團  $\textcircled{B_3}$  為選自包括H、烷基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環基之基團，其中各芳基、雜芳基、環烷基及雜環基係視情況被一至三個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-C_1-C_6$  烷基、 $-\text{O}-C_2-C_6$  烷基- $\text{O}-R^1$ 、 $-\text{O}-R^1$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-C_0-C_6$  烷基- $\text{S}(\text{O})_{0-2}-R^1$ 、 $-C_0-C_6$  烷基- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^{3a}$ 、 $-C_0-C_6$  烷基- $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})-R^2$ 、 $-C_0-C_6$  烷基- $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^3\text{R}^{3a}$ 、 $-C_0-C_6$  烷基- $\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2-R^2$ 、 $-C_0-C_6$  烷基- $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^{3a}$ 、 $-C_0-C_6$  烷基- $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{O}-R^1$ 、 $-C_0-C_6$  烷基- $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^{3a}$ 、 $-C_0-C_6$  烷基- $\text{C}(\text{O})\text{O}-R^1$ 、 $-C_0-C_6$  烷基- $\text{OC}(\text{O})-R^1$ 、 $-C_0-C_6$  烷基-芳基、 $-C_0-C_6$  烷基-雜芳基、 $-C_0-C_6$  烷基- $C_3-C_7$  環烷基、 $-C_0-C_6$  烷基-雜環基、 $-C_0-C_6$  烷基- $\text{NR}^3\text{R}^{3a}$  及  $-\text{O}-C_2-C_6$  烷基- $\text{NR}^3\text{R}^{3a}$ 。

於具體實施例WW之一項較佳具體實施例，具體實施例WW-8中，部份基團  $\textcircled{B_3}$  為選自包括以下之基團



於具體實施例WW之一項較佳具體實施例，具體實施例WW-9中，  
化合物係以式(IX)表示：

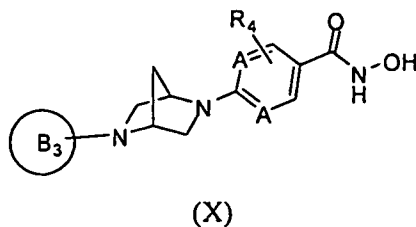


或在可能之情況下為其(R,R)或(S,S)對掌異構物、呈比例混合物或對掌  
異構物之混合物，

其中  $\text{B}_3$  與  $\text{U}^2$  均如式(VIII)中之定義；且

$\text{A}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及  $\text{R}^4$  均如式I中之定義。

於具體實施例WW之一項較佳具體實施例，具體實施例WW-10  
中，化合物係以式(X)表示：



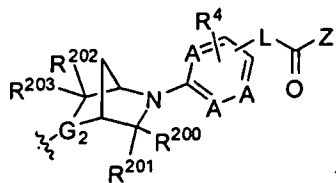
或在可能之情況下為其(R,R)或(S,S)對掌異構物、呈比例混合物或對掌

異構物之混合物，

其中  $\text{B}_3$  係如式(VIII)中之定義；且

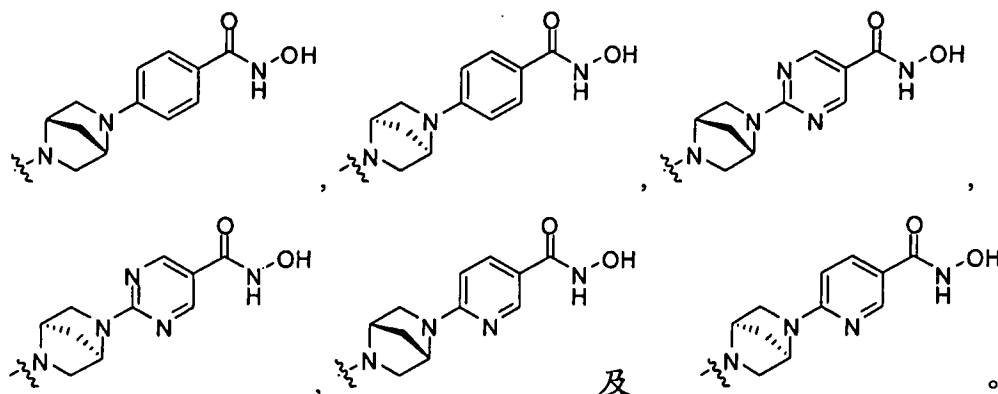
A與R<sup>4</sup>均如式I中之定義。

於具體實施例 WW 之一項較佳具體實施例，具體實施例 WW-11



中，部份基團

為選自包括以下之基團



於具體實施例 WW 之一項較佳具體實施例，具體實施例 WW-12 中，化合物係選自包括：

2-((1S,4S)-5-苄基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺，

N-羥基-2-((1S,4S)-5-對-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺，

2-((1S,4S)-5-二苯甲基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺，

2-((1S,4S)-5-(4-氯苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺，

(1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三-丁酯，

2-((1S,4S)-5-(3-氟苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧

啶-5-羧醯胺，

2-((1S,4S)-5-(4-氟苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧

啶-5-羧醯胺，

2-((1S,4S)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺，

N-羥基-2-((1S,4S)-5-鄰-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧

啶-5-羧醯胺，

N-羥基-2-((1S,4S)-5-苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺，

2-((1S,4S)-5-苯甲醯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺，

N-羥基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺，

2-((1S,4S)-5-(2-氟基-4-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺，

N-羥基-2-((1S,4S)-5-(2-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺，

N-羥基-2-((1S,4S)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺，

2-((1S,4S)-5-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺，

2-((1S,4S)-5-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺，

N-羥基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯甲醯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺，

2-((1S,4S)-5-(苯并[d][1,3]二氧伍圓烯-5-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺，

2-((1S,4S)-5-(環己羰基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺，

2-((1S,4S)-5-(2,2-二苯基乙醯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺，

N-羥基-4-((1S,4S)-5-對-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺，

(1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸苄酯，

(1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸異丁酯，

N-羥基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺，

2-((1S,4S)-5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧五環烯-5-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺，

N-羥基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基硫基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺，

N-羥基-2-((1S,4S)-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺，

N-羥基-2-((1S,4S)-5-(2-(三氟甲基)喹啉-4-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺，

2-((1S,4S)-5-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺，

N-羥基-2-((1S,4S)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺，

(1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸環戊酯，



2-((1S,4S)-5-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺，

N-羥基-2-((1S,4S)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺，

N-羥基-2-((1R,4R)-5-對-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺，

(1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸異丙酯，

(1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸吡啶-3-基甲酯，

(1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸環丙基甲酯，

(1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸四氫-2H-哌喃-4-基酯，

2-((1S,4S)-5-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺，

2-((1S,4S)-5-(苯并[d]異噁唑-3-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺，

2-((1S,4S)-5-(3-(二甲基胺甲醯基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺，

2-((1S,4S)-5-(3-((二甲胺基)甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺，

N-羥基-2-((1S,4S)-5-(3-甲氧苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺，

N-羥基-2-((1S,4S)-5-間-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺，

N-羥基-6-(5-對-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)菸鹼醯胺，

N-羥基-5-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)吡啶-2-羧醯胺，

2-氟-N-羥基-4-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺，

N-羥基-2-((1S,4S)-5-(四氫吡咯-1-羰基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺，

N-羥基-2-((1S,4S)-5-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺，

N-羥基-6-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嗒吡啶-3-羧醯胺，

N-羥基-2-((1R,4R)-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺，

N-羥基-2-((1R,4R)-5-間-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺，

2-(5-(3-氰基苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺，

N-羥基-4-(5-(3-甲氧基苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺，

N-羥基-4-(5-間-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺，

N-羥基-4-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺，

N-羥基-4-((1S,4S)-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺，

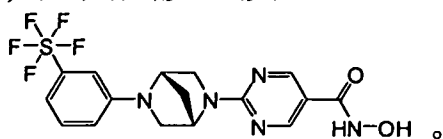
4-((1S,4S)-5-(3-氰基苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基苯甲醯胺，

N-羥基-4-((1R,4R)-5-間-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺，

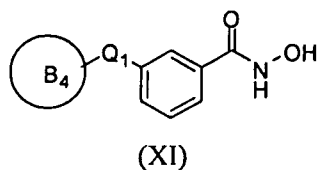
N-羥基-4-((1R,4R)-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺，

N-羥基-4-((1S,4S)-5-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺，

N-羥基-N-甲基-4-((1S,4S)-5-對-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺，及

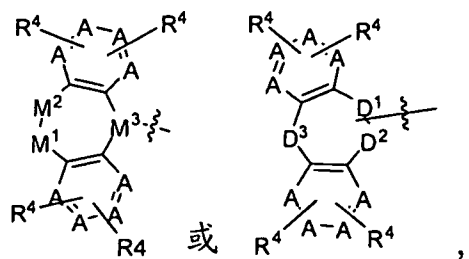


於根據本發明化合物之一項較佳具體實施例，具體實施例XX中，化合物係以式(XI)表示：



及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、藥學上可接受之鹽、前體藥物、多晶型物及複合物，以及其外消旋與呈比例混合物、非對映異構物及對掌異構物，

其中  $\text{B}_4$  為

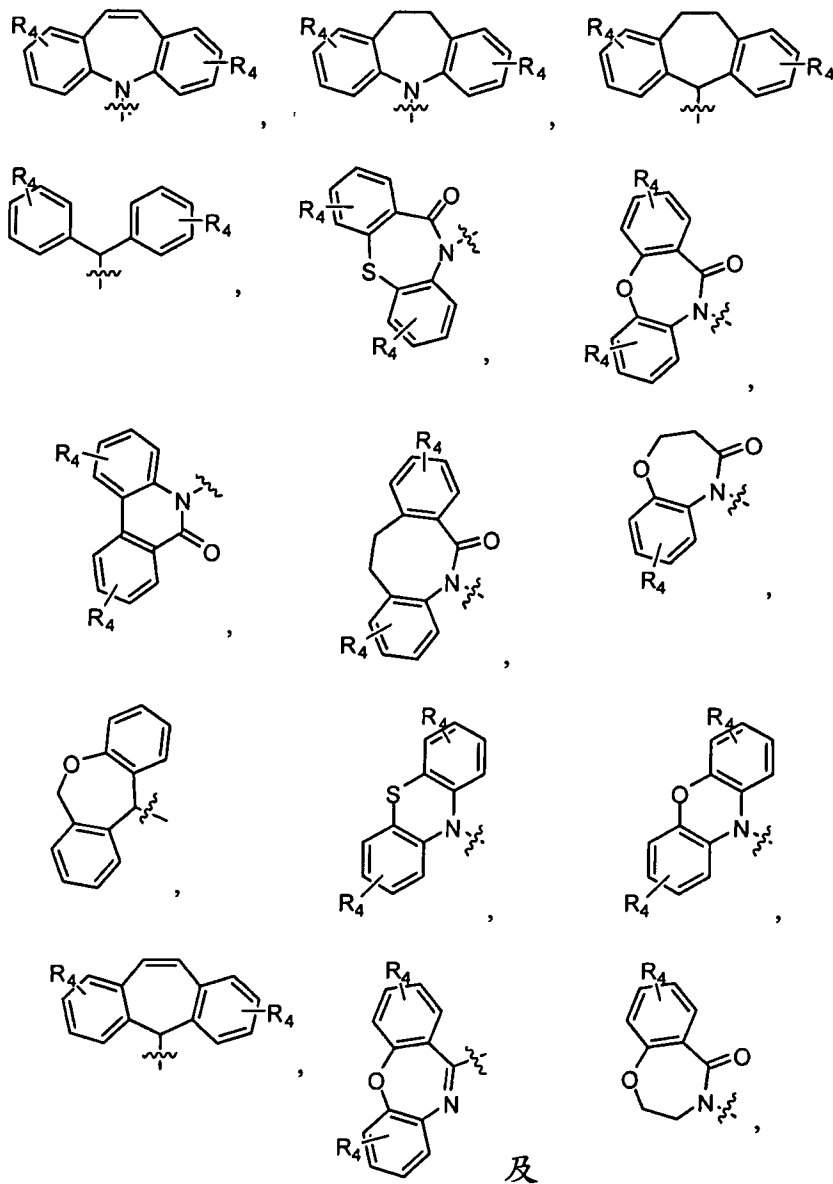


$\text{Q}^1$  係選自包括  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基、共價鍵、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基- $\text{O}-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基-、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基- $\text{NR}_3-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基-、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基- $\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基-、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基- $\text{NR}_3\text{C}(\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基-、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基- $\text{C}(\text{O})\text{NR}_3-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基-及  $-\text{C}_0-\text{C}_6$  烷基-

-OC(O)NR<sub>3</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基-；且

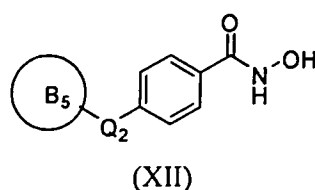
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, M<sup>1</sup>-M<sup>2</sup>, M<sup>3</sup>, A, D<sup>1</sup>-D<sup>2</sup>, D<sup>3</sup>均如式I中之定義。

於具體實施例XX之一項較佳具體實施例，具體實施例XX-1中，  
部份基團  $\textcircled{\text{B}_4}$  係選自包括以下之基團



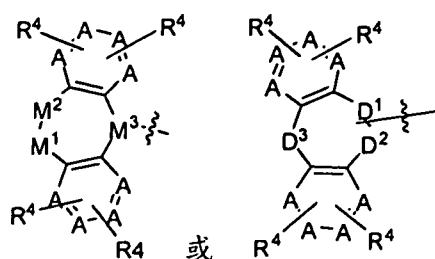
其中R<sup>4</sup>係如式I中之定義。

於根據本發明化合物之一項較佳具體實施例，具體實施例YY中，  
化合物係以式(XII)表示：



及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、藥學上可接受之鹽、前體藥物、多晶型物及複合物，以及其外消旋與呈比例混合物、非對映異構物及對掌異構物，

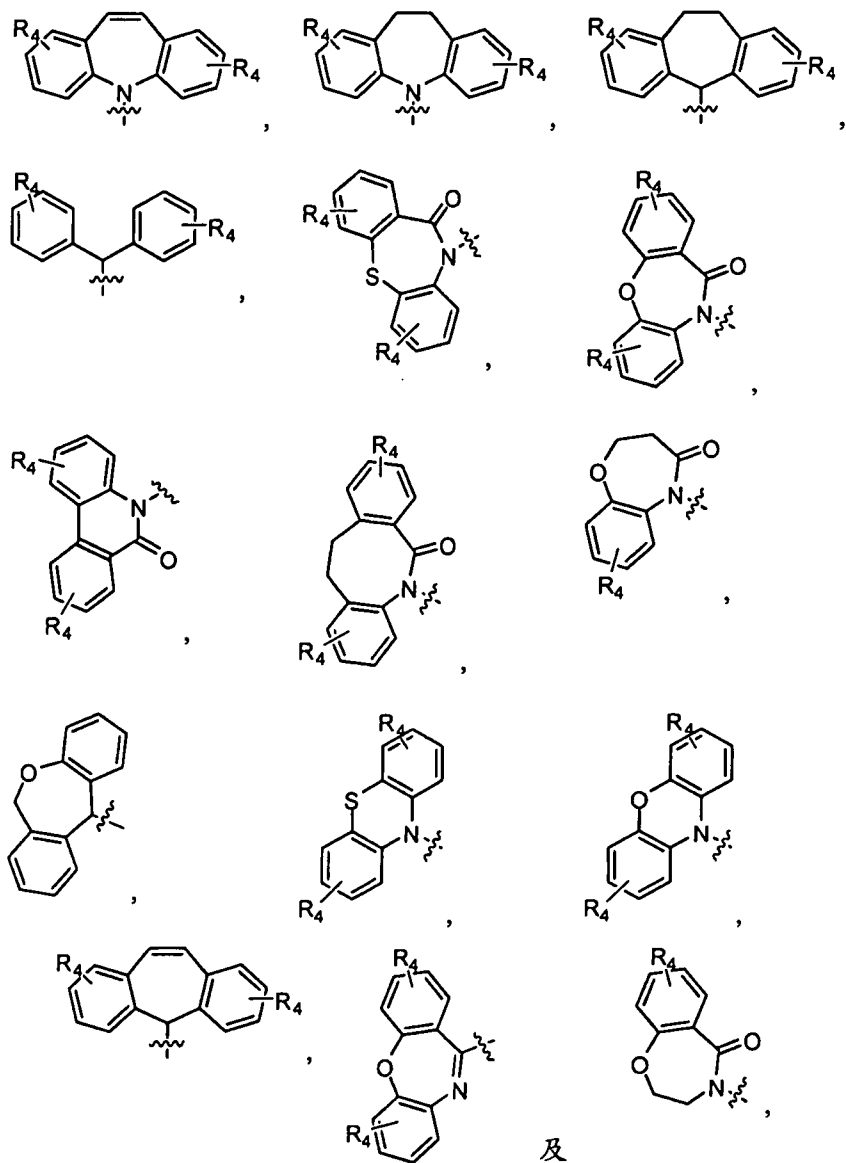
其中  $\textcircled{\text{B}_5}$  為



$Q^2$ 係選自包括  $-C_1-C_6$  烷基、共價鍵、 $-C_0-C_6$  烷基- $O-C_0-C_6$  烷基-、 $-C_0-C_6$  烷基- $NR^3-C_0-C_6$  烷基-、 $-C_0-C_6$  烷基- $S(O)_{0-2}-C_0-C_6$  烷基-、 $-C_0-C_6$  烷基- $NR^3C(O)-C_0-C_6$  烷基-、 $-C_0-C_6$  烷基- $C(O)NR^3-C_0-C_6$  烷基-及  $-C_0-C_6$  烷基- $OC(O)NR^3-C_0-C_6$  烷基-；且

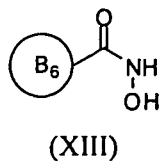
$R^3$ ,  $R^4$ ,  $M^1-M^2$ ,  $M^3$ ,  $A$ ,  $D^1-D^2$ ,  $D^3$ 均如式I中之定義；

於具體實施例YY之一項較佳具體實施例，具體實施例YY-1中，部份基團  $\textcircled{\text{B}_5}$  係選自包括以下之基團



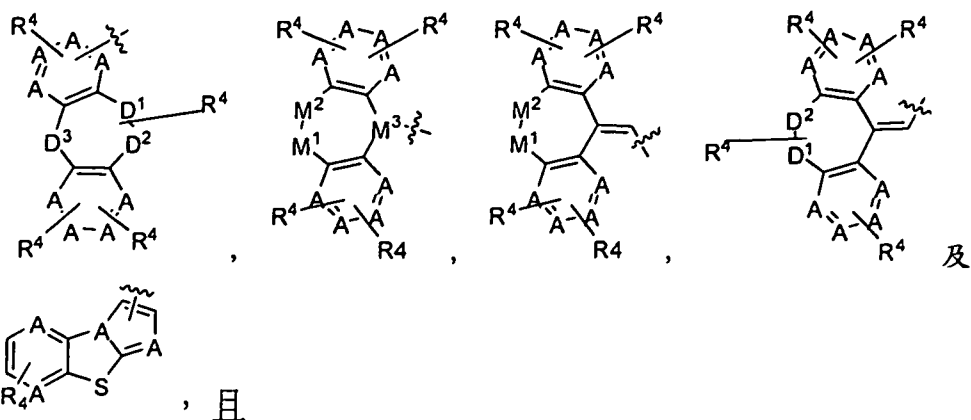
其中R<sup>4</sup>係如式I中之定義。

於根據本發明化合物之一項較佳具體實施例，具體實施例ZZ中，化合物係以式(XIII)表示：



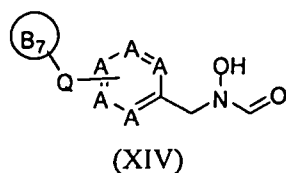
及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、藥學上可接受之鹽、前體藥物、多晶型物及複合物，以及其外消旋與呈比例混合物、非對映異構物及對掌異構物，

其中  $\text{B}_6$  為選自包括以下之基團



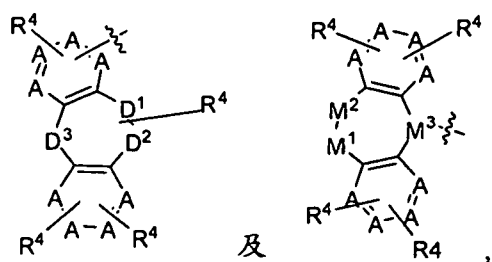
$R^4$ ,  $M^1$ - $M^2$ ,  $M^3$ ,  $A$ ,  $D^1$ - $D^2$ ,  $D^3$ 均如式I中之定義。

於根據本發明化合物之一項較佳具體實施例，具體實施例AAA中，化合物係藉由式(XIV)表示：



及其N-氧化物、水合物、溶劑合物、藥學上可接受之鹽、前體藥物、多晶型物及複合物，以及其外消旋與呈比例混合物、非對映異構物及對掌異構物，

其中  $\text{B}_7$  為基團，選自包括芳基、雜芳基、雜環基、環烷基、



其中各芳基、雜芳基、環烷基及雜環基係視情況經取代；且

其中 $Q$ ,  $R^4$ ,  $M^1$ - $M^2$ ,  $M^3$ ,  $A$ ,  $D^1$ - $D^2$ ,  $D^3$ 均如式I中之定義。

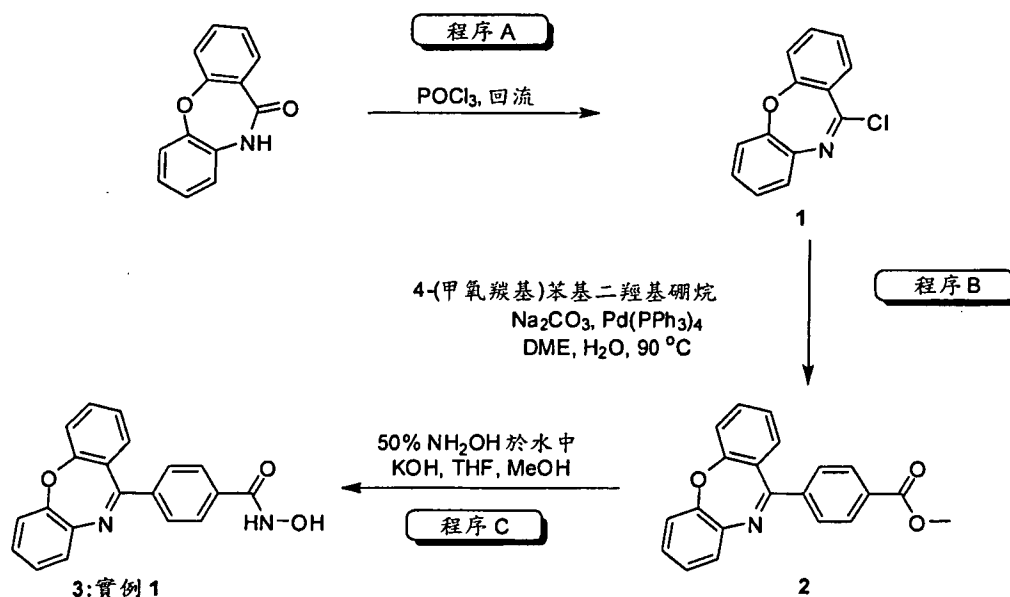
根據本發明第一方面之化合物之一些實例係示於下文。此等實例僅只是用以舉例說明本發明第一方面之一部份化合物而已，並非限制本發明之範圍：

### 【實施方式】

#### 合成圖式與實驗程序

本發明化合物可根據關於下文所示實例之反應圖式，利用一般熟諳此藝者所已知之方法製成。此等圖式係用以舉例說明一些可用以製造本發明化合物之程序。熟諳此藝者將明瞭的是，可使用其他一般合成程序。本發明化合物可製自市購可得之起始成份。可根據熟諳此藝者所習知之程序，對起始成份施行任何種類之取代，以獲得本發明化

合物。圖式1



實例1

(Z)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺(3)

步驟1：(E)-11-氯基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯(1)

將10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-酮(1.00克，4.74毫莫耳)與氯化磷醯(40毫升)之溶液於回流下攪拌5小時。然後，使反應混合物冷卻至室溫，及在減壓下濃縮。使殘留物溶於AcOEt中，並以水與鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮，而得橘色油。使殘留物藉矽膠管柱層析，以己烷中之EtOAc (10%)純化，而得1 (939毫克，86%)，為黃色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 229.0 (實測值) 230.1 (MH)<sup>+</sup>。

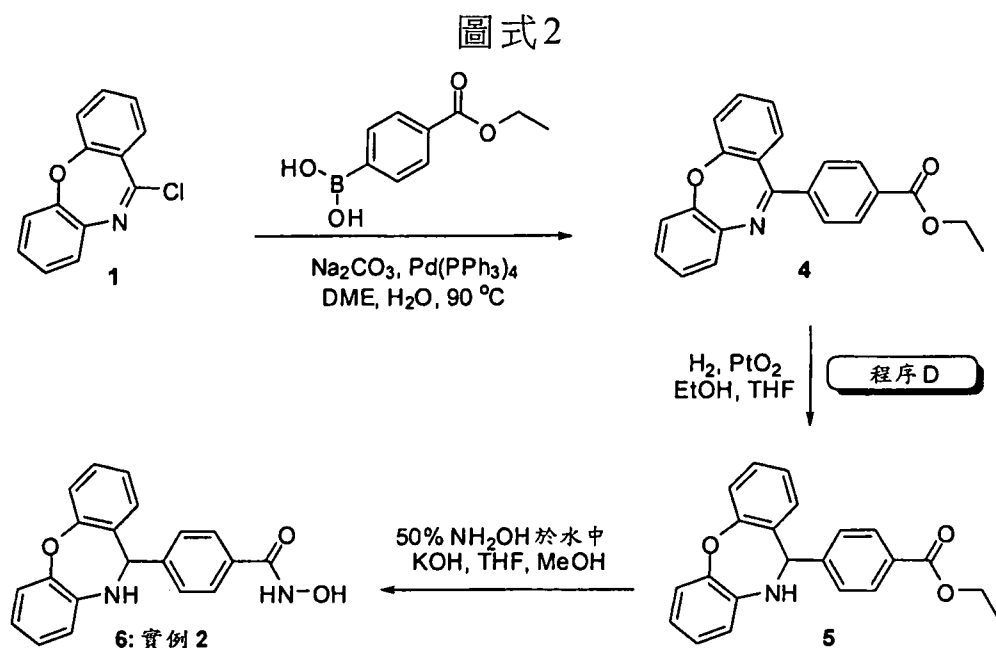
步驟2：(Z)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲酸甲酯(2)



於**1** (229毫克, 1.00毫莫耳)在DME (3毫升)中之溶液內, 添加4-甲氧羰基苯基二羥基硼烷(216毫克, 1.20毫莫耳)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.065毫克, 0.056毫莫耳)及2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(水溶液)(1.5毫升, 3.0毫莫耳)。將反應混合物在90°C下攪拌2小時。然後, 使溶液在室溫下冷卻, 並倒入AcOEt中。以水、鹽水洗滌有機層, 且脫水乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 過濾, 及濃縮, 而得黃色油。使殘留物藉矽膠管柱層析, 以己烷中之EtOAc (15%)純化, 而得**2** (327毫克, 99%), 為黃色泡沫物。LRMS (ESI): (計算值) 329.1 (實測值) 330.3 (MH)<sup>+</sup>。

● **步驟3: (Z)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺(3)**

於酯**2** (327毫克, 1.00毫莫耳)在MeOH (4.0毫升)與THF (4.0毫升)中之正在攪拌溶液內, 添加羥胺(1.2毫升, 過量, 50%, 在水中), 接著為KOH (212毫克, 4.00毫莫耳), 並將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。使反應混合物在真空下濃縮。將3N HCl添加至殘留物中, 以達到pH = 7-8。以醋酸乙酯萃取(3x)混合物。將合併之有機相以水(2x)與鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮至三分之一體積。將己烷添加至混合物中, 並過濾固體。使粗產物藉急驟式純化, 以己烷中之75%醋酸乙酯溶離, 而得標題化合物(**3**), 為黃色固體(35毫克, 11%)。● <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 11.37 (br s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.17 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算值) 330.1 (實測值) 331.4 (MH)<sup>+</sup>。



## 實例 2

4-(10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-  
經基苯甲醯胺(6)

## 步驟 1：(Z)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲酸乙酯(4)

使用程序 B (表 1) 與化合物 1 及 4-(乙氧羰基)苯基二羥基硼烷，獲得標題化合物 4 (2.76 克，83%)，為黃色泡沫物。LRMS (ESI)：(計算值) 343.12 (實測值) 344.3 (MH)<sup>+</sup>。

## 步驟 2：4-(10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲酸乙酯(5)

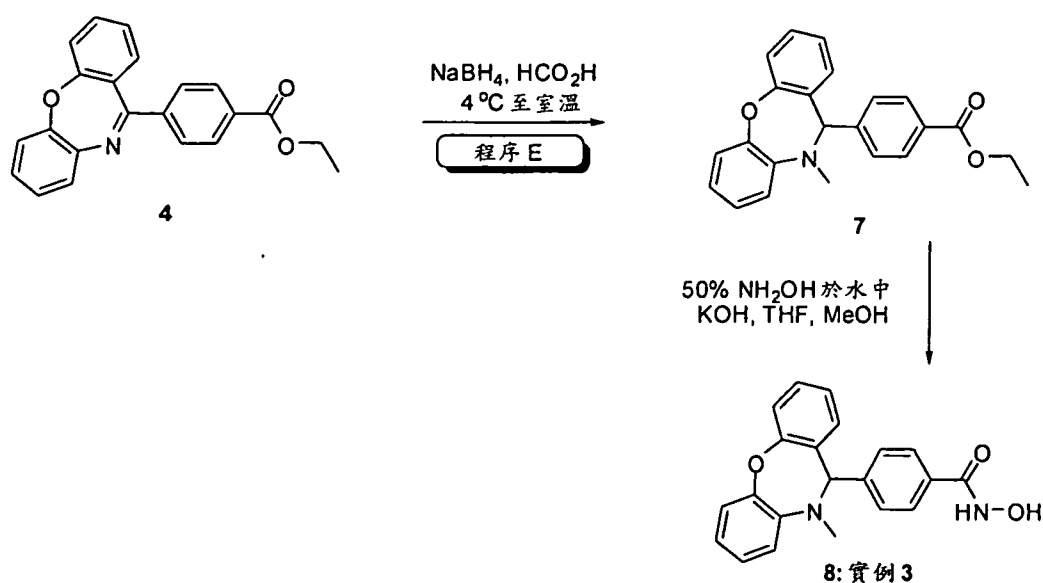
使標題化合物 4 溶於乙醇(25 毫升)與 THF (5 毫升)中。添加氧化鉑(IV)(0.075 克，10 重量%)。將混合物在 1 大氣壓之氫及室溫下攪拌 3 小時，過濾觸媒，並使濾液在減壓下濃縮至三分之一體積。過濾沉澱物，而得標題化合物 5 (510 毫克，67%)，為白色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 345.14 (實測值) 346.3 (MH)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.90-6.83 (m, 3H), 6.77

(dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H), 6.50 (td,  $J = 7.3, 1.6$  Hz, 1H), 5.55 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.28 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.28 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

**步驟3: 4-(10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺(6)**

使用程序C (表1)與化合物5，獲得標題化合物6 (133毫克，66%)，為白色固體。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 11.12 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.45 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.18 (td,  $J = 7.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 1H), 6.89-6.75 (m, 4H), 6.52-6.48 (m, 1H), 5.51 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H). LRMS (ESI) : (計算值) 332.12 (實測值) 333.19 (MH) $^+$ .

圖式3



實例3

**N-羥基-4-(10-甲基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺(8)**

**步驟1: 4-(10-甲基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲酸乙酯(7)**

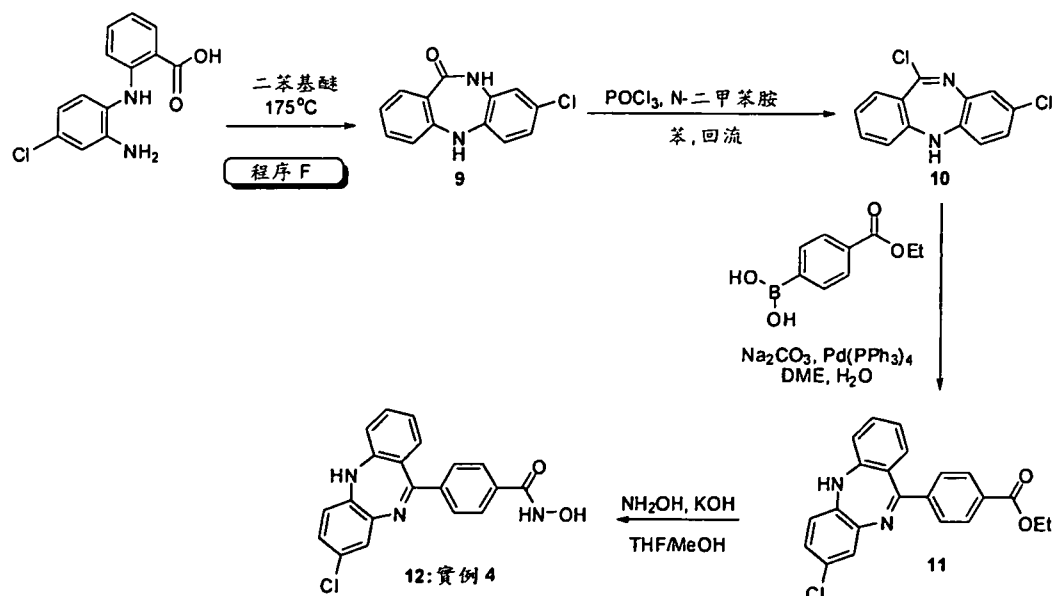
使標題化合物4 (0.508克，1.48毫莫耳)溶於甲酸(5.0毫升)中，並

使混合物於4°C下冷卻。添加硼氫化鈉(0.502克)，並將反應混合物在室溫下攪拌90分鐘。將混合物在水(50毫升)中稀釋，且添加固態碳酸氫鈉，直到鹼性(pH = 8-9)為止。將此混合物以醋酸乙酯萃取兩次，以水與鹽水洗滌合併之有機萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使粗製物藉急驟式層析，以己烷中之10%醋酸乙酯純化，而得標題化合物7 (408毫克，77%)，為無色油。LRMS (ESI)：(計算值) 359.15 (實測值) 360.3 (MH)+.

### 步驟2：N-羥基-4-(10-甲基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺(8)

使用程序C (表1)與化合物7，獲得標題化合物8 (175毫克，44%)，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (MeOD-d<sub>4</sub>)δ(ppm)：7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 5H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.27 (s, 3H). LRMS (ESI)：(計算值) 346.13 (實測值) 347.28 (MH)+.

圖式4



實例4

(Z)-4-(7-氯基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-

## 羥基苯甲醯胺(12)

### 步驟1：8-氨基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11(10H)-酮(9)

將2-(2-胺基-4-氯苯基胺基)苯甲酸(2.00克，7.63毫莫耳)與二苯基醚(5毫升)混合。將反應混合物在175°C下攪拌2小時。使混合物冷卻至室溫，並直接置於管柱中，以己烷中之10%至50%醋酸乙酯溶離，而得標題化合物9 (1.42克，76%)，為紫色固體。

### 步驟2：(E)-8,11-二氯-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園烯(10)

將醯胺9 (1.39克，5.70毫莫耳)、氯化磷醯(1.6毫升，17.1毫莫耳)及N-二甲苯胺(2.9毫升，22.8毫莫耳)在苯(10毫升)中之混合物於回流下加熱2小時。然後，使反應混合物冷卻至室溫，並於減壓下移除過量氯化磷醯、N-二甲苯胺及苯。使所形成之殘留物溶於二氧陸園(20毫升)與2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(30毫升0.06莫耳)中，然後在80°C下加熱1小時。使反應混合物冷卻至室溫，並於減壓下移除二氧陸園，且以EtOAc (30毫升)萃取所形成之水溶液。以水、鹽水洗滌有機相，脫水乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾，及蒸發溶劑。使所形成之粗製殘留物藉管柱層析純化(在己烷中之10%醋酸乙酯)，而得標題化合物10 (869毫克，58%)，為橘色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 262.01 (實測值) 263.1 (MH)+.

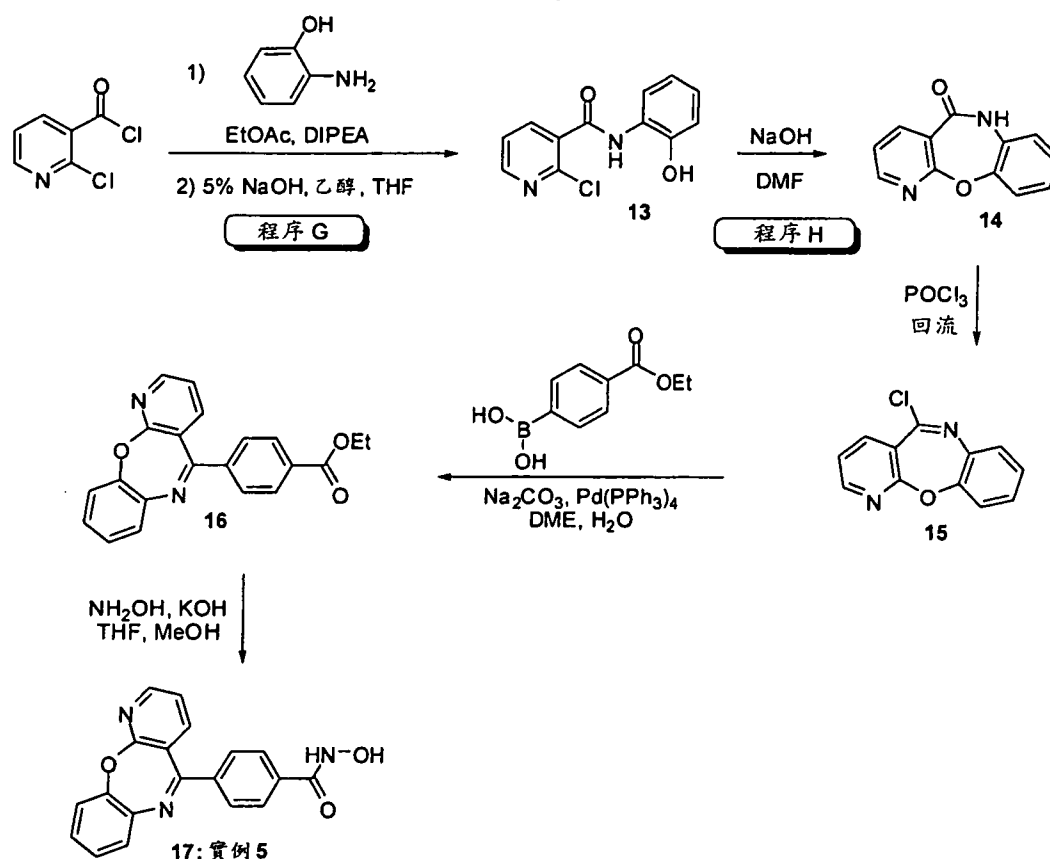
### 步驟3：(Z)-4-(8-氨基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)苯甲酸乙酯(11)

使用程序B (表1)與化合物10，獲得標題化合物11 (610毫克，49%)，為紅色泡沫物。LRMS (ESI)：(計算值) 376.10 (實測值) 377.2 (MH)+. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：8.03, (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

步驟4：(Z)-4-(8-氨基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基苯甲醯胺(12)

使用程序C (表1)與化合物11，獲得標題化合物12 (48毫克，20%)，為橘色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：11.33 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.01-6.90 (m, 3H), 6.85 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H). LRMS (ESI)：(計算值) 363.08 (實測值) 364.2 (MH)+.

圖式5



## 實例5

(Z)-4-(苯并[b]吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮七園烯-5-基)-N-羥基苯甲醯胺(17)

步驟1：2-氯-N-(2-羥基苯基)菸鹼醯胺(13)

於4°C下，將氯化2-氨基菸鹼醯(2.91克，16.6毫莫耳)在醋酸乙酯(50

毫升)中之溶液添加至2-胺基酚(2.00克, 18.3毫莫耳)與DIPEA (4.8毫升, 27.5毫莫耳)在醋酸乙酯(50毫升)中之混合物內。將反應混合物攪拌1小時。以水與鹽水洗滌有機混合物, 然後於減壓下濃縮。使殘留物溶於乙醇/THF 1 : 1 (75毫升)與15%氫氧化鈉(25毫升)中, 並將混合物在50°C下攪拌45分鐘。使混合物冷卻至室溫, 及在真空中濃縮至三分之一體積, 接著以3M HCl酸化至pH = 2。過濾固體, 以水洗滌, 並乾燥, 而得標題化合物**13** (3.69克, 81%), 為米黃色固體。LRMS (ESI): (計算值) 248.04 (實測值) 249.2 (MH)<sup>+</sup>.

#### 步驟2: 苯并[b]吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮七圓烯-5(6H)-酮(**14**)

使標題化合物**13** (3.65克, 14.7毫莫耳)溶於DMF (25.0毫升)中, 並添加氫氧化鈉(0.706克, 17.7毫莫耳)。將反應混合物在130°C下攪拌5小時。使混合物冷卻至室溫, 並添加冰/水混合物。過濾沉澱物, 然後在乙醇中研製, 而得標題化合物**14** (1.798克, 58%), 為白色固體。LRMS (ESI): (計算值) 212.06 (實測值) 213.2 (MH)<sup>+</sup>.

#### 步驟3: (E)-5-氨基苯并[b]吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮七圓烯(**15**)

使用程序A (表1)與化合物**14**, 獲得標題化合物**15** (741毫克), 為黃色油。LRMS (ESI): (計算值) 230.02 (實測值) 231.2 (MH)<sup>+</sup>.

#### 步驟4: (Z)-4-(苯并[b]吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮七圓烯-5-基)苯甲酸乙酯(**16**)

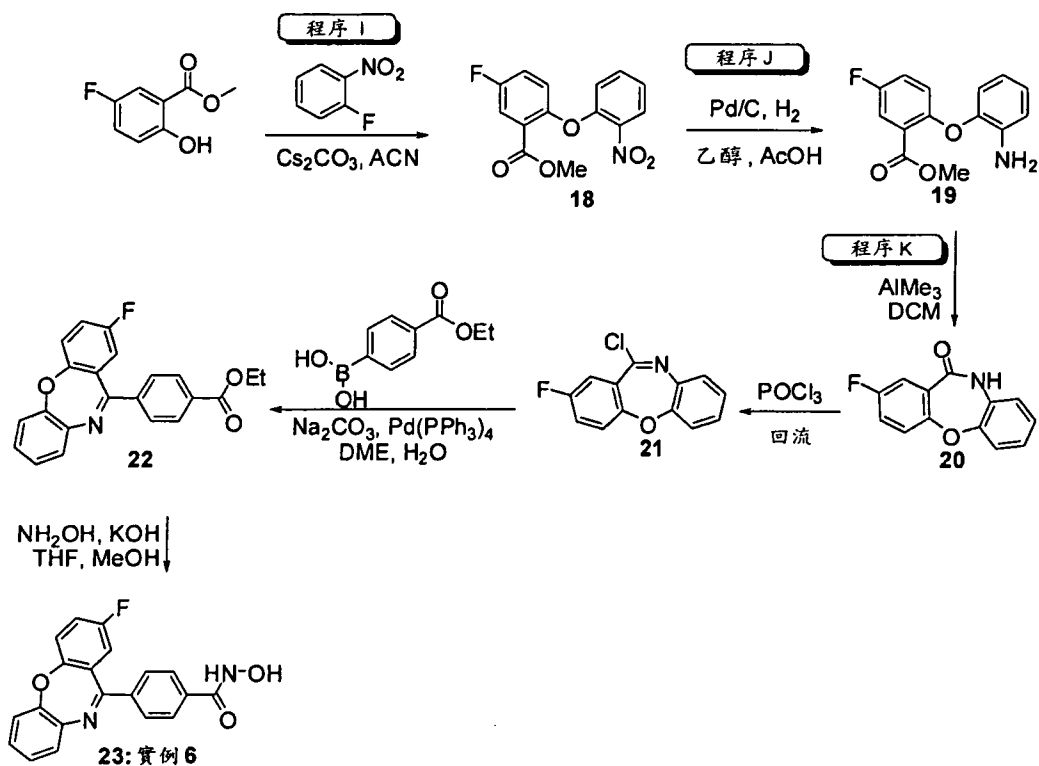
使用程序B (表1)與化合物**15**, 獲得標題化合物**16** (675毫克, 69%, 歷經2個步驟), 為黃色泡沫物。LRMS (ESI): (計算值) 344.12 (實測值) 345.2 (MH)<sup>+</sup>.

#### 步驟5: (Z)-4-(苯并[b]吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮七圓烯-5-基)-N-脛基苯甲醯胺(**17**)

使用程序C (表1)與化合物**16**, 獲得標題化合物**17** (80毫克, 36%), 為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 11.39 (s, 1H), 9.16 (s, 1H),

8.52 (dd,  $J = 5.2, 2.0$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.75 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H). LRMS (ESI) : (計算值) 331.12 (實測值) 332.18 (MH)+.

圖式6



實例6

(Z)-4-(2-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-  
羥基苯甲醯胺(23)

步驟1：5-氟基-2-(2-硝基苯氧基)苯甲酸甲酯(18)

使5-氟基-2-羥基苯甲酸甲酯(2.65克，15.6毫莫耳)與1-氟基-2-硝基苯(2.02克，14.2毫莫耳)溶於乙腈(30毫升)中，並添加碳酸鈉(6.10克，18.7毫莫耳)。將反應混合物在80℃下攪拌60小時。使混合物冷卻至室溫，並倒入醋酸乙酯中。將此有機混合物以水與鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗製物藉急驟式層析，以己烷中之10-20%醋酸乙酯純化，並在乙醇中研製，而得標題化合物**18**(3.49克，84%)，為白色固體。LRMS (ESI) : (計算值) 291.05 (實測值) 292.2 (MS)+.



**步驟2：2-(2-胺基苯氧基)-5-氟基苯甲酸甲酯(19)**

於標題化合物**18** (3.48克，11.9毫莫耳)在乙醇(30毫升)、醋酸(1.0毫升)及THF (10毫升)中之正在攪拌溶液內，添加鈰/炭10% (0.37克，10% w/w)。將反應混合物在氫大氣下攪拌20小時。過濾觸媒，並使濾液在真空中濃縮。以醚稀釋殘留物，並將此有機混合物以重碳酸鹽之飽和水溶液、水及鹽水洗滌，然後蒸發溶劑，而得標題化合物**19** (2.95克，95%)，為米黃色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 261.08 (實測值) 262.3 (MS)+.

**步驟3：2-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯-11(10H)-酮(20)**

使標題化合物**19** (802毫克，3.07毫莫耳)溶於DCM (10毫升)中，並使混合物冷卻至0°C。逐滴添加甲苯中之2M三甲基鋁(1.8毫升，3.69毫莫耳)，並使反應混合物溫熱至室溫。然後，將混合物加熱至45°C，歷經45小時。使混合物冷卻至室溫供水之緩慢添加。以醋酸乙酯萃取溶液，接著以HCl (10%)、水及飽和重碳酸鹽之溶液洗滌兩次。然後，使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，直到產物沉澱為止。過濾固體，並乾燥，而得標題化合物**20** (511毫克，73%)，為白色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 229.05 (實測值) 230.1 (MS)+.

**步驟4：(E)-11-氨基-2-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯(21)**

使用程序A (表1)與化合物**20**，獲得標題化合物**21** (545毫克，65%)，為黃色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 247.02 (實測值) 248.0 (MS)+.

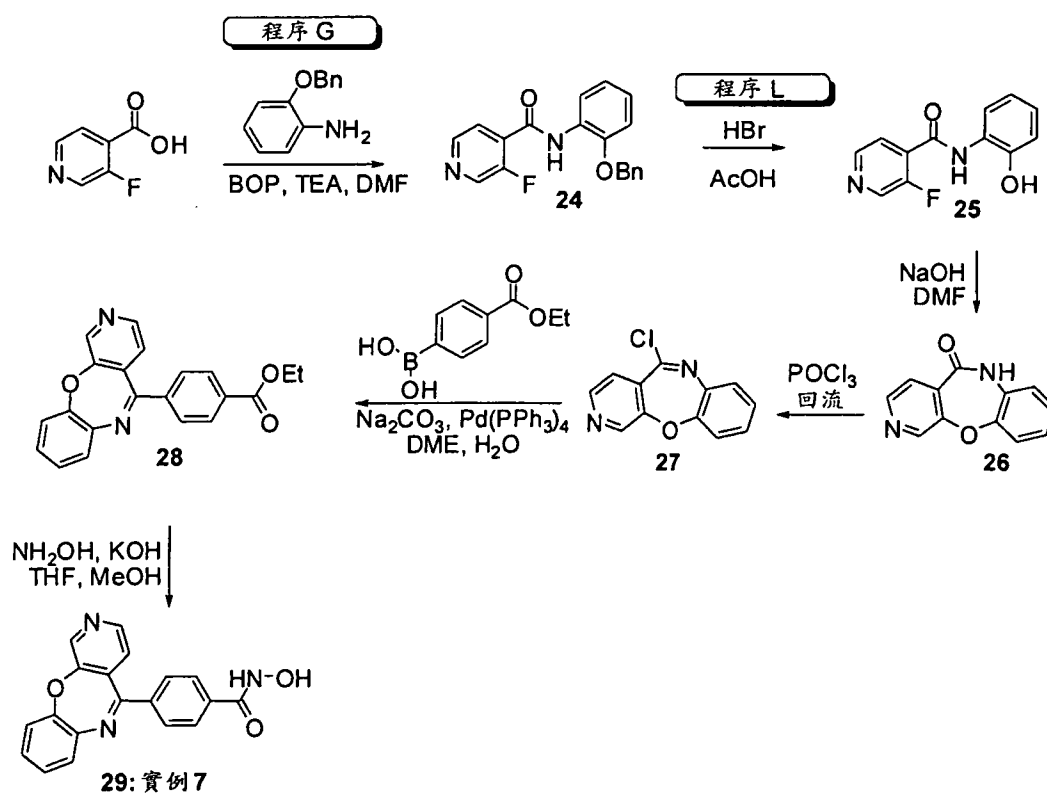
**步驟5：(Z)-4-(2-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯-11-基)苯甲酸乙酯(22)**

使用程序B (表1)與化合物**21**，獲得標題化合物**22** (680毫克，86%)，為黃色泡沫物。LRMS (ESI)：(計算值) 361.11 (實測值) 362.2 (MS)+.

步驟6: (Z)-4-(2-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺(23)

使用程序C (表1)與化合物22, 獲得標題化合物23 (341毫克, 52%), 為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 11.39 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53-7.40 (m, 3H), 7.34-7.25 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算值) 348.09 (實測值) 349.19 (MH)+.

圖式7



實例 7

(Z)-4-(苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七園烯-5-基)-N-羥基苯甲醯胺(29)

步驟1: N-(2-(苄氧基)苯基)-3-氟基異菸鹼醯胺(24)

於3-氟基異菸鹼酸(2.20克, 15.6毫莫耳)、2-(苄氧基)苯胺(2.84克, 14.2毫莫耳)及BOP(6.94克, 15.6毫莫耳)在DMF(20.0毫升)中之混合物內, 添加TEA(4.4毫升, 31.2毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌20

分鐘，並倒入水中。將水層以醋酸乙酯萃取(2X)。以水與鹽水洗滌合併之有機萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮至四分之一體積。發現所形成之固體為所要之化合物。使濾液在真空中濃縮至乾涸。將殘留物在己烷中之30%醋酸乙酯內研製，並合併2份固體，而得化合物**24** (4.45克，97%)，為白色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 322.11 (實測值) 323.2 (MH)+.

#### 步驟2：3-氟-N-(2-羥苯基)異菸鹼醯胺(25)

使標題化合物**24** (4.40克，13.6毫莫耳)溶於AcOH中之33% HBr (30毫升)內，並將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物以水與固態碳酸氫鈉稀釋(直到鹼性為止)，然後以醋酸乙酯萃取兩次。以水與鹽水洗滌合併之有機萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將粗製物在己烷中之30%醋酸乙酯內研製，而得標題化合物**25** (2.36克，75%)，為米黃色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 232.06 (實測值) 233.1 (MH)+.

#### 步驟3：苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七園烯-5(6H)-酮(26)

使用程序H (表1)與化合物**25**，獲得標題化合物**26** (1.86克，88%)，為褐色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 212.06 (實測值) 213.1 (MH)+. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：10.86 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 4.9, 0.6 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H).

#### 步驟4：(E)-5-氨基苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七園烯(27)

使用程序A (表1)與化合物**26**，獲得標題化合物**27** (1.79克，92%)，為淡黃色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 230.02 (實測值) 231.1 (MH)+.

#### 步驟5：(Z)-4-(苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七園烯-5-基)苯甲酸乙酯(28)

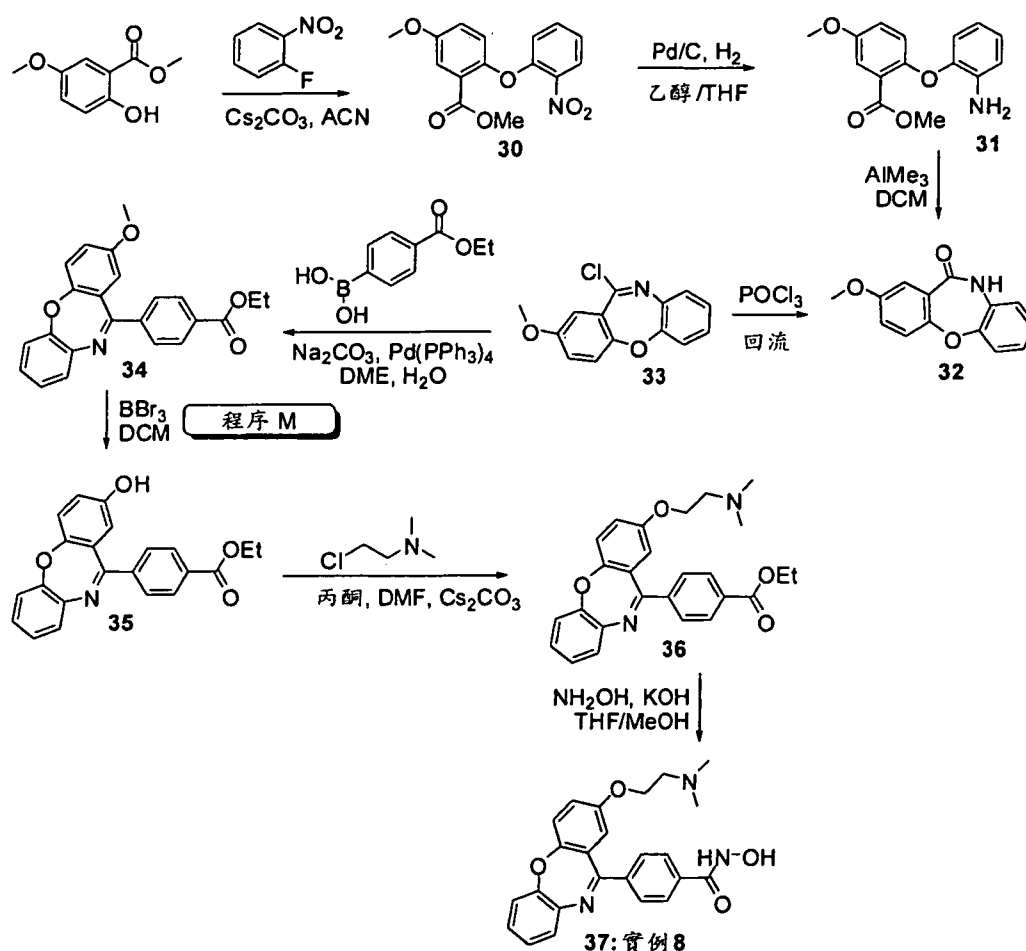
使用程序B (表1)與化合物**27**，獲得標題化合物**28** (2.39克，92%)，

為淡黃色固體。LRMS (ESI) : (計算值) 344.12 (實測值) 345.0 (MH)+.

步驟6 : (Z)-4-(苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七園烯-5-基)-N-羥基苯甲醯胺(29)

使用程序C (表1)與化合物28，獲得標題化合物29 (18毫克，7%)，為黃色固體。(DMSO-d6) d(ppm) 1H: 11.41 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.78 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 4H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 4.8, 0.4 Hz, 1H). LRMS (ESI) : (計算值) 331.32 (實測值) 332.15.

圖式8



實例8

(Z)-4-(2-(2-(二甲胺基)乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-

基)-N-羥基苯甲醯胺

步驟1 : 5-甲氧基-2-(2-硝基苯氧基)苯甲酸甲酯(30)

使用程序I (表1)與2-羥基-5-甲氧基苯甲酸甲酯及1-氟基-2-硝基苯，獲得標題化合物**30** (4.20克，95%)，為黃色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 303.07 (實測值) 304.1 (MH)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：8.02 (dd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.6, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 2.1, 1.4 Hz, 1H), 7.30-7.29 (m, 2H), 7.23 (ddd, J = 8.4, 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (s, 3H)。

#### 步驟2：2-(2-胺基苯氧基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯(**31**)

使用程序J (表1)與化合物**30**，獲得標題化合物**31** (3.71克，100%)，為白色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 273.10 (實測值) 274.1 (MH)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：7.27 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.50 (ddd, J = 8.0, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H)。

#### 步驟3：2-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11(10H)-酮(**32**)

使用程序K (表1)與化合物**31**，獲得標題化合物**32** (3.00克，92%)，為白色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 241.07 (實測值) 242.0 (MH)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：10.55 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 4H), 3.76 (s, 3H)。

#### 步驟4：(E)-11-氨基-2-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯(**33**)

使用程序A (表1)與化合物**32**，獲得標題化合物**33** (1.83克，84%)，為淡黃色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 259.04 (實測值) 260.1 (MH)<sup>+</sup>。

#### 步驟5：(Z)-4-(2-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲酸乙酯(**34**)

使用程序B (表1)與化合物**33**，獲得標題化合物**34** (2.23克，85%)，為黃色泡沫物。LRMS (ESI)：(計算值) 373.40 (實測值) 374.1 (MH)<sup>+</sup>。

**步驟6：(Z)-4-(2-羥基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲酸乙酯(35)**

在4°C下，於化合物**34** (1.57克，4.21毫莫耳)在DCM (30毫升)中之正在攪拌溶液內，逐滴添加BBr<sub>3</sub>(1M，在DCM中，13.0毫升，13.0毫莫耳)，並將反應混合物攪拌2小時。添加乙醇(20毫升)，並將混合物於室溫下攪拌30分鐘。添加足以使全部物質成爲可溶之MeOH，且將此混合物倒入醋酸乙酯(600毫升)中。以水與鹽水洗滌此有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗產物藉急驟式層析，以己烷中之30%醋酸乙酯純化，而得標題化合物**35** (453毫克，30%)，爲米黃色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 359.12 (實測值) 360.2 (MH)+.

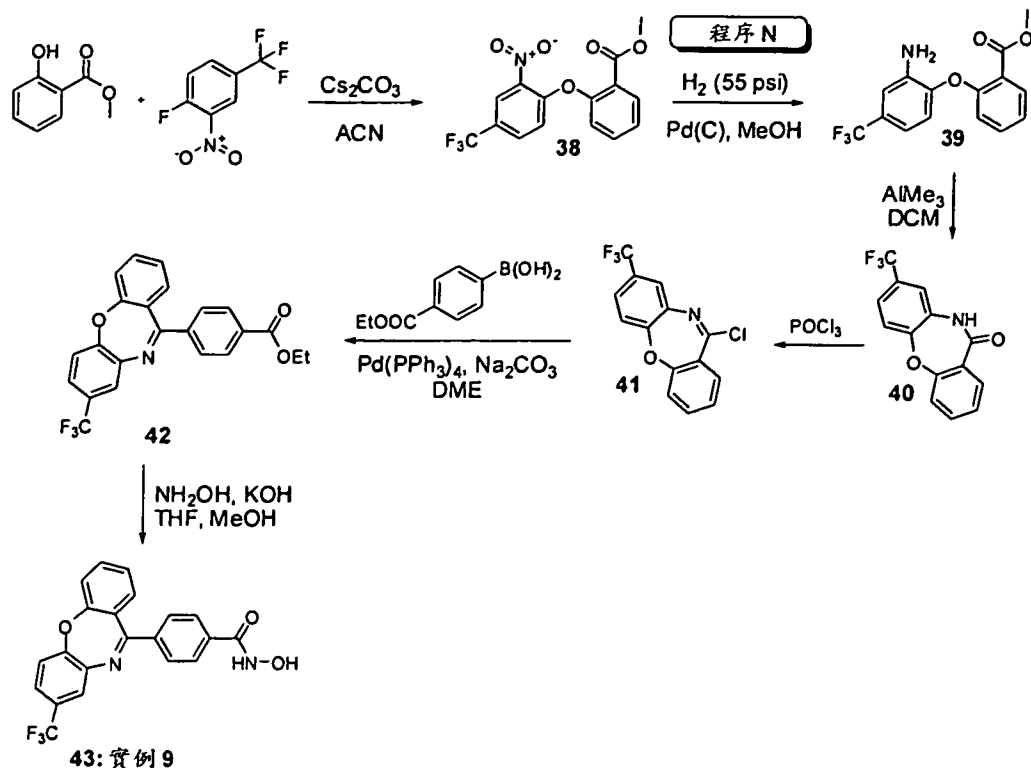
**步驟7：(Z)-4-(2-(2-(二甲胺基)乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲酸乙酯(36)**

使用程序I (表1)與化合物**35**，獲得標題化合物**36** (445毫克，83%)，爲黃色油。LRMS (ESI)：(計算值) 430.19 (實測值) 431.4 (MH)+. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)：8.15-8.12 (m, 2H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.28-7.16 (m, 5H), 6.63 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

**步驟8：(Z)-4-(2-(2-(二甲胺基)乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺(37)**

使用程序C (表1)與化合物**36**，獲得標題化合物**37** (38毫克，27%)，爲黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)δ(ppm)：7.91-7.86 (m, 4H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 5H), 6.70 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 6H) LRMS (ESI)：(計算值) 417.17 (實測值) 418.47 (MH)+.

圖式9



## 實例 9

(Z)-N-羥基-4-(8-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺(43)

## 步驟1：2-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯氧基)苯甲酸甲酯(38)

使用程序I (表1)與2-羥基苯甲酸甲酯及1-氟基-2-硝基(三氟甲基)苯，獲得標題化合物38 (1.70克，52%)。LRMS (ESI)：(計算值) 341.05 (實測值) 342.0 (MH)+.

## 步驟2：2-(2-胺基-4-(三氟甲基)苯氧基)苯甲酸甲酯(39)

將標題化合物38 (1.70克，1.98毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{C})$  10% (0.17克，10% w/w)及 $\text{MeOH}$ 置於帕爾振盪器裝置中，並將反應混合物加壓至55 PSI之 $\text{H}_2$ 。將混合物激烈攪拌過夜。過濾觸媒，並使濾液濃縮，而得標題化合物39 (1.55克，100%)，為透明油。LRMS (ESI)：(計算值) 311.08 (實測值) 312.1 (MH)+.

## 步驟3：8-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11(10H)-酮(40)

使用程序K (表1)與化合物39，獲得標題化合物40 (1.20克，86%)。

LRMS (ESI) : (計算值) 279.05 (實測值) 280.1 (MH)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 10.73 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.1, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.41 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H).

**步驟4 : (E)-11-氨基-8-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯(41)**

使用程序A (表1)與化合物**40**，獲得標題化合物**41** (0.83克，65%)。

LRMS (ESI) : (計算值) 297.02 (實測值) 298.1 (MH)<sup>+</sup>.

**步驟5 : (Z)-4-(8-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲酸乙酯(42)**

使用程序B (表1)與化合物**41**，獲得標題化合物**42** (0.82克，72%)。

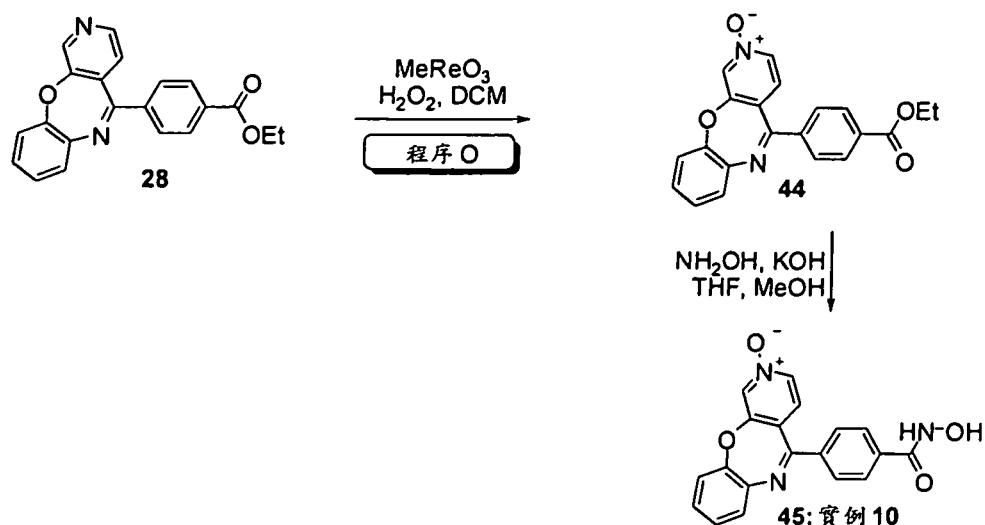
LRMS (ESI) : (計算值) 411.11 (實測值) 412.4 (MH)<sup>+</sup>.

**步驟6 : (Z)-N-羥基-4-(8-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺(43)**

使用程序C (表1)與化合物**42**，獲得標題化合物**43** (0.166克，43%)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 11.38 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.95-7.84 (m, 4H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.7與1.4 Hz, 1H) LRMS (ESI) : (計算值) 398.1 (實測值) 399.2 (MH)<sup>+</sup>.

圖式10





## 實例 10

(Z)-5-(4-(羥基胺甲醯基)苯基)苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七圓烯2-氧化物(45)

## 步驟1：N-(2-(苄氧基)苯基)-3-氟基異菸鹼醯胺(44)

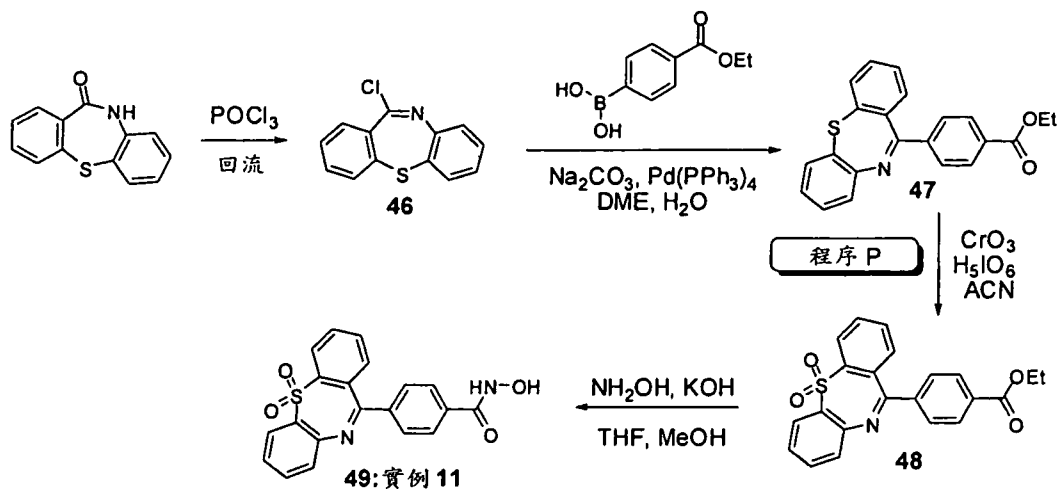
於化合物**28** (0.37克，1.08毫莫耳)在DCM (5.0毫升)中之正在攪拌溶液內，添加甲基三氧錒(0.027克，0.107毫莫耳)，並將混合物攪拌5分鐘。添加過氧化氫(35% W，0.11毫升，1.29毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌2小時。使混合物在真空中濃縮，且使粗製物藉急驟式層析，以己烷中之75%醋酸乙酯純化，而得標題化合物**44** (0.132克，34%)，為黃色油。LRMS (ESI)：(計算值) 360.11 (實測值) 361.3 (MH)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)：8.50-8.49 (m, 1H), 8.17-8.12 (m, 3H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 1H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

步驟2：(Z)-5-(4-(羥基胺甲醯基)苯基)苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七圓烯2-氧化物(45)

使用程序C (表1)與化合物**44**，獲得標題化合物**45** (13毫克，35%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)δ(ppm)：8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 4H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.37-7.31 (m,

3H), 7.26 (d, J = 6.7 Hz, 1H). LRMS (ESI) : (計算值) 347.09 (實測值) 348.1 (MH)+.

圖式 11



實例 11

(49)

### 步驟 1 : (E)-11-氯基二苯并[b,f][1,4]硫氮七園烯(46)

使用程序 A (表 1) 與二苯并[b,f][1,4]硫氮七園烯-11(10H)-酮，獲得標題化合物 46。

### 步驟 2 : (Z)-4-(二苯并[b,f][1,4]硫氮七園烯-11-基)苯甲酸乙酯(47)

使用程序 B (表 1) 與化合物 46，獲得標題化合物 47 (1.60 克，81%)，為黃色泡沫物。LRMS (ESI) : (計算值) 359.10 (實測值) 360.3 (MH)+.

### 步驟 3 : (48)

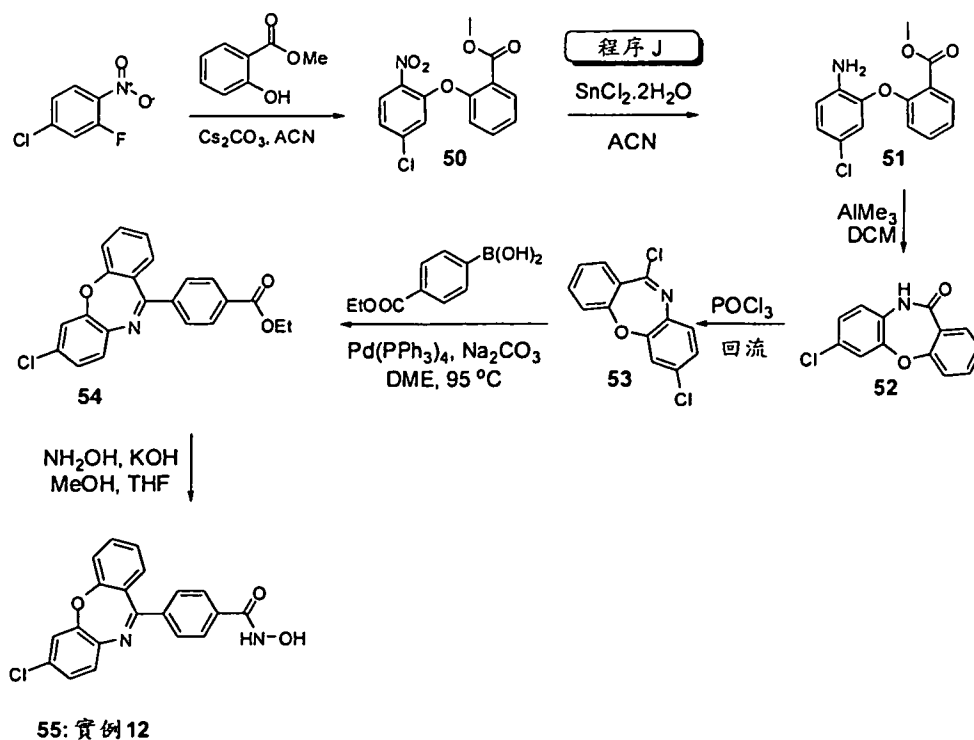
將過碘酸(1.30 克，5.71 毫莫耳)添加至乙腈(30 毫升)中，並將混合物攪拌 30 分鐘。添加氧化鉻(VI) (0.091 克，0.91 毫莫耳)，並將混合物攪拌 5 分鐘。將此上述混合物添加至化合物 47 (0.684 克，1.90 毫莫耳) 在乙腈(20 毫升)中之溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。過濾固體，且以乙腈洗滌。使濾液濃縮至 20 毫升體積，並添加醋酸乙酯。以水與鹽水洗滌此有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物藉急驟式層析，以己烷中之 10% 至 30% 醋酸乙酯純化，而得標題化

合物**48** (545毫克, 73%), 為黃色固體。LRMS (ESI): (計算值) 391.09 (實測值) 392.2 (MH)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 8.13-8.10 (m, 3H), 8.01 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.94-7.78 (m, 5H), 7.65 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

#### 步驟4: (49)

使用程序C (表1)與化合物**48**, 獲得標題化合物**49** (365毫克, 71%), 為淡黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 11.42 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.99 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.93-7.83 (m, 6H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H). LRMS (ESI): (計算值) 378.40 (實測值) 379.1 (MH)<sup>+</sup>.

圖式 12



#### 實例 12

(Z)-4-(7-氨基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-

## N-羥基苯甲醯胺(55)

## 步驟1：2-(5-氨基-2-硝基苯氧基)苯甲酸甲酯(50)

使用程序I (表1)與4-氨基-2-氟基-1-硝基苯及2-羥基苯甲酸甲酯，獲得標題化合物**50** (4.40克，100%)，為紅色油。LRMS (ESI)：(計算值) 307.02 (實測值) 308.2 (MH)+.

## 步驟2：2-(2-胺基-5-氯苯氧基)苯甲酸甲酯(51)

將化合物**50** (4.40克，14.30毫莫耳)與 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (16.13克，71.5毫莫耳)在乙醇(100毫升)中之混合物於 $80^\circ\text{C}$ 下攪拌3小時。添加水與飽和重碳酸鹽溶液(~250毫升) (極為起泡)。以醋酸乙酯稀釋反應混合物，接著添加矽藻土，並將混合物攪拌15分鐘，然後過濾。以醋酸乙酯萃取兩次濾液，並使有機萃液以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物於80克 $\text{SiO}_2$ 上，以THF乾裝填，藉急驟式層析純化，並以己烷中之0%至50%醋酸乙酯溶離，而得標題化合物**51** (2.10克，51%)，為米黃色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 277.05 (實測值) 278.2 (MH)+.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)：7.89 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.46 (ddd,  $J = 7.9, 7.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.17 (td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 8.3, 0.9$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 8.4, 2.3$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

## 步驟3：7-氨基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯-11(10H)-酮(52)

使用程序K (表1)與化合物**51**，獲得標題化合物**52** (1.60克，86%)。LRMS (ESI)：(計算值) 245.02 (實測值) 246.0 (MH)+.

## 步驟4：(E)-7,11-二氯二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯(53)

使用程序A (表1)與化合物**52**，獲得標題化合物**53** (1.00克，93%)，為白色固體。

## 步驟5：(Z)-4-(7-氨基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯-11-基)苯甲酸乙酯(54)

使用程序B (表1)與化合物**53**，獲得標題化合物**54** (0.50克，39%)。

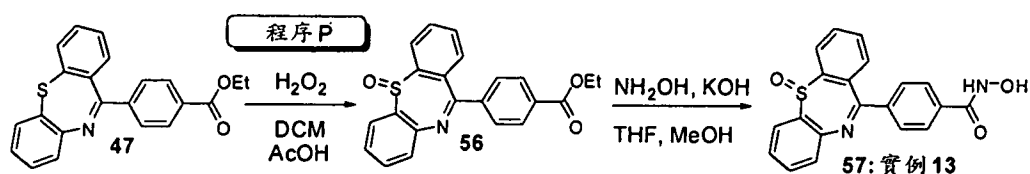
LRMS (ESI) : (計算值) 377.08 (實測值) 377.7 (MH)+.

步驟6: (Z)-4-(7-氯基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺(**55**)

使用程序C (表1)與化合物**54**，獲得標題化合物**55** (0.21克，82%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 11.37 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.52-7.41 (m, 3H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H). LRMS (ESI) : (計算值) 364.06 (實測值) 365.1 (MH)+.

圖式13



實例13

化合物(57)

步驟1：化合物(56)

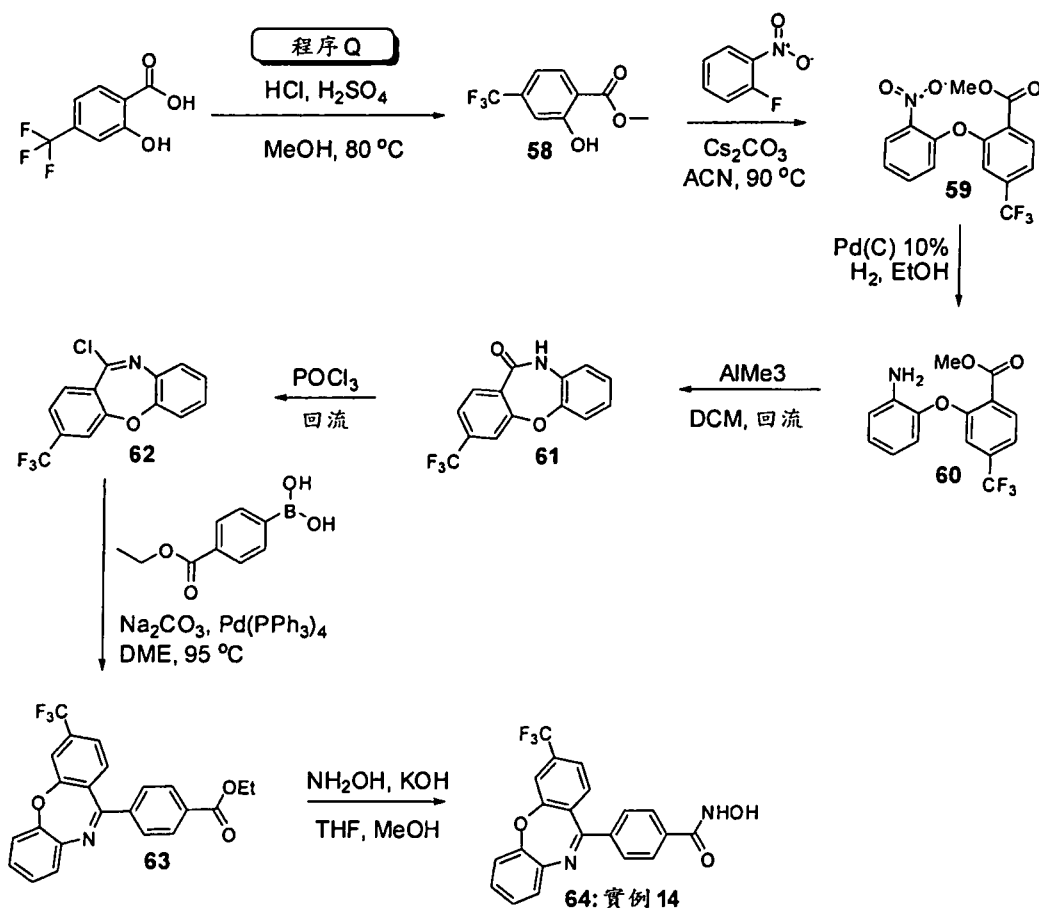
於標題化合物**47** (0.359克，1.0毫莫耳)在DCM (5.0毫升)中之正在攪拌溶液內，添加AcOH (5.0毫升)與過氧化氫(2.5毫升，過量)，並將反應混合物在室溫下攪拌20小時。使反應混合物冷卻至室溫，並以醋酸乙酯稀釋。將此有機相以重碳酸鹽之飽和溶液(2次)與鹽水(1次)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗產物藉急驟式層析，以己烷中之20-30%醋酸乙酯純化，而得標題化合物**56** (345毫克，92%)，為黃色固體。LRMS (ESI) : (計算值) 375.09 (實測值) 376.4 (MH)+.

步驟2：(57)

使用程序C (表1)與化合物**56**，獲得標題化合物**57** (27毫克，16%)，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 11.42 (s, 1H), 9.20

(s, 1H), 7.91-7.80 (m, 6H), 7.64-7.47 (m, 4H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算值) 362.07 (實測值) 363.3 (MH)+.

圖式 14



實例 14

(Z)-N-脛基-4-(3-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺 (64)

### 步驟 1: 2-羥基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(58)

將 2-羥基-4-(三氟甲基)苯甲酸 (5.0 克, 24.26 毫莫耳)、鹽酸 (0.2 毫升, 2.40 毫莫耳)、硫酸 (1.5 毫升, 28.1 毫莫耳) 及 甲醇 (40 毫升) 一起混合, 並將反應混合物在 80°C 下攪拌過夜。使混合物濃縮, 且再裝填, 在 100°C 下攪拌過夜。添加更多 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (加熱至 100°C 過夜)。使混合物濃縮, 並添加醚。將有機層洗滌, 以水兩次, 重碳酸鹽之飽和溶液, 接著以鹽

水，以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物溶於20毫升 $\text{Et}_2\text{O}$ 中，並過濾(以移除起始物質)，且蒸發濾液，而得標題化合物**58** (3.9克，73%)，為透明油。

**步驟2：2-(2-硝基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(59)**

使用程序I (表1)與化合物**58**，獲得標題化合物**59** (4.8克，87%)，為白色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 341.05 (實測值) 342.3 (MH)+.

**步驟3：2-(2-胺基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(60)**

使用程序J (表1)與化合物**59**，獲得標題化合物**60** (3.9克，89%)，為褐色油。LRMS (ESI)：(計算值) 311.08 (實測值) 312.3 (MH)+.

**步驟4：3-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11(10H)-酮(61)**

使用程序K (表1)與化合物**60**，獲得標題化合物**61** (2.7克，77%)，為白色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 279.05 (實測值) 280.2 (MH)+.

**步驟5：(E)-11-氨基-3-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯(62)**

使用程序A (表1)與化合物**61**，獲得標題化合物**62** (1.1克，72%)，為黃色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 297.02 (實測值) 298.2 (MH)+.

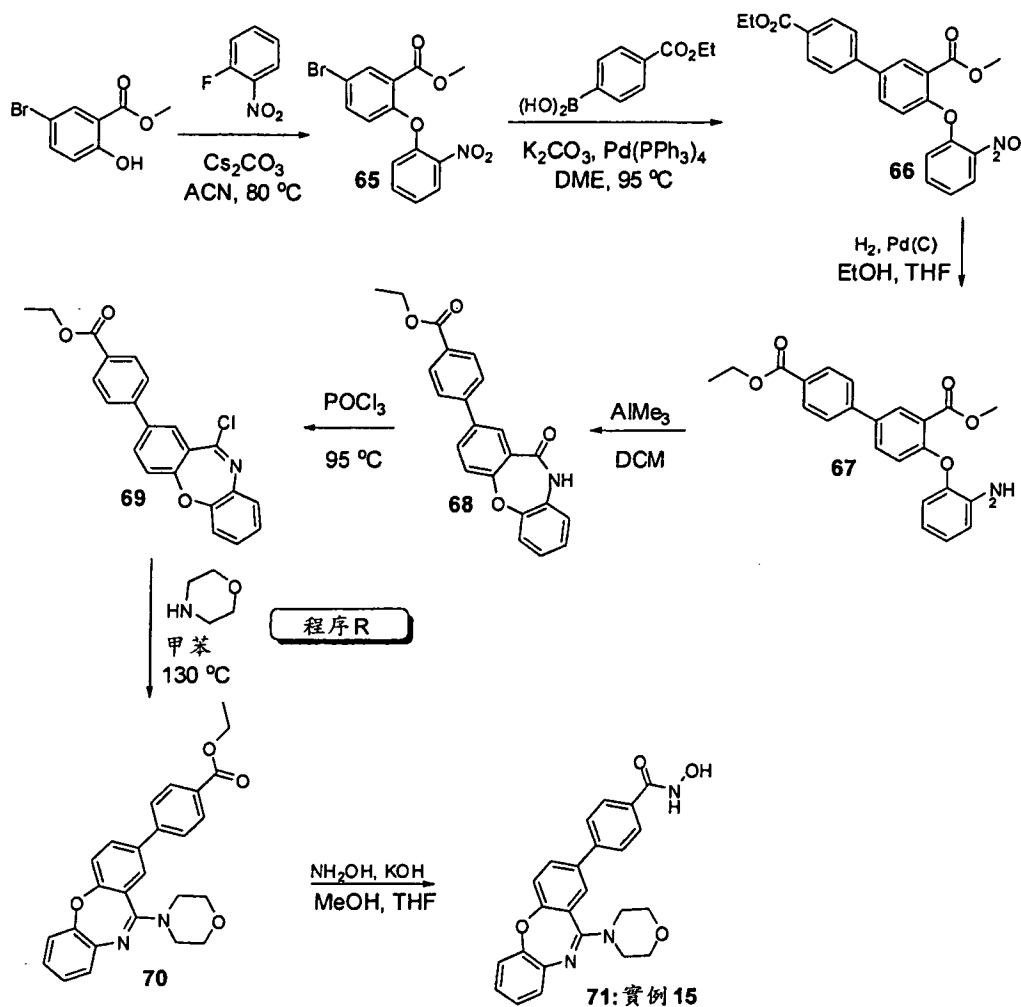
**步驟6：(Z)-4-(3-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲酸乙酯(63)**

使用程序B (表1)與化合物**62**，獲得標題化合物**63** (1.0克，66%)。LRMS (ESI)：(計算值) 411.11 (實測值) 412.4 (MH)+.

**步驟7：(Z)-N-羥基-4-(3-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺(64)**

使用程序C (表1)與化合物**63**，獲得標題化合物**64** (0.38克，75%)，為白色固體。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ (ppm)：11.39 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.94-7.82 (m, 5H), 7.66 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 2H). LRMS (ESI)：(計算值) 398.09 (實測值) 399.4 (MH)+.

圖式15



## 實例 15

(E)-N-羥基-4-(11-嗎福啉基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-2-基)苯甲醯胺(71)

## 步驟 1：5-溴基-2-(2-硝基苯氧基)苯甲酸甲酯(65)

使用程序 I (表 1) 與 5-溴基-2-羥基苯甲酸甲酯及 1-氟基-2-硝基苯，獲得標題化合物 65 (3.12 克，67%)，為黃色油。LRMS (ESI)：(計算值) 350.97 (實測值) 354.2 (MH)+.

## 步驟 2：4-(2-硝基苯氧基)聯苯基-3,4'-二羧酸 4'-乙基 3-甲酯(66)

使用程序 B (表 1) 與化合物 65，獲得標題化合物 66 (2.16 克，58%)，為米黃色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 421.12 (實測值) 422.4 (MH)+.

## 步驟 3：4-(2-胺基苯氧基)聯苯基-3,4'-二羧酸 4'-乙基 3-甲酯(67)

使用程序 J (表 1) 與化合物 66，獲得標題化合物 67 (1.98 克，100%)，



為黃色油。LRMS (ESI)：(計算值) 391.14 (實測值) 392.5 (MH)+.

步驟4：4-(11-酮基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-2-基)苯甲酸乙酯(68)

使用程序K (表1)與化合物67，獲得標題化合物68 (0.58克，26%)，為米黃色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 359.12 (實測值) 360.4 (MH)+.

步驟5：(E)-4-(11-氨基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-2-基)苯甲酸乙酯(69)

使用程序A (表1)與化合物68，獲得標題化合物69，並將粗製物使用於下一步驟。

步驟6：(E)-4-(11-嗎福啉基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-2-基)苯甲酸乙酯(70)

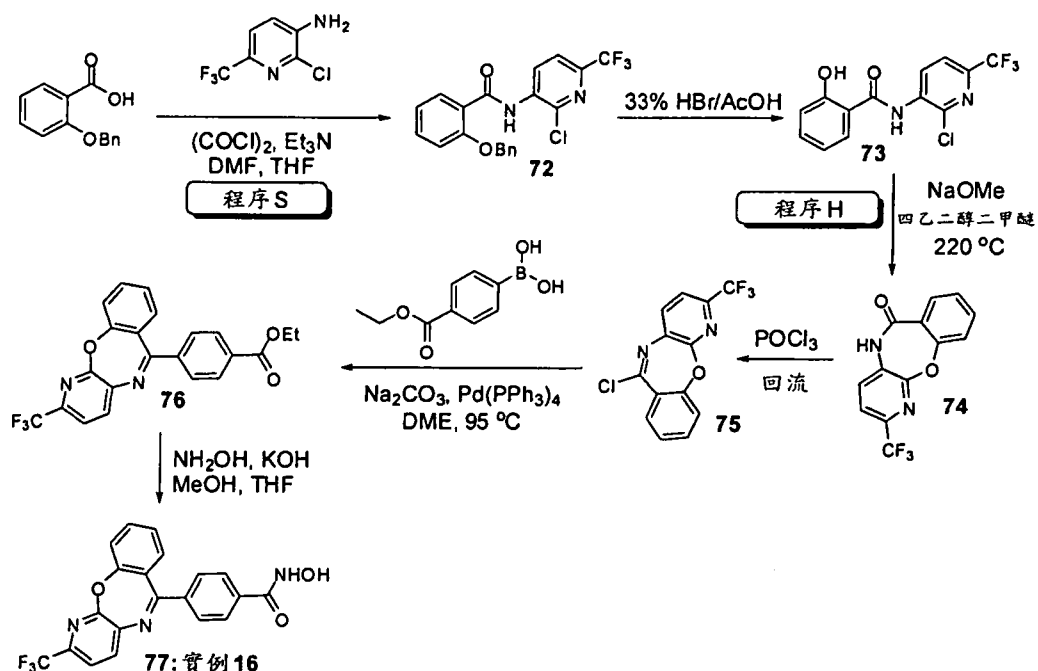
於標題化合物69 (285毫克，0.754毫莫耳)在甲苯(5.0毫升)中之正在攪拌溶液內，添加嗎福啉(1.00克，11.48毫莫耳)，並將反應混合物在130°C下攪拌4小時。使其冷卻至室溫，並以醋酸乙酯稀釋。以水與鹽水洗滌有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗製物藉急驟式層析，以己烷中之10%-30%醋酸乙酯純化，而得標題化合物70 (223毫克，69%)，為白色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 428.17 (實測值) 429.5 (MH)+. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)：8.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.71-7.69 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17-7.01 (m, 4H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90-3.75 (m, 4H), 3.60-3.48 (m, 4H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

步驟7：(E)-N-羥基-4-(11-嗎福啉基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-2-基)苯甲醯胺(71)

使用程序C (表1)與化合物70，獲得標題化合物71 (74毫克，35%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：11.28 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J

= 8.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 3.08-3.07 (m, 4H), 3.55-3.54 (m, 4H). LRMS (ESI) : (計算值) 415.15 (實測值) 416.6 (MH)+.

圖式16



實例16

(Z)-N-羥基-4-(2-(三氟甲基)苯并[f]吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮七園烯-6-基)苯甲醯胺(77)

步驟1：2-(苄氧基)-N-(2-氨基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯甲醯胺(72)

在0°C下，於2-(苄氧基)苯甲酸(2.55克，11.19毫莫耳)與氯化草醯(2.84克，22.39毫莫耳)在THF (20毫升)中之正在攪拌溶液內，添加數滴DMF (0.012毫升，0.153毫莫耳)。使反應混合物溫熱至室溫，並再攪拌30分鐘，以甲苯稀釋，然後蒸發溶劑。使殘留物溶於THF (20毫升)中，且於此溶液中，添加2-氨基-6(三氟甲基)吡啶-3-胺(2.0克，10.18毫莫耳)，在0°C下，接著添加三乙胺(4.68毫升，33.6毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌3天，然後，以飽和重碳酸鹽溶液使反應淬滅，以

EtOAc萃取，及蒸發溶劑，於藉急驟式層析純化(在己烷中之0至100%醋酸乙酯)後，而得標題化合物**72** (3.0克，

73%產率)。LRMS (ESI)：(計算值) 406.07 (實測值) 407.4 (MH)+.

**步驟2：N-(2-氨基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-羥基苯甲醯胺(73)**

使用程序L (表1)與化合物**72**，獲得標題化合物**73** (1.54克，82%)，為白色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 316.02 (實測值) 317.2 (MH)+.

**步驟3：2-(三氟甲基)苯并[f]吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮七園烯-6(5H)-酮(74)**

於標題化合物**73** (0.76克，2.4毫莫耳)在四乙二醇二甲醚(10毫升)中之正在攪拌溶液內，添加甲醇鈉(0.220克，4.08毫莫耳)，並將反應混合物在220°C下攪拌3小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水(25毫升)稀釋，攪拌20分鐘，然後過濾，而得淡褐色固體，使其藉急驟式層析純化(在己烷中之0%至60%醋酸乙酯)，而得標題化合物**74** (0.37克，55%)。LRMS (ESI)：(計算值) 280.05 (實測值) 281.3 (MH)+.

**步驟4：(E)-6-氨基-2-(三氟甲基)苯并[f]吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮七園烯(75)**

使用程序A (表1)與化合物**74**，獲得標題化合物**75** (0.32克，50%)，為帶黃色固體。

**步驟5：(Z)-4-(2-(三氟甲基)苯并[f]吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮七園烯-6-基)苯甲酸乙酯(76)**

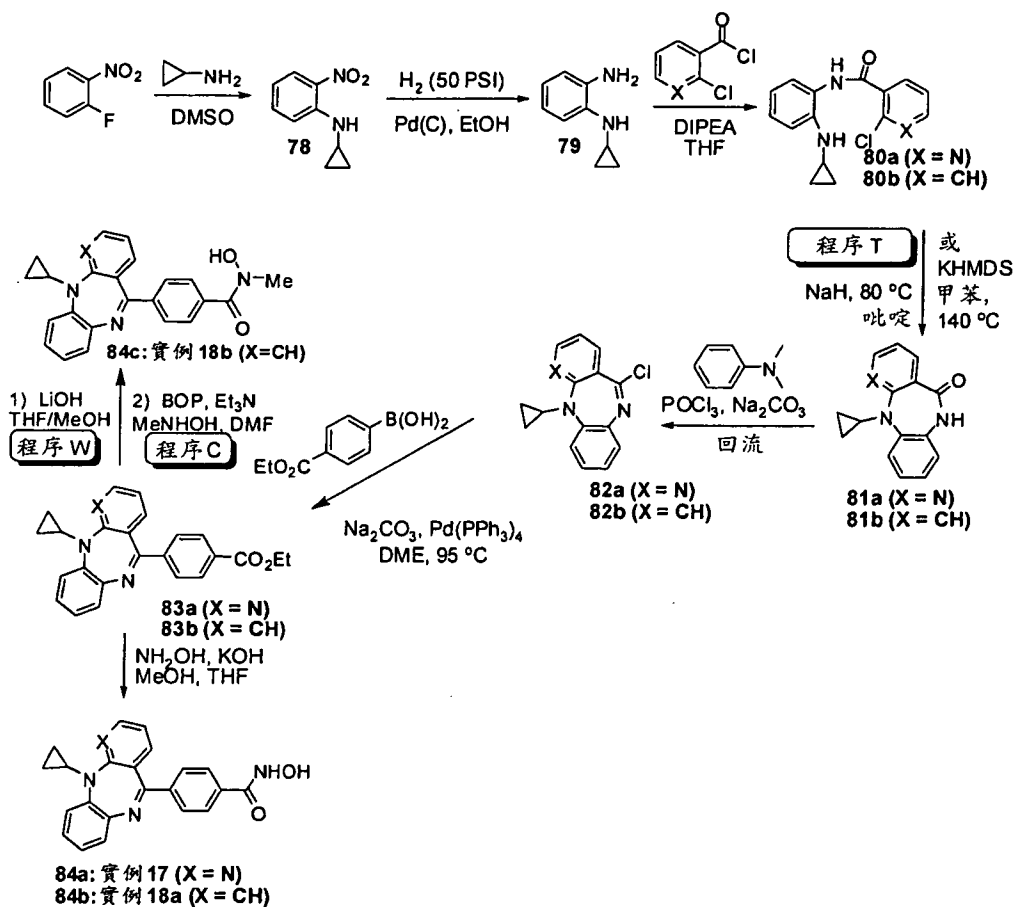
使用程序B (表1)與化合物**75**，獲得標題化合物**76** (220毫克，25%)，為黃色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 412.10 (實測值) 413.4 (MH)+.

**步驟6：(Z)-N-羥基-4-(2-(三氟甲基)苯并[f]吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮七園烯-6-基)苯甲醯胺(77)**

使用程序C (表1)與化合物**76**，獲得標題化合物**77** (31毫克，13%)，

為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 11.43 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97-7.86 (m, 5H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H). LRMS (ESI) : (計算值) 399.08 (實測值) 400.4 (MH)+.

圖式17



## 實例17

(Z)-4-(11-環丙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)-N-羥基苯甲醯胺(84a)

## 實例18b

(Z)-4-(5-環丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基-N-甲基苯甲醯胺(84c)

## 步驟1：N-環丙基-2-硝基苯胺(78)

使用程序I (表1)與1-氟基-2-硝基苯，獲得標題化合物78 (18克，

100%)，為橘色油。

### 步驟2：N1-環丙基苯-1,2-二胺(79)

使用程序N (表1)與化合物78，獲得標題化合物79 (1.9克，76%)，為深褐色油。

### 步驟3：2-氯-N-(2-(環丙胺基)苯基)菸鹼鹽胺(80a)

使用程序G (表1)與化合物79，獲得標題化合物80a (1.7克，55%)，為白色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 287.08 (實測值) 288.1 (MH)+.

### 步驟4：11-環丙基-6,11-二氫-5H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-酮(81a)

於標題化合物80a (1.9克，6.6毫莫耳)在吡啶(60毫升)中之溶液內，添加經洗滌之氫化鈉(0.8克，19.8毫莫耳，60%，於油中)。起泡發生，且透明溶液轉變成黃色。將混合物加熱至80°C，歷經1小時，並在室溫下過夜。然後，將其加熱至120°C，歷經1小時(混合物轉變成黑色)。使混合物冷卻至室溫，並慢慢添加1N HCl (20毫升)。以DCM (2X)萃取此混合物。使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物藉急驟式層析純化(SiO<sub>2</sub>，在己烷中之0%至50%醋酸乙酯，歷經20分鐘，接著50%，歷經10分鐘)，而得標題化合物81a (1.12克，68%)，為米黃色固體。

### 步驟5：(E)-5-氨基-11-環丙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園烯(82a)

使用程序A (表1)與化合物81a，獲得標題化合物82a (0.25克，93%)。LRMS (ESI)：(計算值) 269.07 (實測值) 270.2 (MH)+.

### 步驟6：(Z)-4-(11-環丙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)苯甲酸乙酯(83a)

使用程序B (表1)與化合物82a，獲得標題化合物83a (164毫克，62%)，為黃色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 383.16 (實測值) 384.4

(MH)+.

**步驟7：(Z)-4-(11-環丙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)-N-羥基苯甲醯胺(84a)**

使用程序C (表1)與化合物**83a**，獲得標題化合物**84a** (31毫克，13%)，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 11.33 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.50-8.46 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 2H), 3.05-3.48 (m, 1H), 0.95-0.80 (m, 2H), 0.51-0.45 (m, 1H), 0.31-0.23 (m, 1H). LRMS (ESI): (計算值) 370.14 (實測值) 371.2 (MH)+.

**步驟8：(Z)-4-(5-環丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基-N-甲基苯甲醯胺(84c)**

於標題化合物**83b** (0.5克，1.307毫莫耳)在THF (5毫升)與MeOH (5毫升)中之溶液內，添加氫氧化鋰之水溶液(2.5毫升，5毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後以DCM與1N HCl稀釋，並以DCM萃取。使合併之有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及蒸發溶劑，而得酸中間物。LRMS (ESI): (計算值) 354.14 (實測值) 355.4 (MH)+.

於酸中間物(0.3克，0.846毫莫耳)在DMF (5毫升)中之溶液內，添加BOP (0.412克，0.931毫莫耳)與三乙胺(0.354毫升，2.54毫莫耳)。將混合物攪拌15分鐘，然後添加N-甲基羥胺鹽酸鹽(0.106克，1.270毫莫耳)。將混合物攪拌1小時，倒入水中，並過濾所形成之固體，接著藉Phenomenex管柱純化(在H<sub>2</sub>O中之50至100% MeOH)，而得標題化合物**84c** (92毫克，28%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 10.10 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23至7.15 (m, 2H), 7.14至7.06 (m, 2H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.44至3.35 (m, 1H), 0.9至

0.6 (m, 2H), 0.50至0.40 (m, 1H), 0.35至0.27 (m, 1H). LRMS (ESI) : (計算值) 354.14 (實測值) 355.4 (MH)+.

## 實例18a

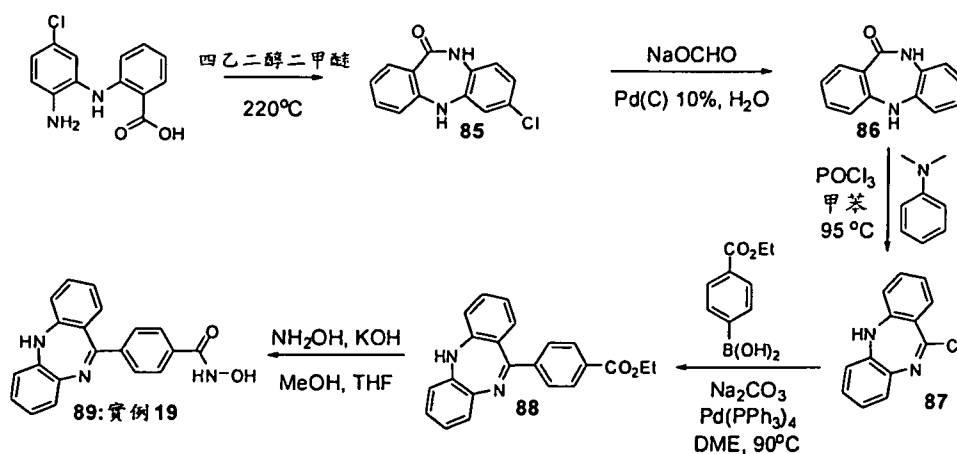
(Z)-4-(5-環丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基苯甲醯胺(84b)

按照如關於化合物84a (實例17)之相同程序，惟步驟4除外。

步驟4：5-環丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11(10H)-酮(81b)

將化合物83b (0.84克，3.11毫莫耳)與KHMDs (13.67克，6.84毫莫耳，0.5M，在甲苯中)之溶液加熱至140°C過夜。使混合物冷卻至室溫，並添加水。將此混合物以醋酸乙酯與THF之混合物萃取兩次。以鹽水洗滌有機物質，並以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及蒸發。以DCM研製殘留物，然後藉急驟式層析純化(SiO<sub>2</sub>，在己烷中之0%至50%醋酸乙酯，歷經30分鐘)，而得標題化合物81b (0.45克，57%)，為米黃色固體。LRMS (ESI) : (計算值) 369.15 (實測值) 370.5 (MH)+.

圖式18



## 實例19

(Z)-4-(5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基苯甲醯胺(89)

步驟1：7-氯基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11(10H)-酮(85)

使用程序F (表1)與2-(2-胺基-5-氯苯基胺基)苯甲酸，獲得標題化

合物**85** (7.45克, 80%), 為淡褐色固體。LRMS (ESI): (計算值) 244.04 (實測值) 245.2 (MH)+.

**步驟2: 5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11(10H)-酮(86)**

將標題化合物**85** (1.75克, 7.15毫莫耳)在甲酸鈉(2.43克, 35.8毫莫耳)與水(32毫升)之溶液中之懸浮液, 在50°C下攪拌8小時, 然後在室溫下。過濾反應混合物, 並使所形成之固體溶於THF (20毫升)中, 以醋酸乙酯(200毫升)稀釋, 然後經過矽藻土過濾, 及濃縮。將粗製殘留物在己烷中之30%醋酸乙酯內研製, 而得標題化合物**86** (1.17克, 78%), 為黃色固體。LRMS (ESI): (計算值) 210.08 (實測值) 211.2 (MH)+. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 9.84 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 8.1, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.00-6.86 (m, 6H).

**步驟3: (E)-11-氨基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園烯(87)**

使用程序A (表1)與**86**, 獲得標題化合物**87** (1.125克, 90%), 為橘色油。LRMS (ESI): (計算值) 228.05 (實測值) 229.2 (MH)+.

**步驟4: (Z)-4-(5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)苯甲酸乙酯(88)**

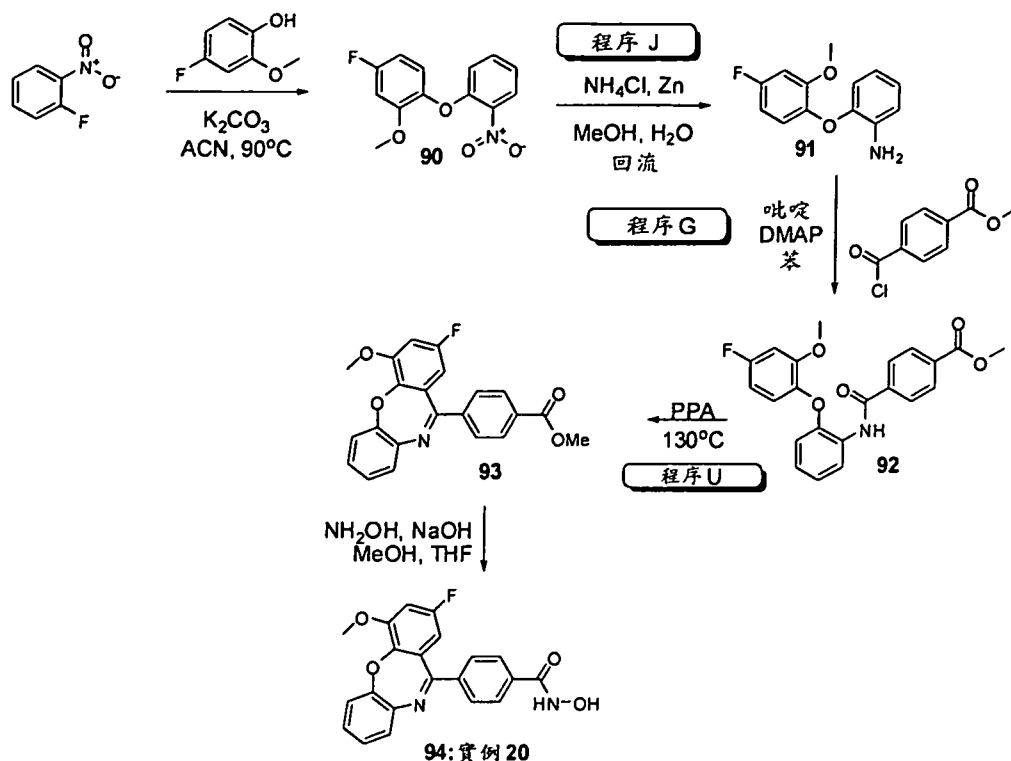
使用程序B (表1)與**87**, 獲得標題化合物**88** (0.954克, 57%), 為橘色固體。LRMS (ESI): (計算值) 342.14 (實測值) 343.5 (MH)+.

**步驟5: (Z)-4-(5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基苯甲醯胺(89)**

使用程序C (表1)與**88**, 獲得標題化合物**89** (14毫克, 3%), 為橘色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 11.33 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.09-6.91 (m, 5H), 7.85 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算值) 329.12 (實測值) 330.4 (MH)+.



圖式 19



## 實例 20

(Z)-4-(2-氟基-4-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺(94)

## 步驟 1：4-氟基-2-甲氧基-1-(2-硝基苯氧基)苯(90)

使用程序 I (表 1) 與 1-氟基-2-硝基苯及 4-氟基-2-甲氧基酚，獲得標題化合物 90 (9.32 克，100%)，為黃色油。LRMS (ESI)：(計算值) 263.06 (實測值) 264.3 (MH)+。

## 步驟 2：2-(4-氟基-2-甲氧基苯氧基)苯胺(91)

於標題化合物 90 (9.32 克，35.4 毫莫耳) 在  $MeOH$  (30 毫升) 與水 (5 毫升) 中之溶液內，添加氯化銨 (3.79 克，70.8 毫莫耳) 與氯化鋅 (20.83 克，319 毫莫耳)，並將反應混合物加熱至回流，歷經 2 小時。使混合物冷卻至室溫，並過濾，且移除溶劑。以醋酸乙酯與水稀釋殘留物，並以水充分洗滌有機相，以  $Na_2SO_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得標題化合物 91 (8.3 克，100%)。LRMS (ESI)：(計算值)

233.09 (實測值) 234.1 (MH)+.

**步驟3：4-(2-(4-氟基-2-甲氧基苯氧基)苯胺甲醯基)苯甲酸甲酯(92)**

於標題化合物**91** (4克, 17.15毫莫耳)與4-(羧基)苯甲酸甲酯(3.58克, 18.01毫莫耳)在苯(60毫升)中之漿液內, 在0°C下, 逐滴添加吡啶(4.85毫升, 60.0毫莫耳), 接著為DMAP之單晶。使溫度升高至室溫, 並將反應混合物留置攪拌1小時。過濾反應混合物, 並以5% HCl水溶液與醋酸乙酯稀釋濾液。將有機層以5% HCl水溶液、水及鹽水洗滌, 然後在電冰箱中留置度過週末。過濾已沉澱之固體, 以水與己烷洗滌, 而得標題化合物**92** (6.38克, 94%), 為灰白色固體。LRMS (ESI): (計算值) 395.12 (實測值) 396.4 (MH)+.

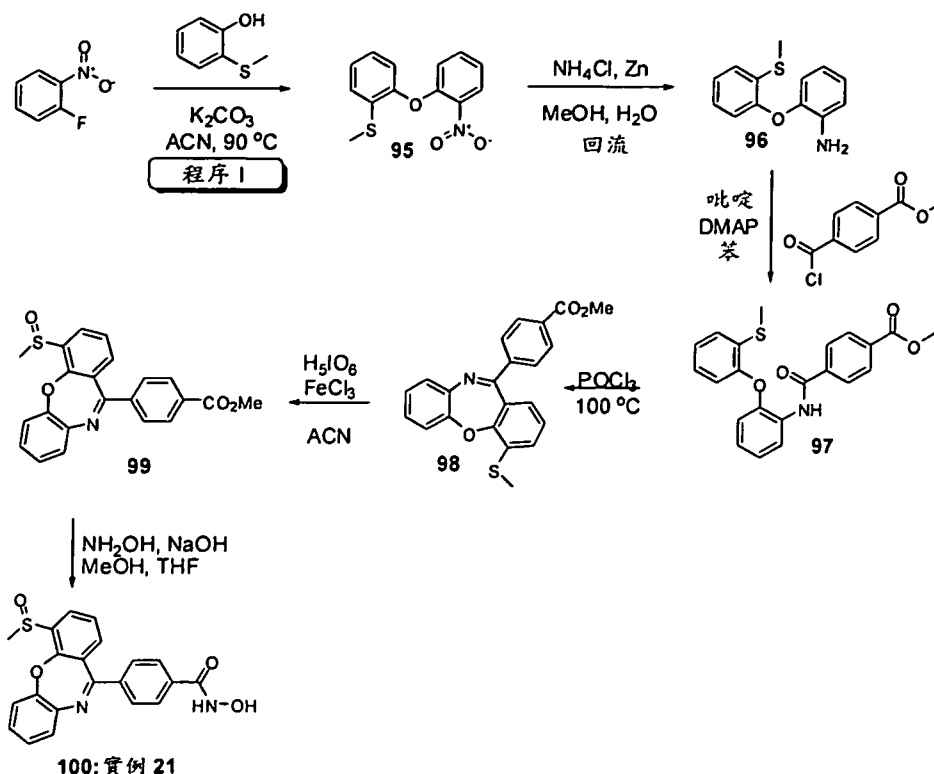
**步驟4：(Z)-4-(2-氟基-4-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲酸甲酯(93)**

將標題化合物**92** (2克, 5.06毫莫耳)在多磷酸(4.76毫升, 41.7毫莫耳)中之正在攪拌混合物於130°C下加熱3小時。使反應混合物冷卻, 以二氯甲烷與水稀釋, 並攪拌過夜。分離液層, 並將水層以二氯甲烷萃取。以鹽水洗滌合併之有機層, 以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥, 過濾, 及蒸發溶劑。使粗製殘留物經由ISCO純化(0-25%己烷/EtOAc; 40克矽膠管柱), 而得標題化合物**93** (125毫克, 6.5%), 為淡黃色固體。LRMS (ESI): (計算值) 377.11 (實測值) 378.4 (MH)+.

**步驟5：(Z)-4-(2-氟基-4-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺(94)**

使用程序C (表1)與化合物**93**, 獲得標題化合物**94** (102毫克, 81%), 為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm): 7.88 (s, 4H), 7.41 (m, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.11 (dd, J = 2.8 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 2.8 Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H). LRMS (ESI): (計算值) 378.10 (實測值) 377.3 (MH)-.

圖式20



## 實例21

(Z)-N-羥基-4-(4-(甲基亞磺醯基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺(100)

## 步驟1：甲基(2-(2-硝基苯氧基)苯基)硫烷(95)

使用程序I (表1)與1-氟基-2-硝基苯及2-(甲硫基)酚，獲得標題化合物95 (9.25克，100%)，為黃色油。

## 步驟2：2-(2-(甲硫基)苯氧基)苯胺(96)

使用程序J (表1)與化合物95，獲得標題化合物96 (5.82克，71%)，為黃色油。LRMS (ESI)：(計算值) 231.07 (實測值) 232.2 (MH)+.

## 步驟3：4-(2-(2-(甲硫基)苯氧基)苯胺甲醯基)苯甲酸甲酯(97)

使用程序G (表1)與化合物96，獲得標題化合物97 (6.77克，100%)，為白色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 393.10 (實測值) 394.5 (MH)+.

## 步驟4：(Z)-4-(4-(甲硫基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲酸甲

**酯(98)**

使用程序U (表1)與化合物**97**，獲得標題化合物**98** (341毫克，36%)，為黃色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 375.09 (實測值) 376.4 (MH)+.

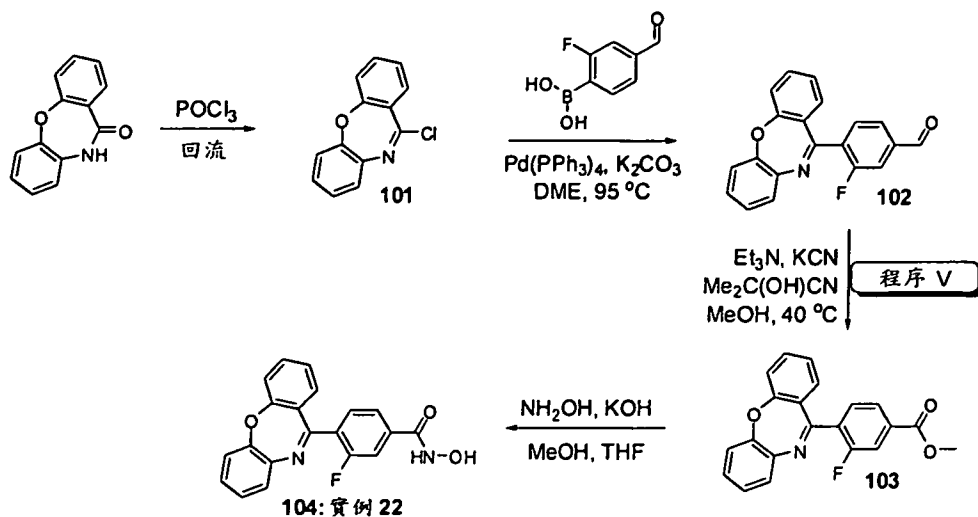
**步驟5：(Z)-4-(4-(甲基亞磺醯基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲酸甲酯(99)**

於化合物**98** (100毫克，0.266毫莫耳)與氯化鐵(III)(1.296毫克，7.99微莫耳)在乙腈(2毫升)中之正在攪拌懸浮液內，在5分鐘後，以一份添加過碘酸(66.8毫克，0.293毫莫耳)。將反應混合物在室溫下留置攪拌過夜，然後，以飽和硫代硫酸鈉溶液使反應淬滅，並以醋酸乙酯稀釋。以水、鹽水洗滌有機層，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及蒸發溶劑。經由ISCO純化(0-40% EtOAc/己烷；40克矽膠管柱)，獲得標題化合物**99** (60毫克，57%)，為黃色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 391.09 (實測值) 392.4 (MH)+.

**步驟6：(Z)-N-羥基-4-(4-(甲基亞磺醯基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺(100)**

使用程序C (表1)與化合物**99**，獲得標題化合物**100** (53毫克，88%)，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)：8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 4H), 7.52 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (m, 3H), 3.06 (s, 3H). LRMS (ESI)：(計算值) 392.08 (實測值) 391.4 (MH)-.

圖式21



## 實例22

(E)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-3-氟-N-  
羥基苯甲醯胺(104)

## 步驟1：(E)-11-氯基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯(101)

使用程序A (表1)與二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11(10H)-酮，獲得標題化合物101 (2.20克，100%)。

## 步驟2：(E)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-3-氟基苯甲醛(102)

使用程序B (表1)與化合物101，獲得標題化合物102 (1.21克，87%)，為黃色泡沫物。LRMS (ESI)：(計算值) 317.09 (實測值) 318.4 (MH)+。

## 步驟3：(E)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-3-氟基苯甲酸甲酯(103)

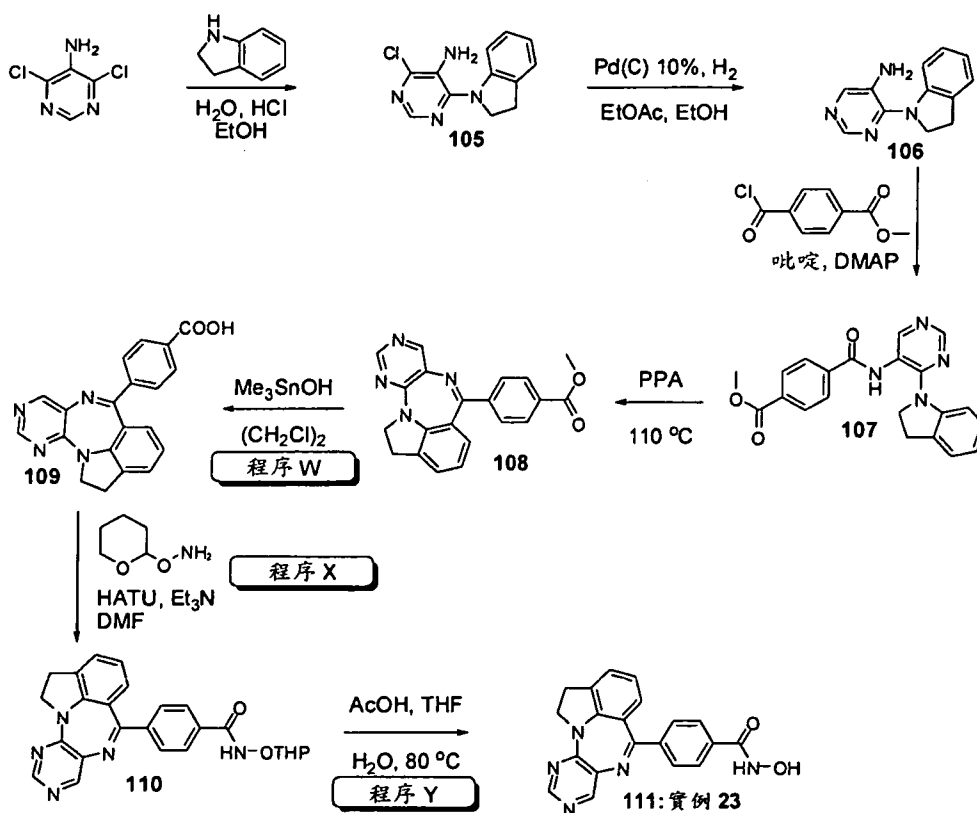
將化合物102 (0.59克，1.90毫莫耳)、三乙胺(1.6毫升，11.48毫莫耳)、氰化鉀(0.061克，0.93)及2-羥基-2-甲基丙腈(1毫升，10.93)在甲醇(15毫升)中之混合物，於40°C下攪拌24小時，然後蒸發溶劑。使所形成之粗製殘留物於ISCO上純化(在己烷中之0-100% EtOAc)，而得標題化合物103 (0.364克，56%)，為黃色固體。LRMS (ESI)：(計算值)

347.10 (實測值) 348.4 (MH)+.

**步驟4：(E)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯-11-基)-3-氟-N-羥基苯甲醯胺(104)**

使用程序C (表1)與化合物**103**，獲得標題化合物**104** (0.357克，55%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 11.47 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.93 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 1.6, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.35-7.22 (m, 4H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算值) 348.09 (實測值) 349.3 (MH)+.

圖式22



實例23

化合物(111)

**步驟1：4-氨基-6-(二氫吡啶-1-基)嘧啶-5-胺(105)**

於5-氨基-4,6-二氯嘧啶(3克，18.29毫莫耳)與二氫吡啶(2.057毫升，18.29毫莫耳)在乙醇(7毫升)與水(43毫升)中之正在攪拌漿液內，添

加濃HCl水溶液(600微升)，並使混合物回流3小時，且在室溫下留置攪拌過夜。以醋酸乙酯萃取反應混合物，以水、鹽水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，及蒸發溶劑。將所形成之殘留物在己烷中之25%醋酸乙酯內研製1小時，然後過濾，而得標題化合物**105** (1.55克，34%)，為黃褐色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 246.07 (實測值) 247.2 (MH)+.

#### 步驟2：4-(二氫吡啶-1-基)嘧啶-5-胺(106)

使用程序J (表1)與化合物**105**，獲得標題化合物**106** (1.33克，100%)。LRMS (ESI)：(計算值) 212.11 (實測值) 213.1 (MH)+.

#### 步驟3：4-(4-(二氫吡啶-1-基)嘧啶-5-基胺甲醯基)苯甲酸甲酯(107)

使用程序G (表1)與化合物**106**，獲得標題化合物**107** (1.40克，60%)，為淡褐色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 374.14 (實測值) 375.4 (MH)+.

#### 步驟4：化合物(108)

使用程序U (表1)與化合物**107**，獲得標題化合物**108** (282毫克，47%)，為紅色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 356.13 (實測值) 357.4 (MH)+.

#### 步驟5：化合物(109)

將化合物**108** (282毫克，0.791毫莫耳)與氫氧化三甲基錫(858毫克，4.75毫莫耳)在二氯乙烷(5毫升)中之正在攪拌懸浮液於90°C下加熱過夜。使混合物冷卻，以醋酸乙酯稀釋，並以5% HCl水溶液洗滌。產物係自水層沉澱析出，因此將其過濾，及乾燥，而得標題化合物**109** (155毫克，57%)，為深紅色粉末。LRMS (ESI)：(計算值) 342.11 (實測值) 343.4 (MH)+.

#### 步驟6：化合物(110)

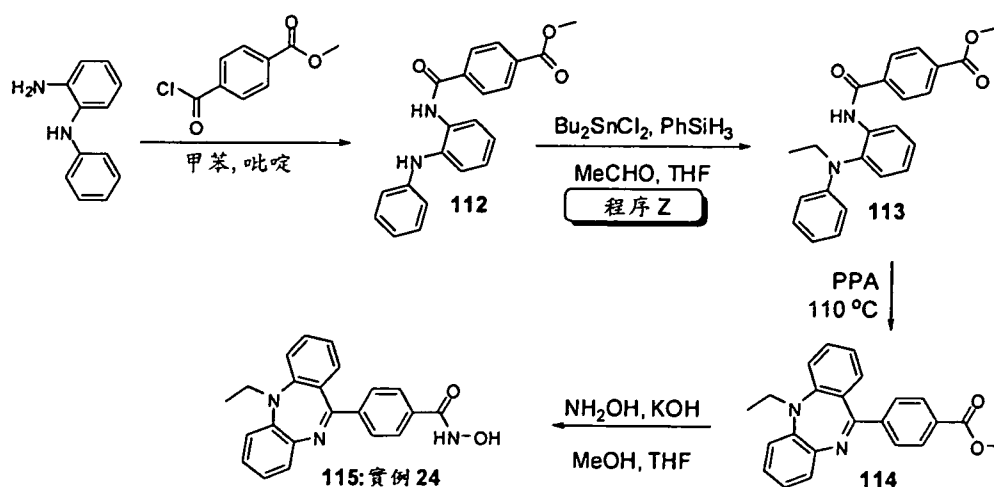
於化合物**109** (155毫克，0.453毫莫耳)在無水DMF (15毫升)中之正在攪拌溶液內，添加HATU (207毫克，0.543毫莫耳)，並將此懸浮液在

室溫下攪拌10分鐘。添加O-(四氫-2H-咪喃-2-基)脛胺(106毫克，0.906毫莫耳)，並將所形成之透明紅色溶液攪拌20分鐘，然後添加三乙胺(0.150毫升，1.076毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌16小時，以水使反應淬滅，並以二氯甲烷萃取。以水、鹽水洗滌合併之有機層，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及蒸發溶劑。使粗製殘留物經由ISCO純化(50-100% EtOAc/己烷)，而得標題化合物**110** (87毫克，43%)，為深紅色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 441.18 (實測值) 442.5 (MH)+.

### 步驟7：化合物(111)

於化合物**110** (87毫克，0.197毫莫耳)在THF (1.0毫升)與水(0.5毫升)中之正在攪拌溶液內，添加AcOH (1毫升)。接著，將反應物在80°C下加熱過夜，然後冷卻至室溫。產物係沉澱析出，並濾出，而得標題化合物**111** (16毫克，23%)，為紅色粉末。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 11.3 (bs, 1H), 9.12 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 8.4 Hz, 2H). LRMS (ESI)：(計算值) 357.12 (實測值) 356.4 (MH)+.

圖式23





## 實例24

(Z)-4-(5-乙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-  
羥基苯甲醯胺(115)

## 步驟1：4-(2-(苯基胺基)苯胺甲醯基)苯甲酸甲酯(112)

使用程序G (表1)與N1-苯基苯-1,2-二胺及4-(氯羰基)苯甲酸甲酯，獲得標題化合物112 (3.46克，92%)，為紅色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 346.13 (實測值) 347.4 (MH)+.

## 步驟2：4-(2-(乙基(苯基)胺基)苯胺甲醯基)苯甲酸甲酯(113)

於化合物112 (1.00克，2.89毫莫耳)在THF中之正在攪拌溶液內，添加二氯化二丁基錫(0.175克，0.577毫莫耳)與乙醛(1.182克，26.8毫莫耳)，並將反應混合物攪拌15分鐘。添加苯基矽烷(0.375克，3.46毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌60小時，然後蒸發溶劑。使所形成之粗產物藉Isco純化(80克管柱，10%-50%)，而得標題化合物113 (1.145克，100%)，為帶黃色油。LRMS (ESI)：(計算值) 374.16 (實測值) 375.4 (MH)+.

## 步驟3：(Z)-4-(5-乙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)苯甲酸甲酯(114)

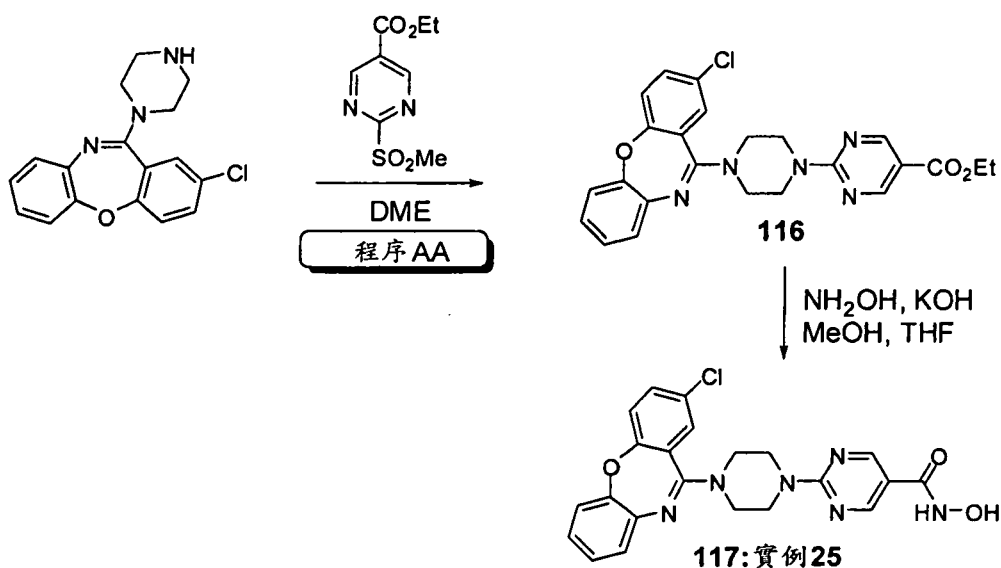
使用程序U (表1)與化合物113，獲得標題化合物114 (353毫克，54%)，為橘色泡沫物。LRMS (ESI)：(計算值) 356.15 (實測值) 357.5 (MH)+.

## 步驟4：(Z)-4-(5-乙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基苯甲醯胺(115)

使用程序C (表1)與化合物114，獲得標題化合物115 (248毫克，72%)，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)δ(ppm)：7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 3H), 7.96 (dd,

J = 7.6, 1.2, 1H), 3.83-3.68 (m, 2H), 1.24 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LRMS (ESI) : (計算值) 357.15 (實測值) 358.3 (MH)+.

圖式24



實例25

(E)-2-(4-(2-氯基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)六氫吡啶-1-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺(117)

步驟1: (E)-2-(4-(2-氯基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)六氫吡啶-1-基)嘧啶-5-羧酸乙酯(116)

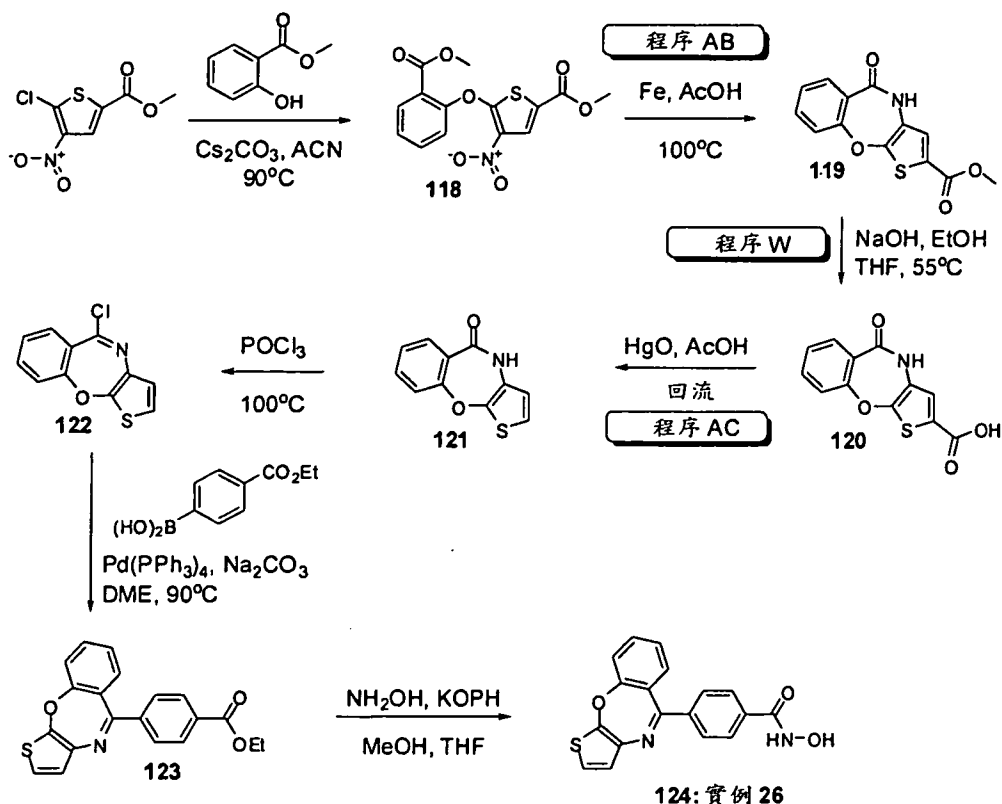
將(E)-2-氯基-11-(六氫吡啶-1-基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯(0.25克, 0.8毫莫耳)與2-(甲磺醯基)嘧啶-5-羧酸乙酯(0.13克, 0.57毫莫耳)在DME中之溶液於室溫下攪拌1小時。以水稀釋反應混合物, 並以醋酸乙酯萃取。將有機萃液以重碳酸鹽之飽和水溶液、水、醋酸及醋酸钠(pH = 4)洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及蒸發溶劑。使所形成之粗製殘留物藉急驟式層析純化(在己烷中之0%至30%醋酸乙酯), 而得標題化合物116 (0.265克, 定量)。

步驟2: (E)-2-(4-(2-氯基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)六氫吡啶-1-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺(117)

使用程序C (表1)與化合物116, 獲得標題化合物117 (0.2克,

78%)，為褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 8.69 (s, 2H), 7.62 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 1H), 4.12-3.76 (m, 4H), 3.68-3.44 (m, 4H). LRMS (ESI) : (計算值) 450.12 (實測值) 451.1 (MH)+.

圖式25



## 實例26

(Z)-4-(苯并[f]噻吩并[2,3-b][1,4]氧氮七園烯-5-基)-N-羥基苯甲醯胺(124)

步驟1：5-(2-(甲氧羰基)苯氧基)-4-硝基噻吩-2-羧酸甲酯(118)

使用程序I (表1)與5-氯基-4-硝基噻吩-2-羧酸甲酯及2-羥基苯甲酸甲酯，獲得標題化合物118 (1.918克，93%)，為橘色油。LRMS (ESI) : (計算值) 337.03 (實測值) 338.0 (MH)+.

步驟2：5-酮基-4,5-二氫苯并[f]噻吩并[2,3-b][1,4]氧氮七園烯-2-羧酸甲

**酯(119)**

於化合物**118** (1.918克, 5.69毫莫耳)在醋酸中之正在攪拌溶液內, 添加鐵(2.223克, 39.8毫莫耳), 並將反應混合物在85°C下攪拌1小時, 接著在100°C下1小時。使混合物冷卻至室溫, 倒入150毫升冰冷水中, 並過濾所形成之白色沉澱物,

而得標題化合物**119** (1.261克, 81%), 為米黃色固體。LRMS (ESI): (計算值) 275.03 (實測值) 276.2 (MH)+.

**步驟3: 5-酮基-4,5-二氫苯并[f]噻吩并[2,3-b][1,4]氧氮七園烯-2-羧酸(120)**

於化合物**119** (0.856克, 3.11毫莫耳)在乙醇(16毫升)與THF (8毫升)中之正在攪拌溶液內, 添加氫氧化鈉水溶液(5毫升, 31.3毫莫耳), 並將所形成之混合物在55°C下攪拌2小時。使反應混合物蒸發溶劑至三分之一體積, 以3N HCl酸化至pH 2, 並過濾所形成之白色沉澱物, 而得**120** (0.801克, 99%), 為米黃色固體。LRMS (ESI): (計算值) 261.01 (實測值) 262.1 (MH)+.

**步驟4: 苯并[f]噻吩并[2,3-b][1,4]氧氮七園烯-5(4H)-酮(121)**

於化合物**120** (0.801克, 3.07毫莫耳)在醋酸(30毫升)中之正在攪拌溶液內, 添加氧化汞(紅色) (0.664克, 3.07毫莫耳), 並將反應混合物於回流下攪拌8小時。然後, 使混合物冷卻至室溫, 並倒入冰冷水(75毫升)中。過濾所形成之固體, 並在乙醇中研製, 而得標題化合物**121** (0.527克, 79%), 為米黃色固體。LRMS (ESI): (計算值) 217.02 (實測值) 217.9 (MH)+. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 10.45 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.1 Hz, 1H).

**步驟5: (E)-5-氨基苯并[f]噻吩并[2,3-b][1,4]氧氮七園烯(122)**

使用程序A (表1)與化合物**121**, 獲得標題化合物**122**, 為褐色油,

並將粗製物使用於下一步驟。

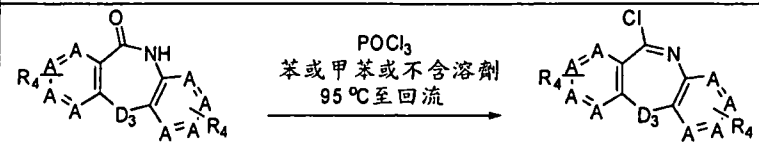
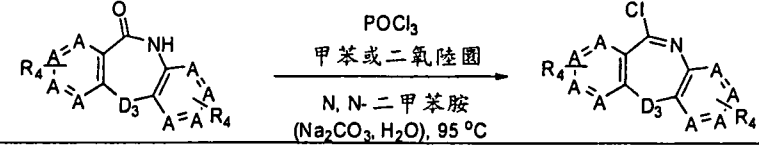
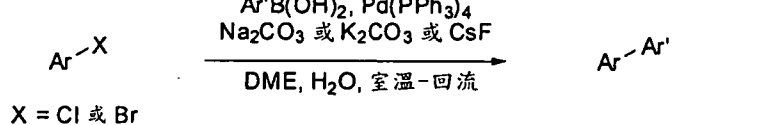
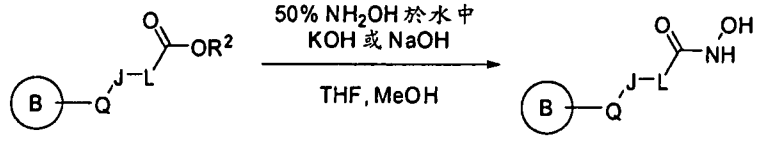
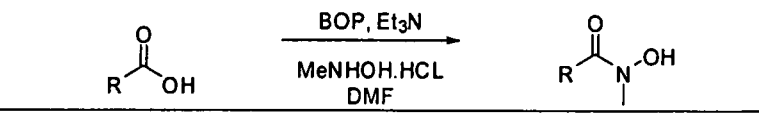
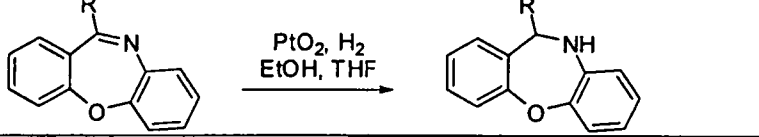
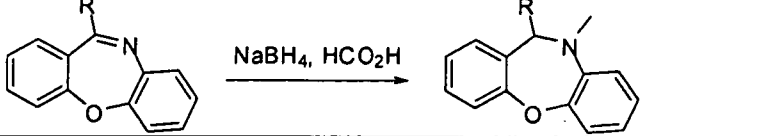
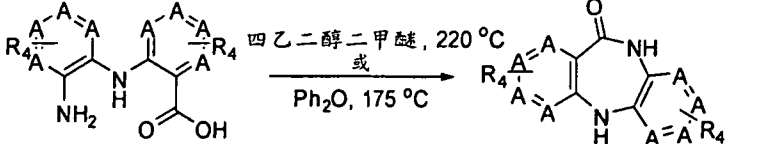
**步驟6：(Z)-4-(苯并[f]噻吩并[2,3-b][1,4]氧氮七園烯-5-基)苯甲酸乙酯  
(123)**

使用程序B (表1)與化合物**122**，獲得標題化合物**123** (0.461克，55%)，為黃色泡沫物。LRMS (ESI)：(計算值) 349.08 (實測值) 350.2 (MH)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：8.06 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 6.1, 0.4 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

**步驟7：(Z)-4-(苯并[f]噻吩并[2,3-b][1,4]氧氮七園烯-5-基)-N-羥基苯甲醯胺(124)**

使用程序C (表1)與化合物**123**，獲得標題化合物**124** (0.366克，83%)，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：11.36 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.96 (d, J = 6.1 Hz, 1H). LRMS (ESI)：(計算值) 336.06 (實測值) 337.28 (MH)<sup>+</sup>.

表1

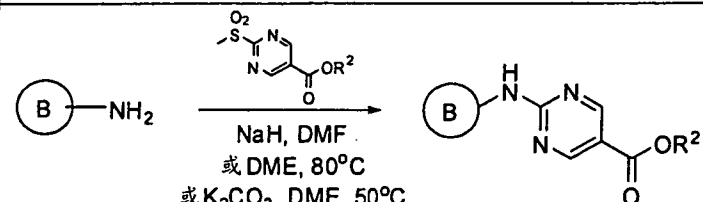
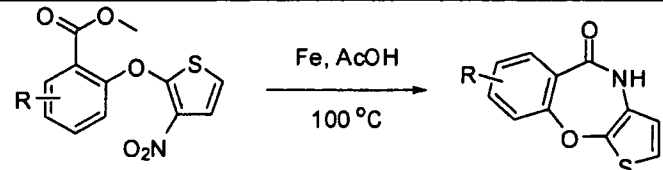

| 程序 | 圖式 | 實例 | 步驟 | 反應條件                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|----|----|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A  | 1  | 1  | 1  |  <p>POCl<sub>3</sub><br/>苯或甲苯或不含溶劑<br/>95 °C至回流</p>                                                                                                                                                  |
| A  | 4  | 4  | 2  |  <p>POCl<sub>3</sub><br/>甲苯或二氧陸圈<br/>N, N-二甲苯胺<br/>(Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O), 95 °C</p>                                                                                         |
| B  | 1  | 1  | 2  |  <p>Ar'-B(OH)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub><br/>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 或 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 或 CsF<br/>DME, H<sub>2</sub>O, 室溫-回流<br/>X = Cl 或 Br</p>                   |
| C  | 1  | 1  | 3  |  <p>50% NH<sub>2</sub>OH 於水中<br/>KOH 或 NaOH<br/>THF, MeOH</p>  <p>BOP, Et<sub>3</sub>N<br/>MeNHOH.HCL<br/>DMF</p> |
| D  | 2  | 2  | 2  |  <p>PtO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub><br/>EtOH, THF</p>                                                                                                                                               |
| E  | 3  | 3  | 1  |  <p>NaBH<sub>4</sub>, HCO<sub>2</sub>H</p>                                                                                                                                                         |
| F  | 4  | 4  | 1  |  <p>四乙二醇二甲醚, 220 °C<br/>或<br/>Ph<sub>2</sub>O, 175 °C</p>                                                                                                                                          |

| 程序 | 圖式 | 實例 | 步驟 | 反應條件                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|----|----|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| G  | 5  | 5  | 1  | $\text{R-NH}_2 + \text{Cl-C(=O)-R}' \xrightarrow[\text{THF 或 EtOAc 或 DCM 或不含溶劑 室溫 -160}^\circ\text{C}]{\text{DIPEA 或 Et}_3\text{N}}$ $\text{R-NH-C(=O)-R}'$                                                                                 |
| G  | 19 | 20 | 3  | $\text{R-NH}_2 + \text{Cl-C(=O)-R}' \xrightarrow[\text{室溫 -90}^\circ\text{C}]{\text{吡啶, DMAP 苯或甲苯}}$ $\text{R-NH-C(=O)-R}'$                                                                                                                 |
| G  | 7  | 7  | 1  | $\text{R-NH}_2 + \text{HO-C(=O)-R}' \xrightarrow[\text{DMF}]{\text{BOP, Et}_3\text{N}}$ $\text{R-NH-C(=O)-R}'$                                                                                                                              |
| H  | 5  | 5  | 2  | $\text{A}_2\text{C=C(A)C(OH)C(=O)NH-A}_2\text{C=C(A)Cl} \xrightarrow[\text{或 MeONa, 四乙二醇二甲醚 220}^\circ\text{C} \text{ 或 NaH, 二氧陸圓 回流}]{\text{NaOH, DMF 90-130}^\circ\text{C}}$ $\text{A}_2\text{C=C(A)C(=O)N(A)C(A)C(A)O-A}_2\text{C=C(A)}$ |
| I  | 17 | 17 | 1  | $\text{Ar-F} \xrightarrow[\text{室溫 -80}^\circ\text{C}]{\text{RNH}_2, \text{DMSO 或不含溶劑}}$ $\text{Ar-NH-R}$                                                                                                                                   |
| I  | 6  | 6  | 1  | $\text{Ar-X} \xrightarrow[\text{ACN, 80-90}^\circ\text{C}]{\text{ROH, Cs}_2\text{CO}_3 \text{ 或 } \text{K}_2\text{CO}_3}$ $\text{Ar-O-R}$ <p>X = F 或 Cl</p>                                                                                 |
| I  | 8  | 8  | 7  | $\text{R}'\text{-X} \xrightarrow[\text{室溫 -60}^\circ\text{C}]{\text{ROH, Cs}_2\text{CO}_3 \text{ 丙酮或DMF}}$ $\text{R}'\text{-O-R}$ <p>X = Br 或 Cl</p>                                                                                        |

| 程序 | 圖式 | 實例 | 步驟 | 反應條件                                                                                                                                       |
|----|----|----|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| J  | 6  | 6  | 2  | $\text{R-NO}_2 \xrightarrow[\text{MeOH 或 EtOH 或 THF 或 EtOAc}]{\text{H}_2, \text{Pd(C) 10\%}} \text{R-NH}_2$                                |
|    |    |    |    | $\text{R-NO}_2 \xrightarrow[\text{EtOH, 回流}]{\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}} \text{R-NH}_2$                                       |
| J  | 12 | 12 | 2  | $\text{R-NO}_2 \xrightarrow[\text{MeOH, H}_2\text{O}]{\text{NH}_4\text{Cl, Zn}} \text{R-NH}_2$                                             |
| J  | 19 | 20 | 2  | $\text{R-NO}_2 \xrightarrow[\text{MeOH, H}_2\text{O}]{\text{NH}_4\text{Cl, Zn}} \text{R-NH}_2$                                             |
| J  | 18 | 19 | 2  | $\text{Ar-Cl} \xrightarrow[\text{NaOCHO}]{\text{H}_2, \text{Pd(C)}} \text{Ar}$                                                             |
| J  | 22 | 23 | 2  | $\text{Ar-Cl} \xrightarrow[\text{EtOH}]{\text{H}_2, \text{Pd(C)}} \text{Ar}$                                                               |
| K  | 6  | 6  | 3  |                                                                                                                                            |
| L  | 7  | 7  | 2  | $\text{R-O-Ph} \xrightarrow{\text{33\% HBr / AcOH}} \text{R-OH}$                                                                           |
| M  | 8  | 8  | 6  | $\text{R-OMe} \xrightarrow[\text{-78 } ^\circ\text{C 至室溫}]{\text{BBr}_3, \text{DCM}} \text{R-OH}$                                          |
| N  | 9  | 9  | 2  | $\text{R-NO}_2 \xrightarrow[\text{EtOH 或 MeOH 或 THF}]{\text{H}_2, 45-65 \text{ PSI}, \text{Pd/C 10\%}} \text{R-NH}_2$                      |
| O  | 10 | 10 | 1  |                                                                                                                                            |
| P  | 11 | 11 | 3  | $\text{R-S-R}' \xrightarrow[\text{或 mCPBA, Et}_2\text{O, DCM}]{\text{CrO}_3, \text{H}_5\text{IO}_6, \text{ACN}} \text{R-S(=O)-R}'$         |
| P  | 13 | 13 | 1  | $\text{R-S-R}' \xrightarrow[\text{或 H}_5\text{IO}_6, \text{FeCl}_3, \text{ACN}]{\text{H}_2\text{O}_2, \text{AcOH, DCM}} \text{R-S(=O)-R}'$ |
| Q  | 14 | 14 | 1  | $\text{R-COOH} \xrightarrow[\text{MeOH, 70-95 } ^\circ\text{C}]{\text{HCl 及 / 或 H}_2\text{SO}_4} \text{R-COOCH}_3$                         |

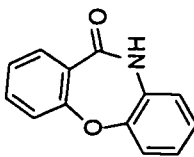
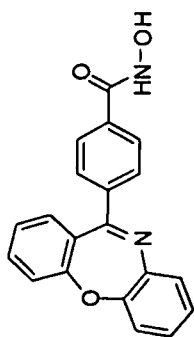
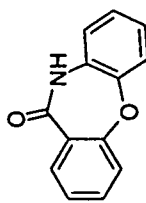
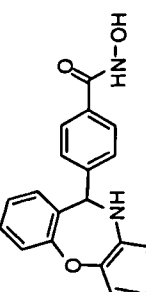


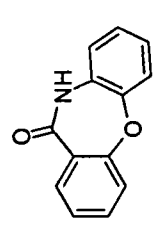
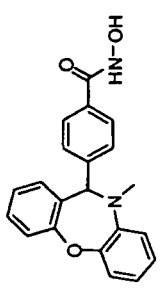
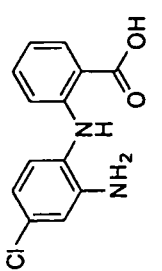
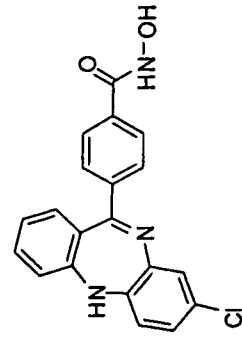
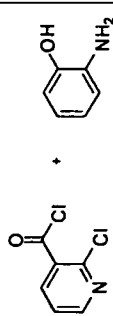
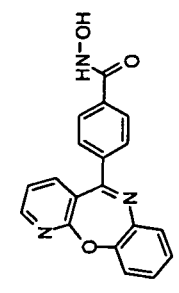
| 程序 | 圖式 | 實例 | 步驟 | 反應條件                                                                                                                                                                                                |
|----|----|----|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| R  | 15 | 15 | 6  | <p> <math>R_2NH</math>, 甲苯, 回流<br/>           或<br/> <math>R_2NH</math>, DIPEA (或 <math>Et_3N</math>)<br/>           甲苯, 回流<br/> <math>R_2NH</math>, HCl<br/> <math>EtOH, H_2O</math> </p>          |
| S  | 16 | 16 | 1  | <p> <math>(COCl)_2</math>, DMF, 吡啶<br/>           DCM 或 苯<br/>           或<br/> <math>(COCl)_2</math>, DMF, <math>Et_3N</math>, THF         </p>                                                    |
| T  | 17 | 17 | 4  | <p> <math>NaH</math>, 吡啶<br/>           回流<br/>           或 <math>KHMDS</math>, 甲苯<br/>           120-140 °C         </p>                                                                           |
| U  | 19 | 20 | 4  | <p> <math>PPA</math> 或 <math>POCl_3</math><br/>           100-145 °C         </p>                                                                                                                   |
| V  | 21 | 22 | 3  | <p> <math>Et_3N</math>, KCN, MeOH, 40 °C         </p>                                                                                                                                               |
| W  | 22 | 23 | 5  | <p> <math>Me_3SnOH</math><br/>           DCM         </p>                                                                                                                                           |
| W  | 25 | 26 | 3  | <p> <math>LiOH</math> (或 <math>NaOH</math>)<br/>           THF, MeOH (或 <math>EtOH</math>)<br/> <math>LiOH</math> (或 <math>NaOH</math>)<br/>           THF, MeOH (或 <math>EtOH</math>)         </p> |
| X  | 22 | 23 | 6  | <p> <math>HATU</math>, <math>Et_3N</math> </p>                                                                                                                                                      |
| Y  | 22 | 23 | 7  | <p> <math>AcOH</math><br/>           THF, <math>H_2O</math> </p>                                                                                                                                    |
| Z  | 23 | 24 | 2  | <p> <math>Bu_2SnCl_2</math><br/> <math>PhSiH_3</math>, THF         </p>                                                                                                                             |

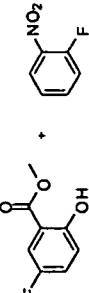
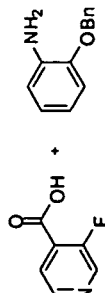
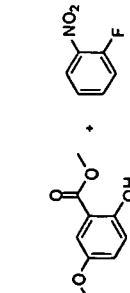
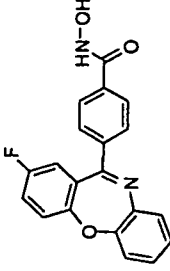
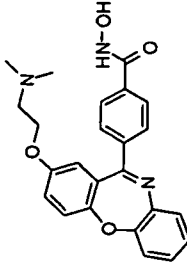
| 程序 | 圖式 | 實例 | 步驟 | 反應條件                                                                               |
|----|----|----|----|------------------------------------------------------------------------------------|
| AA | 24 | 25 | 1  |  |
| AB | 25 | 26 | 2  |  |
| AC | 25 | 26 | 4  |   |

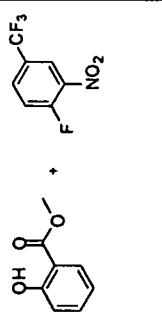
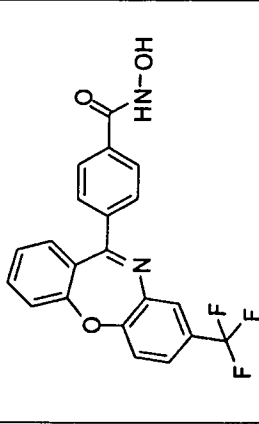
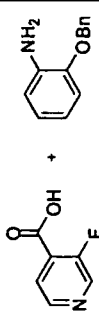
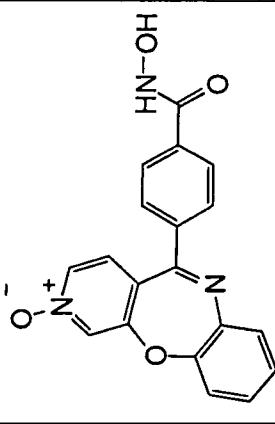
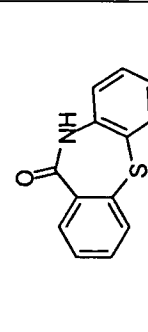
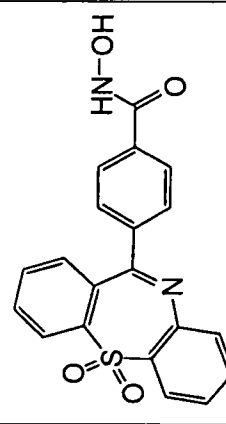
下文實例表之化合物(表2)係自其相應之起始物質開始，  
並按照所指示之製備順序(一般程序A至AC)製成。

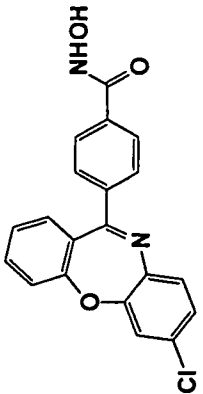
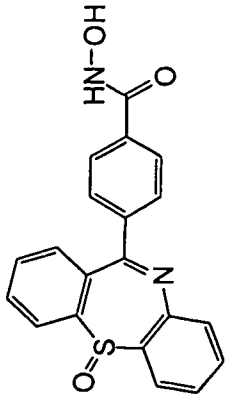
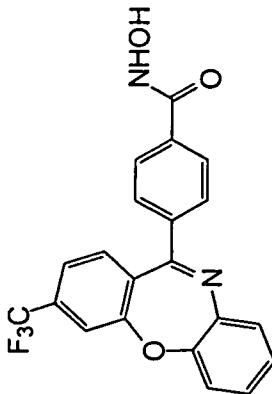
表 2

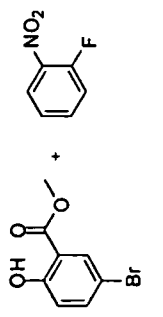
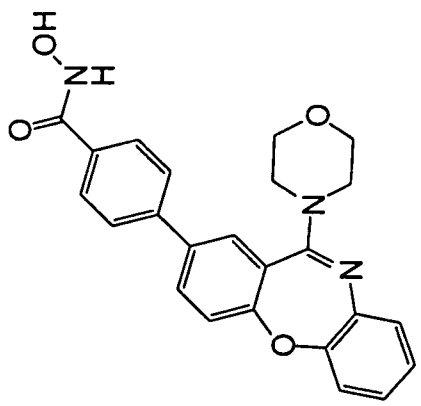
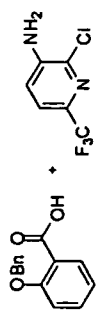
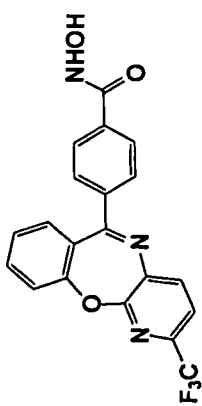
| 實例 | 化合物 | 起始物質                                                                                 | 結構                                                                                   | 名稱                                                       | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 製備<br>順序      |
|----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 1  | 3   |   |   | (Z)-4-(二苯并<br>[b,f][1,4]氧氮七園烯<br>-11-基)-N-羥基苯甲<br>醯胺     | <sup>1</sup> H NMR<br>(DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.37 (br<br>s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 7.86<br>(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J<br>= 8.8 Hz, 2H), 7.66- 7.62 (m,<br>1H), 7.43-7.39 (m, 2H),<br>7.32- 7.25 (m, 4H), 7.17 (dd,<br>J = 8.0, 1.6 Hz, 1H). LRMS<br>(ESI) : (計算值) 330.1 (實測<br>值) 331.4 (MH) <sup>+</sup> .                                             | A, B, C       |
| 2  | 6   |  |  | 4-(10,11-二氫二苯并<br>[b,f][1,4]氧氮七園烯<br>-11-基)-N-羥基苯甲<br>醯胺 | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.12 (s,<br>1H), 8.99 (s, 1H), 7.65 (d, J<br>= 8.4 Hz, 2H), 7.45 (dd, J =<br>7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.35- 7.30<br>(m, 3H), 7.18 (td, J = 7.4, 1.2<br>Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.0,<br>1.4 Hz, 1H), 6.89-6.75 (m,<br>4H), 6.52- 6.48 (m, 1H), 5.51<br>(d, J = 6.0 Hz, 1H). LRMS<br>(ESI) : (計算值) 332.12 (實<br>測值) 333.19 (MH) <sup>+</sup> . | A, B, D,<br>C |

|   |                                                                                       |                                                                                       |                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |               |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 3 |    |    | <p>N-羥基-4-(10-甲基-10,11-二氫二苯并[b,e][1,4]氧氮七元杂环-11-基)苯甲酰胺</p> | <p>(MeOD-d<sub>4</sub>)δ(ppm): 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 5H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.27 (s, 3H). LRMS (ESI): (計算值) 346.13 (實測值) 347.28 (MH)<sup>+</sup></p>                                                                     | A, B, E, C    |
| 4 |    |    | <p>(Z)-4-(8-氯基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七元-11-基)-N-羥基苯甲酰胺</p>     | <p>(DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 11.33 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.01-6.90 (m, 3H), 6.85 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H). LRMS (ESI): MS (ESI): (計算值) 363.08 (實測值) 364.22 (MH)<sup>+</sup></p> | F, A, B, C    |
| 5 |  |  | <p>(Z)-4-(苯并[b]吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮七元杂环-5-基)-N-羥基苯甲酰胺</p>     | <p>(DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 11.39 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H). LRMS (ESI): (計算值) 331.12 (實測值) 332.18 (MH)<sup>+</sup></p>                                                   | G, H, A, B, C |

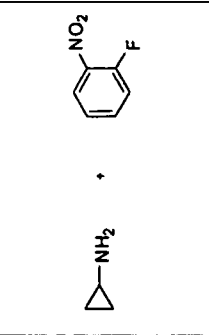
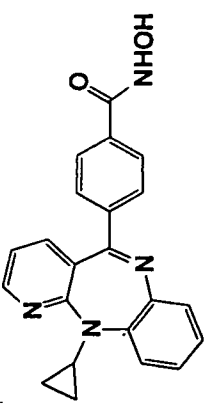
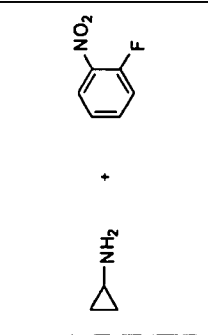
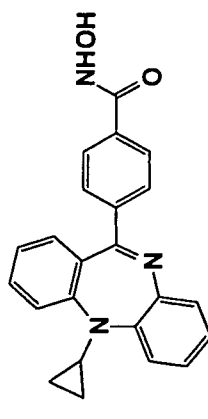
|   |                                                                                               |                                                                                               |                                                                                                 |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                             |                             |                             |                                   |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| 6 |  <p>23</p> |  <p>29</p> |  <p>37</p> | <p>(Z)-4-(2-氟基二苯并<br/>[b,f][1,4]氧氮七圆烯<br/>-11-基)-N-羟基苯甲<br/>酰胺</p>  | <p>(Z)-4-(2-(2-(二甲胺<br/>基)乙氧基)二苯并<br/>[b,f][1,4]氧氮七圆烯<br/>-11-基)-N-羟基苯甲<br/>酰胺</p>  | <p>(DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 11.39 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53-7.40 (m, 3H), 7.34-7.25 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H).<br/>LRMS (ESI) : (計算値) 348.09 (實測値) 349.19 (MH)<sup>+</sup></p> | <p>(DMSO-d<sub>6</sub>) d(ppm) 1H :<br/>11.41 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.78 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 4H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 4.8, 0.4 Hz, 1H)<br/>LRMS (ESI) : (計算値) 331.32 (實測値) 332.15 (MH)<sup>+</sup></p> | <p>(MeOH-d<sub>4</sub>) d(ppm) 1H :<br/>7.91-7.86 (m, 4H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 5H), 6.70 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 6H)<br/>LRMS (ESI) : (計算値) 417.17 (實測値) 418.47 (MH)<sup>+</sup></p> | <p>I, J, K, A,<br/>B, C</p> | <p>G, L, H,<br/>A, B, C</p> | <p>I, J, K, A,<br/>B, M, I, C</p> |
| 7 |                                                                                               |                                                                                               |                                                                                                 |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                             |                             |                             |                                   |
| 8 |                                                                                               |                                                                                               |                                                                                                 |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                             |                             |                             |                                   |

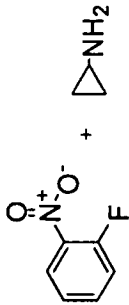
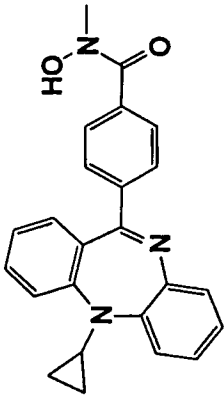
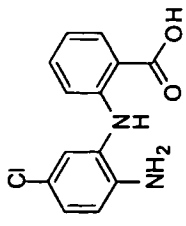
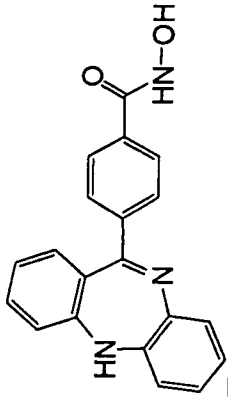
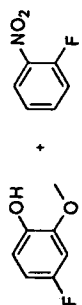
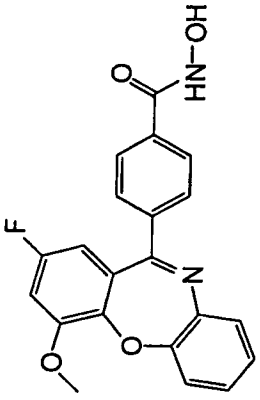
|           |           |                                                                                       |                                                                                      |                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |
|-----------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <p>9</p>  | <p>43</p> |    |   | <p>(Z)-N-羟基-4-(8-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七圆烯-11-基)苯甲酰胺</p>  | <p>(dmso-d<sub>6</sub>) δ(ppm) 1H : 11.38 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.95-7.84 (m, 4H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.7 與 1.4 Hz, 1H) LRMS (ESI) : (計算值) 398.1 (實測值) 399.2 (MH)<sup>+</sup></p> | <p>I, N, K, A, B, C</p>    |
| <p>10</p> | <p>45</p> |    |   | <p>(Z)-5-(4-(羟基胺甲基)苯基)苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七圆烯2-氧化物</p> | <p>(MeOH-d<sub>4</sub>) δ(ppm) : 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 4H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.26 (d, J = 6.7 Hz, 1H). LRMS (ESI) : (計算值) 347.09 (實測值) 348.1 (MH)<sup>+</sup>.</p>                                                                | <p>G, L, H, A, B, O, C</p> |
| <p>11</p> | <p>49</p> |  |  | <p>(Z)-5-(4-(羟基胺甲基)苯基)苯并[b]噻吩并[4,3-f][1,4]氧氮七圆烯2-氧化物</p> | <p>(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) : 11.42 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.99 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.93-7.83 (m, 6H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H). LRMS (ESI) : (計算值) 378.40 (實測值) 379.1 (MH)<sup>+</sup>.</p>                 | <p>A, B, P, C</p>          |

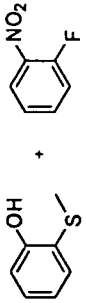
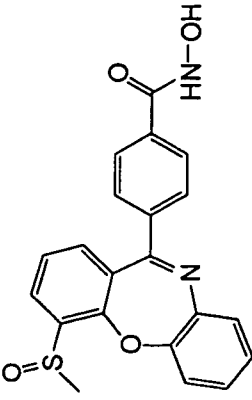
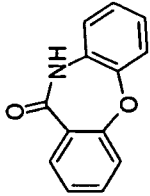
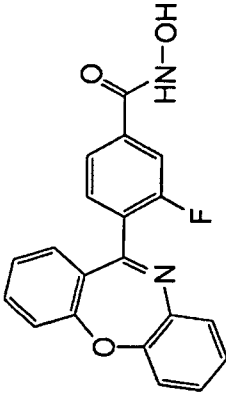
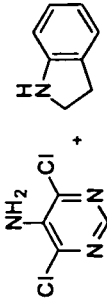
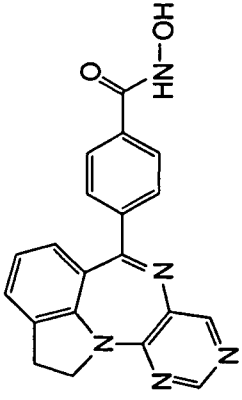
|    |    |                                                                                      |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                       |                     |
|----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 12 | 55 |   | (Z)-4-(7-氯基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圆烯-11-基)-N-羟基苯甲醯胺     | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.37 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.52-7.41 (m, 3H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H). LRMS (ESI) : (計算値) 364.06 (實測値) 365.1 (MH) <sup>+</sup> . | I, J, K, A, B, C    |
| 13 | 57 |   |                                                  | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.42 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.91-7.80 (m, 6H), 7.64-7.47 (m, 4H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H). LRMS (ESI) : (計算値) 362.07 (實測値) 363.3 (MH) <sup>+</sup> .                                       | A, B, P, C          |
| 14 | 64 |  | (Z)-N-羟基-4-(3-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七圆烯-11-基)苯甲醯胺 | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.39 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.94-7.82 (m, 5H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 2H). LRMS (ESI) : (計算値) 398.09 (實測値) 399.4 (MH) <sup>+</sup> .                                              | Q, I, J, K, A, B, C |

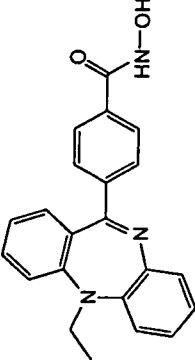
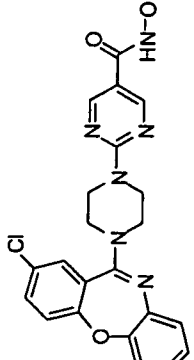
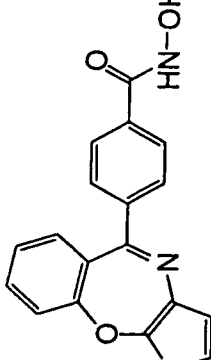
|           |           |                                                                                     |                                                                                     |                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |
|-----------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <p>15</p> | <p>71</p> |  |  | <p>(E)-N-羥基-4-(11-嗎福啉基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯-2-基)苯甲醯胺</p>         | <p>(DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 11.28 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 3.08-3.07 (m, 4H), 3.55-3.54 (m, 4H).<br/>LRMS (ESI) : (計算值) 415.15 (實測值) 416.6 (MH)<sup>+</sup>.</p> | <p>I, B, J, K, A, R, C</p> |
| <p>16</p> | <p>77</p> |  |  | <p>(Z)-N-羥基-4-(2-(三氟甲基)苯并[f]吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮七圓烯-6-基)苯甲醯胺</p> | <p>(DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 11.43 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97-7.86 (m, 5H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H). LRMS (ESI) : (計算值) 399.08 (實測值) 400.4 (MH)<sup>+</sup>.</p>                                                                                                           | <p>S, L, H, A, B, C</p>    |

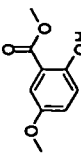

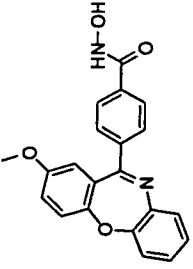
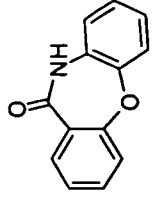

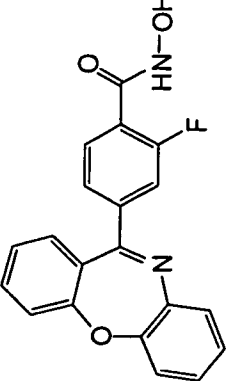
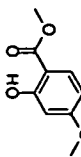

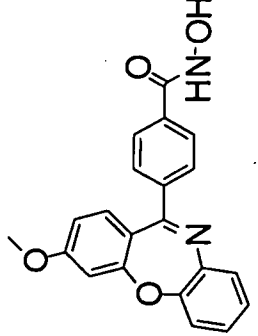


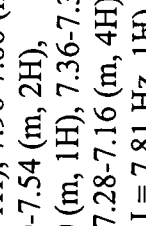
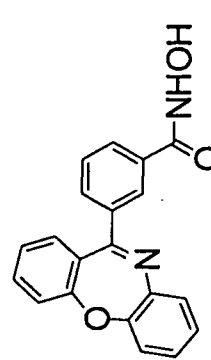
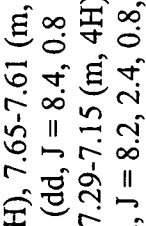
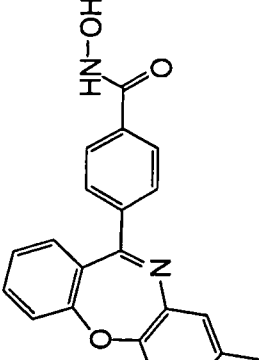

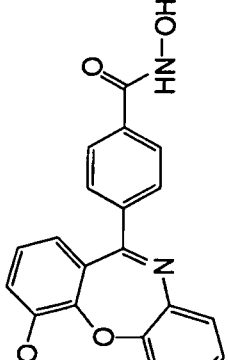
|            |            |                                                                                     |                                                                                     |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |
|------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <p>17</p>  | <p>84a</p> |  |  | <p>(Z)-4-(11-環丙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)-N-羥基苯甲醯胺</p> | <p>(DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 11.33 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.50-8.46 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 2H), 3.05-3.48 (m, 1H), 0.95-0.80 (m, 2H), 0.51-0.45 (m, 1H), 0.31-0.23 (m, 1H). LRMS (ESI): (計算值) 370.14 (實測值) 371.2 (MH)<sup>+</sup>.</p>                   | <p>I, N, G, T, A, B, C</p> |
| <p>18a</p> | <p>84b</p> |  |  | <p>(Z)-4-(5-環丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基苯甲醯胺</p>         | <p>(DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 11.31 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.14-7.05 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 0.81-0.98 (m, 2H), 0.50-0.40 (m, 1H), 0.39-0.25 (m, 1H). LRMS (ESI): (計算值) 369.2 (實測值) 370.5 (MH)<sup>+</sup>.</p> | <p>I, N, G, T, A, B, C</p> |

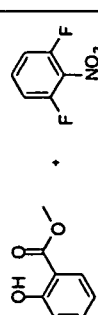
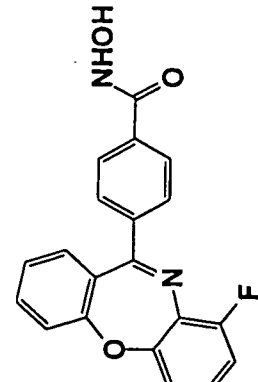
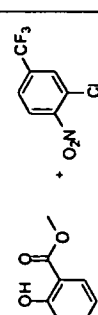
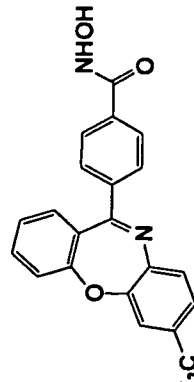
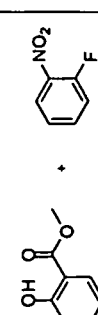
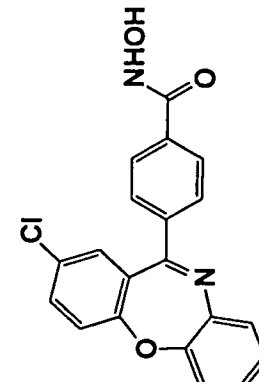
|     |     |                                                                                       |                                                                                       |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                              |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 18b | 84c |    |    | (Z)-4-(5-環丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七元-11-基)-N-羥基-N-甲基苯甲醯胺 | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 10.10 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 0.9-0.6 (m, 2H), 0.50-0.40 (m, 1H), 0.35-0.27 (m, 1H). LRMS (ESI) : (計算值) 383.16 (實測值) 384.5 (MH) <sup>+</sup> . | I, N, G, T,<br>A, B, W,<br>C |
| 19  | 89  |    |   | (Z)-4-(5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七元-11-基)-N-羥基苯甲醯胺            | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.33 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.09-6.91 (m, 5H), 7.85 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H). LRMS (ESI) : (計算值) 329.12 (實測值) 330.4 (MH) <sup>+</sup> .                                                                                                                   | F, J, A, B,<br>C             |
| 20  | 94  |  |  | (Z)-4-(2-氟基-4-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮七元烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺    | (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.88 (s, 4H), 7.41 (m, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.11 (dd, J = 2.8 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 2.8 Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H). LRMS (ESI) : (計算值) 378.10 (實測值) 377.3 (MH) <sup>-</sup> .                                                                                                                                                                             | I, J, G, U,<br>C             |

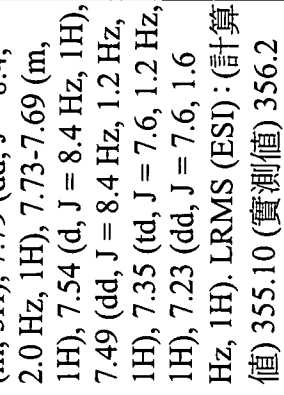
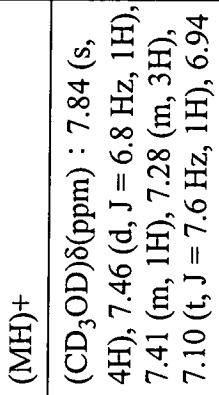
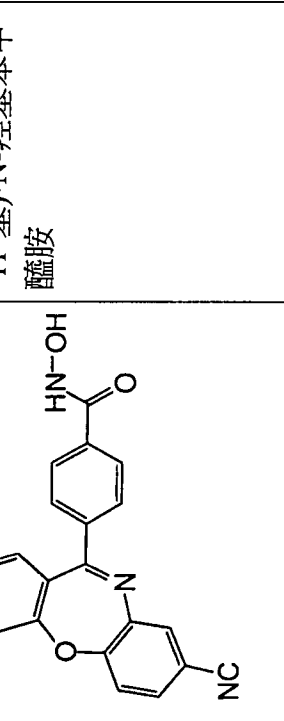
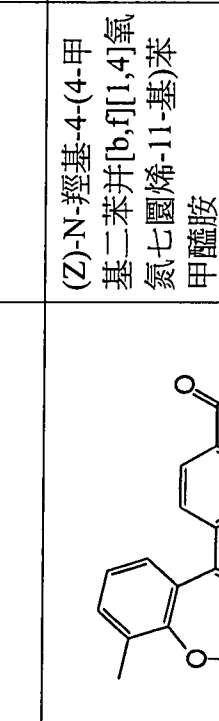
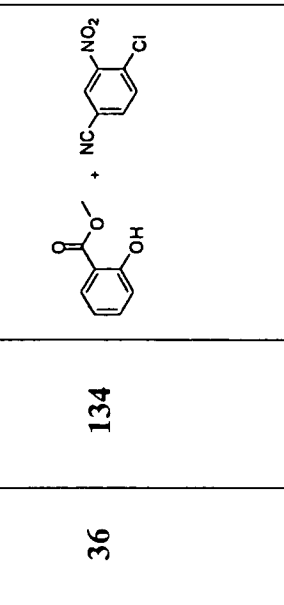
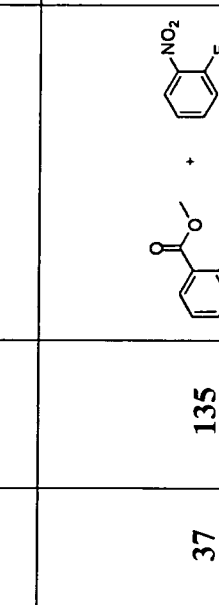
|    |     |                                                                                      |                                                                                      |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                     |
|----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 21 | 100 |   |   | (Z)-N-羥基-4-(4-(甲基亞磺酰基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七員烯-11-基)苯甲醯胺 | (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm): 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 4H), 7.52 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (m, 3H), 3.06 (s, 3H). MS (m/z): 391.4 (M-H).                                                                                                                                                 | I, J, G, U, P, C    |
| 22 | 104 |   |   | (E)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七員烯-11-基)-3-氟-N-羥基苯甲醯胺       | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm): 11.47 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.93 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 1.6, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.35-7.22 (m, 4H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H). LRMS (ESI): (計算值) 348.09 (實測值) 349.3 (MH) <sup>+</sup> .                                                                          | A, B, V, C          |
| 23 | 111 |  |  |                                                    | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm): 11.3 (bs, 1H), 9.12 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 8.4 Hz, 2H). LRMS (ESI): (計算值) 357.12 (實測值) 356.4 (MH) <sup>+</sup> . | R, J, G, U, W, X, Y |

|    |     |                                                                                       |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                       |
|----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 24 | 115 |    | (Z)-4-(5-乙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七元-11-基)-N-羥基苯甲醯胺              | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 3H), 7.96 (dd, J = 7.6, 1.2, 1H), 3.83-3.68 (m, 2H), 1.24 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LRMS (ESI) : (計算值) 357.15 (實測值) 358.3 (MH) <sup>+</sup> . | G, Z, U, C            |
| 25 | 117 |    | (E)-2-(4-(2-氨基二苯并[b,e][1,4]氧氮七元烯-11-基)六氢吡啶-1-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺 | DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 8.69 (s, 2H), 7.62 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 1H), 4.12-3.76 (m, 4H), 3.68-3.44 (m, 4H). LRMS (ESI) : (計算值) 450.12 (實測值) 451.1 (MH) <sup>+</sup> .                               | AA, C                 |
| 26 | 124 |  | (Z)-4-(苯并[f]噻吩并[2,3-b][1,4]氧氮七元烯-5-基)-N-羥基苯甲醯胺               | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.36 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.96 (d, J = 6.1 Hz, 1H). LRMS (ESI) : (計算值) 336.06 (實測值) 337.28 (MH) <sup>+</sup> .                                              | I, AB, W, AC, A, B, C |

|    |     |                                                                                                                                                                           |                                                                                      |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                  |
|----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 27 | 125 |     |   | (Z)-N-羟基-4-(2-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮七元烯-11-基)苯甲酰胺 | (DMSO-d <sub>6</sub> ) d(ppm) 1H :<br>11.38 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.89 (s, 4H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 3H), 7.21 (dd, J = 9.2, 3.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H)<br>LRMS (ESI) : (計算值) 360.36 (實測值) 361.09 | I, J, K, A, B, C |
| 28 | 126 |     |   | (Z)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七元烯-11-基)-2-氟-N-羟基苯甲酰胺  | (DMSO-d <sub>6</sub> ) d(ppm) 1H :<br>11.12 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.70-7.63 (m, 3H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.38-7.25 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 1H) LRMS (ESI) : (計算值) 348.1 (實測值) 349.2 (MH) <sup>+</sup>                                           | A, B, C          |
| 29 | 127 |   |  | (Z)-N-羟基-4-(3-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮七元烯-11-基)苯甲酰胺 | (MeOH-d <sub>4</sub> ) δ(ppm) : 7.85 (dd, J = 8.4 Hz, 10.2 Hz, 4H), 7.37 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H). LRMS (ESI) : (計算值) 360.11 (實測值) 359.00 (M) <sup>-</sup>      | I, N, K, A, B, C |

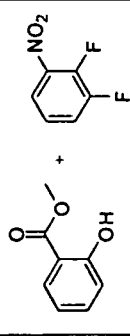
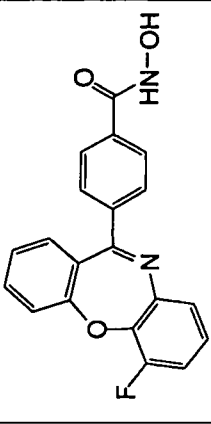
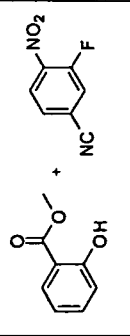
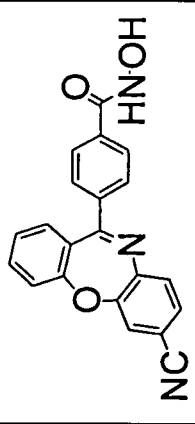
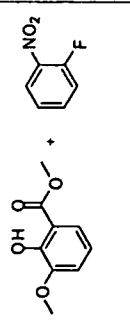
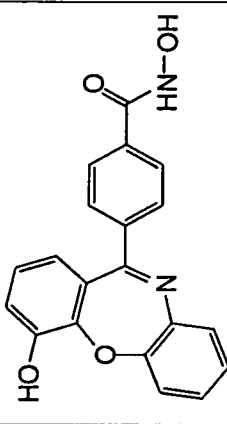
|    |                                                                                     |                                                                                      |                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 30 |    |   | (Z)-3-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七元杂环-11-基)-N-羟基苯甲酰胺      | <p>(MeOH-d<sub>4</sub>)δ(ppm) : 8.22 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96-7.86 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.28-7.16 (m, 4H), 7.10 (dd, J = 7.81 Hz, 1H). LRMS (ESI) : (計算値) 330.3 (實測値) 331.4 (MH)<sup>+</sup></p>                                                     | A, B, C          |
| 31 |    |   | (Z)-N-羟基-4-(8-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮七元杂环-11-基)苯甲酰胺 | <p>(DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 11.38 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.29-7.15 (m, 4H), 7.07 (ddd, J = 8.2, 2.4, 0.8, 1H), 2.29 (s, 3H). LRMS (ESI) : (計算値) 344.12 (實測値) 345.4 (MH)<sup>+</sup></p> | I, J, K, A, B, C |
| 32 |  |  | (Z)-N-羟基-4-(4-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮七元杂环-11-基)苯甲酰胺 | <p>(MeOH-d<sub>4</sub>)δ(ppm) : 7.86 (s, 4H), 7.39 (m, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.14 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H). LRMS (ESI) : (計算値) 360.11 (實測値) 359.2 (MH)<sup>-</sup></p>                                                                                               | I, J, K, A, B, C |

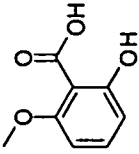
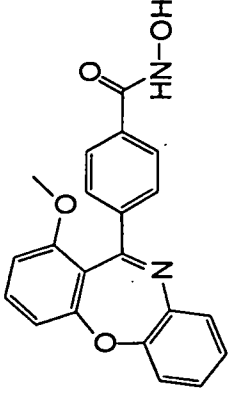
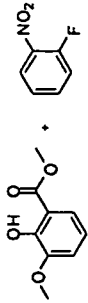
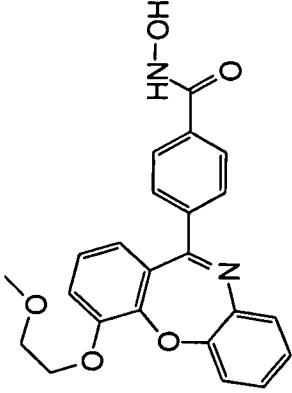
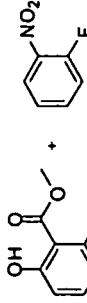
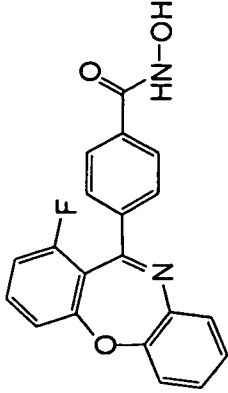
|    |                                                                                       |                                                                                      |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                  |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 33 |    |   | (Z)-4-(9-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圆烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺     | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.40 (m, 1H), 9.20 (m, 1H), 7.88 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 3H). LRMS (ESI) : (計算值) 348.3 (實測值) 349.4 (MH) <sup>+</sup>                                  | I, N, K, A, B, C |
| 34 |    |   | (Z)-N-羥基-4-(7-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七圆烯-11-基)苯甲醯胺 | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.39 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.93-7.82 (m, 4H), 7.76 (s, 1H), 7.72-7.58 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H). LRMS (ESI) : (計算值) 398.09 (實測值) 399.1 (MH) <sup>+</sup>                                             | I, J, K, A, B, C |
| 35 |  |  | (Z)-4-(2-氯基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圆烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺     | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.38 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45-7.70 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H). LRMS (ESI) : (計算值) 364.06 (實測值) 365.3 (MH) <sup>+</sup> | I, J, K, A, B, C |

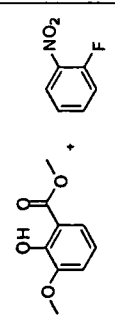
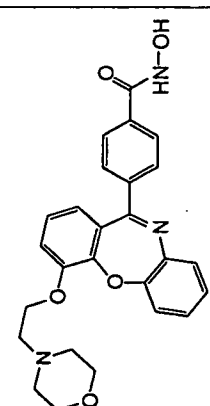
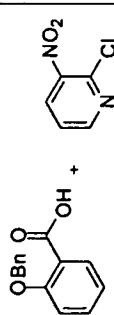
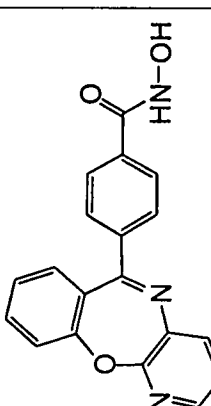
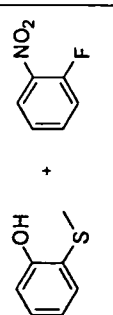
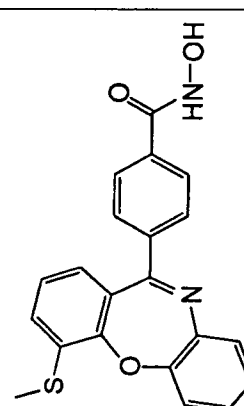
|           |                                                                                                |                                                                                     |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                             |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <p>36</p> | <p>134</p>    |    | <p>(Z)-4-(8-氧基二苯并<br/>[b,f][1,4]氧氮七圆烯<br/>-11-基)-N-羟基苯甲<br/>醯胺</p> | <p>(DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 11.41 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.93- 7.85 (m, 5H), 7.79 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H). LRMS (ESI) : (計算值) 355.10 (實測值) 356.2 (MH)<sup>+</sup></p> | <p>I, J, K, A,<br/>B, C</p> |
| <p>37</p> | <p>135</p>   |   | <p>(Z)-N-羟基-4-(4-甲<br/>基二苯并[b,f][1,4]氧<br/>氮七圆烯-11-基)苯<br/>甲醯胺</p> | <p>(CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm) : 7.84 (s, 4H), 7.46 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H). LRMS (ESI) : (計算值) 344.12 (實測值) 343.2 (MH)<sup>-</sup></p>                                                                                              | <p>I, J, K, A,<br/>B, C</p> |
| <p>38</p> | <p>136</p>  |  | <p>(Z)-N-羟基-4-(3-甲<br/>基二苯并[b,f][1,4]氧<br/>氮七圆烯-11-基)苯<br/>甲醯胺</p> | <p>(CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm) : 7.85 (m, 4H), 7.38 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 2.40 (s, 3H). LRMS (ESI) : (計算值) 344.12 (實測值) 343.3 (MH)<sup>-</sup></p>                                                                                                                                                | <p>I, J, K, A,<br/>B, C</p> |


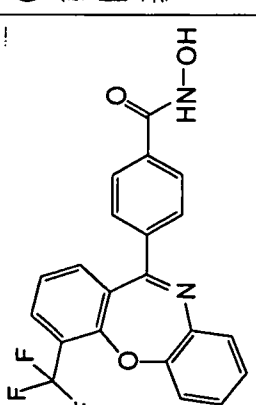
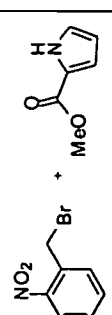
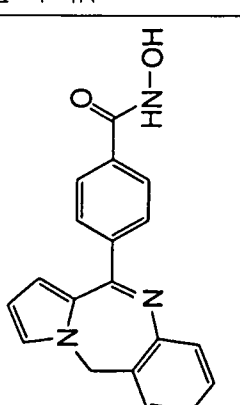
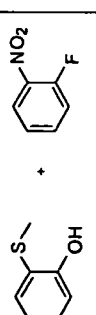
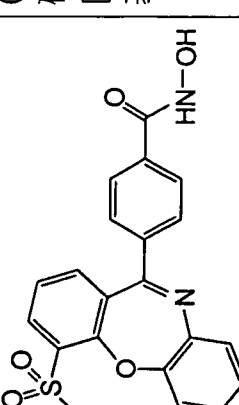
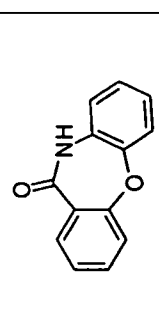
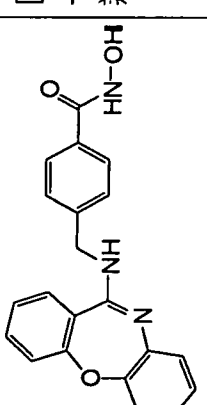


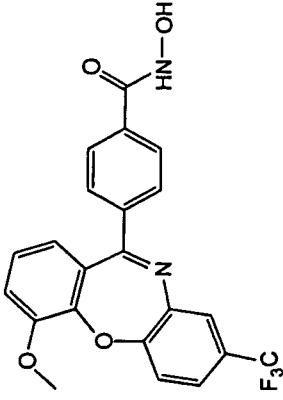
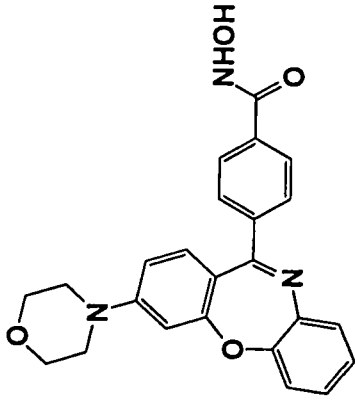


|    |     |                                                                                       |                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |
|----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 42 | 140 |    |    | (Z)-4-(6-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圆烯-11-基)-N-羟基苯甲酰胺 | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.40 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 4H). LRMS (ESI) : (計算値) 348.09 (實測値) 349.4 (MH) <sup>+</sup>                                                                        | I, J, K, A, B, C    |
| 43 | 141 |    |    | (Z)-4-(7-氰基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圆烯-11-基)-N-羟基苯甲酰胺 | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.41 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H). LRMS (ESI) : (計算値) 355.10 (實測値) 356.4 (MH) <sup>+</sup> | I, J, K, A, B, C    |
| 44 | 142 |  |  | (Z)-N-羟基-4-(4-羟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圆烯-11-基)苯甲酰胺 | (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.86 (s, 4H), 7.41 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.54 (m, 1H). LRMS (ESI) : (計算値) 346.10 (實測値) 345.3 (MH) <sup>-</sup>                                                                                                                                                             | I, J, K, A, B, M, C |

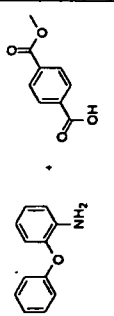
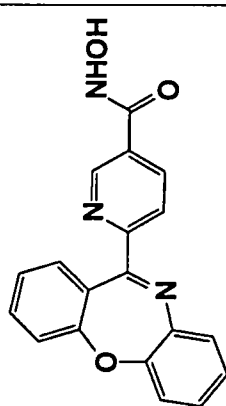
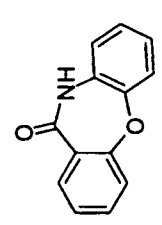
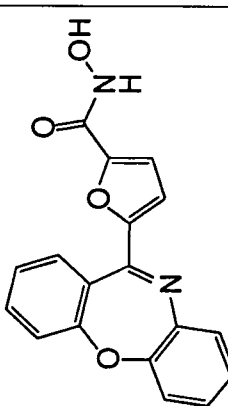
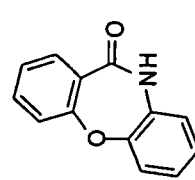
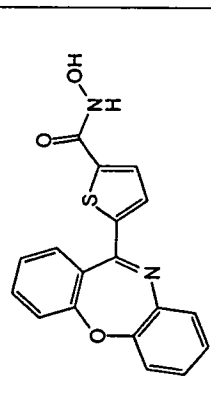
|    |     |                                                                                      |                                                                                      |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                        |
|----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 45 | 143 |   |   | (Z)-N-羟基-4-(1-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮七元杂环-11-基)苯甲酰胺        | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.34 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.29-7.21 (m, 3H), 7.03-6.99 (m, 2H), 3.47 (s, 3H). LRMS (ESI) : (計算値) 360.11 (實測値) 361.2 (MH) <sup>+</sup> | Q, I, J, K, A, B, C    |
| 46 | 144 |   |   | (Z)-N-羟基-4-(4-(2-甲氧基乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七元杂环-11-基)苯甲酰胺 | (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.84 (m, 4H), 7.22-7.41 (m, 5H), 7.13 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H). LRMS (ESI) : (計算値) 404.14 (實測値) 403.4 (MH) <sup>-</sup>                                | I, J, K, A, B, M, I, C |
| 47 | 145 |  |  | (Z)-4-(1-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七元杂环-11-基)-N-羟基苯甲酰胺         | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.37 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 1H). LRMS (ESI) : (計算値) 348.09 (實測値) 349.4 (MH) <sup>+</sup>               | I, J, K, A, B, C       |

|    |     |                                                                                       |                                                                                      |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
|----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 48 | 146 |    |   | (Z)-N-羥基-4-(4-(2-嗎福啉基乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯-11-基)苯甲醯胺 | (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.87 (s, 4H), 7.10-7.40 (m, 6H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.77 (s, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.73 (s, 4H). LRMS (ESI) : (計算值) 459.18 (實測值) 458.6 (MH)-                                                                                                                                       | I, J, K, A, B, M, I, C |
| 49 | 147 |    |   | (Z)-4-(苯并[f]吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮七圓烯-6-基)-N-羥基苯甲醯胺        | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.41 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.35 (td, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H). LRMS (ESI) : (計算值) 331.10 (實測值) 332.4 (MH)+ | S, L, H, A, B, C       |
| 50 | 148 |  |  | (Z)-N-羥基-4-(4-(甲基硫基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯-11-基)苯甲醯胺      | (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.86 (s, 4H), 7.42 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H). LRMS (ESI) : (計算值) 376.09 (實測值) 375.3 (MH)-                                                                                                                                                | I, J, G, U, C          |

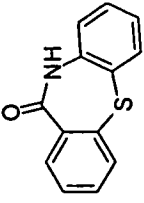
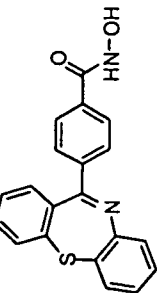
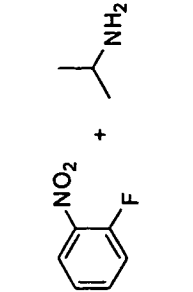
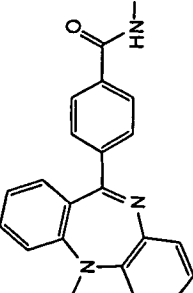
|    |                                                                                       |                                                                                       |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                    |                  |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 51 |    |    | (Z)-N-羟基-4-(4-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七圆烯-11-基)苯甲醯胺 | (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.81-7.93 (m, 5H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.27-7.32 (m, 3H). LRMS (ESI) : (計算値) 398.09 (實測値) 397.5 (MH)-                                                                                                  | I, J, G, U, C    |
| 52 |    |    | (Z)-4-(5H-苯并[e]吡咯并[1,2a][1,4]二氮七圆-11-基)-N-羟基苯甲醯胺 | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.36 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.38 (m, 3H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.23-6.19 (m, 2H), 5.18 (s, 2H). LRMS (ESI) : (計算値) 317.12 (實測値) 318.4 (MH)+ | I, J, K, A, B, C |
| 53 |    |   | (Z)-N-羟基-4-(4-(甲磺酰基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七圆烯-11-基)苯甲醯胺 | (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 8.19 (dd, J = 1.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.82 (q, J = 9.6 Hz, 4H), 7.68 (m, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 3.51 (s, 3H). LRMS (ESI) : (計算値) 408.08 (實測値) 407.4 (MH)-                                      | I, J, G, U, P, C |
| 54 |  |  | (E)-4-((二苯并[b,f][1,4]氧氮七圆烯-11-基胺基)甲基)-N-羟基苯甲醯胺   | (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62-7.51 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.06-6.94 (m, 3H), 4.78 (s, 2H). LRMS (ESI) : (計算値) 359.13 (實測値) 360.5 (MH)+                                       | A, R, C          |

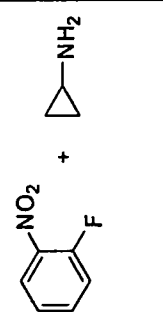
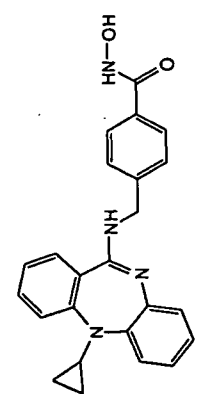
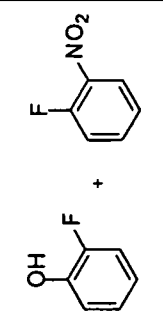
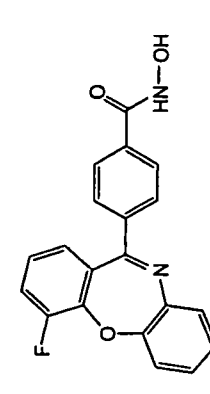
|    |     |                                                                                     |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |
|----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 55 | 153 |  | (Z)-N-羥基-4-(4-甲氧基-8-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺 | <p>(CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm) : 7.89 (dd, J = 8.4 Hz, 12.4 Hz, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).<br/>LRMS (ESI) : (計算值) 428.10 (實測值) 427.3 (MH)<sup>-</sup></p>                                                   | G, U, C             |
| 56 | 154 |  | (Z)-N-羥基-4-(3-嗎福林基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺         | <p>(DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 11.35 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.9與2.5 Hz, 1H), 3.74-3.68 (m, 4H), 3.30-3.23 (m, 4H).<br/>LRMS (ESI) : (計算值) 415.15 (實測值) 416.5 (MH)<sup>+</sup></p> | I, J, K, I, A, B, C |

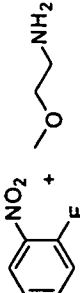
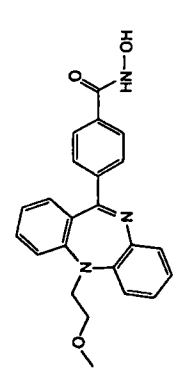
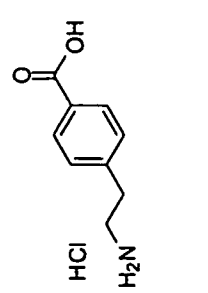
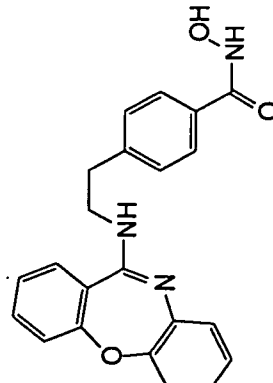
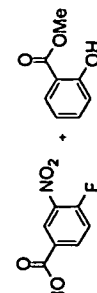
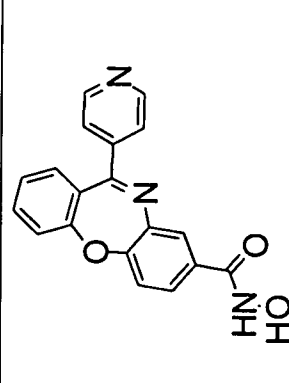


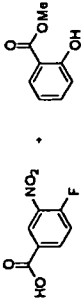
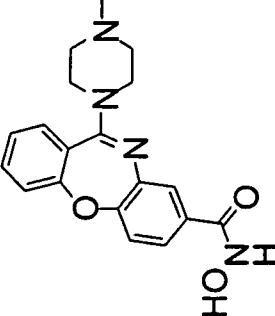
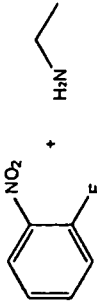
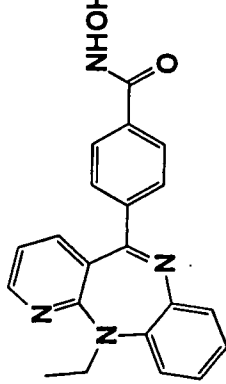
|    |     |                                                                                      |                                                                                      |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |
|----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 60 | 158 |   |   | (E)-6-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七元烯-11-基)-N-羟基苄脲醯胺     | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.54 (s, 1H), 9.33 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.46 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.21 (m, 5H). LRMS (ESI) : (計算値) 331.10 (實測値) 332.4 (MH) <sup>+</sup> | S, U, C    |
| 61 | 159 |   |   | (E)-5-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七元烯-11-基)-N-羟基吡喃-2-羧醯胺 | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.37 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.42-7.23 (m, 7H), 7.11 (d, J = 3.2 Hz, 1H). LRMS (ESI) : (計算値) 320.08 (實測値) 321.3 (MH) <sup>+</sup>                                                                      | A, B, V, C |
| 62 | 160 |  |  | (E)-5-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七元烯-11-基)-N-羟基噻吩-2-羧醯胺 | ((CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.63-7.55 (m, 3H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 3H). LRMS (ESI) : (計算値) 336.06 (實測値) 337.4 (MH) <sup>+</sup>                                                                                                                                           | A, B, V, C |

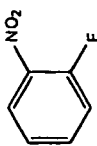
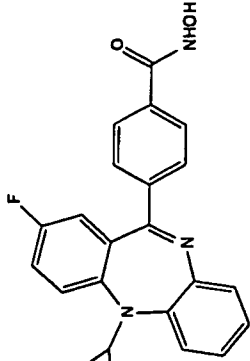
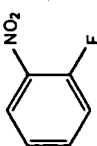
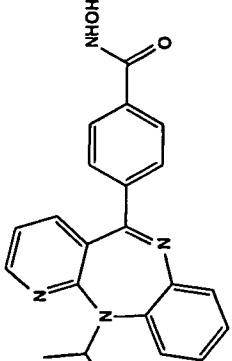


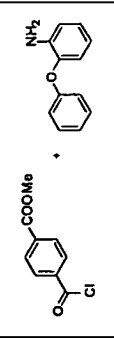
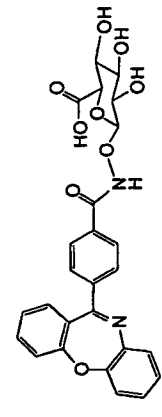
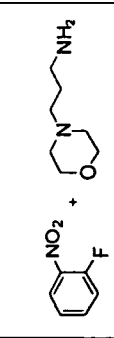
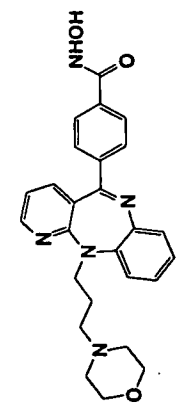
|    |     |                                                                                     |                                                                                     |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                               |
|----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 63 | 161 |  |  | (Z)-4-(二苯并<br>[b,f][1,4]硫氮七元烯<br>-11-基)-N-羟基苯甲<br>酰胺         | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.37 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 8.0, 1.0, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 2H). LRMS (ESI) : (計算値) 346.08 (實測値) 347.24 (MH) <sup>+</sup> .                                                                                                                              | A, B, C                       |
| 64 | 162 |  |  | (Z)-N-羟基-4-(5-異<br>丙基-5H-二苯并<br>[b,e][1,4]二氮七元<br>-11-基)苯甲酰胺 | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.35 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 1.17 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 6.0 Hz, 3H). LRMS (ESI) : (計算値) 371.16 (實測値) 372.5 (MH) <sup>+</sup> . | I, J 或 N,<br>G, T, A,<br>B, C |

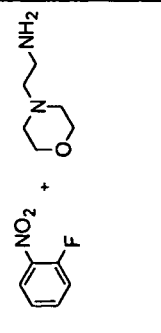
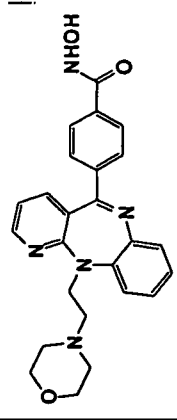
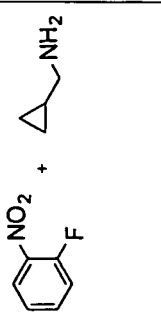
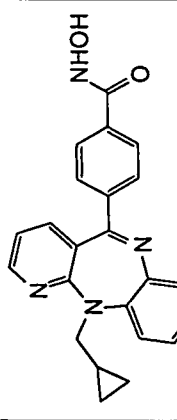
|           |                                                                                                |                                                                                     |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                        |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <p>65</p> | <p>163</p>  |  | <p>(E)-4-(5-環丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七環-11-基胺基)甲醯胺</p> | <p>(DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 11.16 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57-7.49 (m, 1H), 7.48-7.34 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.18 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.74-6.68 (m, 1H), 4.65-4.50 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 0.95-0.83 (m, 2H), 0.40-0.27 (m, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 398.17 (實測值) 399.5 (MH)<sup>+</sup>.</p> | <p>I, J 或 N,<br/>G, T, A,<br/>R, C</p> |
| <p>66</p> | <p>164</p>  |  | <p>(Z)-4-(4-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七環烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺</p> | <p>(DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 11.39 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 4H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H). LRMS (ESI) : (計算值) 348.09 (實測值) 349.4 (MH)<sup>+</sup>.</p>                                                                                         | <p>I, J, G, U,<br/>C</p>               |

|    |                                                                                       |                                                                                       |                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                        |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 67 |    |    | <p>(Z)-N-羥基-4-(5-(2-甲氧基乙基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)苯甲醯胺</p> | <p>(DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 11.33 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.29-7.17 (m, 3H), 7.13-7.09 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 7.6, 1.2, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.16 (s, 3H). LRMS (ESI) : (計算值) 387.16 (實測值) 388.5 (MH)<sup>+</sup>.</p> | <p>I, J 或 N,<br/>G, T, A,<br/>B, C</p> |
| 68 |    |    | <p>(E)-4-(2-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基胺基)乙基)-N-羥基苯甲醯胺</p>       | <p>(DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 8.29 (s, 0.65H, FA鹽), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.32 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.23-7.10 (m, 4H), 3.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 373.14 (實測值) 374.5 (MH)<sup>+</sup>.</p>                  | <p>Q, R, C</p>                         |
| 69 |  |  | <p>(Z)-N-羥基-11-(吡啶-4-基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-8-羧醯胺</p>           | <p>(MeOD) d(ppm) 1H : 8.71 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.84-7.80 (m, 3H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.40-7.27 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 1H). LRMS (ESI) : (計算值) 331.10 (實測值) 332.2 (MH)<sup>+</sup>.</p>                                                                                                                                                   | <p>I, Q, J, K,<br/>A, B, C</p>         |

|    |     |                                                                                     |                                                                                     |                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                         |
|----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 70 | 168 |  |  | (E)-N-羥基-11-(4-甲基六氫吡啶-1-基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-8-羧醯胺      | (MeOD) d(ppm) 1H : 7.56-7.51 (m, 1H), 7.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.58 (br s, 4H), 2.58 (br s, 4H), 2.36 (s, 3H). LRMS (ESI) : (計算值) 352.15 (實測值) 353.4 (MH) <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                      | I, Q, J, K, A, R, C     |
| 71 | 169 |  |  | (Z)-4-(11-乙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)-N-羥基苯甲醯胺 | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.34 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.45 (dd, J = 4.7與1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 7.5與1.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6與1.6 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.7與13.7 Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 3H), 4.08 (br s, 1H), 3.55 (br s, 1H), 1.15 (t, J = 6.9 Hz, 3H). LRMS (ESI) : (計算值) 358.14 (實測值) 359.2 (MH) <sup>+</sup> . | I, J 或 N, G, T, A, B, C |

|    |                                                                                       |                                                                                      |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                        |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 72 |    |   | <p>(Z)-4-(5-環丙基-2-氟基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基苯甲醯胺</p>    | <p><sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 11.33 (br s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 9.0與4.9 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 8.5與2.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.11 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 9.0與2.9 Hz, 1H), 3.4 (m, 1H), 0.93-0.80 (m, 2H), 0.46-0.39 (m, 1H), 0.34-0.26 (m, 1H). LRMS (ESI): (計算值) 387.14 (實測值) 388.5 (MH)<sup>+</sup>.</p> | <p>I, J 或 N,<br/>G, T, A,<br/>B, C</p> |
| 73 |  |  | <p>(Z)-N-羥基-4-(11-異丙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)苯甲醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 11.3 (br s, 1H), 9.1 (br s, 1H), 8.50 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27-15 (m, 4H), 4.6-4.5 (m, 1H), 1.27 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 5.9 Hz, 3H). LRMS (ESI): (計算值) 372.16 (實測值) 373.2 (MH)<sup>+</sup>.</p>                                                                         | <p>I, J 或 N,<br/>G, T, A,<br/>B, C</p> |

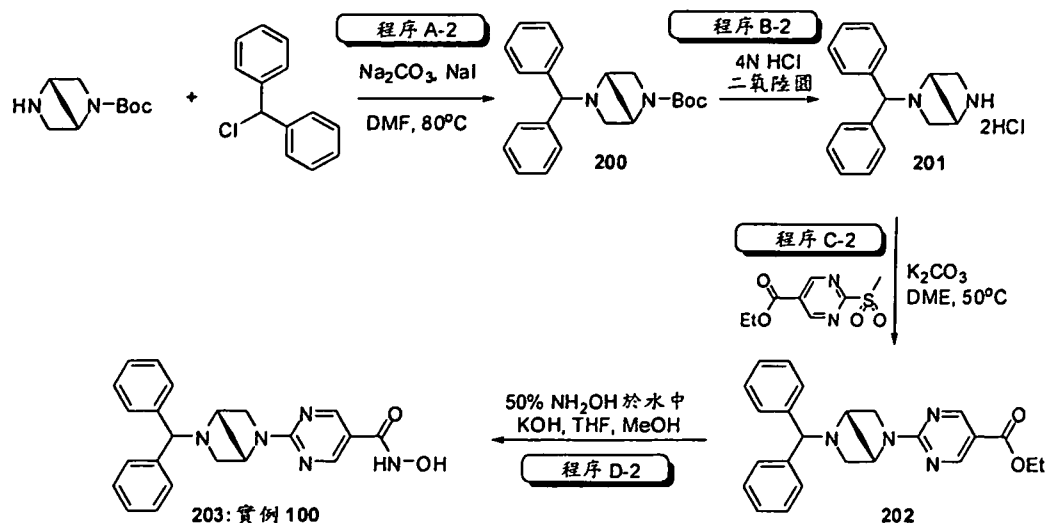
|    |     |                                                                                      |                                                                                      |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |
|----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 75 | 172 |   |   | <p>(Z)-6-(4-(二苄基[b,1,4]氧氮七元烯-11-基)苯甲醯胺基氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-吡喃-2-羧酸</p>  | <p><sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>)δ(ppm): 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (ddd, J = 7.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.59-3.44 (m, 3H). LRMS (ESI): (計算值) 506.13 (實測值) 507.5 (MH)<sup>+</sup>.</p>                                                          | G, U, W, G, W           |
| 76 | 173 |  |  | <p>(Z)-N-羥基-4-(11-(3-嗎福林基丙基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七元-5-基)苯甲醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>)δ(ppm) 甲酸鹽: 8.43 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.7與 1.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 4.32-4.20 (m, 1H), 3.78-3.64 (m, 5H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 4H), 2.06-1.94 (m, 2H). LRMS (ESI): (計算值) 457.21 (實測值) 458.5 (MH)<sup>+</sup>.</p> | I, J 或 N, G, T, A, B, C |

|    |     |                                                                                       |                                                                                      |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                               |
|----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 77 | 174 |    |   | (Z)-N-羥基-4-(11-(2-嗎福啉基乙基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)苯甲醯胺 | <sup>1</sup> H NMR (MeOH-d <sub>4</sub> )δ(ppm)<br>甲酸鹽：8.44 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.32-8.24 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.7 與 1.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.60-4.50 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 4H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 4H). LRMS (ESI)：(計算值) 443.20 (實測值) 444.5 (MH) <sup>+</sup> . | I, J 或 N,<br>G, T, A,<br>B, C |
| 78 | 175 |  |  | (Z)-4-(11-(環丙基甲基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)-N-羥基苯甲醯胺    | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm)：11.34 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 5.1 與 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 7.7 與 1.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.4 與 1.4 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 7.4 與 1.6 Hz, 1H), 7.18-7.09 (m, 3H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 1H), 1.13-1.04 (m, 1H), 0.44-0.31 (m, 2H), 0.30-0.15 (m, 2H). LRMS (ESI)：(計算值) 384.16 (實測值) 385.4 (MH) <sup>+</sup> .   | I, J 或 N,<br>G, T, A,<br>B, C |





圖式 30



## 實例 100

2-((1S,4S)-5-二苯甲基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啉  
-5-羧醯胺 (203)

步驟 1：(1S,4S)-5-二苯甲基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三-丁  
酯 (200)

於氯二苯基甲烷 (0.39 克，1.94 毫莫耳) 在 DMF (5 毫升) 中之經攪拌之溶液內，添加 (1S,4S)-二氮雙環并[2.2.1]庚烷 (0.5 克，2.52 毫莫耳)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.41 克，3.88 毫莫耳) 及 NaI (0.31 克，2.04 毫莫耳)。將混合物在 110°C 下攪拌 2 小時，然後冷卻至室溫，並以己烷中之 75% AcOEt 稀釋，以水、鹽水洗滌混合物，脫水乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠管柱層析，以己烷中之 EtOAc (0-30%) 之梯度液純化，而得 200 (0.5 克，71%)，為米黃色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 364.2 (實測值) 365.5 (MH)<sup>+</sup>。

步驟 2：(1S,4S)-2-二苯甲基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷 2HCl (201)

將化合物 200 (0.5 克，1.37 毫莫耳) 在二氧陸園中之 4N HCl (5 毫升) 內之溶液於室溫下攪拌 1 小時，然後濃縮。使殘留物藉由以 Et<sub>2</sub>O 研製而純化，並過濾，而得 201 (0.24 克，59%)，為米黃色固

體。LRMS (ESI): (計算值) 264.2 (實測值) 265.3 (MH)<sup>+</sup>.

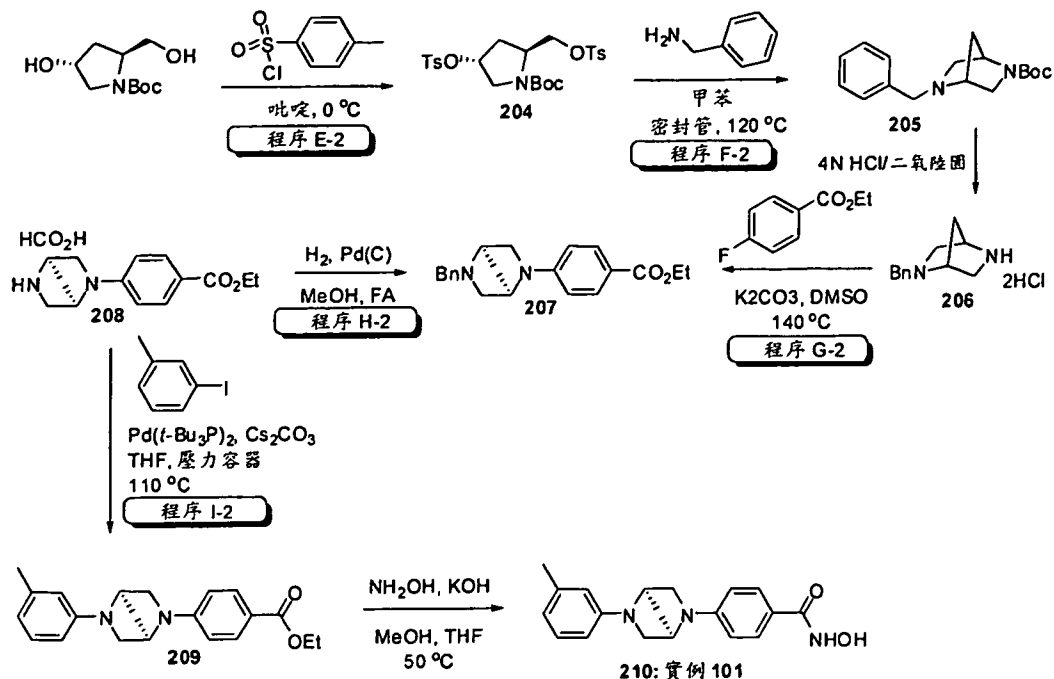
**步驟3: 2-((1S,4S)-5-二苯甲基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (202)**

將標題化合物 **201** (0.250 克, 0.741 毫莫耳)、2-(甲磺醯基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (0.122 克, 0.529 毫莫耳)、碳酸鉀 (0.280 克, 2.645 毫莫耳) 及 DME (5 毫升) 合併。將反應混合物在 50°C 下攪拌 2 小時。使混合物冷卻下降, 並以水使反應淬滅。將水層以醋酸乙酯萃取兩次。以鹽水洗滌合併之有機萃液, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。使粗製物藉急驟式層析純化, 以己烷中之 0% 至 30% 醋酸乙酯溶離, 而得標題化合物 **202** (0.141 克, 64%)。LRMS (ESI): (計算值) 414.21 (實測值) 415.0 (MH)<sup>+</sup>.

**步驟4: ((1S,4S)-5-二苯甲基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺 (203)**

將標題化合物 **202** (0.140 克, 0.338 毫莫耳)、氫氧化鉀 (4M, 0.34 毫升)、羥胺 (50%, 在水中, 0.34 毫升)、MeOH (2 毫升) 及 THF (2 毫升) 合併, 並將反應混合物攪拌 1 小時。添加 HCl 3N 以調整 pH 至 8。於攪拌 15 分鐘後, 過濾固體, 及充分乾燥, 獲得標題化合物 **203** (0.107 克, 79%), 為白色粉末。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.80 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.38-7.30 (m, 3H), 3.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.61-1.51 (m, 4H), 1.44-1.28 (m, 4H). LRMS: (計算值) 390.12 (實測值) 391.3 (MH)<sup>+</sup>.

圖式 31



## 實例 101

N-羥基 -4-((1R,4R)-5-間 -甲苯基 -2,5-二氮雙環并 [2.2.1]庚 -2-基)苯  
甲醯胺 (210)

步驟 1: (2S,4R)-4-(甲苯磺醯基氧基)-2-(甲苯磺醯基氧基甲基)四氫吡咯  
-1-羧酸第三-丁酯 (204)

於 0 °C 下，將 (2S,4R)-4-羥基 -2-(羥甲基)四氫吡咯 -1-羧酸第三-丁  
酯 (5.40 克，25.84 毫莫耳) 與氯化 4-甲苯 -1-磺醯 (14.22 克，74.6 毫莫耳)  
在吡啶 (50 毫升) 中合併，並在電冰箱中儲存 3 天。使反應混合物  
在真空下濃縮至一半體積，且慢慢添加一些水 (~300 毫升)。將混  
合物攪拌 1 小時，直到白色固體形成為止。過濾固體，並在高真  
空下，於泵上乾燥過夜。使固體自 MeOH (~20 毫升) 與水 (數滴) 再  
結晶，而得標題化合物 204 (6.40 克，49%)。LRMS: (計算值) 525.15  
(實測值) 426.4 (MH-Boc)<sup>+</sup>.

步驟 2: 5-苄基 -2,5-二氮雙環并 [2.2.1]庚烷 -2-羧酸第三-丁酯 (205)

將標題化合物 204 (3 克，5.71 毫莫耳) 與苄胺 (1.78 毫升，16.27

毫莫耳)在甲苯(50毫升)中之正在攪拌溶液，於密封管中，加熱至120°C，歷經18小時。使混合物冷卻下降，冷凍1小時，並濾出所形成之PTSA，且以冷甲苯沖洗。將濾液以重碳酸鹽在水中之稀溶液(25毫升)稀釋，並以醋酸乙酯萃取(x3)。以鹽水洗滌合併之有機層，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物藉急驟式層析純化：40克SiO<sub>2</sub>，在己烷中之0%至100%醋酸乙酯，歷經30分鐘，而得標題化合物**205**(0.56克，36%)。LRMS：(計算值)288.18(實測值)289.3(MH)<sup>+</sup>。

### 步驟3：2-苄基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷二鹽酸鹽(206)

使用程序B-2(表3)與化合物**205**，獲得標題化合物**106**(0.5克，99%)，為米黃色固體泡沫物。LRMS：(計算值)188.13(實測值)189.1(MH)<sup>+</sup>。

### 步驟4：4-((1R,4R)-5-苄基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲酸乙酯(207)

將標題化合物**206**(0.5克，1.914毫莫耳)與4-氟基苯甲酸乙酯(0.421毫升，2.87毫莫耳)在DMSO(19.14毫升)中之正在攪拌溶液於140°C下攪拌過夜。使混合物冷卻下降，並傾倒於重碳酸鹽之稀水溶液上，且以醋酸乙酯萃取(兩次)。以鹽水洗滌合併之有機萃液，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗製物藉急驟式層析純化：於20克SiO<sub>2</sub>上，在己烷中之0%至60%醋酸乙酯，歷經20分鐘，而得標題化合物**207**(0.33克，51%)，為米黃色油。LRMS：(計算值)336.18(實測值)337.4(MH)<sup>+</sup>。

### 步驟5：4-((1R,4R)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲酸乙酯甲酸鹽(208)

將標題化合物**207**(0.32克，0.878毫莫耳)與Pd/C(0.093克，0.088毫莫耳)在甲醇(16.73毫升)與甲酸(0.836毫升)中合併。將反應混合

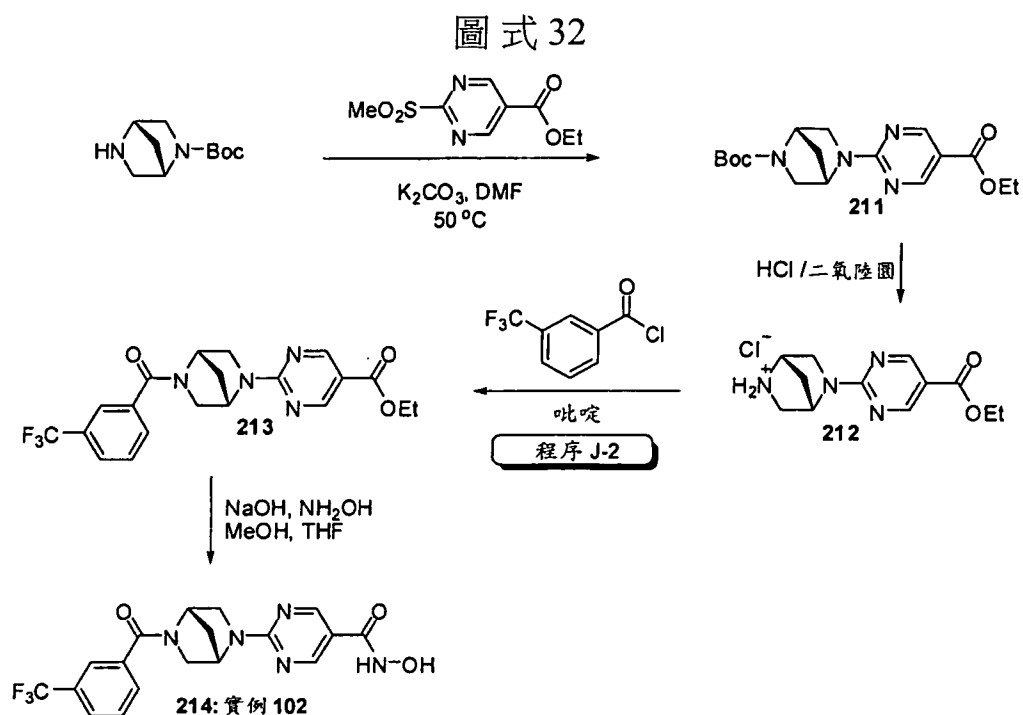
物於回流下攪拌2小時。過濾混合物，及濃縮，而得標題化合物**208** (0.278 克，99%)，為透明油。LRMS: (計算值) 246.14 (實測值) 247.3 (MH)<sup>+</sup>.

**步驟 6: 4-((1R,4R)-5-間-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲酸乙酯 (109)**

於標題化合物**208** (0.145 克，0.496 毫莫耳)、碳酸銫 (0.485 克，1.488 毫莫耳)、雙(三-第三-丁基膦)鈹(0) (0.013 克，0.025 毫莫耳)在 THF (15 毫升)中之正在攪拌溶液內，添加3-碘甲苯 (0.083 毫升，0.645 毫莫耳)，並將所形成之懸浮液置於N<sub>2</sub>下，且於110°C下攪拌過夜。使反應物冷卻，經過矽藻土過濾，及以THF洗滌。蒸發濾液，而得褐色殘留物。使此殘留物溶於DCM中，並藉層析純化：在己烷中之0%至50%醋酸乙酯，歷經30分鐘，而得標題化合物**209** (110 毫克，66%)，為油狀物。LRMS: (計算值) 336.18 (實測值) 337.5 (MH)<sup>+</sup>.

**步驟 7: N-羥基-4-((1R,4R)-5-間-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺 (210)**

使用程序D-2 (表3)與化合物**209**，獲得標題化合物**210** (50 毫克，47%)，為灰色固體。(MeOH-d<sub>4</sub>) δ(ppm): 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.42-6.35 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.60 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18-2.03 (m, 2H). LRMS: (計算值) 323.16 (實測值) 324.4 (MH)<sup>+</sup>.



N-羥基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯甲酰基)-2,5-二氮雙環并  
[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧酰胺 (214)

**步驟 1: (1S,4S)-5-(5-(乙氧羰基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并 [2.2.1]庚烷-2-羧酸第三-丁酯 (211)**

使用程序 C-2 (表 3) 與 (1S,4S)-2,5-二氮雙環并 [2.2.1]庚烷-2-羧酸第三-丁酯及 2-(甲磺酰基)嘧啶-5-羧酸乙酯，獲得標題化合物 **211** (1.11 克，63%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 8.84-8.82 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.70-4.55 (m, 1H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70-3.34 (m, 4H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.47-1.43 (m, 9H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

**步驟 2: 2-((1S,4S)-2,5-二氮雙環并 [2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (212)**

使用程序 B-2 (表 3) 與化合物 **211**，獲得標題化合物 **212**。  
LRMS: (計算值) 248.13 (實測值) 249.2 (MH)<sup>+</sup>.

**步驟 3: 2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯甲酰基)-2,5-二氮雙環并 [2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (213)**

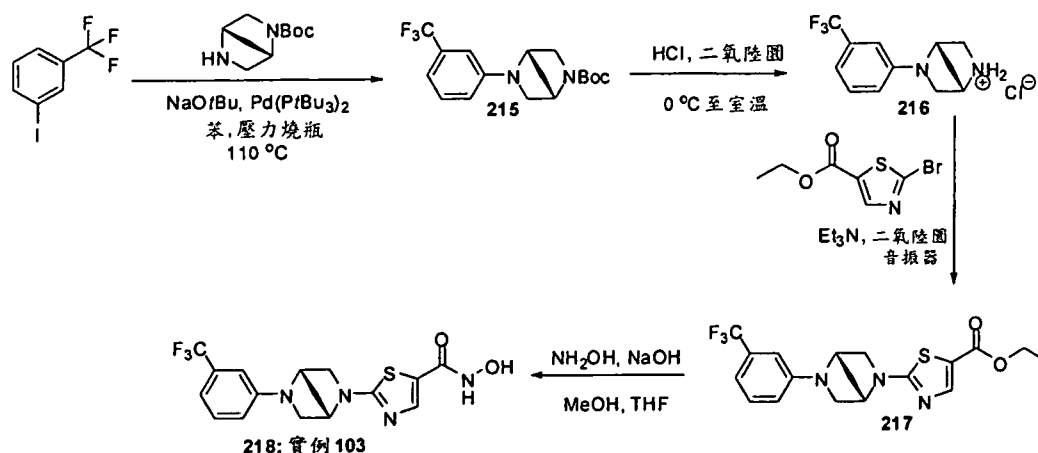
於標題化合物 **212** (160 毫克，0.562 毫莫耳) 在吡啶 (3 毫升) 中之

正在攪拌懸浮液內，逐滴添加氯化苯甲醯(0.10 毫升，0.674 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜，然後蒸發。使粗製物藉 Isco 純化(在己烷中之 10% 至 90% 醋酸乙酯)，而得標題化合物 **213** (202 毫克，85%)，為白色泡沫物。LRMS：(計算值) 420.14 (實測值) 421.2 (MH)<sup>+</sup>。

步驟 4：N-羥基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)噻啉-5-羧醯胺 (**214**)

使用程序 D-2 (表 3) 與化合物 **213**，獲得標題化合物 **214** (100 毫克，51%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm) 1H: 8.70 (bs, 1H), 8.64 (bs, 1H), 7.62-7.85 (m, 4H), 5.20 (s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.56-3.80 (m, 3H), 2.13 (m, 2H)。LRMS (ESI)：(計算值) 407.1 (實測值) 406.3 (M)-。

圖式 33



實例 103

N-羥基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)噻啉-5-羧醯胺 (**218**)

步驟 1：(1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三-丁酯 (**215**)

使用程序 I-2 (表 3) 與 1-碘基-3-(三氟甲基)苯及 (1S,4S)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三-丁酯，獲得標題化合物 **215** (8.88 克，

70%)，為白色固體。LRMS：(計算值) 342.16 (實測值) 343.3 (MH)<sup>+</sup>。

**步驟 2：氯化 (1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-5-氮-2-偶氮尼亞雙環并 [2.2.1]庚烷 (216)**

使用程序 B-2 (表 3) 與化合物 **215**，獲得標題化合物 **216** (7.17 克，100%)，為黃色固體。LRMS：(計算值) 242.0 (實測值) 243.2 (MH)<sup>+</sup>。

**步驟 3：2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并 [2.2.1]庚-2-基)噻唑-5-羧酸乙酯 (217)**

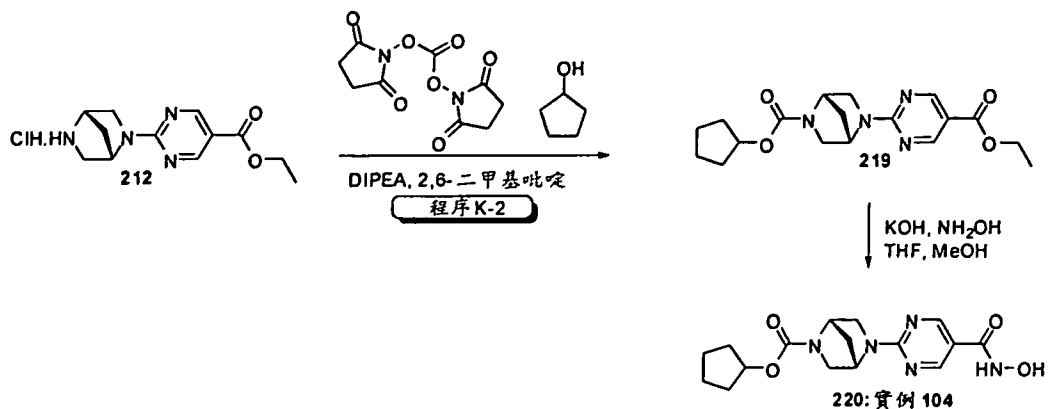
使 2-溴基噻唑-5-羧酸乙酯 (0.125 毫升，0.834 毫莫耳)、標題化合物 **216** (425 毫克，1.525 毫莫耳) 及三乙胺 (0.465 毫升，3.34 毫莫耳) 在二氧陸園 (1.525 毫升) 中之懸浮液音振 1 小時。添加更多 THF (2 毫升)，並使混合物再音振 2 小時。使混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理，且將有機層以水 (x2)，接著以鹽水洗滌。使有機萃液脫水乾燥 (硫酸鎂)，並蒸發溶劑。使殘留物經由 ISCO 純化 (0-50% 己烷 / EtOAc；40 克矽膠管柱)，獲得標題化合物 **217** (316 毫克，95%)，為白色泡沫物。LRMS：(計算值) 397.11 (實測值) 398.1 (MH)<sup>+</sup>。

**步驟 4：N-羥基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并 [2.2.1]庚-2-基)噻唑-5-羧醯胺 (218)**

使用程序 D-2 (表 3) 與化合物 **217**，獲得標題化合物 **218** (124 毫克，82%)，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm)：7.66 (bs, 1H), 7.33 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.82-6.91 (m, 3H), 4.76 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.70 (dd, J = 9.2 Hz, 18 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.19 (s, 2H)。LRMS (ESI)：(計算值) 384.09 (實測值) 383.2 (M)<sup>-</sup>。



圖式 34



## 實例 104

(1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)咪啉-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸環戊酯 (220)

步驟 1: (1S,4S)-5-(5-(乙氧羰基)咪啉-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸環戊酯 (219)

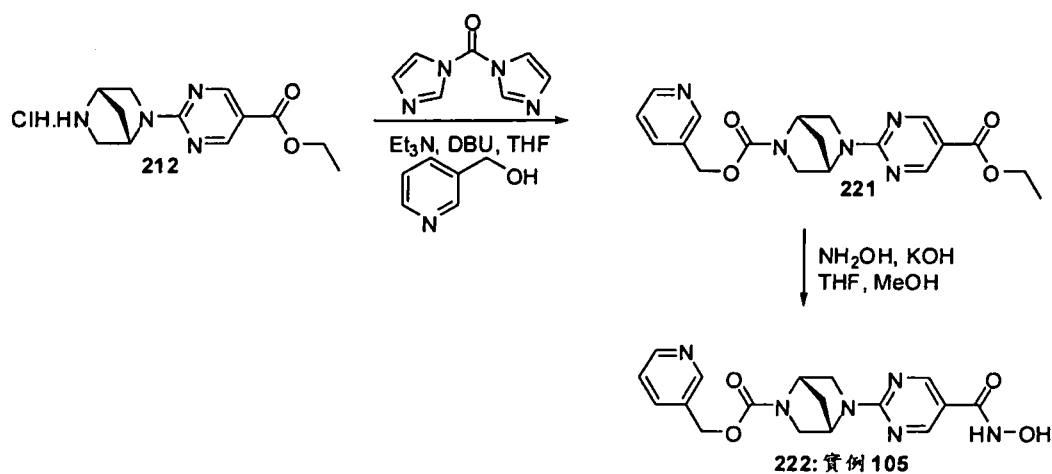
於環戊醇 (0.096 毫升, 1.054 毫莫耳) 與 DSC (0.225 克, 0.878 毫莫耳) 在 ACN (3 毫升) 與 DCM (3 毫升) 中之溶液內, 在 0°C 下, 添加 2,6-二甲基吡啶 (0.102 毫升, 0.878 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌過夜。於所形成之混合物中, 添加標題化合物 **212** (0.25 克, 0.878 毫莫耳) 與 DIPEA (0.306 毫升, 1.756 毫莫耳) 在 DCM 中之溶液。將混合物在室溫下攪拌 1 小時, 接著在 45°C 下過夜。製成更多 DCS 溶液, 取代 DIPEA 鹼, 並使混合物成熟 4 小時, 然後添加至反應混合物中。將反應混合物在 45°C 下攪拌過夜, 然後濃縮, 及藉急驟式層析純化: 40 克 SiO<sub>2</sub>, EA/H 0% 至 50%, 歷經 20 分鐘, 而得標題化合物 **219** (83 毫克, 26%), 為透明油, 其係於靜置時固化。LRMS: (計算值) 360.18 (實測值) 361.3 (MH)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm): 8.84-8.83 (m, 2H), 5.10 (m, 2H), 4.73-4.58 (m, 1H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72-3.35 (m, 4H), 2.00-1.60 (m, 10H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

步驟 2: (1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)咪啉-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]

## 庚烷-2-羧酸環戊酯 (220)

使用程序 D-2 (表 3) 與化合物 **219**，獲得標題化合物 **220** (62 毫克，78%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 11.07 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 4.93 (m, 2H), 4.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.49-3.25 (m, 2H), 3.24-3.10 (m, 1H), 1.93 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.85-1.40 (m, 8H). LRMS (ESI): (計算值) 347.2 (實測值) 348.3 (MH)+.

圖式 35



實例 105

(1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸吡啶-3-基甲酯 (222)

步驟 1: (1S,4S)-5-(5-(乙氧羰基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸吡啶-3-基甲酯 (221)

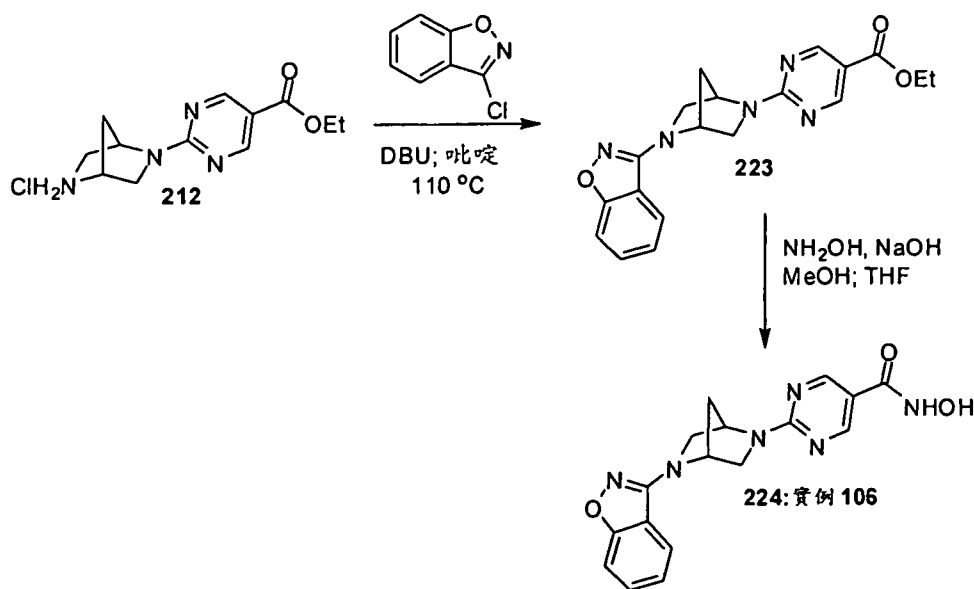
於吡啶-3-基甲醇(0.086 毫升，0.878 毫莫耳)在 THF (2.5 毫升)中之溶液內，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.142 克，0.878 毫莫耳)。在攪拌 1 小時後，添加 TEA (0.245 毫升，1.756 毫莫耳)、DBU (0.132 毫升，0.878 毫莫耳)及標題化合物 **212** (0.25 克，0.878 毫莫耳)在 THF (2.5 毫升)中之溶液。將反應混合物在 45°C 下攪拌過夜。使混合物冷卻下降，並以醋酸乙酯稀釋。以水、鹽水洗滌有機層，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物藉急驟式層析純化(兩次): 40 SiO<sub>2</sub>，

MeOH/EA 0% 至 20% ，歷經 20 分鐘 ，而得標題化合物 **221** (80 毫克 ， 24%) ，為油狀物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 8.81-8.77 (m, 2H), 8.60-8.57 (m, 2H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 5.21-5.05 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.31 (qd, J = 7.1, 1.8 Hz, 2H), 3.69-3.41 (m, 3H), 1.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.34 (td, J = 7.1, 2.5 Hz, 3H).

步驟 2 : (1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸吡啶-3-基甲酯 (**222**)

使用程序 D-2 (表 3) 與化合物 **221** ，獲得標題化合物 **222** (30 毫克 ， 39%) ，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (MeOD-d<sub>4</sub>) δ(ppm) : 8.66 (s, 2H), 8.59 與 8.52 (2s, 1H), 8.50 與 8.46 (2d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.90 與 7.82 (2d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50-7.39 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.20-5.08 (m, 1H), 4.69 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.66-3.36 (m, 4H), 2.05-1.99 (m, 2H) LRMS (ESI) : (計算值) 370.1 (實測值) 371.2 (MH)+.

圖式 36



## 實例 106

2-((1S,4S)-5-(苯并[d]異喹啉-3-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啉-5-羧醯胺 (224)

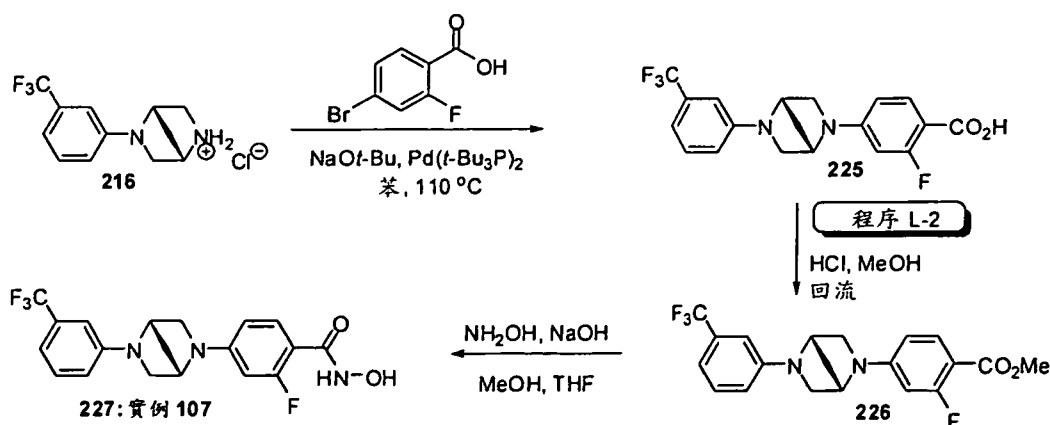
步驟 1：2-((1S,4S)-5-(苯并[d]異喹啉-3-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啉-5-羧酸乙酯 (223)

使用程序 G-2 (表 3) 與化合物 212，獲得標題化合物 223 (53.6 毫克，21%)，為白色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 365.15 (實測值) 366.3 (MH)+。

步驟 2：2-((1S,4S)-5-(苯并[d]異喹啉-3-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啉-5-羧醯胺 (25)

使用程序 D-2 (表 1) 與化合物 223，獲得標題化合物 224 (35.6 毫克，69%)，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm)：8.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.20 (dd, J = 10 Hz, 13.6 Hz, 2H)。LRMS (ESI)：(計算值) 352.1 (實測值) 351.0 (M-H)。

圖式 37



## 實例 107

2-氟-N-羥基-4-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺 (227)

**步驟 1：2-氟基-4-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并 [2.2.1]庚-2-基)苯甲酸 (225)**

使用程序 I-2 (表 3) 與化合物 **216** 及 4-溴基-2-氟苯甲酸，獲得標題化合物 **225** (250 毫克，75%)，為褐色糊狀物。LRMS (ESI)：(計算值) 380.11 (實測值) 377.3 (M-3)。

**步驟 2：2-氟基-4-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并 [2.2.1]庚-2-基)苯甲酸甲酯 (226)**

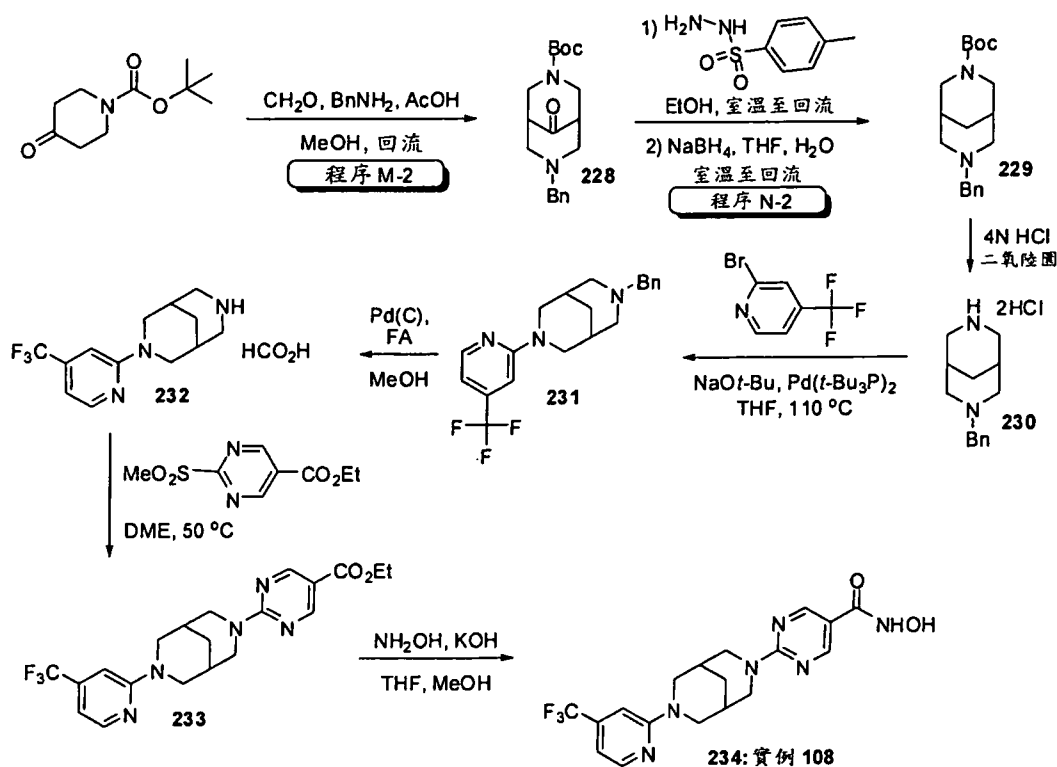
使標題化合物 **225** (250 毫克，0.657 毫莫耳)，醚中之 2N HCl (1 毫升，2.00 毫莫耳) 及甲醇 (25 毫升) 之正在攪拌溶液回流度過週末。使混合物濃縮，並使殘留物藉層析純化：20 克 SiO<sub>2</sub>，於試樣器上乾裝填，在己烷中之 0% 至 50% 醋酸乙酯，歷經 20 分鐘，而得標題化合物 **226** (120 毫克，46%)，為白色泡沫物。LRMS (ESI)：(計算值) 394.13 (實測值) 395.3 (MH)+。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm)：7.77 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 14.1, 2.3 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.20-2.13 (m, 2H)。

**步驟 3：2-氟-N-羥基-4-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并 [2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺 (227)**

使用程序 D-2 (表 3) 與化合物 **226**，獲得標題化合物 **227** (60 毫克，47%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm)：10.47 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.37 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.74 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.04 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 2H)。LRMS (ESI)：(計算值) 395.13 (實測值) 396.3 (MH)+。

圖式 38



## 實例 108

N-羥基-2-(7-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,7-二氮雙環并[3.3.1]壬-3-基)嘧啶-5-羧醯胺 (234)

步驟 1：7-苄基-9-酮基-3,7-二氮雙環并[3.3.1]壬烷-3-羧酸第三-丁酯 (29)

將 1-Boc-4-六氫吡啶酮 (3 克, 15.06 毫莫耳)、苄胺 (1.73 毫升, 15.81 毫莫耳) 及 醋酸 (0.86 毫升, 15.06 毫莫耳) 在 MeOH (20 毫升) 中之溶液, 於回流下, 添加至聚甲醛 (1 克) 在 MeOH (30 毫升) 中之經攪拌懸浮液內。將混合物攪拌 1 小時, 並添加更多聚甲醛 (1 克), 且將混合物攪拌 4 小時。使混合物冷卻, 及濃縮。使殘留物溶於醚 (40 毫升) 中, 並添加 1M KOH 溶液 (20 毫升)。分離液層, 且將含水混合物以醚萃取四次。使合併之有機物質以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥 20 分鐘, 過濾, 及濃縮。使黃色殘留物藉急驟式層析純化: 於 80 克  $\text{SiO}_2$  上, 0% 至 50% EA/H, 歷經 20 分鐘, 而得標題化合物 228 (5 克,

100%)。LRMS (ESI): (計算值) 330.19 (實測值) 362.9 (MH+MeOH)+.

### 步驟 2: 7-苄基-3,7-二氮雙環并[3.3.1]壬烷-3-羧酸第三-丁酯 (229)

於標題化合物 **228** (3.6 克, 10.90 毫莫耳) 在 EtOH (100 毫升) 中之正在攪拌溶液內, 於室溫下, 添加對-甲苯磺醯肼 (2.435 克, 13.07 毫莫耳), 然後, 將反應混合物於回流下加熱 2 小時。使混合物冷卻至室溫, 及濃縮。使殘留物溶於 THF (60 毫升) 與水 (15 毫升) 中, 並在 0°C 下, 分次添加 NaBH<sub>4</sub> (4.12 克, 109 毫莫耳), 歷經 5 分鐘 (起泡)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘, 接著於回流下 3 小時。使混合物冷卻, 添加水, 並將混合物以 Et<sub>2</sub>O 萃取 (4 次)。使有機萃液以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化: 40 克 SiO<sub>2</sub>, 0% 至 50% EA/己烷, 歷經 30 分鐘。而得標題化合物 **229** (1.35 克, 27%)。LRMS (ESI): (計算值) 316.22 (實測值) 317.5 (MH)+.

### 步驟 3: 3-苄基-3,7-二氮雙環并[3.3.1]壬烷二鹽酸鹽 (230)

使用程序 B-2 (表 3) 與化合物 **229**, 獲得標題化合物 **230** (1.54 克, 100%), 為淡粉紅色泡沫物。LRMS (ESI): (計算值) 216.16 (實測值) 217.3 (MH)+.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.72-7.71 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 3.51-3.46 (m, 4H), 2.67 (s, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H).

### 步驟 4: 3-苄基-7-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,7-二氮雙環并[3.3.1]壬烷 (231)

使用程序 I-2 (表 3) 與化合物 **230**, 獲得標題化合物 **231** (0.41 克, 66%)。LRMS (ESI): (計算值) 361.18 (實測值) 362.4 (MH)+. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 8.30 (d, J = 5.1, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 6.88-6.86 (m, 3H), 6.76 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.37-4.15 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.15 (dd, J = 12.9, 2.3 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.99 (s,

2H), 1.78 (m, 1H), 1.64 (m, 1H).

**步驟 5：3-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,7-二氮雙環并[3.3.1]壬烷甲酸鹽 (232)**

使用程序 H-2 (表 3) 與化合物 **231**，獲得標題化合物 **232** (0.36 克，80%)，為透明油。LRMS (ESI)：(計算值) 271.13 (實測值) 272.3 (MH)+.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)：8.38 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.04 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.98 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 12.7$  Hz, 2H), 3.65 (d,  $J = 13.1$  Hz, 2H), 3.35 (d,  $J = 13.1$  Hz, 2H), 3.14 (d,  $J = 12.5$  Hz, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.74 (dd,  $J = 17.5, 5.0$  Hz, 1H).

**步驟 6：2-(7-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,7-二氮雙環并[3.3.1]壬-3-基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (233)**

使用程序 C-2 (表 3) 與化合物 **232**，獲得標題化合物 **233** (0.28 克，76%)，為透明油。LRMS (ESI)：(計算值) 421.17 (實測值) 422.6 (MH)+.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)：8.52 (s, 2H), 8.07 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.50 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 14.1$  Hz, 2H), 4.47 (d,  $J = 13.1$  Hz, 2H), 4.25 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.32-3.20 (m, 4H), 2.18 (s, 2H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

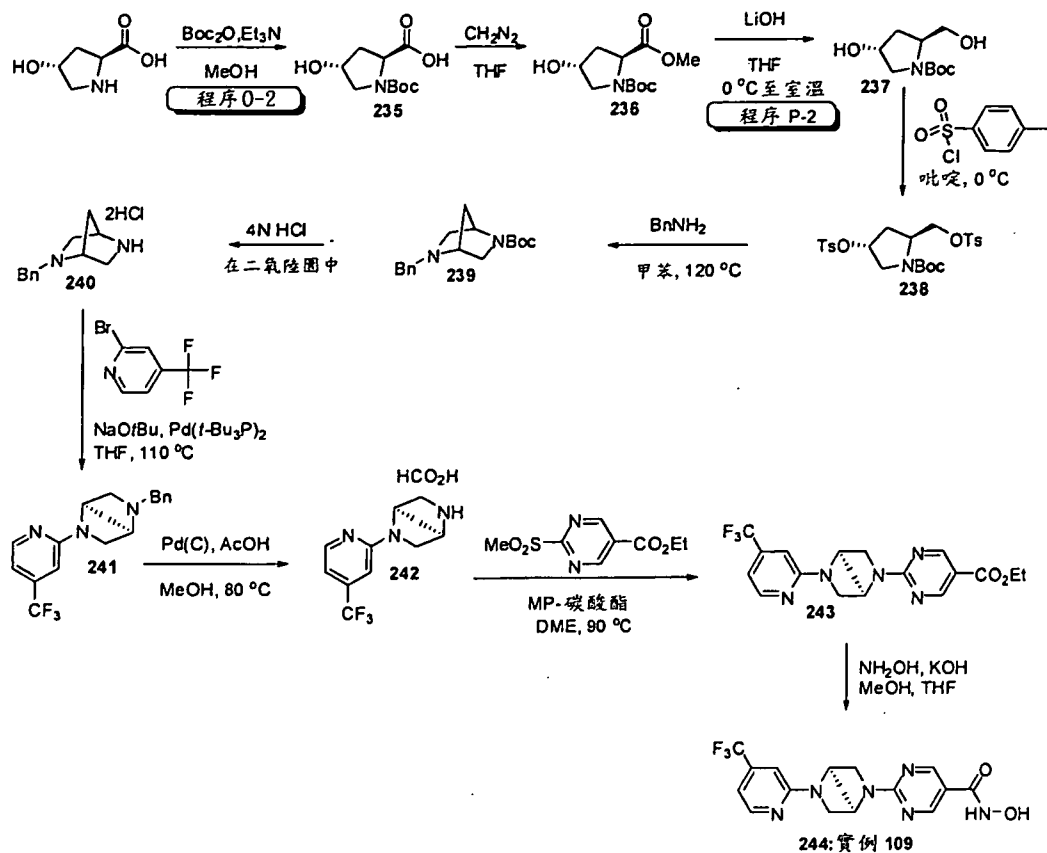
**步驟 7：N-羥基-2-(7-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,7-二氮雙環并[3.3.1]壬-3-基)嘧啶-5-羧醯胺 (234)**

使用程序 D-2 (表 3) 與化合物 **233**，獲得標題化合物 **234** (0.18 克，64%)，為白色固體。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ (ppm)：10.82 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.01 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.45 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 4.88 (d,  $J = 23.3$  Hz, 2H), 4.46 (d,  $J = 22.9$  Hz, 2H), 3.14 (d,  $J = 23.3$  Hz, 2H), 3.05 (d,  $J = 23.1$  Hz, 2H), 2.07 (s, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H). LRMS



(ESI) : (計算值) 408.15 (實測值) 409.6 (MH)+.

圖式 39



實例 109

N-羥基-2-((1R,4R)-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并  
[2.2.1]庚-2-基)噁啶-5-羧醯胺 (244)

步驟 1 : (2S,4R)-1-(第三-丁氧羰基)-4-羥基四氫吡咯-2-羧酸 (235)

於反式-D-羥脯胺酸(3克, 22.88毫莫耳)在 $\text{Et}_3\text{N}$ (6毫升)與MeOH(30毫升)中之懸浮液內, 添加Boc酐(5.49克, 25.2毫莫耳)。將混合物在40°C下攪拌, 直到獲得透明溶液為止。然後, 使混合物濃縮, 以1N NaOH(20毫升)稀釋, 以己烷洗滌, 以3N HCl酸化, 加鹽, 並以大量醋酸乙酯萃取(四次)。使有機物質以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水乾燥, 及濃縮, 而得標題化合物235(5.2克, 98%), 為白色泡沫物。LRMS (ESI) : (計算值) 231.11 (實測值) 230.2 (MH)-.

步驟 2 : (2S,4R)-1-2-甲基-4-羥基四氫吡咯-1,2-二羧酸第三-丁酯 (236)

於化合物 **235** (5.2 克, 22.49 毫莫耳) 在 THF (50 毫升) 中之溶液內, 逐滴添加重氮甲烷 (38.5 毫升, 27.0 毫莫耳, 0.7M), 直到黃色持續為止。使混合物濃縮, 獲得標題化合物 **236** (5.3 克, 96%), 為透明油。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 4.50-4.47 (m, 1H), 4.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.76-3.43 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.45-1.41 (m, 9H). LRMS (ESI): (計算值) 245.13 (實測值) 146.0 (M-Boc+H)+.

### 步驟 3: (2S,4R)-4-羥基-2-(羥甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯 (237)

於化合物 **236** (6.4 克, 26.09 毫莫耳) 在 THF (80 毫升) 中之溶液內, 在 0°C 下, 以一次注射添加 LiBH<sub>4</sub> 之溶液 (2.063 克, 94.76 毫莫耳)。將此懸浮液在 0°C 下攪拌 1 小時, 接著在室溫下過夜。使混合物冷卻至 0°C, 並添加水 (52 毫升), 接著為 6N HCl (20 毫升)。分離液層, 且將水層以醋酸乙酯 (3 x 70 毫升) 萃取。以 2N NaOH、2N HCl 及鹽水 (各 20 毫升) 洗滌合併之有機物質。使有機層以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得標題化合物 **237** (5.4 克, 95%), 為透明油。LRMS (ESI): (計算值) 217.13 (實測值) 256.3 (M+K).

### 步驟 4: (2S,4R)-4-(甲苯磺醯基氧基)-2-(甲苯磺醯基氧基甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯 (238)

使用程序 E-2 (表 3) 與化合物 **237**, 獲得標題化合物 **238** (6.4 克, 49%), 為白色固體。LRMS (ESI): (計算值) 525.15 (實測值) 426.4 (M-Boc+H).

### 步驟 5: (1R,4R)-5-苄基-2,5-二氮雙環并 [2.2.1]庚烷-2-羧酸第三-丁酯 (239)

使用程序 F-2 (表 3) 與化合物 **238**, 獲得標題化合物 **239** (0.7 克, 26%)。LRMS (ESI): (計算值) 288.18 (實測值) 289.3 (MH)+.

### 步驟 6: (1R,4R)-2-苄基-2,5-二氮雙環并 [2.2.1]庚烷 (240)

使用程序 B-2 (表 3) 與化合物 239，獲得標題化合物 240 (0.59 克，93%)，為米黃色固體。

步驟 7：(1R,4R)-2-苄基-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并 [2.2.1]庚烷 (241)

使用程序 I-2 (表 3) 與化合物 240，獲得標題化合物 241 (0.32 克，84%)。LRMS (ESI)：(計算值) 333.15 (實測值) 334.5 (MH)+.

步驟 8：(1R,4R)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并 [2.2.1]庚烷 甲酸鹽 (242)

使用程序 H-2 (表 3) 與化合物 241，獲得標題化合物 242 (0.30 克，100%)，為透明油。LRMS (ESI)：(計算值) 243.10 (實測值) 244.2 (MH)+.

步驟 9：2-((1R,4R)-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并 [2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (243)

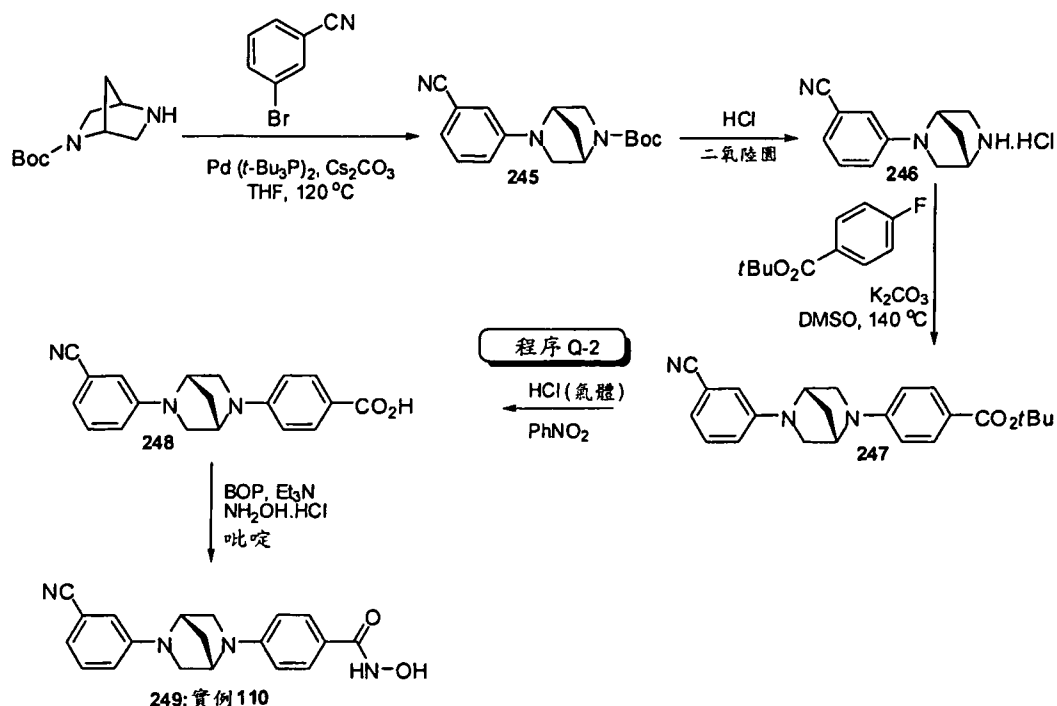
使用程序 C-2 (表 3) 與化合物 242，獲得標題化合物 243 (0.21 克，70%)，為白色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 393.14 (實測值) 394.5 (MH)+. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm)：8.81 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.75-3.68 (m, 3H), 3.43 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

步驟 10：N-羥基-2-((1R,4R)-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并 [2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺 (244)

使用程序 D-2 (表 3) 與化合物 243，獲得標題化合物 244 (0.15 克，71%)，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm)：11.06 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.46 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 2H). LRMS (ESI)：(計算值)

380.12 (實測值) 381.4 (MH)+.

圖式 40



## 實例 110

4-((1S,4S)-5-(3-氰基苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基苯甲醯胺 (249)

步驟 1: (1S,4S)-5-(3-氰基苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三-丁酯 (245)

使用程序 I-2 (表 3) 與 (1R,4R)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三-丁酯及 3-溴基苯甲腈，獲得標題化合物 **245** (2.4 克，79%)，為灰白色糊狀物。LRMS (ESI): (計算值) 299.16 (實測值) 300.3 (MH)+.

步驟 2: 3-((1S,4S)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲腈鹽酸鹽 (246)

使用程序 B-2 (表 3) 與化合物 **245**，獲得標題化合物 **246** (1.85 克，98%)，為白色固體。LRMS (ESI): (計算值) 199.11 (實測值) 200.2 (MH)+.

步驟 3: 4-((1S,4S)-5-(3-氰基苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲酸第三-丁酯 (247)

使用程序 G-2 (表 3) 與化合物 **246**，獲得標題化合物 **247** (0.45 克，33%)，為透明油。LRMS (ESI)：(計算值) 375.19 (實測值) 376.5 (MH)+.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm)：7.65 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.28 (dd,  $J = 8.4$ , 7.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J = 8.4$ , 2.2 Hz, 1H), 6.60 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.59 (dt,  $J = 10$ , 2.5 Hz, 2H), 3.08 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.02 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.48 (s, 9H).

步驟 4：4-((1S,4S)-5-(3-氰基苯基)-2,5-二氮雙環并 [2.2.1]庚-2-基)苯甲酸 (248)

於 HCl (氣體) 與硝基甲烷 (25 毫升) 之飽和混合物中，添加標題化合物 **247** (0.85 克，2.264 毫莫耳)。將透明溶液攪拌 2 小時，然後濃縮。將米黃色殘留物以醚研製過夜，並過濾，而得標題化合物 **248** (315 毫克，39%)，為米黃色固體。LRMS (ESI)：(計算值) 319.13 (實測值) 320.3 (MH)+.

步驟 5：4-((1S,4S)-5-(3-氰基苯基)-2,5-二氮雙環并 [2.2.1]庚-2-基)-N-羥基苯甲醯胺 (249)

將標題化合物 **248** (0.21 克，0.590 毫莫耳) 與 BOP (0.287 克，0.649 毫莫耳) 合併，並添加吡啶 (5.90 毫升)。將混合物攪拌 15 分鐘。添加羥胺鹽酸鹽 (0.045 克，0.649 毫莫耳)，並將混合物於室溫下攪拌過夜。使混合物濃縮，添加水與 3N HCl (以達到 pH = 5)。將此含水混合物以醋酸乙酯萃取兩次。以鹽水洗滌合併之有機萃液，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物溶於 THF (3 毫升) 與 MeOH (3 毫升) 中，添加 4M KOH (0.3 毫升)，並使均勻混合物部份濃縮。以水稀釋所形成之水溶液，且添加 3N HCl (0.4 毫升)。過濾沉澱物，以水與醚洗滌，及於高真空下泵送過夜，而得標題化合物 **249** (0.18 克，91%)，為粉紅色固體。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 10.81 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.73 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 2.06 (s, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 334.1 (實測值) 333.4 (MH)-.

用以合成本發明化合物之一般程序 A-2 至 Q-2 係描述於表 3 中。各一般程序之特殊實例係於特定實例之所指示步驟中提供。應明瞭的是，受質與方法可經由熟諳此藝者修改及/或調整，以幫助合成本發明範圍內之化合物。

表 3

| 程序  | 圖式 | 實例  | 步驟 | 反應條件                                                                                                                                                 |
|-----|----|-----|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A-2 | 30 | 100 | 1  | $\text{Ar-CH}_2\text{-Cl} \xrightarrow[\text{DMF, 80 } ^\circ\text{C}]{\text{HNR}_2, \text{Na}_2\text{CO}_3, \text{NaI}} \text{Ar-CH}_2\text{-NR}_2$ |
| B-2 | 30 | 100 | 2  | $\text{R}_2\text{NBoc} \xrightarrow{\text{HCl / 二氧陸圈}} \text{R}_2\text{NH}$                                                                          |
| C-2 | 30 | 100 | 3  |                                                                                                                                                      |
| D-2 | 30 | 100 | 4  |                                                                                                                                                      |
| E-2 | 31 | 101 | 1  |                                                                                                                                                      |
| F-2 | 31 | 101 | 2  |                                                                                                                                                      |
| F-2 | 39 | 109 | 5  |                                                                                                                                                      |

| 程序  | 圖式 | 實例  | 步驟 | 反應條件                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|----|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| G-2 | 31 | 101 | 4  | $\text{Ar-F} \xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3 \text{ 或 無鹼 加熱}]{\text{R}_2\text{NH, DMSO 或 不含溶劑}} \text{Ar-NH-R}$                                                                                                                                                                                                                              |
| G-2 | 36 | 106 | 1  | $\text{Ar-Cl} \xrightarrow[\text{DME 或 甲苯 或 } i\text{-PrOH 或 DMF 或 不含溶劑 室溫-140 }^\circ\text{C}]{\text{R}_2\text{NH 或 MP-碳酸酯 或 Cs}_2\text{CO}_3 \text{ 或 Et}_3\text{N 或 吡啶}} \text{Ar-NH-R}$                                                                                                                                                     |
| H-2 | 31 | 101 | 5  | $\text{R}_2\text{NBn} \xrightarrow[\text{FA, 80 }^\circ\text{C}]{\text{Pd/C, MeOH}} \text{R}_2\text{NH}$                                                                                                                                                                                                                                        |
| I-2 | 31 | 101 | 6  | $\text{ArX} + \text{R}_2\text{NH} \xrightarrow[\text{壓力容器, 110 }^\circ\text{C}]{\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2, \text{Cs}_2\text{CO}_3, \text{THF}}$ <p style="text-align: center;">或</p> $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2, \text{NaOtBu}$ <p style="text-align: center;">甲苯或苯或THF<br/>壓力容器, 110 °C<br/>或<br/>Et<sub>3</sub>N, 二氧陸圓音振器</p> |
| J-2 | 32 | 102 | 3  | $\text{R-NH}_2 + \text{Cl-C(=O)-R'} \xrightarrow[\text{THF 或 DCM 或 苯 或 甲苯 0-160 }^\circ\text{C}]{\text{DIPEA 或 Et}_3\text{N 或 NaHCO}_3 \text{ 或 吡啶 (DMAP)}} \text{R-NH-C(=O)-R'}$                                                                                                                                                               |
| K-2 | 34 | 104 | 1  | $\text{R}_2\text{NH} + \text{R'OH} \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N 或 DIPEA 與}]{\text{N,N'-bis(oxalyl)pyrrolidine}}$                                                                                                                                                                                                                             |
| K-2 | 35 | 105 | 1  | $\text{R}_2\text{NH} + \text{R'OH} \xrightarrow{\text{Et}_3\text{N, DBU}}$                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| L-2 | 37 | 107 | 2  | $\text{R-COOH} \xrightarrow[\text{或 CH}_2\text{N}_2, \text{THF}]{\text{HCl 及/或 H}_2\text{SO}_4 \text{ MeOH, 70-95 }^\circ\text{C}}$                                                                                                                                                                                                             |

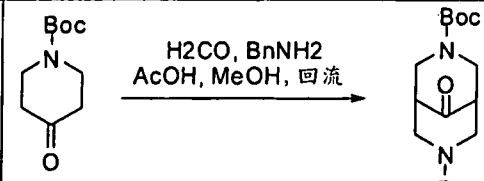
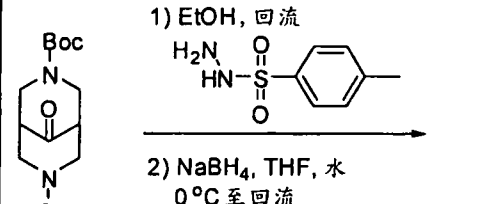
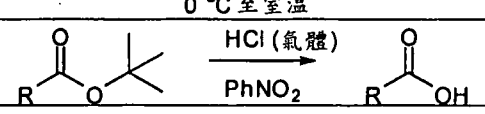
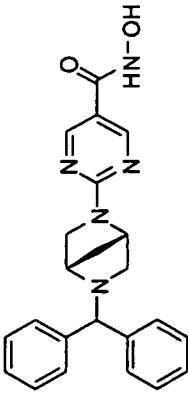
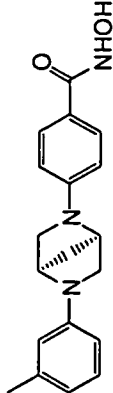
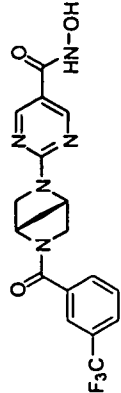
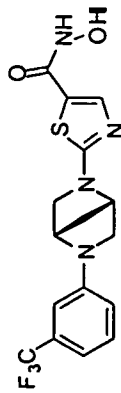

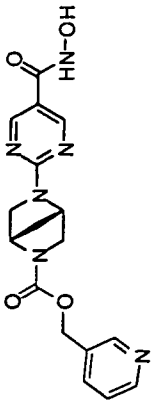
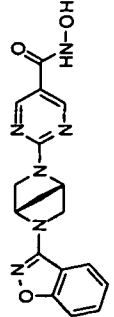
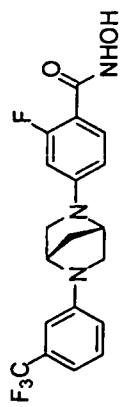
| 程序  | 圖式 | 實例  | 步驟 | 反應條件                                                                                             |
|-----|----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| M-2 | 38 | 108 | 1  |                |
| N-2 | 38 | 108 | 2  |                |
| O-2 | 39 | 109 | 1  | $R_2NH \xrightarrow[\text{MeOH, } 40^\circ\text{C}]{\text{Boc}_2\text{O, Et}_3\text{N}} R_2NBoc$ |
| P-2 | 39 | 109 | 3  | $RCOOMe \xrightarrow[\text{0}^\circ\text{C 至室溫}]{\text{LiBH}_4, \text{THF}} RCH_2OH$             |
| Q-2 | 40 | 110 | 4  |                |

表 4 中所述之實例係按照如表 3 中所指示之製備順序(一般程序 A-1 至 Q-2)或得自表 1 及/或表 5 之其他製備順序製成。

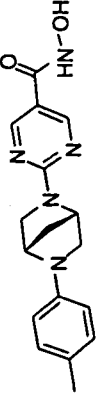

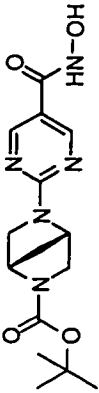
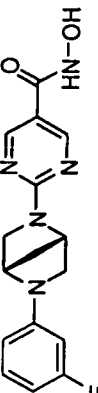



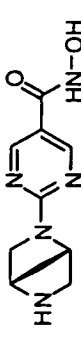
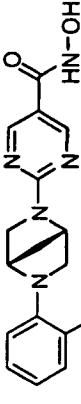
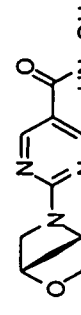
表 4

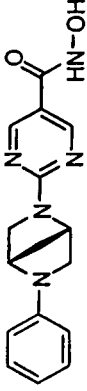
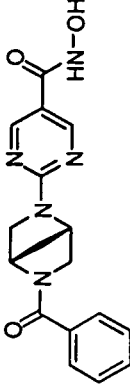
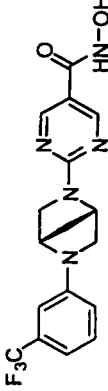
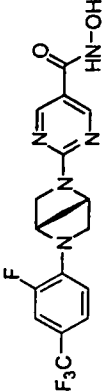
| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                              | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100 | 203 |    | 2-((1S,4S)-5-二苯甲基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺           | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 7.80 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.38-7.30 (m, 3H), 3.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.61-1.51 (m, 4H), 1.44-1.28 (m, 4H). LRMS : (計算值) 390.12 (實測值) 391.3 (MH) <sup>+</sup> .                  |
| 101 | 210 |    | N-羥基-4-((1R,4R)-5-間-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺              | (MeOH-d <sub>4</sub> )δ(ppm) : 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.42-6.35 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.60 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18-2.03 (m, 2H). MS (m/z) : 324.4 (M+H). |
| 102 | 214 |    | N-羥基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯甲醯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺 | (CD <sub>3</sub> OD) d(ppm) 1H : 8.70 (bs, 1H), 8.64 (bs, 1H), 7.62-7.85 (m, 4H), 5.20 (s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.56-3.80 (m, 3H), 2.13 (m, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 407.1 (實測值) 406.3 (M)-                                                                                                                       |
| 103 | 218 |  | N-羥基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)-苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)噻唑-5-羧醯胺  | (CD <sub>3</sub> OD) d(ppm) 1H : 7.66 (bs, 1H), 7.33 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.82-6.91 (m, 3H), 4.76 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.70 (dd, J = 9.2 Hz, 18 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.19 (s, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 384.0 (實測值) 383.2 (M)-                                                         |

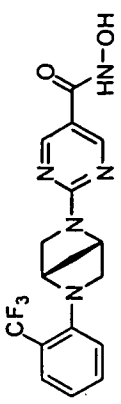

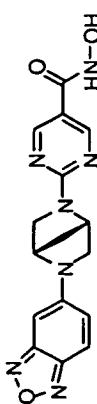
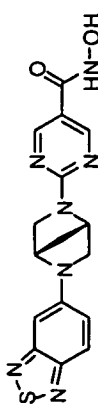
| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                              | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 104 | 220 |    | (1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸環戊酯         | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 11.07 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 4.93 (m, 2H), 4.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.49-3.25 (m, 2H), 3.24-3.10 (m, 1H), 1.93 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.85-1.40 (m, 8H) LRMS (ESI) : (計算值) 347.2 (實測值) 348.3 (MH) <sup>+</sup> .                                                   |
| 105 | 222 |    | (1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸吡啶-3-基甲酯    | (MeOD- $d_4$ ) $\delta$ (ppm) 1H : 8.66 (s, 2H), 8.59與8.52 (2s, 1H), 8.50與8.46 (2d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.90與7.82 (2d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50-7.39 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.20-5.08 (m, 1H), 4.69 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.66-3.36 (m, 4H), 2.05-1.99 (m, 2H) LRMS (ESI) : (計算值) 370.1 (實測值) 371.2 (MH) <sup>+</sup>                         |
| 106 | 224 |    | 2-((1S,4S)-5-(苯并[d]異噁唑-3-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺 | (CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ (ppm) 1H : 8.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.20 (dd, J = 10 Hz, 13.6 Hz, 2H) LRMS (ESI) : (計算值) 352.13 (實測值) 351.0 (M) <sup>-</sup> |
| 107 | 227 |  | 2-氟-N-羥基-4-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺   | (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 10.47 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.37 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.74 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.04 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 2H). MS (m/z) : 396.3 (M+H).                                |

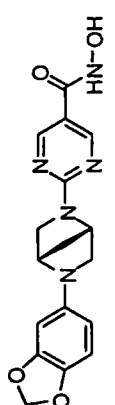
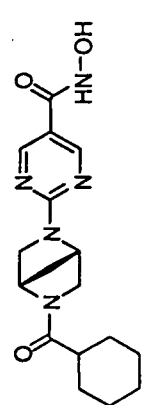
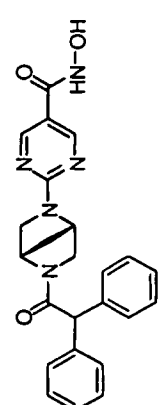
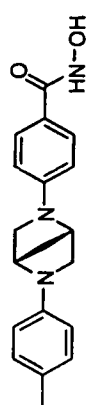
| 實例  | 化合物 | 結構 | 名稱                                                                | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|-----|----|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 108 | 234 |    | N-羥基-2-(7-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,7-二氮雙環并[3.3.1]壬-3-基)噻啶-5-羧醯胺         | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 10.82 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.01 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 23.3 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 22.9 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 23.3 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 23.1 Hz, 2H), 2.07 (s, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H). MS (m/z) : 409.6 (M+H).                                                               |
| 109 | 244 |    | N-羥基-2-((1R,4R)-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)噻啶-5-羧醯胺 | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.06 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.46 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 2H). MS (m/z) : 381.4 (M+H).                                                                              |
| 110 | 249 |    | 4-((1S,4S)-5-(3-氰基苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基苯甲醯胺             | (dmso-d <sub>6</sub> )δ(ppm) 1H : 10.81 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.73 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 2.06 (s, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 334.1 (實測值) 333.4 (MH)-             |
| 111 | 250 |    | 2-((1S,4S)-5-苄基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基噻啶-5-羧醯胺               | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.03 (s, 0.9H), 8.98 (s, 0.9H), 8.62 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.64 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H). LRMS : (計算值) 325.15 (實測值) 326.4 (MH) <sup>+</sup> . |

| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                        | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 112 | 251 |    | N-羥基-2-((1S,4S)-5-對-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺    | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.0 (br s, 0.5H), 9.0 (br s, 0.4H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 2H), 2.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (m, 2H). LRMS : (計算值) 325.2 (實測值) 324.3 (MH) <sup>+</sup> .                                                 |
| 113 | 252 |    | 2-((1S,4S)-5-(4-氯苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺  | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.03 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 7.0, 2.2 Hz, 2H), 6.60 (dd, J = 8.1, 3.3 Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.62 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.05 (s, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 345.1 (實測值) 346.1 (MH) <sup>+</sup> |
| 114 | 253 |    | (1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三-丁酯 | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.09 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.45 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.60-3.30 (m, 3H), 3.14 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.38 (s, 5H), 1.33 (s, 4H). LRMS (ESI) : (計算值) 335.16 (實測值) 336.3 (MH) <sup>+</sup>                                                                                                |
| 115 | 254 |  | 2-((1S,4S)-5-(3-氟苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺  | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.03 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.20-7.07 (m, 1H), 6.45-6.31 (m, 3H), 5.01 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.7 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 329.13 (實測值) 330.2 (MH) <sup>+</sup>                                                      |

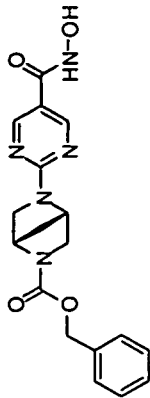
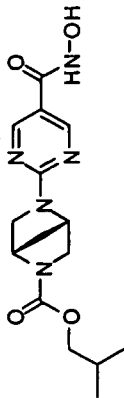
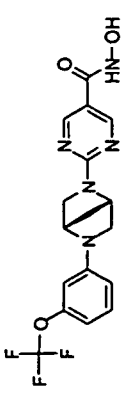
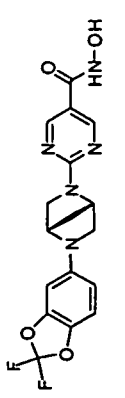
| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                       | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 116 | 255 |    | 2-((1S,4S)-5-(4-氟苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺 | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.02 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 6.96 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.62-6.55 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.63 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.47 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.05 (s, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 329.1 (實測值) 330.2 (MH) <sup>+</sup>                                |
| 117 | 256 |    | 2-((1S,4S)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺           | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.17 (br s, 0.5H), 9.79 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.79 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.38-3.22 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.11 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 10.8 Hz, 1H). LRMS (ESI) : (計算值) 235.1 (實測值) 236.1 (MH) <sup>+</sup>                                            |
| 118 | 257 |    | N-羥基-2-((1S,4S)-5-鄰-甲基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺    | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.02 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.73 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 326.15 (實測值) 326.3 (MH) <sup>+</sup> |
| 119 | 258 |  | 2-((1S,4S)-2-氧-5-氮雙環并[2.2.1]庚-5-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺          | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.06 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.80-3.76 (d, 1H), 3.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.39 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 10.0 Hz, 1H). LRMS (ESI) : (計算值) 236.1 (實測值) 237.1 (MH) <sup>+</sup>                                                                 |

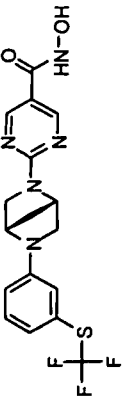
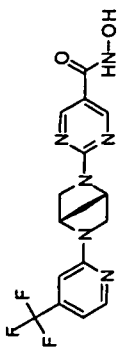
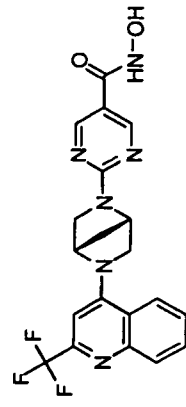
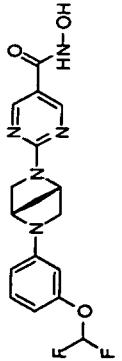
| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                                 | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 120 | 259 |    | N-羥基-2-((1S,4S)-5-苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺                | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.01 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.12 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.62-6.54 (m, 3H), 5.00 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.63 (dd, J = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.49 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.05 (s, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 311.14 (實測值) 312.3 (MH) <sup>+</sup>                        |
| 121 | 260 |    | 2-((1S,4S)-5-苯甲醯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺              | (MeOD-d <sub>4</sub> )δ(ppm) : 8.69-8.62 (m, 2H), 7.52-7.40 (m, 5H), 5.17 (s, 0.5H), 5.05 (s, 0.5H), 4.57 (s, 0.5H), 3.79-3.74 (m, 3H), 3.64 (d, J = 10.8 Hz, 0.5H), 3.55 (d, J = 11.35 Hz, 0.5H), 3.35-3.30 (m, 0.5H), 2.152.04 (m, 2H) LRMS (ESI) : (計算值) 339.1 (實測值) 338.3 (M <sup>-</sup> )                                                                       |
| 122 | 261 |    | N-羥基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺      | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.0 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.31 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.07 (s, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 379.1 (實測值) 378.2 (M <sup>-</sup> ) |
| 123 | 262 |  | 2-((1S,4S)-5-(2-氟基-4-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺 | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.0 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.42 (d, J = 14 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.84 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.06 (s, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 397.1 (實測值) 396.2 (M <sup>-</sup> )                                            |

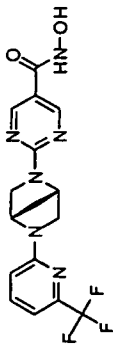
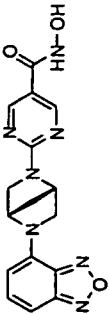
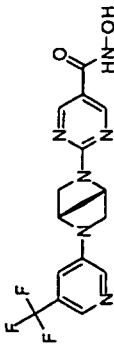

| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                                     | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 124 | 263 |    | N-羥基-2-((1S,4S)-5-(2-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺          | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.0 (bs, 1H), 8.97 (bs, 1H), 8.62 (s, 2H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 379.1 (實測值) 378.1 (M)-              |
| 125 | 264 |    | N-羥基-2-((1S,4S)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺          | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.0 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.06 (s, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 379.1 (實測值) 378.1 (M)-    |
| 126 | 265 |    | 2-((1S,4S)-5-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺 | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.0 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.44 (bs, 1H), 6.46 (bs, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.94 (bs, 1H), 3.73-3.54 (m, 2H), 2.11 (m, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 353.1 (實測值) 352.2 (M)-                                                                                  |
| 127 | 266 |  | 2-((1S,4S)-5-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺 | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.0 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.44 (bs, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.12 (s, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 369.1 (實測值) 368.2 (M)- |

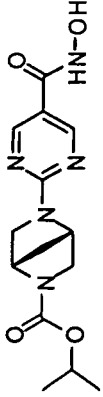
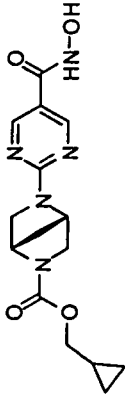
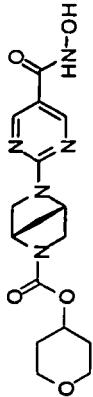
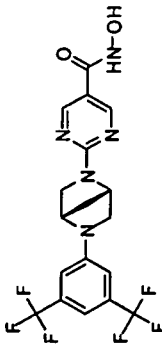
| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                              | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 128 | 267 |    | 2-((1S,4S)-5-(苯并[d][1,3]二氧五環-5-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基醯胺 | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.0 (bs, 1H), 8.9 (bs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.52 (s, 1H) 3.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.02 (s, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 355.1 (實測值) 353.9 (M)- |
| 129 | 268 |    | 2-((1S,4S)-5-(環己基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基醯胺                | (MeOD-d <sub>4</sub> )δ(ppm) : 8.67 (s, 2H), 5.12 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 10.8, 1.9 Hz, 0.5H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.37 (d, J = 11.3 Hz, 0.5H), 2.64-2.58 (m, 0.5H), 2.33-2.30 (m, 0.5H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 5H), 1.57-1.19 (m, 6H). LRMS (ESI) : (計算值) 345.2 (實測值) 344.3 (M)-                            |
| 130 | 269 |   | 2-((1S,4S)-5-(2,2-二苯基乙基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基醯胺          | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.00 (s, 1H), 9.02 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 0.5H), 8.51 (s, 0.5H), 7.34-7.14 (m, 7H), 7.13-7.06 (m, 2.5H), 7.02-6.97 (m, 0.5H), 5.51 (s, 0.5H), 5.06 (s, 0.5H), 4.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.60-3.10 (m, 4H), 1.95與1.85 (AB d, J = 10.0 Hz, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 429.2 (實測值) 430.3 (MH)+   |
| 131 | 270 |  | N-羥基-4-((1S,4S)-5-對-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺              | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 10.79 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.54 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 323.2 (實測值) 324.3 (MH)+     |



| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                                           | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 132 | 271 |    | (1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸苄酯                       | (dmso-d <sub>6</sub> ) d(ppm) 1H : 11.10 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 7.39-7.22 (m, 5H), 5.10-5.00 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.57 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.60-3.30 (m, 4H), 2.0-1.80 (m, 2H) LRMS (ESI) : (計算值) 369.1 (實測值) 370.3 (MH) <sup>+</sup>                                                                                                     |
| 133 | 272 |    | (1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸異丁酯                      | (dmso-d <sub>6</sub> ) d(ppm) 1H : 11.07 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.82-3.70 (s, 2H), 3.56 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.91-1.70 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H) LRMS (ESI) : (計算值) 335.2 (實測值) 336.3 (MH) <sup>+</sup> |
| 134 | 273 |    | N-羥基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺               | (CD <sub>3</sub> OD) d(ppm) 1H : 8.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.20 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.63-3.70 (m, 3H), 3.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 10 Hz, 13.2 Hz, 2H) LRMS (ESI) : (計算值) 395.12 (實測值) 394.17 (M) <sup>-</sup>                                 |
| 135 | 274 |  | 2-((1S,4S)-5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧五環烯-5-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺 | (CD <sub>3</sub> OD) d(ppm) 1H : 8.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 9.2 Hz, 17.2 Hz, 2H) LRMS (ESI) : (計算值) 391.1 (實測值) 390.1 (M) <sup>-</sup>                                       |

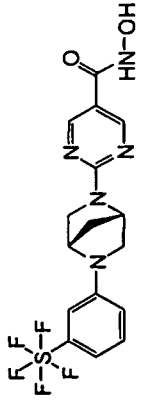
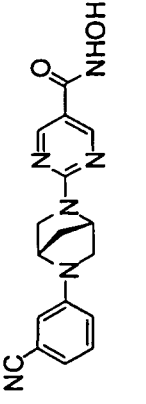
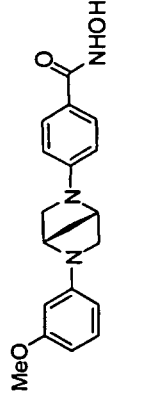
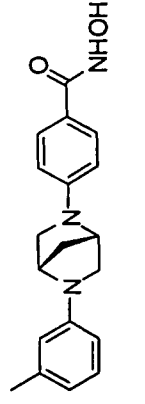
| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                                | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 136 | 275 |    | N-羥基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺     | (CD <sub>3</sub> OD) d(ppm) 1H : 8.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.60-3.72 (m, 3H), 3.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 10 Hz, 13.2 Hz, 2H) LRMS (ESI) : (計算值) 411.1 (實測值) 410.2 (M)-                                                                           |
| 137 | 276 |    | N-羥基-2-((1S,4S)-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺 | (CD <sub>3</sub> OD) d(ppm) 1H : 8.66 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.72 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.15 (s, 2H) LRMS (ESI) : (計算值) 380.1 (實測值) 379.2 (M)-                                                                                       |
| 138 | 277 |    | N-羥基-2-((1S,4S)-5-(2-(三氟甲基)喹啉-4-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺 | (CD <sub>3</sub> OD) d(ppm) 1H : 8.63 (bs, 2H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 10 Hz, 22 Hz, 2H) LRMS (ESI) : (計算值) 430.14 (實測值) 429.15 (M)- |
| 139 | 278 |  | 2-((1S,4S)-5-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺    | (CD <sub>3</sub> OD) d(ppm) 1H : 8.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.14 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 74.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 10 Hz, 14 Hz, 2H) LRMS (ESI) : (計算值) 377.13 (實測值) 376.24 (M)-                             |

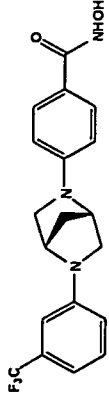
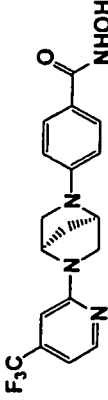
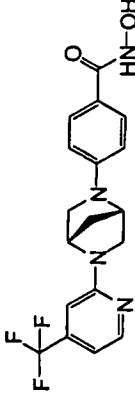
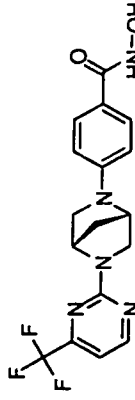
| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                                     | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 140 | 279 |    | N-羥基-2-((1S,4S)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)噻啶-5-羧醯胺      | (CD <sub>3</sub> OD) d(ppm) 1H : 8.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.62 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.60 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.13 (s, 2H) LRMS (ESI) : (計算值) 380.12 (實測值) 379.24 (M) <sup>+</sup>                                            |
| 141 | 280 |    | 2-((1S,4S)-5-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基噻啶-5-羧醯胺 | (CD <sub>3</sub> OD) d(ppm) 1H : 8.67 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 10.8 Hz, 2.3 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 10 Hz, 1H), 2.23 (q, J = 11.2 Hz, 2H) LRMS (ESI) : (計算值) 353.1 (實測值) 352.0 (M) <sup>+</sup>             |
| 142 | 281 |    | N-羥基-2-((1S,4S)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)噻啶-5-羧醯胺      | (CD <sub>3</sub> OD) d(ppm) 1H : 8.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.60 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.18 (s, 2H) LRMS (ESI) : (計算值) 380.1 (實測值) 379.0 (M) <sup>+</sup>                                                                                  |
| 143 | 282 |  | N-羥基-2-((1R,4R)-5-對-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)噻啶-5-羧醯胺                 | (dmso-d <sub>6</sub> ) d(ppm) 1H : 11.02 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.53與3.48 (AB d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H) LRMS (ESI) : (計算值) 325.2 (實測值) 326.2 (MH) <sup>+</sup> |

| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                                | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 144 | 283 |    | (1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸異丙酯           | (dmso-d <sub>6</sub> ) d(ppm) 1H : 11.06 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 4.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.80-4.68 (m, 1H), 4.50 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.22-1.08 (m, 6H) LRMS (ESI) : (計算值) 321.1 (實測值) 322.2 (MH)+                                             |
| 145 | 284 |    | (1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸環丙基甲酯         | (dmso-d <sub>6</sub> ) d(ppm) 1H : 11.07 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 4.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.56 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.21 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.15-0.95 (m, 1H), 0.55-0.49 (m, 2H), 0.48-0.46 (m, 2H) LRMS (ESI) : (計算值) 333.1 (實測值) 334.2 (MH)+     |
| 146 | 285 |    | (1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸四氫-2H-吡喃-4-基酯 | (dmso-d <sub>6</sub> ) d(ppm) 1H : 11.07 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 4.94 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.78-4.65 (m, 1H), 4.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.82-3.63 (m, 2H), 3.56 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.50-3.35 (m, 4H), 3.26-3.15 (m, 1H), 1.95 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 2H) LRMS (ESI) : (計算值) 363.2 (實測值) 364.2 (MH)+ |
| 147 | 286 |  | 2-((1S,4S)-5-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺  | (CD <sub>3</sub> OD) d(ppm) 1H : 8.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.06 (m, 3H), 5.20 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.60 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.17 (m, 2H) LRMS (ESI) : (計算值) 447.11 (實測值) 446.45 (M)-                                                                                                                  |

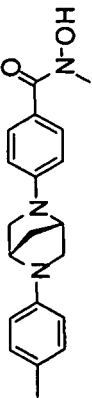
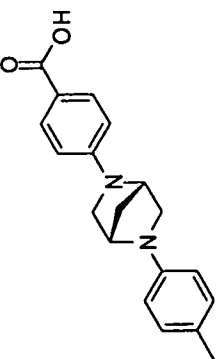
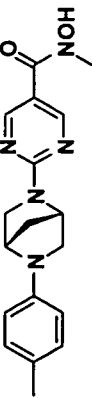
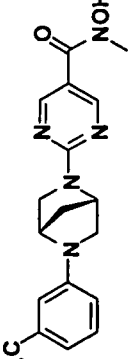
| 實例  | 化合物 | 結構 | 名稱                                                                | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-----|----|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 148 | 287 |    | 2-((1S,4S)-5-(3-(二甲基胺甲醯基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺  | (CD <sub>3</sub> OD) d(ppm) 1H : 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.64 (m, 3H), 5.12 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.13 (m, 2H). MS (m/z) : 381.0 (M-H).                                                                               |
| 149 | 288 |    | 2-((1S,4S)-5-(3-((二甲基胺)甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺 | (CD <sub>3</sub> OD) d(ppm) 1H : 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.24 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.72 (m, 3H), 5.13 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.72 (s, 6H), 2.13 (m, 2H). MS (m/z) : 369.5 (M+H)                                                                                |
| 150 | 289 |    | N-羥基-2-((1S,4S)-5-(3-甲氧基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺       | (CD <sub>3</sub> OD) d(ppm) 1H : 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.4 Hz, 1H) 得自溶劑之人造物, 6.22 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (m, 3H), 3.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.12 (dd, J = 9.6 Hz, 18.4 Hz, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 341.15 (實測值) 340.28 (M)-                                                    |
| 151 | 290 |    | N-羥基-2-((1S,4S)-5-間-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺            | (CD <sub>3</sub> OD) d(ppm) 1H : 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H) 得自溶劑之人造物, 6.42 (m, 3H), 5.10 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.66 (m, 3H), 3.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.12 (dd, J = 9.6 Hz, 27.2 Hz, 2H). MS (m/z) : 324.3 (M-H)                                                                                       |
| 152 | 291 |    | N-羥基-6-((1S,4S)-5-對-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)菸鹼醯胺                | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 10.87 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.4-3.2 (m, 1H), 2.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H). MS (m/z) : 323.4 (M-H) |

| 實例  | 化合物 | 結構 | 名稱                                                                | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-----|----|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 153 | 292 |    | N-羥基-5-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)吡啶-2-羧醯胺     | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 10.99 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.44 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.13-2.02 (m, 2H). MS (m/z) : 380.3 (M+H)         |
| 154 | 293 |    | N-羥基-2-((1S,4S)-5-(四氫吡咯-1-羰基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)吡啶-5-羧醯胺      | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.06 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.67 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.57-3.47 (m, 2H), 3.30-3.19 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 3H), 1.87 (q, J = 9.7 Hz, 2H), 1.80-1.59 (m, 4H).MS (m/z) : 333.4 (M+H).                                                   |
| 155 | 294 |    | N-羥基-2-((1S,4S)-5-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺 | (CD <sub>3</sub> OD) d(ppm) 1H : 8.87 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 6.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.15 (s, 2H). MS (m/z) : 380.35 (M+H).                                                                                                             |
| 156 | 295 |    | N-羥基-6-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嗒吡-3-羧醯胺     | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.34 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.87 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.44 (br s, 1H), 3.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H).MS (m/z) : 380.4 (M+H). |
| 157 | 296 |    | N-羥基-2-((1R,4R)-5-間-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺            | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.01 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.02-6.90 (m, 1H), 6.43-6.35 (m, 3H), 4.98 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.62 (dd, J = 8.9與1.6 Hz, 1H), 3.60-3.44 (m, 2H), 2.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.04 (s, 2H). MS (m/z) : 326.4 (M+H).                       |

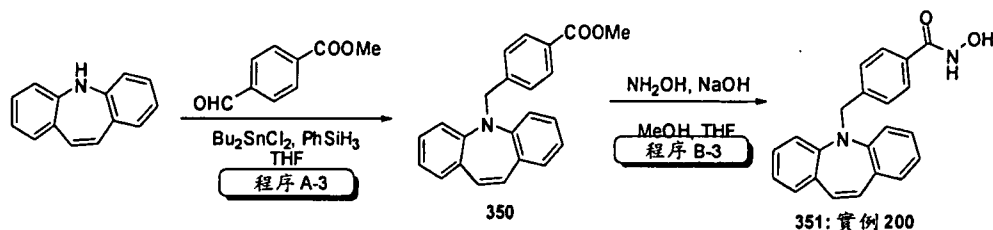
| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                        | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 158 | 297 |    |                                                           | (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 8.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.31 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.66 (q, J = 10.8 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.17 (q, J = 10 Hz, 2H). MS (m/z) : 436.4 (MH).                                                         |
| 159 | 298 |    | 2-((1S,4S)-5-(3-氟基苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺 | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.04 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.64 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H). MS (m/z) : 337.4 (M+H). |
| 160 | 299 |    | N-羥基-4-((1S,4S)-5-(3-甲氧基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺      | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.19 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.18-6.11 (m, 2H), 6.08-6.04 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H). MS (m/z) : 340.5 (M+H).                 |
| 161 | 300 |  | N-羥基-4-((1S,4S)-5-間-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺        | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 10.79 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.41-6.33 (m, 3H), 4.65 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 2H). MS (m/z) : 324.4 (M+H).                                     |

| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                             | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 162 | 301 |    | N-羥基-4-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺      | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 10.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.60 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.06 (s, 2H). MS (m/z) : 378.5 (M+H).                                                                   |
| 163 | 302 |    | N-羥基-4-((1R,4R)-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺  | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 10.83 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.06 (s, 2H). MS (m/z) : 379.5 (M+H).                                    |
| 164 | 303 |    | N-羥基-4-((1S,4S)-5-(4-((三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺 | (dmsO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) 1H : 10.83 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.06 (s, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 378.13 (實測值) 379.1 (MH) <sup>+</sup> |
| 165 | 304 |  | N-羥基-4-((1S,4S)-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺  | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 10.83 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 25.5, 4.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.05 (s, 0.5H), 4.97 (s, 0.5H), 4.74 (s, 1H), 3.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.52-3.35 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H).                  |



| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                                 | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 166 | 305 |    | N-羥基-N-甲基-4-((1S,4S)-5-對-甲基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺             | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 9.77 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H). MS (m/z) : 338.4 (M+H). |
| 167 | 306 |    | 4-((1S,4S)-5-對-甲基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲酸                        | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 7.65 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.54 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 2H). MS (m/z) : 304.4 (M+H)                              |
| 168 | 307 |    | N-羥基-N-甲基-2-((1S,4S)-5-對-甲基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺         | (DMSO) $\delta$ (ppm) 1H : 10.18 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.60-3.47 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 339.2 (實測值) 340.4 (MH) <sup>+</sup>                      |
| 169 | 308 |  | N-羥基-N-甲基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺 | (MeOD) $\delta$ (ppm) 1H : 8.76 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.72 (dd, J = 9.0與1.6 Hz, 1H), 3.70-3.49 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.21-2.10 (m, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 393.1 (實測值) 394.4 (MH) <sup>+</sup>      |

圖式50



實例200

(Z)-4-((5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-5-基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺

(351)

步驟1: (Z)-4-((5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-5-基)甲基)苯甲酸甲酯(350)

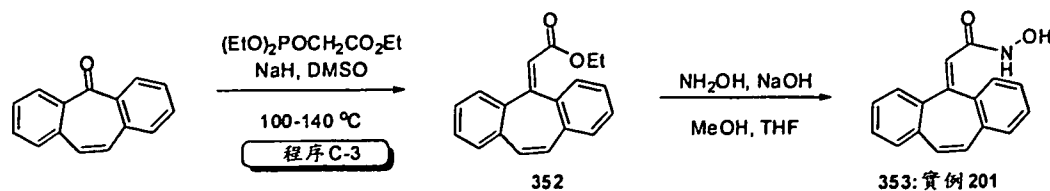
將(Z)-5H-二苯并[b,f]一氮七園烯(100毫克, 0.52毫莫耳)、二氯化二丁基錫(54毫克, 0.16毫莫耳)及4-甲醯基苯甲酸甲酯(260毫克, 1.60毫莫耳)在THF (2毫升)中攪拌30分鐘。添加苯基矽烷, 並將反應混合物攪拌3天。蒸發溶劑, 並使殘留物藉急驟式層析純化(在己烷中之0%至40% EtOAc)。以 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 洗滌含有一些產物之溶離份。分離液層, 並蒸發有機層, 而得標題化合物350 (147毫克, 83%), 為黃色固體。

步驟2: (Z)-4-((5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-5-基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺

(351)

將標題化合物350 (147毫克, 0.43毫莫耳)、羥胺(50%, 在水中, 6毫升)及氫氧化鈉(138毫克, 3.40毫莫耳)在甲醇(3毫升)與THF (3毫升)中, 於室溫下攪拌過夜。蒸發有機溶劑, 並濾出沉澱物, 且以少量冷甲醇洗滌, 而得標題化合物351 (39毫克, 26%), 為黃色固體。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ (ppm): 11.06 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.21 (td,  $J = 1.6$ 與7.2 Hz, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.10 (dd,  $J = 1.6$ 與7.6 Hz, 2H), 6.6 (td,  $J = 1.2$ 與7.2 Hz, 2H), 6.85 (s, 2H), 5.00 (s, 2H). LRMS: 342.1 (計算值) 343.2 (實測值)

圖式 51



實例 201

## 化合物(353)

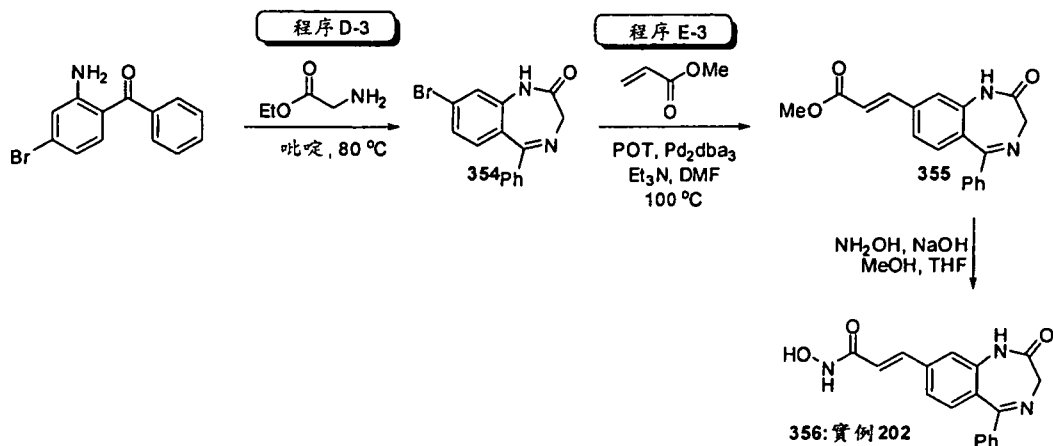
## 步驟 1：化合物(352)

於氫化鈉(0.55克, 14.0毫莫耳, 60%, 在油中, 以己烷洗滌)在DMSO (20毫升)中之懸浮液內, 添加2-(二乙氧基磷醯基)醋酸乙酯(2.8毫升, 14.0毫莫耳)在DMSO (5毫升)中之溶液。將混合物攪拌30分鐘。添加酮(2.5克, 12.1毫莫耳)在DMSO (20毫升)中之溶液, 並將反應混合物在100°C下攪拌30小時。使反應混合物冷卻下降至室溫, 並傾倒至冰水混合物中, 且激烈攪拌1小時。然後過濾沉澱物, 並乾燥, 而得標題化合物352 (2.75克, 82%粗產率), 為米黃色固體。MS (m/z): 277.0 (M+H).

## 步驟 2：化合物(353)

使用程序B-3 (表5)與化合物352, 獲得標題化合物353 (220毫克, 75%), 為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 10.7-10.4 (1H, br s), 8.9-8.7 (1H, br s), 7.44-7.25 (8H, m), 6.99與6.91 (2H, AB二重峰, J = 12.1 Hz), 5.75 (1H, s). MS (m/z): 264.0 (M+H).

圖式 52



實例 202

(E)-N-羥基-3-((Z)-2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七園-8-基)丙烯酸甲酯(356)

**步驟 1：(Z)-8-溴基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮七園-2(3H)-酮(354)**

將(2-胺基-4-溴苯基)(苯基)甲酮(1.75克，10毫莫耳)、2-胺基醋酸乙酯(2.23克，16毫莫耳)及吡啶(40毫升)在80°C下一起攪拌約3天。蒸發吡啶，並將殘留物在醋酸乙酯中之5%甲醇內研製，而得標題化合物354(1.6克，51%)，為黃色固體。

**步驟 2：(E)-3-((Z)-2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七園-8-基)丙烯酸甲酯(355)**

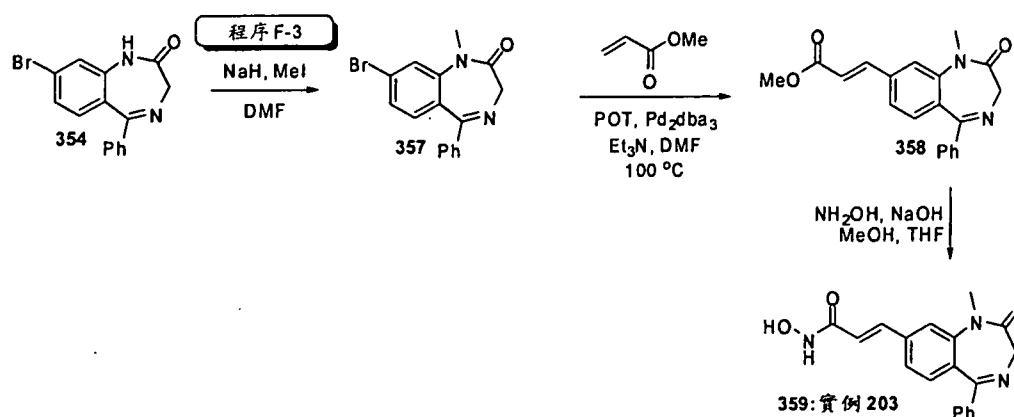
將標題化合物354(400毫克，1.28毫莫耳)、丙烯酸甲酯(132毫克，1.54毫莫耳)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(16毫克，0.038毫莫耳)、POT(24毫克，0.07毫莫耳)及三乙胺(0.446毫升，3.2毫莫耳)在DMF(15毫升)中混合。使混合物以氮脫氣5分鐘，並將反應混合物加熱至100°C，歷經2小時。移除DMF，並使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。分離2層，並以另2份醋酸乙酯萃取水層。以鹽水洗滌合併之有機層，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗產物藉急驟式層析純化(在己烷中之50%至65%醋酸乙酯)，而得標題化合物355(135毫克，33%)，為淡黃色固體。<sup>1</sup>H

NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 10.56 (s, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 7.16 (td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

步驟3：(E)-N-羥基-3-((Z)-2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七園-8-基)丙烯醯胺(356)

使用程序B-3 (表5)與化合物355，獲得標題化合物356 (20毫克，24%)，為黃色固體。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 10.54 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.17 (td,  $J = 7.2, 1.0$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 4.12-4.01 (br s, 2H). MS (m/z) : 322.2 (M+H).

圖式 53



實例203

(E)-N-羥基-3-((Z)-1-甲基-2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七園-8-基)丙烯醯胺(359)

步驟1：(Z)-8-溴基-1-甲基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮七園-2(3H)-酮(357)

將標題化合物354 (3.1克，11.8毫莫耳)、氫化鈉(565毫克，14.14毫莫耳)及碘化甲烷(0.88毫升，14.14毫莫耳)在DMF (60毫升)中，於室溫下一起攪拌6小時。移除DMF，並使殘留物於EtOAc與水之間進行分

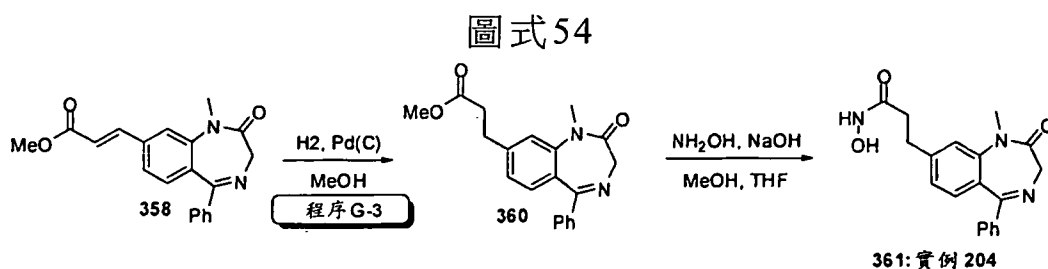
液處理。使有機層脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗產物藉急驟式層析純化(3:1至1:2己烷:醋酸乙酯)，而得標題化合物357 (2.3克, 60%)，為白色固體。

**步驟2: (E)-3-((Z)-1-甲基-2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七園-8-基)丙烯酸甲酯(358)**

使用程序E-3 (表5)與化合物357，獲得標題化合物358 (380毫克, 45%)，為淡褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 3H), 7.26-7.25 (m, 2H), 6.71 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.30 (s, 3H).

**步驟3: (E)-N-羥基-3-((Z)-1-甲基-2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七園-8-基)丙烯醯胺(359)**

使用程序B-3 (表5)與化合物358，獲得標題化合物359 (60毫克, 17%)，為米黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm): 7.70-7.56 (m, 7H), 7.29 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H). MS (m/z): 336.1 (M+H).



### 實例 204

(Z)-N-羥基-3-((Z)-1-甲基-2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七園-8-基)丙醯胺(361)

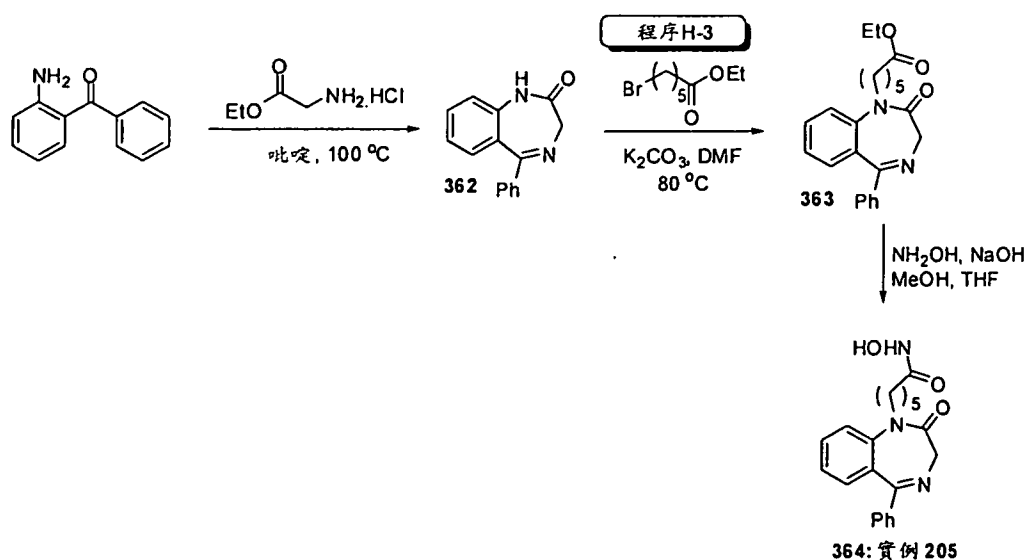
**步驟1: (Z)-3-((Z)-1-甲基-2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七園-8-基)丙酸甲酯(360)**

使標題化合物**358** (410毫克, 1.23毫莫耳)溶於甲醇(30毫升)中, 並添加Pd(C) (250毫克)。將反應混合物在氬大氣下攪拌2小時。濾出觸媒, 並蒸發濾液, 而得標題化合物**360** (370毫克, 90%), 為透明油。  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 7.65-7.61 (m, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.28-7.22 (m, 4H), 4.51 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 3.69 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.88 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.64 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H).

步驟2 : (Z)-N-羥基-3-(1-甲基-2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七園-8-基)丙醯胺(**361**)

使用程序B-3 (表5)與化合物**360**, 獲得標題化合物**361** (50毫克, 14%), 為透明油。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 7.68-7.63 (m, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.29-7.23 (m, 4H), 4.58 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.79 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.97 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.40 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H). MS ( $m/z$ ) : 338.2 (M+H).

圖式 55



實例 205

(Z)-N-羥基-6-(2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七園-1-基)己醯胺(**364**)

**步驟1：(Z)-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮七園-2(3H)-酮(362)**

使用程序D-3 (表5)與(2-胺基苯基)(苯基)甲酮，獲得標題化合物362 (2.0克，34%)，為淡黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：10.56 (s, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.39 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 4.20-4.18 (m, 2H).

**步驟2：(Z)-6-(2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七園-1-基)己酸乙酯(363)**

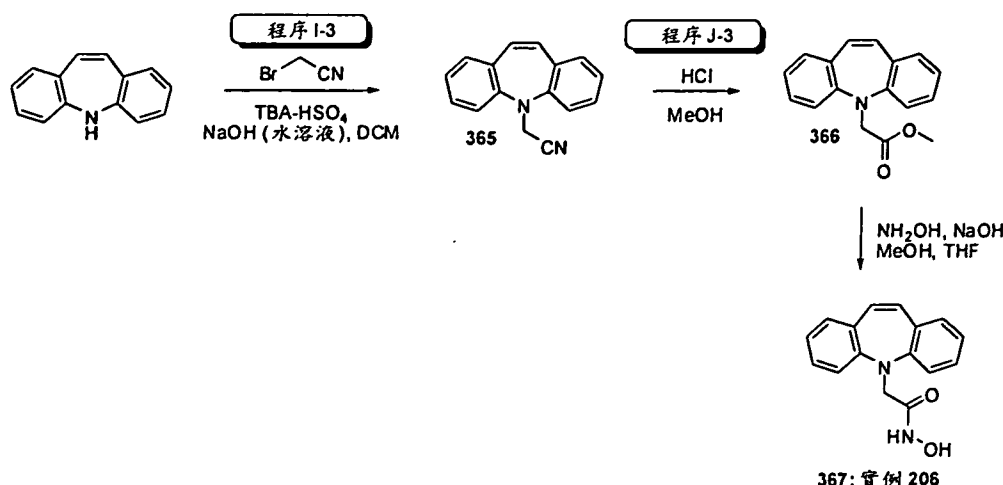
將標題化合物362 (400毫克，1.69毫莫耳)、6-溴基己酸乙酯(0.3毫升，1.69毫莫耳)及碳酸鉀(584毫克，4.23毫莫耳)在DMF (20毫升)中混合，並將反應混合物加熱至80°C，歷經24小時。移除DMF，並使殘留物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。分離2層，並以另外2份之醋酸乙酯萃取水層。以鹽水洗滌合併之有機層，脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗產物藉急驟式層析純化(2：1至1：2，己烷：醋酸乙酯)，而得標題化合物363 (400毫克，63%)，為透明油。

**步驟3：(Z)-N-羥基-6-(2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七園-1-基)己醯胺(364)**

使用程序B-3 (表5)與化合物363，獲得標題化合物364 (100毫克，26%)，為黃色油性固體。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)：7.69-7.61 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 2H), 4.58 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.81 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 1.85 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.56-1.37 (m, 4H), 1.16-1.09 (m, 2H). MS (m/z)：366.1 (M+H).



圖式 56



## 實例 206

## (Z)-2-(5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-5-基)-N-羥基乙醯胺(367)

## 步驟1：(Z)-2-(5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-5-基)乙腈(365)

將(Z)-5H-二苯并[b,f]一氮七園烯(0.1克, 0.5毫莫耳)、四丁基硫酸銨(0.35克, 1.0毫莫耳)、2-溴基乙腈(0.4毫升, 5.0毫莫耳)及50%氫氧化鈉水溶液(1毫升)在DCM(1毫升)中混合, 並將反應混合物攪拌5天。在水中稀釋混合物, 並將水層以DCM萃取(2次)。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗產物藉急驟式層析純化(在己烷中之0%至50%醋酸乙酯), 而得標題化合物365(60毫克, 50%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm): 7.36-7.31 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 4H), 6.76 (s, 2H), 4.47 (s, 2H)。

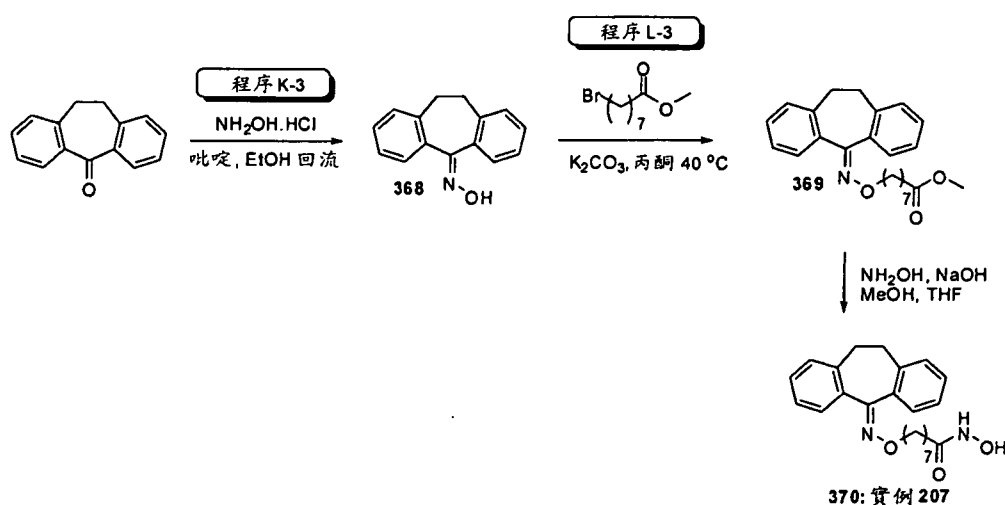
## 步驟2：(Z)-2-(5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-5-基)醋酸甲酯(366)

於標題化合物365(60毫克, 0.26毫莫耳)中, 添加濃HCl與甲醇, 並將反應混合物攪拌5小時。濃縮混合物, 並使殘留物於碳酸氫鈉與醋酸乙酯之間作分液處理。分離液層, 並將水層以醋酸乙酯再萃取一次。蒸發合併之有機層, 而得標題化合物366(40毫克, 58%粗產率)。MS (m/z): 266.0 (M+H)。

## 步驟3：(Z)-2-(5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-5-基)-N-羥基乙醯胺(367)

使用程序B-3 (表5)與化合物**366**，獲得標題化合物**367** (30毫克，24%)，為米黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm)：7.28 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.16-7.11 (4H, m), 7.04 (2H, t, J = 7.1 Hz), 6.83 (2H, s), 4.42 (2H, s). MS (m/z)：267.0 (M+H).

圖式57



## 實例207

## 化合物(370)

## 步驟1：化合物(368)

將酮(3.0克，14.4毫莫耳)、羥胺鹽酸鹽(3.0克)及吡啶(3毫升)在乙醇(3毫升)中混合，並使反應混合物回流4小時。蒸發乙醇與吡啶，並用水稀釋殘留物。將水層以醋酸乙酯萃取兩次。以鹽水洗滌合併之有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉由在醋酸乙酯與己烷(5毫升)中研製而純化(15毫升)，過濾，以己烷洗滌，並乾燥，而得標題化合物**368** (1.2克，46%)，為褐色固體。MS (m/z)：223 (M+H).

## 步驟2：化合物(369)

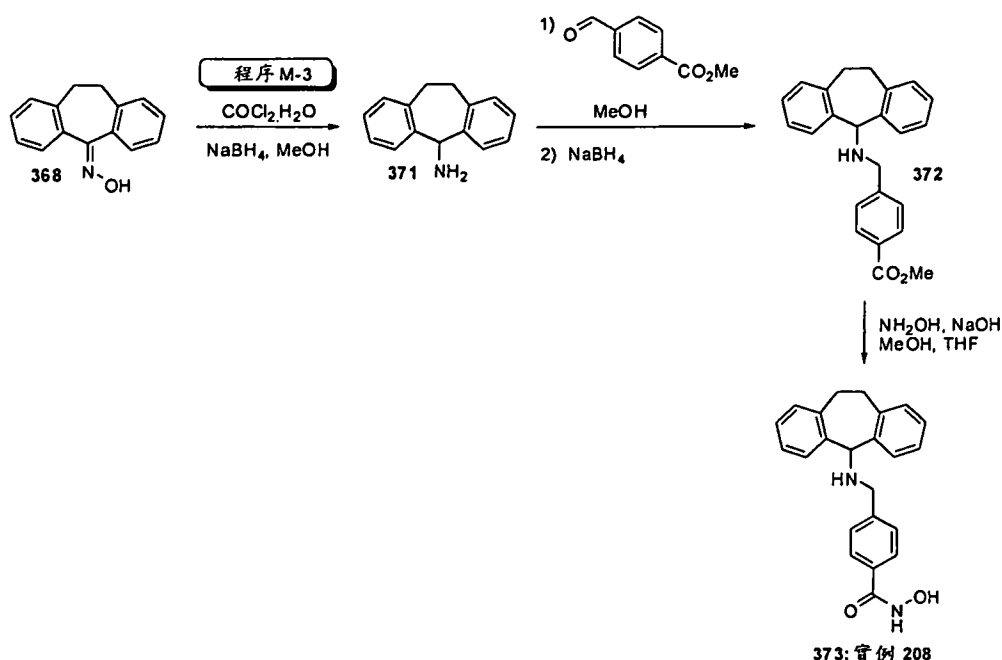
將標題化合物**368** (100毫克，0.45毫莫耳)、碳酸鉀(187毫克，1.35毫莫耳)及8-溴基辛酸甲酯(0.14毫升，0.67毫莫耳)在丙酮(1毫升)中混合，並將反應混合物加熱至40°C，歷經4小時。使混合物冷卻下降，及濃縮。將PS緩血酸胺(0.3克)與DCM添加至殘留物中，並將混合物攪拌

3小時。過濾混合物，及濃縮，而得粗製標題化合物**369**，將其直接使用至下一步驟。

### 步驟3：化合物(370)

使用程序B-3 (表5)與化合物**369**，獲得標題化合物**370** (67毫克，39%，歷經2個步驟)。(CD<sub>3</sub>OD) $\delta$ (ppm)：7.51 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.12-3.00 (m, 4H), 2.06 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.67-1.56 (m, 4H), 1.40-1.20 (m, 6H). MS (m/z)：381.2 (M+H).

圖式58



### 實例208

### 化合物(373)

#### 步驟1：化合物(371)

使標題化合物**368** (50毫克，0.224毫莫耳)與光氣(107毫克，0.448)溶於甲醇(5毫升)中。分次添加硼氫化鈉(8.5毫克，2.24毫莫耳)，並將反應混合物攪拌5分鐘。以醋酸乙酯稀釋混合物。將有機層以5% NaOH在水中之溶液(兩次)、水及鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，並

蒸發，而得標題化合物**371**。

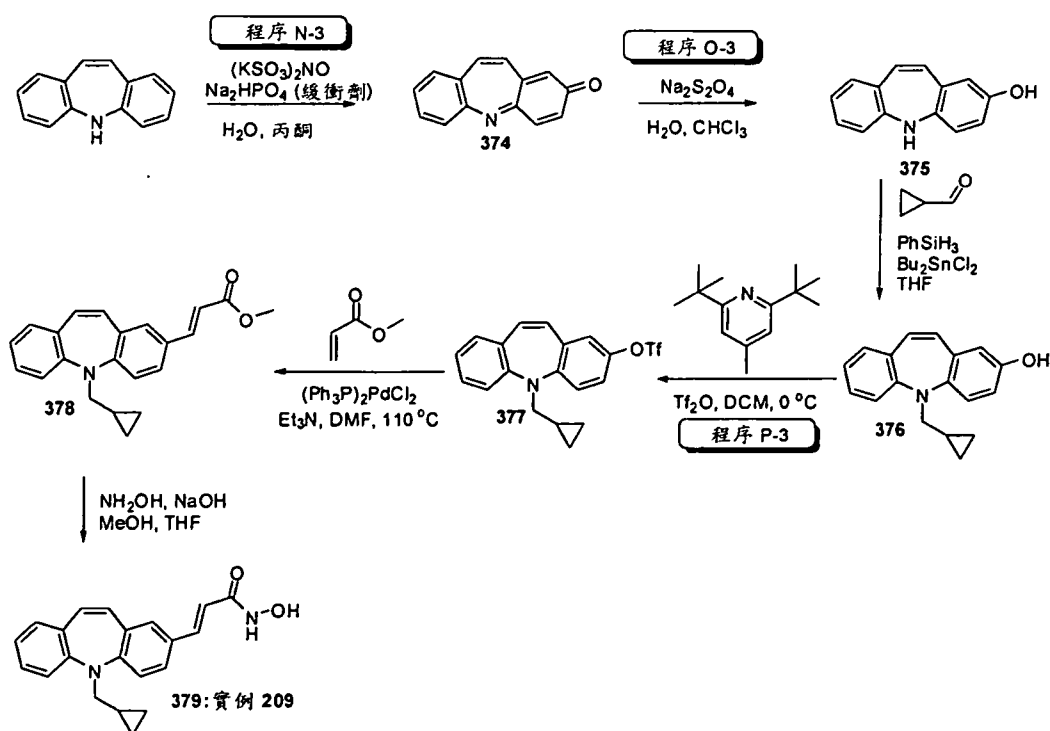
### 步驟2：化合物(372)

使用程序A-3 (表5)與化合物**371**，獲得標題化合物**372** (295毫克，83%)。

### 步驟3：化合物(373)

於氫氧化鉀(232毫克，4.13毫莫耳)在甲醇(10毫升)中之溶液內，添加脛胺鹽酸鹽(287毫克，4.13毫莫耳)，接著為標題化合物**372** (295毫克，0.826毫莫耳)在THF (5毫升)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。以40% HCl酸化混合物，以達到pH = 2。過濾沉澱物，並將固體在水中，接著在甲醇與己烷中研製，而得標題化合物**373** (65毫克，22%)，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>)δ(ppm) : 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 4H), 7.33-7.27 (m, 4H), 5.49 (br s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.44-3.42 (m, 2H), 3.08 (m, 2H). MS (m/z) : 359.1 (M+H).

圖式59



實例209

(E)-3-((Z)-5-(環丙基甲基)-5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-2-基)-N-羥基丙烯醯胺(379)

步驟1：(4aZ,10Z)-2H-二苯并[b,f]一氮七園烯-2-酮(374)

於Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(2.5克，9.32毫莫耳)在水(95毫升)中之溶液內，添加(KSO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NO (1.8克，12.7毫莫耳)。將此溶液添加至(Z)-5H-二苯并[b,f]一氮七園烯(0.5克，2.59毫莫耳)在丙酮(50毫升)中之溶液內。將此反應混合物於4°C下攪拌過夜。過濾固體，並蒸發濾液。使殘留物溶於醚與水中。分離2層。將有機層與固體混合，並蒸發。使粗產物藉急驟式層析純化，而得標題化合物374 (170毫克，34%)。MS (m/z)：207 (M+H).

步驟2：(Z)-5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-2-醇(375)

使標題化合物374 (170毫克，0.82毫莫耳)溶解於CHCl<sub>3</sub>(5毫升)中，並添加Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>在水中之飽和溶液(20毫升)。將混合物攪拌3小時。分離2層，並使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，並蒸發，而得標題化合物375 (110毫克，65%)。MS (m/z)：209.9 (M+H).

步驟3：(Z)-5-(環丙基甲基)-5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-2-醇(376)

使用程序A-3 (表5)與化合物375，獲得標題化合物376 (40毫克，64%)。

步驟4：三氟甲烷磺酸(Z)-5-(環丙基甲基)-5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-2-基酯(377)

使標題化合物376 (90毫克，0.34毫莫耳)與2,6-二-第三-丁基-4-甲基吡啶(105毫克，0.44毫莫耳)溶解於THF (0.5毫升)中。在0°C下，將此溶液添加至三氟甲烷磺酸酐(74微升，0.44毫莫耳)在THF (0.5毫升)中之溶液內。以THF (2 x 0.5毫升)沖洗燒瓶。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。添加更多三氟甲烷磺酸酐(15微升)，並將混合物攪拌1小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並在以DCM萃取(2次)之前，將混合物攪拌5分鐘。蒸發合併之有機層，並使殘留物藉急驟式層析純化(在己烷中之

0%至20% EtOAc)，而得與一些鹼混合之標題化合物**377** (190毫克)。  
MS (m/z) : 396.1 (M+H).

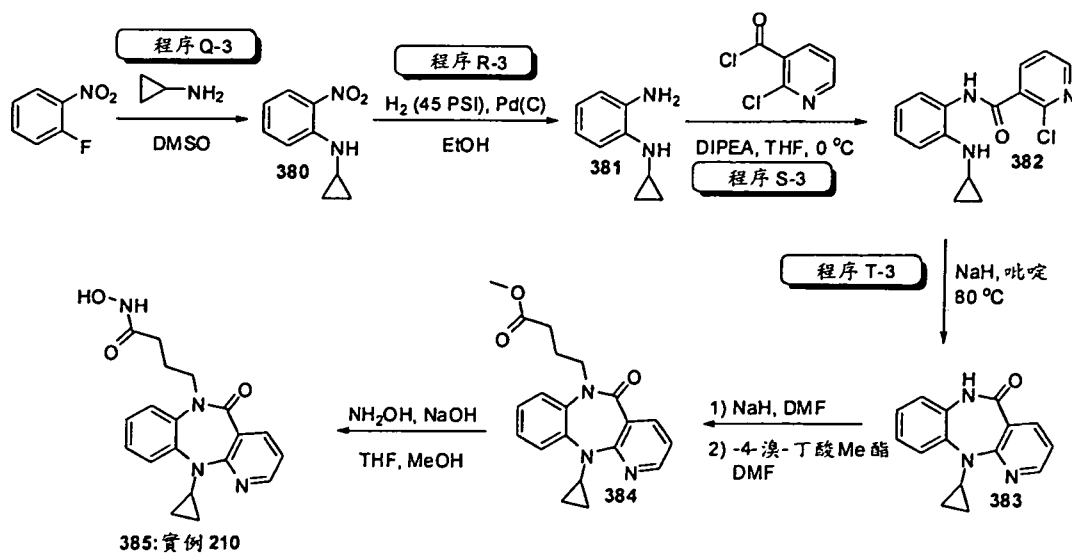
**步驟5：(E)-3-((Z)-5-(環丙基甲基)-5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-2-基)丙烯酸甲酯(378)**

使用程序E-3 (表5)與化合物**377**，獲得標題化合物**378** (50毫克，44%)。MS (m/z) : 332 (M+H).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) : 7.38 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J = 8.2, 2.2$  Hz, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.84-6.75 (m, 4H), 6.53 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.37 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H), 0.83-0.79 (m, 1H), 0.24-0.19 (m, 2H), 0.04-0.00 (m, 2H).

**步驟6：(E)-3-((Z)-5-(環丙基甲基)-5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-2-基)-N-羥基丙烯酸醯胺(379)**

使用程序B-3 (表5)與化合物**378**，獲得標題化合物**379** (7毫克，14%)。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 7.5-7.4 (2H, m), 7.25-7.2 (2H, m), 7.05-7.0 (3H, m), 6.99-9.93 (1H, m), 6.75-6.65 (2H, 發現2d), 6.33 (1H, d,  $J = 15.7$  Hz), 3.57 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.05-0.95 (1H, m), 0.45-0.37 (2H, m), 0.25-0.18 (2H, m). MS (m/z) : 333.1 (M+H).

圖式60



## 實例210

4-(11-環丙基-5-酮基-5H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園  
-6(11H)-基)-N-羥基丁醯胺(385)

## 步驟1：N-環丙基-2-硝基苯胺(380)

將1-氟基-2-硝基苯(1.85毫升，175毫莫耳)與環丙胺(2.43毫升，35毫莫耳)在DMSO中攪拌3小時。添加水(250毫升)，並以醚(2 x 250毫升)萃取混合物。以鹽水洗滌合併之有機萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，並蒸發，而得標題化合物**380** (3.1克，99%)，為橘色油。MS (m/z): 178.9 (M+H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm): 8.15 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 6.72-6.67 (m, 1H), 2.60-2.58 (m, 1H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H).

## 步驟2：N1-環丙基苯-1,2-二胺(381)

將標題化合物**380** (3.1克，17.4毫莫耳)與鈀/炭10% (0.3克，10% w/w)在乙醇(100毫升)中混合，並將反應混合物於45 PSI之氫下攪拌4小時。過濾混合物，以移除觸媒，並蒸發濾液，而得標題化合物**381**，為黑色油，使用之而無需進一步純化。MS (m/z): 148.9 (M+H).

## 步驟3：2-氯-N-(2-(環丙胺基)苯基)菸鹼醯胺(382)

於0°C下，於標題化合物**381** (0.83克，5.84毫莫耳)與二異丙基乙胺(1.02毫升，0.74毫莫耳)在THF (50毫升)中之溶液內，添加氯化2-氯基菸鹼醯(1.03克，5.84毫莫耳)在THF中之溶液。將反應混合物攪拌過夜，及濃縮。於殘留物中，添加飽和重碳酸鹽溶液(3毫升)，並將水層以DCM 萃取(2X)。以鹽水洗滌合併之有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。將固體在DCM (3毫升)中研製，及過濾。蒸發濾液，並藉急驟式層析純化(在己烷中之0%至80%醋酸乙酯)。將2份固體混合，而得標題化合物**382** (1.1克，65%)，為白色固體。MS (m/z): 288.0 (M+H).

**步驟4：11-環丙基-6,11-二氫-5H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-酮(383)**

將標題化合物**382** (0.7克，2.4毫莫耳)、氫化鈉(0.292克，7.3毫莫耳)及吡啶(20毫升)在80℃下一起攪拌5小時，接著在室溫下度過週末。然後，將反應混合物倒入冰水混合物中，並攪拌1小時。過濾米黃色固體，並將濾液以醋酸乙酯萃取(2次)。使合併之有機萃液脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(在己烷中之10-70%醋酸乙酯)。將2份固體一起混合，而得標題化合物**383** (0.51克，85%)，為米黃色固體。MS (m/z)：251.9 (M+H).

**步驟5：4-(11-環丙基-5-酮基-5H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-6(11H)-基)丁酸甲酯(384)**

使用程序H-3 (表5)與化合物**383**，獲得標題化合物**384** (50毫克，71%)。MS (m/z)：352 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm)：8.38 (dd, J = 4.8, 2.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.24-7.13 (m, 3H), 7.02 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 4.68-4.61 (m, 1H), 3.69-3.54 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.31-2.26 (m, 2H), 1.96 (七重峰, J = 6.9 Hz, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.07-1.02 (m, 1H), 0.93-0.87 (m, 1H), 0.66-0.60 (m, 1H), 0.51-0.45 (m, 1H).

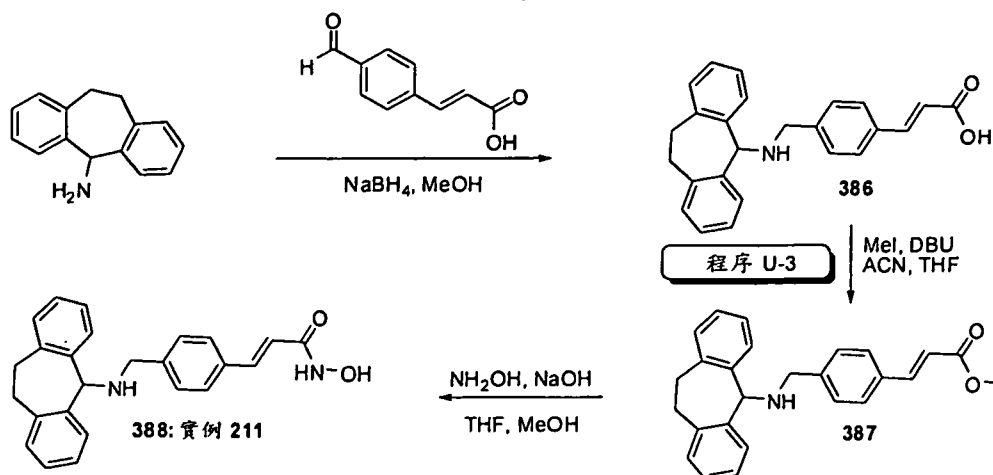
**步驟6：4-(11-環丙基-5-酮基-5H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-6(11H)-基)-N-羥基丁醯胺(385)**

使用程序B-3 (表5)與化合物**384**，獲得標題化合物**385** (24毫克，49%)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)：8.36 (1H, dd, J = 4.9, 1.7 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 7.6, 1.7 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.1, 1.3 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.0, 1.1 Hz), 7.26 (1H, td, J = 7.8, 1.3 Hz), 7.23-7.17 (1H, 發現td), 7.12 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz), 4.58-4.48 (1H, m), 3.76-3.68 (1H, m), 3.60-3.55 (1H, m), 2.06 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.95-1.80 (1H, m), 1.79-1.73 (1H, m),



1.05-0.87 (2H, m), 0.60-0.42 (2H, m). MS (m/z) : 353.1 (M+H).

圖式61



實例211

## 化合物(388)

## 步驟1：化合物(386)

使用程序A-3 (表5)與起始胺，獲得標題化合物**386** (71毫克，40%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 7.61-7.53 (3H, m), 7.35 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.28-7.14 (8H, m), 6.48 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz), 5.05 (1H, s), 3.84 (2H, s), 3.65-3.52 (2H, m), 3.03-2.93 (2H, m). MS (m/z) : 368 (M-H).

## 步驟2：化合物(387)

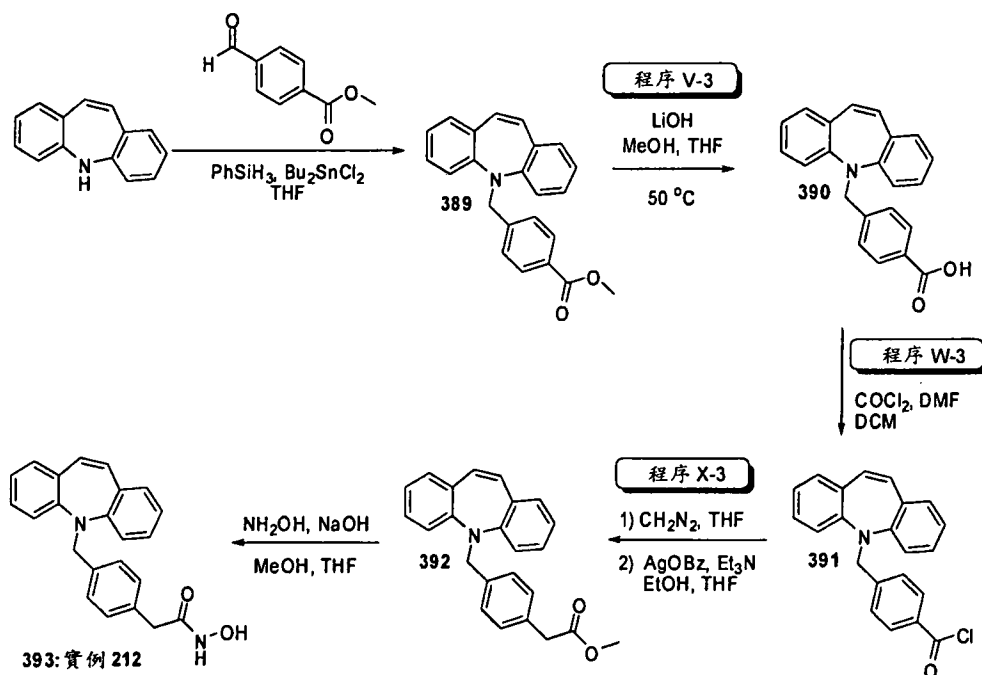
將標題化合物**386** (71毫克，0.19毫莫耳)、DBU (30微升，0.20毫莫耳)及碘化甲烷(12微升，0.20毫莫耳)在乙腈(1毫升)中攪拌30分鐘。添加更多DBU與碘化甲烷，並將反應混合物攪拌度過週末。濃縮混合物，並使殘留物於飽和重碳酸鹽溶液與醋酸乙酯之間作分液處理。以另一份醋酸乙酯萃取水層。以鹽水洗滌合併之有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，並蒸發，而得粗製化合物**387**，將其直接使用於下一步驟。

## 步驟3：化合物(388)

使用程序B-3 (表5)與化合物**387**，獲得標題化合物**388** (50毫克，50%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 7.70-7.55 (3H, m), 7.47 (2H, d,  $J = 7.8$

Hz), 7.42-7.34 (4H, m), 7.33-7.21 (5H, m), 6.56 (1H, d, J = 15.9 Hz), 5.49 (1H, br s), 4.16 (1H, br s), 3.50-3.36 (2H, m), 3.25-2.98 (2H, m). MS (m/z) : 385.1 (M+H).

圖式 62



實例 212

(Z)-2-(4-((5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-5-基)甲基)苯基)-N-  
羥基乙醯胺(393)

步驟 1：(Z)-4-((5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-5-基)甲基)苯甲酸甲酯(389)

使用程序 A-3 (表 5) 與 (Z)-5H-二苯并[b,f]一氮七園烯，獲得標題化合物 389 (1.9 克，100%)。MS (m/z) : 342.0 (M+H)。

步驟 2：(Z)-4-((5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-5-基)甲基)苯甲酸甲酯(390)

將標題化合物 389 (1.0 克，2.93 毫莫耳) 與氫氧化鋰 (2N，在水中，10 毫升) 在 THF (20 毫升) 與甲醇 (20 毫升) 之混合物中攪拌過夜。然後，將反應混合物加熱至 50 °C，歷經 3 小時。蒸發溶劑，並以 3N HCl 使殘留物酸化至 pH = 4-5。過濾固體，以水洗滌，並乾燥。將母液以醋酸乙酯萃取 (3 次)。以鹽水洗滌合併之有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，

及蒸發。將殘留物在醚中研製，並將2份固體一起混合，而得標題化合物**390** (0.71克，74%)，為褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：7.74 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.22-7.05 (6H, m), 6.98-6.91 (2H, m), 6.83 (2H, s), 5.00 (2H, s). MS (m/z)：326.1 (M-H).

**步驟3：氯化(Z)-4-((5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-5-基)甲基)苯甲醯(391)**

將標題化合物**390** (0.72克，2.2毫莫耳)與氯化草醯(0.58毫升，6.6毫莫耳)在DCM (10毫升)中混合，並添加數滴DMF。將反應混合物攪拌30分鐘，並蒸發溶劑(且以甲苯汽提兩次)，而得標題化合物**391**，以粗製物使用於下一步驟中。

**步驟4：(Z)-2-(4-((5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-5-基)甲基)苯基)醋酸甲酯(392)**

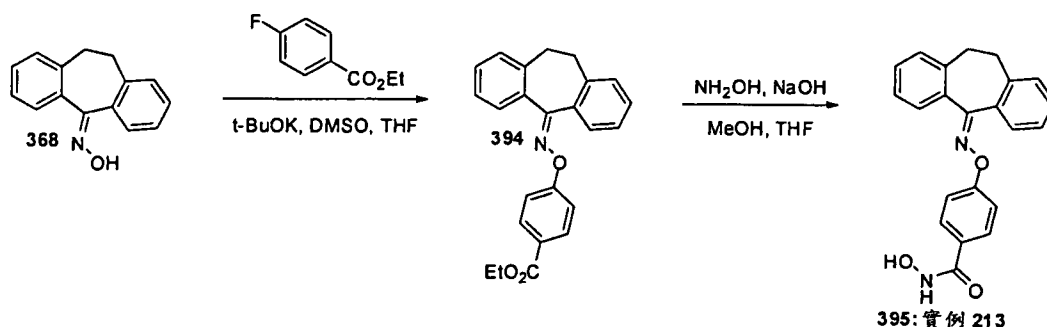
於0°C下，將亞硝基甲脲(4.3克，42毫莫耳)與氫氧化鉀(40%，在水中，7.75毫升)在醚中合併。將反應混合物攪拌30分鐘，並冷卻至-78°C。傾析有機相，而得重氮甲烷在醚中之溶液。於一半此溶液中，在0°C下，添加THF (20毫升)中之標題化合物**391** (2.2毫莫耳)，並將此反應混合物在0°C下攪拌2小時。使過量重氮甲烷蒸發(空氣之流動)，並添加飽和重碳酸鹽溶液。將此混合物以醋酸乙酯萃取(2次)。以鹽水洗滌合併之有機萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物藉急驟式層析純化(在己烷中之0%至50%醋酸乙酯)，而得標題化合物**392** (0.40克，50%)，為固體。MS (m/z)：356.1 (M+H).

**步驟5：(Z)-2-(4-((5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-5-基)甲基)苯基)-N-羥基乙醯胺(393)**

使用程序B-3 (表5)與化合物**392**，獲得標題化合物**393** (40毫克，36%)，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：10.57 (1H, s), 8.74 (1H, s), 7.31 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.19 (2H, td, J = 7.2, 1.6 Hz), 7.11 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.10-7.04 (4H, m), 6.92 (2H, m), 6.81 (2H, s), 4.89 (2H, s), 3.13

(2H, s). MS (m/z) : 357.1 (M+H).

圖式63



實例213

## 化合物(395)

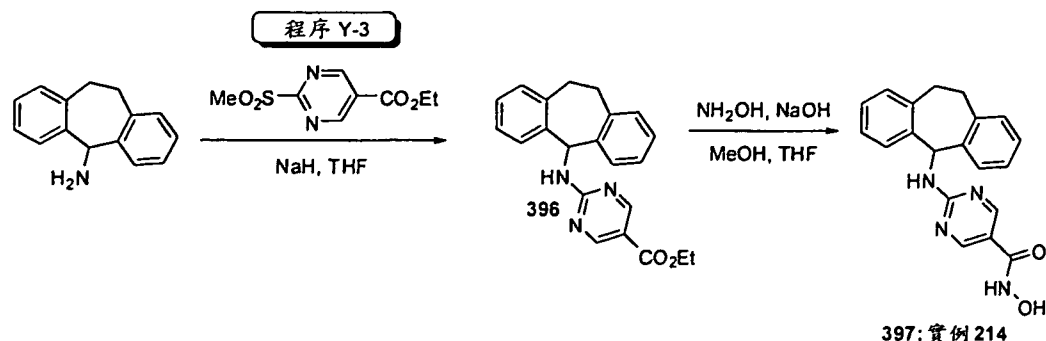
## 步驟1：化合物(394)

將標題化合物**368** (0.26克，1.16毫莫耳)與第三-丁醇鉀(0.143克，1.17毫莫耳)在THF (1毫升)中攪拌20分鐘。添加4-氟基苯甲酸乙酯(0.171毫升，1.16毫莫耳)在DMSO (0.3毫升)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，在50°C下1小時，及在75°C下2小時。以醋酸乙酯稀釋混合物。將此有機層以水與鹽水洗滌(3次)，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗製物藉急驟式層析純化(在己烷中之0%至30%醋酸乙酯)，而得標題化合物**394** (0.1克，23%)。MS (m/z) : 372 (M+H).

## 步驟2：化合物(395)

使用程序B-3 (表5)與化合物**394**，獲得標題化合物**395** (71毫克，73%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 11.13 (1H, s), 8.94 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.42-7.34 (4H, m), 7.32-7.26 (2H, m), 7.26-7.19 (3H, m), 3.21-2.99 (4H, m). MS (m/z) : 359.0 (M+H).

圖式 64



## 實例 214

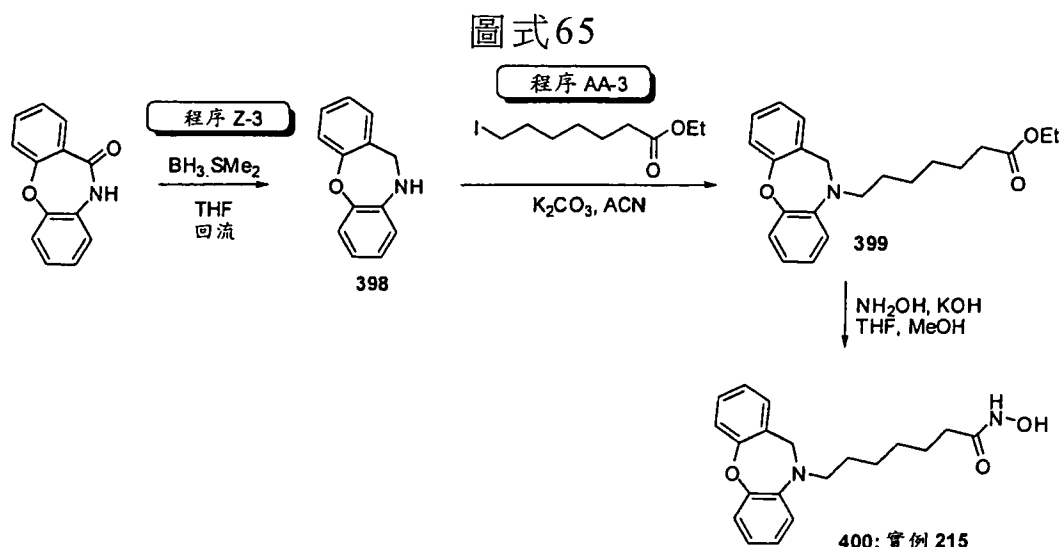
## 化合物 (397)

## 步驟 1：化合物 (396)

將胺(0.4克，1.9毫莫耳)與氫化鈉(60%，在油中，84毫克，2.1毫莫耳)在THF (2毫升)中攪拌1小時。於此混合物中，在0°C下，添加2-(甲磺醯基)嘧啶-5-羧酸乙酯(0.754克，1.9毫莫耳)在THF (1毫升)中之懸浮液。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。添加若干水，並過濾固體，及拋棄。將濾液以醋酸乙酯萃取(2次)。以鹽水洗滌合併之有機萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗製物藉急驟式層析純化(在己烷中之0%至100%醋酸乙酯)，然後使用HPLC，而得標題化合物**396** (15毫克，2.5%產率)，為白色固體。MS (m/z)：360.1 (M+H).

## 步驟 2：化合物 (397)

使用程序B-3 (表5)與化合物**396**，獲得標題化合物**397** (8毫克，57%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (MeOD)δ(ppm)：8.62 (2H, s), 7.44 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.17-7.09 (6H, m), 6.66 (1H, s), 3.38-3.30 (2H, m), 3.28-3.18 (2H, m). MS (m/z)：345.1 (M-H).



## 實例 215

## 7-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)-N-羥基庚醯胺(400)

## 步驟 1：10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯(398)

使二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11(10H)-酮(1.001克，4.7毫莫耳)溶於THF(20毫升)中，並添加硼烷(2M，在THF中，20毫升，40.0毫莫耳)。使反應混合物回流3小時。使混合物冷卻至室溫，並添加過量乙醇，以使反應淬滅。使所形成之混合物回流2小時。使混合物冷卻下降，及在真空中濃縮。使殘留物溶於醋酸乙酯中，並以水與鹽水洗滌有機層。以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，並蒸發，而得標題化合物**398**(0.945克，定量)。MS (m/z): 198.1 (M+H). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm): 7.29-7.19 (m, 2H), 7.16-7.04 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.63-6.59 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.39 (s, 2H). MS (m/z): 198.1 (M+H).

## 步驟 2：7-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)庚酸乙酯(399)

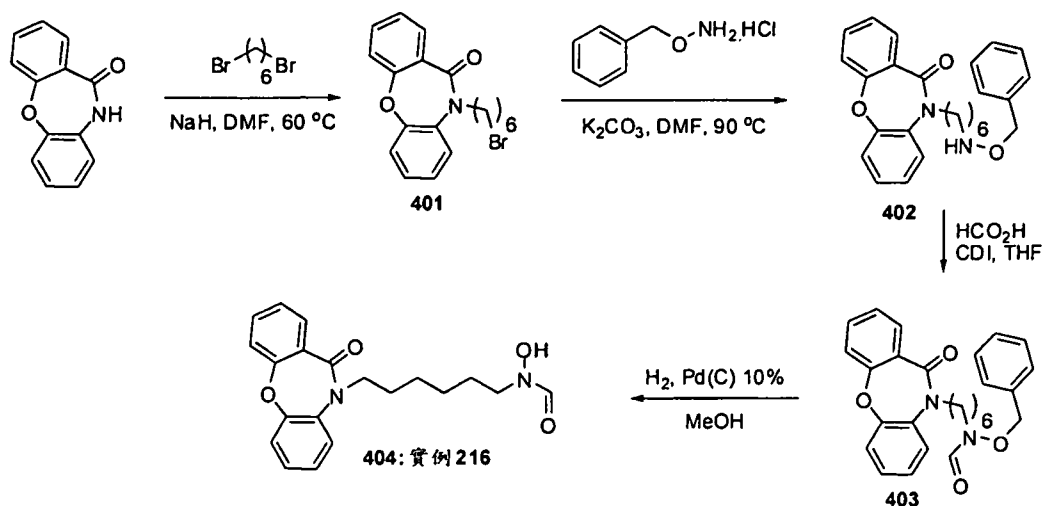
使標題化合物**398**(0.304克，1.54毫莫耳)溶於乙腈(5.0毫升)中，並添加7-碘基庚酸乙酯(0.613克，2.16毫莫耳)與碳酸鉀(0.639克，4.62毫莫耳)。將反應混合物在70℃下攪拌60小時。使混合物冷卻下降，並以醋酸乙酯稀釋。以水與鹽水洗滌有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物藉急驟式層析純化，使用己烷中之10%醋酸乙酯，

而得標題化合物**399** (201毫克, 37%)。MS (m/z) : 354.2 (M+H).

**步驟3 : 7-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)-N-羥基庚醯胺 (400)**

使用程序B-3 (表5)與化合物**399**, 獲得標題化合物**400** (21毫克, 10%), 爲油狀物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm): 7.71 (m, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.56 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.15 (br s, 2H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.31 (br s, 4H). MS (m/z) : 341.1 (M+H).

圖式66



實例216

**N-羥基-N-(6-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)己基)甲醯胺(404)**

**步驟1 : 10-(6-溴基己基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11(10H)-酮(401)**

使用程序H-3 (表5)與二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11(10H)-酮, 獲得標題化合物**401** (740毫克, 83%), 爲無色油。MS (m/z) : 374.1 (M+H).

**步驟2 : 10-(6-(苄氧基胺基)己基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11(10H)-酮(402)**

使用程序I-3 (表5)與化合物**401**，獲得標題化合物**402** (648毫克，79%)，為無色油。MS (m/z) : 417.3 (M+H).

**步驟3: N-(苜氧基)-N-(6-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)己基)甲醯胺(403)**

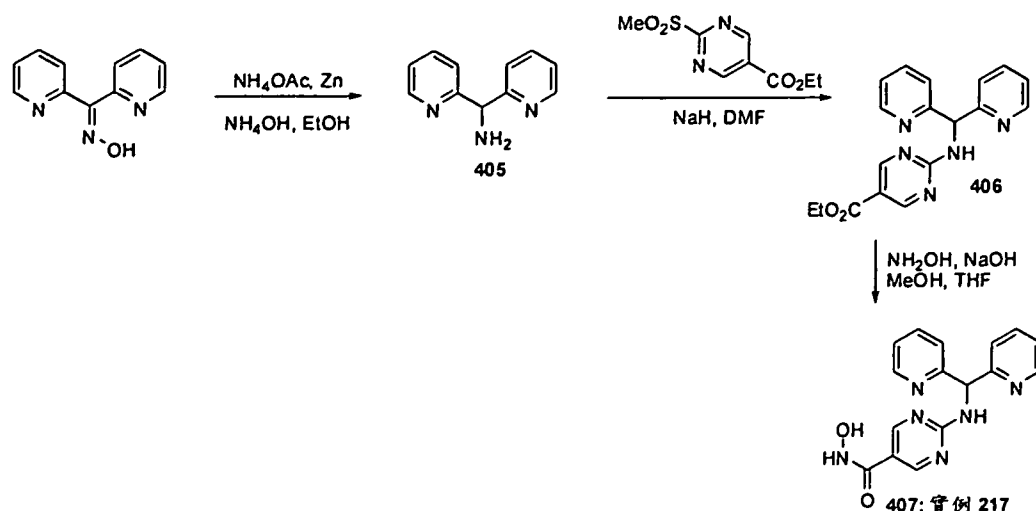
使1,1'-羰基二咪唑(1.26克，7.8毫莫耳)溶於THF (15毫升)中，並使混合物在0°C下冷卻。添加標題化合物**402** (0.646克，1.56毫莫耳)與甲酸在THF (5毫升)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌3小時，接著在醋酸乙酯中稀釋。以重碳酸鹽之飽和水溶液、水及鹽水洗滌有機相，然後蒸發。使殘留物藉急驟式層析純化(在己烷中之30-50%醋酸乙酯)，而得標題化合物**403** (348毫克，50%)，為無色油。MS (m/z) : 445.2 (M+H).

**步驟4: N-羥基-N-(6-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)己基)甲醯胺(404)**

使標題化合物**403** (348毫克，0.783毫莫耳)溶於甲醇(10毫升)中。添加10%鈀/炭(120毫克，33%重量)。於1大氣壓之氫及室溫下，將反應混合物攪拌3小時。過濾反應混合物，以移除觸媒，並蒸發濾液。使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，並蒸發，而得標題化合物**404** (18毫克，6%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm) : 8.24, 7.89 (2s, 旋轉異構物, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 4H), 4.19 (br s, 2H), 3.50 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.70-1.55 (m, 4H), 1.44-1.29 (m, 4H). MS (m/z) : 355.2 (M+H).



圖式67



## 實例217

## 2-(雙吡啶-2-基甲胺基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺(407)

## 步驟1：雙吡啶-2-基甲胺(405)

使雙吡啶-2-基甲酮肟(500毫克，2.510毫莫耳)與醋酸銨溶解於乙醇中，並使混合物回流3小時，在0小時、1小時及2小時下，添加部份鋅。使反應混合物冷卻下降至室溫，並攪拌過夜。將pH值以氫氧化鈉調整至12，並經過矽藻土過濾混合物。以醋酸乙酯稀釋混合物，並以鹽水洗滌有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，並蒸發，而得標題化合物**405** (282毫克，61%)，為淡黃色油。MS (m/z): 186.2 (M+H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm): 8.50-8.49 (m, 2H), 7.56 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.33 (dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 2H), 7.08 (ddd, J = 7.4, 4.9, 1.2 Hz, 2H), 5.26 (s, 1H), 2.38 (s, 2H).

## 步驟2：2-(雙吡啶-2-基甲胺基)嘧啶-5-羧酸乙酯(406)

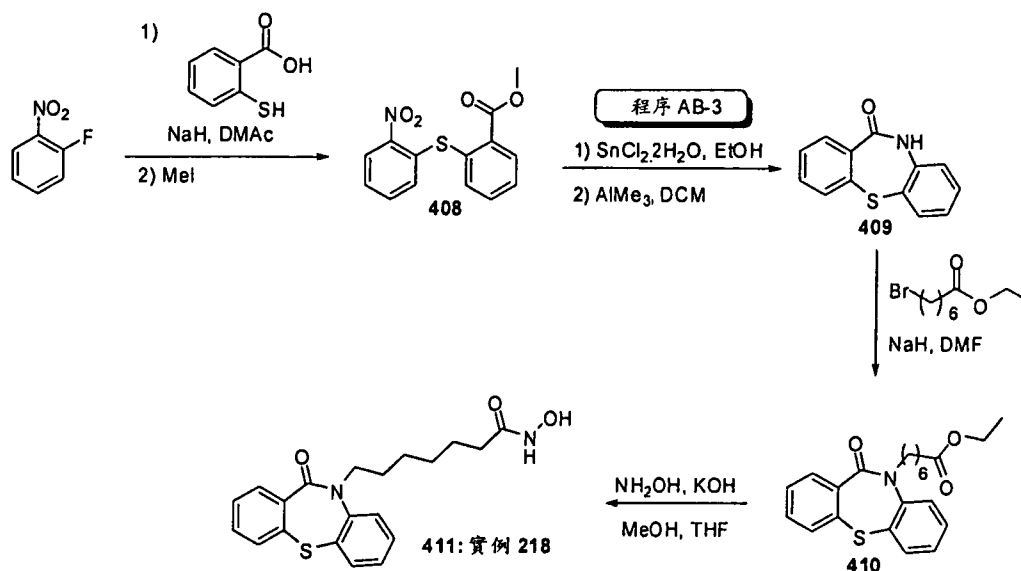
使用程序Y-3 (表5)與化合物**405**，獲得標題化合物**406** (27毫克，10%)，為黃色固體。MS (m/z): 336.2 (M+H).

## 步驟3：2-(雙吡啶-2-基甲胺基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺(407)

使用程序B-3 (表5)與化合物**406**，獲得標題化合物**407** (8毫克，31%)，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm): 8.65 (bs, 2H), 8.54 (d, J

= 4.8 Hz, 2H), 7.79 (dt,  $J = 2$  Hz, 7.6 Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.31 (dd,  $J = 2$  Hz, 6.8 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H). MS ( $m/z$ ): 323.4 (M+H).

圖式68



實例218

N-羥基-7-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]硫氮七園烯-10(11H)-基)庚醯胺(411)

### 步驟1：2-(2-硝基苯基硫基)苯甲酸甲酯(408)

將2-巯基苯甲酸(6.0克, 39.0毫莫耳)在二甲基乙醯胺(20毫升)中之溶液添加至氫化鈉(60%, 在油中, 3.1克, 77.5毫莫耳)在二甲基乙醯胺(15毫升)中之懸浮液內。將混合物攪拌5分鐘, 並添加1-氟基-2-硝基苯(5.0克, 35.5毫莫耳)。將反應混合物在80°C下加熱一小時。使混合物冷卻至室溫, 並添加碘化甲烷(7.3毫升, 117.15毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。接著, 將混合物傾倒至水中, 並以75%醋酸乙酯在己烷中之混合物萃取(3次)。以水與鹽水洗滌合併之有機層, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。使殘留物溶於最少量二氯甲烷中, 並添加己烷, 以使產物沉澱。過濾固體, 並乾燥, 而得標題化合物**408**(7.81克, 76%), 為黃色固體。MS ( $m/z$ ): 312.2 (M+H).

### 步驟2：二苯并[b,f][1,4]硫氮七園烯-11(10H)-酮(409)

使用程序J (表1)與化合物**408**，接著為程序K (表1)，獲得標題化合物**409** (1.15克，40%)，為白色固體。MS (m/z) : 228.2 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 10.70 (s, 1H), 7.68 (ddd, J = 7.4, 1.9, 0.5 Hz, 1H), 7.57-7.42 (m, 4H), 7.36 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H).

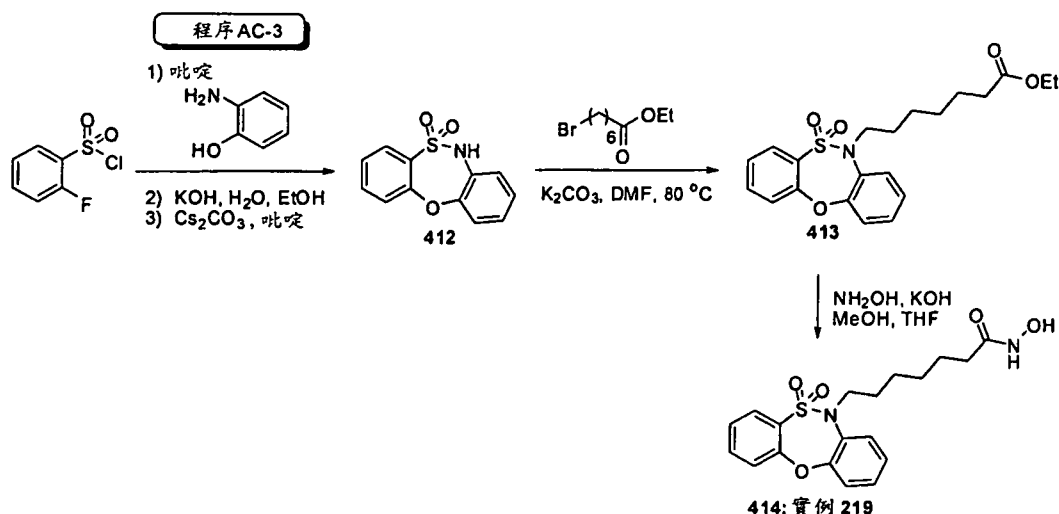
**步驟3：7-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]硫氮七園烯-10(11H)-基)庚酸乙酯 (410)**

使標題化合物**409** (0.403克，1.77毫莫耳)溶於DMF (5.0毫升)中，並添加氫化鈉(60%，在油中，0.0086克，2.13毫莫耳)。將反應混合物在50°C下攪拌30分鐘。添加7-溴基庚酸乙酯(0.631克，2.66毫莫耳)，並將反應混合物在50°C下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫，並以水使反應淬滅。將水層以75%醋酸乙酯在己烷中之混合物萃取3次。以水與鹽水洗滌合併之有機萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物藉急驟式層析純化(在己烷中之30%醋酸乙酯)，而得標題化合物**410** (470毫克，69%)。MS (m/z) : 384.4 (M+H).

**步驟4：N-羥基-7-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]硫氮七園烯-10(11H)-基)庚醯胺(411)**

使用程序B-3 (表5)與化合物**410**，獲得標題化合物**411** (220毫克，48%)，為白色固體。 $^1\text{H}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD) $\delta$ (ppm) : 7.63-7.59 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.19 (td, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 4.70 (dt, J = 13.7, 1.4 Hz, 1H), 3.67 (ddd, J = 13.7, 7.4, 5.9 Hz, 1H), 2.04 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.65-1.52 (m, 4H), 1.44-1.22 (m, 4H). MS (m/z) : 371.4 (M+H).

圖式69



## 實例219

## 化合物(414)

## 步驟1：化合物(414)

使2-氨基酚(0.676克，6.2毫莫耳)溶於吡啶(4.0毫升)中，並添加氯化2-氟基苯-1-磺醯(1.80毫升，13.6毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌20小時，接著添加10% HCl (20毫升)，並將混合物於室溫下攪拌24小時。以醋酸乙酯(與少量甲醇)稀釋混合物。將有機層以10% HCl (5次)、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物溶於乙醇(20毫升)中，並添加水中之氫氧化鉀(4M，6毫升)。將此反應混合物於100°C下，在密封管中攪拌24小時。使混合物冷卻至室溫，並將pH值以10% HCl調整至pH = 2。將水層以醋酸乙酯萃取兩次。以水與鹽水洗滌合併之有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。以吡啶稀釋殘留物，並添加碳酸銨(2.02克，6.2毫莫耳)。將反應混合物在130°C下攪拌36小時。使混合物冷卻至室溫，並將pH值以3N HCl調整至pH = 2。將水層以醋酸乙酯萃取(3X)。以水與鹽水洗滌合併之有機萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗製物藉急驟式層析純化(在己烷中之40%醋酸乙酯)，接著在30%醋酸乙酯在己烷中之混合物內研製，而

得標題化合物**412** (685毫克, 45%), 為白色固體。MS (m/z): 246.0 (M-H).  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm): 10.88 (s, 1H), 7.78 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H),  
 7.72 (ddd,  $J = 8.1, 7.4, 1.7$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J = 8.2, 0.8$  Hz, 1H), 7.42  
 (td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.08-7.05  
 (m, 1H).

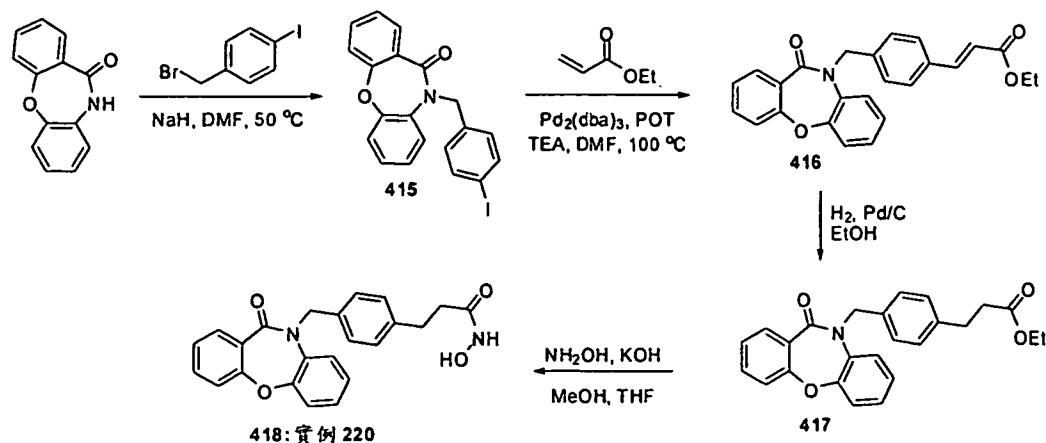
### 步驟2：化合物(413)

使用程序H-3 (表5)與化合物**412**, 獲得標題化合物**413** (536毫克, 94%), 為白色固體。MS (m/z): 404.2 (M+H).  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm): 7.80 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.68 (ddd,  $J = 8.4, 7.2, 1.8$  Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 2H), 4.02 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.56 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.22 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.49-1.40 (m, 4H), 1.33-1.18 (m, 4H), 1.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

### 步驟3：(414)

使用程序B-3 (表5)與化合物**413**, 獲得標題化合物**414** (439毫克, 85%), 為白色固體。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm): 7.80 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.61 (ddd,  $J = 8.4, 6.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.38-7.30 (m, 3H), 3.62 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.06 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.61-1.51 (m, 4H), 1.44-1.28 (m, 4H). MS (m/z): 391.3 (M+H).

圖式70



## 實例220

N-羥基-3-(4-((11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)甲基)苯基)丙醯胺(418)

步驟1：10-(4-碘基苄基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11(10H)-酮(415)

使用程序H-3 (表5)與二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11(10H)-酮及1-(溴基甲基)-4-碘苯，獲得標題化合物415 (1.92克，78%)，為米黃色泡沫物。MS (m/z)：500 (M-H). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)：7.81 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H).

步驟2：(E)-3-(4-((11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)甲基)苯基)丙烯酸乙酯(416)

使用程序E-3 (表5)與化合物415，獲得標題化合物416 (743毫克，78%)，為粉紅色泡沫物。MS (m/z)：400.4 (M+H).

步驟3：3-(4-((11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)甲基)苯基)丙酸乙酯(417)

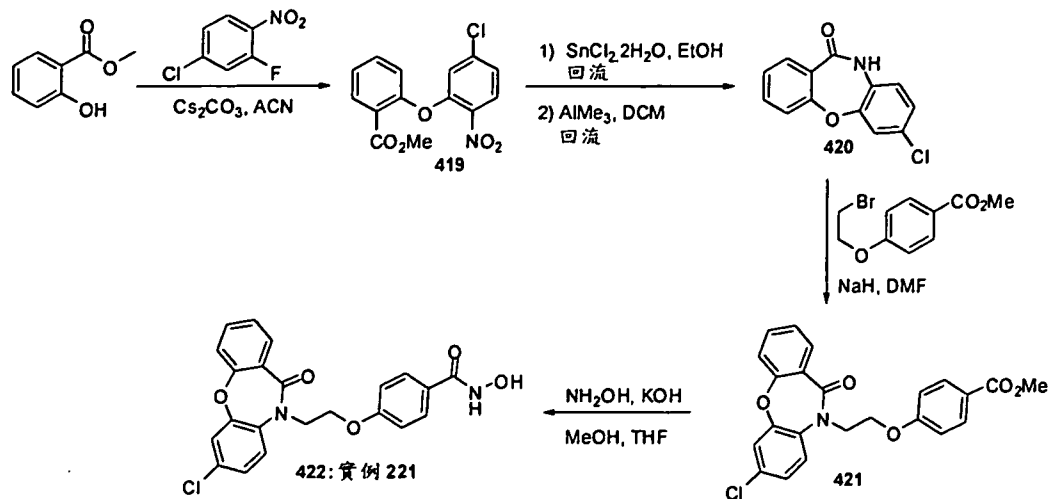
使化合物416 (0.364克，0.912毫莫耳)溶於乙醇(10.0毫升)中，並添加鈀/炭(0.037克，10% w/w)。將反應混合物在1大氣壓之氫及室溫下攪拌1小時。過濾觸媒，並濃縮濾液，而得標題化合物417 (346毫克，95%)，以粗製物使用於下一步驟中。MS (m/z)：402.4 (M+H).

步驟4：N-羥基-3-(4-((11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)-甲基)苯基)丙醯胺(418)

使用程序B-3 (表5)與化合物417，獲得標題化合物418 (132毫克，40%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：10.33 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.19-7.10 (m, 6H), 5.31 (s, 2H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz,

2H), 2.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H). MS (m/z) : 389.4 (M+H).

圖式 71



實例 221

4-(2-(7-氯基-11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)乙  
氧基)-N-羥基苯甲醯胺(421)

步驟1：2-(5-氯基-2-硝基苯氧基)苯甲酸甲酯(419)

使2-羥基苯甲酸甲酯(2.75毫升，21.3毫莫耳)與4-氯基-2-氟基-1-硝基苯(1.85克，10.6毫莫耳)溶於乙腈(25.0毫升)中。添加碳酸銨(6.94克，21.3毫莫耳)，並將反應混合物在80°C下攪拌24小時。使混合物冷卻至室溫，接著傾倒至醋酸乙酯中。以水與鹽水洗滌有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗製物藉急驟式層析純化(在己烷中之10-30%醋酸乙酯)，而得標題化合物**419**(2.55克，78%)。MS (m/z): 308.2 (M+H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.1, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H).

步驟2：7-氯基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11(10H)-酮(420)

使用程序AB-3 (表5)與化合物**419**，獲得標題化合物**420**(200毫克，10%)，為白色固體。MS (m/z) : 246.1 (M+H). <sup>1</sup>H NMR

(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 10.63 (s, 1H), 7.77 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.64 (ddd, 8.2, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 8.1, 0.9$  Hz, 1H), 7.34 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 8.6, 2.3$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H).

**步驟3 : 4-(2-(7-氨基-11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)乙氧基)苯甲酸甲酯(421)**

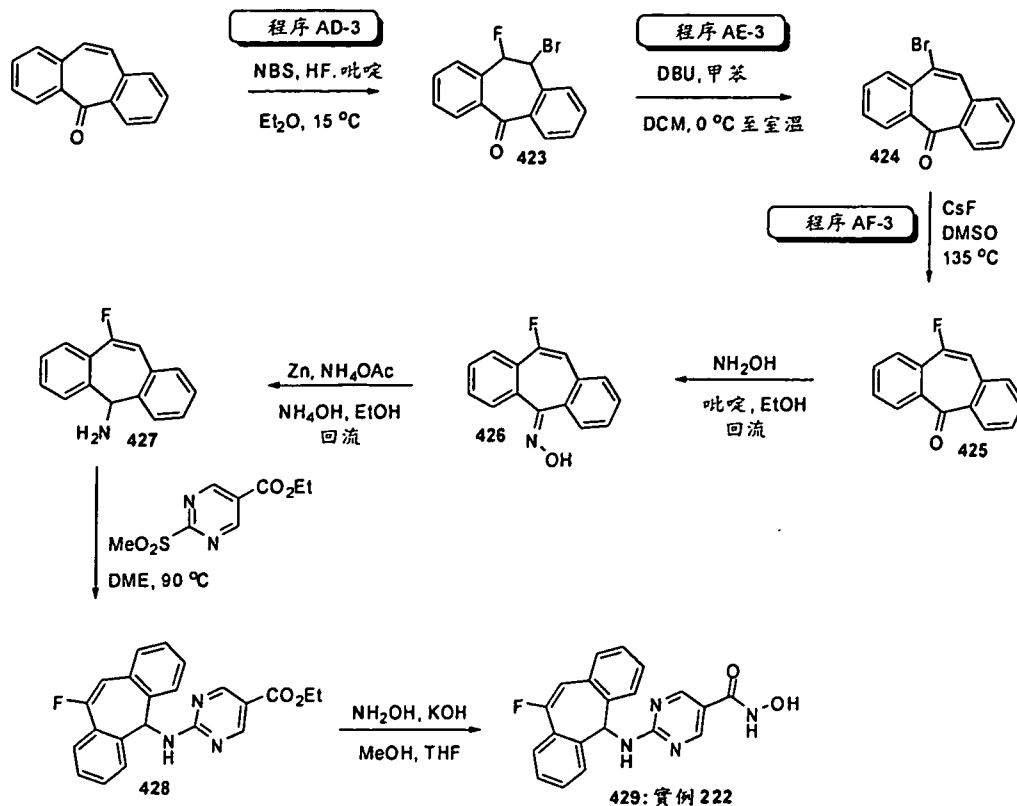
使用程序H-3 (表5)與化合物**420**，獲得標題化合物**421** (189毫克，56%)，為白色固體。MS (m/z) : 424.4 (M+H).

**步驟4 : 4-(2-(7-氨基-11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)乙氧基)-N-羥基苯甲醯胺(422)**

使用程序B-3 (表5)與化合物**421**，獲得標題化合物**422** (55毫克，29%)，為白色固體。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 11.04 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.68 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.32 (td,  $J = 7.4, 1.2$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.42 (br s, 2H), 4.30 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H). MS (m/z) : 447.4 (M+Na).



圖式 72



## 實例 222

## 化合物 (429)

## 步驟 1：化合物 (423)

將氫氟酸-吡啶(70%，20毫升)與醚(20毫升)合併(在塑膠容器中)，並使混合物冷卻至0°C。添加N-溴基琥珀醯亞胺(2.5克，14毫莫耳)，接著為5-二苯并環庚烯酮(2.06克，10毫莫耳)。將反應混合物在15-20°C下攪拌約5小時，然後傾倒於冰水(100毫升)混合物上。將水層以水、重碳酸鹽之飽和水溶液(直到保持在鹼性為止)、水及鹽水洗滌。使有機層於工作台上蒸發過夜。過濾所形成之針狀物，並以少量醚洗滌，而得標題化合物423 (2.06克，69%)，為米黃色固體。

## 步驟 2：化合物 (424)

使標題化合物423 (2.0克，6.6毫莫耳)溶於甲苯(20毫升)與二氯甲烷(2毫升)中，並使混合物冷卻至0°C。添加DBU，並將反應混合物在

室溫下攪拌2小時。以醋酸乙酯稀釋混合物。以1N HCl (2次)、水及鹽水洗滌有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，並蒸發，而得標題化合物**424** (1.3克，88%)，為白色固體。MS (m/z) : 285.2 (M+H).

### 步驟3：化合物(425)

使標題化合物**424** (3.60克，12.63毫莫耳)溶於DMSO (50毫升)中，並添加氟化銫(13.43克，88.38毫莫耳)。將反應混合物在135°C下攪拌5小時。將混合物傾倒於水上，並以醚萃取。以水與鹽水洗滌合併之有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗製物藉急驟式層析純化(在己烷中之0%至20%醋酸乙酯)，而得標題化合物**425** (260毫克，9%)。

### 步驟4：化合物(426)

使用程序K-3 (表5)與化合物**425**，獲得標題化合物**426**，並以粗製物使用於下一步驟中。

### 步驟5：化合物(427)

使用程序M-3 (表5)與化合物**426**，獲得標題化合物**427** (300毫克，85%，歷經2個步驟)。MS (m/z) : 209.1 (M-NH<sub>2</sub>).

### 步驟6：化合物(428)

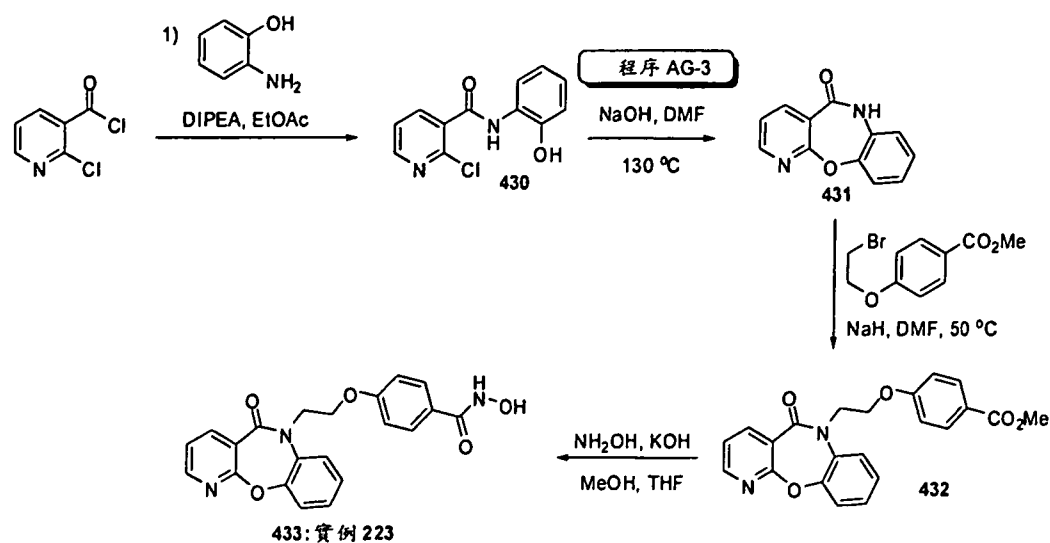
使用程序Y-3 (表5)與化合物**427**，獲得標題化合物**428** (200毫克，63%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm) : 8.86-8.68 (m, 2H), 7.78-7.29 (m, 8H), 6.93 (d, J = 20.3 Hz, 1H), 6.45-6.43 (m, 2H), 4.31 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

### 步驟7：化合物(429)

使用程序B-3 (表5)與化合物**428**，獲得標題化合物**429** (121毫克，49%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 9.46 (s, 0.1H), 8.58 (br s, 2H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6

Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 21.7 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H).  
MS (m/z) : 361.4 (M-H).

圖式73



實例223

N-羥基-4-(2-(5-酮基苯并[b]吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮七園烯-6(5H)-基)乙氧基)苯甲醯胺(433)

步驟1：N-羥基-4-(2-(5-酮基苯并[b]吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮七園烯-6(5H)-基)-乙氧基)苯甲醯胺(430)

使用程序S-3 (表5)與化合物氯化2-氨基菸鹼醯及2-氨基酚，獲得標題化合物430 (3.69克，81%)。MS (m/z) : 249.2 (M+H)。

步驟2：苯并[b]吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮七園烯-5(6H)-酮(431)

使標題化合物430 (3.65克，14.7毫莫耳)溶於DMF (25.0毫升)中，並添加氫氧化鈉粉末(0.706克，17.7毫莫耳)。將反應混合物在130°C下攪拌5小時。使混合物冷卻至室溫，並添加冰冷水。過濾沉澱物，將固體在乙醇中研製，而得標題化合物431 (1.798克，58%)，為白色固體。  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 10.75 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 4.8, 2.1 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.25-7.14 (m, 3H). MS (m/z) : 213.2 (M+H)。

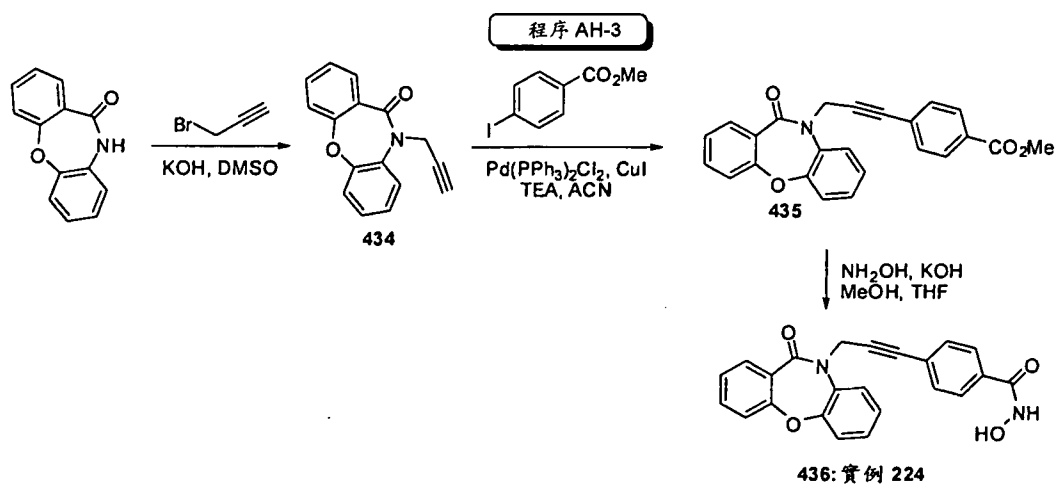
**步驟3：4-(2-(5-酮基苯并[b]吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮七園烯-6(5H)-基)乙氧基)苯甲酸甲酯(432)**

使用程序H-3 (表5)與化合物**431**，獲得標題化合物**432** (0.360克，92%)。MS (m/z)：391.3 (M+H)。

**步驟4：N-羥基-4-(2-(5-酮基苯并[b]吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮七園烯-6(5H)-基)-乙氧基)苯甲醯胺(433)**

使用程序B-3 (表5)與化合物**432**，獲得標題化合物**433** (27毫克，8%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：11.05 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 3H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.47 (m, 2H), 4.32 (t, J = 5.2 Hz, 2H)。MS (m/z)：392.3 (M+H)。

圖式 74



實例 224

**N-羥基-4-(3-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)丙-1-炔基)苯甲醯胺(436)**

**步驟1：10-(丙-2-炔基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11(10H)-酮(434)**

使用程序H-3 (表5)與二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11(10H)-酮及3-溴基丙-1-炔，獲得標題化合物**85** (1.58克，89%)，為灰白色固體。<sup>1</sup>H

NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 7.76 (ddd,  $J = 7.5, 1.7, 0.4$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 8.0, 1.7$  Hz, 1H), 7.61 (ddd,  $J = 8.2, 7.2, 1.8$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.37 (ddd,  $J = 8.2, 1.0, 0.4$  Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 3H), 4.83 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 3.31 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H). MS (m/z) : 250.0 (M+H)

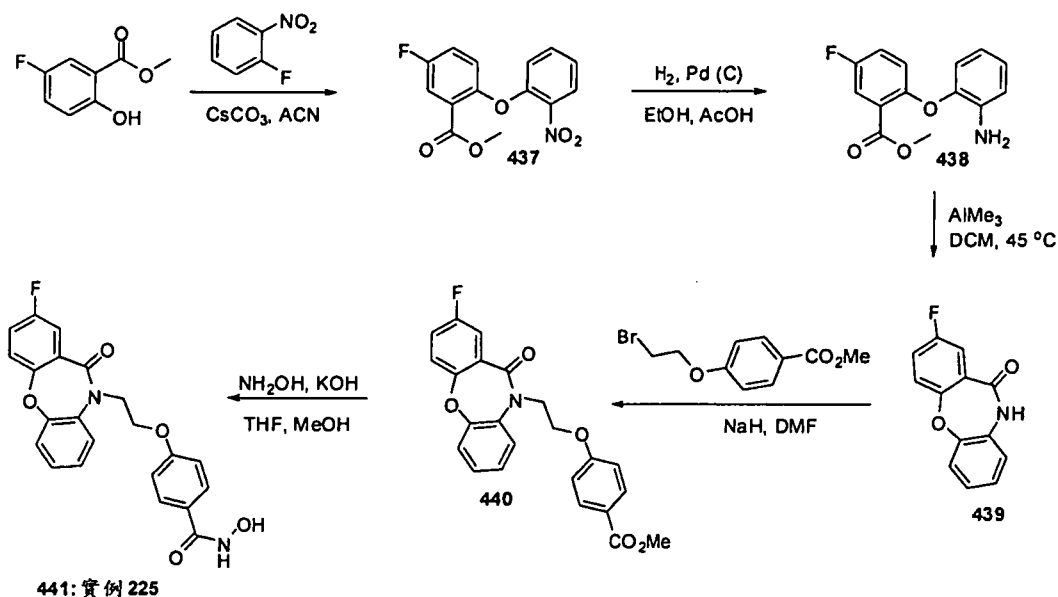
**步驟2 : 4-(3-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)丙-1-炔基)苯甲酸甲酯(435)**

將標題化合物**434** (0.310克, 1.24毫莫耳)與4-碘基苯甲酸甲酯(0.390克, 1.48毫莫耳)在乙腈(10.0毫升)中攪拌。添加碘化銅(24毫克, 0.124毫莫耳)與二氯雙(三苯膦)鈹(87毫克, 0.124毫莫耳), 接著為三乙胺(0.44毫升, 3.11毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌4小時。將混合物傾倒至醋酸乙酯中, 並以水與鹽水洗滌有機層, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。使粗製物藉急驟式層析純化(在己烷中之10-30%醋酸乙酯), 而得標題化合物**435** (285毫克, 60%), 為淡褐色固體。MS (m/z) : 384.3 (M+H).

**步驟3 : N-羥基-4-(3-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)丙-1-炔基)苯甲醯胺(436)**

使用程序B-3 (表5)與化合物**435**, 獲得標題化合物**436** (185毫克, 66%), 為白色固體。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 11.30 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.79 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.74-7.72 (m, 3H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.47-7.26 (m, 7H), 5.11 (s, 2H) LRMS (ESI) : (計算值) 384.11 (實測值) 385.16 (MH) $^+$

圖式75



## 實例225

4-(2-(2-氟基-11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)乙  
氧基)-N-羥基苯甲醯胺(441)

## 步驟1：5-氟基-2-(2-硝基苯氧基)苯甲酸甲酯(437)

使用圖式71步驟1中所述之程序，以5-氟基-2-羥基苯甲酸甲酯與1-氟基-2-硝基苯，獲得標題化合物**437** (3.49克，84%)，為白色固體。  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm)：8.06 (dd,  $J = 8.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 8.8, 3.3$  Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.38 (dd,  $J = 9.0, 4.5$  Hz, 1H), 7.29 (ddd,  $J = 8.3, 7.3, 1.1$  Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J = 8.5, 1.0$  Hz, 1H), 3.67 (s, 3H). MS (m/z)：292.2 (M+H).

## 步驟2與3：2-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11(10H)-酮(438與439)

使標題化合物**437** (3.48克，11.9毫莫耳)溶於乙醇(30.0毫升)、醋酸(1.0毫升)及THF (10毫升)中。添加鈀/炭，並將反應混合物於1大氣壓之氫下，在20小時期間攪拌。過濾觸媒，並蒸發濾液。將殘留物在醚中稀釋，並以飽和碳酸氫鈉溶液、水及鹽水洗滌有機層，然後濃縮，而得標題化合物**438** (2.95克，95%)，為米

黃色固體。MS (m/z) : 262.3 (M+H).

使固體**438** (1.51克, 5.78毫莫耳)溶於二氯甲烷(20.0毫升)中, 並使混合物冷卻至0°C。逐滴添加三甲基鋁(2M, 在甲苯中, 3.2毫升, 6.38毫莫耳)。使反應混合物溫熱至室溫, 接著加熱至45°C, 歷經48小時。使混合物冷卻至室溫, 並慢慢添加若干水。以二氯甲烷稀釋此混合物。將此有機層以10% HCl (2次)、水及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。將粗製物在己烷中之30%醋酸乙酯內研製, 而得標題化合物**439** (1.05克, 79%), 為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 10.68 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.34 (ddd, J = 7.6, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 7.22-7.12 (m, 3H). MS (m/z) : 230.1 (M+H).

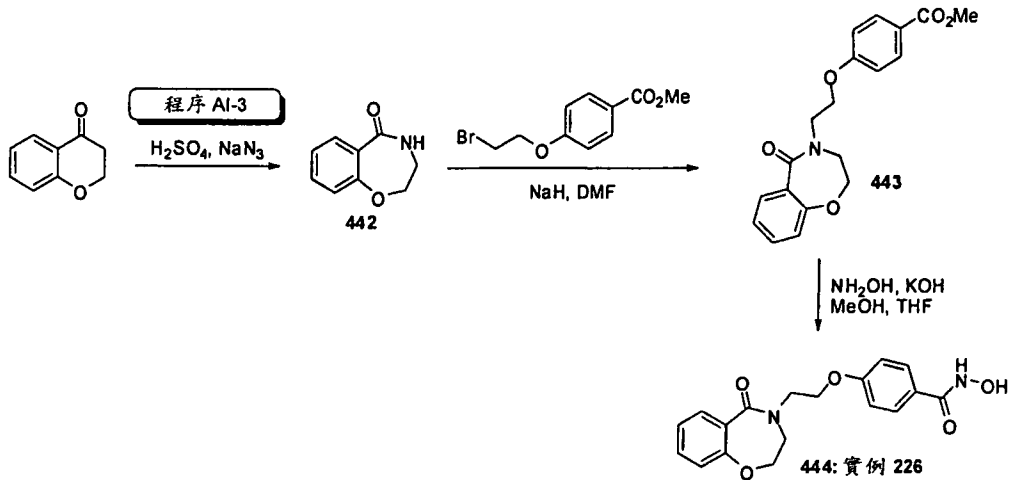
步驟4 : 4-(2-(2-氟基-11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)乙氧基)苯甲酸甲酯(440)

使用程序H-3 (表5)與化合物**439**, 獲得標題化合物**440** (0.344克, 64%), 為白色泡沫物。MS (m/z) : 408.3 (M+H).

步驟5 : 4-(2-(2-氟基-11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)乙氧基)-N-羥基苯甲醯胺(441)

使用程序B-3 (表5)與化合物**440**, 獲得標題化合物**441** (210毫克, 62%), 為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 11.05 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 3H), 7.49-7.38 (m, 4H), 7.33-7.23 (m, 2H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 2H). MS (m/z) : 409.3 (M+H).

圖式76



## 實例226

N-羥基-4-(2-(5-酮基-2,3-二氫苯并[f][1,4]氧氮七園烯-4(5H)-基)乙氧基)苯甲醯胺(444)

## 步驟1：3,4-二氫苯并[f][1,4]氧氮七園烯-5(2H)-酮(442)

使吡啶-4-酮(5.0克，33.8毫莫耳)溶於硫酸(10毫升)中，並使混合物在0°C下冷卻。分次添加疊氮化鈉(2.88克，44.3毫莫耳)，接著為一些硫酸(5毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。然後，將混合物傾倒至冰水中，並以氫氧化鉀丸粒鹼化至pH = 7。將此水層以醚萃取(兩次)。以水與鹽水洗滌合併之有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗製物藉急驟式層析純化(在己烷中之50%至100%醋酸乙酯)，而得標題化合物**442** (2.47克，45%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：8.33 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 7.6, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 7.8, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 5.4, 4.4 Hz, 2H), 3.30 (dd, J = 9.5, 5.5 Hz, 2H). MS (m/z)：164.0 (M+H).

步驟2：4-(2-(5-酮基-2,3-二氫苯并[f][1,4]氧氮七園烯-4(5H)-基)乙氧基)苯甲酸甲酯(443)

使用程序H-3 (表5)與化合物**442**，獲得標題化合物**443** (300毫克，

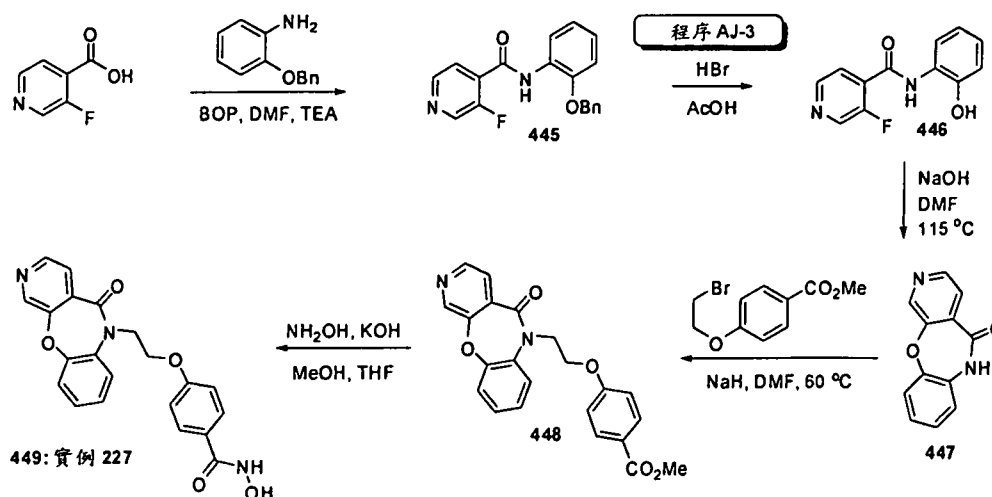


59%)，為白色固體。MS (m/z) : 342.3 (M+H).

步驟3：N-羥基-4-(2-(5-酮基-2,3-二氫苯并[f][1,4]氧氮七園烯-4(5H)-基)乙氧基)苯甲醯胺(444)

使用程序B-3 (表5)與化合物443，獲得標題化合物444 (256毫克，87%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 11.08 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.16 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 3H), 4.36 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 5.1 Hz, 2H). MS (m/z) : 343.2 (M+H).

圖式77



實例227

N-羥基-4-(2-(5-酮基苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七園烯-6(5H)-基)乙氧基)苯甲醯胺(449)

步驟1：N-(2-(苄氧基)苯基)-3-氟基異菸鹼醯胺(445)

使用程序S-3 (表5)與3-氟基異菸鹼酸及2-(苄氧基)苯胺，獲得標題化合物96 (4.01克，88%)，為白色固體。MS (m/z) : 323.2 (M+H).

步驟2：3-氟-N-(2-羥苯基)異菸鹼醯胺(446)

使標題化合物445 (1.99克，6.18毫莫耳)溶於HBr (33%，在AcOH中，15.0毫升)與醋酸(10.0毫升)之溶液中。將反應混合物在室溫下攪

拌4小時。以水稀釋混合物，並以固態碳酸氫鈉鹼化，直到呈鹼性為止。添加更多水，以使鹽溶解，並將水層以醋酸乙酯萃取(兩次)。以水與鹽水洗滌合併之有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。將殘留物在己烷中之30%醋酸乙酯內研製，而得標題化合物**446** (1.21克，84%)，為米黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：10.02 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.0, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.84 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H). MS (m/z)：233.2 (M+H).

### 步驟3：苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七園烯-5(6H)-酮(447)

使用程序AG-3 (表5)與化合物**446**，獲得標題化合物**447** (940毫克，93%)，為米黃色固體。MS (m/z)：213.1 (M+H).

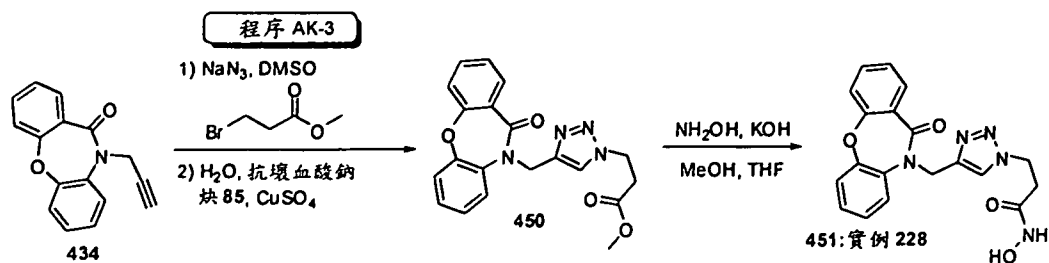
### 步驟4：4-(2-(5-酮基苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七園烯-6(5H)-基)乙氧基)苯甲酸甲酯(448)

使用程序H-3 (表5)與化合物**447**，獲得標題化合物**448** (530毫克，63%)，為白色固體。MS (m/z)：391.3 (M+H).

### 步驟5：N-羥基-4-(2-(5-酮基苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七園烯-6(5H)-基)乙氧基)苯甲醯胺(449)

使用程序B-3 (表5)與化合物**448**，獲得標題化合物**449** (35毫克，26%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：11.06 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 3H), 7.44 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.48-4.47 (m, 2H), 4.32 (t, J = 5.4 Hz, 2H). MS (m/z)：392.3 (M+H).

圖式78



實例228

3-(4-((11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酸甲酯(451)

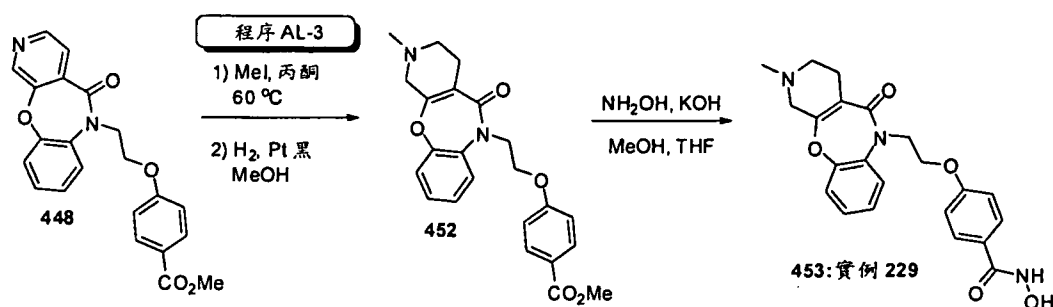
步驟 1：3-(4-((11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酸甲酯(450)

使3-溴基丙酸甲酯(0.227克，1.37毫莫耳)溶於疊氮化鈉在DMSO(0.5M，2.7毫升，1.37毫莫耳)中之溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。添加水(3.0毫升)，接著為抗壞血酸鈉(0.027克，0.137毫莫耳)，接著為化合物434(0.340克，1.37毫莫耳)，接著為硫酸銅(1M，0.27毫升，0.274毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。使所形成之膠黏固體溶於最少之DCM中，並將混合物傾倒至醋酸乙酯(150毫升)中。將有機層以水與鹽水洗滌(2次)，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，並蒸發。使粗製物藉急驟式層析純化(100%醋酸乙酯)，而得標題化合物450(160毫克，31%)，為無色油。MS (m/z)：379.3 (M+H).

步驟 2：3-(4-((11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酸甲酯(451)

使用程序B-3(表5)與化合物450，獲得標題化合物451(44毫克，28%)，為白色固體。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm)：7.97 (s, 1H), 7.79 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.32-7.20 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 4.69 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.71 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H). MS (m/z)：380.3 (M+H).

圖式 79



實例 229

N-羥基-4-(2-(2-甲基-5-酮基-1,2,3,4-四氫苯并[b]吡啶并  
[4,3-f][1,4]氧氮七園烯-6(5H)-基)乙氧基)苯甲醯胺(453)

步驟 1: 4-(2-(2-甲基-5-酮基-1,2,3,4-四氫苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮  
七園烯-6(5H)-基)乙氧基)苯甲酸甲酯(452)

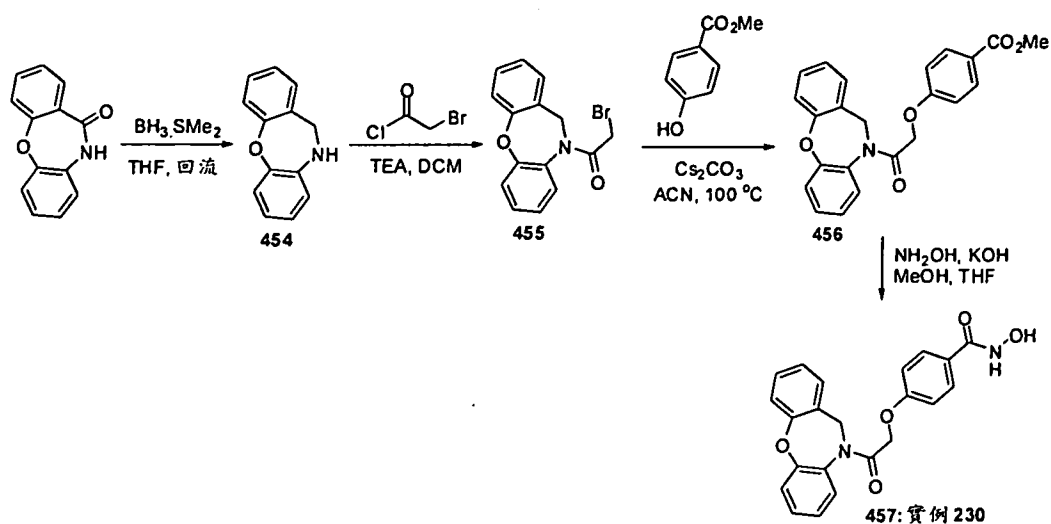
使標題化合物 448 (0.249 克, 0.638 毫莫耳) 溶解於丙酮(15.0 毫升) 中, 並添加碘化甲烷(2.0 毫升)。將反應混合物在密封管中, 於 60°C 下攪拌 18 小時。使混合物冷卻下降, 並蒸發。使殘留物溶於甲醇(15 毫升) 中, 並添加 Pt 黑(55 毫克)。將反應混合物在 55 PSI 之氫下, 攪拌 3 小時。過濾觸媒, 並蒸發濾液。使粗製物藉急驟式層析純化(在己烷中之 75-100% 醋酸乙酯, 使用 1.5% 氫氧化銨), 而得標題化合物 452 (133 毫克, 51%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.52-2.51 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)。MS (m/z): 409.4 (M+H)。

步驟 2: N-羥基-4-(2-(2-甲基-5-酮基-1,2,3,4-四氫苯并[b]吡啶并  
[4,3-f][1,4]氧氮七園烯-6(5H)-基)乙氧基)苯甲醯胺(453)

使用程序 B-3 (表 5) 與化合物 452, 獲得標題化合物 453 (45 毫克, 36%), 為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm): 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H),

7.55 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.27 (td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.20 (td,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.38 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 4.30 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.34-3.33 (m, 2H), 2.68 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.48 (br s, 5H). MS ( $m/z$ ): 410.4 (M+H).

圖式80



實例230

4-(2-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)-2-酮乙氧基)-N-羥基苯甲醯胺(457)

步驟1：10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯(454)

使用程序Z-3 (表5)與二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11(10H)-酮，獲得標題化合物454 (2.075克，100%)，為米黃色固體。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm)：7.29-7.19 (m, 2H), 7.16-7.04 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.63-6.59 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.39 (s, 2H). MS ( $m/z$ ): 198.1 (M+H).

步驟2：2-溴基-1-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)乙酮(455)

使用程序S-3 (表5)與化合物454，獲得標題化合物455 (900毫克，88%)，為褐色油。MS ( $m/z$ ): 318.1 (M+H).

步驟3：4-(2-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)-2-酮乙氧基)苯

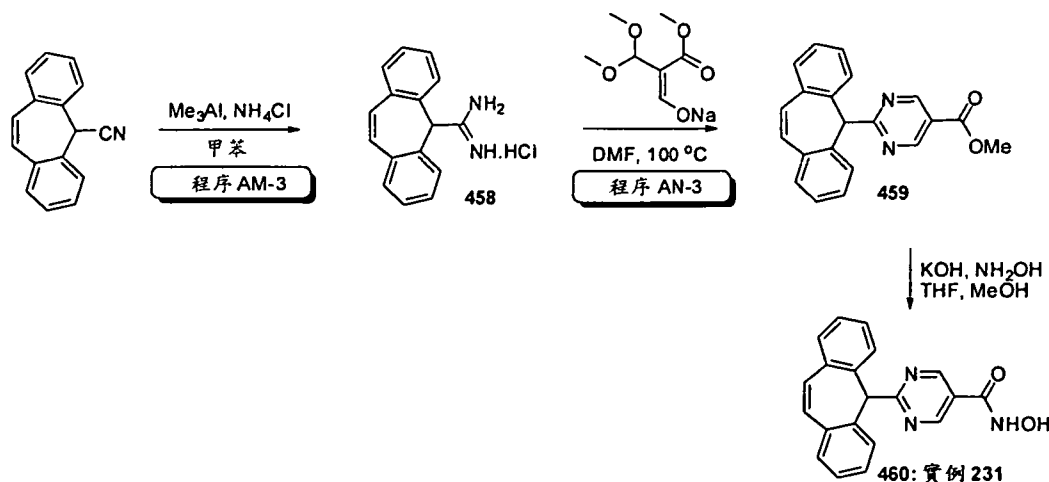
## 甲酸甲酯(456)

使標題化合物**455** (0.890克, 2.81毫莫耳)與4-羥基苯甲酸甲酯(0.512克, 3.37毫莫耳)溶於乙腈(10.0毫升)中, 並添加碳酸鈉(1.83克, 5.62毫莫耳)。將反應混合物在100°C下, 於密封管中攪拌4小時。使混合物冷卻至室溫, 並以醋酸乙酯稀釋。將有機層以水(2次)與鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。使粗製物藉急驟式層析純化(在己烷中之30-40%醋酸乙酯), 而得標題化合物**456** (355毫克, 32%), 為白色泡沫物。MS (m/z): 390.3 (M+H).

## 步驟4: 4-(2-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)-2-酮乙氧基)-N-羥基苯甲醯胺(457)

使用程序B-3 (表5)與化合物**456**, 獲得標題化合物**457** (305毫克, 89%), 為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 11.03 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.01-4.66 (m, 4H). MS (m/z): 391.1 (M+H).

圖式81



## 實例231

## 化合物(460)

## 步驟1: 化合物(458)

於氯化銨(0.976克，18.242毫莫耳)在甲苯(2.5毫升)中之懸浮液內，添加三甲基鋁(2M，在甲苯中，9.1毫升，18.242毫莫耳)。將此混合物攪拌1小時，接著添加至氰基化合物(2.000克，9.121毫莫耳)在甲苯(2.5毫升)中之溶液內。將反應混合物在80°C下加熱3小時。使混合物冷卻至室溫，並倒入SiO<sub>2</sub>在氯仿中之懸浮液內。將混合物攪拌5分鐘，過濾，並以甲醇(100毫升)洗滌。蒸發濾液，而得標題化合物**458** (2.3克，100%)，為米黃色固體。MS (m/z) : 236.2 (M+2H).

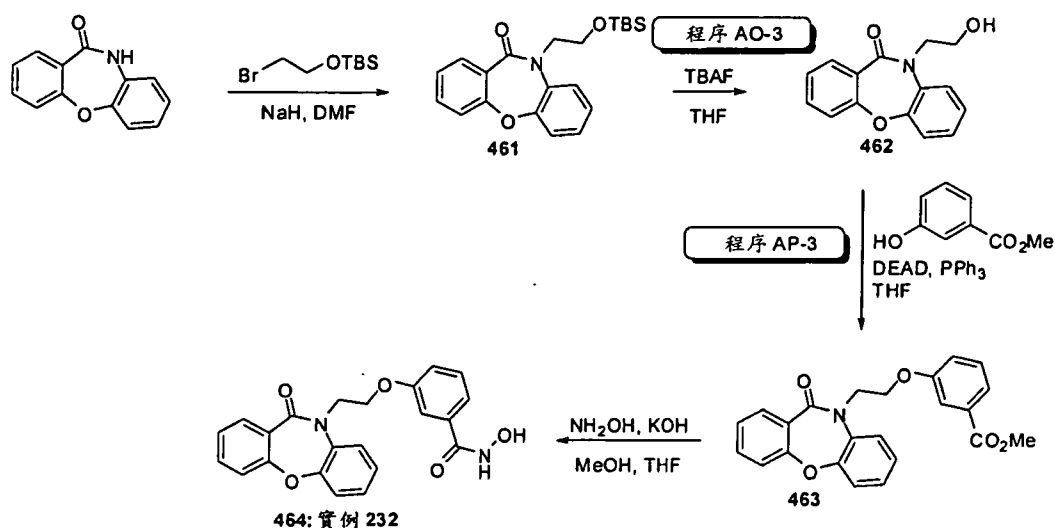
### 步驟2：化合物(459)

● 將標題化合物**458** (0.500克，1.833毫莫耳)、(Z)-2-(二甲氧基甲基)-3-甲氧基-3-酮基丙-1-烯-1-醇化鈉(0.418克，2.108毫莫耳)及二甲基甲醯胺(4毫升)合併，並於100°C下攪拌1小時。添加水，並過濾沉澱物，使固體藉急驟式層析純化(在己烷中之0-30%醋酸乙酯)，而得標題化合物**459** (200毫克，34%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm) : 8.77 (s, 2H), 7.51-7.36 (m, 8H), 6.92 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). MS (m/z) : 330.2 (M+H).

### 步驟3：化合物(460)

● 使用程序B-3 (表5)與化合物**459**，獲得標題化合物**460** (240毫克，136%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 11.06 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.58-7.47 (m, 6H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.01 (s, 2H).

圖式 82



## 實例 232

N-羥基-3-(2-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)乙氧基)苯甲醯胺(464)

步驟 1：10-(2-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)乙基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11(10H)-酮(461)

使用程序 H-3 (表 5) 與二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11(10H)-酮及 (2-溴基乙氧基)(第三-丁基)二甲基矽烷，獲得標題化合物 461 (4.35 克，100%)，為無色油。MS (m/z)：370.4 (M+H).

步驟 2：10-(2-羥乙基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11(10H)-酮(462)

使標題化合物 461 (4.29 克，11.6 毫莫耳) 溶於 THF (30.0 毫升) 中，並添加氟化四丁基銨 (1M，在 THF 中，13.4 毫升，13.4 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。使混合物蒸發至 1/3 之體積，接著傾倒在醚中。以水與鹽水洗滌有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗製物藉急驟式層析純化(在己烷中之 50-70% 醋酸乙酯)，而得標題化合物 462 (2.51 克，85%)，為白色固體。MS (m/z)：256.1 (M+H).

步驟 3：3-(2-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)乙氧基)



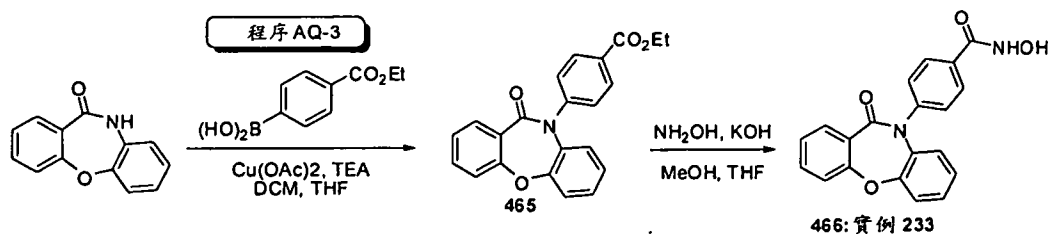
### 苯甲酸甲酯(463)

使標題化合物**462** (0.300克, 1.18毫莫耳)、3-羥基苯甲酸甲酯(0.179克, 1.18毫莫耳)及三苯膦(0.401克, 1.53毫莫耳)溶於THF (5毫升)中, 接著添加偶氮二羧酸二乙酯(0.222毫升, 1.41毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。蒸發溶劑, 以提供標題化合物**463**。

### 步驟4: N-羥基-3-(2-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)乙氧基)苯甲醯胺(464)

使用程序B-3 (表5)與化合物**463**, 獲得標題化合物**464** (18克, 11%), 為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm): 7.77 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.38-7.22 (m, 8H), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.59-4.51 (br s, 2H), 4.42 (t, J = 5.3 Hz, 2H). MS (m/z): 389.2 (M-H).

圖式 83



實例 233

### N-羥基-4-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)苯甲醯胺(466)

### 步驟1: 4-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)苯甲酸乙酯(465)

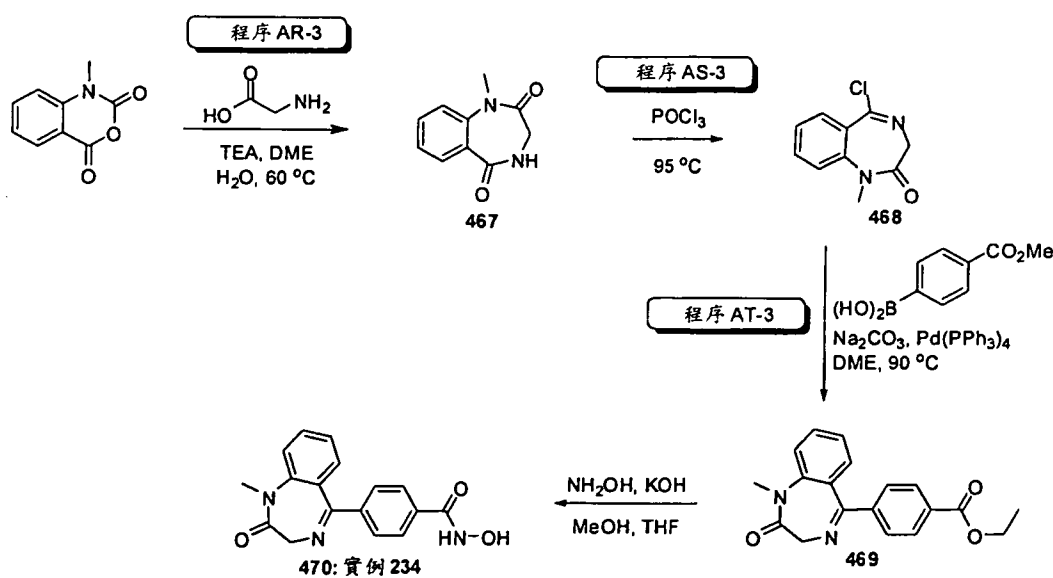
於二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11(10H)-酮(0.623克, 2.95毫莫耳)在THF (10.0毫升)、二氯甲烷(10.0毫升)及三乙胺(2.0毫升, 14.7毫莫耳)中之懸浮液內, 添加二乙醯氧基銅(0.587克, 3.25毫莫耳), 接著為4-(乙氧羰基)苯基二羥基硼烷(1.15克, 5.91毫莫

耳)。將反應混合物在室溫下攪拌5天。將其以醋酸乙酯稀釋，並將此有機層以10% HCl (2次)、水及鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗製物藉急驟式層析純化(第一次以己烷中之20%醋酸乙酯，而第二次以二氯甲烷中之0.5%甲醇)，而得標題化合物**465** (248毫克，23%)，為白色固體。MS (m/z) : 360.3 (M+H).

**步驟2：N-羥基-4-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯-10(11H)-基)苯甲醯胺(466)**

使用程序B-3 (表5)與化合物**465**，獲得標題化合物**466** (40毫克，17%)，為粉紅色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 11.33 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.36 (td, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H). MS (m/z) : 347.2 (M+H).

圖式 84



實例 234

**(Z)-N-羥基-4-(1-甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七圓烯-5-基)苯甲醯胺(470)**

**步驟1：1-甲基-3,4-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七圓烯-2,5-二酮(467)**

使1-甲基-1H-苯并[d][1,3]嘔吩-2,4-二酮(11.0克, 62.1毫莫耳)與2-胺基醋酸(5.13克, 68.3毫莫耳)溶於DME (60毫升)與水(20毫升)中, 並添加三乙胺。將反應混合物在60°C下攪拌4小時。在真空中濃縮混合物, 獲得淡黃褐色濃厚油狀殘留物, 使其溶於醋酸(75毫升)中。使此混合物回流4小時, 接著冷卻至室溫。蒸發溶劑, 獲得黃褐色濃厚油。使此油於室溫下, 在醚(50毫升)中靜置過夜。過濾米黃色結晶性固體, 並以醚洗滌。然後, 將固體在醚中研製, 而得標題化合物**467** (7.95克, 67%), 為米黃色結晶性固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm): 8.70 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.28 (s, 3H). MS (ESI): 190.90 (MH)+

#### 步驟2: (E)-5-氨基-1-甲基-1H-苯并[e][1,4]二氮七圓-2(3H)-酮(468)

將標題化合物**467** (1.54克, 8.10毫莫耳)在氯化磷醯(15毫升)中, 於95°C下加熱2小時。然後, 使反應混合物冷卻至室溫, 並在減壓下移除過量氯化磷醯。使黑色油溶於醋酸乙酯中, 並以碳酸氫鈉(飽和溶液)與鹽水洗滌有機相, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得粗製標題化合物**468**, 將其以本身使用於下一步驟。MS (ESI): 209.12 (MH)+.

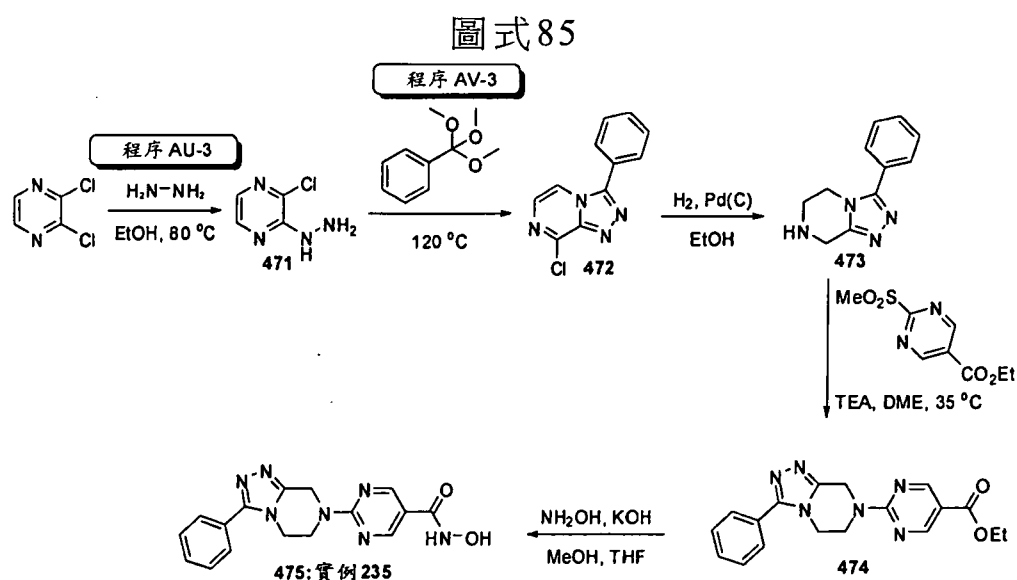
#### 步驟3: (Z)-4-(1-甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七圓-5-基)苯甲酸乙酯(469)

使標題化合物**468** (1.69克, 8.10毫莫耳)溶解於DME (50毫升)中, 並添加4-(甲氧羰基)苯基二羥基硼烷(1.47克, 7.58毫莫耳), 接著為肆(三苯膦)鈀(0) (0.301克, 0.260毫莫耳)。然後為碳酸鈉(2M, 在水中, 12毫升, 24.00毫莫耳)。將反應混合物在90°C下攪拌1小時, 在室溫下冷卻, 並倒入醋酸乙酯中。以水與鹽水洗滌有機層, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗製物藉急驟式層析純化(在己烷中之10%醋酸乙酯), 而得標題化合物**469** (1.41克, 54%), 為紅色泡沫物。MS (ESI):

323.42 (MH)+.

**步驟4：(Z)-N-羥基-4-(1-甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七  
圖-5-基)苯甲醯胺(470)**

使用程序B-3 (表5)與化合物**469**，獲得標題化合物**470** (323毫克，24%)，為粉紅色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：11.33 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.31-7.23 (m, 2H), 4.59 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H). MS (m/z)：310.3 (M+H).



**實例 235**

**N-羥基-2-(3-苯基-5,6-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7(8H)-基)嘧  
啉-5-羧醯胺(475)**

**步驟1：2-氨基-3-胥基吡啶(471)**

將2,3-二氯吡啶(2克，13.42毫莫耳)、胥(1.324克，26.8毫莫耳)及乙醇(40毫升)合併，並將反應混合物在80°C下攪拌1.5小時。使混合物冷卻至室溫，並濾出黃色薄片。以少量水洗滌固體，並脫水乾燥。濃縮母液，而得黃色固體，以少量水研製，並乾燥。將2份固體合併，而得標題產物**471** (1.15克，59%)，為黃色固體。MS (m/z)：145.0 (M+H).

**步驟2：8-氨基-3-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉(472)**

將標題化合物471 (0.8克，5.53毫莫耳)與鄰苯甲酸三甲酯(5毫升，29.1毫莫耳)合併，並將反應混合物在120°C下攪拌3小時。使混合物冷卻至室溫，並過濾固體，及以己烷洗滌，而得標題化合物472 (1.35克，100%)，為米黃色固體。MS (m/z)：231.1 (M+H)

**步驟3：3-苯基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉(473)**

使標題化合物472 (310毫克，1.34毫莫耳)溶於EtOH (25毫升)中，並添加10% Pd/C (75毫克，25% w/w)。將反應混合物於1大氣壓之氫下攪拌過夜。過濾觸媒，並蒸發濾液，而得標題化合物473 (269毫克，100%)。MS (m/z)：201.1 (M+H)。

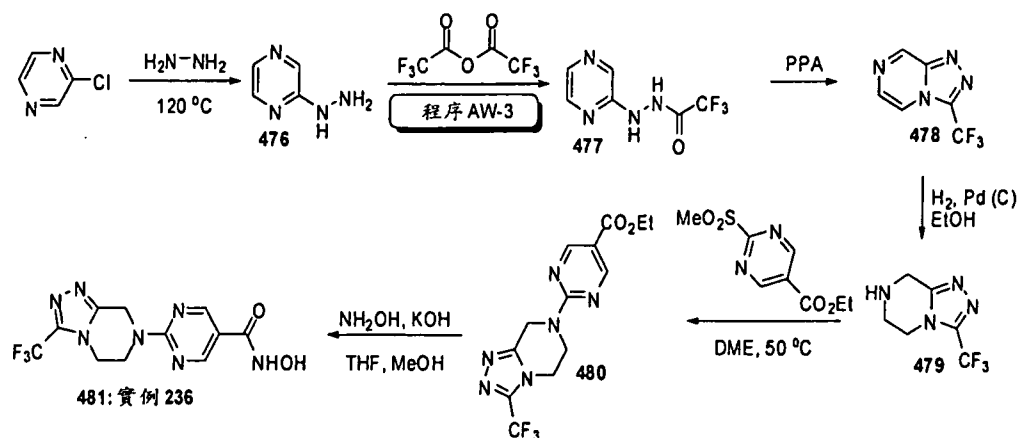
**步驟4：2-(3-苯基-5,6-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7(8H)-基)嘧啶-5-羧酸乙酯(474)**

使用程序Y-3 (表5)與化合物473，獲得標題化合物474 (85毫克，18%)，為透明油。MS (m/z)：353.5 (M+3)。

**步驟5：N-羥基-2-(3-苯基-5,6-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7(8H)-基)嘧啶-5-羧醯胺(475)**

使用程序B-3 (表5)與化合物474，獲得標題化合物475 (85毫克，93%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：11.19 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 7.78-7.77 (m, 2H), 7.76-7.75 (m, 3H), 5.20-5.15 (m, 2H), 4.35-4.20 (m, 4H)。MS (m/z)：338.4 (M+H)。

圖式86



## 實例236

N-脛基-2-(3-(三氟甲基)-5,6-二氫-[1,2,4]三唑并  
[4,3-a]吡啉-7(8H)-基)嘧啶-5-羧醯胺(481)

## 步驟1：2-肼基吡啉(476)

使用程序AU-3 (表5)與2-氯基吡啉，獲得標題化合物**476** (4.4克，46%)，為黃色固體。MS (m/z)：111.0 (M+H).

## 步驟2：2,2,2-三氟-N'-(吡啉-2-基)乙醯醯肼(477)

於100毫升RB中，將三氟醋酸酐(15毫升，106毫莫耳)在0°C下慢慢添加至標題化合物**476** (1.7克，15.44毫莫耳)中(放熱)。將混合物於室溫下攪拌2小時，然後濃縮，而得化合物**477**，為紅色糊狀物，以粗製物使用於下一步驟中(>3.5克)。

## 步驟3：3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉(478)

於標題化合物**477** (3.12克，15.14毫莫耳)中，添加PPA (15毫升)。將混合物加熱至150°C，歷經1小時，然後傾倒於水上。在0°C下，以濃NH<sub>4</sub>OH鹼化水溶液(放熱)。添加水，直到全部物質溶解為止。將混合物以醋酸乙酯萃取(x4)。以鹽水洗滌有機物質，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及濃縮成褐色糊狀物。使殘留物藉急驟式層析純化(在己烷中之0%至70%醋酸乙酯)，而得標題化合物**478** (0.9克，32%)，為褐色固體。

MS (m/z) : 189.1 (M+H).

**步驟4：3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉(479)**

使用程序G-3 (表5)與化合物478，獲得標題化合物479 (粗製物) (130毫克，89%)，為褐色油。MS (m/z) : 193.1 (M+H).

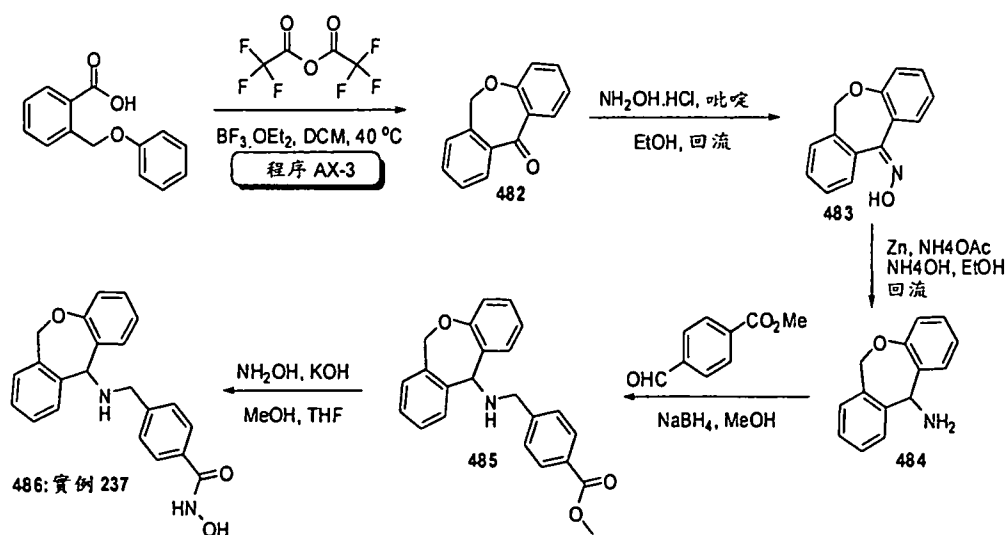
**步驟5：2-(3-(三氟甲基)-5,6-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7(8H)-基)嘧啶-5-羧酸乙酯(480)**

使用程序Y-3 (表5)與化合物479，獲得標題化合物480 (550毫克，49%)，為米黃色固體。MS (m/z) : 343.4 (M+H).

**步驟6：N-羥基-2-(3-(三氟甲基)-5,6-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7(8H)-基)嘧啶-5-羧醯胺(481)**

使用程序B-3 (表5)與化合物480，獲得標題化合物481 (198毫克，59%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 11.19 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.32 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 4.9 Hz, 2H). MS (m/z) : 330.2 (M+H).

圖式87



實例237

**4-((6,11-二氫二苯并[b,e]氧七園烯-11-基胺基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺(486)**

**步驟1：二苯并[b,e]氧七園烯-11(6H)-酮(482)**

使2-(苯氧基甲基)苯甲酸(22.18克，97毫莫耳)溶於DCM (200毫升)中，並添加三氟醋酸酐(20.59毫升，146毫莫耳)，接著為催化量之三氟化硼醚化物(2.22毫升，17.5毫莫耳)。將反應混合物在40°C下加熱2小時。然後，以水、碳酸氫鈉(飽和溶液)及水洗滌溶液。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使粗產物於矽膠上純化(在己烷中之10-20%醋酸乙酯)，而得標題化合物**482** (19.937克，98%)，為淡粉紅色固體。MS (m/z)：211.1 (M+H).

**步驟2：(E)-二苯并[b,e]氧七園烯-11(6H)-酮肟(483)**

使用程序K-3 (表5)與化合物**482**，獲得標題化合物**483** (4.458克，40%)，為白色固體。MS (m/z)：226.2 (M+H).

**步驟3：6,11-二氫二苯并[b,e]氧七園烯-11-胺(484)**

使用程序M-3 (表5)與化合物**483**，獲得標題化合物**484** (2.87克，100%)，為黃色油。MS (m/z)：212.2 (M+H).

**步驟4：4-((6,11-二氫二苯并[b,e]氧七園烯-11-基胺基)甲基)苯甲酸甲酯(485)**

使用程序A-3 (表5)與化合物**484**，獲得標題化合物**485** (1.436克，93%)，為黃色油。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37-7.14 (m, 5H), 6.93-6.78 (m, 2H), 6.44 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 0.4 Hz, 3H), 3.69 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.19-3.14 (m, 1H). MS (m/z)：360.4 (M+H).

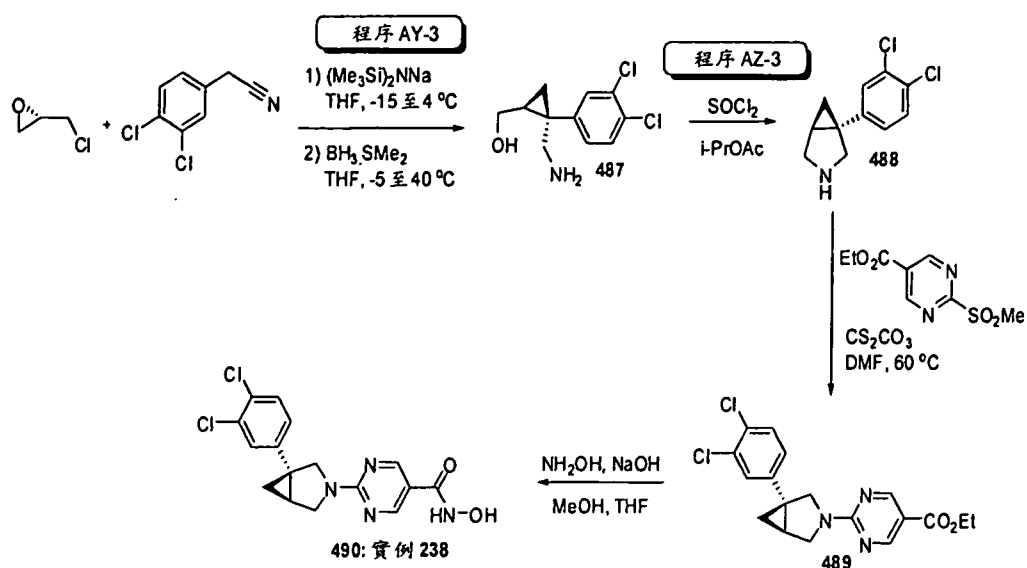
**步驟5：4-((6,11-二氫二苯并[b,e]氧七園烯-11-基胺基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺(486)**

使用程序B-3 (表5)與化合物**485**，獲得標題化合物**486** (56毫克，4%)，為淡粉紅色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)：11.14 (s, 1H), 8.99



(s, 1H), 7.70-7.68 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.38-7.23 (m, 6H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.87 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.44 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 3.63 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.07 (br s, 1H). MS ( $m/z$ ): 361.4 ( $M+H$ ).

圖式88



實例 238

2-((1R,5S)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮雙環并[3.1.0]己烷-3-基)-N-羥基  
嘓啶-5-羧醯胺(490)

步驟1：((1S,2R)-2-(胺基甲基)-2-(3,4-二氯苯基)環丙基)甲醇(487)

於2-(3,4-二氯苯基)乙腈(3.5克, 18.81毫莫耳)與(S)-(+)-環氧氯丙烷(1.877毫升, 23.99毫莫耳)在四氫呋喃(18.5毫升)中之溶液內, 在-15°C下(乾冰/乙醇/水浴, 以熱電偶監控內部溫度), 於 $\text{N}_2$ 大氣下, 逐滴添加鈉雙(三甲基矽烷基)胺(16.5毫升, 33.0毫莫耳), 歷經3小時。將反應混合物於-15°C下再攪拌3小時, 接著於4°C(冷室)下過夜。使混合物冷卻至-5°C, 並經由注射泵添加硼烷-硫化甲烷複合物(4.4毫升, 44.0毫莫耳), 歷經2小時。接著, 使反應混合物逐漸溫熱至40°C, 歷經3小時。在40°C下熟成1.5小時後, 使反應混合物冷卻至20-25°C, 並於2N HCl溶液(27.7升)中慢慢使反應淬滅。然後, 將經淬滅之混合物在40°C下攪

拌1小時。添加濃氫氧化銨(6.3升)，並拋棄水層。裝填*i*-PrOAc (18.5升)與5%二鹽基性磷酸鈉(18.5升)。接著以飽和鹽水(18.5升)洗滌有機相，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，並蒸發，而得標題化合物**487** (4.63克，100%)。

### 步驟2：(1*R*,5*S*)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮雙環并[3.1.0]己烷(488)

使標題化合物**487** (4.63克，18.81毫莫耳)溶於醋酸異丙酯(24.5毫升)中。將上述醋酸異丙酯中之粗製胺基醇溶液，在環境溫度下慢慢地於液面下添加至二氯化亞硫醯(1.61毫升，22.06毫莫耳)在醋酸異丙酯(17.5毫升)中之溶液內，歷經2小時。在熟成1-5小時後，添加5.0*N*氫氧化鈉(16.4毫升)，歷經1小時，同時以外部冷卻使批料溫度保持在<30°C下。將兩相反應混合物於環境溫度下攪拌1小時，以氫氧化鈉pH滴定，使pH安定化(通常至8.5-9.0)。以40%異丙醇水溶液(21毫升)，接著以水(10.5毫升)洗滌有機相。添加濃HCl (1.69毫升)。在真空中，使醋酸異丙酯水溶液以共沸方式濃縮至約24.5毫升。逐滴添加甲基環己烷(17.5毫升)，歷經2小時。化合物並未結晶析出。將pH值調整至中性，並分離有機層。以水與鹽水洗滌有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物藉ISCO純化(EtOAc至EtOAc中之60% MeOH，40克矽膠管柱)，而得標題化合物**488** (1.8克，42%)，為濃稠黃色油。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)：7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 3.31-3.30 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.20-1.04 (m, 2H). MS (*m/z*) = 228.15 (M+H)

### 步驟3：2-((1*R*,5*S*)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮雙環并[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-5-羧酸乙酯(489)

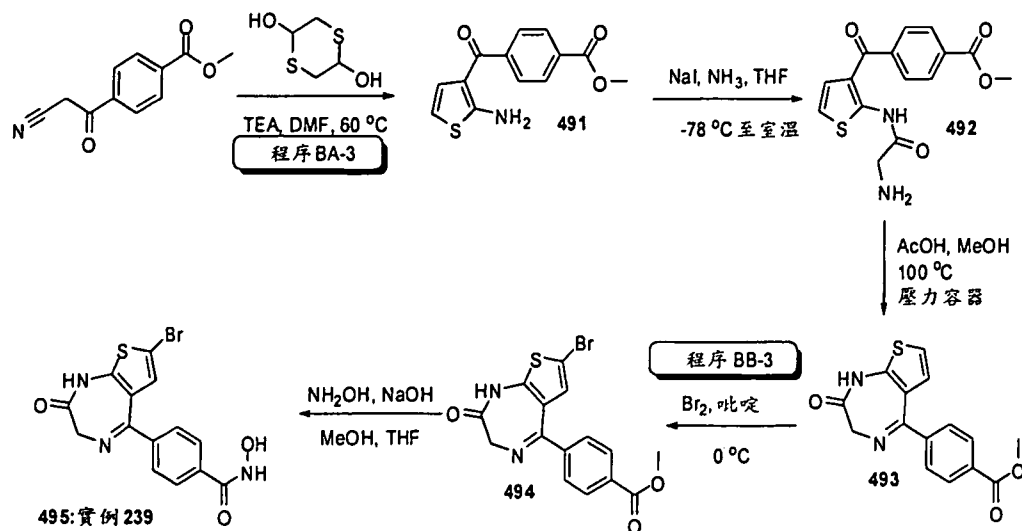
使用程序Y-3 (表5)與化合物**488**，獲得標題化合物**489** (176毫克，43%)，為黃色固體。MS (*m/z*)：378.5 (M+H).

### 步驟4：2-((1*R*,5*S*)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮雙環并[3.1.0]己烷-3-基)-*N*-

### 脛基嘧啶-5-羧醯胺(490)

使用程序B-3 (表5)與化合物**489**，獲得標題化合物**490** (132毫克，78%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm): 8.67 (s, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.14 (五重峰, J = 4 Hz, 1H), 1.22 (m, 1H), 0.90 (t, J = 4.8 Hz, 1H). MS (m/z) : 363.4 (M-H).

圖式89



實例239

(Z)-4-(7-溴基-2-酮基-2,3-二氫-1H-噻吩并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)-N-脛基苯甲醯胺(495)

#### 步驟1：4-(2-胺基噻吩-3-羧基)苯甲酸甲酯(491)

將三乙胺(1.331毫升，9.55毫莫耳)添加至4-(2-氰基乙醯基)苯甲酸甲酯(4.85克，23.87毫莫耳)與1,4-二硫陸園-2,5-二醇(1.817克，11.93毫莫耳)在二甲基甲醯胺(10毫升)中之溶液內，並攪拌，而得黃色溶液。15分鐘後，將溶液加熱至60°C，歷經2小時，並於室溫下攪拌過夜。將水(50毫升)、醋酸乙酯(50毫升)及冰醋酸(約1-3毫升)添加至油狀殘留物中，直到有機層變得透明為止。於分離有機層後，以醋酸乙酯(50毫升)進一步萃取水層，隨後，以5% NaHCO<sub>3</sub>水溶液與H<sub>2</sub>O洗滌合併之有機

層，以無水MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥。移除溶劑，並使殘留物經由ISCO純化(0-50% EtOAc/己烷；80克矽膠管柱)，而得標題化合物**491** (3.7克，59%)，為黃色固體。MS (m/z)：357.4 (M+H)。

**步驟2：4-(2-(2-氨基乙醯胺基)噻吩-3-羰基)苯甲酸甲酯(492)**

於100毫升圓底燒瓶中，使標題化合物**491** (1克，2.96毫莫耳)與碘化鈉(0.533克，3.55毫莫耳)在四氫呋喃(20毫升)中溶解，而得黃色懸浮液。將混合物於回流下加熱2小時。使混合物冷卻至-78°C。連接杜瓦型冷凝器，並充填乾冰/丙酮。氨係以氣體引進，並使約30毫升凝結至燒瓶中。使反應混合物留置溫熱至室溫度過週末。於真空中移除溶劑，並使殘留物經由ISCO純化(50-100% EtOAc/己烷；40克矽膠管柱)，獲得產物，為黃褐色粉末。使固體藉由懸浮於1:1二氯甲烷/醚中而被純化，並過濾，而得標題化合物**492** (265毫克，28%)，為黃褐色粉末，其係足夠純以供下一步驟使用。MS (m/z)：319.3 (M+H)。

**步驟3：(Z)-4-(2-酮基-2,3-二氫-1H-噻吩并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)苯甲酸甲酯(493)**

於75毫升壓力燒瓶中，使化合物**492** (0.265克，0.832毫莫耳)與醋酸(0.071毫升，1.249毫莫耳)在甲醇(20毫升)中懸浮，而得黃色懸浮液。將反應混合物在100°C下加熱過夜。移除溶劑，而得標題化合物**493** (250毫克，100%)，為黃褐色粉末。MS (m/z)：301.3 (M+H)。

**步驟4：(Z)-4-(7-溴基-2-酮基-2,3-二氫-1H-噻吩并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)苯甲酸甲酯(494)**

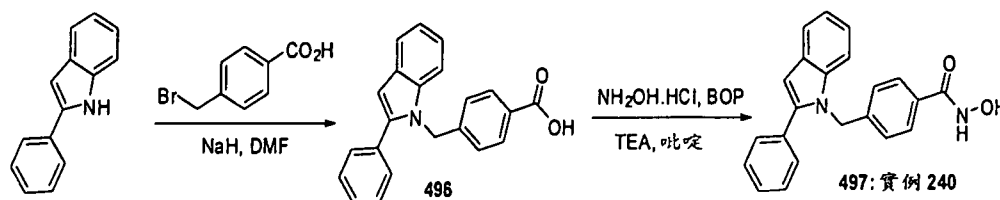
於具有隔片之20毫升達蘭(dram)螺帽小玻璃瓶中，使化合物**493** (0.140克，0.466毫莫耳)在吡啶(3毫升)中溶解，而得橘色溶液。使混合物冷卻至0°C，並逐滴添加溴(0.029毫升，0.559毫莫耳)。將反應混合物在0°C下留置攪拌1小時。以飽和硫代硫酸鹽溶液使混合物淬滅，並以醋酸乙酯萃取。將有機層以水洗滌數次，接著以鹽水，以硫酸鎂脫

水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物懸浮於醚中，並過濾，而得標題化合物**494** (101毫克，57%)，為黃褐色固體。MS (m/z) : 379.33 (M+H).

步驟5：(Z)-4-(7-溴基-2-酮基-2,3-二氫-1H-噻吩并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)-N-羥基苯甲醯胺(**495**)

使用程序B-3 (表5)與化合物**494**，獲得標題化合物**495** (40毫克，40%)，為黃褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm): 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.36 (s, 2H). MS (m/z) : 378.2 (M-H).

圖式90



實例240

N-羥基-4-((2-苯基-1H-吡啶-1-基)甲基)苯甲醯胺(**497**)

步驟1：4-((2-苯基-1H-吡啶-1-基)甲基)苯甲酸(**496**)

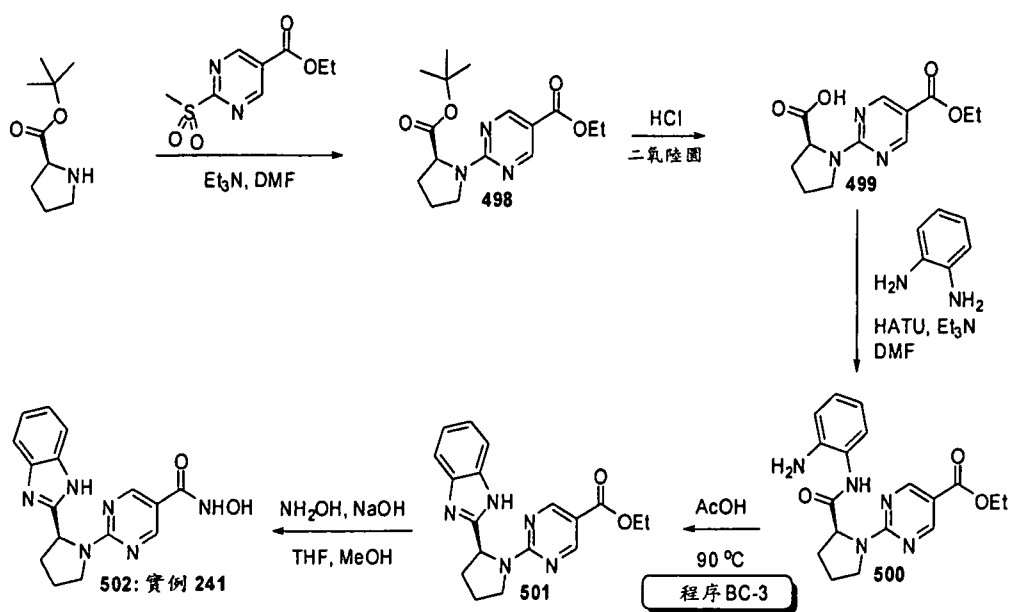
使用程序H-3 (表5)與2-苯基-1H-吡啶及4-(溴基甲基)苯甲酸，獲得標題化合物**496** (332毫克，22%)，為黃褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm) : 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 5H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H). MS (m/z) = 326.2 (M-H).

步驟2：N-羥基-4-((2-苯基-1H-吡啶-1-基)甲基)苯甲醯胺(**497**)

將標題化合物**496** (332毫克，1.014毫莫耳)、羥胺鹽酸鹽(85毫克，1.217毫莫耳)、BOP (583毫克，1.318毫莫耳)、三乙胺(0.424毫升，3.04毫莫耳)及吡啶(7毫升)在室溫下一起攪拌1小時。接著在減壓下移除全

部溶劑，並以醋酸乙酯與鹽水稀釋殘留物。在以醋酸乙酯萃取之後，使合併之有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。然後，使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，使用50-100% EtOAc/己烷作為溶離劑，而得標題化合物**497** (0.058克，17%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm) : 7.66-7.62 (m, 3H), 7.50-7.38 (m, 5H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.17-7.08 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H). MS (m/z) : 343.5 (M+H).

圖式91



實例241

(S)-2-(2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺(**502**)

步驟1：(S)-2-(2-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-1-基)嘧啶-5-羧酸乙酯(**498**)

使用程序Y-3 (表5)與(S)-四氫吡咯-2-羧酸第三-丁酯及2-(甲磺醯基)嘧啶-5-羧酸乙酯，獲得標題化合物**498** (278毫克，66%)。MS (m/z) : 322.3 (M+H).

步驟2：(S)-1-(5-(乙氧羰基)嘧啶-2-基)四氫吡咯-2-羧酸(**499**)

將二氧陸園中之HCl (3毫升)添加至化合物**498** (278毫克，0.865毫

莫耳)中，並將反應混合物攪拌過夜。然後濃縮反應物，而得化合物**499**，使用之而無需進一步純化。MS (m/z) : 266.2 (M+H).

**步驟3: (S)-2-(2-(2-胺基苯基胺甲醯基)四氫吡咯-1-基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (500)**

使用程序S-3 (表5)與化合物**499**，獲得標題化合物**500** (117毫克，51%)。

**步驟4: (S)-2-(2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (501)**

將AcOH (2毫升)添加至化合物**500** (117毫克，0.329毫莫耳)中，並將溶液在90°C下加熱30分鐘。在減壓下蒸發溶劑。接著，使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理，並將pH調整至pH = 10。分離有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物藉矽膠管柱層析純化，以己烷中之50-100% EtOAc溶離，而得標題化合物**501** (72毫克，65%)。MS (m/z) : 338.4 (M+H).

**步驟5: (S)-2-(2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺 (502)**

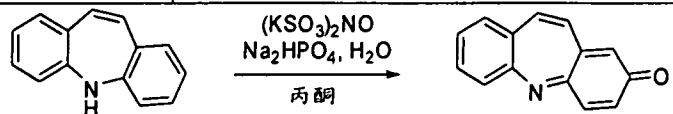
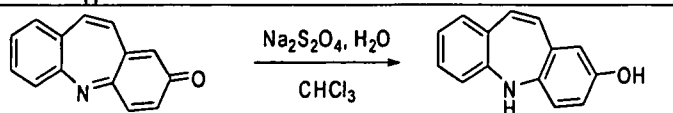
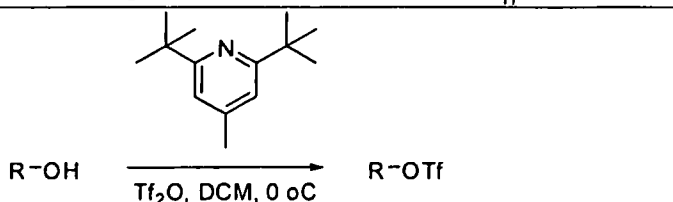
使用程序B-3 (表5)與化合物**501**，獲得標題化合物**502** (17毫克，25%)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm) : 8.72 (bs, 1H), 8.50 (bs, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.17 (m, 2H), 5.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.14 (m, 2H). MS (m/z) : 325.3 (M+H).

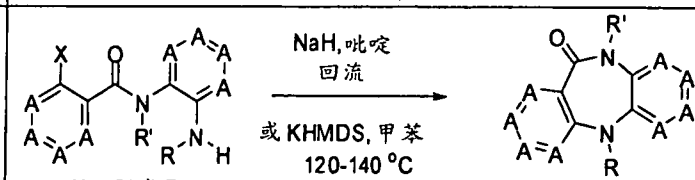
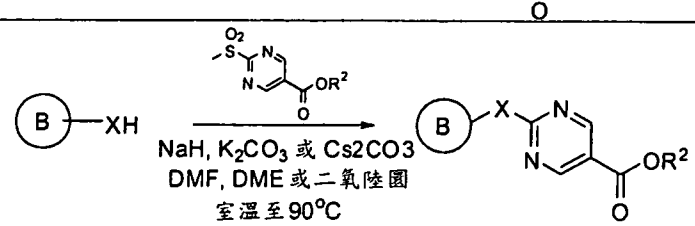
用以合成本發明化合物之一般程序A-3至BC-3係描述於表5中。各一般程序之特殊實例係於特定實例之所指示步驟中提供。應明白的是，受質與方法可藉由熟諳此藝者修改及/或調整，以幫助合成本發明範圍內之化合物。

表5

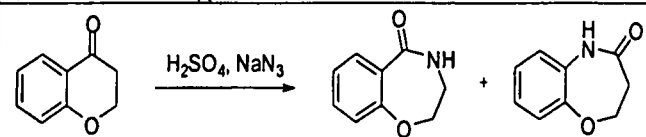
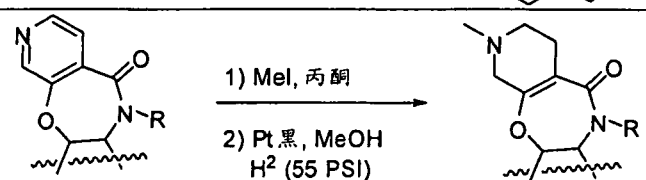
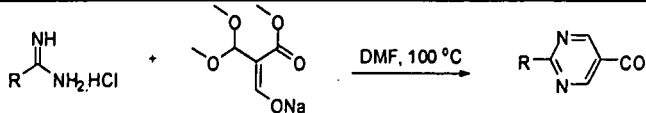
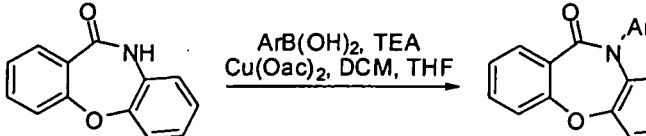
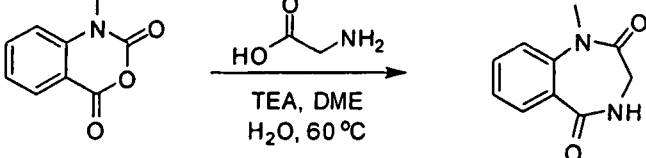
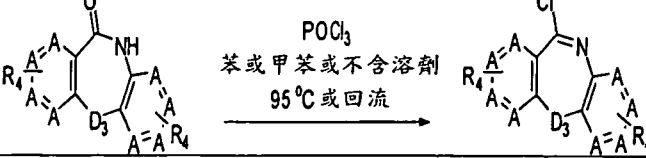
| 程序  | 圖式 | 實例  | 步驟 | 反應條件                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|----|-----|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A-3 | 50 | 200 | 1  | $\text{R}-\text{N}(\text{H})-\text{R}' + \text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'' \xrightarrow[\text{或 NaBH}_4/\text{MeOH}]{\text{Bu}_2\text{SnCl}_2, \text{PhSiH}_3, \text{THF}} \text{R}-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{R}''$                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| B-3 | 50 | 200 | 2  | $\text{B}-\text{Q}-\text{J}-\text{L}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^2 \xrightarrow[\text{或 50\% NH}_2\text{OH 於水中 KOH, THF, MeOH}]{\text{50\% NH}_2\text{OH 於水中 NaOH, THF, MeOH}} \text{B}-\text{Q}-\text{J}-\text{L}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{OH}$                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| C-3 | 51 | 201 | 1  | $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}' \xrightarrow[\text{NaH, DMSO, 100-140}^\circ\text{C}]{(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}} \text{R}-\text{C}(\text{O})=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OEt}$                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| D-3 | 52 | 202 | 1  | $\text{R}_4-\text{A}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{C}(\text{A})-\text{C}(=\text{O})-\text{A}-\text{R}_4 \xrightarrow[\text{Py, 80}^\circ\text{C}]{\text{EtO}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}} \text{R}_4-\text{A}-\text{C}(\text{NH})=\text{C}(\text{A})-\text{C}(=\text{O})-\text{A}-\text{R}_4$                                                                                                                                                                                                                |
| E-3 | 52 | 202 | 2  | $\text{Ar}-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CF}_3 + \text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^2 \xrightarrow[\text{或}]{(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2, \text{Et}_3\text{N, DMF, 110}^\circ\text{C}} \text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^2$ $\text{Ar}-\text{X} + \text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^2 \xrightarrow{\text{Pd}_2(\text{dba})_2, \text{POT, Et}_3\text{N, DMF, 100-110}^\circ\text{C}} \text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^2$ |
| F-3 | 53 | 203 | 1  | $\text{R}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{R}' \xrightarrow[\text{DMF}]{\text{NaH, MeI}} \text{R}-\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| G-3 | 54 | 204 | 1  | $\text{R}'-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'' \xrightarrow[\text{MeOH, EtOH, THF 或 AcOEt}]{\text{H}_2, \text{Pd/C 10\%}} \text{R}'-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}''$ $\text{R}'-\text{O}-\text{Bn} \xrightarrow[\text{MeOH 或 EtOH}]{\text{H}_2, \text{Pd/C 10\%}} \text{R}'-\text{OH}$                                                                                                                                                                                                                                            |
| H-3 | 55 | 205 | 2  | $\text{R}'-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{R} + \text{Br}-\text{J}-\text{R}'' \xrightarrow[\text{DMF 或 THF 或 DMSO, 室溫-80}^\circ\text{C}]{\text{NaH 或 K}_2\text{CO}_3 \text{ 或 KOH}} \text{R}'-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{J}-\text{R}'')-\text{R}$                                                                                                                                                                                                                                                          |



| 程序  | 圖式 | 實例  | 步驟 | 反應條件                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|----|-----|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I-3 | 56 | 206 | 1  | $\text{R}'\text{-CH}_2\text{-Br} \xrightarrow[\text{DMF, 90 }^\circ\text{C}]{\text{HNR}_2, \text{K}_2\text{CO}_3} \text{R}'\text{-CH}_2\text{-NR}_2$ $\text{R}'\text{-CH}_2\text{-Br} \xrightarrow[\text{NaOH (水溶液), DCM}]{\text{R}_2\text{NH, TBA-HSO}_4} \text{R}'\text{-CH}_2\text{-NR}_2$ <p style="text-align: center;">或</p> $\text{R}'\text{-CH}_2\text{-Br} \xrightarrow{\text{R}_2\text{NH, NaOH, DMF}} \text{R}'\text{-CH}_2\text{-NR}_2$ |
| J-3 | 56 | 206 | 2  | $\text{R-CH}_2\text{-CN} \xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{HCl}} \text{R-CH}_2\text{-C(=O)OMe}$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| K-3 | 57 | 207 | 1  | $\text{R-C(=O)-R}' \xrightarrow[\text{吡啶, EtOH, 回流}]{\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}} \text{R-C(=N-OH)-R}'$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| L-3 | 57 | 207 | 2  | $\text{R=N-OH} \xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3, \text{丙酮, 40 }^\circ\text{C}]{\text{R}'\text{-CH}_2\text{-Br}} \text{R=N-O-CH}_2\text{-R}'$                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| M-3 | 58 | 208 | 1  | $\text{R=N-OH} \xrightarrow[\text{NH}_4\text{OAc, Zn, NH}_4\text{OH, EtOH}]{\text{COCl}_2, \text{H}_2\text{O, NaBH}_4, \text{MeOH}} \text{R-NH}_2$                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| N-3 | 59 | 209 | 1  |  $\text{1,2,3,4-tetrahydroquinoline} \xrightarrow[\text{丙酮}]{(\text{KSO}_3)_2\text{NO, Na}_2\text{HPO}_4, \text{H}_2\text{O}} \text{1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5(1H)-one}$                                                                                                                                                                                       |
| O-3 | 59 | 209 | 2  |  $\text{1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5(1H)-one} \xrightarrow[\text{CHCl}_3]{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4, \text{H}_2\text{O}} \text{1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5(1H)-ol}$                                                                                                                                                                                      |
| P-3 | 59 | 209 | 4  |  $\text{R-OH} \xrightarrow[\text{Tf}_2\text{O, DCM, 0 }^\circ\text{C}]{\text{2,4,6-trimethylpyridine}} \text{R-OTf}$                                                                                                                                                                                                                                            |
| Q-3 | 60 | 210 | 1  | $\text{Ar-X} \xrightarrow[\text{或}]{\text{RNH}_2, \text{DMSO 或不含溶剂}} \text{Ar-NH-R}$ <p>X = F 或 Cl</p> $\text{Ar-F} \xrightarrow[\text{DMAc}]{\text{RSH, NaH}} \text{Ar-S-R}$ <p style="text-align: center;">或</p> $\text{Ar-F} \xrightarrow[\text{ACN}]{\text{ROH, Cs}_2\text{CO}_3} \text{Ar-O-R}$ <p style="text-align: center;">或</p>                                                                                                           |

| 程序  | 圖式 | 實例  | 步驟 | 反應條件                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |    |     |    | $\text{R}'\text{-CH}_2\text{-Br} \xrightarrow[\text{ACN, 100}^\circ\text{C}]{\text{ROH, Cs}_2\text{CO}_3} \text{R}'\text{-CH}_2\text{-O-R}$                                                                                                                                                                                    |
| R-3 | 60 | 210 | 2  | $\text{R}'\text{-NO}_2 \xrightarrow[\text{Pd/C 10\%, EtOH}]{\text{H}_2, 45-65 \text{ PSI}} \text{R}'\text{-NH}_2$                                                                                                                                                                                                              |
| S-3 | 60 | 210 | 3  | $\text{R}'\text{-NH}_2 + \text{Cl-C(=O)-R}' \xrightarrow[\text{或 Et}_3\text{N, DCM}]{\text{DIPEA, THF (或 EtOAc)}} \text{R}'\text{-N(H)-C(=O)-R}'$ <p>或不加溶劑, 160 °C</p> $\text{R}''\text{NHR} + \text{HO-C(=O)-R}' \xrightarrow[\text{或 THF}]{\text{BOP, Et}_3\text{N, DMF}} \text{R}''\text{-N(H)-C(=O)-R}'$ <p>或 CDI, THF</p> |
| T-3 | 60 | 210 | 4  |  <p>X = Cl 或 F</p>                                                                                                                                                                                                                           |
| U-3 | 61 | 211 | 2  | $\text{R-C(=O)-OH} \xrightarrow[\text{ACN, THF}]{\text{MeI, DBU}} \text{R-C(=O)-O-CH}_3$                                                                                                                                                                                                                                       |
| V-3 | 62 | 212 | 2  | $\text{R-C(=O)-O-R}^2 \xrightarrow[\text{MeOH, THF, H}_2\text{O}]{\text{LiOH H}_2\text{O}} \text{R-C(=O)-OH}$                                                                                                                                                                                                                  |
| W-3 | 62 | 212 | 3  | $\text{R-C(=O)-OH} \xrightarrow[\text{DCM, DMF}]{\text{氯化草酰}} \text{R-C(=O)-Cl}$ <p>或 <math>\text{N(CH}_3)_2\text{-CH=CH-C(=O)-Cl}</math> DCM</p>                                                                                                                                                                              |
| X-3 | 62 | 212 | 4  | $\text{R-C(=O)-Cl} \xrightarrow[\text{2. AgOBz, Et}_3\text{N, MeOH}]{\text{1. 重氮甲烷, THF}} \text{R-CH}_2\text{-C(=O)-OMe}$                                                                                                                                                                                                      |
| Y-3 | 64 | 214 | 1  |  <p>X = NH 或 O</p>                                                                                                                                                                                                                         |

| 程序   | 圖式 | 實例  | 步驟 | 反應條件                                                                                                                                           |
|------|----|-----|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |    |     |    | <p>NaH, DMF, 室溫<br/>或 DME, 80°C<br/>或 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DME, 50°C</p>                                                               |
| Z-3  | 65 | 215 | 1  | <p>BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub><br/>THF<br/>回流</p>                                                                                           |
| AA-3 | 65 | 215 | 2  | <p>1. SnCl<sub>2</sub>, 2H<sub>2</sub>O, EtOH<br/>或<br/>H<sub>2</sub>, Pd(C), EtOH, AcOH<br/>2. AlMe<sub>3</sub>, DCM (或 甲苯)<br/>45-100 °C</p> |
| AB-3 | 68 | 218 | 2  | <p>1) 吡啶<br/>2) KOH, H<sub>2</sub>O, EtOH</p>                                                                                                  |
| AC-3 | 69 | 219 | 1  | <p>NBS, HF-吡啶<br/>Et<sub>2</sub>O, 15 °C</p>                                                                                                   |
| AD-3 | 72 | 222 | 1  | <p>DBU, 甲苯<br/>DCM, 0 °C 至室溫</p>                                                                                                               |
| AE-3 | 72 | 222 | 2  | <p>CsF, DMSO<br/>135 °C</p>                                                                                                                    |
| AF-3 | 72 | 222 | 3  | <p>NaOMe<br/>四乙二醇二甲醚, 220 °C<br/>或<br/>NaOH, DMF<br/>90-130 °C</p>                                                                             |
| AG-3 | 73 | 223 | 2  |                                                                                                                                                |

| 程序   | 圖式 | 實例  | 步驟 | 反應條件                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------|----|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AH-3 | 74 | 224 | 2  | $\text{Ar-X} + \text{C}\equiv\text{C-R} \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N, ACN, 室溫}]{(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2, \text{CuI}} \text{Ar-C}\equiv\text{C-R}$ <p style="text-align: center;">或</p> $\text{Ar-X} + \text{C=C-R} \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N, DMF, 110 }^\circ\text{C}]{\text{Pd}_2(\text{dba})_2, \text{POT}} \text{Ar-C=C-R}$ |
| AI-3 | 76 | 226 | 1  |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| AJ-3 | 77 | 227 | 2  | $\text{R-O-CH}_2\text{-Ph} \xrightarrow{33\% \text{ HBr / ACOH}} \text{R-OH}$                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| AK-3 | 78 | 228 | 1  | $\text{R-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-R}' \xrightarrow[\text{H}_2\text{O, 抗壞血酸鈉}]{\text{NaN}_3, \text{R}'\text{Br, CuSO}_4} \text{R-CH=N=N-CH}_2\text{-R}'$                                                                                                                                                                                            |
| AL-3 | 79 | 229 | 1  |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| AM-3 | 81 | 231 | 1  | $\text{R-CN} \xrightarrow[\text{甲苯}]{\text{AlMe}_3, \text{NH}_4\text{Cl}} \text{R-CH(NH}_2\text{)-NH}_2$                                                                                                                                                                                                                                              |
| AN-3 | 81 | 231 | 2  |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| AO-3 | 82 | 232 | 2  | $\text{R-OTBDMS} \xrightarrow[\text{THF}]{\text{TBAF}} \text{R-OH}$                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| AP-3 | 82 | 232 | 3  | $\text{R-OH} \xrightarrow[\text{THF}]{\text{DEAD, PPh}_3, \text{Ar-OH}} \text{R-O-Ar}$                                                                                                                                                                                                                                                                |
| AQ-3 | 83 | 233 | 1  |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| AR-3 | 84 | 234 | 1  |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| AS-3 | 84 | 234 | 2  |                                                                                                                                                                                                                                                                   |

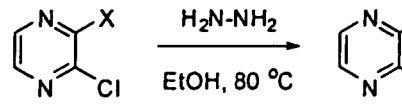
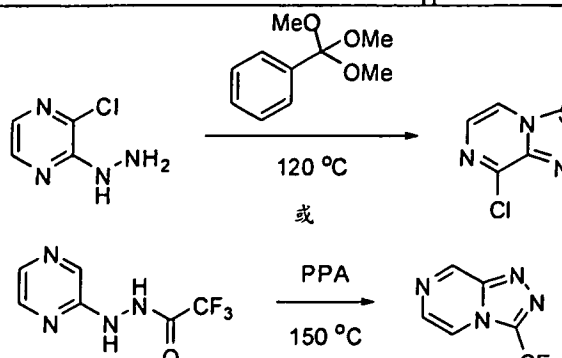
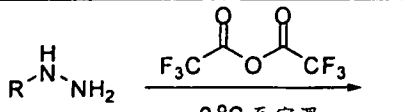
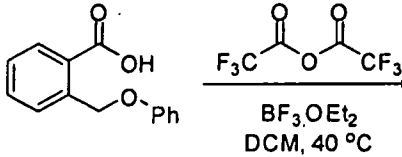
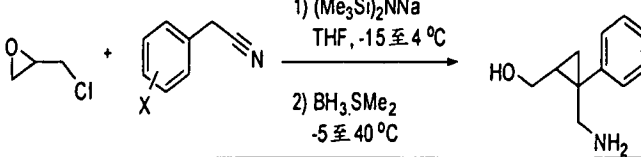
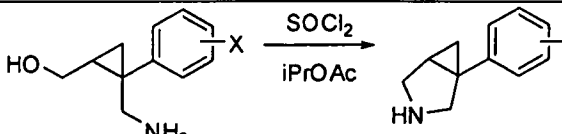
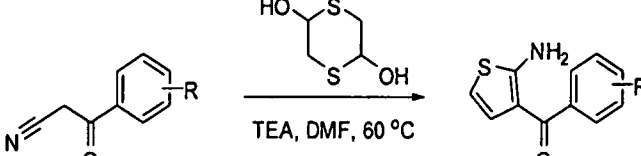
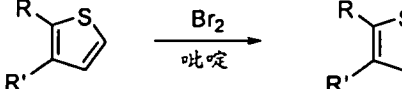
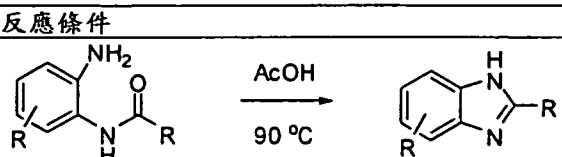
| 程序   | 圖式 | 實例  | 步驟 | 反應條件                                                                                                                                                                                                                                |
|------|----|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AT-3 | 84 | 234 | 3  | $\text{Ar-X} \xrightarrow[\text{DME, H}_2\text{O, 90-95 } ^\circ\text{C}]{\text{Ar'B(OH)}_2, \text{Pd(PPh}_3)_4, \text{Na}_2\text{CO}_3 \text{ 或 } \text{K}_2\text{CO}_3 \text{ 或 } \text{CsF}}$ $\text{Ar-Ar'}$ <p>X = Cl 或 Br</p> |
| AU-3 | 85 | 235 | 1  |                                                                                                                                                   |
| AV-3 | 85 | 235 | 2  |                                                                                                                                                   |
| AW-3 | 86 | 236 | 2  |                                                                                                                                                   |
| AX-3 | 87 | 237 | 1  |                                                                                                                                                  |
| AY-3 | 88 | 238 | 1  |                                                                                                                                                 |
| AZ-3 | 88 | 238 | 2  |                                                                                                                                                 |
| BA-3 | 89 | 239 | 1  |                                                                                                                                                 |
| BB-3 | 89 | 239 | 4  |                                                                                                                                                 |
| BC-3 | 91 | 241 | 4  |                                                                                                                                                 |

表6中所述之實例係按照表5中所指示之製備順序(一般程序A-3至BC-3)，或使用已描述之製備順序(例如，表1及/或表3)製成。

表 6

| 實例  | 化合物 | 結構 | 名稱                                                            | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|-----|----|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 200 | 351 |    | (Z)-4-((5H-二苯并[b,f]氮七圓烯-5-基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺                      | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.06 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (td, J = 1.6與7.2 Hz, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 1.6與7.6 Hz, 2H), 6.6 (td, J = 1.2與7.2 Hz, 2H), 6.85 (s, 2H), 5.00 (s, 2H). LRMS : 342.1 (計算值) 343.2 (實測值) |
| 201 | 353 |    |                                                               | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 10.7-10.4 (1H, br s), 8.9-8.7 (1H, br s), 7.44-7.25 (8H, m), 6.99與6.91 (2H, AB二重峰, J = 12.1 Hz), 5.75 (1H, s). MS (m/z) : 264.0 (M+H).                                                                                                  |
| 202 | 356 |    | δ-N-羥基-3-(Z)-2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七圓-8-基)丙烯醯胺      | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm)-甲酸鹽 : 10.54 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.17 (td, J = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.12-4.01 (br s, 2H). MS (m/z) : 322.2 (M+H)                                                      |
| 203 | 359 |    | δ-N-羥基-3-(Z)-1-甲基-2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七圓-8-基)丙烯醯胺 | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm)-甲酸鹽 : 7.70-7.56 (m, 7H), 7.29 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H). MS (m/z) : 336.1 (M+H).                                                                   |
| 204 | 361 |    | (Z)-N-羥基-3-(1-甲基-2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七圓-8-基)丙烯醯胺  | (MeOD) d(ppm) : 7.68-7.63 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29-7.23 (m, 4H), 4.58 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.97 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 7.8 Hz, 2H). MS (m/z) : 338.2 (M+H)                                  |

| 實例  | 化合物 | 結構 | 名稱                                                     | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 205 | 364 |    | (Z)-N-羥基-6-(2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七元-1-基)己醯胺 | (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.69-7.61 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 2H), 4.58 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.81 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 1.85 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.56-1.37 (m, 4H), 1.16-1.09 (m, 2H). MS (m/z) : 366.1 (M+H). |
| 206 | 367 |    | (Z)-2-(5H-二苯并[b,f]七元烯-5-基)-N-羥基乙醯胺                     | (CDCl <sub>3</sub> )δ(ppm) : 7.28 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.16-7.11 (4H, m), 7.04 (2H, t, J = 7.1 Hz), 6.83 (2H, s), 4.42 (2H, s). MS (m/z) : 267.0 (M+H).                                                                                                                                      |
| 207 | 370 |    | (Z)-2-(5H-二苯并[b,f]七元烯-5-基)-N-羥基乙醯胺                     | (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.51 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.12-3.00 (m, 4H), 2.06 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.67-1.56 (m, 4H), 1.40-1.20 (m, 6H). MS (m/z) : 381.2 (M+H).                            |
| 208 | 373 |    | (Z)-2-(5H-二苯并[b,f]七元烯-5-基)-N-羥基乙醯胺                     | (MeOH-d <sub>4</sub> )δ(ppm) : 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 4H), 7.33-7.27 (m, 4H), 5.49 (br s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.44-3.42 (m, 2H), 3.08 (m, 2H). MS (m/z) : 359.1 (M+H).                                                                             |

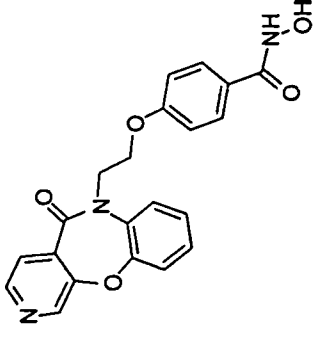
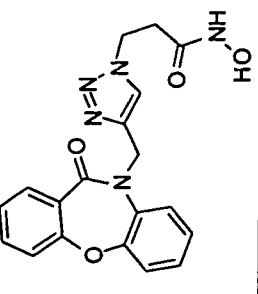
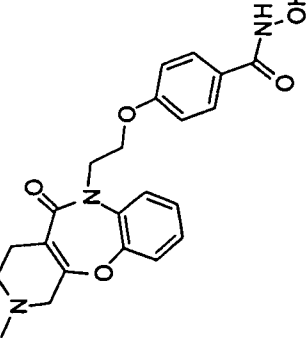
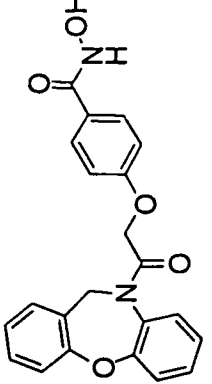
| 實例  | 化合物 | 結構 | 名稱                                                            | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|-----|----|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 209 | 379 |    | δ-3-((Z)-5-(環丙基甲基)-5H-二苯并[b,f]-氮七圓烯-2-基)-N-羥基丙烯醯胺             | (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.5-7.4 (2H, m), 7.25-7.2 (2H, m), 7.05-7.0 (3H, m), 6.99-9.93 (1H, m), 6.75-6.65 (2H, 發現2d), 6.33 (1H, d, J = 15.7 Hz), 3.57 (2H, d, J = 6.4 Hz), 1.05-0.95 (1H, m), 0.45-0.37 (2H, m), 0.25-0.18 (2H, m). MS (m/z) : 333.1 (M+H).                                                                                                                                                                          |
| 210 | 385 |    | 4-(11-環丙基-5-酮基-5H-二苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七圓-6(11H)-基)-N-羥基丁醯胺 | (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 8.36 (1H, dd, J = 4.9, 1.7 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 7.6, 1.7 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.1, 1.3 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.0, 1.1 Hz), 7.26 (1H, td, J = 7.8, 1.3 Hz), 7.23-7.17 (1H, 發現td), 7.12 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz), 4.58-4.48 (1H, m), 3.76-3.68 (1H, m), 3.60-3.55 (1H, m), 2.06 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.95-1.80 (1H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.05-0.87 (2H, m), 0.60-0.42 (2H, m). MS (m/z) : 353.1 (M+H). |
| 211 | 388 |    | (Z)-2-(4-((5H-二苯并[b,f]-氮七圓烯-5-基)甲基)苯基)-N-羥基乙醯胺                | (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.70-7.55 (3H, m), 7.47 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.42-7.34 (4H, m), 7.33-7.21 (5H, m), 6.56 (1H, d, J = 15.9 Hz), 5.49 (1H, br s), 4.16 (1H, br s), 3.50-3.36 (2H, m), 3.25-2.98 (2H, m). MS (m/z) : 385.1 (M+H).                                                                                                                                                                                                |
| 212 | 393 |    | (Z)-2-(4-((5H-二苯并[b,f]-氮七圓烯-5-基)甲基)苯基)-N-羥基乙醯胺                | (dmso)δ(ppm) : 10.57 (1H, s), 8.74 (1H, s), 7.31 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.19 (2H, td, J = 7.2, 1.6 Hz), 7.11 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.10-7.04 (4H, m), 6.92 (2H, m), 6.81 (2H, s), 4.89 (2H, s), 3.13 (2H, s). MS (m/z) : 357.1 (M+H).                                                                                                                                                                                                        |

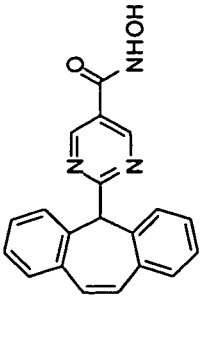
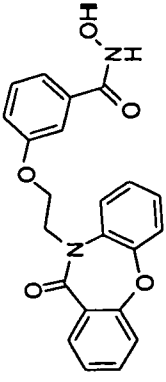
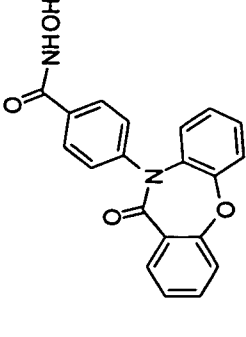
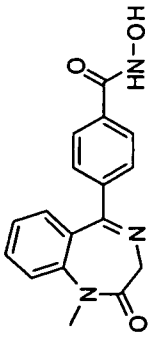
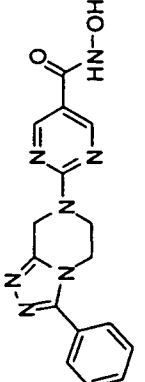


| 實例  | 化合物 | 結構 | 名稱                                                          | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|-----|----|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 213 | 395 |    |                                                             | (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.13 (1H, s), 8.94 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.42-7.34 (4H, m), 7.32-7.26 (2H, m), 7.26-7.19 (3H, m), 3.21-2.99 (4H, m). MS (m/z) : 359.0 (M+H).                                                                                                                |
| 214 | 397 |    |                                                             | <sup>1</sup> H NMR (MeOD)δ(ppm) : 8.62 (2H, s), 7.44 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.17-7.09 (6H, m), 6.66 (1H, s), 3.38-3.30 (2H, m), 3.28-3.18 (2H, m). MS (m/z) : 345.1 (M+H).                                                                                                                                                           |
| 215 | 400 |    | 7-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七<br>園烯-10(11H)-基)-N-羥基<br>庚醯胺            | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.71 (m, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.56 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.15 (br s, 2H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.31 (br s, 4H). MS (m/z) : 341.1 (M+H). |
| 216 | 404 |    | N-羥基-N-(6-(11-酮基二苯<br>并[b,f][1,4]氧氮七園烯<br>-10(11H)-基)己基)甲醯胺 | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 8.24, 7.89 (2s, 旋轉異構<br>物, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H),<br>7.33 (dt, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 4H), 4.19<br>(br s, 2H), 3.50 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 6.8 Hz,<br>1H), 1.70-1.55 (m, 4H), 1.44-1.29 (m, 4H). MS (m/z) :<br>355.2 (M+H).     |
| 217 | 407 |    | 2-(雙吡啶-2-基甲胺基)-N-<br>羥基噻啶-5-羧醯胺                             | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 8.65 (bs, 2H), 8.54 (d, J =<br>4.8 Hz, 2H), 7.79 (dt, J = 2 Hz, 7.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J =<br>7.6 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 2 Hz, 6.8 Hz, 2H), 6.43 (s,<br>1H). MS (m/z) : 323.4 (M+H).                                                                                                |

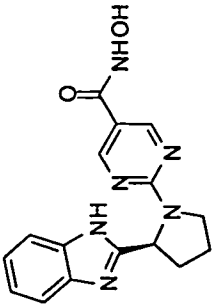
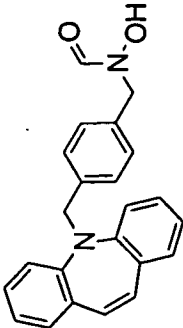
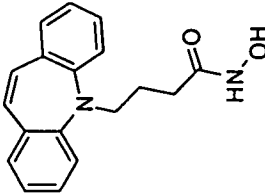
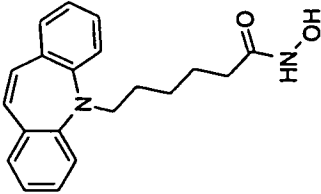
| 實例  | 化合物 | 結構 | 名稱                                                          | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|-----|----|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 218 | 411 |    | N-羥基-7-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]硫氮七圓烯-10(11H)-基)庚醯胺               | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.63-7.59 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.19 (td, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 4.70 (dt, J = 13.7, 1.4 Hz, 1H), 3.67 (ddd, J = 13.7, 7.4, 5.9 Hz, 1H), 2.04 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.65-1.52 (m, 4H), 1.44-1.22 (m, 4H). MS (m/z) : 371.4 (M+H).                                  |
| 219 | 414 |    |                                                             | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.80 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.38-7.30 (m, 3H), 3.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.61-1.51 (m, 4H), 1.44-1.28 (m, 4H). MS (m/z) : 391.3 (M+H).                                                             |
| 220 | 418 |    | N-羥基-3-(4-((11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯)-10(11H)-基)甲基)苯基)丙醯胺    | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 10.33 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.19-7.10 (m, 6H), 5.31 (s, 2H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H). MS (m/z) : 389.4 (M+H).                                                      |
| 221 | 422 |    | 4-(2-(7-氯基-11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯)-10(11H)-基)乙氧基)-N-羥基苯甲醯胺 | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.04 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.32 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.42 (br s, 2H), 4.30 (t, J = 5.2 Hz, 2H). MS (m/z) : 447.4 (M+Na).                                           |
| 222 | 429 |    |                                                             | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 9.46 (s, 0.1H), 8.58 (br s, 2H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 21.7 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H). MS (m/z) : 361.4 (M-H). |



| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                                        | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 227 | 449 |    | N-羥基-4-(2-(5-酮基苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七圓烯-6(5H)-基)乙氧基)苯甲醯胺                 | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 11.06 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 3H), 7.44 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.48-4.47 (m, 2H), 4.32 (t, J = 5.4 Hz, 2H). MS (m/z) : 392.3 (M+H).                                                   |
| 228 | 451 |    | N-羥基-3-(4-((11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯-10(11H)-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙醯胺     | $^1\text{H NMR}$ (CD $_3$ OD) $\delta$ (ppm) : 7.97 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.32-7.20 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 4.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS (m/z) : 380.3 (M+H).                                                                                                                              |
| 229 | 453 |   | N-羥基-4-(2-(2-甲基-5-酮基-1,2,3,4-四氫苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七圓烯-6(5H)-基)乙氧基)苯甲醯胺 | $^1\text{H NMR}$ (CD $_3$ OD) $\delta$ (ppm) : 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.34-3.33 (m, 2H), 2.68 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.48 (br s, 5H). MS (m/z) : 410.4 (M+H). |
| 230 | 457 |  | 4-(2-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯-10(11H)-基)-2-酮乙氧基)-N-羥基苯甲醯胺                      | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 11.03 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.01-4.66 (m, 4H). MS (m/z) : 391.1 (M+H).                                                                                                              |

| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                      | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 231 | 460 |    |                                                         | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.06 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.58-7.47 (m, 6H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.01 (s, 2H).                                                                                                                                                                                       |
| 232 | 464 |    | N-羥基-3-(2-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯-10(11H)-基)乙氧基)苯甲醯胺   | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.77 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.38-7.22 (m, 8H), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.59-4.51 (br s, 2H), 4.42 (t, J = 5.3 Hz, 2H). MS (m/z) : 389.2 (M-H).                                                                                       |
| 233 | 466 |    | N-羥基-4-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯-10(11H)-基)苯甲醯胺          | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.33 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.36 (td, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H). MS (m/z) : 347.2 (M+H). |
| 234 | 470 |   | (Z)-N-羥基-4-(1-甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七圓-5-基)苯甲醯胺 | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.33 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.31-7.23 (m, 2H), 4.59 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H). MS (m/z) : 310.3 (M+H).                                                                          |
| 235 | 475 |  | N-羥基-2-(3-苯基-5,6-二氫-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶-7(8H)-基)噻啶-5-羧醯胺 | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.19 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 7.78-7.77 (m, 2H), 7.76-7.75 (m, 3H), 5.20-5.15 (m, 2H), 4.35-4.20 (m, 4H). MS (m/z) : 338.4 (M+H).                                                                                                                                       |

| 實例  | 化合物 | 結構 | 名稱                                                           | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 236 | 481 |    | N-羥基-2-(3-(三氟甲基)-5,6-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7(8H)-基)噻啉-5-羧醯胺 | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.19 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.32 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 4.9 Hz, 2H). MS (m/z) : 330.2 (M+H).                                                                                                                                                                     |
| 237 | 486 |    | 4-((6,11-二氫二苯并[b,e]氧七圓烯-11-基胺基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺                  | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.14 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.70-7.68 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.38-7.23 (m, 6H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.87 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.07 (br s, 1H). MS (m/z) : 361.4 (M+H). |
| 238 | 490 |    | 2-((1R,5S)-1-(3,4-二氯(苯基)-3-氮雙環并[3.1.0]己烷-3-基)-N-羥基噻啉-5-羧醯胺   | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 8.67 (s, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.14 (五重峰, J = 4 Hz, 1H), 1.22 (m, 1H), 0.90 (t, J = 4.8 Hz, 1H). MS (m/z) : 363.4 (M-H).                                                                  |
| 239 | 495 |    | (Z)-4-(7-溴基-2-酮基-2,3-二氫-1H-噻吩并[2,3-e][1,4]二氮七圓-5-基)-N-羥基苯甲醯胺 | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.36 (s, 2H). MS (m/z) : 378.2 (M-H).                                                                                                                                                                                                    |
| 240 | 497 |    | N-羥基-4-((2-苯基-1H-吡啉-1-基)甲基)苯甲醯胺                              | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.66-7.62 (m, 3H), 7.50-7.38 (m, 5H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.17-7.08 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H). MS (m/z) : 343.5 (M+H).                                                                                                                                      |

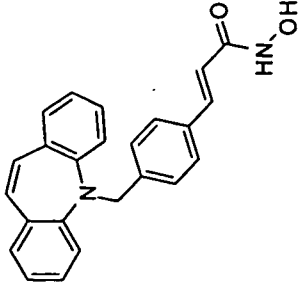
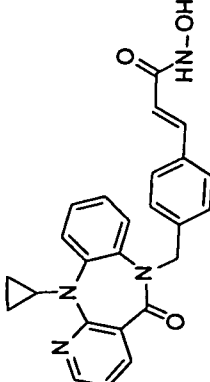
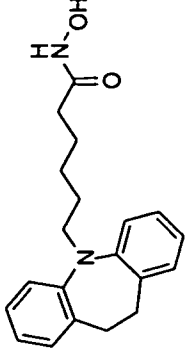
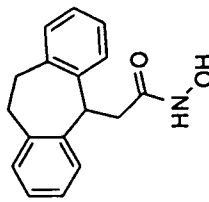
| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                   | 名稱                                              | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 241 | 502 |   | (S)-2-(2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺 | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.72 (bs, 1H), 8.50 (bs, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.17 (m, 2H), 5.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.14 (m, 2H). MS ( $m/z$ ) : 325.3 (M+H).                                                                                                |
| 242 | 504 |   | (Z)-N-(4-((5H-二苯并[b,f]一氮七元烯-5-基)甲基)苯基)-N-羥基甲醯胺  | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.29 (s, 0.5H), 8.10 (s, 0.5H), 7.46 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.18-7.12 (m, 4H), 7.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.04 (dd, $J = 7.7$ 與 $1.4$ Hz, 2H), 6.93 (td, $J = 7.4$ 與 $0.8$ Hz, 2H), 6.90 (s, 2H), 4.95 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.53 (s, 1H). MS ( $m/z$ ) : 357.3 (M+H). |
| 243 | 505 |   | (Z)-4-(5H-二苯并[b,f]一氮七元烯-5-基)-N-羥基丁醯胺            | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 7.27-7.22 (2H, m), 7.05 (4H, dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz), 6.99-6.95 (2H, m), 6.73 (2H, s), 3.74 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.16 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.83-1.79 (2H, m). MS ( $m/z$ ) : 295.1 (M+H).                                                                                           |
| 244 | 506 |  | (Z)-6-(5H-二苯并[b,f]一氮七元烯-5-基)-N-羥基己醯胺            | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 7.25-7.19 (2H, m), 7.03-6.98 (4H, m), 6.95-6.91 (2H, m), 6.67 (2H, s), 3.65 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.97 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.55-1.45 (4H, m), 1.4-1.3 (2H, m). MS ( $m/z$ ) : 323.1 (M+H).                                                                                         |

| 實例  | 化合物 | 結構 | 名稱                                                     | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 245 | 507 |    | (Z)-N-羥基-8-(2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七元-1-基)辛醯胺 | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 7.69-7.62 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 4.59 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 3.83 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 1.91 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.52-1.49 (m, 1H), 1.39 (五重峰, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.18-1.03 (m, 6H). MS ( $m/z$ ) : 394.2 (M+H). |
| 246 | 508 |    |                                                        | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 7.37-7.26 (1H, m), 7.26-7.40 (7H, m), 6.11 (1H, s), 3.26-2.90 (4H, br m). MS ( $m/z$ ) : 266.0 (M+H).                                                                                                                                                                                                   |
| 247 | 509 |    |                                                        | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 7.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.30-7.12 (m, 7H), 4.12 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.18-3.00 (m, 4H), 2.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.42-1.22 (m, 4H). MS ( $m/z$ ) : 367.1 (M+H).                                                                                                             |
| 248 | 510 |    |                                                        | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 7.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.35-7.12 (m, 7H), 4.14 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.18-3.00 (m, 4H), 2.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.42-1.32 (m, 2H). MS ( $m/z$ ) : 353.1 (M+H).                                                                                                             |

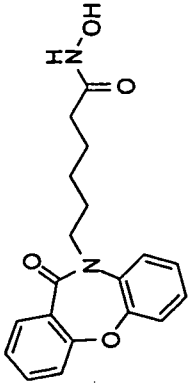
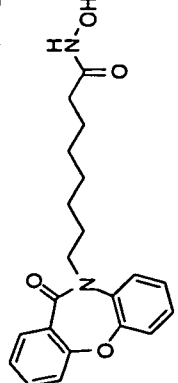
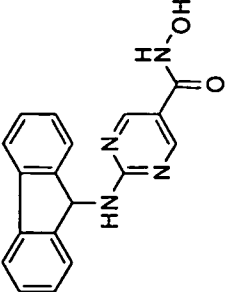
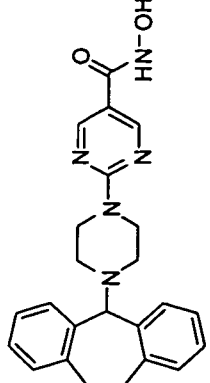
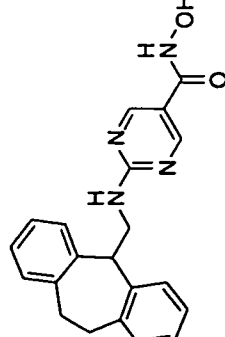


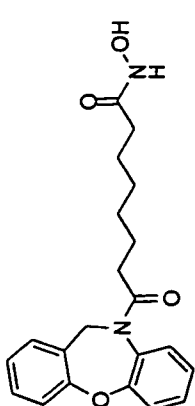
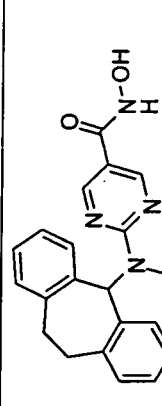
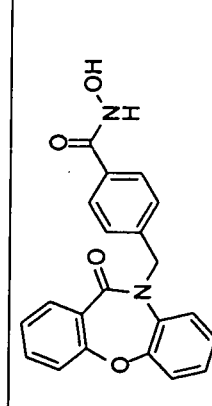
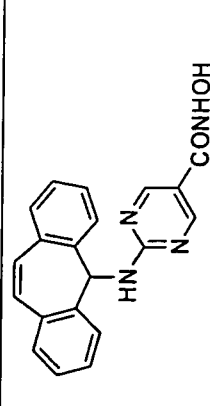
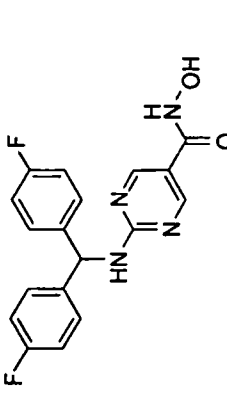
| 實例  | 化合物 | 結構 | 名稱                                                           | 特徵鑑定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 249 | 511 |    |                                                              | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.55 (1H, dd, J = 7.7, 1.2 Hz), 7.35-7.2 (6H, m), 7.19-7.10 (1H, m), 4.18 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.16-3.05 (4H, m), 2.26-2.16 (2H, m), 2.10-1.98 (2H, m). MS (m/z) : 325.0 (M+H).                                                                                                                                                                                                 |
| 250 | 512 |    |                                                              | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.52 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 3.18-3.02 (m, 4H). MS (m/z) : 297.0 (M+H).                                                                                                                                                                                                                        |
| 251 | 513 |    |                                                              | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 7.69 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 7.7, 1.3 Hz), 7.33-7.12 (9H, m), 5.16 (2H, s), 3.06-2.95 (4H, m). MS (m/z) : 373.1 (M+H).                                                                                                                                                                                                                                       |
| 252 | 514 |    | 6-(11-環丙基-5-酮基-5H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七環-6(11H)-基)-N-羥基己醯胺 | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 8.36 (dd, J = 4.7, 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.30-7.17 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 4.62-4.52 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.62-1.38 (m, 4H), 1.33-1.20 (m, 2H), 1.08-0.97 (m, 2H), 0.60-0.50 (m, 1H), 0.40-0.30 (m, 1H). MS (m/z) : 381.2 (M+H).                           |
| 253 | 515 |    | 7-(11-環丙基-5-酮基-5H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七環-6(11H)-基)-N-羥基庚醯胺 | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 8.37 (dd, J = 4.6, 2.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.30-7.17 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 4.65-4.52 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 2H), 2.02 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.60-1.45 (m, 3H), 1.44-1.33 (m, 1H), 1.32-1.16 (m, 4H), 1.08-0.87 (m, 2H), 0.60-0.50 (m, 1H), 0.42-0.35 (m, 1H). MS (m/z) : 395.1 (M+H). |

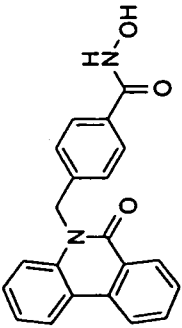
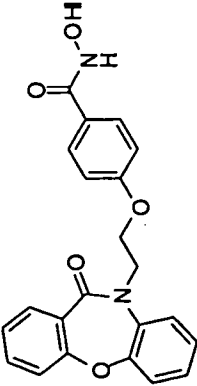
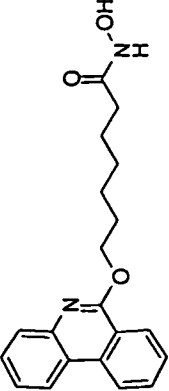
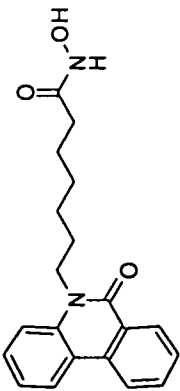
| 實例  | 化合物 | 結構 | 名稱                                                                    | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|-----|----|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 254 | 516 |    | 4-((11-環丙基-5-酮基-5H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七元-6(11H)-基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺     | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 8.42-8.38 (m, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22-7.10 (m, 3H), 5.82 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.00-4.80 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 1.03-0.97 (m, 1H), 0.88-0.80 (m, 1H), 0.60-0.54 (m, 1H), 0.23-0.17 (m, 1H). MS (m/z) : 401.0 (M+H).                                          |
| 256 | 518 |    | 8-(11-環丙基-5-酮基-5H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七元-6(11H)-基)-N-羥基辛醯胺          | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 8.36 (dd, J = 5.9, 2.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.30-7.17 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.62-1.18 (m, 11H), 1.08-0.90 (m, 2H), 0.56-0.50 (m, 1H), 0.42-0.38 (m, 1H). MS (m/z) : 409.1 (M+H).           |
| 257 | 519 |    | (E)-N-羥基-3-(4-(((Z)-2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七元-1-基)甲基)苯基)丙烯醯胺 | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 5H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 10.4 Hz, 1H). MS (m/z) : 412.2 (M+H). |

| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                                          | 特徵鑑定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 258 | 520 |    | (E)-3-(4-((Z)-5H-二苯并[b,f]一氮七圓烯-5-基)甲基)苯基)-N-羥基丙烯醯胺                          | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 7.48 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.45 (2H, d, J = 10.0 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.19-7.13 (2H, m), 7.08 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.05 (2H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 6.92 (2H, td, J = 7.4, 0.9 Hz), 6.79 (2H, s), 6.34 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.96 (2H, s). MS (m/z) : 369.2 (M+H).                                                 |
| 259 | 521 |    | (E)-3-(4-((11-環丙基-5-酮基-5H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七圓-6(11H)-基)甲基)苯基)-N-羥基丙烯醯胺 | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.41-8.36 (1H, m), 8.07 (1H, d, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.46-7.40 (4H, m), 7.26-7.10 (5H, m), 6.40 (1H, d, J = 15.8 Hz), 5.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 4.84 (1H, d, J = 15.7 Hz), 3.60-3.50 (1H, m), 1.02-0.92 (1H, m), 0.84-0.74 (1H, m), 0.58-0.48 (1H, m), 0.16-0.06 (1H, m). MS (m/z) : 427.2 (M+H). |
| 260 | 522 |    | 6-(10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]一氮七圓烯-5-基)-N-羥基己醯胺                                   | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) : 7.11-7.02 (m, 6H), 6.87 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 3.10 (s, 4H), 1.51-1.33 (m, 4H), 1.26-1.14 (m, 2H). MS (m/z) : 325.2 (M+H).                                                                                                                                                             |
| 261 | 523 |  |                                                                             | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 7.23-7.19 (2H, m), 7.11-7.06 (6H, m), 4.65 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.4-3.31 (2H, m), 3.05-2.98 (2H, m), 2.80 (2H, d, J = 7.8 Hz).                                                                                                                                                                                             |

| 實例  | 化合物 | 結構 | 名稱                                            | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|-----|----|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 262 | 524 |    |                                               | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.55-7.53 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 6H), 6.93 (s, 2H), 4.16-4.02 (m, 2H), 2.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.68-1.57 (m, 4H), 1.39-1.31 (m, 2H). MS (m/z) : 351.0 (M+H).                                                                    |
| 263 | 525 |    |                                               | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.53-7.51 (m, 1H), 7.32-7.14 (m, 7H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.12-3.04 (m, 4H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.68 (br s, 4H). MS (m/z) : 339.2 (M+H).                                                                                    |
| 264 | 526 |    | N-羥基-7-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)庚醯胺 | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.75-7.23 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 4H), 4.18 (br s, 2H), 2.04 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.70-1.53 (m, 4H), 1.41-1.28 (m, 4H). MS (m/z) : 355.2 (M+H). |
| 265 | 527 |    | 2-(二苯甲基胺基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺                       | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.01 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.61 (s, 2H), 7.38 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.22 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H). MS (m/z) : 319.2 (M-H).                            |
| 266 | 528 |    | 2-(二苯亞甲基胺氧基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺                     | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.3 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 7.26-7.4 (m, 10H), 6.42 (s, 1H).                                                                                                                                                                    |

| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                    | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 267 | 529 |    | N-羥基-6-(11-酮基二苯并<br>[b,f][1,4]氧氮七園烯<br>-10(11H)-基)己醯胺 | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 7.73 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.31 (dd, $J = 7.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 4H), 4.17 (br s, 2H), 2.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.71-1.57 (m, 4H), 1.41-1.34 (m, 2H). MS ( $m/z$ ) : 341.1 (M+H). |
| 268 | 530 |    | N-羥基-8-(11-酮基二苯并<br>[b,f][1,4]氧氮七園烯<br>-10(11H)-基)辛醯胺 | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 7.73 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.33-7.20 (m, 5H), 4.18 (br s, 2H), 2.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.68-1.54 (m, 4H), 1.33-1.29 (m, 6H). MS ( $m/z$ ) : 369.2 (M+H).                                   |
| 269 | 531 |    | 2-(9H-芴-9-基胺基)-N-羥<br>基嘓啶-5-羧醯胺                       | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 8.68 (br s, 2H), 8.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.33 (m, 1H). MS ( $m/z$ ) : 319.2 (M+H).                        |
| 270 | 532 |   |                                                       | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 11.05 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.62 (s, 2H), 7.22-7.04 (m, 8H), 4.05 (s, 1H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.72 (s, 4H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.29-2.20 (m, 4H). MS ( $m/z$ ) : 414.2 (M+H). LRMS : 415.2 (計算值), 414.2 (MH).          |
| 271 | 533 |  |                                                       | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.64 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.06-7.17 (m, 8H), 4.40 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.96 (m, 2H). MS ( $m/z$ ) : 359.3 (M-H).                                                               |

| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                             | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 272 | 534 |    | 8-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七<br>圓烯-10(11H)-基)-N-羥基<br>-8-酮基辛醯胺基         | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.44-7.38 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.30-7.14 (m, 4H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.00-5.20 (m, 1H), 4.50-4.00 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 2H), 1.99 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.56-1.40 (m, 4H), 1.22-1.08 (m, 4H). MS (m/z) : 369.4 (M+H). |
| 273 | 535 |    | N-羥基-4-((11-酮基二苯并<br>[b,f][1,4]氧氮七圓烯<br>-10(11H)-基)甲基)苯甲醯<br>胺 | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 8.71 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.20-7.13 (m, 6H), 3.30-3.17 (m, 2H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.90 (s, 3H). MS (m/z) : 359.3 (MH).                                                                               |
| 274 | 536 |    | N-羥基-4-((11-酮基二苯并<br>[b,f][1,4]氧氮七圓烯<br>-10(11H)-基)甲基)苯甲醯<br>胺 | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.81-7.79 (m, 1H), 7.69 (dt, J = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 2H), 5.43 (s, 2H). MS (m/z) : 361.3 (M+H).                                                                |
| 275 | 537 |   |                                                                | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.01 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.68-8.51 (m, 2H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 4H), 7.29-7.24 (m, 4H), 5.95 (br s, 1H). MS (m/z) : 343.5 (M-H).                                                                          |
| 276 | 538 |  | 2-(雙(4-氟苯基)甲胺基)-N-<br>羥基嘧啶-5-羧醯胺                               | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 8.62 (s, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.04 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 6.40 (s, 1H). MS (m/z) : 355.3 (M-H).                                                                                                                                         |

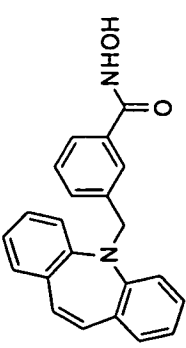
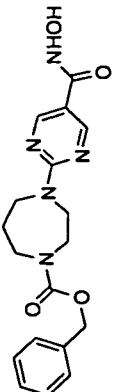
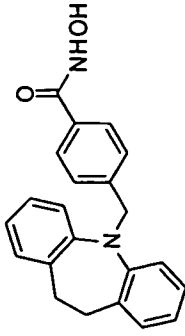
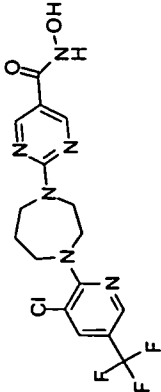
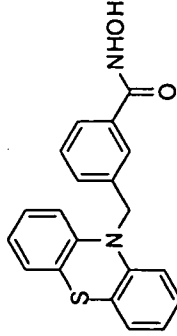
| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                    | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 277 | 539 |    | N-羥基-4-((6-酮基吡啶-5(6H)-基)甲基)苯甲醯胺                       | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) 11.05 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.45-8.40 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 1H), 7.73-7.62 (m, 3H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 5.66 (s, 2H). MS (m/z) : 343.3 (MH) $^-$ .                                                            |
| 278 | 540 |    | N-羥基-4-(2-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)乙氧基)苯甲醯胺 | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 11.06 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.73-7.66 (m, 4H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.39-7.21 (m, 5H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.33 (t, J = 5.5 Hz, 2H). MS (m/z) : 413.4 (M+Na).                                                                                                                                             |
| 279 | 541 |    | N-羥基-7-(吡啶-6-基氧基)庚醯胺                                  | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 10.33 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 4.55 (t, J = 16.4 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 4H), 1.42-1.30 (m, 2H). MS (m/z) : 339.4 (M+H). |
| 280 | 542 |  | N-羥基-7-(6-酮基吡啶-5(6H)-基)庚醯胺                            | $^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$ ) $\delta$ (ppm) : 9.47 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.86-1.62 (m, 4H), 1.52-1.42 (m, 4H). MS (m/z) : 337.4 (MH) $^-$ .                                                |

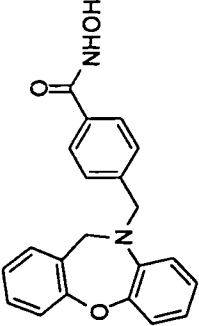
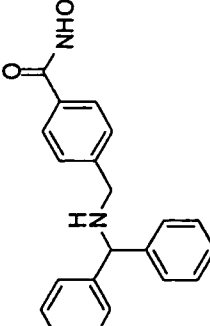
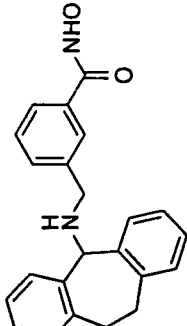
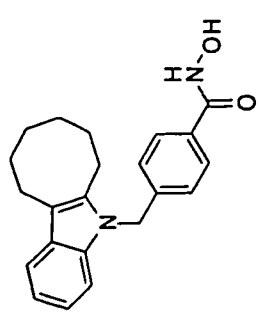
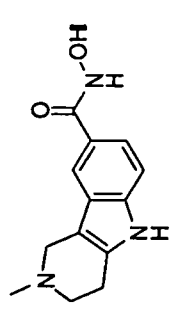
| 實例  | 化合物 | 結構 | 名稱                                                           | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 281 | 543 |    | N-羥基-2-(4-((11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圈烯-10(11H)-基)甲基)苯基)乙醯胺      | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 10.62 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.0, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.21-7.14 (m, 6H), 5.33 (s, 2H), 3.22 (s, 2H). MS (m/z) : 397.4 (M+Na).                           |
| 282 | 544 |    | 6-(5-環丙基-11-酮基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七圈-10(11H)-基)-N-羥基乙醯胺       | 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.00 (m, 4H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.25-3.05 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.76-1.40 (m, 4H), 1.39-1.10 (m, 2H), 1.00-0.08 (m, 2H), 0.07-0.05 (m, 1H), 0.05-0.04 (m, 1H). MS (m/z) : 378.4 (MH)- |
| 283 | 545 |    | 7-(5-環丙基-11-酮基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七圈-10(11H)-基)-N-羥基庚醯胺       | 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.25-7.02 (m, 5H), 4.78-4.60 (m, 1H), 3.46-3.60 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.18-1.95 (m, 2H), 1.80-1.01 (m, 8H), 1.00-0.82 (m, 2H), 0.65-0.59 (m, 1H), 0.58-0.43 (m, 1H). MS (m/z) : 392.5 (MH)-                                       |
| 284 | 546 |    | (E)-N-羥基-3-(4-((11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圈烯-10(11H)-基)甲基)苯基)丙烯醯胺 | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 10.75 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.51-7.30 (m, 9H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.40 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H). MS (m/z) : 387.3 (M+H).                                                     |
| 285 | 547 |    | N-羥基-4-((6-酮基-11,12-二氫二苯并[b,f]一氮八圈烯-5(6H)-基)甲基)苯甲醯胺          | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 11.21 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16-6.95 (m, 8H), 5.26 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.71-2.55 (m, 2H). MS (m/z) : 373.2 (M+H). |

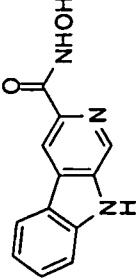
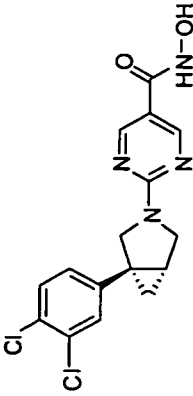
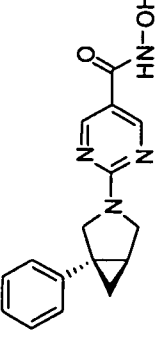
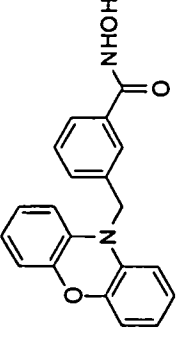
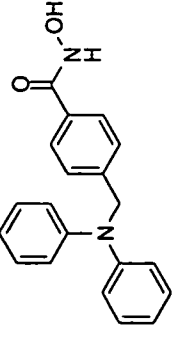
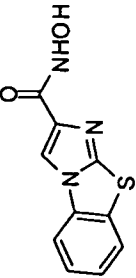


| 實例  | 化合物 | 結構 | 名稱                                                           | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 287 | 549 |    |                                                              | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 4H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.17 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 2.26 (br s, 2H), 1.90 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.52-1.36 (m, 4H), 1.30-1.10 (m, 4H). MS (m/z) : 377.5 (M-H).                                                                 |
| 288 | 550 |    | (Z)-8-(5H-二苯并[b,f]一氮七圓烯-5-基)-N-羥基-8-酮基辛醯胺基                   | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 10.28 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.59-7.31 (m, 8H), 7.02 (s, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.84 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 4H), 1.15-0.99 (m, 4H). MS (m/z) : 363.4 (M-H).                                                                          |
| 289 | 551 |    | (Z)-7-(5H-二苯并[b,f]一氮七圓烯-5-基)-N-羥基-7-酮基庚醯胺                    | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 10.28 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.60-7.30 (m, 8H), 7.03 (s, 2H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.41-1.24 (m, 4H), 1.09-0.85 (m, 2H). MS (m/z) : 351.4 (M+H).                                                                          |
| 290 | 552 |    |                                                              | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 10.33 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.17 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 2.34-2.18 (m, 2H), 1.90 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.54-1.40 (m, 4H), 1.25-1.11 (m, 2H). MS (m/z) : 363.4 (M-H).                                  |
| 291 | 553 |    | (E)-N-羥基-4-(3-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯-10(11H)-基)丙-1-烯基)苯甲醯胺 | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.20 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41-7.20 (m, 5H), 6.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.53 (dt, J = 16.0, 4.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 4.4 Hz, 2H). MS (m/z) : 387.2 (M+H). |

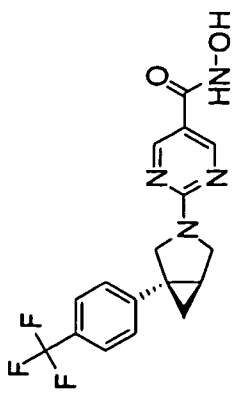
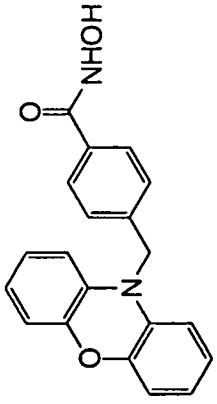
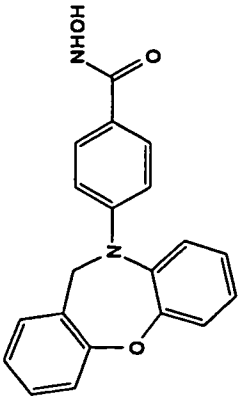
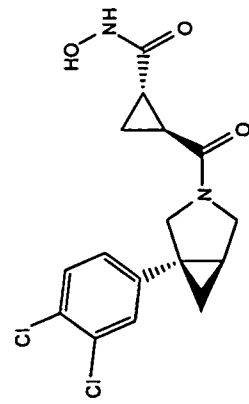
| 實例  | 化合物 | 結構 | 名稱                                                        | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|-----|----|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 292 | 554 |    | N-羥基-4-(3-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圈烯-10(11H)-基)丙基)苯甲醯胺      | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.13 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.12 (br s, 2H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.92-1.86 (m, 2H). MS (m/z) : 389.3 (M+H). |
| 293 | 555 |    | N-羥基-4-(2-(4-酮基-3,4-二氮苯并[b,f][1,4]氧氮七圈烯-5(2H)-基)乙氧基)苯甲醯胺  | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.05 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.18-4.15 (m, 2H), 4.10-4.07 (m, 2H), 2.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H). MS (m/z) : 343.3 (M+H).                                     |
| 294 | 556 |    |                                                           | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 10.87 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.18-7.06 (m, 6H), 6.81-6.75 (m, 2H), 3.23 (s, 4H). MS (m/z) : 346.2 (M+H).                                                                                 |
| 295 | 557 |    | 2-氟-N-羥基-4-(2-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圈烯-10(11H)-基)乙氧基)苯甲醯胺 | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.29-7.17 (m, 5H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.49 (br s, 2H), 4.38-4.34 (m, 2H). MS (m/z) : 409.2 (M+H).                                                                                        |
| 296 | 558 |    | 3-氟-N-羥基-4-(2-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圈烯-10(11H)-基)乙氧基)苯甲醯胺 | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.75-7.71 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.31-7.15 (m, 6H), 4.51 (s, 4H). MS (m/z) : 409.2 (M+H).                                                                                                                                                                                                    |

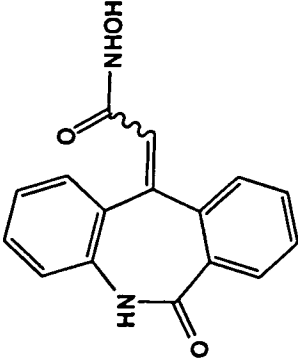
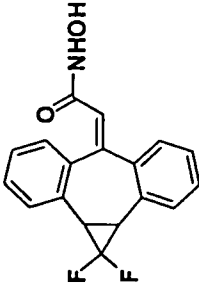
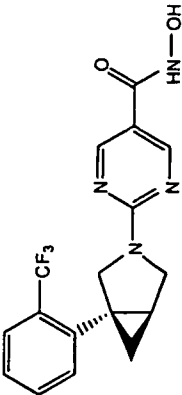
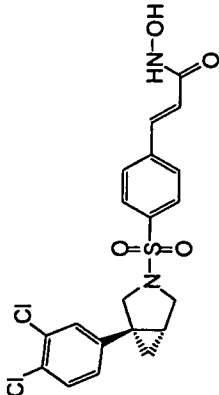
| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                     | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 297 | 559 |    | (Z)-3-((5H-二苯并[b,f]一氮七圓烯-5-基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺              | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.90-7.86 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23-7.06 (m, 6H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.83 (s, 2H), 5.03 (s, 2H). MS (m/z) : 343.4 (M+H).                                                                       |
| 298 | 560 |    | 4-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-1,4-二氮七圓烯-1-羧酸苄酯                  | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.05 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 7.33-7.17 (m, 5H), 5.74 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.62 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.45-3.30 (m, 2H), 1.8-1.68 (m, 2H). MS (m/z) : 372.4 (M+H). |
| 299 | 561 |    | 4-((10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]一氮七圓烯-5-基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺         | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19-7.02 (m, 6H), 6.92-6.84 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.24 (s, 4H). MS (m/z) : 345.4 (M+H).                                                                                                      |
| 300 | 562 |    | 2-(4-(3-氯基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-二氮七圓烯-1-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺 | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.08 (m, 2H). MS (m/z) 415.4 (M-H).                                                |
| 301 | 563 |  | 3-((10H-吩噻嗪-10-基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺                          | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.25 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.22-7.07 (m, 4H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.86-6.80 (m, 2H) 5.21 (s, 2H). MS (m/z) : 349.4 (M+H).                                                        |

| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                        | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 302 | 564 |    | 4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七<br>圓烯-10(11H)-基甲基)-N-<br>羥基苯甲醯胺       | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.79-7.73 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 3H), 6.96-6.77 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.42 (s, 2H). MS (m/z) : 347.4 (M+H).                                                                                                                                                                               |
| 303 | 565 |    | 4-((二苯甲基胺基)甲<br>基)-N-羥基苯甲醯胺                               | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.77-7.72 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 6H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.78 (s, 2H). MS (m/z) : 333.4 (M+H).                                                                                                                                                                                                                     |
| 304 | 566 |    |                                                           | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.73-7.70 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.22-7.11 (m, 6H), 4.89 (s, 1H), 3.82-3.67 (m, 4H), 3.04-2.90 (m, 2H). MS (m/z) : 359.5 (M+H).                                                                                                                                                |
| 305 | 567 |   | 4-((6,7,8,9,10,11-六氫-5H-<br>環辛并[b]吡啶-5-基)甲<br>基)-N-羥基苯甲醯胺 | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.44-7.40 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 31.7, 13.9 Hz, 2H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.74 (dt, J = 12.9, 4.7 Hz, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.32 (dt, J = 14.7, 4.1 Hz, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.86-1.67 (m, 2H), 1.55-1.29 (m, 3H), 1.04-0.95 (m, 1H), 0.80-0.70 (m, 1H). MS (m/z) : 349.5 (M+H). |
| 306 | 568 |  | N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四<br>氫-1H-吡啶并<br>[4,3-b]吡啶-8-羧醯胺        | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.08 (s, 1H), 10.98 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.84-2.76 (m, 4H), 2.47 (s, 3H). MS (m/z) : 246.3 (M+H).                                                                                                                                                     |

| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                        | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 307 | 569 |    | N-羥基-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-羧醯胺                                | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 11.97 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), MS (m/z) : 228.2 (M+H).                                                                         |
| 308 | 570 |    | 2-((1S,5R)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮雙環并[3.1.0]己烷-3-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺 | $^1\text{H NMR}$ (CD $_3$ OD) $\delta$ (ppm) : 8.67 (s, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.14 (五重峰, J = 4 Hz, 1H), 1.22 (m, 1H), 0.90 (t, J = 4.8 Hz, 1H). MS (m/z) : 363.5 (M+H). |
| 309 | 571 |    | N-羥基-2-((1R,5S)-1-苯基-3-氮雙環并[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-5-羧醯胺         | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 8.67 (s, 2H), 7.21-7.33 (m, 5H), 4.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.76 (m, 2H), 2.10 (五重峰, J = 4 Hz, 1H), 1.18 (m, 1H), 0.84 (t, J = 4.4 Hz, 1H). MS (m/z) : 295.4 (M+H).                                          |
| 310 | 572 |   | 3-((10H-吩嗪-10-基)氨基)-N-羥基苯甲醯胺                              | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 11.28 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 6.81-6.57 (m, 6H), 6.51 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H). MS (m/z) : 331.5 (M+H).                                                               |
| 311 | 573 |  | 4-((二苯胺基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺                                     | $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 11.13 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26-7.21 (m, 4H), 7.04 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 4H), 6.93-6.89 (m, 2H), 5.05 (s, 2H). MS (m/z) : 319.4 (M+H).                                            |
| 312 | 574 |  |                                                           | $^1\text{H NMR}$ (CD $_3$ OD) $\delta$ (ppm) : 11.98 (br s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.20-8.14 (m, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H). MS (m/z) : 234.2 (M+H).                                                                                      |

| 實例  | 化合物 | 結構 | 名稱                                                            | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|-----|----|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 313 | 575 |    |                                                               | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.77-7.72 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.28-7.16 (m, 6H), 5.47 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 2H). MS (m/z) : 358.4 (M-H).                                                           |
| 314 | 576 |    |                                                               | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.75-7.71 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.28-7.16 (m, 6H), 5.48 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.04-2.93 (m, 2H). MS (m/z) : 358.3 (M-H).                                        |
| 315 | 577 |    | 2-氯-N-羥基-4-(2-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)乙氧基)苯甲醯胺     | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 7.74 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.34-7.20 (m, 6H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.51 (br s, 2H), 4.38 (t, J = 5.1 Hz, 2H). MS (m/z) : 425.4 (M+H).     |
| 316 | 578 |    | 3-((二苯胺基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺                                         | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 11.20 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 4H), 7.06-7.02 (m, 4H), 6.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H). MS (m/z) : 319.2 (M+H). |
| 319 | 581 |    | N-羥基-2-((1R,5S)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-3-氮雙環并[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-5-羧基)嘧啶 | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) : 8.68 (s, 2H), 7.54 (m, 4H), 4.38 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 0.93 (t, J = 4.8 Hz, 1H). MS (m/z) : 363.2 (M-H).                                                          |

| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                   | 名稱                                                             | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 321 | 583 |   | N-羥基-2-((1R,5S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-3-氮雙環并[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-5-羧醯胺    | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.68 (s, 2H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 4 Hz, 11.2 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 0.95 (t, J = 4.8 Hz, 1H). MS (m/z) : 363.3 (M-H).                       |
| 322 | 584 |   | 4-((10H-啡啶-10-基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺                                   | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{MeOD-}d_4$ ) $\delta$ (ppm) 1H : 7.78-7.73 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 6.77-6.68 (m, 6H), 6.45-6.40 (m, 2H), 4.98 (s, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 332.4 (實測值) 331.3 (M-H+)                                                                                                                                                      |
| 323 | 585 |   | 4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯-10(11H)-基)-N-羥基苯甲醯胺                      | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ (ppm) : 10.88 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39-7.28 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.09-6.99 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 332.12 (實測值) 333.4 (MH)+                                                                                           |
| 324 | 586 |  | (1S,2S)-2-((1R,5S)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮雙環并[3.1.0]己烷-3-羧基)-N-羥基丙烷醯胺 | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) 1H : [兩種非對映異構物, 總計28H] 7.41-7.46 (m, 4H), 7.16-7.21 (m, 2H), 4.21-4.31 (m, 1H), 4.07-4.11 (m, 1H), 3.82-4.02 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 2.2-2.29 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.25-1.35 (m, 4H), 1.19 (m, 2H), 0.86 (m, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 354.05 (實測值) 353.27 (M)- |

| 實例  | 化合物 | 結構                                                                                    | 名稱                                                                 | 特徵鑒定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 325 | 587 |    | (Z與E)-N-羥基-2-(6-酮基-5H-二苯并[b,e]亞一氮七園烯-11(6H)-基)乙醯胺                  | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 10.77 (s, 1H), 10.50與10.49 (2s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 7.81與7.78 (2d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 7.5 Hz, 0.5H), 7.48 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 0.5H), 7.36-7.21 (m, 3H), 7.19-7.09 (m, 1.5H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 0.5H), 6.07 (s, 0.5H), 6.01 (s, 0.5H). LRMS (ESI) : (計算值) 280.1 (實測值) 281.2 (MH) <sup>+</sup>  |
| 326 | 588 |    |                                                                    | <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )δ(ppm) : 10.67 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.36-7.08 (m, 8H), 6.05 (s, 1H), 3.55-3.40 (m, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 313.1 (實測值) 314.3 (MH) <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                      |
| 327 | 589 |    |                                                                    | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) 1H : 8.66 (bs, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 4 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 11.6 Hz, 1H) 2.09 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 0.908 (t, J = 4.8 Hz, 1H). LRMS (ESI) : (計算值) 364.11 (實測值) 363.26 (M) <sup>-</sup>           |
| 328 | 590 |  | (E)-3-(4-((1S,5R)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮雙環并[3.1.0]己烷-3-基磺醯基)苯基)-N-羥基丙烯醯胺 | <sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm) 1H : 7.80 (dd, J = 8 Hz, 29.2 Hz, 4H), 7.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 0.98 (m, 2H). LRMS (ESI) : (計算值) 452.04 (實測值) 451.27 (M) <sup>-</sup> |



## 組合物

於第二方面，本發明係提供組合物，其包含根據本發明之組蛋白去乙醯酶抑制劑，及藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。本發明化合物可藉任何此項技藝中所習知之方法調配，且可經製備，以藉任何途徑投藥，包括但不限於非經腸、口腔、舌下、經皮、局部、鼻內、氣管內或直腸內。在某些較佳具體實施例中，本發明化合物係以靜脈內方式在醫院環境中投藥。在某些其他較佳具體實施例中，

● 投藥可較佳地藉由口腔途徑。此等組合物可呈任何形式，包括但不限於液體溶液或懸浮液；對口服投藥，配方可呈片劑或膠囊形式；而對鼻內配方，呈粉末、鼻滴劑或氣溶膠形式。本發明之組合物可系統或局部地投予。

● 載劑之特徵係依投藥途徑而定。於本文中使用之"藥學上可接受"一詞係意謂無毒性物質，其係可與生物系統相容，譬如細胞、細胞培養物、組織或生物體，且不會干擾活性成份之生物學活性之有效性。因此，根據本發明之組合物，除了抑制劑以外，可含有稀釋劑、填料、鹽、緩衝劑、安定劑、增溶劑，及此項技藝中所習知之其他物質。藥學上可接受配方之製備係描述於例如 Remington氏醫藥科學，第18版，A. Gennaro編著，Mack出版公司，Easton, PA, 1990。

於本文中使用之"藥學上可接受鹽"一詞，係意指會保持上文所確認化合物之所要生物學活性，且顯示最少或無不期望毒物學作用之鹽。此種鹽之實例包括但不限於與無機酸類(例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等)所形成之酸加成鹽，及與有機酸類形成之鹽，該有機酸譬如醋酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、蘋果酸、

抗壞血酸、苯甲酸、鞣酸、雙羥茶酸、海藻酸、聚麩胺酸、茶磺酸、茶二磺酸及聚半乳糖醛酸。化合物亦可以熟諳此藝者已知之藥學上可接受之四級鹽投藥，明確言之，其包括式-NR + Z-之四級銨鹽，其中R為氫、烷基或苄基，且Z為抗衡離子，包括氯根、溴根、碘根、-O-烷基、甲苯磺酸根、甲基磺酸根、磺酸根、磷酸根或羧酸根(譬如苯甲酸根、琥珀酸根、醋酸根、乙醇酸根、順丁烯二酸根、蘋果酸根、檸檬酸根、酒石酸根、抗壞血酸根、苯甲酸根、桂皮酸根、苯乙醇酸根、苄甲酸根及二苯基醋酸根)。於本文中使用的"鹽"一詞亦意謂涵蓋複合物，譬如具有鹼金屬或鹼土金屬。

活性化合物係被包含在藥學上可接受之載劑或稀釋劑中，其量足以傳輸抑制有效量，而不會造成嚴重毒性作用。藥學上可接受衍生物之有效劑量範圍，可以欲被傳輸母體化合物之重量為基準計算而得。若衍生物本身顯示活性，則有效劑量可如上述使用衍生物之重量，或藉由熟諳此藝者已知之其他方式估計。

在本發明第二方面之某些較佳具體實施例中，此組合物進一步包含反有意義寡核苷酸，其會抑制組蛋白去乙酰酶基因之表現。核酸層次抑制劑(例如反有意義寡核苷酸)與蛋白質層次抑制劑(意即組蛋白去乙酰酶酵素活性之抑制劑)之合併使用，會造成經改良之抑制作用，於是當與任一種個別使用時所必須之量比較時，係降低為獲得特定抑制作用所需要抑制劑之量。根據本發明此方面之反有意義寡核苷酸，係互補至RNA或雙股DNA之一些區域，此等區域會使一或多種例如HDAC-1、HDAC-2、HDAC-3、HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7、HDAC-8、HDAC-9、HDAC-10、HDAC-11編碼(參閱，例如關於HDAC-1之基因銀行收

受號碼U50079，關於HDAC-2之基因銀行收受號碼U31814，及關於HDAC-3之基因銀行收受號碼U75697)。

### 組蛋白去乙醯酶之抑制

於第三方面，本發明係提供一種抑制組蛋白去乙醯酶之方法，其包括使組蛋白去乙醯酶與有效抑制量之本發明組蛋白去乙醯酶抑制劑接觸。

於第三方面之另一項具體實施例中，本發明係提供一種在細胞中抑制組蛋白去乙醯酶之方法，其包括使其中需要抑制組蛋白去乙醯酶之細胞，與有效抑制量之根據本發明之組蛋白去乙醯酶抑制劑或其組合物接觸。

由於本發明化合物會抑制組蛋白去乙醯酶，故其係為有用研究工具，供活體外研究組蛋白去乙醯酶，及其在生物學過程中之角色。

組蛋白去乙醯酶酵素活性之度量可使用已知操作法達成。例如，Yoshida等人，*J. Biol. Chem.*, 265 : 17174-17179 (1990)係描述藉由在三氯制菌素A處理過之細胞中偵測乙醯化之組蛋白，評估組蛋白去乙醯酶酵素活性。Taunton等人，*Science*, 272 : 408-411 (1996)，同樣地描述使用內源與重組HDAC-1，度量組蛋白去乙醯酶酵素活性之方法。

在一些較佳具體實施例中，組蛋白去乙醯酶抑制劑會與細胞中之所有組蛋白去乙醯酶交互作用，且降低其活性。於根據本發明此方面之一些其他較佳具體實施例中，組蛋白去乙醯酶抑制劑會與細胞中少於所有之組蛋白去乙醯酶交互作用，且降低其活性。在某些較佳具體實施例中，該抑制劑會與一種組蛋白去乙醯酶(例如HDAC-1)交互作用且降低其活性，但不會與其他組蛋白去

乙醯酶(例如HDAC-2、HDAC-3、HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7、HDAC-8、HDAC-9、HDAC-10、HDAC-11)交互作用或降低其活性。

"抑制有效量"一詞係意欲表示足以造成抑制細胞中組蛋白去乙醯酶活性之劑量，該細胞可在多細胞生物體中。多細胞生物體可為植物或動物，較佳為哺乳動物，更佳為人類。若在多細胞生物體中，則根據本發明此方面之方法係包括對生物體投予根據本發明之化合物或組合物。投藥可藉任何途徑，包括但不限於非經腸、口腔、舌下、經皮、局部、鼻內、氣管內或直腸內。在某些特佳具體實施例中，本發明化合物係以靜脈內方式在醫院環境中投藥。在某些其他較佳具體實施例中，投藥可較佳地藉由口腔途徑。

在本發明第三方面之某些較佳具體實施例中，此方法進一步包括使組蛋白去乙醯酶或表現組蛋白去乙醯酶活性之細胞，與會抑制組蛋白去乙醯酶基因表現之反有意義寡核苷酸接觸。核酸層次抑制劑(例如反有意義寡核苷酸)與蛋白質層次抑制劑(意即組蛋白去乙醯酶酵素活性之抑制劑)之合併使用，會造成經改良之抑制作用，於是當與任一種個別使用時所必須之量比較時，係降低為獲得特定抑制作用所需要抑制劑之量。根據本發明此方面之反有意義寡核苷酸，係互補至RNA或雙股DNA之一些區域，此等區域會使例如HDAC-1、HDAC-2、HDAC-3、HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7、HDAC-8、HDAC-9、HDAC-10、HDAC-11編碼(參閱，例如關於HDAC-1之基因銀行收受號碼U50079，關於HDAC-2之基因銀行收受號碼U31814，及關於HDAC-3之基因銀行收受號碼U75697)。

對本發明之目的而言，"寡核苷酸"一詞係包括兩種或多種去氧核糖核苷、核糖核苷或2'-取代之核糖核苷殘基或其任何組合之聚合體。此種寡核苷酸較佳係具有約6至約100個核苷殘基，更佳為約8至約50個核苷殘基，而最佳為約12至約30個核苷殘基。核苷殘基可藉許多已知核苷間鏈結之任一種偶合至彼此。此種核苷間鏈結包括但不限於硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、烷基磷酸酯、烷基硫代磷酸酯、磷酸三酯、磷醯胺酸酯、矽氧烷、碳酸酯、羧甲酯、乙醯基醯胺酸酯、胺基甲酸酯、硫醚、橋接之磷醯胺酸酯、橋接之亞甲基磷酸酯、橋接之硫代磷酸酯及砒核苷間鏈結。在某些較佳具體實施例中，此等核苷間鏈結可為磷酸二酯、磷酸三酯、硫代磷酸酯或磷醯胺酸酯鏈結或其組合。寡核苷酸一詞亦涵蓋以下聚合體，其具有以化學方式改質之鹼基或糖類及/或具有其他取代基，包括但不限於親脂性基團，插入劑、二胺及金剛烷。

對本發明之目的而言，"2'-取代之核糖核苷"一詞包括核糖核苷，其中在戊糖部份基團之2'位置上之羥基，係經取代以產生2'-O-取代之核糖核苷。此種取代較佳係具有低碳烷基，含有1-6個飽和或不飽和碳原子，或具有芳基或烯丙基，具有2-6個碳原子，其中此種烷基、芳基或烯丙基可為未經取代或可經取代，例如被鹵基、羥基、三氟甲基、氰基、硝基、醯基、醯氧基、烷氧基、羧基、烷氧羰基或胺基。"2'-取代之核糖核苷"一詞亦包括核糖核苷，其中2'-羥基係被胺基或被鹵基較佳為氟基置換。

被使用於本發明此方面之特佳反有意義寡核苷酸包括嵌合寡核苷酸與混合寡核苷酸。

對本發明之目的而言，"嵌合寡核苷酸"係指具有超過一種類型之核苷間鏈結之寡核苷酸。此種嵌合寡核苷酸之一種較佳實例

為嵌合寡核苷酸，其包含硫代磷酸酯、磷酸二酯或二硫代磷酸酯區域，較佳係包含約2至約12個核苷酸，與烷基膦酸酯或烷基硫代磷酸酯區域(參閱，例如Pederson等人之美國專利5,635,377與5,366,878)。此種嵌合寡核苷酸較佳係含有至少三個連續核苷間鏈結，選自磷酸二酯與硫代磷酸酯鏈結或其組合。

對本發明之目的而言，"混合寡核苷酸"係指具有超過一種核苷類型之寡核苷酸。此種混合寡核苷酸之一種較佳實例包括核糖核苷酸或2'-取代之核糖核苷酸區域，較佳係包含約2至約12個2'-取代之核苷酸，與一個去氧核糖核苷酸區域。此種混合寡核苷酸較佳係含有至少三個連續去氧核糖核苷，且亦含有核糖核苷，2'-取代之核糖核苷，較佳為2'-O-取代之核糖核苷或其組合(參閱，例如Metlev與Agrawal, 美國專利5,652,355)。

被使用於本發明之反有意義寡核苷酸之確實核苷酸順序與化學結構，可以改變，只要寡核苷酸保持其抑制吾人感興趣基因表現之能力即可。此係容易地藉由測試特定反有意義寡核苷酸是否為活性而測得。關於此項目的之有用檢測，包括定量會使基因產物編碼之mRNA，對基因產物之Western氏沾吸分析檢測，對具酵素活性基因產物之活性檢測，或軟性瓊脂生長檢測，或報告子基因構造物檢測，或活體內腫瘤生長檢測，其全部均詳細地描述於本專利說明書，或在Ramchandani等人(1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 684-689中。

被使用於本發明之反有意義寡核苷酸可合宜地於適當固態載體上，使用習知化學途徑合成，包括H-膦酸酯化學、磷醯胺酸酯化學或H-膦酸酯與磷醯胺酸酯化學之組合(意即H-膦酸酯化學針對一些循環，而磷醯胺酸酯化學針對其他循環)。適當固態載體包

括用於固相寡核苷酸合成之任何標準固態載體，譬如經控制孔隙之玻璃(CPG)(參閱，例如Pon, R.T. (1993) *Methods in Molec. Biol.* 20 : 465-496)。

特佳寡核苷酸具有約13至約35個核苷酸之核苷酸順序，其包括表44中所示之核苷酸順序。又其他特佳寡核苷酸係具有約15至約26個核苷酸之核苷酸順序，其包括表7中所示之核苷酸順序。

表 7

| 寡核苷酸      | 標的       | 收受號碼     | 核苷酸位置     | 順序                          | 在基因內之位置 | 順序識別碼      |
|-----------|----------|----------|-----------|-----------------------------|---------|------------|
| HDAC1 AS1 | 人類 HDAC1 | U50079   | 1585-1604 | 5'-GAAACGTGAGGGACTCAGCA-3'  | 3'-UTR  | 順序識別碼 : 1  |
| HDAC1 AS2 | 人類 HDAC1 | U50079   | 1565-1584 | 5'-GGAAGCCAGAGCTGGAGAGG-3'  | 3'-UTR  | 順序識別碼 : 2  |
| HDAC2 AS  | 人類 HDAC2 | U31814   | 1643-1622 | 5'-GCTGAGCTGTTCTGATTGG-3'   | 3'-UTR  | 順序識別碼 : 3  |
| HDAC3 AS  | 人類 HDAC3 | AF039703 | 1276-1295 | 5'-CGCTTTCCTTGTCAATTGACA-3' | 3'-UTR  | 順序識別碼 : 4  |
| HDAC4 AS1 | 人類 HDAC4 | AB006626 | 514-33    | 5'-GCTGCCCTGCCGTGCCACCCC-3' | 5'-UTR  | 順序識別碼 : 5  |
| HDAC4 AS2 | 人類 HDAC4 | AB006626 | 7710-29   | 5'-TACAGTCCATGCAACCTCCA-3'  | 3'-UTR  | 順序識別碼 : 6  |
| HDAC5 AS  | 人類 HDAC5 | AF039691 | 2663-2682 | 5'-CTTCGGTCTCACCTGCTTGG-3'  | 3'-UTR  | 順序識別碼 : 7  |
| HDAC6 AS  | 人類 HDAC6 | AJ011972 | 3791-3810 | 5'-CAGGCTGGAATGAGCTACAG-3'  | 3'-UTR  | 順序識別碼 : 8  |
| HDAC7 AS  | 人類 HDAC7 | AF239243 | 2896-2915 | 5'-CTTCAGCCAGGATGCCACACA-3' | 3'-UTR  | 順序識別碼 : 9  |
| HDAC8 AS1 | 人類 HDAC8 | AF230097 | 51-70     | 5'-CTCCGGCTCCTCCATCTTCC-3'  | 5'-UTR  | 順序識別碼 : 10 |
| HDAC8 AS2 | 人類 HDAC8 | AF230097 | 1328-1347 | 5'-AGCCAGCTGCCACTTGATGC-3'  | 3'-UTR  | 順序識別碼 : 11 |



在本發明之某些較佳具體實施例中，本發明之反有意義寡核苷酸與HDAC抑制劑係個別地投予哺乳動物，較佳為人類。例如，反有意義寡核苷酸可在對哺乳動物投予本發明HDAC抑制劑之前，投予哺乳動物。哺乳動物可在接受一或多份劑量之本發明HDAC抑制劑之前，接受一或多份劑量之反有意義寡核苷酸。

於另一項實例中，本發明之HDAC抑制劑可在投予反有意義寡核苷酸之前，投予哺乳動物。哺乳動物可在接受一或多份劑量之反有意義寡核苷酸之前，接受一或多份劑量之本發明HDAC抑制劑。

在本發明之某些較佳具體實施例中，本發明之HDAC抑制劑可與此項技藝中已知或其將被發現之其他HDAC抑制劑一起投藥。此種HDAC抑制劑之投藥可相繼地或共同地進行。在本發明之某些較佳具體實施例中，組合物係包含本發明之HDAC抑制劑及/或反有意義寡核苷酸及/或此項技藝中已知或其將被發現之另一種HDAC抑制劑。此種組合物之活性成份較佳可增效地發生作用，以產生治療作用。

在某些具體實施例中，已知之HDAC抑制劑係選自包括但不限於三氫制菌素(trichostatin) A、迪普迪辛(depudecin)、特拉波菌素(trapoxin)、癸二醯基醯基苯胺異羧胺、FR901228、MS-27-275、CI-994丁酸鈉、MGCD0103，及在WO 2003/024448、WO 2004/069823、WO 2001/038322、US 6,541,661、WO 01/70675、WO 2004/035525及WO 2005/030705中所發現之化合物。

下述實例係意欲進一步說明本發明之某些較佳具體實施例，而並非意欲限制本發明之範圍。

## 檢測實例

### 檢測實例1

#### 組蛋白去乙醯酶酵素活性之抑制

下述擬案係用以檢測本發明化合物。在此項檢測中，所使用之緩

衝劑為25 mM HEPES, pH 8.0, 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 且受質為Boc-Lys(Ac)-AMC, 在DMSO中之50 mM儲備溶液內。酵素儲備溶液為4.08微克/毫升, 在緩衝劑中。

將化合物以酵素(20微升, 4.08微克/毫升)在室溫下預培養(2微升, 在DMSO中, 於緩衝劑中經稀釋至13微升, 供轉移至檢測板) 10分鐘(35微升預培養體積)。將混合物在室溫下預培養5分鐘。經由使溫度來到37°C, 並添加16微升受質, 使反應開始。總反應體積為50微升。20分鐘後, 藉由添加50微升展開劑, 使反應停止, 該展開劑係按由Biomol所指示之方式製成(fluor-de-lys展開劑, 目錄#KI-105)。在讀取( $\lambda_{Ex}$  = 360毫微米,  $\lambda_{Em}$  = 470毫微米, 截止濾波器在435毫微米下)之前, 將板在室溫下, 於黑暗中培養10分鐘。

所有舉例之化合物具有IC<sub>50</sub>值低於或等於10 $\mu$ M, 以抵抗一或多種HDAC-1、HDAC-2、HDAC-3、HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC7、HDAC-8、HDAC-9、HDAC-10及HDAC-11。表8、9及10顯示經選擇之實例。在表8、9及10中,  $A \leq 0.05\mu\text{M}$ ;  $0.05\mu\text{M} < B \leq 0.1\mu\text{M}$ ;  $0.1\mu\text{M} < C \leq 1\mu\text{M}$ ; 及  $1\mu\text{M} < D \leq 10\mu\text{M}$ 。

## 檢測實例2

在初生老鼠皮質培養物中之全細胞組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制  
檢測

初生新皮質培養物係經過解剖得自懷孕期間之Balb/C老鼠所採集胚胎E17之新皮質而建立。於解剖之後, 新皮質組織試樣係經由在經補充(0.25%)胰蛋白酶與(0.1%) DNase I之解剖培養基(1xHBSS/10mM HEPES/1mM丙酮酸鈉)中, 於37°C下培養10分鐘, 而接受消化。將已消化之組織洗滌, 並再懸浮於覆蓋培養基(NeuroBasal/10%HS/0.5mM L-麩醯胺(Invitrogen公司))中, 以供研製。添加其他覆蓋培養基, 並使內

含物通過70微米細胞粗濾器。細胞密度係使用血球計定量，且製成稀釋液，以允許覆蓋50000個細胞/井/100微升於96-井PDL-塗覆板中。將板在37°C/5%CO<sub>2</sub>-培養器中培養4-5小時，於此段時間後，將整個體積交換成進料培養基(NeuroBasal/2% B-27不含血清補充物/0.5mM L-麩醯胺/1%青霉素-鏈霉素(Invitrogen公司))。培養物係在3天活體外(DIV3)及再一次於DIV7下接受兩次50%新進料培養基交換。

使供測試之化合物再懸浮於二甲亞砜(DMSO)中，及進一步於DMSO中稀釋，以提供十點劑量回應曲線，伴隨著適當對照組。將各母板以三份複製進行檢測。將母稀釋板之3.5微升/井轉移至96-井圓底子板，於其中添加175微升/井之溫熱進料培養基，並充分混合。將三個DIV9培養板加液位至50微升/井，於其上各已覆蓋50微升/井經稀釋之子板。使板返回37°C/5%CO<sub>2</sub>-培養器，歷經16-18小時。

檢測之下一步驟係涉及包含經乙醯化離胺酸側鏈之HDAC比色受質之曝露至經化合物處理之神經元培養物。以化合物在神經元培養物中抑制HDAC活性之能力為基礎，使受質藉由HDAC脫乙醯基化，及接著敏化。7.5mM BOC-Lys(Ac)-AMC (Bachem生物科技公司)受質溶液係藉由施行15mM BOC-Lys(Ac)-AMC以HDAC檢測緩衝液(25mM Tris-Cl/137mM NaCl/2.7mM KCl/1mM MgCl<sub>2</sub>)之1:1稀釋而製成。經化合物培養之培養板係再一次加液位至50微升/井，及添加2微升/井之7.5mM BOC-Lys(Ac)-AMC受質，且充分混合。使板返回37°C/5%CO<sub>2</sub>-培養器，歷經1小時。

對培養板之最後添加物需要以Fluor de Lys<sup>TM</sup>為基礎之展開劑(BIOMOL研究實驗室公司)處理，以產生螢光團，將其使用分光光度計分析。製備展開劑溶液(1x Fluor de Lys<sup>TM</sup>/1% NP-40/1uM TSA在HDAC緩衝溶液中)，且將50微升/井添加至培養板之各井中。典型上係添加三氯制菌素(Trichostatin) A作為關於種類I與II HDAC之"抑制劑終止劑

"。使板返回37°C /5% CO<sub>2</sub>-培養器，歷經10-15分鐘，於此段時間後，將其移除，並在室溫下，於黑暗中安置5-10分鐘。將板讀取，且結果係用以測定各化合物相較於DMSO對照組之百分比HDAC活性，及接著用以計算其相應之IC<sub>50</sub>值。

### 檢測實例3

自以經口方式服用組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑之老鼠，經由老鼠肝臟與紋狀體組織之Western氏沾吸之來自活體組蛋白乙醯化作用分析

將預稱重之肝臟與紋狀體試樣從-80°C轉移至濕冰，以針對組織均化進行處理。對肝臟試樣，以超過各個別肝臟試樣之重量添加20倍過量之急冷1 x XT LDS (Bio-Rad實驗室公司)試樣緩衝劑，與超過紋狀體試樣重量之10倍過量。在添加1.0毫米氧化鋯-矽石珠粒(BioSpec產物公司)至各試樣後，將管件裝載至Mini-Beadbeater™(BioSpec產物公司)中，使肝臟試樣均化4分鐘，而紋狀體試樣3分鐘。

然後，將取回之勻漿在95°C下加熱10-15分鐘，短暫地形成旋渦，及在13200 rpm下離心4分鐘。將試樣以1：10稀釋，且添加20x XT減量劑(Bio-Rad實驗室公司)於製劑中以供裝填。

將15微升各經稀釋之試樣裝填於CRITERION™4-12% Bis-Tris凝膠(Bio-Rad實驗室公司)中，及在150V (恒定)下，於1x XT MES緩衝系統(Bio-Rad實驗室公司)中操作，直到染料正面達到底部為止。

使Immobilon-FL PVDF-薄膜(Millipore公司)在甲醇中短暫地活化，於蒸餾H<sub>2</sub>O中水合，然後，在經補充10%甲醇之急冷1x Tris-甘胺酸轉移緩衝劑(Bio-Rad實驗室公司)中達成平衡，直到轉移-三明治狀物準備被組裝為止。將凝膠自藥筒移除，及在經急冷之轉移緩衝劑中平衡15分鐘。將轉移-三明治狀物組裝，裝填至CRITERION™沾吸器系

統中，及在100V (恒定)下轉移40分鐘。

移除PVDF-薄膜，在蒸餾H<sub>2</sub>O中短暫地沖洗，然後在Odyssey阻斷緩衝劑溶液(LI-COR生物科技公司)之1：1稀釋液(於PBS中)中阻斷1小時。

原始抗體溶液係按下述製備：於40毫升1：1稀釋之Odyssey阻斷緩衝劑中，添加4微升抗-肌動蛋白(AC-15)抗體(Sigma-Aldrich公司)、8微升抗-乙醯化H2A抗體(Millipore公司)及20微升抗-乙醯化H4抗體(Millipore公司)。將PVDF薄膜在原始抗體溶液中，於4°C下培養過夜。

將薄膜在TBS-T (Sigma-Aldrich公司)中洗滌4 x 5分鐘。次生抗體溶液係按下述製成：於經補充0.02% SDS (Sigma-Aldrich公司)之40毫升TBS-T溶液中，添加4微升山羊抗兔子IRDye800抗體(Rockland公司)與4微升山羊抗老鼠AlexaFluor 680抗體(Invitrogen公司)。將PVDF薄膜於次生抗體溶液中培養，經保護而免於光線，在室溫下歷經1小時。將薄膜在TBS-T中洗滌4 x 5分鐘，接著在PBS溶液中2 x 2分鐘洗滌。

使用LI-COR/Odyssey紅外線成像系統掃描PVDF薄膜。組蛋白2A或組蛋白4之經引致乙醯化作用係對各試樣計算，其方式是將所指定乙醯化組蛋白譜帶之累積強度除以得自相同試樣之肌動蛋白譜帶之累積強度，針對裝填變化性作修正。然後，將得自以三份複製檢測之各處理組之個別正規化試樣值平均，並以相對組蛋白2A或組蛋白4乙醯化作用程度作圖。

### 檢測實例3

在正常人類星形細胞培養物中之全細胞組蛋白去乙醯酶(HDAC)

#### 抑制檢測

使用標準繼代技術，使正常人類星形細胞培養物(Lonza公司)產生繼代。使粒狀細胞再懸浮於星形細胞生長培養基(星形細胞基礎培養基/3% FBS/1% L-麩醯胺/0.1%抗壞血酸/0.1% rhEGF/0.25%胰島素/0.1%

健大霉素硫酸鹽-兩性霉素；(Lonza公司))中。使用血球計定量細胞密度，及製成稀釋液，以允許覆蓋10000個細胞/井/100微升至96-井平底TC處理之板中。將培養板在37°C/5% CO<sub>2</sub>下培養過夜。

使供測試之化合物再懸浮於二甲亞砜(DMSO)中，及進一步於DMSO中稀釋，以提供十點劑量回應曲線，伴隨著適當對照組。將各母板以三份複製進行檢測。將3.5微升/井母稀釋板轉移至96-井圓底子板，於其中添加175微升/井之溫熱星形細胞生長培養基，且充分混合。將三個培養板加液位至50微升/井，於其上各已覆蓋50微升/井之經稀釋子板。使板返回37°C/5% CO<sub>2</sub>-培養器，歷經16-18小時。

檢測之下一步驟係涉及包含經乙醯化離胺酸側鏈之HDAC比色受質之曝露至經化合物處理之人類星形細胞培養物。以化合物在人類星形細胞培養物中抑制HDAC活性之能力為基準，使受質藉由HDAC脫乙醯基化，及接著敏化。7.5mM BOC-Lys(Ac)-AMC (Bachem生物科技公司)受質溶液係經由施行15mM BOC-Lys(Ac)-AMC以HDAC檢測緩衝液(25mM Tris-Cl/137mM NaCl/2.7mM KCl/1mM MgCl<sub>2</sub>)之1:1稀釋而製成。經化合物培養之培養板係再一次加液位至50微升/井，且添加2微升/井之7.5mM BOC-Lys(Ac)-AMC受質，並充分混合。使板返回37°C/5% CO<sub>2</sub>-培養器，歷經1小時。

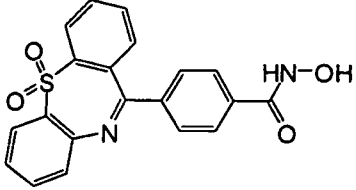
對培養板之最後添加物係需要以Fluor de Lys<sup>TM</sup>為基礎之展開劑(BIOMOL研究實驗室公司)處理，以產生螢光團，將其使用分光光度計分析。製備展開劑(1x Fluor de Lys<sup>TM</sup>/1% NP-40/1uM TSA在HDAC緩衝溶液中)，且將50微升/井添加至培養板之各井中。典型上添加三氯制菌素(Trichostatin) A作為關於種類I與II HDAC之"抑制劑終止劑"。使板返回37°C/5% CO<sub>2</sub>-培養器，歷經10-15分鐘，於此段時間後，將其移除，並在室溫下，於黑暗中安置5-10分鐘。將板讀取，且其結果係用以測定各化合物相較於DMSO對照組之百分比HDAC活性，及接著用以計算

其相應之 $IC_{50}$ 值。

經選擇化合物在上文所提及神經元細胞為基礎之檢測中之活性 ( $IC_{50}\mu M$ )係示於表8、9及10中。在表8、9及10中， $W \leq 1\mu M$ ； $1 < X \leq 5\mu M$ ； $5 < Y \leq 15\mu M$ ；及 $15 < Z$ 。

表8

| 化合物名稱                                                        | HDAC 抑制<br>( $IC_{50}\mu M$ ) |                |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------|
|                                                              | HDAC<br>酵素                    | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| (E)-2-(4-(2-氨基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)六氫吡啶-1-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺 | A                             | Y              |
| (Z)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺                     | A                             | W              |
| (Z)-4-(二苯并[b,f][1,4]硫氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺                     | C                             | -              |
| 4-(10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺                 | A                             | X              |
| N-羥基-4-(10-甲基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺           | C                             | Y              |
| (Z)-4-(8-氯-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基苯甲醯胺               | B                             | X              |
| (Z)-4-(苯并[b]吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮七園烯-5-基)-N-羥基苯甲醯胺               | B                             | X              |
| (Z)-4-(2-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺                 | A                             | X              |
| (Z)-N-羥基-4-(2-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺                | C                             | Y              |
| (Z)-4-(苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七園烯-5-基)-N-羥基苯甲醯胺               | C                             | W              |

| 化合物名稱                                                                               | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                                     | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| (Z)-4-(2-(2-(二甲氨基)乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺                             | n/d                              | Z              |
| (Z)-N-羥基-4-(8-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺                                    | C                                | Y              |
| (Z)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-2-氟-N-羥基苯甲醯胺                                        | C                                | Y              |
| (Z)-5-(4-(羥基胺甲醯基)苯基)苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七園烯-2-氧化物                                 | C                                | Y              |
| (Z)-N-羥基-4-(3-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺                                       | C                                | X              |
| (Z)-3-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺                                            | C                                | Z              |
| (Z)-N-羥基-4-(8-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺                                        | B                                | X              |
| (Z)-N-羥基-4-(4-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺                                       | B                                | X              |
|  | D                                | Y              |
| (Z)-4-(9-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺                                        | B                                | X              |
| (Z)-N-羥基-4-(7-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺                                    | C                                | Z              |
| (Z)-4-(7-氯基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺                                        | C                                | Y              |
| (Z)-4-(2-氯基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺                                        | A                                | Y              |



| 化合物名稱                                                                             | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                                   | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
|  | C                                | X              |
| (E)-N-羥基-11-(4-甲基六氫吡啶-1基)二<br>苯并 [b,f][1,4]氧氮七園烯-8-羧醯胺                            | C                                | n/d            |
| (Z)-4-(8-氟基二苯并 [b,f][1,4]氧氮七園烯<br>-11-基)-N-羥基苯甲醯胺                                 | B                                | X              |
| (Z)-N-羥基-4-(4-甲基二苯并 [b,f][1,4]氧<br>氮七園烯-11-基)苯甲醯胺                                 | B                                | X              |
| (Z)-N-羥基-4-(3-甲基二苯并 [b,f][1,4]氧<br>氮七園烯-11-基)苯甲醯胺                                 | A                                | X              |
| (Z)-N-羥基-11-(吡啶-4-基)二苯并 [b,f][1,4]<br>氧氮七園烯-8-羧醯胺                                 | C                                | n/d            |
| (Z)-4-(苯并 [b]噻吩并 [2,3-f][1,4]氧氮七園<br>烯-10-基)-N-羥基苯甲醯胺                             | A                                | X              |
| (Z)-4-(3-氟基二苯并 [b,f][1,4]氧氮七園烯<br>-11-基)-N-羥基苯甲醯胺                                 | C                                | Z              |
| (Z)-4-(8-氟基二苯并 [b,f][1,4]氧氮七園烯<br>-11-基)-N-羥基苯甲醯胺                                 | C                                | Y              |
| (Z)-N-羥基-4-(3-(三氟甲基)二苯并<br>[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺                              | B                                | Z              |
| (Z)-4-(6-氟基二苯并 [b,f][1,4]氧氮七園烯<br>-11-基)-N-羥基苯甲醯胺                                 | B                                | Y              |
| (Z)-4-(7-氟基二苯并 [b,f][1,4]氧氮七園烯<br>-11-基)-N-羥基苯甲醯胺                                 | A                                | Y              |
| (Z)-N-羥基-4-(4-羥基二苯并 [b,f][1,4]氧<br>氮七園烯-11-基)苯甲醯胺                                 | B                                | W              |
| (Z)-N-羥基-4-(1-甲氧基二苯并 [b,f][1,4]<br>氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺                                | C                                | Z              |

| 化合物名稱                                                    | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                          | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| (Z)-N-羥基-4-(4-(2-甲氧基乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺     | A                                | X              |
| (E)-N-羥基-4-(11-嗎福啉基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-2-基)苯甲醯胺           | A                                | Z              |
| (Z)-4-(1-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺             | A                                | Y              |
| (Z)-N-羥基-4-(2-(三氟甲基)苯并[f]吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮七園烯-6-基)苯甲醯胺   | B                                | Y              |
| (Z)-4-(11-環丙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)-N-羥基苯甲醯胺 | A                                | W              |
| (Z)-4-(5-環丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基苯甲醯胺         | C                                | X              |
| (Z)-4-(5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基苯甲醯胺               | C                                | X              |
| (Z)-N-羥基-4-(4-(2-嗎福啉基乙氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺    | A                                | W              |
| (Z)-4-(苯并[f]吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮七園烯-6-基)-N-羥基苯甲醯胺           | A                                | X              |
| (Z)-4-(2-氟-4-甲氧基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺        | A                                | X              |
| (Z)-N-羥基-4-(4-(甲硫基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺          | A                                | X              |
| (Z)-N-羥基-4-(4-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺         | A                                | Z              |
| (Z)-N-羥基-4-(4-(甲基亞磺醯基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺       | B                                | X              |
| (Z)-4-(5H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基苯甲醯胺        | A                                | X              |

| 化合物名稱                                                                               | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                                     | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| (Z)-N-羥基-4-(4-(甲磺醯基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺                                    | A                                | X              |
| (E)-4-((二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基胺基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺                                      | A                                | W              |
| (Z)-N-羥基-4-(4-甲氧基-8-(三氟甲基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺                              | C                                | Y              |
| (Z)-N-羥基-4-(3-嗎福啉基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺                                      | C                                | Y              |
| (Z)-N-羥基-4-(4-丙基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺                                        | C                                | Z              |
| (Z)-N-羥基-4-(4-(三氟甲氧基)二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺                                   | C                                | Z              |
| (Z)-N-羥基-4-(6-甲基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺                                        | C                                | Y              |
| (E)-4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-3-氟-N-羥基苯甲醯胺                                        | D                                | Y              |
| (E)-6-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基菸鹼醯胺                                            | C                                | Y              |
| (E)-5-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基呋喃-2-羧醯胺                                        | D                                | Z              |
|  | C                                | Y              |
| (E)-5-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基噻吩-2-羧醯胺                                        | A                                | X              |
| (Z)-4-(5-乙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基苯甲醯胺                                     | B                                | X              |

| 化合物名稱                                                             | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                   | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| (Z)-4-(5-環丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)-N-羥基-N-甲基苯甲醯胺             | D                                | n/d            |
| (Z)-N-羥基-4-(5-異丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)苯甲醯胺                  | A                                | W              |
| (E)-4-((5-環丙基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基胺基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺            | C                                | Y              |
| (Z)-4-(4-氟基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)-N-羥基苯甲醯胺                      | C                                | Y              |
| (Z)-N-羥基-4-(5-(2-甲氧基乙基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11-基)苯甲醯胺            | C                                | X              |
| (E)-4-(2-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基胺基)乙基)-N-羥基苯甲醯胺                  | C                                | Y              |
| (Z)-4-(11-乙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)-N-羥基苯甲醯胺           | A                                | W              |
| (Z)-4-(5-環丙基-2-氟-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七園-11基)-N-羥基苯甲醯胺               | B                                | X              |
| (Z)-N-羥基-4-(11-異丙基-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)苯甲醯胺          | A                                | W              |
| (Z)-4-(苯并[f]噻吩并[2,3-b][1,4]氧氮七園烯-5-基)-N-羥基苯甲醯胺                    | C                                | X              |
| (Z)-6-(4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-11-基)苯甲醯胺基氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-咪喃-2-羧酸 | -                                | Z              |
| (Z)-N-羥基-4-(11-(3-嗎福啉基丙基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)苯甲醯胺   | C                                | X              |
| (Z)-N-羥基-4-(11-(2-嗎福啉基乙基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-5-基)苯甲醯胺   | B                                | X              |

| 化合物名稱                                                        | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                              | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| (Z)-4-(11-(環丙基甲基)-11H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七環-5-基)-N-羥基苯甲醯胺 | D                                | n/d            |
| (Z)-N-羥基-4-(5-(2-嗎福啉基乙基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮七環-11-基)苯甲醯胺      | C                                | n/d            |

表 9

| 化合物名稱                                                     | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                           | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| 2-((1S,4S)-5-苄基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺       | C                                | X              |
| N-羥基-2-((1S,4S)-5-對-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺    | A                                | W              |
| 2-((1S,4S)-5-二苯甲基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺     | A                                | X              |
| 2-((1S,4S)-5-(4-氯苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺  | A                                | W              |
| (1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸第三-丁酯 | A                                | W              |
| 2-((1S,4S)-5-(3-氟苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺  | A                                | W              |
| 2-((1S,4S)-5-(4-氟苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺  | B                                | W              |
| 2-((1S,4S)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺            | C                                | Y              |
| N-羥基-2-((1S,4S)-5-鄰-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺    | B                                | X              |

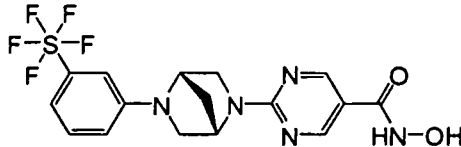
| 化合物名稱                                                                  | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                        | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| 2-(2-氧-5-氮雙環并[2.2.1]庚-5-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺                                | C                                | X              |
| N-羥基-2-((1S,4S)-5-苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺                    | B                                | W              |
| 2-((1S,4S)-5-苯甲醯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺                  | A                                | W              |
| N-羥基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺          | A                                | W              |
| 2-((1S,4S)-5-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺      | A                                | X              |
| N-羥基-2-((1S,4S)-5-(2-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺          | C                                | X              |
| N-羥基-2-((1S,4S)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺          | A                                | X              |
| 2-((1S,4S)-5-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺 | A                                | W              |
| 2-((1S,4S)-5-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺 | A                                | W              |
| N-羥基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯甲醯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺        | B                                | X              |
| 2-((1S,4S)-5-(苯并[d][1,3]二氧五環烯-5-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺 | A                                | W              |

| 化合物名稱                                                                        | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                              | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| 2-((1S,4S)-5-(環己羰基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺                      | n/d                              | X              |
| 2-((1S,4S)-5-(2,2-二苯基乙醯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺                | B                                | X              |
| N-羥基-4-((1S,4S)-5-對-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺                           | C                                | X              |
| N-羥基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)噻唑-5-羧醯胺                | A                                | X              |
| (1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸苄酯                       | A                                | W              |
| (1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸異丁酯                      | A                                | W              |
| N-羥基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺               | A                                | W              |
| 2-((1S,4S)-5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧五環烯-5-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺 | A                                | X              |
| N-羥基-2-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基硫基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺              | A                                | X              |
| N-羥基-2-((1S,4S)-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺            | A                                | W              |
| N-羥基-2-((1S,4S)-5-(2-(三氟甲基)喹啉-4-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺            | A                                | W              |

| 化合物名稱                                                                  | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                        | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| 2-((1S,4S)-5-(3-(二氟甲氧基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺         | A                                | W              |
| N-羥基-2-((1S,4S)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺      | A                                | W              |
| (1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸環戊酯                | A                                | W              |
| 2-((1S,4S)-5-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺 | A                                | W              |
| N-羥基-2-((1S,4S)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺      | A                                | W              |
| N-羥基-2-((1R,4R)-5-對-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺                 | A                                | W              |
| (1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸異丙酯                | A                                | W              |
| (1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸吡啶-3-基甲酯           | A                                | W              |
| (1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸環丙基甲酯              | A                                | W              |
| (1S,4S)-5-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷-2-羧酸四氫-2H-咪喃-4-基酯      | A                                | W              |



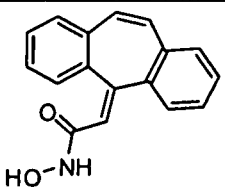
| 化合物名稱                                                             | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                   | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| 2-((1S,4S)-5-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺  | A                                | X              |
| 2-((1S,4S)-5-(苯并[d]異喹啉-3-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺   | A                                | W              |
| 2-((1S,4S)-5-(3-(二甲基胺甲醯基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺  | A                                | W              |
| 2-((1S,4S)-5-(3-((二甲胺基)甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺 | A                                | W              |
| N-羥基-2-((1S,4S)-5-(3-甲氧苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺         | A                                | W              |
| N-羥基-2-((1S,4S)-5-間-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺            | A                                | W              |
| N-羥基-6-(5-對-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)菸鹼醯胺                        | A                                | W              |
| N-羥基-5-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)吡咩-2-羧醯胺     | C                                | Y              |
| 2-氟-N-羥基-4-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺     | C                                | Y              |
| N-羥基-2-((1S,4S)-5-(四氫吡咯-1-羰基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺      | B                                | W              |
| N-羥基-2-((1S,4S)-5-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺 | A                                | W              |

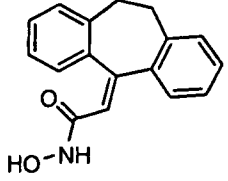
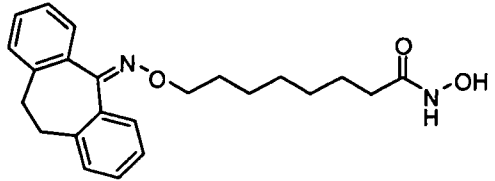
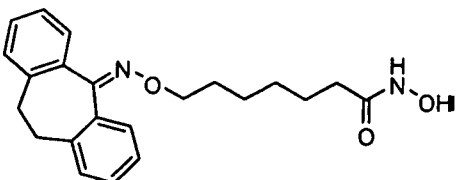
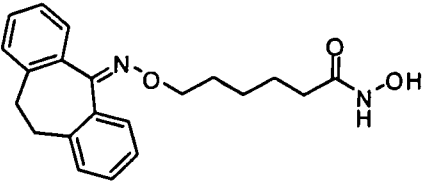
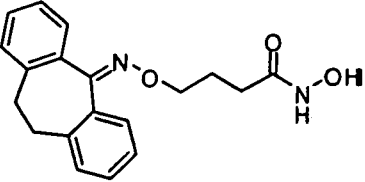
| 化合物名稱                                                                              | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                                    | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| N-羥基 -6-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嗒啉-3-羧醯胺                     | C                                | Y              |
| N-羥基 -2-(7-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3,7-二氮雙環并[3.3.1]壬-3-基)嘧啶-5-羧醯胺                         | C                                | Z              |
| N-羥基 -2-((1R,4R)-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺                 | A                                | W              |
| N-羥基 -2-((1R,4R)-5-間-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-羧醯胺                            | B                                | W              |
|  | A                                | X              |
| 2-(5-(3-氟基苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺                                  | A                                | W              |
| N-羥基 -4-(5-(3-甲氧基苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺                                    | C                                | X              |
| N-羥基 -4-(5-間-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺                                        | C                                | X              |
| N-羥基 -4-((1S,4S)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺                         | C                                | X              |
| N-羥基 -4-((1S,4S)-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺                     | C                                | X              |
| 4-((1S,4S)-5-(3-氟基苯基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)-N-羥基苯甲醯胺                              | C                                | X              |
| N-羥基 -4-((1R,4R)-5-間-甲苯基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺                                | C                                | X              |

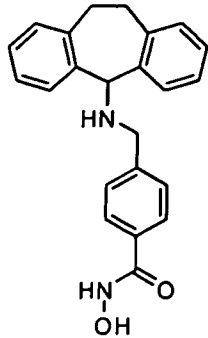
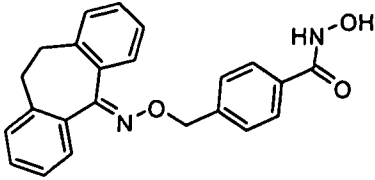
| 化合物名稱                                                         | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                               | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| N-羥基-4-((1R,4R)-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺 | D                                | Y              |
| N-羥基-4-((1S,4S)-5-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚-2-基)苯甲醯胺 | n/d                              | X              |

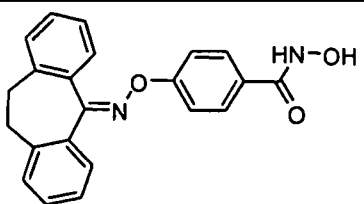
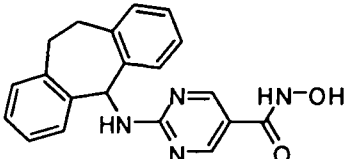
n/d = 未測得

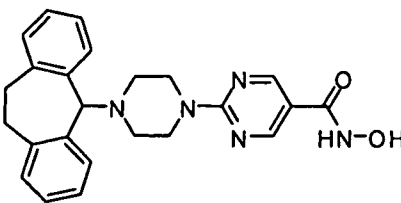
表 10

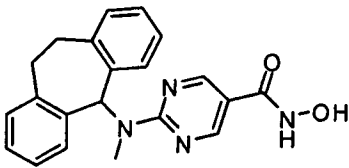
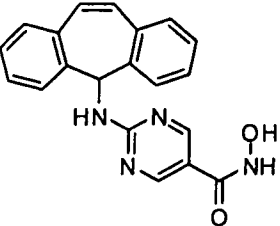
| 化合物名稱                                                                                        | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                                              | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| (Z)-4-((5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-5基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺                                                     | A                                | Y              |
| <br>HO-NH | C                                | n/d            |
| (Z)-4-(5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-5基)-N-羥基丁醯胺                                                          | D                                | Y              |
| (E)-N-羥基-3-((Z)-2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七園-8-基)丙烯醯胺                                  | B                                | X              |
| (E)-N-羥基-3-((Z)-1-甲基-2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七園-8-基)丙烯醯胺                             | C                                | X              |
| (Z)-6-(5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-5-基)-N-羥基己醯胺                                                         | A                                | X              |

| 化合物名稱                                                                                      | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                                            | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| (Z)-N-羥基-3-(1-甲基-2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七元-8-基)丙醯胺                                | C                                | Y              |
| (Z)-N-羥基-6-(2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七元-1-基)己醯胺                                     | C                                | X              |
| (Z)-N-羥基-8-(2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七元-1-基)辛醯胺                                     | C                                | X              |
| <br>HO-NH | D                                | n/d            |
| (Z)-2-(5H-二苯并[b,f]一氮七元烯-5-基)-N-羥基乙醯胺                                                       | D                                | n/d            |
|         | C                                | X              |
|         | C                                | X              |
|         | C                                | Y              |
|         | C                                | Y              |

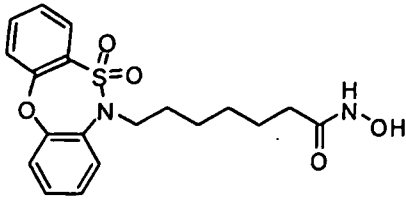
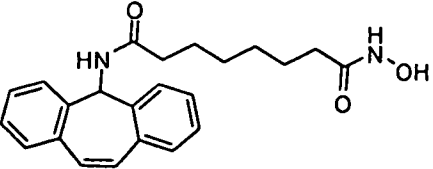
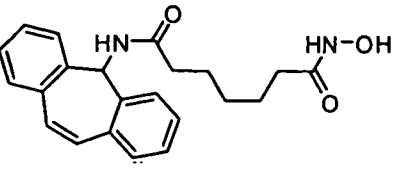
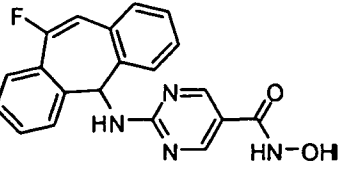
| 化合物名稱                                                                             | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                                   | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
|  | A                                | Y              |
|  | C                                | Y              |
| (E)-3-((Z)-5-(環丙基甲基)-5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-2-基)-N-羥基丙烯醯胺                               | C                                | Y              |
| 4-(11-環丙基-5-酮基-5H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-6(11H)-基)-N-羥基丁醯胺                      | D                                | n/d            |
| 6-(11-環丙基-5-酮基-5H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-6(11H)-基)-N-羥基己醯胺                      | C                                | X              |
| 7-(11-環丙基-5-酮基-5H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-6(11H)-基)-N-羥基庚醯胺                      | B                                | X              |
| 4-((11-環丙基-5-酮基-5H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-6(11H)-基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺                 | C                                | Y              |
| 8-(11-環丙基-5-酮基-5H-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮七園-6(11H)-基)-N-羥基辛醯胺                      | C                                | W              |
| (E)-N-羥基-3-(4-(((Z)-2-酮基-5-苯基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七園-1-基)甲基)苯基)丙烯醯胺             |                                  |                |

| 化合物名稱                                                                                      | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                                            | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| (E)-3-(4-(((Z)-5H-二苯并 [b,f] 一氮七園烯<br>-5-基)甲基)苯基)-N-羥基丙烯醯胺                                  | B                                | X              |
|           | B                                | Y              |
| (E)-3-(4-((11-環丙基 -5-酮基 -5H-苯并 [b] 吡<br>啶并 [2,3-e][1,4] 二氮七園 -6(11H)-基)甲<br>基)苯基)-N-羥基丙烯醯胺 | A                                | W              |
| (Z)-2-(4-(((5H-二苯并 [b,f] 一氮七園烯 -5-<br>基)甲基)苯基)-N-羥基乙醯胺                                     | C                                | Y              |
|          | C                                | Y              |
|         | A                                | n/d            |
| 6-(10,11-二氫 -5H-二苯并 [b,f] 一氮七園烯<br>-5-基)-N-羥基己醯胺                                           | A                                | X              |
| (Z)-5-(5H-二苯并 [b,f] 一氮七園烯 -5-<br>基)-N-羥基戊醯胺                                                | C                                | Y              |
| (Z)-7-(5H-二苯并 [b,f] 一氮七園烯 -5-<br>基)-N-羥基庚醯胺                                                | A                                | X              |
|         | C                                | Y              |

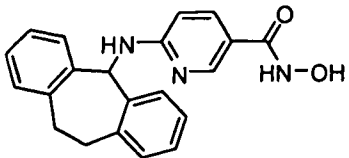
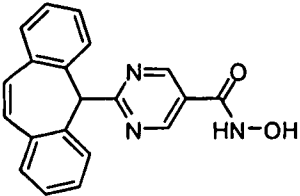
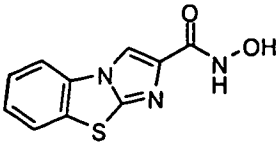
| 化合物名稱                                                                               | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                                     | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
|    | C                                | Y              |
| N-羥基-7-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯-10(11H)-基)庚醯胺                                       | A                                | W              |
| 7-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯-10(11H)-基)-N-羥基庚醯胺                                            | C                                | Z              |
| 2-(二苯甲基胺基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺                                                             | A                                | W              |
| 2-(二苯亞甲基胺氧基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺                                                           | D                                | Y              |
| N-羥基-6-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯-10(11H)-基)己醯胺                                       | A                                | W              |
| N-羥基-8-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯-10(11H)-基)辛醯胺                                       | B                                | X              |
| 2-(9H-芴-9-基胺基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺                                                         | C                                | Y              |
|  | C                                | Y              |
| N-羥基-N-(6-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七圓烯-10(11H)-基)己基)甲醯胺                                 | A                                | n/d            |
|  | A                                | Y              |
| 2-(雙吡啶-2-基甲胺基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺                                                         | -                                | W              |

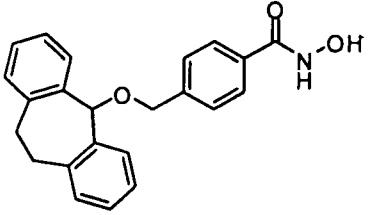
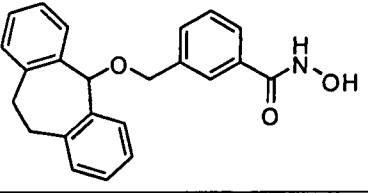
| 化合物名稱                                                                                         | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                                               | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| 8-(二苯并 [b,f][1,4] 氧氮七園烯 -10(11H)-基)-N-羥基 -8-酮基辛醯胺基                                            | C                                | X              |
| N-羥基 -7-(11-酮基二苯并 [b,f][1,4] 硫氮七園烯 -10(11H)-基)庚醯胺                                             | A                                | W              |
|              | A                                | X              |
| N-羥基 -4-((11-酮基二苯并 [b,f][1,4] 氧氮七園烯 -10(11H)-基)甲基)苯甲醯胺                                        | A                                | W              |
|             | A                                | W              |
| 2-(雙 (4-氟苯基) 甲胺基)-N-羥基嘧啶 -5-羧醯胺                                                               | A                                | n/d            |
| N-羥基 -4-((6-酮基嘧啶 -5(6H)-基)甲基)苯甲醯胺                                                             | A                                | W              |
| N-羥基 -4-(2-(11-酮基二苯并 [b,f][1,4] 氧氮七園烯 -10(11H)-基)乙基酮基二苯并 [b,f][1,4] 氧氮七園烯 -10(11H)-基)乙氧基)苯甲醯胺 | A                                | W              |
| N-羥基 -7-(嘧啶 -6-基氧基)庚醯胺                                                                        | A                                | Y              |
| N-羥基 -7-(6-酮基嘧啶 -5(6H)-基)庚醯胺                                                                  | A                                | W              |
| N-羥基 -2-(4-((11-酮基二苯并 [b,f][1,4] 氧氮七園烯 -10(11H)-基)甲基)苯基)乙醯胺                                   | C                                | X              |
| 6-(5-環丙基 -11-酮基 -5H-二苯并 [b,e][1,4] 二氮七園 -10(11H)-基)-N-羥基己醯胺                                   | C                                | X              |
| 7-(5-環丙基 -11-酮基 -5H-二苯并 [b,e][1,4] 二氮七園 -10(11H)-基)-N-羥基庚醯胺                                   | C                                | X              |

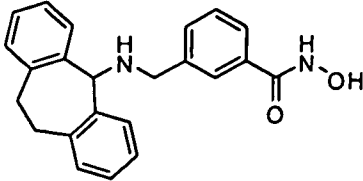


| 化合物名稱                                                                                            | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                                                  | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
|                 | C                                | X              |
| (E)-N-羥基-3-(4-((11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)甲基)苯基)丙烯醯胺                                     | A                                | X              |
| N-羥基-3-(4-((11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)甲基)苯基)丙醯胺                                          | C                                | X              |
| N-羥基-4-((6-酮基-11,12-二氫二苯并[b,f]一氮八園烯-5(6H)-基)甲基)苯甲醯胺                                              | C                                | X              |
| 4-(2-(7-氮-11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)乙基氨基-11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)乙氧基)-N-羥基苯甲醯胺 | A                                | X              |
| 2-(雙(4-氟苯基)甲氧基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺                                                                     | C                                | Z              |
|               | C                                | X              |
| (Z)-8-(5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-5-基)-N-羥基-8-酮基辛醯胺基                                                       | C                                | Y              |
| (Z)-7-(5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-5-基)-N-羥基-7-酮基庚醯胺                                                        | A                                | W              |
|               | C                                | X              |
|               | A                                | W              |

| 化合物名稱                                                                                           | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                                                 | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| N-羥基-4-(2-(5-酮基苯并[b]吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮七園烯-6(5H)-基)乙基酮基苯并[b]吡啶并[3,2-f][1,4]氧氮七園烯-6(5H)-基)乙氧基)苯甲醯胺 | A                                | W              |
| (E)-N-羥基-4-(3-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)丙-1-烯基)苯甲醯胺                                    | B                                | W              |
| N-羥基-4-(3-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)丙基)苯甲醯胺                                            | B                                | W              |
| N-羥基-4-(3-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)丙-1-炔基)苯甲醯胺                                        | A                                | X              |
| 4-(2-(2-氟-11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)乙基氟-11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)乙氧基)-N-羥基苯甲醯胺 | A                                | W              |
| N-羥基-4-(2-(5-酮基-2,3-二氫苯并[f][1,4]氧氮七園烯-4(5H)-基)乙基酮基-2,3-二氫苯并[f][1,4]氧氮七園烯-4(5H)-基)乙氧基)苯甲醯胺       | A                                | X              |
| N-羥基-4-(2-(4-酮基-3,4-二氫苯并[b][1,4]氧氮七園烯-5(2H)-基)乙基酮基-3,4-二氫苯并[b][1,4]氧氮七園烯-5(2H)-基)乙氧基)苯甲醯胺       | A                                | W              |
| N-羥基-4-(2-(5-酮基苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七園烯-6(5H)-基)乙基酮基苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七園烯-6(5H)-基)乙氧基)苯甲醯胺 | A                                | W              |
| N-羥基-3-(4-((11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙醯胺                           | C                                | X              |

| 化合物名稱                                                                                                                                           | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                                                                                                 | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| N-羥基-4-(2-(2-甲基-5-酮基-1,2,3,4-四氫<br>苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七園烯<br>-6(5H)-基)乙基甲基-5-酮基-1,2,3,4-四氫<br>苯并[b]吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮七園烯<br>-6(5H)-基)乙氧基)苯甲醯胺 | A                                | W              |
| 4-(2-(二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯<br>-10(11H)-基)-2-酮基乙基二苯并[b,f][1,4]<br>氧氮七園烯-10(11H)-基)-2-酮乙氧基)-N-<br>羥基苯甲醯胺                                            | C                                | X              |
|                                                               | A                                | W              |
|                                                              | C                                | Z              |
| 2-氟-N-羥基-4-(2-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]<br>氧氮七園烯-10(11H)-基)乙基酮基二苯<br>并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)乙氧<br>基)苯甲醯胺                                          | B                                | n/d            |
| N-羥基-3-(2-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧<br>氮七園烯-10(11H)-基)乙基酮基二苯并<br>[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)乙氧基)<br>苯甲醯胺                                              | C                                | Z              |
| 3-氟-N-羥基-4-(2-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]<br>氧氮七園烯-10(11H)-基)乙基酮基二苯<br>并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)乙氧<br>基)苯甲醯胺                                          | B                                | W              |
|                                                              | C                                | n/d            |

| 化合物名稱                                                                                      | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                                            | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| N-羥基-4-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)苯甲醯胺                                             | C                                | Z              |
| (Z)-3-((5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-5-基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺                                                  | C                                | n/d            |
| 4-(5-(羥基胺甲醯基)嘧啶-2-基)-1,4-二氮七園烷-1-羧酸苄酯                                                      | B                                | X              |
|           | C                                | n/d            |
| 4-((10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]一氮七園烯-5-基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺                                             | A                                | n/d            |
| 2-(4-(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,4-二氮七園烷-1-基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺                                      | A                                | Y              |
|         | C                                | n/d            |
| (S)-2-(2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯-1基)-N-羥基嘧啶-5-羧醯胺                                             | C                                | n/d            |
| 2-氯-N-羥基-4-(2-(11-酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)乙基酮基二苯并[b,f][1,4]氧氮七園烯-10(11H)-基)乙氧基)苯甲醯胺 | D                                | n/d            |
| (Z)-N-羥基-4-(1-甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮七園-5-基)苯甲醯胺                                    | C                                | Y              |
| 3-((10H-吩噻吡-10-基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺                                                              | C                                | n/d            |

| 化合物名稱                                                                             | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                                   | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| 4-(二苯并 [b,f][1,4]氧氮七園烯 -10(11H)-<br>基甲基)-N-羥基苯甲醯胺                                 | A                                | n/d            |
| 4-((二苯甲基胺基)甲基)-N-羥基苯甲醯<br>胺                                                       | A                                | n/d            |
|  | C                                | n/d            |
| N-羥基 -2-(3-苯基 -5,6-二氫 -[1,2,4]三唑并<br>[4,3-a]吡啉 -7(8H)-基)嘧啶 -5-羧醯胺                 | A                                | X              |
| 4-((6,7,8,9,10,11-六氫 -5H-環辛 [b]吡啶 -5-<br>基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺                           | C                                | n/d            |
| N-羥基 -2-(3-(三氟甲基)-5,6-二氫 -[1,2,4]<br>三唑并 [4,3-a]吡啉 -7(8H)-基)嘧啶 -5-羧醯<br>胺         | B                                | X              |
| N-羥基 -2-甲基 -2,3,4,5-四氫 -1H-吡啶并<br>[4,3-b]吡啶 -8-羧醯胺                                | D                                | n/d            |
| N-羥基 -9H-吡啶并 [3,4-b]吡啶 -3-羧醯胺                                                     | D                                | n/d            |
| 4-((6,11-二氫二苯并 [b,e]氧七園烯 -11-基<br>胺基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺                                 | C                                | n/d            |
| 2-((1R,5S)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮雙環并<br>[3.1.0]己烷 -3-基)-N-羥基嘧啶 -5-羧醯胺                   | C                                | n/d            |
| 2-((1S,5R)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮雙環并<br>[3.1.0]己烷 -3-基)-N-羥基嘧啶 -5-羧醯胺                   | C                                | n/d            |
| N-羥基 -2-((1R,5S)-1-苯基 -3-氮雙環并<br>[3.1.0]己烷 -3-基)嘧啶 -5-羧醯胺                         | C                                | n/d            |
| N-羥基 -4-((2-苯基 -1H-吡啶 -1-基)甲基)<br>苯甲醯胺                                            | C                                | n/d            |
| 3-((10H-啡啶 -10-基)甲基)-N-羥基苯甲<br>醯胺                                                 | D                                | n/d            |

| 化合物名稱                                                       | HDAC 抑制<br>(IC <sub>50</sub> μM) |                |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                             | HDAC<br>酵素                       | WC 老鼠<br>皮質神經元 |
| (Z)-4-(7-溴-2-酮基-2,3-二氫-1H-噻吩并[2,3-e][1,4]二氮七元-5-基)-N-羥基苯甲醯胺 | C                                | n/d            |
| 4-((二苯胺基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺                                       | C                                | n/d            |
| 3-((二苯胺基)甲基)-N-羥基苯甲醯胺                                       | D                                | n/d            |
| (Z)-N-(5H-二苯并[b,f]一氮七元烯-5-基)甲基)苄基)-N-羥基甲醯胺                  | C                                | n/d            |
| N-羥基-2-((1R,5S)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-3-氮雙環并[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-5-羧醯胺 | C                                | n/d            |
| N-羥基-2-((1R,5S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-3-氮雙環并[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-5-羧醯胺 | C                                | n/d            |

n/d = 未測得

#### 檢測實例4

##### 關於治療亨丁頓氏病之活體內蜂蠅檢測

本發明係揭示用於治療聚麩醯胺(聚Q)擴大疾病之方法與醫藥組合物。在某些較佳具體實施例中，該疾病係選自包括亨丁頓氏病(HD)、齒狀紅核淡蒼球萎縮(DRPLA)、脊髓與延髓肌肉萎縮(SBMA)及五種脊髓與小腦失調症(SCA1、SCA2、SCA3/MJD (Machado-Joseph疾病)、SCA6及SCA7)。

關於治療聚麩醯胺(聚Q)擴大疾病之化合物之適合性，可以多種動物模式之任一種評估。例如，供ataxin-1之擴大聚麩醯胺重複突變體發展脊髓與小腦失調症類型1 (SCA-I)典型失調症之轉基因老鼠係為已知(Burright等人, 1995, Cell 82: 937-948; Lorenzetti等人, 2000, Hum. Mol. Genet. 9: 779-785; Watase, 2002, Neuron 34: 905-919)，且可用以測

定特定化合物在治療或預防神經變性疾病上之功效。其他動物模式，例如關於亨丁頓氏病(參閱，例如Mangiarini等人，1996, Cell 87 : 493-506，Lin等人, 2001, Hum. Mol. Genet. 10 : 137-144)，可以類似方式用以評估本發明化合物之功效。

動物模式並不限於哺乳動物模式。例如，蜂蠅屬菌種係提供關於許多神經變性病徵之所接受模式。

蜂蠅屬亨丁頓氏病檢測係用以篩檢本發明化合物，按照WO 2007/002497，其係據此以其全文併入供參考。

### ● 黑腹蜂蠅屬蒼蠅生產：

簡言之，母(模式與驅動子)細胞系係以足夠量被保持著，以提供處女與雄性蒼蠅供檢測雜交，以及使細胞系永久存在。疾病模式蒼蠅係被保持具有疾病基因"不活動"，於功能性上連結至UAS增強子構件。"驅動子"細胞系含有GAL4構件於組織專一啟動子之控制下。使此等一起雜交，以產生檢測蒼蠅，其具有疾病基因之組織專一(意即CNS)表現。

● 每週檢測雜交係以足夠處女與雄性蒼蠅設立，以產生足夠檢測胚胎供揀選。使大約50,000隻雄性與75,000隻處女蒼蠅在群集籠子中雜交。兩天後，收集胚胎，歷經八小時窗口。然後，將胚胎揀選至含有正規蒼蠅培養基之16毫米檢測小玻璃瓶上，並允許發育。將含有GAL4驅動子構件與疾病基因兩者之蒼蠅，藉由一種發螢光蛋白質GFP之存在進行偵測。每小玻璃瓶大約10隻檢測蒼蠅孵化，此為供行為檢測之最適宜數目。一旦蒼蠅孵化，即將其轉移至含有液體蜂蠅屬食物之檢測小玻璃瓶上。對照組雜交係以類似方式使用驅動子之處女蒼蠅與得自無疾病UAS細胞系之雄性蒼蠅設立。在整個蒼蠅生產與檢測日子中，所有蒼蠅係被保持在恒定溫度與濕度下，伴隨著預設之亮循環，對特定細胞系與雜交達最佳化。

對母細胞系之品質控制(QC)係每週藉由從各細胞系收集隨機雄性蒼蠅之試樣進行。進行單一蒼蠅PCR，以確定GAL4或UAS構件之存在。若大於5%之個體缺乏適當構件，則檢測雜交係被頓挫。亦進行QC之第二種形式，以確保GAL4構件能夠驅動轉基因之表現。個別"驅動子"處女蒼蠅之試樣係被雜交至UAS-GFP雄性蒼蠅。將其後代以目視方式確認關於在適當組織中之GFP表現。在大於4%之雜交中缺乏GFP會造成檢測被頓挫。

### 化合物處理與服藥：

稱量出待測化合物，並在檢測中所要之儲備液濃度100x下，溶於DMSO中，及排列至96-井母板中，包括關於僅DMSO之對照組與正對照組之井。保留單一井供有色染料使用，以確保在藥物分配與蒼蠅轉移期間化合物之適當取向。將供檢測之每一天用之複製板點取出來。板係經條塊編碼，並儲存於-20°C下，直到用於檢測為止。

對特定檢測天，使板解凍，並使用機器人液體處理器，以將待測化合物稀釋至蒼蠅液體食物中，及將混合物分配至檢測小玻瓶中。關於亨丁頓氏病(HD)模式，每單一處理係分配八個複製物(一種化合物一種濃度)。在檢測期間，每日製作經新的待測化合物處理之培養基。

### 自動化行為檢測：

在檢測蒼蠅孵化當天(自幼蟲浮現；檢測第0天)，將其轉移至經待測化合物處理之小玻瓶。於檢測第1天，在檢測時間前一小時，將蒼蠅轉移至乾淨之經待測化合物處理之小玻瓶上。然後，將其放置在檢測機器中，以適應適當氣候條件。

檢測機器為環境上密封且經控制之機器人，其可保持使用者設定之溫度與濕度。此機器可容納至高十六個96-小玻瓶掛架在四象限中，達總計1536個小玻瓶。有四個攝影機位置，其各容納四個小玻瓶與一部CCD攝影機供電影拍攝。機器人手臂帶有握持器，其係同時拾取四



個小玻璃瓶，將彼等放置在所選定之攝影機位置上，輕敲小玻璃瓶以刺激蒼蠅攀爬行爲，然後移動至下一個掛架，以拾取四個小玻璃瓶至下一個攝影機位置等。關於HD檢測，係將各小玻璃瓶記錄四次，歷經7.5秒，記錄係在輕敲小玻璃瓶之後開始。

於進行檢測後，使蒼蠅之掛架返回所指定溫度與濕度下之溫熱室。將此程序重複，歷經全部檢測天(對HD檢測10天)。

電影係接著被"追蹤"；使用以TrackingServer顧客應用中所予之多種參數，使蒼蠅在各電影中之移動轉化成軌跡檔案。然後，將各軌跡檔案藉由記分伺服器處理，將蒼蠅之移動對特定試驗天之各個別小玻璃瓶之各電影轉化成許多度量值。對各電影之度量值係以CSV檔案輸出。  
分析與擊中測定：

下文係包括計量之實例：

- (1) xpos：於軌跡檔案中，在7.5秒之前，全部偵測區域(意即蒼蠅)之所有x-位置之平均。
- (2) x速度(xspeed)：於軌跡檔案中，在7.5秒之前，全部偵測區域之所有x-速度之平均。
- (3)速度：於軌跡檔案中，在7.5秒之前，全部偵測區域之所有速度之平均。
- (4)旋轉：在7.5秒之前，全部偵測區域之所有旋轉角度之平均。旋轉係藉由速度向量與前一個間之角度測得。
- (5)摔倒：在7.5秒之前，全部偵測區域之所有摔倒角度之平均。摔倒係藉由速度向量與其相應區域之取向間之角度測得。
- (6)大小：所有偵測區域之平均面積。
- (7) t計數：軌道之總數。
- (8) p計數：所偵測區域之總數。
- (9) t長度：所有軌道長度之全部總和。

(10)高越過：於某一高閾值上方越過或開始之軌道數目

(11)低越過：於某一高閾值上方越過或開始之軌道數目

(12) f計數：在任一種架構中經偵測區域之最高數目。在影像中使用作為蒼蠅數目之估計。

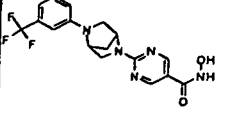
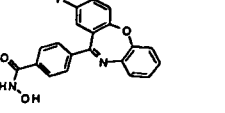
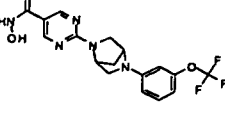
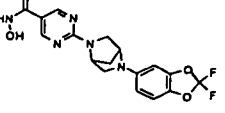
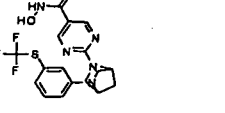
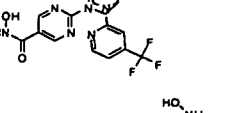
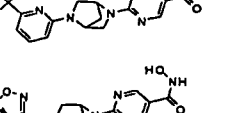
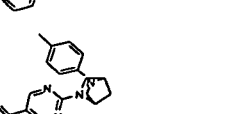
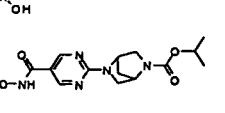
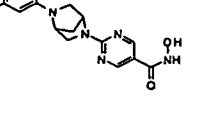
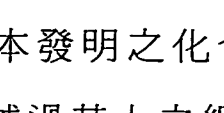
偵測經治療疾病蒼蠅對未經治療疾病蒼蠅之行爲上改良之計量之特定效用範圍，係因疾病模式而異。計量係以i)未經治療疾病與正對照組間之差異，與ii)未經治療疾病與無疾病間之差異之動態範圍為基礎作選擇。對於亨丁頓氏病篩檢模式，速度係為最良好計量。關於性能之摘要計量係用以測定治療相對於對照組之作用大小。用於HD模式之摘要計量為"早期速度"，對於第1-7天之平均速度，與"晚期速度"，對於第8-10天之平均速度。此等天數範圍係以對所有不同天數範圍之速度曲線形狀與t-統計量為基礎作選擇。關於化合物治療之毒性係藉由在整個檢測中之蒼蠅損失而測得。

關於性能計量之作用大小係針對不同治療計算，其方式是將計量之數值除以檢測之匯集標準偏差。在數據中之某些系統偏差可被模製且整合至分析中。例如，可應用對於掛架位置或藥物分配順序之線性統計模式，以校正作用大小。檢測與數據品質之最後評估係由實驗者達成。

關於待測化合物治療，係使用多重重複策略，以定義化合物擊中。統計能力係被設定，以減少偽陽性之數目，及增加真陽性之數目。作用大小之閾值係對每次處理之各三個檢測設定。低於第一次或第二次通過閾值之治療，不會在未具有令人信服之理論下於第三次通過中操作。關於以HD模式之目前篩選，對於三次通過後擊中之作用大小閾值係為 $>0.4$ 早期速度(作用大小)或 $>0.6$ 晚期速度(作用大小)。強擊中係被定義為作用大小 $>0.8$ 早期速度與 $>1.2$ 晚期速度。作用大小係被定義為在DMSO-載劑對照組與待測化合物間之差異，除以整個檢測中之匯

集標準偏差(較佳待測化合物具有早期作用大小 $>0.4$ 或晚期作用大小 $>0.6$ ；更佳待測化合物具有早期作用大小 $>0.6$ 或晚期作用大小 $>1.2$ )。

TSA係作為HDAC正對照組使用。

| 結構                                                                                  | 進度1至7(濃度) |        |        |       |        | 進度8至10(濃度) |        |       |       |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------|--------|-------|--------|------------|--------|-------|-------|--------|
|                                                                                     | 30uM      | 100uM  | 150uM  | 200uM | 300uM  | 30uM       | 100uM  | 150uM | 200uM | 300uM  |
|    |           | 0.02   | 0.46   |       | 0.506  | -0.14      | 0.3    |       |       | -0.112 |
|    |           | 0.118  | -0.004 |       | 0.444  | -0.108     | 0.139  |       |       | 0.47   |
|    |           | 0.05   | -0.01  |       | 0.68   | 0.15       | 0.16   |       |       | 0.35   |
|    |           | 0.28   | 0.64   |       | 0.66   | 0.22       | 0.46   |       |       | 0.58   |
|   |           | 0.63   | 0.38   |       | 0.03   | 0.28       | 0.02   |       |       | -0.29  |
|  |           | 0.468  | 0.82   |       | 0.3    | 0.087      | 0.82   |       |       | 0.54   |
|  |           | 0.781  | 0.549  |       | 0.411  | 0.291      | 0.376  |       |       | 0.471  |
|  |           |        | 0.84   |       | 0.68   |            | 0.26   |       |       | 0.5    |
|  |           | -0.007 | 0.046  |       | 0.829  | -0.134     | -0.369 |       |       | -0.107 |
|  |           | 0.495  | 0.33   |       | -0.469 | 0.338      | 0.368  |       |       | 0.512  |
|  |           | 0.493  | 0.588  |       | 0.412  | 0.036      | 0.359  |       |       | 0.439  |

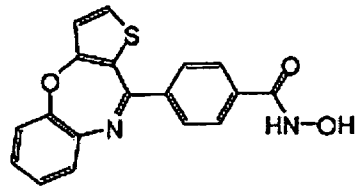
根據本發明之化合物係能夠在經治療之老鼠中越過血液腦部障壁，且在越過其上之細胞中抑制組蛋白去乙醯酶，藉以在腦部中增加組蛋白乙醯化作用。

雖然本發明已連同其特殊具體實施例加以描述，但應明瞭的是，

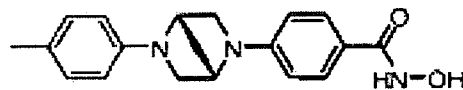
其係能夠進一步修正，且本申請案係意欲涵蓋一般性地按照本發明原理之任何本發明變型、用途或調整，及包括出發自本發明揭示內容者，譬如來自本發明相關技藝內之已知或習用實務者，及可應用至前文提出之必須特徵者，且如下述在隨文所附請求項之範圍內者。

## 申請專利範圍

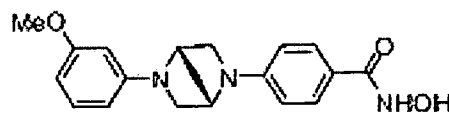
1. 一種下式之化合物或其藥學上可接受之鹽，



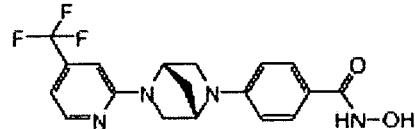
2. 一種下式之化合物或其藥學上可接受之鹽，



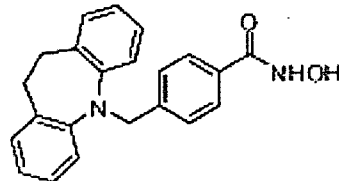
3. 一種下式之化合物或其藥學上可接受之鹽，



4. 一種下式之化合物或其藥學上可接受之鹽，



5. 一種下式之化合物或其藥學上可接受之鹽，



6. 一種包含如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽與藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。

7. 一種包含如請求項2之化合物或其藥學上可接受之鹽與藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。

8. 一種包含如請求項3之化合物或其藥學上可接受之鹽與藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。

9. 一種包含如請求項4之化合物或其藥學上可接受之鹽與藥學上可

接受之載劑之醫藥組合物。

10. 一種包含如請求項5之化合物或其藥學上可接受之鹽與藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。
11. 一種如請求項1至5中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽於製造抑制組蛋白去乙醯酶之藥物之用途。
12. 一種如請求項6至10中任一項之醫藥組合物於製造抑制組蛋白去乙醯酶之藥物之用途。
13. 一種用於抑制組蛋白去乙醯酶之醫藥組合物，其包含如請求項1至5中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽。
14. 一種用於治療聚麩醯胺擴大疾病之醫藥組合物，其包含如請求項1至5中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽。
15. 如請求項14之醫藥組合物，其中該聚麩醯胺擴大疾病為亨丁頓氏病。
16. 一種用於治療齒狀紅核淡蒼球萎縮之醫藥組合物，其包含如請求項1至5中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽。
17. 一種用於治療類型3脊髓與小腦失調症之醫藥組合物，其包含如請求項1至5中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽。
18. 一種用於治療脊髓與延髓肌肉萎縮之醫藥組合物，其包含如請求項1至5中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽。