



(21) 申請案號：105103339

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 02 日

(51) Int. Cl. :

C07D273/06 (2006.01)

C07D291/08 (2006.01)

C07D403/06 (2006.01)

C07D413/04 (2006.01)

C07D413/06 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D417/04 (2006.01)

C07D417/06 (2006.01)

C07D487/08 (2006.01)

C07D498/04 (2006.01)

A61K31/5513 (2006.01)

A61K31/553 (2006.01)

A61K31/554 (2006.01)

(30) 優先權：2015/02/02

美國

62/110,716

2015/08/14

美國

62/205,438

(71) 申請人：佛瑪治療公司 (美國) FORMA THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：鄭孝章 ZHENG XIAOZHANG (US)；吳佩儀 NG PUI YEE (US)；韓炳松 HAN BINGSONG (CN)；湯瑪森 珍妮佛 THOMASON, JENNIFER R. (US)；贊布洛奇 瑪莉瑪格莉特 ZABLOCKI, MARY-MARGARET (US)；劉翠仙 LIU CUIXIAN (US)；路尼卡亞 亞歷山卓 RUDNITSKAYA, ALEKSANDRA (US)；小藍西 大衛 LANCIA, JR., DAVID (US)；拜爾 肯尼斯 BAIR, KENNETH W. (US)；密朗 大衛 MILLAN, DAVID S. (AU)；馬汀 馬修 MARTIN, MATTHEW W. (US)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：43 項 圖式數：0 共 360 頁

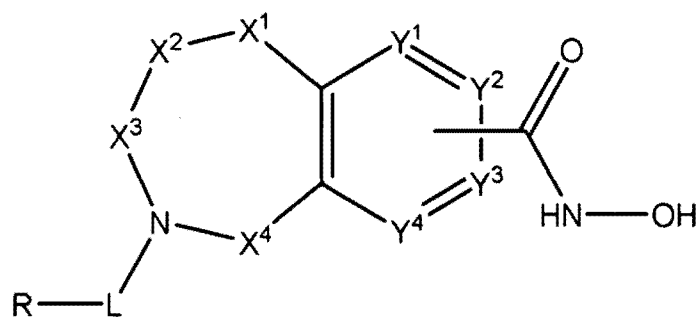
(54) 名稱

作為 HDAC 抑制劑的 3-烷基雙環 [4,5,0] 異羥肟酸

3-ALKYL BICYCLIC [4,5,0] HYDROXAMIC ACIDS AS HDAC INHIBITORS

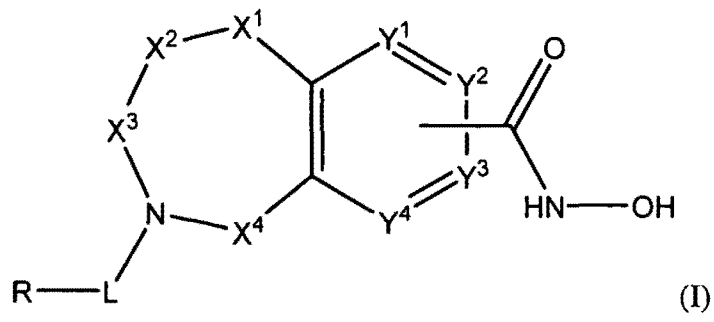
(57) 摘要

本發明係關於適用於治療與鋅依賴性組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)相關之疾病或病症的 HDAC(例如，HDAC6)之抑制劑，其具有式 I：



其中 R、L、X¹、X²、X³、X⁴、Y¹、Y²、Y³ 及 Y⁴ 如本文中所述。

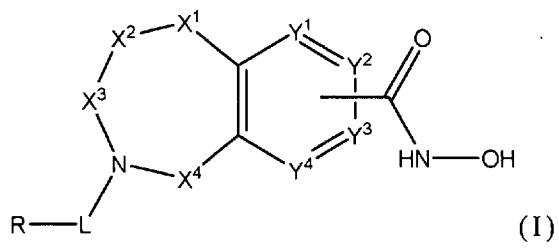
The present disclosure relates to inhibitors of zinc-dependent histone deacetylases (HDACs) useful in the treatment of diseases or disorders associated with an HDAC, e.g., HDAC6, having a Formula I:



where R, L, X¹, X², X³, X⁴, Y¹, Y², Y³, and Y⁴ are described herein.

特徵化學式：

式(I)



發明摘要

※申請案號：105103339

※申請日：105 年 02 月 02 日

※IPC 分類：

C07D $\frac{273}{66}$, $\frac{291}{68}$, $\frac{403}{66}$ (2006.01)
 $\frac{413}{64}$, $\frac{413}{66}$, $\frac{413}{14}$ (2006.01)
 $\frac{417}{64}$, $\frac{417}{66}$, $\frac{487}{68}$, $\frac{497}{64}$ (2006.01)
 A61K $\frac{31}{553}$, $\frac{31}{553}$, $\frac{31}{554}$ (2006.01)

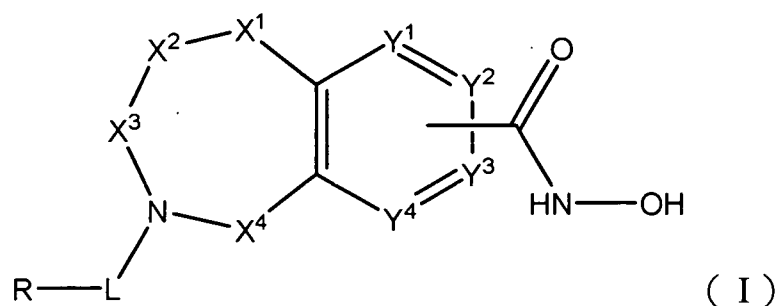
【發明名稱】(中文/英文)

作為 HDAC 抑制劑的 3-烷基雙環[4,5,0]異脛肟酸

3-alkyl bicyclic [4,5,0] hydroxamic acids as HDAC inhibitors

【中文】

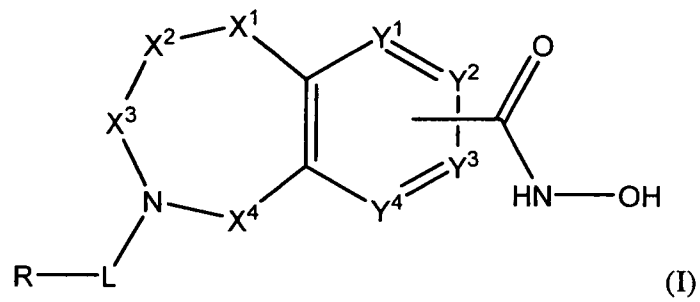
本發明係關於適用於治療與鋅依賴性組蛋白脫乙酰基酶 (HDAC) 相關之疾病或病症的 HDAC (例如, HDAC6) 之抑制劑, 其具有式 I:



其中 R、L、X¹、X²、X³、X⁴、Y¹、Y²、Y³ 及 Y⁴ 如本文所述。

【 英文 】

The present disclosure relates to inhibitors of zinc-dependent histone deacetylases (HDACs) useful in the treatment of diseases or disorders associated with an HDAC, *e.g.*, HDAC6, having a Formula I:



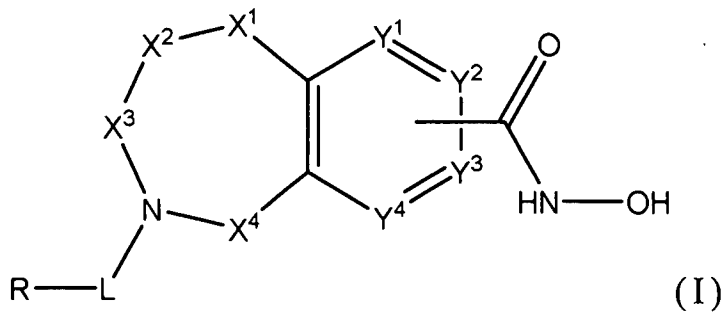
where R, L, X¹, X², X³, X⁴, Y¹, Y², Y³, and Y⁴ are described herein.

【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】：式(I)



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】(中文/英文)

作為 HDAC 抑制劑的 3-烷基雙環[4,5,0]異脛肟酸

3-alkyl bicyclic [4,5,0] hydroxamic acids as HDAC inhibitors

[相關申請案之交叉引用]

[0001] 本申請案主張 2015 年 2 月 2 日申請之美國臨時申請案第 62/110,716 號及 2015 年 8 月 14 日申請之美國臨時申請案第 62/205,438 號之優先權益，其兩者均以引用的方式併入本文中。

【技術領域】

[0002] 本發明係關於適用於治療與組蛋白脫乙酰基酶 (HDAC) 相關之疾病或病症的鋅依賴性 HDAC 之抑制劑，所述疾病或病症包含細胞增殖疾病 (例如，癌症)、神經及發炎性疾病。確切而言，本發明係有關於抑制 HDAC 之化合物及組合物、治療與 HDAC 相關之疾病之方法及合成此等化合物之方法。

【先前技術】

[0003] HDAC 家族之多種成員需要鋅 (Zn) 來適當地起作用。舉例而言，同功酶組蛋白脫乙酰基酶 6 (HDAC6) 為具有組蛋白脫乙酰基酶活性之鋅依賴性組蛋

白脫乙酰基酶。其他家族成員包含 HDAC 1-5 及 7-11。
(De Ruijter 等人, *Biochem. J.* 2003. 370; 737-749) 。

[0004] HDAC6 已知可使以下各者脫乙酰基化且與以下各者相關： α -微管蛋白、皮動蛋白、熱休克蛋白 90、 β -連環蛋白、葡萄糖調節蛋白 78kDa、肌凝蛋白重鏈 9、熱休克同源蛋白 70 及 dnaJ 同系物子族 A 成員 1 (綜述於 Li 等人, *FEBS J.* 2013, 280: 775-93; Zhang 等人, *Protein Cell.* 2015, 6(1): 42-54 中) 。HDAC6 抑制可具有潛在益處之疾病包含癌症 (綜述於 Aldana-Masangkay 等人, *J. Biomed. Biotechnol.* 2011, 875824 中) , 確切而言：多發性骨髓瘤 (Hideshima 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005, 102(24):8567-8572) ; 肺癌 (Kamemura 等人, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008, 374(1):84-89) ; 卵巢癌 (Bazzaro 等人, *Clin. Cancer Res.* 2008, 14 (22):7340-7347) ; 乳癌 (Lee 等人, *Cancer Res.* 2008, 68(18):7561-7569; Park 等人, *Oncol. Rep.* 2011, 25: 1677-81; Rey 等人, *Eur. J. Cell Biol.* 2011, 90: 128-35) ; 前列腺癌 (Seidel 等人, *Biochem. Pharmacol.* 2015 (15)00714-5) ; 胰臟癌 (Nawrocki 等人, *Cancer Res.* 2006, 66(7):3773-3781) ; 腎癌 (Cha 等人, *Clin. Cancer Res.* 2009, 15(3): 840-850) ; 肝細胞癌 (Ding 等人, *FEBS Lett.* 2013, 587:880-6; Kanno 等人, *Oncol. Rep.* 2012, 28: 867-73) ; 淋巴瘤 (Ding 等人, *Cancer Cell Int.* 2014, 14:139; Amengual 等人, *Clin Cancer Res.* 2015, 21(20):4663-

75) ; 及白血病，諸如急性骨髓性白血病 (AML) (Fiskus 等人, *Blood* 2008, 112(7):2896-2905) 及急性淋巴母細胞性白血病 (ALL) (Rodriguez-Gonzalez 等人, *Blood* 2008, 112(11): 摘要 1923) 。

[0005] HDAC6 之抑制亦可在心血管疾病中具有一定作用，所述心血管疾病包含壓力超負荷、慢性缺血及梗塞-再灌注損傷 (Tannous 等人, *Circulation* 2008, 117 (24): 3070-3078) ; 細菌感染，包含由致腎盂腎炎大腸桿菌 (*Escherichia coli*) 所導致之細菌感染 (Dhakal 及 Mulve, *J. Biol. Chem.* 2008, 284(1): 446-454) ; 由細胞內蛋白質聚集體之積聚所導致之神經疾病，諸如阿茲海默氏病 (Alzheimer's) 、帕金森氏病 (Parkinson's) 及亨廷頓氏病 (Huntington's disease) (綜述於 Simoes-Pires 等人, *Mol. Neurodegener.* 2013, 8: 7 中) ，或由組織損傷所導致之中樞神經系統創傷、氧化應激誘導之神經元或軸突退化症 (Rivieccio 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106(46): 19599-195604) ; 及經由增加之 T 細胞介導免疫耐受性、至少部分經由對調節性 T 細胞之效應的發炎及自體免疫疾病，包含類風濕性關節炎、牛皮癬、脊椎性關節炎、牛皮癬性關節炎、多發性硬化症、狼瘡症、結腸炎及移植物抗宿主疾病 (綜述於 Wang 等人, *Nat. Rev. Drug Disc.* 2009 8(12): 969-981; Vishwakarma 等人, *Int Immunopharmacol.* 2013, 16:72-8; Kalin 等人, *J. Med. Chem.* 2012, 55:639-51) ; 及纖維化疾病，包含腎纖維化

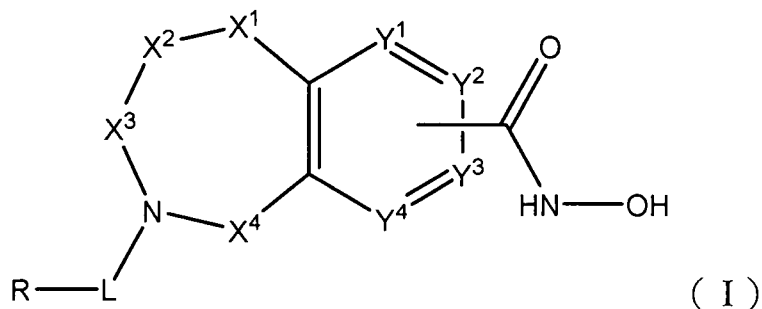
(Choi 等人, *Vascul. Pharmacol.* 2015 72:130-140)。

[0006] 四種 HDAC 抑制劑當前經批准用於治療一些癌症。其為辛二醯苯胺異脛脲酸 (伏立諾他 (Vorinostat); Zolinza®), 用於治療皮膚 T 細胞淋巴瘤及多發性骨髓瘤; 羅米地辛 (Romidepsin) (FK228; FR901228; Istodax®), 用於治療周邊 T 細胞淋巴瘤; 帕比司他 (Panobinostat) (LBH-589; Farydak®), 用於治療多發性骨髓瘤; 及貝林諾他 (belinostat) (PXD101; Beleodaq®), 用於治療周邊 T 細胞淋巴瘤。然而, 此等藥物具有有限有效性且可能會引起不希望的副作用。因此, 需要具有改良之安全性-功效概況之藥物。

[0007] 鑒於 HDAC6 於增殖性疾病、神經疾病及發炎性疾病之治療中之複雜功能及其潛在效用, 需要具有良好治療性質之 HDAC 抑制劑 (例如, HDAC6 抑制劑)。

【發明內容】

[0008] 本發明之一個態樣係關於式 I 化合物:



及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體及異構體, 其中:

X^1 獨立地為 CR^1R^2 、 NR^3 、O 或 $C=O$;

X^2 及 X^4 各自獨立地為 CR^1R^2 、 $C=O$ 、 $S(O)$ 或 SO_2 ；

X^3 為 CR^1R^2 ；其中 X^4 、 X^2 及 X^1 不全部同時為 CR^1R^2 ；

Y^1 及 Y^4 不鍵結至 $-C(O)NHOH$ 且各自獨立地為 N 或 CR^1 ；

Y^2 及 Y^3 當不鍵結至 $-C(O)NHOH$ 時各自獨立地為 N 或 CR^1 ，且 Y^2 及 Y^3 當鍵結至 $-C(O)NHOH$ 時為 C ；

L 為一鍵、 $-(CR^1R^2)_n-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR^3-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^3-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)NR^3-$ ，其中 L 經由羰基或磺醯基結合至環氮；

R 獨立地為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 環烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 環烷基、 $-C_5-C_{12}$ 螺環、雜環基、螺雜環基、芳基或含有 1-5 個選自由 N 、 S 、 P 及 O 組成之群之雜原子的雜芳基，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、螺環、雜環基、螺雜環基、芳基或雜芳基視情況經一或多個 $-OH$ 、鹵素、側氧基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-R^1$ 、 $-R^2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NHR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_2NR^3R^4$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-C(O)R^1$ 或 $-CO_2R^1$ 、 $-NR^3S(O)_2R^1$ 、 $-S(O)R^1$ 、 $-S(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3S(O)R^1$ 、雜環、芳基或含有 1-5 個選自由 N 、 S 、 P 及 O 組成之群之雜原子的雜芳基取代；

各 R^1 及 R^2 獨立地且在每次出現時為 $-H$ 、 $-R^3$ 、 $-R^4$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 環烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 環烷基、雜環基、芳基、含有 1-5 個選自由 N 、 S 、 P 及 O 組成之群之雜原子的雜芳基、 $-OH$ 、鹵素、

-NO₂、-CN、-NHC₁-C₆ 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)₂、
 -S(O)₂N(C₁-C₆ 烷基)₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂R⁵、-S(O)₂(C₁-C₆
 烷基)、-(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂R⁵、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-CO₂C₁-C₆
 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂C₁-C₆ 烷基或-(CHR⁵)_nNR³R⁴，
 其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、
 芳基或雜芳基視情況經一或多個選自以下之取代基取
 代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-OR³、
 -NHR³、NR³R⁴、-S(O)₂N(R³)₂、-S(O)₂R⁵、-C(O)R⁵、
 -CO₂R⁵、-NR³S(O)₂R⁵、-S(O)R⁵、-S(O)NR³R⁴、-NR³S(O)R⁵、雜
 環、芳基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群之
 雜原子的雜芳基；

或 R¹ 及 R² 可與其兩者所連接之碳原子組合以形成螺
 環、螺雜環或螺環烯基；

或 R¹ 及 R² 當在相鄰原子上時可組合形成雜環、環烷
 基、芳基、含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群之
 雜原子的雜芳基或環烯基；

或 R¹ 及 R² 當在不相鄰原子上時可組合形成橋接環烷
 基或雜環烷基；

R¹ 及 R² 獨立地且在每次出現時為 -H、-C₁-C₆ 烷基、
 -C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷
 基、雜環基、-OH、鹵素、-NO₂、-CN、-NHC₁-C₆ 烷基、
 -N(C₁-C₆ 烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆ 烷基)₂、-N(C₁-C₆ 烷
 基)S(O)₂R⁵、-S(O)₂(C₁-C₆ 烷基)、-(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂R⁵、
 -C(O)C₁-C₆ 烷基、-CO₂C₁-C₆ 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)

$S(O)_2C_1-C_6$ 烷基或 $(CHR^5)_nNR^3R^4$ ，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環基視情況經一或多個選自以下之取代基取代： $-OH$ 、鹵素、 $-NO_2$ 、側氧基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^3$ 、 $-NHR^3$ 、 NR^3R^4 、 $-S(O)_2N(R^3)_2$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-NR^3S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3S(O)R^5$ 、雜環、芳基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群之雜原子的雜芳基；

● 或 $R^{1'}$ 及 $R^{2'}$ 可與其兩者所連接之碳原子組合以形成螺環、螺雜環或螺環烯基；

或 $R^{1'}$ 及 $R^{2'}$ 可與相鄰原子上之 R^1 或 R^2 組合以形成雜環、環烷基、芳基、含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群之雜原子的雜芳基或環烯基；

或 $R^{1'}$ 及 $R^{2'}$ 可與不相鄰原子上之 R^1 或 R^2 組合形成橋接環烷基或雜環烷基；

● R^3 及 R^4 在每次出現時獨立地為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 環烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 環烷基、雜環基、芳基、含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群之雜原子的雜芳基、 $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)_2R^5$ 、 $-C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-CO_2C_1-C_6$ 烷基或 $-(CHR^5)_nN(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ ，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個選自以下之取代基取代： $-OH$ 、鹵素、 $-NO_2$ 、側氧基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-S(O)_2NH$

(C₁-C₆ 烷基)、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-CO₂C₁-C₆ 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂C₁-C₆ 烷基、-S(O)R⁵、-S(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)R⁵、雜環、芳基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群之雜原子的雜芳基；

或 R³ 及 R 可與其所連接之氮原子組合以形成雜環，其中各雜環或雜芳基視情況經 -R¹、-R²、-R⁴、-OR⁴ 或 -NR⁴R⁵ 取代；

R⁵ 獨立地且在每次出現時為 -H、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基、雜環基、芳基、含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群之雜原子的雜芳基、-OH、鹵素、-NO₂、-CN、-NHC₁-C₆ 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)₂、-S(O)₂NH(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)₂N(C₁-C₆ 烷基)₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-CO₂C₁-C₆ 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)SO₂C₁-C₆ 烷基、-S(O)(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)(C₁-C₆ 烷基)或 -(CH₂)_nN(C₁-C₆ 烷基)₂；且

n 獨立地且在每次出現時為 0 至 6 之整數；且

限制條件為當 X² 及 X⁴ 均為 C=O 時，X¹ 不為 NR³。

[0009] 本發明之另一態樣係關於一種治療有需要之個體的與 HDAC（例如，HDAC6）調節相關之疾病或病症之方法，其包括向所述個體投與有效量之式 I 化合物。

[0010] 本發明之另一態樣係針對一種抑制 HDAC（例如，HDAC6）之方法。所述方法包括向有需要之患者投與有效量之式 I 化合物。

[0011] 本發明之另一態樣係關於一種式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其用於治療或預防與 HDAC6 調節相關之疾病。

[0012] 本發明之另一態樣係關於一種式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體之用途，其用於製造供治療或預防與 HDAC6 調節相關之疾病用之藥物。

[0013] 本發明之另一態樣係針對醫藥組合物，其包括式 I 化合物及醫藥學上可接受之載劑。所述醫藥學上可接受之載劑可進一步包含賦形劑、稀釋劑或界面活性劑。所述醫藥組合物可有效治療有需要之個體的與 HDAC（例如，HDAC6）調節相關之疾病或病症。所述醫藥組合物可包括本發明之化合物用於治療本文中所述之疾病。所述組合物可含有至少一種本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑。本發明亦提供本文中所述之化合物之用途，其用於製造供治療與 HDAC 相關之疾病用之藥物。

[0014] 本發明亦提供治療人類疾病或病症之方法，所述疾病或病症包括（但不限於）腫瘤、神經、發炎性、自身免疫性、傳染性、代謝、血液學或心血管疾病或病症。

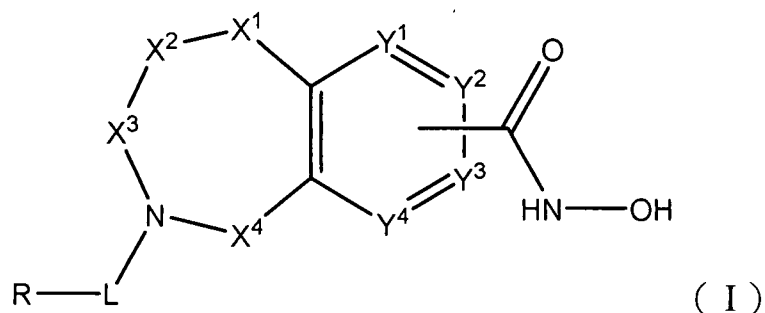
[0015] 本發明亦提供適用於抑制鋅依賴性 HDAC 酶（例如 HDAC6）之化合物。此等化合物亦可適用於治療疾病，包含癌症。

[0016] 本發明進一步提供可抑制 HDAC (例如, HDAC6) 之化合物。在一些實施例中, 相對於其他已知 HDAC (例如 HDAC6) 抑制劑, 本發明之化合物之功效-安全概況可得到改良。另外, 本發明技術亦具有能夠用於多種不同類型之疾病的優勢, 所述疾病包含癌症及非癌症適應症。熟習此項技術者將在閱讀以下實施方式後顯而易知本發明技術之額外特徵及優勢。

【實施方式】

[0017] HDAC6 為具有兩個催化域之鋅依賴性組蛋白脫乙酰基酶。HDAC6 可與非組蛋白蛋白質相互作用且使其脫乙酰基化, 所述蛋白質包含 HSP90 及 α -微管蛋白。HSP90 之乙酰化與 HSP90 之功能缺失相關。HDAC6 亦牽涉於摺疊異常蛋白質降解為聚集體之一部分。因此, HDAC6 之抑制可具有可在某些疾病 (諸如癌症) 之發展中起一定作用的下游效應。本發明提供 HDAC (例如, HDAC6) 之抑制劑及使用其治療疾病之方法。

[0018] 在本發明之第一態樣中, 描述式 I 化合物:



及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體及異構體, 其中 R、L、X¹、X²、X³、

X^4 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 如上文所述。

[0019] 本發明之細節闡述於以下隨附描述中。儘管可使用與本文中所描述類似或等效之方法及材料來實踐或測試本發明，但現描述說明性方法及材料。本發明之其他特徵、目標及優點將由說明書及申請專利範圍變得顯而易見。除非上下文另外清楚指示，否則在說明書及隨附申請專利範圍中，單數形成亦包括複數。除非另外定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域之一般技術者通常所理解相同之含義。本說明書中所引用之所有專利及公開案均以全文引用之方式併入本文中。

定義

[0020] 本發明中使用冠詞「一 (a) 」及「一 (an) 」以指一個或多於一個 (例如，至少一個) 文法冠詞對象。舉例而言，「一要素」意謂一個要素或多於一個要素。

[0021] 除非另外指示，否則本發明中使用術語「及 / 或」以意謂「及」或「或」任一者。

[0022] 術語「視情況經取代」理解為意謂，既定化學部分 (例如，烷基) 可 (但不需) 鍵結其他取代基 (例如，雜原子) 。舉例而言，視情況經取代之烷基可為完全飽和烷基鏈 (例如純烴) 。或者，同一視情況經取代之烷基可具有不同於氫之取代基。舉例而言，其可在任何點處沿鏈鍵合至鹵素原子、羥基或本文所述之任何其他取代

基。因此，術語「視情況經取代」意謂，既定化學部分具有含有其他官能基之潛能，但未必具有任何其他官能基。

[0023] 術語「芳基」係指具有 1 至 2 個芳環之環狀芳族烴基，包含單環或雙環基，諸如苯基、聯苯或萘基。在含有兩個芳環（雙環等）之情況下，芳基之芳環可在單一點處接合（例如，聯苯）或稠合（例如，萘基）。芳基可視情況在任何連接點處經一或多個取代基（例如，1 至 5 個取代基）取代。例示性取代基包含（但不限於）-H、-鹵素、-O-C₁-C₆ 烷基、-C₁-C₆ 烷基、-OC₂-C₆ 烯基、-OC₂-C₆ 炔基、-C₂-C₆ 烯基、-C₂-C₆ 炔基、-OH、-OP(O)(OH)₂、-OC(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-OC(O)OC₁-C₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)₂、-S(O)₂-C₁-C₆ 烷基、-S(O)NHC₁-C₆ 烷基及 -S(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂。取代基可自身視情況經取代。此外，當含有兩個稠環時，本文中所定義之芳基可具有與完全飽和環稠合之不飽和或部分飽和環。此等芳基之例示性環系統包含茚滿基、茚基、四氫萘基及四氫苯并輪烯基。

[0024] 除非另外明確定義，否則「雜芳基」意謂具有 5 至 24 個環原子之單價單環芳基或含有一或多個選自 N、S、P 及 O 之環雜原子、剩餘環原子為 C 之多環芳基。如本文所定義之雜芳基亦意謂雙環雜芳族基團，其中雜原子選自 N、S、P 及 O。芳基視情況獨立地經一或多個本文中所述之取代基取代。實例包含（但不限於）呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、咪唑

基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基、吡嗪基、吡啶基、噻吩-2-基、喹啉基、苯并呋喃基、異噻唑基、噻唑基、噻二唑、吡啶、苯并咪唑基、噻吩并[3,2-b]噻吩、三唑基、三嗪基、咪唑并[1,2-b]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡啶并[3,4-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基、苯并噻唑基、吡啶基、吡啶啉基、吡啶啉酮基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并呋喃基、苯并呋喃、吡啶基、硫代吡啶基、四氫喹啉基、二氫苯并噻嗪、二氫苯并噁烷基、喹啉基、異喹啉基、1,6-吡啶基、苯并[de]異喹啉基、吡啶并[4,3-b][1,6]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡嗪基、喹啉基、四唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、異吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,4-b]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[5,4-b]吡啶基、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、四氫吡咯并[1,2-a]嘧啶基、3,4-二氫-2H-1λ²-吡咯并[2,1-b]嘧啶、二苯并[b,d]噻吩、吡啶-2-酮、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噻嗪基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、苯并噻吩基、1,5-吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、苯并[1,2,3]三唑基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]噻嗪基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[c][1,2,5]噁二唑、1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮、3,4-二氫-2H-吡啶并[1,5-b][1,2]噁嗪基、4,5,6,7-四氫

吡啶并[1,5-a]吡啶基、噻啶并[5,4-d]噻啶基、咪啶并[2,1-b][1,3,4]噻二啶基、噻吩并[2,3-b]吡咯基、3H-吡啶基及其衍生物。此外，當含有兩個稠環時，本文中所定義之雜芳基可具有與完全飽和環稠合之不飽和或部分飽和環。此等雜芳基之例示性環系統包含吡啶基、吡啶酮基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并呋喃、吡啶基、硫代吡啶基、四氫喹啉基、二氫苯并噻吩、3,4-二氫-1H-異喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃、吡啶基、吡啶基及二氫苯并噻吩基。

[0025] 「烷基」係指直鏈或分支鏈飽和烴。C₁-C₆ 烷基含有 1 至 6 個碳原子。C₁-C₆ 烷基之實例包含（但不限於）甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、異丙基、異丁基、第二丁基及第三丁基、異戊基及新戊基。

[0026] 術語「烯基」意謂含有碳-碳雙鍵且可為直鏈或分支鏈、在鏈中具有約 2 至約 6 個碳原子之脂族烴基。烯基可在鏈中具有 2 至約 4 個碳原子。分支鏈意謂一或多個低碳數烷基（諸如甲基、乙基或丙基）與直鏈烯基鏈連接。例示性烯基包含乙烯基、丙烯基、正丁烯基及異丁烯基。C₂-C₆ 烯基為含有 2 與 6 個之間的碳原子之烯基。

[0027] 術語「炔基」意謂含有碳-碳參鍵且可為直鏈或分支鏈、在鏈中具有約 2 至約 6 個碳原子之脂族烴基。炔基可在鏈中具有 2 至約 4 個碳原子。分支鏈意謂一或多種低碳數烷基（諸如甲基、乙基或丙基）與直鏈炔基鏈連接。例示性炔基包含乙炔基、丙炔基、正丁炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基及正戊炔基。C₂-C₆ 炔基為含有 2 與 6

個之間的碳原子之炔基。

[0028] 術語「環烷基」意謂含有 3-18 個碳原子之單環或多環飽和碳環。環烷基之實例包含（但不限於）環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、降萘烷基、降萘烯基、雙環 [2.2.2] 辛基或雙環 [2.2.2] 辛烯基。C₃-C₈ 環烷基為含有 3 與 8 個之間的碳原子之環烷基。環烷基可為稠合（例如，十氫萘）或橋連的（例如，降萘烷）。

[0029] 術語「環烯基」意謂含有 4-18 個碳原子之單環非芳族不飽和碳環。環烯基之實例包含（但不限於）環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基及降萘烯基。C₄-C₈ 環烯基為含有 4 與 8 個之間的碳原子之環烯基。

[0030] 術語「雜環基」或「雜環烷基」或「雜環」係指含有碳及取自氧、氮或硫之雜原子之單環或多環 3 至 24 員環，且其中在環碳或雜原子之中不共用非定域 π 電子（芳香性）。雜環基環包含（但不限於）氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啉基、噁唑啉基、噁唑啉基、噻唑啉基、噻唑啉基、哌喃基、硫代哌喃基、四氫哌喃基、二噁啉基、哌啉基、嗎啉基、硫代嗎啉基、硫代嗎啉基 S-氧化物、硫代嗎啉基 S-二氧化物、哌嗪基、氮呋基、氧呋基、二氮呋基、草烷基及高草烷基。雜環基或雜環烷基環亦可為稠合或橋連的，例如，可為雙環。

[0031] 如本文所用，術語「鹵基」或「鹵素」意謂

氟、氯、溴或碘。

[0032] 術語「羰基」係指構成碳原子雙鍵結至氧原子之官能基。其可在本文中縮寫為「側氧基」、C(O)或C=O。

[0033] 「螺環」或「螺環的」意謂兩個環經由單個原子連接之碳雙環系統。環在大小及性質方面可不同，或在大小及性質方面相同。實例包含螺戊烷、螺己烷、螺庚烷、螺辛烷、螺壬烷或螺癸烷。螺環中之一或兩個環可稠合至另一環碳環、雜環、芳環或雜芳環。螺環中之一或多個碳原子可經雜原子（例如，鄰、N、S 或 P）取代。C₃-C₁₂ 螺環為含有 3 與 12 個之間的碳原子之螺環。一或多個碳原子可經雜原子取代。

[0034] 術語「螺環雜環」或「螺雜環」理解為意謂其中至少一個環為雜環（例如，至少一個環為咪喃基、嗎啉基或哌啶基）之螺環。

[0035] 本發明亦包含醫藥組合物，其包括有效量之所揭示化合物及醫藥學上可接受之載劑。代表性「醫藥學上可接受之鹽」包含例如水溶性及非水溶性鹽，諸如乙酸鹽、胺芪磺酸鹽（4,4-二胺基芪-2,2-二磺酸鹽）、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、丁酸鹽、鈣鹽、乙二胺四乙酸鈣、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、克拉維酸鹽、二鹽酸鹽、乙二胺四乙酸鹽、乙二磺酸鹽、依託酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、

乙內醯胺苯胍酸鹽、六氟磷酸鹽、己基間苯二酚酸鹽、海卓胺鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽 (sethionate)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、鎂鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基磺酸鹽、半乳糖二酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡萄糖胺銨鹽、3-羥基-2-萘甲酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽 (1,1-亞甲基-雙-2-羥基-3-萘甲酸鹽，恩波酸鹽)、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、苦味酸鹽、多聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、對甲苯磺酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、磺基水楊酸鹽、蘇拉酸鹽 (suramate)、丹寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氨酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙基碘化物及戊酸鹽。

[0036] 術語「立體異構體」係指具有相同原子數量及類型且彼等原子之間共用相同鍵連通性，但三維結構不同之化合物組。術語「立體異構體」係指此組化合物之任何成員。

[0037] 術語「非對映異構體」係指無法藉由圍繞單鍵旋轉可重疊製得之立體異構體組。舉例而言，順式及反式雙鍵、雙環系統上之內取代及外取代及含有多個具有不同相對組態之立體對稱中心之化合物視為非對映異構體。術語「非對映異構體」係指此組化合物之任何成員。在所呈現之一些實例中，合成途徑可產生單一非對映異構體或非對映異構體混合物。在一些情況下，此等非對映異構體

分離，且在其他情況下，波浪鍵用以指示其中組態為可變的結構元件。

[0038] 術語「對映異構體」係指為彼此之不可重疊鏡像之一對立體異構體。術語「對映異構體」係指此對立體異構體之單一成員。術語「外消旋」係指對映異構體對之 1 : 1 混合物。

[0039] 術語「互變異構體」係指具有相同原子數量及類型，但鍵連通性不同且彼此平衡之化合物組。「互變異構體」為此組化合物之單一成員。典型地，繪製單一互變異構體，但應理解，此單一結構意謂表示可能存在之所有可能的互變異構體。實例包含烯醇-酮互變異構。當繪製酮時，應理解，烯醇及酮形式均為本發明之一部分。

[0040] 當與化合物結合使用時，「有效量」為對於在如本文所描述之個體中治療或預防疾病有效之量。

[0041] 如本發明所使用之術語「載劑」涵蓋載劑、賦形劑及稀釋劑，且意謂參與將醫藥劑自個體身體之一個器官或部分攜載或輸送至身體之另一器官或部分的材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或封裝材料。

[0042] 關於個體之術語「治療」係指改善個體之病症之至少一種症狀。治療包含治癒、改善或至少部分減輕病症。

[0043] 除非另外指示，否則術語「病症」在本發明中用以意謂術語疾病、病狀或疾病且其可與所述術語互換

地使用。

[0044] 如本發明中所使用之術語「投與 (administer)」、「投與 (administering)」或「投與 (administration)」係指向個體直接投與所揭示化合物或所揭示化合物之醫藥學上可接受之鹽或組合物，或向個體投與所述化合物或所述化合物之醫藥學上可接受之鹽或組合物之前藥衍生物或類似物，其可在個體身體內形成當量活性化合物。

[0045] 如本發明中所使用之術語「前藥」意謂可藉由代謝手段（例如，藉由水解）活體內轉化成所揭示化合物之化合物。此外，如本文所使用，前藥為體內非活性，但典型地在自胃腸道吸收期間或在自胃腸道吸收之後在體內轉化成活性化合物的藥物。在體內將前藥轉化成活性化合物可以化學或生物（例如，使用酶）方式進行。

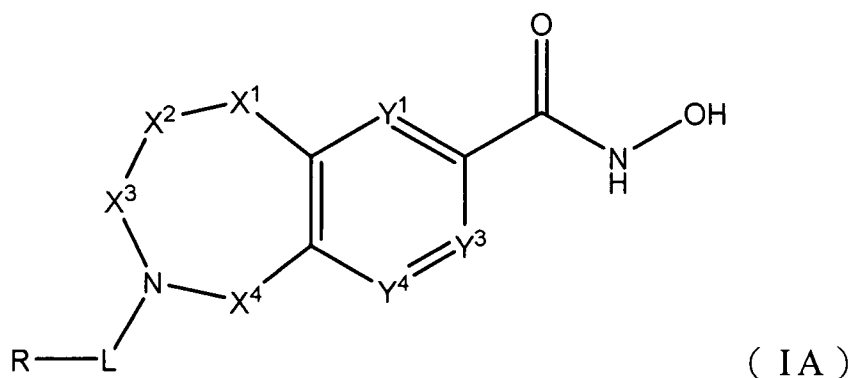
[0046] 術語「溶劑合物」係指由溶質及溶劑形成的具有可變化學計量之複合物。所述用於本發明之目的的溶劑可不干擾溶質之生物活性。適合溶劑之實例包含（但不限於）水、MeOH、EtOH 及 AcOH。其中水為溶劑分子之溶劑合物典型地稱為水合物。水合物包含含有化學計量之量之水的組合物以及含有可變量之水的組合物。

[0047] 術語「異構體」係指具有相同組成及分子量但物理及/或化學性質不同之化合物。結構差異可在構造（幾何異構體）或旋轉偏光平面之能力（立體異構體）方面。關於立體異構體，式 I 化合物可具有一或多個不對稱碳原子且可以外消旋體、外消旋混合物形式及以個別對映

異構體或非對映異構體形式出現。

[0048] 「患者」或「個體」為哺乳動物，例如，人類、小鼠、大鼠、天竺鼠、犬、貓、馬、牛、豬或非人類靈長類動物，諸如猴子、黑猩猩、狒狒或恆河猴。

[0049] 在本發明之另一實施例中，描述式 IA 化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體；其中 R、L、X¹、X²、X³、X⁴、Y¹、Y³ 及 Y⁴ 如以上式 I 中所定義。

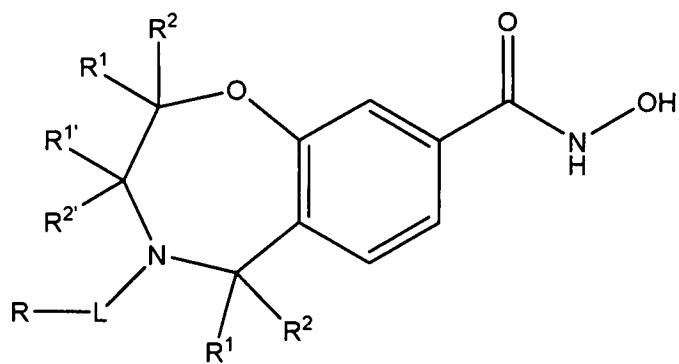
[0050] 在式 IA 化合物之另一實施例中，X⁴ 為 CR¹R²。

[0051] 在式 IA 化合物之另一實施例中，X¹ 為 NR³、O 或 C=O。

[0052] 在式 IA 化合物之另一實施例中，X¹ 為 O。

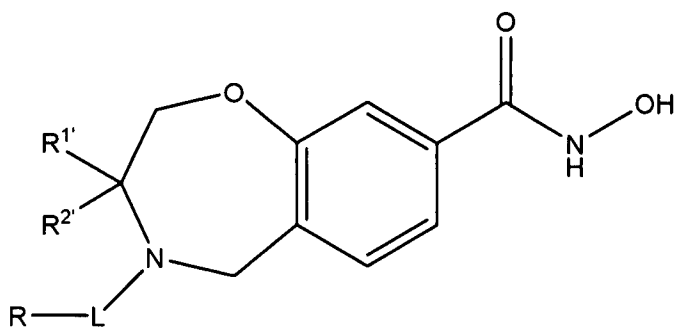
[0053] 在式 IA 化合物之另一實施例中，X¹ 為 O 且 X⁴ 為 CR¹R²。

[0054] 在本發明之一些實施例中，式 IA 化合物可具有式 IA-1：

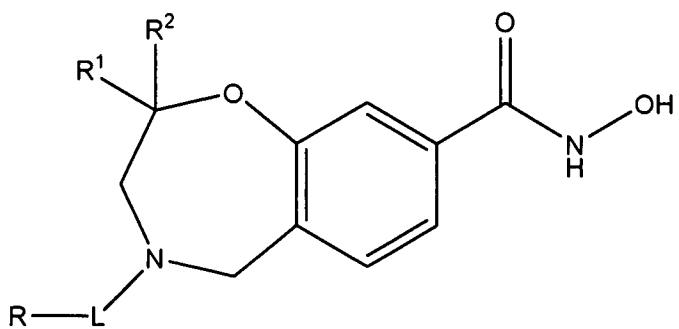


(IA-1) 。

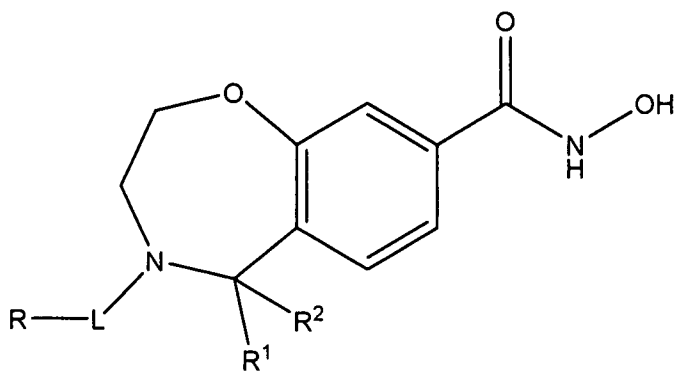
舉例而言，在式 IA-1 之一些實施例中，所述化合物可具有式 IA-1a、式 IA-1b、式 IA-1c、式 IA-1d、式 IA-1e 或式 IA-1f：



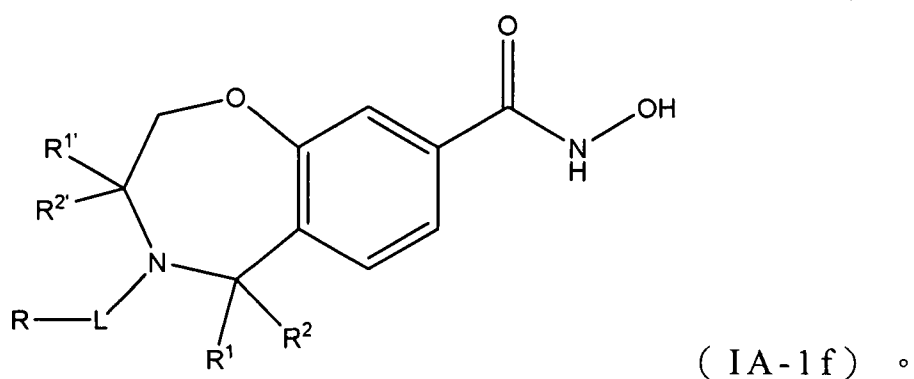
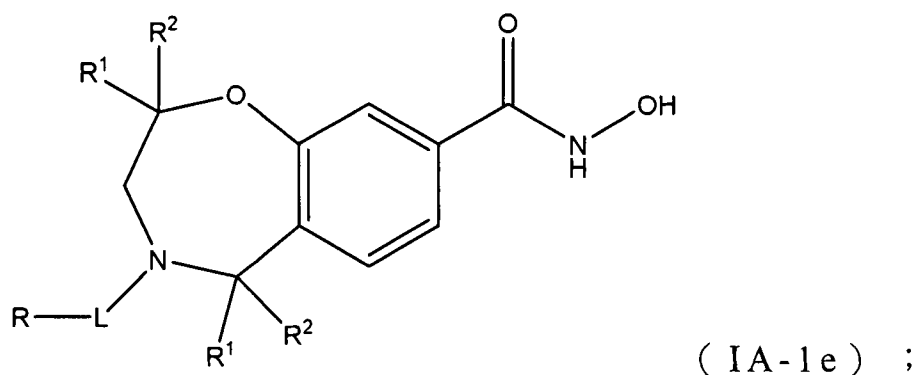
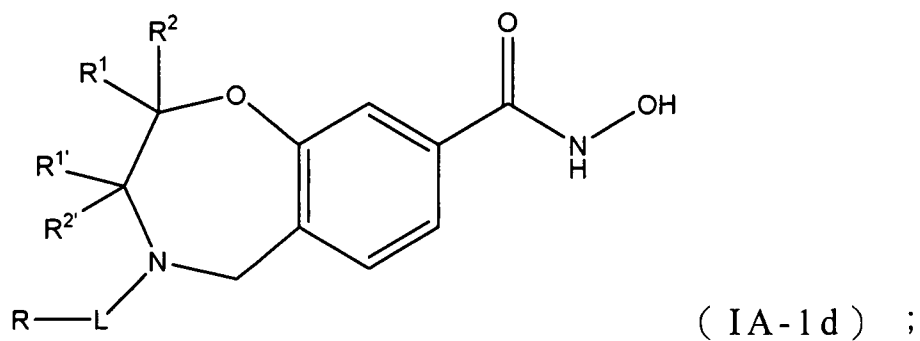
(IA-1a) ；



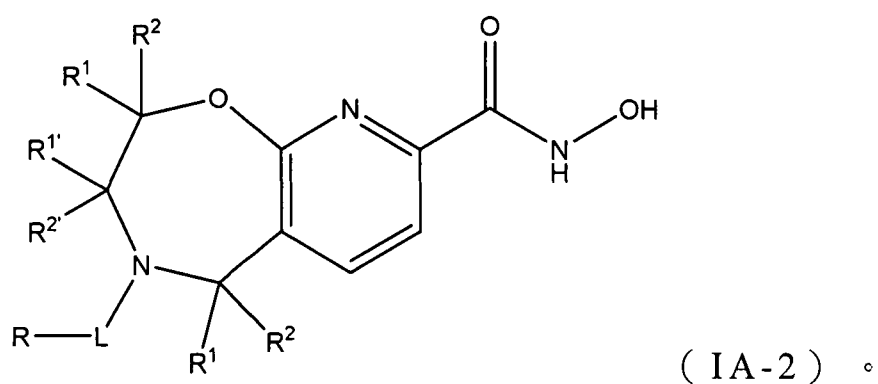
(IA-1b) ；



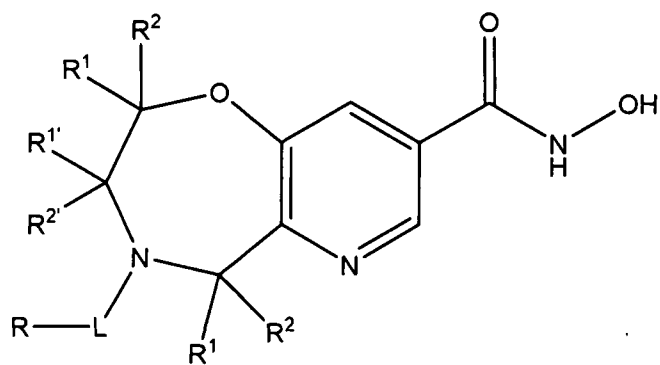
(IA-1c) ；



[0055] 在式 IA 化合物之其他實施例中，所述化合物具有式 IA-2：

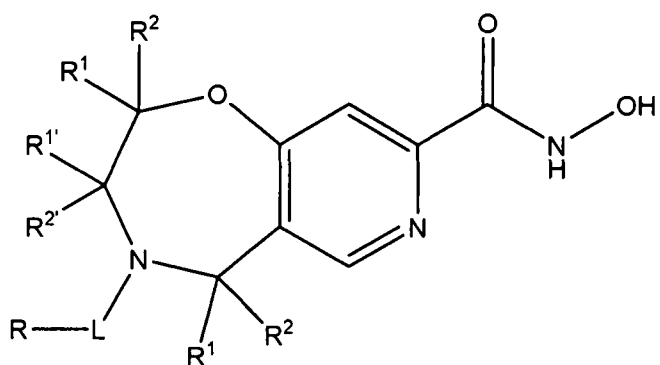


[0056] 在式 IA 化合物之又其他實施例中，所述化合物具有式 IA-3：



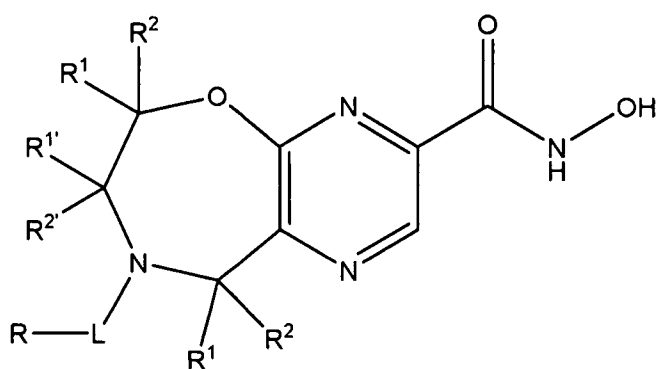
(IA-3) 。

[0057] 在式 IA 化合物之又其他實施例中，所述化合物具有式 IA-4：



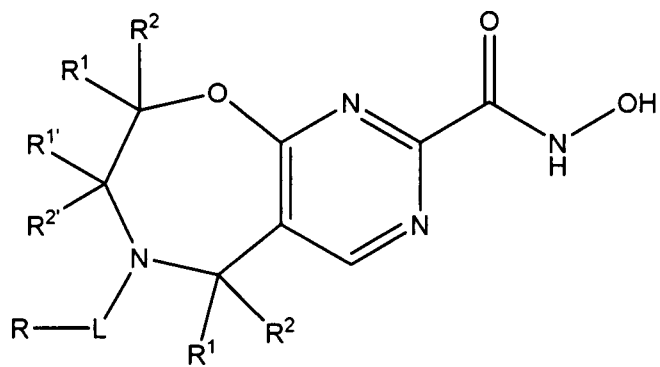
(IA-4) 。

[0058] 在式 IA 化合物之又其他實施例中，所述化合物具有式 IA-5：



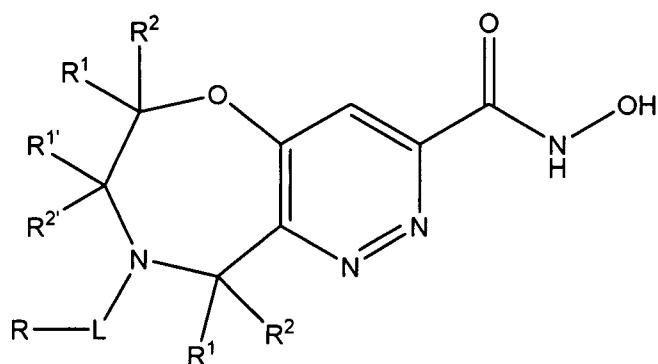
(IA-5) 。

[0059] 在式 IA 化合物之又其他實施例中，所述化合物具有式 IA-6：



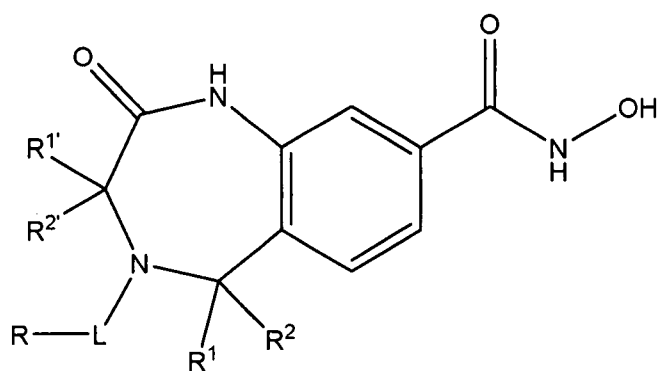
(IA-6) 。

[0060] 在式 IA 化合物之又其他實施例中，所述化合物具有式 IA-7：



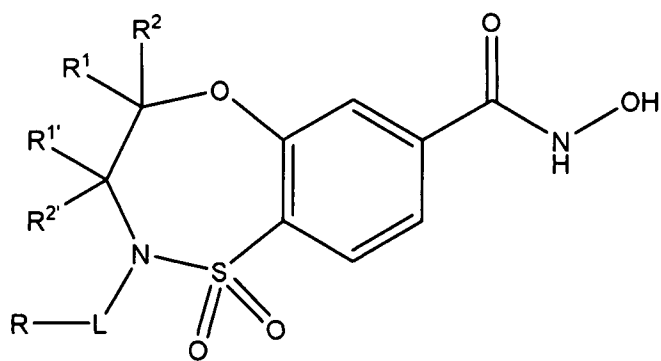
(IA-7) 。

[0061] 在式 IA 化合物之其他實施例中，所述化合物亦具有式 IA-8：



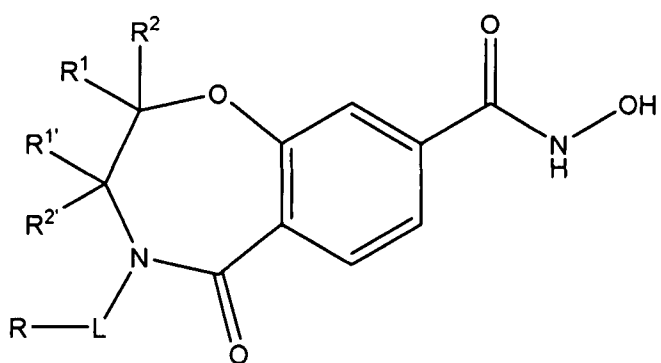
(IA-8) 。

[0062] 在式 IA 化合物之其他實施例中，所述化合物具有式 IA-9：



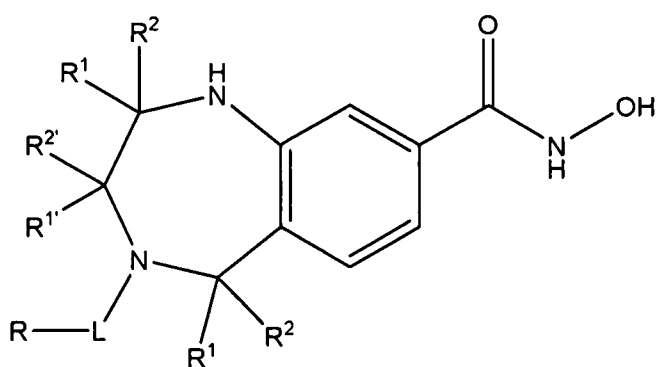
(IA-9) 。

[0063] 在式 IA 化合物之另一實施例中，所述化合物亦具有式 IA-10：



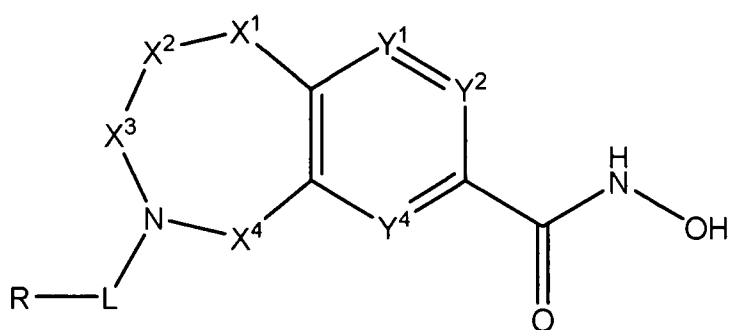
(IA-10) 。

[0064] 在式 IA 化合物之另一實施例中，所述化合物具有式 IA-11：



(IA-11) 。

[0065] 在本發明之一個實施例中，亦揭示式 IB 化合物：



(IB)

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、對映異構體及異構體，其中 R、L、X¹、X²、X³、X⁴、Y¹、Y² 及 Y⁴ 如以上式 I 中所定義。

[0066] 在式 IB 化合物之一個實施例中，X⁴ 為 CR¹R²。

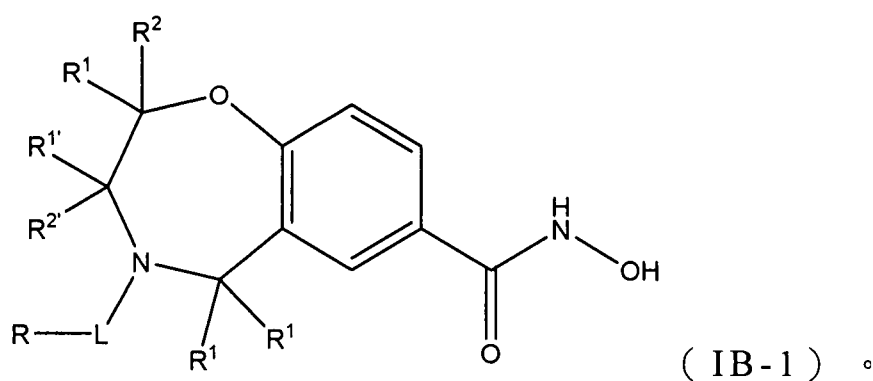
[0067] 在式 IB 化合物之另一實施例中，X¹ 為 NR³、O 或 C=O。

[0068] 在式 IB 化合物之另一實施例中，X¹ 為 O。

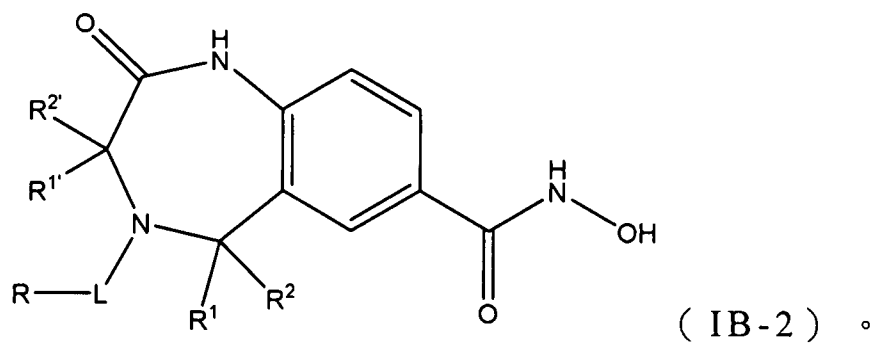
[0069] 在式 IB 化合物之另一實施例中，X¹ 為 O 且 X⁴ 為 CR¹R²。

[0070] 在式 IB 化合物之另一實施例中，X¹ 為 N，X² 為 C=O，且 X⁴ 為 CR¹R²。

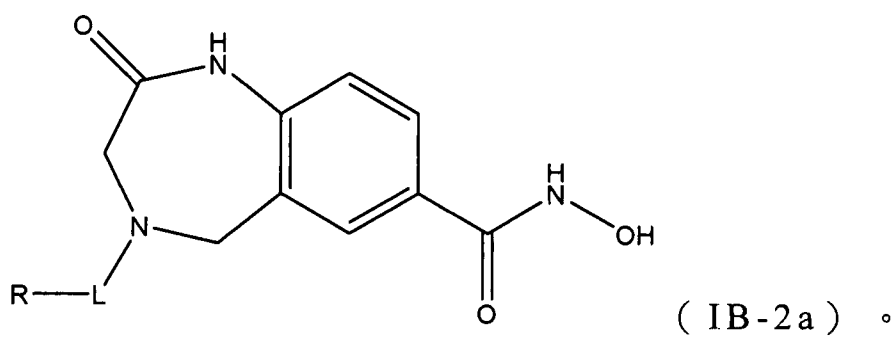
[0071] 在本發明之一些實施例中，式 IB 化合物可具有式 IB-1：



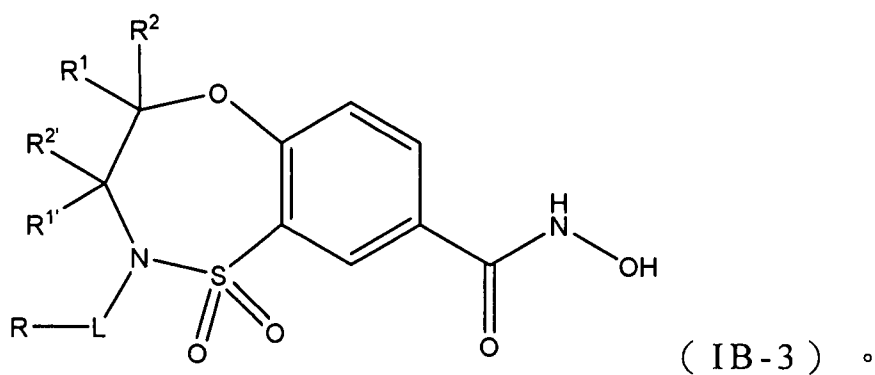
[0072] 在式 IB 化合物之其他實施例中，所述化合物具有式 IB-2：



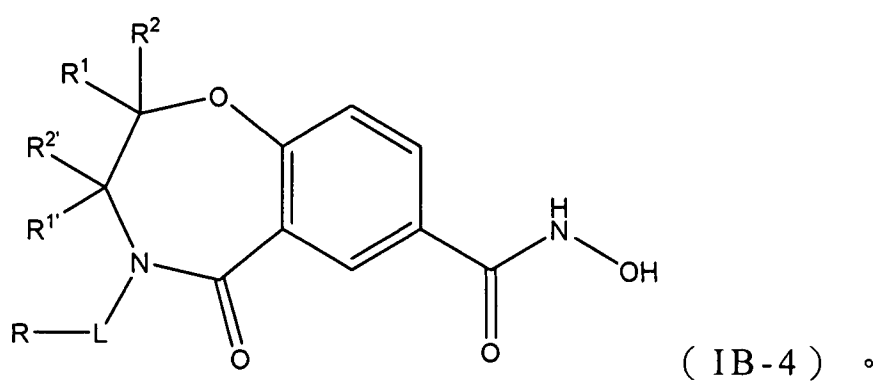
舉例而言，在一些實施例中，本發明之化合物可具有式 IB-2a：



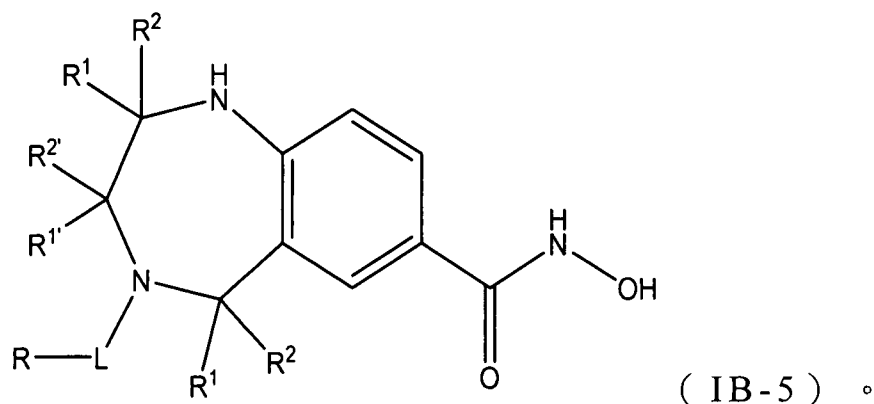
[0073] 在式 IB 化合物之又其他實施例中，所述化合物具有式 (IB-3)：



[0074] 在式 IB 化合物之其他實施例中，所述化合物亦具有式 IB-4：



[0075] 在式 IB 化合物之其他實施例中，所述化合物具有式 (IB-5)：



[0076] 在式 (I) 之一些實施例中， X^1 為 O。在另一實施例中， X^1 為 O 且 X^2 為 CR^1R^2 。在又另一實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ，且 X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$ 。在另一實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$ ，且 X^4 為 CR^1R^2 。在又另一實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$ ， X^4 為 CR^1R^2 ，且 Y^1 為 CR^1 。在另一實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$ ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ，且 Y^3 為 CR^1 。在又另一實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$ ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ，且 Y^4 為 CR^1 。在另一實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$ ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ，且 Y^2 為 C。

[0077] 在另一實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$ ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ，且 Y^3 為 C。在又另一實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$ ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C，且 Y^4 為 CR^1 。在另一實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$ ， X^4 為 CR^1R^2 ，

Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ， Y^4 為 CR^1 ，且 Y^2 為 CR^1 。

[0078] 在另一實施例中， X^1 為 O ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C ，且 L 為一鍵。在又另一實施例中， X^1 為 O ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C ，且 L 為 $-C(O)O-$ 。在又另一實施例中， X^1 為 O ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C ，且 L 為 $-C(O)NR^3-$ 。在另一實施例中， X^1 為 O ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C ，且 L 為 $-S(O)_2-$ 。在又另一實施例中， X^1 為 O ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C ，且 L 為 $-S(O)_2NR^3-$ 。

[0079] 在另一實施例中， X^1 為 O ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為一鍵。在又另一實施例中， X^1 為 O ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為 $-C(O)O-$ 。在又另一實施例中， X^1 為 O ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為 $-C(O)NR^3-$ 。在另一實施例中， X^1 為 O ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為 $-S(O)_2-$ 。在

又另一實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$ ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為 $-S(O)_2NR^3-$ 。

[0080] 在另一實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$ ， X^4 為 CR^1R^2 ，且 Y^1 為 N。在又另一實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$ ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N，且 Y^3 為 CR^1 。在另一實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$ ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N， Y^3 為 CR^1 ，且 Y^4 為 CR^1 。在又另一實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$ ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ，且 Y^2 為 C。

[0081] 在另一實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$ ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N，且 Y^3 為 C。在又另一實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$ ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N， Y^3 為 C，且 Y^4 為 CR^1 。在另一實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$ ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N， Y^3 為 C， Y^4 為 CR^1 ，且 Y^2 為 CR^1 。

[0082] 在另一實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$ ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C，且 L 為一鍵。在又另一實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$ ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C，且 L 為 $-C(O)O-$ 。在又另一實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$ ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C，且 L 為

-C(O)NR³-。在另一實施例中，X¹為 O，X²為 CR¹R²，X³為 CR¹R²，X⁴為 CR¹R²，Y¹為 N，Y³為 CR¹，Y⁴為 CR¹，Y²為 C，且 L 為 -S(O)₂-。在又另一實施例中，X¹為 O，X²為 CR¹R²，X³為 CR¹R²，X⁴為 CR¹R²，Y¹為 N，Y³為 CR¹，Y⁴為 CR¹，Y²為 C，且 L 為 -S(O)₂NR³-。

[0083] 在另一實施例中，X¹為 O，X²為 CR¹R²，X³為 CR¹R²，X⁴為 CR¹R²，Y¹為 N，Y³為 C，Y⁴為 CR¹，Y²為 CR¹，且 L 為一鍵。在又另一實施例中，X¹為 O，X²為 CR¹R²，X³為 CR¹R²，X⁴為 CR¹R²，Y¹為 N，Y³為 C，Y⁴為 CR¹，Y²為 CR¹，且 L 為 -C(O)O-。在又另一實施例中，X¹為 O，X²為 CR¹R²，X³為 CR¹R²，X⁴為 CR¹R²，Y¹為 N，Y³為 C，Y⁴為 CR¹，Y²為 CR¹，且 L 為 -C(O)NR³-。在另一實施例中，X¹為 O，X²為 CR¹R²，X³為 CR¹R²，X⁴為 CR¹R²，Y¹為 N，Y³為 C，Y⁴為 CR¹，Y²為 CR¹，且 L 為 -S(O)₂-。在又另一實施例中，X¹為 O，X²為 CR¹R²，X³為 CR¹R²，X⁴為 CR¹R²，Y¹為 N，Y³為 C，Y⁴為 CR¹，Y²為 CR¹，且 L 為 -S(O)₂NR³-。

[0084] 在另一實施例中，X¹為 O，X²為 CR¹R²，X³為 CR¹R²，X⁴為 CR¹R²，Y¹為 CR¹，Y³為 CR¹，且 Y⁴為 N。在又另一實施例中，X¹為 O，X²為 CR¹R²，X³為 CR¹R²，X⁴為 CR¹R²，Y¹為 CR¹，Y³為 CR¹，Y⁴為 N，且 Y²為 C。在另一實施例中，X¹為 O，X²為 CR¹R²，X³為 CR¹R²，X⁴為 CR¹R²，Y¹為 CR¹，Y³為 C，且 Y⁴為 N。在又另一實施例中，X¹為 O，X²為 CR¹R²，X³為

CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ， Y^4 為 N ，且 Y^2 為 CR^1 。

[0085] 在另一實施例中， X^1 為 O ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 N ， Y^2 為 C ，且 L 為一鍵。在又另一實施例中， X^1 為 O ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 N ， Y^2 為 C ，且 L 為 $-C(O)O-$ 。在又另一實施例中， X^1 為 O ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 N ， Y^2 為 C ，且 L 為 $-C(O)NR^3-$ 。在另一實施例中， X^1 為 O ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 N ， Y^2 為 C ，且 L 為 $-S(O)_2-$ 。在又另一實施例中， X^1 為 O ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 N ， Y^2 為 C ，且 L 為 $-S(O)_2NR^3-$ 。

[0086] 在另一實施例中， X^1 為 O ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ， Y^4 為 N ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為一鍵。在又另一實施例中， X^1 為 O ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ， Y^4 為 N ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為 $-C(O)O-$ 。在又另一實施例中， X^1 為 O ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ， Y^4 為 N ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為 $-C(O)NR^3-$ 。在另一實施例中， X^1 為 O ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ， Y^4 為 N ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為 $-S(O)_2-$ 。在又另一實施例中， X^1 為

O, X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 CR^1R^2 , X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 C, Y^4 為 N, Y^2 為 CR^1 , 且 L 為 $-S(O)_2NR^3$ 。

[0087] 在式 (I) 之一些實施例中, X^1 為 NR^3 。在另一實施例中, X^1 為 NR^3 且 X^2 為 CR^1R^2 。在又另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , 且 X^3 為 CR^1R^2 。在另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 CR^1R^2 , 且 X^4 為 CR^1R^2 。在又另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 CR^1R^2 , 且 Y^1 為 CR^1 。在另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 CR^1R^2 , X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , 且 Y^3 為 CR^1 。在又另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 CR^1R^2 , X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 CR^1 , 且 Y^4 為 CR^1 。在另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 CR^1R^2 , X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 CR^1 , 且 Y^4 為 CR^1 。在另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 CR^1R^2 , X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 CR^1 , Y^4 為 CR^1 , 且 Y^2 為 C。

[0088] 在另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 CR^1R^2 , X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , 且 Y^3 為 C。在又另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 CR^1R^2 , X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 C, 且 Y^4 為 CR^1 。在另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 CR^1R^2 , X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 C, Y^4 為 CR^1 , 且 Y^2 為 CR^1 。

[0089] 在另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 CR^1R^2 , X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 CR^1 , Y^4 為 CR^1 , Y^2 為 C, 且 L 為一鍵。在又另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 CR^1R^2 , X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為

CR^1 , Y^3 為 CR^1 , Y^4 為 CR^1 , Y^2 為 C , 且 L 為 $-C(O)O-$ 。
 在又另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 CR^1R^2 , X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 CR^1 , Y^4 為 CR^1 , Y^2 為 C , 且 L 為 $-C(O)NR^3-$ 。在另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 CR^1R^2 , X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 CR^1 , Y^4 為 CR^1 , Y^2 為 C , 且 L 為 $-S(O)_2-$ 。在又另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 CR^1R^2 , X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 CR^1 , Y^4 為 CR^1 , Y^2 為 C , 且 L 為 $-S(O)_2NR^3-$ 。

[0090] 在另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 CR^1R^2 , X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 C , Y^4 為 CR^1 , Y^2 為 CR^1 , 且 L 為一鍵。在又另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 CR^1R^2 , X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 C , Y^4 為 CR^1 , Y^2 為 CR^1 , 且 L 為 $-C(O)O-$ 。在又另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 CR^1R^2 , X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 C , Y^4 為 CR^1 , Y^2 為 CR^1 , 且 L 為 $-C(O)NR^3-$ 。在另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 CR^1R^2 , X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 C , Y^4 為 CR^1 , Y^2 為 CR^1 , 且 L 為 $-S(O)_2-$ 。在又另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 CR^1R^2 , X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 C , Y^4 為 CR^1 , Y^2 為 CR^1 , 且 L 為 $-S(O)_2NR^3-$ 。

[0091] 在另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 CR^1R^2 , X^4 為 CR^1R^2 , 且 Y^1 為 N 。在又另一實施例

中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N ，且 Y^3 為 CR^1 。在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N ， Y^3 為 CR^1 ，且 Y^4 為 CR^1 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ，且 Y^2 為 C 。

[0092] 在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N ，且 Y^3 為 C 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N ， Y^3 為 C ，且 Y^4 為 CR^1 。在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N ， Y^3 為 C ， Y^4 為 CR^1 ，且 Y^2 為 CR^1 。

[0093] 在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C ，且 L 為一鍵。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C ，且 L 為 $-C(O)O-$ 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C ，且 L 為 $-C(O)NR^3-$ 。在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C ，且 L 為 $-S(O)_2-$ 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C ，

且 L 為 $-S(O)_2NR^3-$ 。

[0094] 在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N， Y^3 為 C， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為一鍵。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N， Y^3 為 C， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為 $-C(O)O-$ 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N， Y^3 為 C， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為 $-C(O)NR^3-$ 。在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N， Y^3 為 C， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為 $-S(O)_2-$ 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N， Y^3 為 C， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為 $-S(O)_2NR^3-$ 。

[0095] 在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ，且 Y^4 為 N。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 N，且 Y^2 為 C。在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C，且 Y^4 為 N。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C， Y^4 為 N，且 Y^2 為 CR^1 。

[0096] 在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 CR^1R^2 ，

X^3 為 $CR^1R^{2'}$, X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 CR^1 , Y^4 為 N , Y^2 為 C , 且 L 為一鍵。在又另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 $CR^1R^{2'}$, X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 CR^1 , Y^4 為 N , Y^2 為 C , 且 L 為 $-C(O)O-$ 。在又另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 $CR^1R^{2'}$, X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 CR^1 , Y^4 為 N , Y^2 為 C , 且 L 為 $-C(O)NR^3-$ 。在另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 $CR^1R^{2'}$, X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 CR^1 , Y^4 為 N , Y^2 為 C , 且 L 為 $-S(O)_2-$ 。在又另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 $CR^1R^{2'}$, X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 CR^1 , Y^4 為 N , Y^2 為 C , 且 L 為 $-S(O)_2NR^3-$ 。

[0097] 在另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 $CR^1R^{2'}$, X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 C , Y^4 為 N , Y^2 為 CR^1 , 且 L 為一鍵。在又另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 $CR^1R^{2'}$, X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 C , Y^4 為 N , Y^2 為 CR^1 , 且 L 為 $-C(O)O-$ 。在又另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 $CR^1R^{2'}$, X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 C , Y^4 為 N , Y^2 為 CR^1 , 且 L 為 $-C(O)NR^3-$ 。在另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 $CR^1R^{2'}$, X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 C , Y^4 為 N , Y^2 為 CR^1 , 且 L 為 $-S(O)_2-$ 。在又另一實施例中, X^1 為 NR^3 , X^2 為 CR^1R^2 , X^3 為 $CR^1R^{2'}$, X^4 為 CR^1R^2 , Y^1 為 CR^1 , Y^3 為 C , Y^4 為 N , Y^2 為 CR^1 ,

且 L 為 $-S(O)_2NR^3-$ 。

[0098] 在式 (I) 之一些實施例中， X^1 為 NR^3 。在另一實施例中， X^1 為 NR^3 且 X^2 為 $C=O$ 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ，且 X^3 為 CR^1R^2 。在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ，且 X^4 為 CR^1R^2 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ，且 Y^1 為 CR^1 。在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ，且 Y^3 為 CR^1 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ，且 Y^4 為 CR^1 。在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ，且 Y^2 為 C 。

[0099] 在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ，且 Y^3 為 C 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ，且 Y^4 為 CR^1 。在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ， Y^4 為 CR^1 ，且 Y^2 為 CR^1 。

[0100] 在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C ，且 L 為一鍵。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C ，且 L 為 $-C(O)O-$ 。

在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C ，且 L 為 $-C(O)NR^3-$ 。在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C ，且 L 為 $-S(O)_2-$ 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C ，且 L 為 $-S(O)_2NR^3-$ 。

[0101] 在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為一鍵。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為 $-C(O)O-$ 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為 $-C(O)NR^3-$ 。在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為 $-S(O)_2-$ 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為 $-S(O)_2NR^3-$ 。

[0102] 在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ，且 Y^1 為 N 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ，

Y^1 為 N，且 Y^3 為 CR^1 。在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N， Y^3 為 CR^1 ，且 Y^4 為 CR^1 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ，且 Y^2 為 C。

[0103] 在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N，且 Y^3 為 C。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N， Y^3 為 C，且 Y^4 為 CR^1 。在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N， Y^3 為 C， Y^4 為 CR^1 ，且 Y^2 為 CR^1 。

[0104] 在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C，且 L 為一鍵。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C，且 L 為 $-C(O)O-$ 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C，且 L 為 $-C(O)NR^3-$ 。在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C，且 L 為 $-S(O)_2-$ 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 C，且 L 為 $-S(O)_2NR^3-$ 。

[0105] 在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3

為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N ， Y^3 為 C ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為一鍵。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N ， Y^3 為 C ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為 $-C(O)O-$ 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N ， Y^3 為 C ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為 $-C(O)NR^3-$ 。在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N ， Y^3 為 C ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為 $-S(O)_2-$ 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 N ， Y^3 為 C ， Y^4 為 CR^1 ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為 $-S(O)_2NR^3-$ 。

[0106] 在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O^2$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ，且 Y^4 為 N 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 N ，且 Y^2 為 C 。在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ，且 Y^4 為 N 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ， Y^4 為 N ，且 Y^2 為 CR^1 。

[0107] 在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 N ， Y^2 為 C ，且 L 為一鍵。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為

CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 N ， Y^2 為 C ，且 L 為 $-C(O)O-$ 。在
 又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ，
 X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 N ， Y^2 為 C ，
 且 L 為 $-C(O)NR^3-$ 。在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為
 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為
 CR^1 ， Y^4 為 N ， Y^2 為 C ，且 L 為 $-S(O)_2-$ 。在又另一實施例
 中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ，
 Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 CR^1 ， Y^4 為 N ， Y^2 為 C ，且 L 為
 $-S(O)_2NR^3-$ 。

[0108] 在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3
 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ， Y^4 為 N ，
 Y^2 為 CR^1 ，且 L 為一鍵。在又另一實施例中， X^1 為
 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為
 CR^1 ， Y^3 為 C ， Y^4 為 N ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為 $-C(O)O-$ 。在
 又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ，
 X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ， Y^4 為 N ， Y^2 為 CR^1 ，
 且 L 為 $-C(O)NR^3-$ 。在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為
 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ，
 Y^4 為 N ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為 $-S(O)_2-$ 。在又另一實施例
 中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 $C=O$ ， X^3 為 CR^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ，
 Y^1 為 CR^1 ， Y^3 為 C ， Y^4 為 N ， Y^2 為 CR^1 ，且 L 為
 $-S(O)_2NR^3-$ 。

[0109] 在式 (I) 之一些實施例中， X^2 為 CR^1R^2 ； R^1
 為 $-H$ 或 $-C_1-C_6$ 烷基；且 R^2 為 $-H$ 、芳基或 $-C_1-C_6$ 烷基，其

視情況經一或多個-OH、鹵素或-OR³取代。

[0110] 在式 (I) 之一些實施例中，X³ 為 CR^{1'}R^{2'}；R^{1'} 為 -H 或 -C₁-C₆ 烷基；且 R^{2'} 為 -H 或 -C₁-C₆ 烷基，其視情況經一或多個鹵素、-OR³ 或芳基取代。

[0111] 在式 (I) 之一些實施例中，X³ 為 CR^{1'}R^{2'} 且 R^{1'} 及 R^{2'} 與其兩者所連接之碳原子組合以形成螺環。

[0112] 在式 (I) 之一些實施例中，R¹ 及 R² 與其兩者所連接之原子組合以形成螺環。在另一實施例中，R¹ 及 R² 與其兩者所連接之原子組合以形成螺雜環。在另一實施例中，R¹ 及 R² 與其兩者所連接之原子組合以形成螺環烯基。

[0113] 在式 (I) 之一些實施例中，R¹ 及 R² 當在相鄰原子上時組合形成雜環。在另一實施例中，R¹ 及 R² 當在相鄰原子上時組合形成環烷基。在又另一實施例中，R¹ 及 R² 當在相鄰原子上時組合形成環烯基。在另一實施例中，R¹ 及 R² 當在相鄰原子上時組合形成芳基。在又另一實施例中，R¹ 及 R² 當在相鄰原子上時組合形成含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群之雜原子的雜芳基。

[0114] 在式 (I) 之一些實施例中，R¹ 及 R² 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基。在又另一實施例中，R¹ 及 R² 當在不相鄰原子上時組合形成雜環烷基。

[0115] 在式 (I) 之一些實施例中，R^{1'} 及 R^{2'} 與其兩者所連接之原子組合以形成螺環。在另一實施例中，R^{1'} 及 R^{2'} 與其兩者所連接之原子組合以形成螺雜環。在另一

實施例中， $R^{1'}$ 及 $R^{2'}$ 與其兩者所連接之原子組合以形成螺環烯基。

[0116] 在式 (I) 之一些實施例中， $R^{1'}$ 及 $R^{2'}$ 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烷基。在又另一實施例中， $R^{1'}$ 及 $R^{2'}$ 當在不相鄰原子上時組合形成雜環烷基。

[0117] 在式 (I) 之一些實施例中， R^3 及 R 與其所連接之氮原子組合以形成視情況經 $-R^4$ 、 $-OR^4$ 或 $-NR^4R^5$ 取代之雜環。在式 (I) 之一些實施例中， R^3 及 R 與其所連接之氮原子組合以形成視情況經 $-R^4$ 、 $-OR^4$ 或 $-NR^4R^5$ 取代的含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群之雜原子的雜芳基。

[0118] 在式 (I) 之一些實施例中， n 為 1 至 6。在另一實施例中， n 為 0 至 5。在又另一實施例中， n 為 0 至 4。在又另一實施例中， n 為 1 至 4。在另一實施例中， n 為 0 至 3。在又另一實施例中， n 為 0 至 2。在又另一實施例中， n 為 0 或 1。在另一實施例中， n 為 1 或 2。

[0119] 在式 (I) 之一些實施例中， X^4 、 X^2 及 X^1 不全部同時為 CR^1R^2 。

[0120] 在式 (I) 之一些實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ，且 X^4 為 CR^1R^2 。在另一實施例中， X^2 為 C=O， X^4 為 C=O，且 X^1 為 CR^1R^2 。在又另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 C=O，且 X^4 為 CR^1R^2 。

[0121] 在一說明性實施例中，式 I 化合物為：

4-(苯并[d]噁唑-2-基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(1-(環己基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(苯并[d]噻唑-2-基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(環己基甲基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(4-氟基-3-(三氟甲基)苯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(3,4-二氯苯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(吡啶-2-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(對甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

8-(羥基胺甲醯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4(5H)-

甲酸 4-甲氧基苯酯；

8-(羥基胺甲醯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4(5H)-
甲酸環己酯；

N-羥基-4-(哌啶-1-基磺醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]
噁氮吡-8-甲醯胺；

N8-羥基-N4-甲基-N4-苯基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮
吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

4-環己基-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-
甲醯胺；

4-(2-(二甲胺基)乙基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并
[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-甲氧基乙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁
氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]
咪唑-2-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲
醯胺；

(R)-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-
甲醯胺；

(R)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2,3-二氫苯并
[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2-甲基-
2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-2-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-2,4-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-2-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-2,4-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-3,3,4-三甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-異丙基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-異丙基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N8-羥基-3-異丙基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-異丙基-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-異丙基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N8-羥基-3-異丙基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-異丙基-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3,4-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3,4-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯乙基)-5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯乙基)-5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯乙基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-8-甲醯胺；

4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-8-甲醯胺；

4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯乙基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(1-苯基乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺；

N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-苯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺；

2-苯甲基-N-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4,5]噁嗪氮呋-8-甲醯胺 1,1-二氧化物；

2-苯甲基-N-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4,5]噁嗪氮呋-7-甲醯胺 1,1-二氧化物；

N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呋-4,8(5H)-二甲醯胺；

N7-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁
氮吡-4,7(5H)-二甲醯胺；

N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2,3,4,5-四氫苯并
[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2,3,4,5-四氫苯并
[f][1,4]噁氮吡-7-甲醯胺；

4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫
苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫
苯并[f][1,4]噁氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-4-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)
甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)
甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯乙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]
噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯乙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]
噁氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]
噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]
噁氮吡-7-甲醯胺；

4-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并
[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

4-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-4-((5-異丙基吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(吡啶-4-基甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(吡啶-2-基甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(噻唑-2-基甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-異丙氧基苯甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(3-苯氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(4-苯氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(2-(三氟甲氧基)苯甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(4-(吡啶-2-基)苯甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

4-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

4-(4-氰基苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(嘧啶-5-基甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(萘-1-基甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

4-((2-(3-氟苯基)噁唑-4-基)甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

4-(3-((二甲胺基)甲基)苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

4-苯甲基-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-異丙基苯甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

4-(4-氯苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

4-(2,5-二氟苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

4-(3,5-二氟苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

4-(3,5-二氯苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

4-(2-氟-4-甲氧基苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

4-(2-氯苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

4-((2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(吡啶-3-基甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-4-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

4-((1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

4-(環丙基甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-((四氫呋喃-3-基)甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

4-((4,5-二甲基噻唑-2-基)甲基)-N-羥基-2-側氧基-

2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

4-(3-氯苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

4-(4-(第三丁氧基)苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-4-((1-異丙基哌啶-4-基)甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

4-(4-(1H-吡咯-1-基)苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(萘-2-基甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-4-((2-嗎啉基吡啶-4-基)甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(4-(噻唑-2-基)苯甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-4-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯

并[f][1,4]噁氮吡-7-甲醯胺；

(R)-N8-羥基-2-異丙基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯

并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(R)-N8-羥基-2-(甲氧基甲基)-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-

二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N8-羥基-2-(甲氧基甲基)-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-

二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(R)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2-苯基-2,3-二氫苯并

[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2-苯基-2,3-二氫苯并

[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

N-羥基-4-甲基-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮吡-3,1'-環丙烷]-8-甲醯胺；

N-羥基-4-苯基-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮吡-3,1'-環丙烷]-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮吡-3,1'-環丙烷]-8-甲醯胺；

(S)-3-乙基-N-羥基-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-3-乙基-N-羥基-4-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-3-乙基-N-羥基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-3-乙基-N-羥基-4-(鄰甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(吡啶-2-基)-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(鄰甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(吡啶-2-基)-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(吡咯啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(異吲哚啉-2-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四

氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-3-甲基-4-(3-甲基嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四

氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-2,3,4,5-

四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(4-氟苯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(3-氟苯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫

苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁

氮呼-4(5H)-甲酸甲酯；

(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁

氮呼-4(5H)-甲酸異丙酯；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(甲磺醯基)-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(乙磺醯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N8-羥基-N4,N4,3-三甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁

氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-((2-甲氧基乙基)磺醯基)-3-甲基-2,3,4,5-

四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N8-羥基-N4-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-2,3-二氫苯并

[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N8-羥基-3-甲基-N4-苯基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N8-羥基-N4-(2-甲氧基乙基)-N4,3-二甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(3-甲氧基丙基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(3S)-4-(1-(4-氟苯基)乙基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(3-嗎啉基丙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-(四氫呋喃-2-基)乙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-乙基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-異丙基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-異丁基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]

噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-(環丁基甲基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并
[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-(環丙基甲基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并
[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-(4-氟苯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并
[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-(環己基甲基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并
[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-嗎啉基乙基)-2,3,4,5-四氫苯
并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯
并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-(環戊基甲基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并
[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-3-甲基-4-((四氫呋喃-2-基)甲基)-2,3,4,5-
四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-環戊基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]
噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-((4-氟苯基)磺醯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫
苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁
氮吡-4(5H)-甲酸環戊酯；

(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁

氮呷-4(5H)-甲酸環己酯；

(S)-N8-羥基-N4,3-二甲基-N4-苯基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呷-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呷-4(5H)-甲酸乙酯；

(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呷-4(5H)-甲酸環丁酯；

(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呷-4(5H)-甲酸四氫-2H-哌喃-4-酯；

(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呷-4(5H)-甲酸 4-氟苯酯；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呷-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呷-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-3-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呷-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呷-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-(鄰甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呷-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呷-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-3-(甲氧基甲基)-

2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-(鄰甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(吡咯啉-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(異吲哚啉-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(3-甲基嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫

苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-(4-氯苯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-(2-氯苯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-(2-氟苯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-4-(3-甲氧基吡咯啉-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N8-羥基-3-甲基-N4-(吡啶-3-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N4-環己基-N8-羥基-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N8-羥基-3-甲基-N4-(吡啶-2-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N8-羥基-3-甲基-N4-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N8-羥基-N4,3-二甲基-N4-(四氫-2H-哌喃-4-基)-

2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N8-羥基-3-甲基-N4-(吡啶-4-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-4-((1R,5R)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-((1S,5S)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

(S)-3-苯甲基-N-羥基-4-(嗎啶-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

[0122] 在另一實施例中，本發明之非限制性說明性化合物包含：

N8-羥基-N4-(四氫-2H-哌喃-4-基)-N4-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(嗎啶-4-羰基)-3-((三氟甲氧基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-3,5-二甲基-4-(嗎啶-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；或

(S)-6-氟-N-羥基-3-甲基-4-(嗎啶-4-羰基)-2,3,4,5-四氫

苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺。

[0123] 在本發明之另一實施例中，式 I 化合物為對映異構體。在一些實施例中，化合物為(*S*)-對映異構體。在其他實施例中，化合物為(*R*)-對映異構體。在又其他實施例中，式 I 化合物可為(+)或(-)對映異構體。

[0124] 應理解，所有異構形式（包含其混合物）均包含於本發明內。若化合物含有雙鍵，則取代基可為 E 或 Z 組態。若化合物含有雙取代環烷基，則環烷基取代基可具有順組態或反組態。亦意欲包含所有互變異構形式。

合成所揭示化合物之方法

[0125] 本發明化合物可藉由多種方法，包含標準化學方法製得。適合合成途徑描繪於以下所給流程中。

[0126] 式 I 化合物可藉由有機合成技術中已知之方法如部分由以下合成流程及實例所闡述而製備。在下文描述之流程中，充分理解，根據通用原則或化學方法需要時利用敏感或反應性基團之保護基。根據標準有機合成方法操縱保護基（T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」，第三版，Wiley, New York 1999）。此等基團在化合物合成之適宜階段使用對於熟習此項技術者顯而易見之方法移除。選擇製程以及反應條件及其執行次序應與式 I 化合物之製備一致。

[0127] 熟習此項技術者應辨識式 I 化合物中是否存在立體中心。因此，本發明包含兩種可能的立體異構體

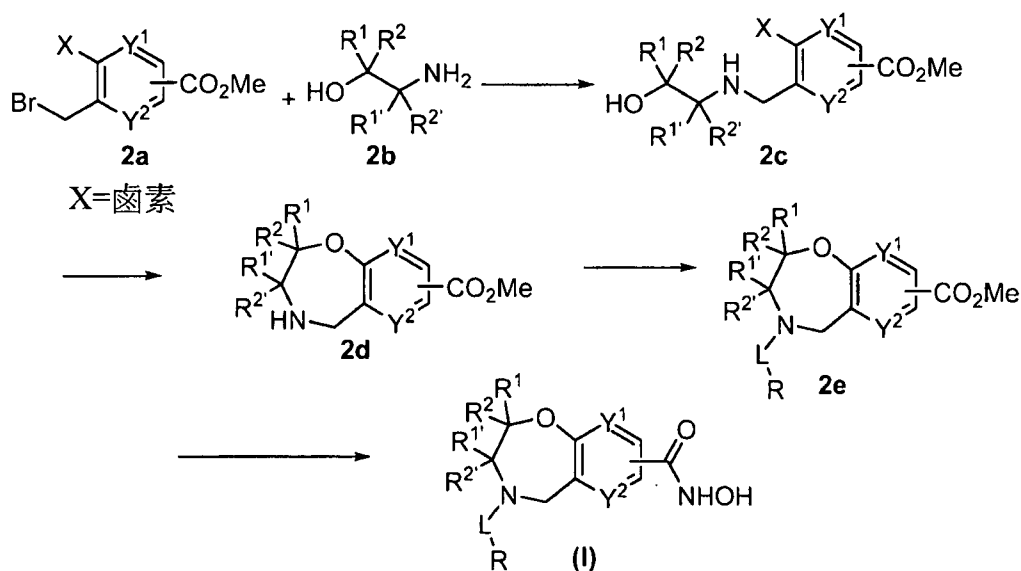
(除非在合成中規定) 且不僅包含外消旋化合物而且包含個別對映異構體及/或非對映異構體。當化合物需要呈單一對映異構體或非對映異構體形式時, 其可藉由立體特異性合成或藉由對最終產物或任何適宜中間物進行解析而獲得。對最終產物、中間物或起始物質之解析可受此項技術中已知的任何適合方法影響。參見例如「Stereochemistry of Organic Compounds」 E. L. Eliel, S. H. Wilen 及 L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)。

[0128] 本文中所述之化合物可由市售起始物質製得或使用已知有機、無機及/或酶促製程合成。

製備化合物

[0129] 本發明之化合物可以熟習有機合成技術者熟知之多種方式製備。舉例而言, 本發明化合物可使用下文所描述之方法以及有機合成化學技術中已知之合成方法或如熟習此項技術者所瞭解之其變化形式合成。此等方法包含(但不限於)下文描述之彼等方法。本發明化合物可藉由根據通用流程 1、2、3、4 及 5 中概述之步驟來合成, 其包括以不同次序組合中間物 2a、2b、2c、2d、2e、2f、2g、2h、2i、2j、2k、2m、2n、2o、2p、2q、2r、2s、2t、2u、2v、2w、2x、2y、2z、2aa、2bb 及 2cc。起始物質為市售的或藉由所報導文獻中之已知程序或如所說明製得。

流程 1. 本發明中描述之醚、硫醚或砜之通用合成。

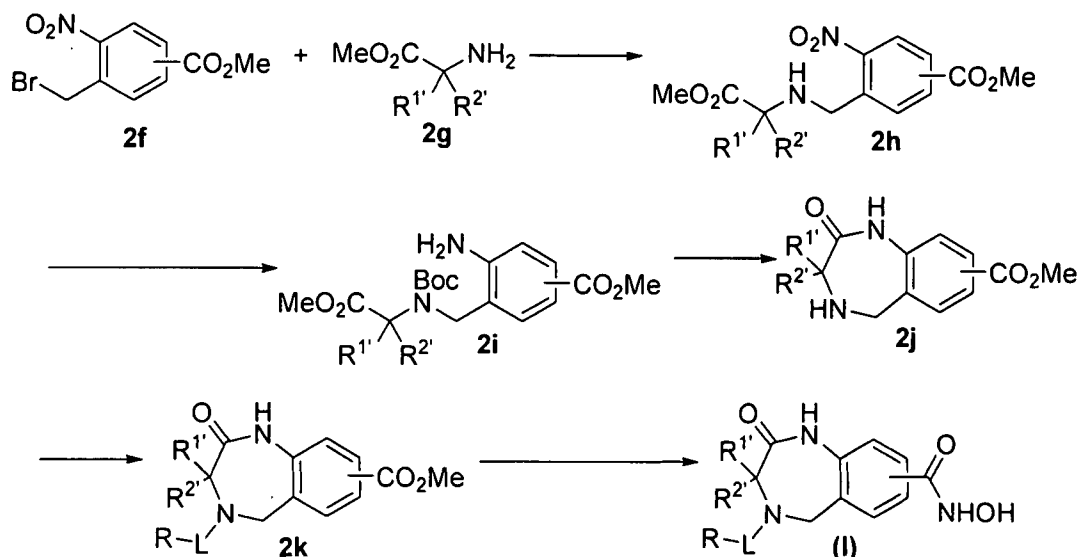


其中 L、R、R¹、R²、R^{1'}、R^{2'}、Y¹ 及 Y² 如式 (I) 中所定義。

[0130] 藉由使用中間物 2a、2b、2c、2d 及 2e 製備標靶式 (I) 分子之通用方法概述於通用流程 1 中。在溶劑 (例如, 乙腈 (MeCN)) 中, 使用鹼 (例如, 碳酸鉀 (K₂CO₃)) 使醇 2b 親核加成至中間物 2a, 提供中間物 2c。在溶劑 (例如, 異丙醇 (i-PrOH)) 中, 在催化量之金屬催化劑 (例如, 碘化銅 (CuI)、乙酸鈀 (Pd(OAc)₂) 等) 及鹼 (例如, 碳酸鉀 (K₂CO₃)) 存在下, 視情況在高溫下使中間物 2c 環化, 提供中間物 2d。R-L 部分之添加可例如經由烷基化、還原胺化、芳基化、脲形成或磺化實現。舉例而言, 在鹼 (例如, 氫化鈉 (NaH)) 存在下, 及視情況在高溫下, 用烷基鹵化物使中間物 2d 烷基化, 提供中間物 2e。在溶劑 (例如, 四氫呋喃 (THF) 及/或甲醇 (MeOH)) 中, 用脛胺及鹼 (例如, 氫氧化鈉水溶液 (aq. NaOH)) 處理中間物 2e, 提供式 (I) 化合

物。

流程 2. 本發明中描述之醯胺之通用合成。

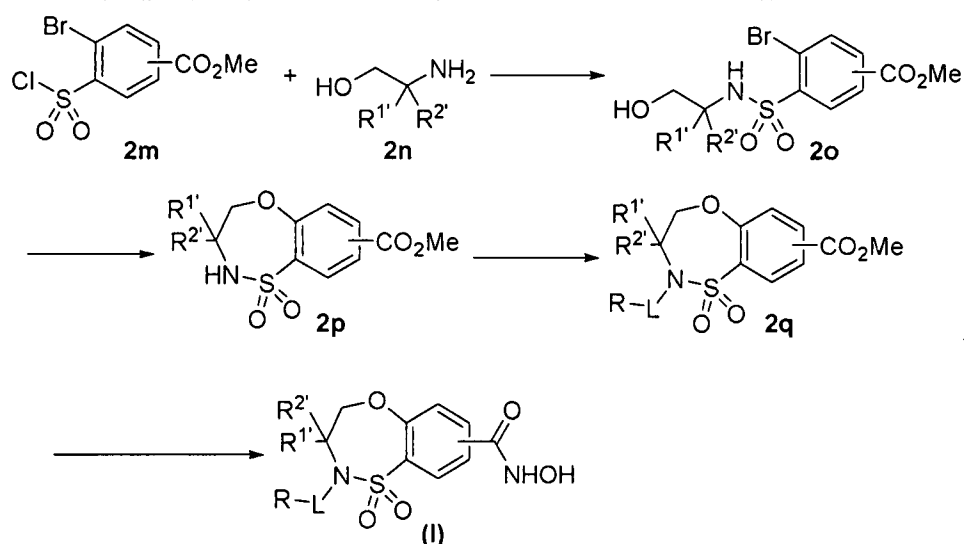


其中 L、R、R^{1'} 及 R^{2'} 如式 (I) 中所定義。

[0131] 藉由使用中間物 2f、2g、2h、2i、2j 及 2k 製備標靶式 (I) 分子之通用方法概述於通用流程 2 中。使用鹼 (例如, N,N-二異丙基乙胺 (DIEA)) 且在溶劑 (例如, MeCN、二氯甲烷 (DCM) 或 DMF) 中, 使胺 2g 親核加成至中間物 2f, 提供中間物 2h。在溶劑 (例如, DCM 或四氫呋喃 (THF)) 中, 使用保護基前體及 4-二甲胺基吡啶 (DMAP), 用典型酸不穩定保護基 (例如, 第三丁氧羰基 (Boc)) 保護中間物 2h 中之胺基; 隨後在溶劑 (例如, DCM) 中, 在金屬催化劑 (例如, 鈀/碳) 及氫氣 (H₂) 氣體存在下氫化, 提供中間物 2i。在鹼 (例如, 碳酸鉀 (K₂CO₃)) 存在下及在溶劑 (例如, 異丙醇 (i-PrOH)) 中, 視情況在高溫下使中間物 2i 環化, 提供中間物 2j。R-L 部分之添加可經由烷基化、還原胺化、

芳基化、脲形成或磺化實現。舉例而言，在鹼（例如，氫化鈉（NaH））存在下，及視情況在高溫下，用烷基鹵化物使中間物 2j 烷基化，提供中間物 2k。在溶劑（例如，四氫呋喃（THF）及/或甲醇（MeOH））中，用脛胺及鹼（例如，氫氧化鈉水溶液（aq. NaOH））處理中間物 2k，提供式（I）化合物。

流程 3. 本發明中描述之磺醯胺之通用合成。

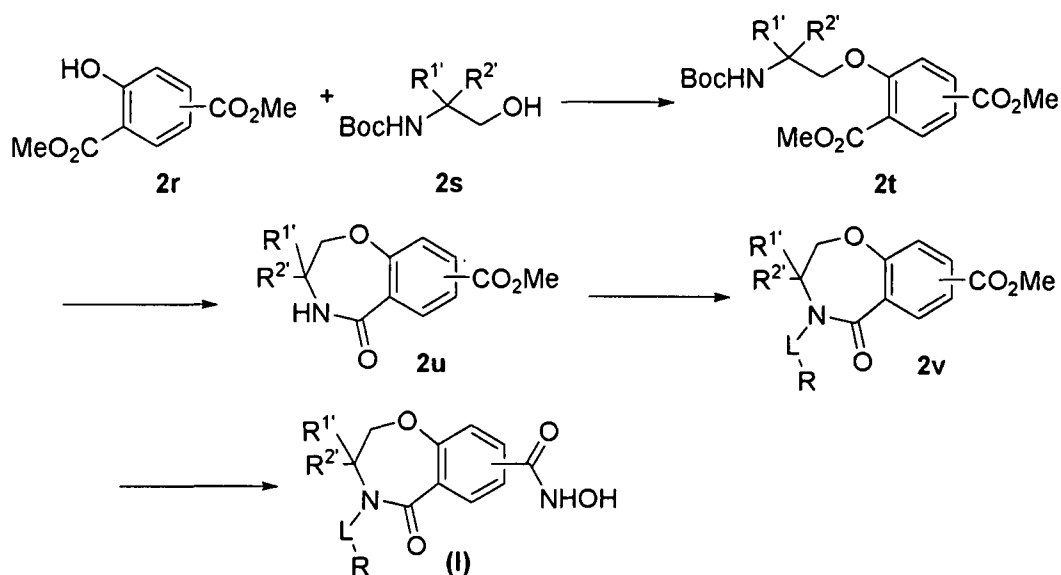


其中 L、R、R^{1'} 及 R^{2'} 如式（I）中所定義。

[0132] 藉由使用中間物 2m、2n、2o、2p 及 2q 製備標靶式（I）分子之通用方法概述於通用流程 3 中。在金屬氧化物（例如，MgO）存在下及在溶劑（例如，THF）中，用中間物 2m 使醇 2n 磺醯化，提供中間物 2o。在鹼（例如，甲醇鈉（NaOMe））存在下及在溶劑（例如，甲醇（MeOH）、*i*-PrOH 等）中，使中間物 2o 環化，提供中間物 2p。R-L 部分之添加可經由烷基化、還原胺化、芳基化、脲形成或磺化實現。舉例而言，在鹼（例如，氫化

鈉 (NaH)) 存在下，及視情況在高溫下，用烷基鹵化物使中間物 2p 烷基化，提供中間物 2q。在溶劑（例如，四氫呋喃 (THF) 及/或甲醇 (MeOH)) 中，用脛胺及鹼（例如，氫氧化鈉水溶液 (aq. NaOH)) 處理中間物 2q，提供式 (I) 化合物。

流程 4. 本發明中描述之醯胺之通用合成。

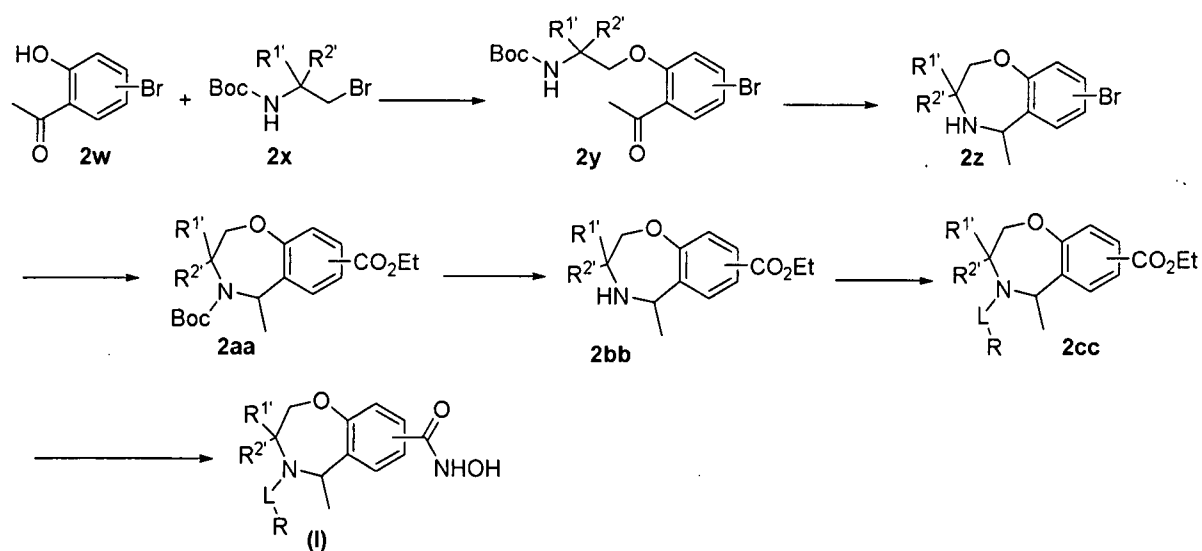


其中 L、R、R^{1'} 及 R^{2'} 如式 (I) 中所定義。

[0133] 藉由使用中間物 2r、2s、2t、2u 及 2v 製備標靶式 (I) 分子之通用方法概述於通用流程 4 中。可藉由在溶劑（例如，四氫呋喃 (THF)、二氯甲烷 (DCM)) 中，使用光延試劑 (Mitsunobu reagent)（例如，偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD) 或偶氮二甲酸二異丙酯 (DIAD)) 及三苯基磷，用苯酚 2r 使 2s 烷基化，獲得中間物 2t。在溶劑（例如，二氯甲烷 (DCM)) 中，使用強酸（諸如三氟乙酸 (TFA)) 使中間物 2t 脫除保護基；隨後在鹼（例如，三乙胺 (Et₃N)) 存在下及視情況在溶劑（例如，

THF、MeOH 等) 中，在高溫下環化，提供中間物 2u。R-L 部分之添加可經由烷基化、還原胺化、芳基化、脲形成或磺化實現。舉例而言，在鹼(例如，氫化鈉(NaH))存在下，及視情況在高溫下，用烷基鹵化物使中間物 2u 烷基化，提供中間物 2v。在溶劑(例如，四氫呋喃(THF)及/或甲醇(MeOH))中，用脛胺及鹼(例如，氫氧化鈉水溶液(aq. NaOH))處理中間物 2v，提供式(I)化合物。

流程 5. 本發明中描述之對掌性化合物之通用合成。



其中 L、R、R^{1'}及 R^{2'}如式(I)中所定義。

[0134] 藉由使用中間物 2w、2x、2y、2z、2aa、2bb 及 2cc 製備標靶式(I)分子之通用方法概述於通用流程 5 中。在溶劑(例如，MeCN、THF 等)中，使用碘化鉀(KI)及鹼(例如，碳酸鉀(K₂CO₃))，用中間物 2x 使苯酚 2w 烷基化，提供中間物 2y。在溶劑(例如，二氯甲烷(DCM))中，使用強酸(諸如三氟乙酸(TFA))

使中間物 2y 脫除保護基；隨後在溶劑（例如，THF、MeOH 等）中，在硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉存在下，經由分子內還原胺化而環化，提供中間物 2z。在溶劑（例如，DCM 或四氫呋喃（THF））中，使用保護基前體及視情況 4-DMAP，用典型酸不穩定保護基（例如，第三丁氧羰基（Boc））保護中間物 2z 中之胺基；隨後在溶劑（例如，DCM）中，在金屬催化劑（例如，[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈮(II)）及一氧化碳（CO）氣體存在下羰基化，提供中間物 2aa。在溶劑（例如，二氯甲烷（DCM））中，使用強酸（諸如三氟乙酸（TFA））使中間物 2aa 脫除保護基，提供中間物 2bb。R-L 部分之添加可經由烷基化、還原胺化、芳基化、脲形成或磺化實現。舉例而言，在鹼（例如，氫化鈉（NaH））存在下，及視情況在高溫下，用烷基鹵化物使中間物 2bb 烷基化，提供中間物 2cc。在溶劑（例如，四氫呋喃（THF）及/或甲醇（MeOH））中，用脛胺及鹼（例如，氫氧化鈉水溶液（aq. NaOH））處理中間物 2cc，提供式（I）化合物。

使用所揭示化合物之方法

[0135] 本發明之另一態樣係關於一種治療有需要之個體的與 HDAC（例如，HDAC6）調節相關之疾病之方法。所述方法包括向需要對與 HDAC（例如，HDAC6）調節相關之疾病或病症進行治療的患者投與有效量之式 I 化合物。在一實施例中，所述疾病可為（但不限於）癌症、

神經退化性疾病、神經發育性疾病、發炎性或自身免疫性疾病、感染、代謝疾病、血液學疾病或心血管疾病。

[0136] 本發明之另一態樣係針對一種抑制 HDAC（例如，HDAC6）之方法。所述方法包括向有需要之患者投與有效量之式 I。

[0137] 本發明係關於能夠調節（例如，抑制）HDAC（例如 HDAC6）之活性的組合物。本發明亦關於所述化合物之治療用途。

[0138] 本發明化合物之一種治療用途為治療增殖性疾病或病症，諸如癌症。癌症可理解為患者內的異常或不受調節之細胞生長且可包含（但不限於）肺癌、卵巢癌、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、肝細胞癌、腎癌及白血病（諸如急性骨髓性白血病及急性淋巴母細胞性白血病）。其他癌症類型包含 T 細胞淋巴瘤（例如，皮膚 T 細胞淋巴瘤、周邊 T 細胞淋巴瘤）及多發性骨髓瘤。

[0139] 本發明化合物之一種治療用途為治療神經疾病或病症或神經退化。神經病症理解為神經系統（例如，腦及脊髓）之病症。神經病症或神經退化性疾病可包含（但不限於）癲癇症、注意力不足症（ADD）、阿茲海默氏病、帕金森氏病、亨廷頓氏病、肌肉萎縮性側索硬化、脊髓性肌萎縮、原發性震顫、由組織損傷所導致之中樞神經系統創傷、氧化應激誘導之神經元或軸突退化症及多發性硬化症。

[0140] 本發明化合物之另一治療用途為治療神經發

育性病症。神經發育性病症可包含（但不限於）瑞特症候群（Rett syndrome）。

[0141] 本發明化合物之另一治療用途亦為治療發炎性疾病或病症。發炎可理解為宿主對初始損傷或感染之響應。發炎之症狀可包含（但不限於）發紅、腫脹、疼痛、發熱及功能缺失。發炎可能由促炎性細胞因子（諸如 IL-1 β ）之上調及 FOXP3 轉錄因子之增加之表現導致。

[0142] 本發明化合物之另一治療用途亦為治療自身免疫性疾病或病症。自身免疫性病理解為其中宿主之自身免疫系統響應宿主身體中天然存在之組織及物質的病症。自身免疫性疾病可包含（但不限於）類風濕性關節炎、脊椎性關節炎、牛皮癬性關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑性狼瘡症、發炎性腸病、移植物抗宿主疾病、移植排斥、纖維化疾病、克羅恩氏病（Crohn's Disease）、1 型糖尿病、濕疹及牛皮癬。

[0143] 本發明化合物之另一治療用途亦為治療傳染性疾病或病症。感染或傳染性疾病由外來病原體之侵襲導致。感染可能由例如細菌、真菌或病毒導致。舉例而言，細菌感染可能由大腸桿菌導致。

[0144] 本發明化合物之又另一治療用途亦為治療代謝疾病或病症。代謝疾病可表徵為個體儲存能量方式之異常。代謝病症可包含（但不限於）代謝症候群、糖尿病、肥胖、高血壓及心臟衰竭。

[0145] 本發明化合物之又另一治療用途亦為治療血

液學病症。血液學疾病主要影響血液。血液學病症可包含（但不限於）貧血、淋巴瘤及白血病。

[0146] 本發明化合物之又另一治療用途亦為治療心血管疾病或病症。心血管疾病影響患者之心臟及血管。例示性病狀包含（但不限於）心血管應激、壓力超負荷、慢性缺血、梗塞-再灌注損傷、高血壓、動脈粥樣硬化、外周動脈疾病及心臟衰竭。

[0147] 本發明之另一態樣係關於一種式（I）化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體或互變異構體，其用於治療或預防與 HDAC6 調節相關之疾病。在一些實施例中，所述疾病為癌症、神經退化性疾病、神經發育性病、發炎性或自身免疫性疾病、感染、代謝疾病、血液學疾病或心血管疾病。在一些實施例中，所述化合物抑制組蛋白脫乙酰基酶。在另一實施例中，所述化合物抑制鋅依賴性組蛋白脫乙酰基酶。在另一實施例中，所述化合物抑制 HDAC6 同功酶鋅依賴性組蛋白脫乙酰基酶。

[0148] 在另一態樣中，本發明係關於一種式（I）化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體或互變異構體之用途，其用於製造供治療或預防與 HDAC6 調節相關之疾病用之藥物。在一些實施例中，所述疾病為癌症、神經退化性疾病、神經發育性病、發炎性或自身免疫性疾病、感染、代謝疾病、血液學疾病或心血管疾病。在一些實施例中，所述化合物抑制組

蛋白脫乙酰基酶。在另一實施例中，所述化合物抑制鋅依賴性組蛋白脫乙酰基酶。在另一實施例中，所述化合物抑制 HDAC6 同功酶鋅依賴性組蛋白脫乙酰基酶。

[0149] 在一些實施例中，所述癌症為皮膚 T 細胞淋巴瘤、周邊 T 細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、白血病、肺癌、卵巢癌、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、肝細胞癌或腎癌。在其他實施例中，所述神經退化性疾病為阿茲海默氏病、亨廷頓氏病、帕金森氏病、肌肉萎縮性側索硬化或脊髓性肌萎縮。在其他實施例中，所述神經發育性病症為瑞特症候群。在又其他實施例中，所述發炎性或自身免疫性疾病為類風濕性關節炎、脊椎性關節炎、牛皮癬性關節炎、牛皮癬、多發性硬化症、全身性紅斑性狼瘡症、發炎性腸病、移植物抗宿主疾病、移植排斥或纖維化疾病。

[0150] 所揭示化合物可以有效量投與以治療或預防個體中之病症及/或預防其罹患。

[0151] 所揭示化合物之投與可經由治療劑之任何投與模式實現。此等模式包含全身性或局部投與，諸如經口、經鼻、非經腸、經皮、皮下、經陰道、經頰、經直腸或局部投與模式。

[0152] 視預期投與模式而定，所揭示組合物可呈固體、半固體或液體劑型，諸如可注射劑、錠劑、栓劑、丸劑、時間釋放膠囊、酏劑、酹劑、乳劑、糖漿、散劑、液體、懸浮液或其類似形式，有時在單位劑型中且與習知醫藥實踐一致。類似地，其亦可以靜脈內（團注及輸注兩

者)、腹膜內、皮下或肌肉內形式投與，所有使用形式均為熟習醫藥技術者所熟知。

[0153] 說明性醫藥組合物為包括本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑之錠劑及明膠膠囊，所述醫藥學上可接受之載劑諸如 a) 稀釋劑，例如，純化水、三酸甘油酯油（諸如氫化或部分氫化植物油或其混合物）、玉米油、橄欖油、葵花油、紅花油、魚油（諸如 EPA 或 DHA）或其酯或三酸甘油酯或其混合物、 ω -3 脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素、鈉、糖精、葡萄糖及/或甘胺酸；b) 潤滑劑，例如，二氧化矽、滑石、硬脂酸、其鎂或鈣鹽、油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及/或聚乙二醇；對於錠劑亦然；c) 黏合劑，例如，矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、碳酸鎂、天然糖（諸如葡萄糖或 β -乳糖）、玉米甜味劑、天然及合成膠（諸如阿拉伯膠、黃蓍膠或海藻酸鈉）、蠟及/或聚乙炔吡咯啉酮，必要時；d) 崩解劑，例如，澱粉、瓊脂、甲基纖維素、膨潤土、三仙膠、褐藻酸或其鈉鹽或起泡混合物；e) 吸附劑、著色劑、調味劑及甜味劑；f) 乳化劑或分散劑，諸如 Tween 80、Labrasol、HPMC、DOSS、caproyl 909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、gelucire、維生素 E TGPS 或其他可接受乳化劑；及/或 g) 增強化合物之吸收的試劑，諸如環糊精、羥丙基-環糊精、PEG400、

PEG200。

[0154] 液體、尤其可注射組合物可例如藉由溶解、分散等製備。舉例而言，將所揭示化合物溶解於醫藥學上可接受之溶劑，諸如水、生理食鹽水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇及其類似物中或與其混合，從而形成可注射等張溶液或懸浮液。諸如白蛋白、乳糜微粒粒子或血清蛋白質之蛋白質可用以溶解所揭示化合物。

[0155] 所揭示化合物亦可調配為可自脂肪乳劑或懸浮液製備；使用聚伸烷基二醇（諸如丙二醇）作為載劑之栓劑。

[0156] 所揭示化合物亦可以脂質體遞送系統，諸如單層小微脂粒、單層大微脂粒及多層微脂粒形式投與。脂質體可由多種磷脂（含有膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼）形成。在一些實施例中，脂質組分之膜與藥物水溶液水合成封裝藥物之形式脂質層，如美國專利第 5,262,564 號中所描述。

[0157] 所揭示化合物亦可藉由使用與所揭示化合物偶合之單株抗體作為個別載劑來遞送。所揭示化合物亦可與作為靶向藥物載劑之可溶性聚合物偶合。所述聚合物可包含經棕櫚醯基殘基取代之聚乙烯吡咯啉酮、哌喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯酸醯胺-酚、聚羥乙基天冬胺醯基醯胺酚或聚氧化乙烯聚離胺酸。此外，所揭示化合物可與一類適用於實現藥物之控制釋放之生物可降解聚合物偶合，所述聚合物例如聚乳酸、聚 ϵ -己內酯、聚羥基丁酸、聚原

酸酯、聚縮醛、聚二氫吡喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩性嵌段共聚物。在一個實施例中，所揭示化合物並不共價結合至聚合物，例如聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯。

[0158] 非經腸可注射投與通常用於皮下、肌肉內或靜脈內注射及輸注。可注射劑可以習知形式製備，呈液體溶液或懸浮液或適用於在注射前溶解於液體中之固體形式。

[0159] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包括式 I 化合物及醫藥學上可接受之載劑。所述醫藥學上可接受之載劑可進一步包含賦形劑、稀釋劑或界面活性劑。

[0160] 組合物可分別根據習知混合、成粒或塗佈方法製備，且本發明醫藥組合物可含有以重量或體積計約 0.1% 至約 99%、約 5% 至約 90% 或約 1% 至約 20% 之所揭示化合物。

[0161] 利用所揭示化合物之給藥方案根據多種因素來選擇，所述因素包含患者之類型、物種、年齡、體重、性別及醫學病狀；待治療病狀之嚴重程度；投與途徑；患者之腎或肝功能；及所採用之特定所揭示化合物。熟習此項技術之一般醫師或獸醫可容易地確定及開立預防、對抗或阻止病狀進展所需之藥物的有效量。

[0162] 當用於所指示之作用時，所揭示化合物之有效劑量如治療病狀所需在約 0.5 mg 至約 5000 mg 所揭示

化合物範圍內。活體內或活體外用途之組合物可含有約 0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500 或 5000 mg 所揭示化合物，或在劑量清單中之一個量至另一量範圍內。在一個實施例中，組合物呈可劃分之錠劑形式。

[0163] 在不希望受任何特定理論束縛之情況下，本發明化合物可經由結合至化合物芳環之異脛肟酸基團藉由與蛋白質活性位點中之鋅 (Zn^{2+}) 離子相互作用來抑制 HDAC (諸如 HDAC6)。結合可防止鋅離子與其天然受質相互作用，因此抑制酶。

實例

[0164] 藉由以下實例及合成實例進一步說明本發明，其不應理解為在範疇或精神方面將本發明限於本文所描述之特定程序。應理解，提供所述實例以說明某些實施例，且不意欲從而限制本發明之範疇。進一步應理解，可採用多種其他實施例、變體及其等效形式，熟習此項技術者可在不偏離本發明之精神及/或隨附申請專利範圍之範疇的情況下想到所述其他實施例、變體及其等效形式。

[0165] 與其他 HDAC 酶 (例如 HDAC6) 抑制劑相比，本發明包含多種獨特特徵及優勢。舉例而言，本發明之特徵在於一類獨特的式 I 小分子治療劑。所述化合物藉由使用 HDAC 配位體-蛋白質複合物之晶體結構資訊以及先進計算化學工具設計。此等技術引起新穎化學架構之發

展，其經反覆改良以優化配位體與受體之間的已知為效力所需之關鍵識別特徵。

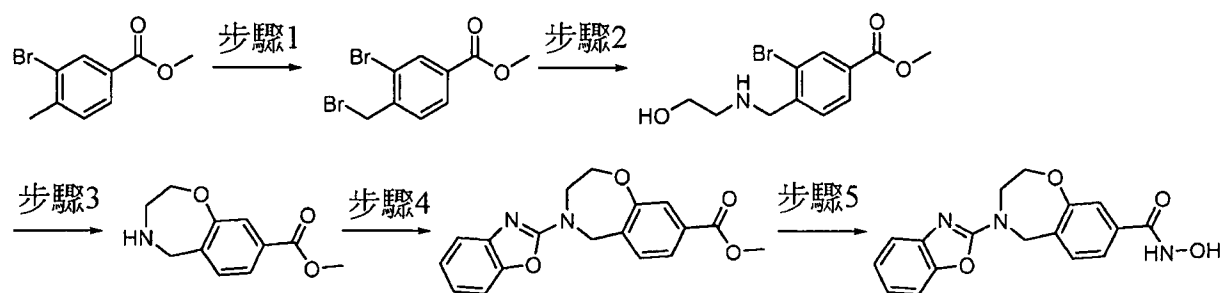
[0166] 以下實例中及本文中別處所用之定義為：

BINAP	2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘
Boc :	第三丁氧羰基
CCl ₄ :	四氯化碳
CDCl ₃ :	氘化氯仿
CH ₂ Cl ₂ :	氯化甲烷，二氯甲烷
CO (g) :	一氧化碳氣體
Cs ₂ CO ₃ :	碳酸銫
Cu(OAc) ₂	乙酸銅(II)
CuI :	碘化銅(I)
DEAD :	偶氮二甲酸二乙酯
DIEA :	二異丙基乙胺
DMA :	二甲基乙醯胺
DMF :	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO :	二甲亞砜
Et ₃ N :	三乙胺
Et ₂ O :	乙醚
EtOAc :	EtOAc
h :	小時
H ₂ O :	水
HCl :	氫氯酸
H ₄ NHCO ₃ :	碳酸氫銨

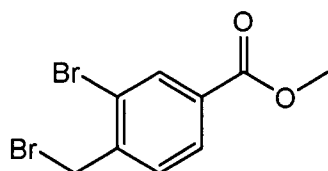
Johnphos :	(2-聯苯)二-第三丁基膦
K_2CO_3 :	碳酸鉀
KH_2PO_4	磷酸二氫鉀
MeCN :	乙腈
MeOH :	甲醇
$MgSO_4$:	硫酸鎂
$NaBH(OAc)_3$:	三乙醯氧基硼氫化鈉
min :	分鐘
$Na(CN)BH_3$:	氰基硼氫化鈉
Na_2SO_4 :	硫酸鈉
$NaHCO_3$:	碳酸氫鈉
NaOH :	氫氧化鈉
NBS :	N-溴代丁二醯亞胺
NH_2OH :	脛胺
NH_4Cl :	氯化銨
NH_4HCO_3 :	碳酸氫銨
$Pd(dppf)Cl_2$:	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$:	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀 (II)-二氯甲烷加合物
$Pd(OAc)_2$:	乙酸鈀(II)
$Pd_2(dba)_3$	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)
$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)-氯仿加合物
pet. ether :	石油醚
prep-HPLC :	製備型高壓液相層析

prep-TLC :	製備型薄層層析
RuPhos	2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯
RuPhos-Pd-G2	氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈦(II)
TFA :	三氟乙酸
THF :	四氫呋喃
Xantphos	4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃
XPhos-Pd-G3	(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]甲磺酸鈦(II)

實例 1 - 製備 4-(苯并[d]噁唑-2-基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



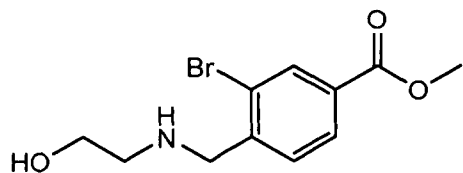
步驟 1 : 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯



[0167] 將 3-溴-4-甲基苯甲酸甲酯 (25 g, 109.14 mmol, 1 當量)、NBS (21.5 g, 120.80 mmol, 1.11 當

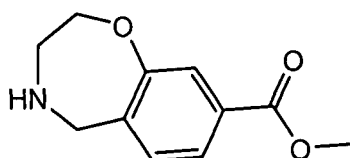
量)、過氧化苯甲醯(146 mg, 0.57 mmol, 0.01 當量)及 CCl_4 (120 mL) 置於 250 mL 圓底燒瓶中。在油浴中在 85°C 下攪拌所得溶液隔夜。將所得混合物冷卻且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:10) 純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (20 g), 且所述標題化合物不經進一步純化即使用。

步驟 2: 3-溴-4-((2-羥乙基胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0168] 將 3-溴-4-((2-羥乙基胺基)甲基)苯甲酸甲酯 20 g, 64.94 mmol, 1 當量)、 K_2CO_3 (26.9 g, 194.63 mmol, 3 當量)、MeCN (100 mL) 及 2-胺基乙-1-醇 4.76 g, 77.93 mmol, 1.20 當量) 置於 250 mL 圓底燒瓶中。在 -5°C 下攪拌所得溶液 2 h。將所得混合物在真空下濃縮, 用水 (50 mL) 及 EtOAc (50 mL) 洗滌。將有機層在真空下濃縮, 且置於 250 mL 圓底燒瓶 (MeOH/ CH_2Cl_2 , 1:20) 中, 得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (16 g, 56% 產率, 經 2 個步驟)。MS: (ES, m/z): 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

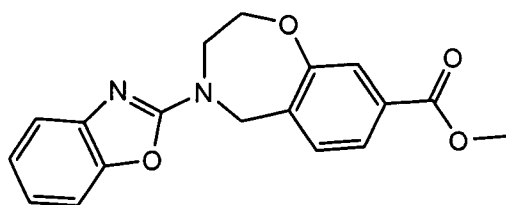
步驟 3: 2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0169] 將 3-溴-4-((2-羥乙基胺基)甲基)苯甲酸甲酯 7

g, 24.29 mmol, 1 當量)、 K_2CO_3 (6.6 g, 47.75 mmol, 1.97 當量)、CuI (912 mg, 4.79 mmol, 0.20 當量) 及異丙醇 (100 mL) 置於 250 mL 圓底燒瓶中。在油浴中在 110°C 下攪拌所得溶液隔夜。冷卻溶液且過濾出固體。將濾液在真空下濃縮且藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:1) 純化, 得到呈黃色油狀之標題化合物 (3 g, 60% 產率)。 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.70-7.68 (t, 2H), 7.26-7.22 (t, 1H), 4.13-4.09 (t, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.30-3.28 (t, 2H)。MS: (ES, m/z): 208 $[M+H]^+$ 。

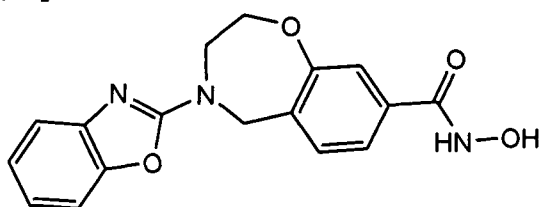
步驟 4: 4-(苯并[d]噁唑-2-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呷-8-甲酸甲酯



[0170] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 100 mL 圓底燒瓶中置入 2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呷-8-甲酸甲酯 (200 mg, 0.97 mmol, 1 當量)、2-溴-1H-1,3-苯并噁唑 (285 mg, 1.45 mmol, 1.5 當量)、CuI (37 mg, 0.19 mmol, 0.2 當量)、乙-1,2-二醇 (0.1 mL) 及磷酸過氧化氫鉀 (263 mg, 1.95 mmol, 2 當量)。在油浴中在 110°C 下攪拌所得溶液隔夜。將所得混合物冷卻且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:5) 純化殘餘物, 得到呈黃色油狀之標題化合物 (197 mg, 63% 產

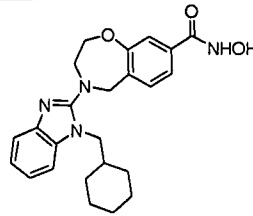
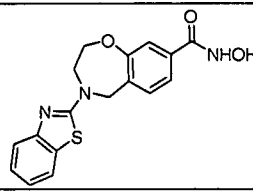
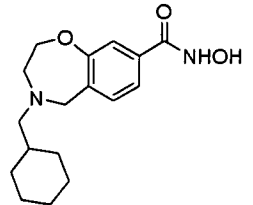
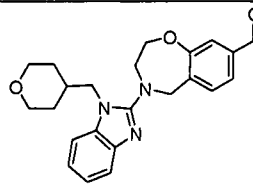
率)。MS: (ES, m/z): 325 $[M+H]^+$ 。

步驟 5：4-(苯并[d]噁唑-2-基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

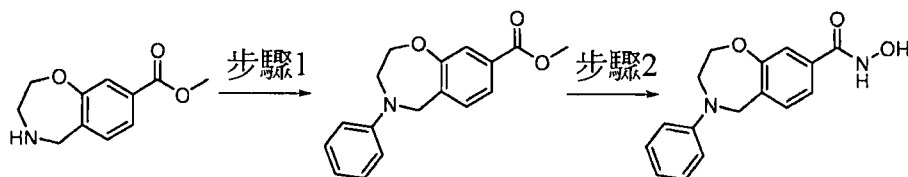


[0171] 向 100 mL 圓底燒瓶中置入 4-(苯并[d]噁唑-2-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.31 mmol, 1 當量)、 NH_2OH (50% 水溶液, 1 mL)、1 N NaOH 水溶液 (0.62 mL, 2 當量) 及 THF (3 mL)。在油浴中在 40°C 下攪拌所得溶液隔夜。藉由 Prep-HPLC (管柱: Sunfire Prep C18 OBD, $5\ \mu\text{m}$, $19\times 150\ \text{mm}$; 移動相 A: 水/0.05% 甲酸; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 25 mL/min; 梯度: 於 9 min 中 5% B 至 50% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物 (80 mg), 得到呈粉紅色固體狀之標題化合物 (29 mg, 29% 產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.16 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.50-6.98 (t, 7H), 4.84 (s, 2H), 4.26-4.24 (t, 2H), 4.08-4.06 (t, 2H)。MS: (ES, m/z): 326 $[M+H]^+$ 。

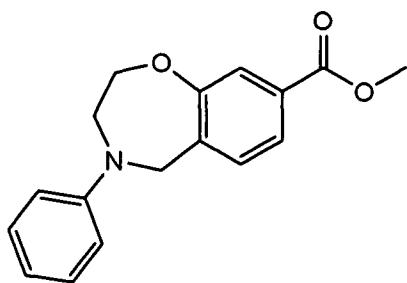
表 1：根據實例 1 之方法製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 421 [M+H] ⁺	11.18 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.50-7.34 (m, 5H), 7.06-7.03 (m, 2H), 4.55-4.47 (t, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.02 (d, 1H,), 3.73 (s, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.16-1.47 (m, 3H), 1.23-1.10 (m, 2H), 0.98- 0.78 (m, 5H)
	(ES, <i>m/z</i>): 342 [M+H] ⁺	10.98 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.52-7.22 (m, 5H), 7.08-7.02 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.27-4.11 (m, 4H)
	(ES, <i>m/z</i>): 305 [M+H] ⁺	11.16 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.39- 7.20 (m, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.75-3.73 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.20-2.18 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 1.70-1.63 (m, 4H), 1.47-1.46 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 1.24-1.11 (m, 4H), 0.85-0.77 (m, 2H)
	(ES, <i>m/z</i>): 423 [M+H] ⁺	11.25 (s, 1H), 9.06 (br s, 1H), 7.70-7.72(m, 1H), 7.24-7.51 (m, 6H), 4.88 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.08-4.10 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.53-3.59 (d, <i>J</i> = 24.4 Hz, 2H), 2.87-2.94(m, 2H), 1.80-1.91 (m, 1H), 0.92 (s, 4H)

實例 2 - 製備 N-羥基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

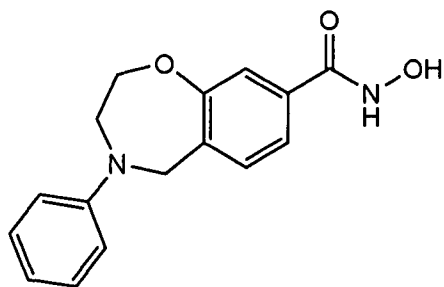


步驟 1：4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0172] 向 50 mL 圓底燒瓶中置入 2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.48 mmol, 1 當量)、Pd₂(dba)₃ (50 mg, 0.05 mmol, 0.11 當量)、Xantphos (14 mg, 0.02 mmol, 0.05 當量)、Cs₂CO₃ (326 mg, 1 mmol, 2.08 當量)、二噁烷 (10 mL) 及溴苯 (117 mg, 0.75 mmol, 1.54 當量)。在油浴中在 100°C 下攪拌所得混合物隔夜。在冷卻之後，過濾出固體且在真空下濃縮濾液。藉由 prep-TLC (EtOAc/pet. ether, 1:5) 純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (50 mg, 37% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 284 [M+H]⁺。

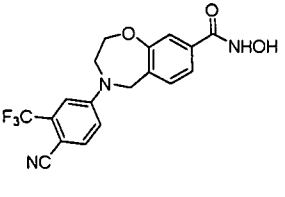
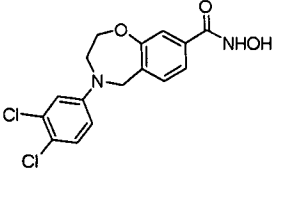
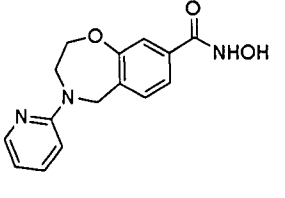
步驟 2: N-羥基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



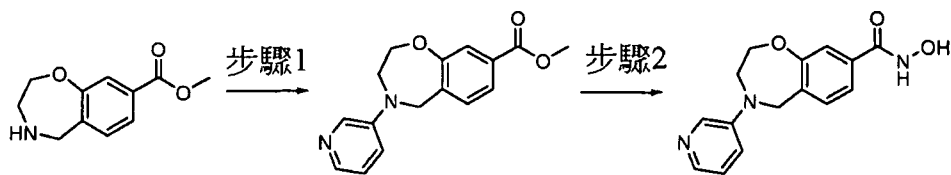
[0173] 向 100 mL 圓底燒瓶中置入 4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (50 mg, 0.18 mmol, 1 當量)、NH₂OH (50% 水溶液, 1 mL, 50 當量)、1 N NaOH 水溶液 (0.36 mL, 2 當量) 及 THF (3 mL)。在油

浴中在 40°C 下攪拌所得溶液隔夜。藉由 Prep-HPLC (管柱: Sunfire Prep C18 ODB, 5 μ m, 19 \times 150 mm; 移動相 A: 水 / 0.05% 甲酸; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 25 mL/min; 梯度: 於 8 min 中 5% B 至 55% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈粉紅色油狀之標題化合物 (2.5 mg, 5% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.12 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.56-6.56 (m, 8H), 4.66 (s, 2H), 4.17-4.10 (t, 2H), 3.91-3.80 (t, 2H)。MS: (ES, m/z): 326 [M+H]⁺。

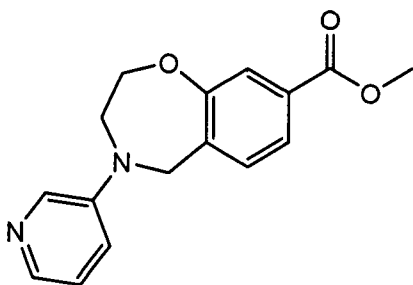
表 2: 根據實例 2 之方法製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
	(ES, m/z): 378 [M+H] ⁺	11.15 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.79-7.76 (t, 1H), 7.60-7.58 (t, 1H), 7.41-7.39 (t, 1H), 7.30-7.22 (t, 3H), 4.86 (s, 2H), 4.20-4.19 (t, 2H), 4.06- 4.05 (t, 2H)
	(ES, m/z): 353 [M+H] ⁺	11.11 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.59-7.57 (t, 1H), 7.50-7.43 (t, 1H), 7.30-7.28 (t, 2H), 7.09- 7.08 (t, 1H), 6.90-6.87 (t, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.13-4.11 (t, 2H), 3.90-3.88 (t, 2H)
	(ES, m/z): 286 [M+H] ⁺	11.06 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.04-8.05 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.29-7.49 (m, 4H), 6.86-6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.53-6.57 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.10 (s, 4H)

實例 3 - 製備 N-羥基-4-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

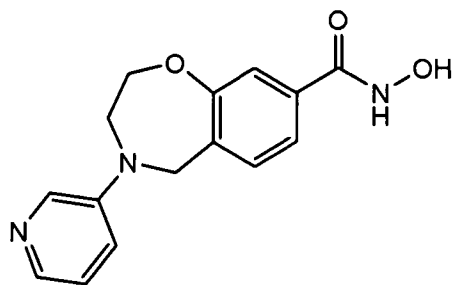


步驟 1：4-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0174] 向 25 mL 密封管中置入 2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (200 mg, 0.97 mmol, 1 當量) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 中之溶液、3-溴吡啶 (171 mg, 1.08 mmol, 1.5 當量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (15 mg, 0.02 當量)、BINAP (20 mg, 0.03 mmol, 0.03 當量) 及 Cs_2CO_3 (489 mg, 1.50 mmol, 2 當量)。在微波反應器中在 150°C 下攪拌所得混合物 1.5 h。在真空下濃縮反應混合物。將殘餘物用 H_2O (30 mL) 稀釋，且隨後用 EtOAc (3×100 mL) 萃取。濃縮有機層，且藉由矽膠層析法 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:10) 純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (50 mg, 18% 產率)。MS: (ES, m/z): 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟 2：N-羥基-4-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

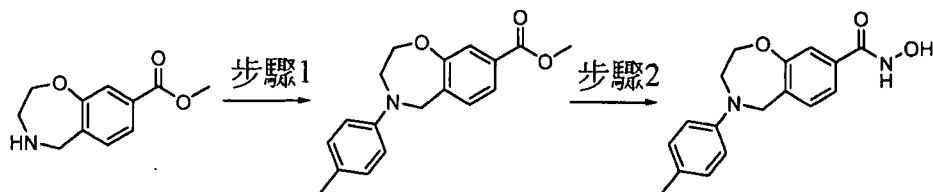


[0175] 向 100 mL 圓底燒瓶中置入 4-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (50 mg, 0.18 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 2.5 mL) 中之溶液、NH₂OH (50%水溶液, 1 mL, 60 當量)、1 N NaOH 水溶液 (0.5 mL, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。藉由 Prep-HPLC (管柱: HSS C18 OBD, 1.8 μm, 2.1×50 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN/0.05% TFA; 流動速率: 0.7 mL/min; 梯度: 於 2 min 中 5% B 至 95% B, 保持 0.6 min; 偵測器: UV 254 nm) 純化混合物, 得到呈黃色固體狀之標題化合物 (3.3 mg, 6% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 8.33 (b, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.83 (b, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39-7.09 (m, 4H), 4.72 (s, 1H), 4.13 (b, 2H), 3.93 (s, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 286 [M+H]⁺。

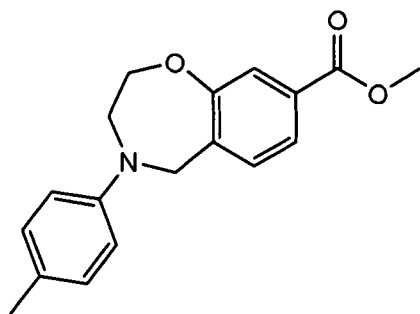
表 3: 根據實例 3 之方法製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 286 [M+H] ⁺	8.30-8.08 (m, 3H), 7.58-7.30 (m, 3H), 6.81 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.92 (s, 2H)

實例 4：製備 N-羥基-4-(對甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

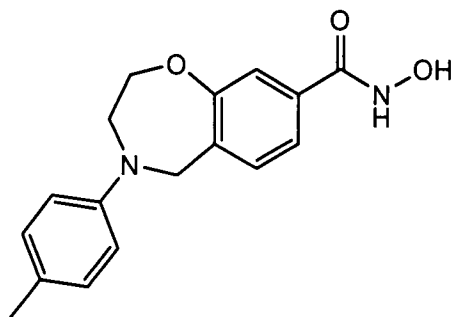


步驟 1：4-(對甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



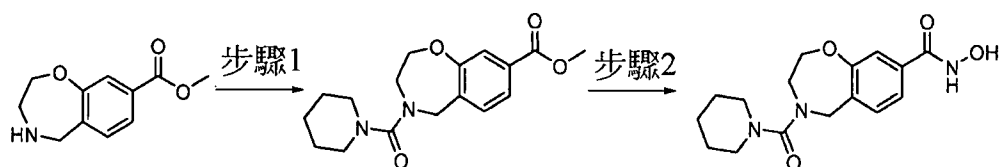
[0176] 向 100 mL 圓底燒瓶中置入 2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (200 mg, 0.97 mmol, 1 當量)、對甲苯醯胺 (162 mg, 1.19 mmol, 1.24 當量)、Cu(OAc)₂ (18 mg, 0.10 mmol, 0.1 當量)、吡啶 (16 mg, 0.20 mmol, 0.21 當量)、CH₂Cl₂ (10 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌 2 h，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:5) 純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物 (120 mg, 42% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 298 [M+H]⁺。

步驟 2：N-羥基-4-(對甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

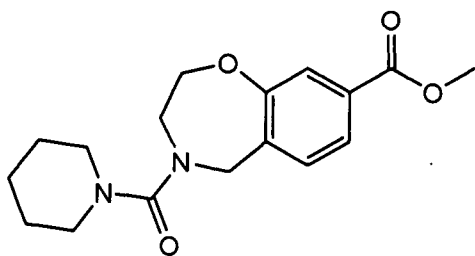


[0177] 向 100 mL 圓底燒瓶中置入 4-(對甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (120 mg, 0.40 mmol, 1 當量)、NH₂OH (50%水溶液, 1 mL, 38 當量)、1 N NaOH 水溶液 (1 mL, 2.5 當量) 及 THF/MeOH (4:1, 3 mL)。在油浴中在 40°C 下攪拌所得溶液隔夜。藉由 Prep-HPLC (管柱: Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05%甲酸; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 25 mL/min; 梯度: 於 10 min 中 5% B 至 60% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化混合物, 得到呈粉紅色固體狀之標題化合物 (31 mg, 26%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.11 (s, 1H), 9 (s, 1H), 7.55-7.52 (t, 1H), 7.37-7.34 (t, 1H), 7.27-7.27 (t, 1H), 6.93-6.90 (t, 2H), 6.78-6.79 (t, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.11-4.09 (t, 2H), 3.85-3.83 (t, 2H), 2.11 (s, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 299 [M+H]⁺。

實例 5 - 製備 N-羥基-4-(哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

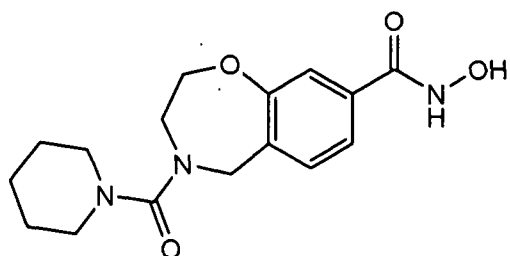


步驟 1：4-(哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0178] 向 10 mL 圓底燒瓶中置入 2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (104 mg, 0.50 mmol, 1 當量) 於 CH_2Cl_2 (2 mL) 中之溶液、 Et_3N (101.5 mg, 1 mmol, 2 當量) 及哌啶-1-碳醯氯 (82 mg, 0.56 mmol, 1.1 當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。隨後將反應物藉由添加水 (20 mL) 淬滅，且用 CH_2Cl_2 (3×20 mL) 萃取。將經合併之有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1 : 3) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物 (133 mg, 83% 產率)。MS: (ES, m/z): 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

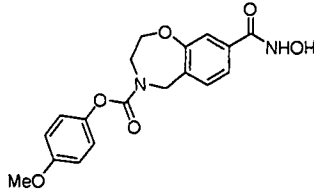
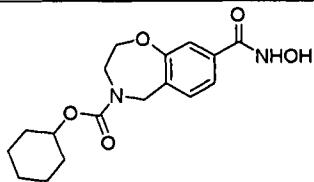
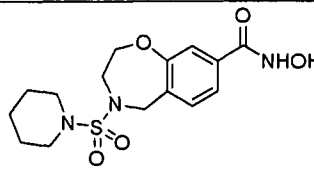
步驟 2：N-羥基-4-(哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



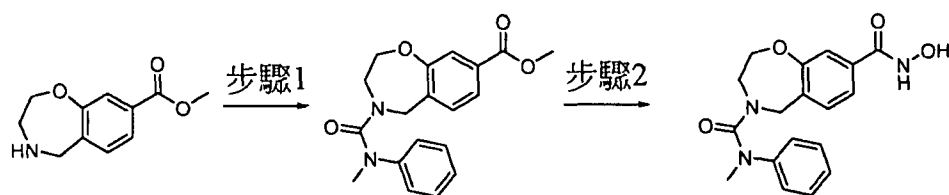
[0179] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入 4-(哌啶-1-羰基)-

2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (133 mg, 0.42 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 2 mL) 中之溶液、1 N NaOH 水溶液 (0.836 mL, 2 當量) 及 NH₂OH (50%水溶液, 828 mg, 25 mmol, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。用 2 N HCl 將溶液之 pH 值調節至 6。藉由 Prep-HPLC (管柱: HSS C18 OBD, 1.8 μm, 2.1×50 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN/0.05% TFA; 流動速率: 0.7 mL/min; 梯度: 於 2 min 中 5% B 至 95% B, 保持 0.6 min; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈粉紅色固體狀之標題化合物 (49 mg, 27%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.18 (s, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.28-7.31 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.17-4.20 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.55-3.57 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.06-3.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.49-1.51 (d, *J* = 6 Hz, 6H)。MS: (ES, *m/z*): 320 [M+H]⁺。

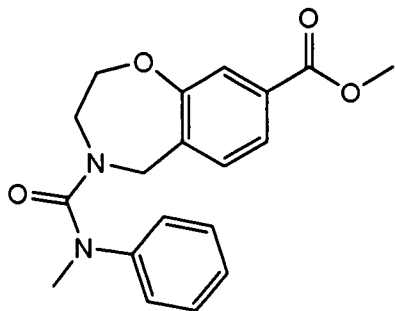
表 4：根據實例 5 之方法製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 359 [M+H] ⁺	11.20 (s, 1H), 7.30-7.46 (m, 3H), 6.99-7.01 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.87-6.89 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.72 (s, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.17 (s, 1H), 7.40-7.42 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.28-7.33 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 4.51 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.59-1.67 (m, 4H), 1.28-2.81 (m, 6H)
	(ES, <i>m/z</i>): 356 [M+H] ⁺	11.22 (s, 1H), 9.02-9.06 (br s, 1H), 7.31-7.42 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.14-4.17 (m, 2H), 3.64-3.66 (m, 2H), 3.01-3.02 (m, 4H), 1.44 (m, 6H)

實例 6 - 製備 N8-羥基-N4-甲基-N4-苯基-2,3,7,8-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺

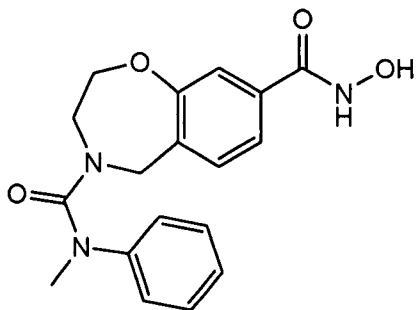


步驟 1：4-(甲基(苯基)胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0180] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 25 mL 圓底燒瓶中置入 N-甲基苯胺 (26 mg, 0.24 mmol, 1 當量) 於 CH₂Cl₂ (5 mL) 中之溶液。此後為在攪拌下逐滴添加碳酸二-三氯甲酯 (25 mg, 0.08 mmol, 0.35 當量)。添加 Et₃N (61 mg, 0.60 mmol, 2.5 當量)，且在室溫下攪拌所得混合物 10 分鐘。添加 2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (50 mg, 0.24 mmol, 1 當量)，且再在室溫下攪拌所得溶液 30 min。隨後藉由添加 NaHCO₃ 飽和水溶液 (10 mL) 淬滅反應物。藉由 Prep-TLC 純化粗殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物 (25 mg, 30% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 340 [M+H]⁺。

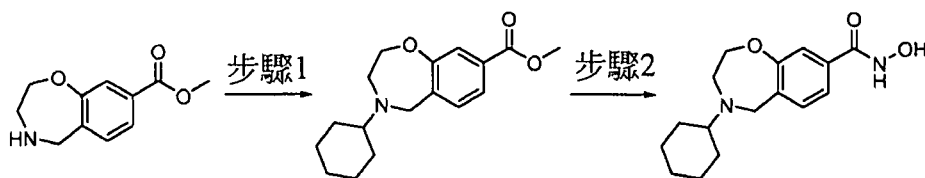
步驟 2：N8-羥基-N4-甲基-N4-苯基-2,3,7,8-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺



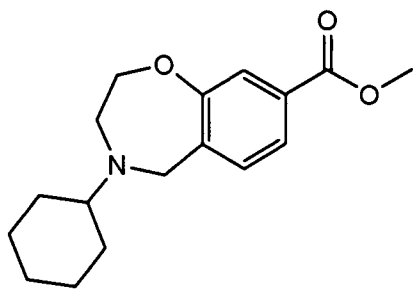
[0181] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入 4-(甲基(苯基)胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (65

mg, 0.19 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 2 mL) 中之溶液。此後為在甲苯下逐滴添加 NH_2OH (50%水溶液, 0.35 mL, 30 當量)。向其中添加 1 N NaOH 水溶液 (0.57 mL, 3 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 30 min。用 1 N HCl 將溶液之 pH 值調節至 5-6。藉由 Prep-HPLC (管柱: XBridge RP C18 OBD, 5 μm , 19 \times 150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 25 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 5% B 至 44% B; 偵測器: UV 254 nm) 純化粗產物, 得到呈粉紅色固體狀之標題化合物 (61 mg, 94% 產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.16 (s, 1H), 7.23-7.33 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.01-7.09 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.04-4.07 (s, 2H), 3.40-3.43 (s, 2H), 3.03 (s, 3H)。MS: (ES, m/z): 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 7 - 製備 4-環己基-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

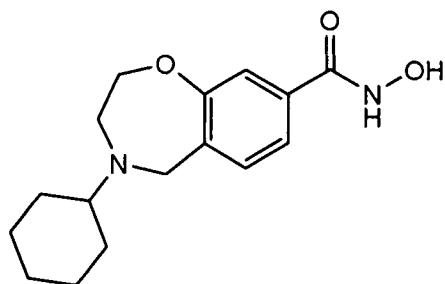


步驟 1: 4-環己基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0182] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入 2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (206 mg, 0.99 mmol, 1 當量)、CH₂Cl₂ (8 mL) 及環己酮 (106 mg, 1.08 mmol, 1.1 當量)。在室溫下攪拌溶液 1 h。隨後向其中添加 NaBH(OAc)₃ (2.15 g, 10.14 mmol, 10 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 4 h。將反應混合物用水/冰浴冷卻至 0°C。隨後將反應物藉由添加水 (20 mL) 淬滅，且用 CH₂Cl₂ (3×50 mL) 萃取。將有機相用 NaHCO₃ 飽和水溶液 (50 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在真空下濃縮，得到呈褐色油狀之標題化合物 (80 mg)，其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 289 [M+H]⁺。

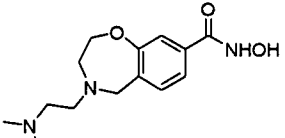
步驟 2：4-環己基-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



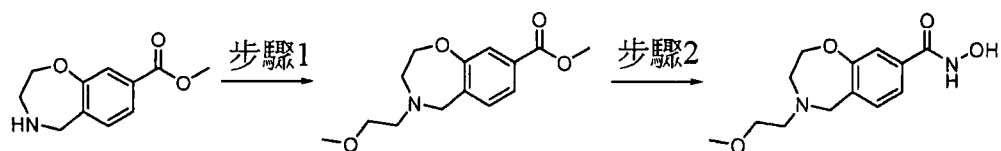
[0183] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入 4-環己基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (140 mg, 0.48 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 2 mL) 中之溶液、

1 N NaOH 水溶液 (0.969 mL, 2 當量) 及 NH₂OH (50% 水溶液, 959 mg, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。用 2 N HCl 將溶液之 pH 值調節至 6。藉由 Prep-HPLC (管柱: HSS C18 OBD, 1.8 μm, 2.1×50 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN/0.05% TFA; 流動速率: 0.7 mL/min; 梯度: 於 2 min 中 5% B 至 95% B, 保持 0.6 min; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈橙色固體狀之標題化合物 (35 mg, 18% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.33 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 4.49-4.64 (m, 2H), 4.09-4.14 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.65-3.70 (d, *J* = 20.4 Hz, 2H), 3.39 (s, 1H), 2.02-2.12 (m, 2H), 1.83-1.85 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.46-1.64 (m, 3H), 1.21-1.31 (m, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 290 [M+H]⁺。

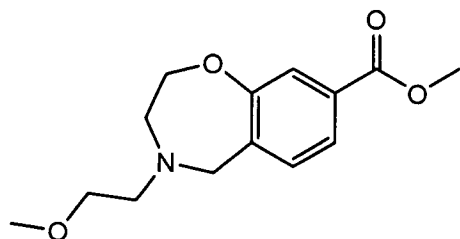
表 5: 根據實例 7 之方法製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 280 [M+H] ⁺	11.21 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 7.37-7.45 (m, 3H), 4.05-4.15 (d, <i>J</i> = 37.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.21-3.24 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.74-2.78 (m, 8H)

實例 8 - 製備 N-羥基-4-(2-甲氧基乙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呋-8-甲醯胺

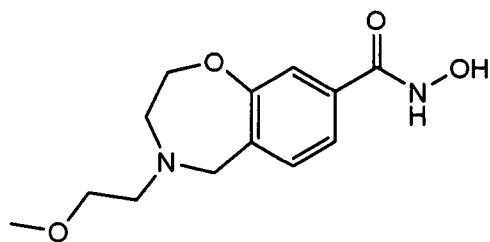


步驟 1：4-(2-甲氧基乙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡
-8-甲酸甲酯



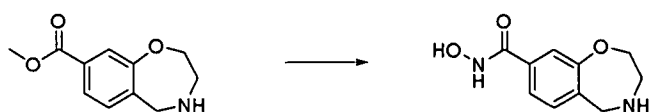
[0184] 向 10 mL 圓底燒瓶中置入 2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (104 mg, 0.50 mmol, 1 當量) 於 DMF (2 mL) 中之溶液、 K_2CO_3 (138.1 mg, 1 mmol, 2 當量) 及 1-碘-2-甲氧基乙烷 (102.8 mg, 0.55 mmol, 1.1 當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。隨後將反應物藉由添加水 (20 mL) 淬滅，且用 CH_2Cl_2 (3×20 mL) 萃取。將經合併之有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 ($EtOAc/CH_2Cl_2$, 1:10) 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物 (46 mg)。MS: (ES, m/z): 266 $[M+H]^+$ 。

步驟 2：N-羥基-4-(2-甲氧基乙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



[0185] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入 4-(2-甲氧基乙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (46 mg, 0.17 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 2 mL) 中之溶液、1 N NaOH 水溶液 (0.347 mL, 2 當量) 及 NH₂OH (50% 水溶液, 343.7 mg, 10.42 mmol, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。用 2 N HCl 將溶液之 pH 值調節至 6。藉由 Prep-HPLC (管柱: HSS C18 OBD, 1.8 μm, 2.1×50 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN/0.05% TFA; 流動速率: 0.7 mL/min; 梯度: 於 2 min 中 5% B 至 95% B, 保持 0.6 min; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈橙色固體狀之標題化合物 (29 mg, 44% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.31 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 4.24-4.51 (m, 4H), 3.69 (s, 4H), 3.34 (s, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 267[M+H]⁺。

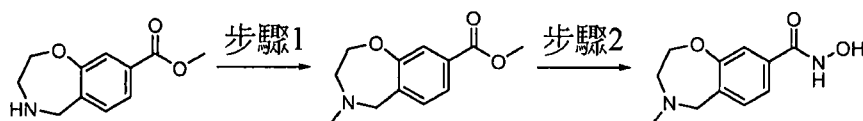
實例 9 - 製備 N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺 2,2,2-三氟乙酸鹽



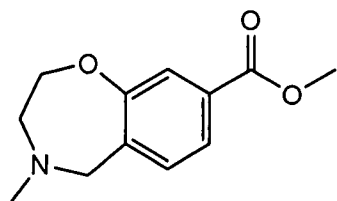
[0186] 向 8 mL 小瓶中置入含 2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (60 mg, 0.29 mmol, 1 當量)

之 THF/MeOH (4 : 1, 1.5 mL)、1 N NaOH 水溶液 (0.58 mL, 0.58 mmol, 2 當量) 及 NH₂OH (50%水溶液, 0.58 mL, 8.69 mmol, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: XBridge RP C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 25 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 4% B 至 58% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈粉紅色固體狀之標題化合物 (21 mg, 23%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.29 (s, 1H), 9.42 (br s, 2H), 9.11 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.42-7.45 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.21-4.23 (m, 2H), 3.49-3.51 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 209 [M+H]⁺。

實例 10 - 製備 N-羥基-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺 2,2,2-三氟乙酸鹽



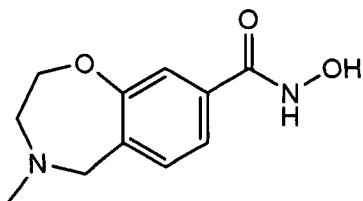
步驟 1 : 4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0187] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入 2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.31 mmol, 1 當

量)、乙酸(3 mL)及多聚甲醛(28 mg, 0.93 mmol, 3 當量)。在室溫下攪拌所得混合物 2 h。隨後添加乙烷過氧化乙醯乙酸鈉硼烷酯(327 mg, 1.54 mmol, 5 當量), 且再在室溫下攪拌反應物 18 h。將所得混合物在真空下濃縮, 用 EtOAc (50 mL) 稀釋, 用 H₂O (3×25 mL) 洗滌, 經無水 MgSO₄ 乾燥, 過濾, 且濃縮, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(100 mg), 其不經進一步純化即使用。
MS: (ES, *m/z*): 222 [M+H]⁺。

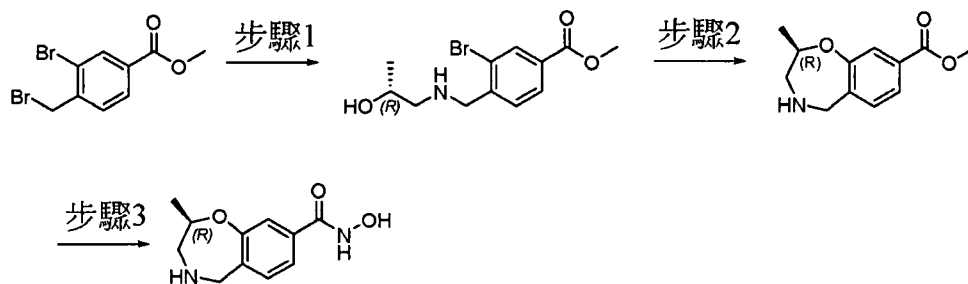
步驟 2: N-羥基-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺 2,2,2-三氟乙酸鹽



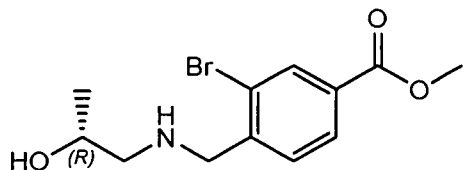
[0188] 向 8 mL 小瓶中置入含 4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯(100 mg, 0.45 mmol, 1 當量)之 THF/MeOH (4:1, 1 mL)、1 N NaOH 水溶液(0.9 mL, 0.90 mmol, 2 當量)及 NH₂OH (50%水溶液, 0.9 mL, 13.56 mmol, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 1 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: XBridge RP C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 25 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 4% B 至 58% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈黃色油狀之標題化合物(45 mg, 29%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.31 (s, 1H), 10.54 (s, 1H),

9.91 (s, 1H), 7.42-7.54 (m, 3H), 4.48 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。MS: (ES, m/z): 223 [M+H]⁺。

實例 11 - 製備 (R)-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁嗪-8-甲醯胺



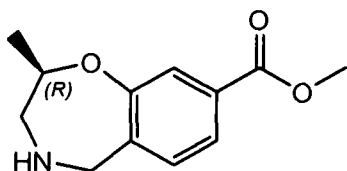
步驟 1：(R)-3-溴-4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0189] 向 250 mL 圓底燒瓶中置入 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (7 g, 22.73 mmol, 1 當量) 於 MeCN (80 mL) 中之溶液、碳酸鉀 (4.69 g, 33.93 mmol, 1.50 當量) 及 (2R)-1-胺基丙-2-醇 (1.7 g, 22.63 mmol, 1 當量)。將所得混合物在室溫下攪拌 3 h, 且隨後在真空下濃縮。用 EtOAc (80 mL) 稀釋殘餘物, 且用水 (3×30 mL) 洗滌所得溶液。在真空下濃縮有機相, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (3 g), 其不經進一步純化即使用。MS: (ES, m/z): 302 [M+H]⁺。

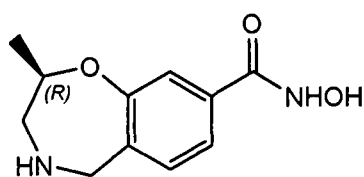
步驟 2：(R)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁嗪-8-甲

酸甲酯



[0190] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 100 mL 圓底燒瓶中置入 (R)-3-溴-4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (2.75 g, 9.10 mmol, 1 當量) 於異丙醇 (32 mL) 中的溶液、碳酸鉀 (2.53 g, 18.31 mmol, 2 當量) 及 CuI (520 mg, 2.73 mmol, 0.30 當量)。在油浴中在 110°C 下攪拌所得溶液 21 h。在真空下濃縮所得混合物，且用 EtOAc (100 mL) 稀釋殘餘物。用水 (3×150 mL) 洗滌所得混合物，且濃縮有機相，隨後藉由矽膠層析法 (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1) 純化殘餘物，得到呈褐色油狀之標題化合物 (1.1 g, 55% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 222 [M+H]⁺。

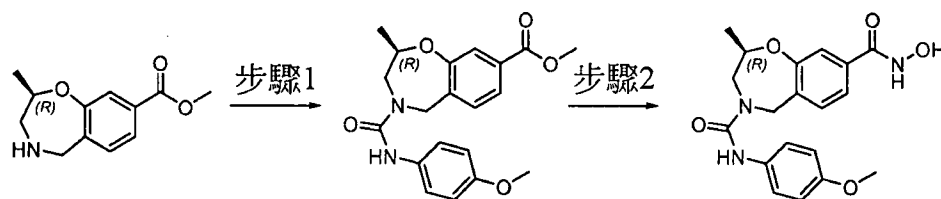
步驟 3: (R)-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁嗪呼-8-甲醯胺



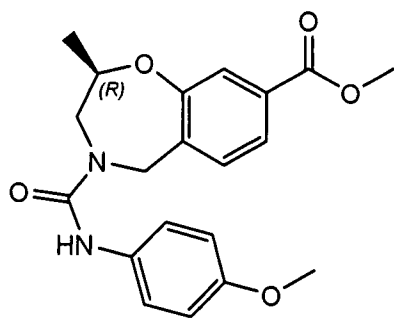
[0191] 向 8 mL 小瓶中置入 (R)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁嗪呼-8-甲酸甲酯 (50 mg, 0.23 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 1 mL) 中之溶液、NH₂OH (50% 水溶液, 0.44 mL, 30 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (0.45 mL, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 14 h。藉

由 Prep-HPLC (管柱: Sunfire Prep C18 OBD, 5 μ m, 19 \times 150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 25 mL/min; 梯度: 於 6 min 中 4% B 至 18% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈褐色油狀之標題化合物 (15 mg, 21% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11.28 (s, 1H), 9.24 (br s, 2H), 7.56-7.33 (m, 3H), 4.45-4.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.31-4.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.53-3.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.29-3.28 (m, 1H), 1.39-1.37 (m, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 223 [M+H]⁺。

實例 12 - 製備 (R)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺



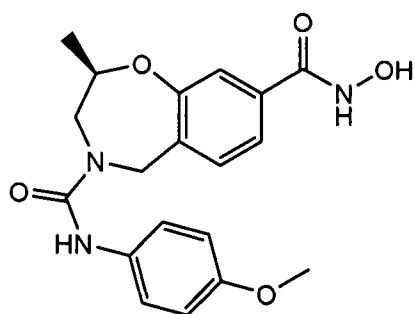
步驟 1: (R)-4-((4-甲氧基苯基)胺甲醯基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0192] 向 8 mL 小瓶中置入 (R)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (150 mg, 0.68 mmol, 1

當量) 於 CH_2Cl_2 (4 mL) 中之溶液、 Et_3N (81 mg, 0.80 mmol, 3 當量) 及 1-異氰酸基-4-甲氧基苯 (167 mg, 1.12 mmol, 1.5 當量)。將所得混合物在室溫下攪拌 16 h, 且隨後用水 (2×10 mL) 洗滌。濃縮有機相, 且藉由矽膠層析法 ($\text{EtOAc}/\text{pet. ether}$, 1:3) 純化殘餘物, 得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (40 mg, 16% 產率)。MS: (ES, m/z): 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

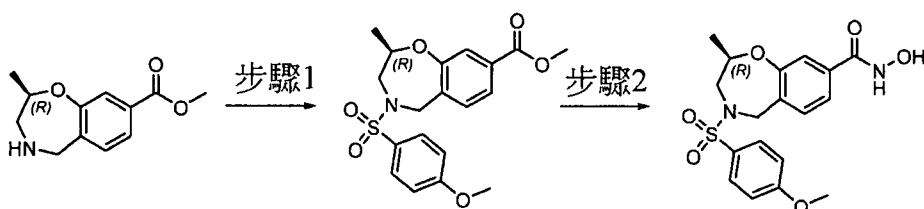
步驟 2: (R)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺



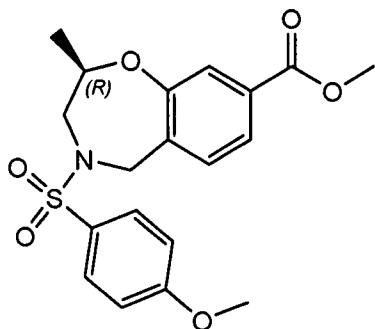
[0193] 向 8 mL 小瓶中置入含 (R)-4-((4-甲氧基苯基)胺甲醯基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (40 mg, 0.11 mmol, 1 當量) 之 THF/MeOH (4:1, 2 mL)。向其中添加 1 N NaOH 水溶液 (0.22 mL, 2 當量) 及 NH_2OH (50% 水溶液, 0.22 mL, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: 管柱: XBridge XP C18 OBD, 5 μm , 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN ; 流動速率: 0.7 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 5% B 至 80% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之標題

化合物 (21 mg , 52% 產率) 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.14 (s, 1H), 9 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.79-7.77 (m, 2H), 4.84-4.80 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.42-4.39 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.03-4 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.32-3.28 (m, 1H), 1.32-1.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H) 。 MS: (ES, m/z): 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 13 - 製備 (R)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯磺醯基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



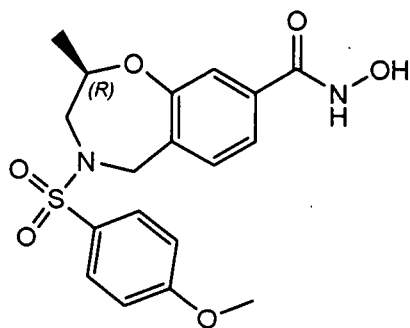
步驟 1 : (R)-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0194] 向 40 mL 圓底燒瓶中置入 (R)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (100 mg , 0.45 mmol , 1 當量) 於 CH_2Cl_2 (20 mL) 中之溶液、4-甲氧基苯-1-磺醯氯 (140 mg , 0.68 mmol , 1.5 當量) 、 Et_3N

(140 mg, 1.38 mmol, 3 當量) 及 4-二甲氨基吡啶 (55 mg, 0.45 mmol, 1 當量)。在室溫下攪拌所得混合物 10 小時。在真空下濃縮以上混合物。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:1) 純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (80 mg, 45% 產率)。MS: (ES, m/z): 392 [M+H]⁺。

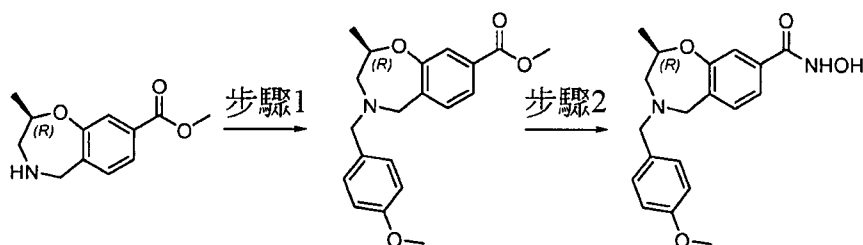
步驟 2: (R)-N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



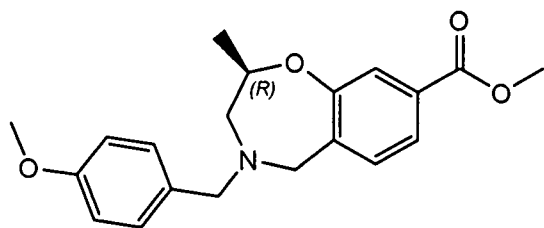
[0195] 向 10 mL 小瓶中置入 (R)-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (80 mg, 0.21 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 2 mL) 中之溶液。此後為添加 1 N NaOH 水溶液 (10.42 mL, 2 當量) 及 NH₂OH (50% 水溶液, 0.42 mL, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: XBridge XP C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 0.7 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 8% B 至 45% B; 偵測器: UV 254 nm) 純化粗產物，得到呈粉紅色固體狀之標題化合物 (78 mg, 97% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ (ppm): 11.17 (br s, 1H), 7.69-7.68 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 1.26-1.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。MS: (ES, m/z): 393 [M+H]⁺。

實例 14 - 製備 (R)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



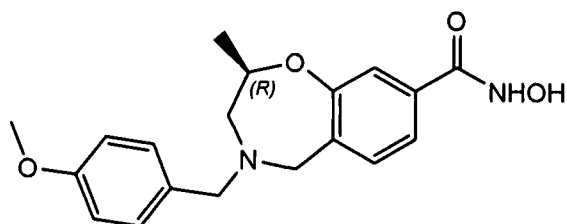
步驟 1: (R)-4-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0196] 向 50 mL 燒瓶中置入 (R)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.45 mmol, 1 當量) 於 THF (10 mL) 中之溶液。此後為添加氫化鈉 (60%, 50 mg, 2.08 mmol, 3 當量)。向其中添加 1-(溴甲基)-4-甲氧基苯 (90 mg, 0.45 mmol, 1 當量)。在室溫下攪拌所得混合物 4 h。隨後藉由添加水 (3 mL) 淬滅

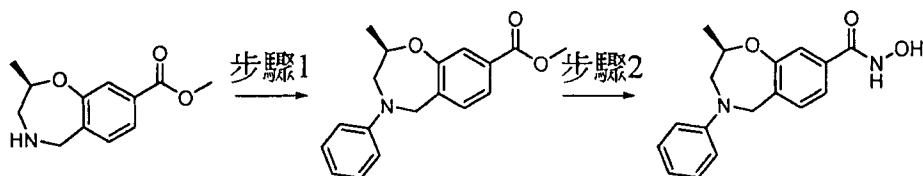
反應物。在真空下濃縮有機層，得到呈淡黃色油狀之標題化合物（80 mg），其不經進一步純化即使用。MS: (ES, m/z): 342 $[M+H]^+$ 。

步驟 2：(R)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

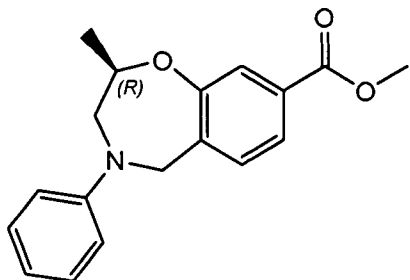


[0197] 向 10 mL 小瓶中置入 (R)-4-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯（70 mg，0.21 mmol，1 當量）於 THF/MeOH（4：1，2 mL）中之溶液。向以上混合物中添加 1 N NaOH 水溶液（0.42 mL，2 當量）及 NH_2OH （50%水溶液，0.42 mL，30 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由 Prep-HPLC（管柱：XBridge XP C18 OBD，5 μm ，19×150 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN；流動速率：0.7 mL/min；梯度：於 7 min 中 7% B 至 55% B；偵測器：UV 254 nm）純化粗產物，得到呈粉紅色固體狀之標題化合物（34 mg，49%產率）。 1H -NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ (ppm): 11.30 (br s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 7.53-7.44 (m, 5H), 7.03 (m, 2H), 4.49-3.97 (m, 5H), 3.79 (s, 3H), 3.60-3.35 (m, 2H), 1.34-1.33 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H)。MS: (ES, m/z): 343 $[M+H]^+$ 。

實例 15 - 製備 (R)-N-羥基-2-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

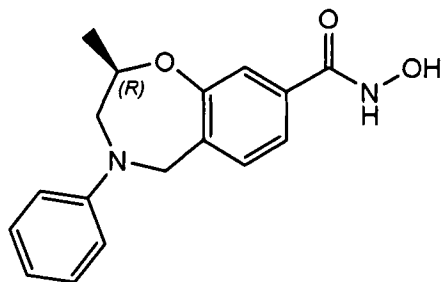


步驟 1 : (R)-2-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0198] 向用氮氣吹掃且維持之 8 mL 小瓶中置入 (R)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (300 mg, 1.36 mmol, 1 當量) 於二噁烷 (8 mL) 中之溶液、碘苯 (827 mg, 4.05 mmol, 3 當量)、Xantphos (312 mg, 0.54 mmol, 0.4 當量)、 Cs_2CO_3 (1.33 g, 4.05 mmol, 3 當量) 及 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (61 mg, 0.27 mmol, 0.2 當量)。在油浴中在 110°C 下攪拌所得混合物 20 h。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物用 EtOAc (20 mL) 稀釋，用水 (3×15 mL) 洗滌，乾燥，且濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:3) 純化殘餘物，得到呈褐色油之標題化合物 (270 mg, 67% 產率)。MS: (ES, m/z): 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

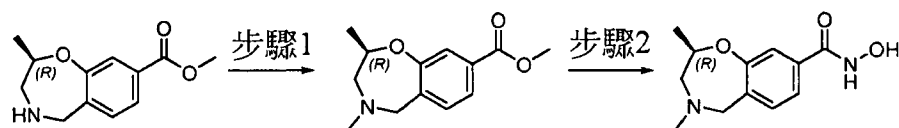
步驟 2 : (R)-N-羥基 -2- 甲基 -4- 苯基 -2,3,4,5- 四氫苯并 [f][1,4] 噁氮吡 -8- 甲醯胺



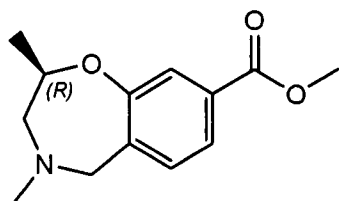
[0199] 向 8 mL 小瓶中置入含 (R)-2- 甲基 -4- 苯基 -2,3,4,5- 四氫苯并 [f][1,4] 噁氮吡 -8- 甲酸甲酯 (270 mg , 0.91 mmol , 1 當量) 之 THF/MeOH (4 : 1 , 3 mL) 。 向以上混合物中添加 1 N NaOH 水溶液 (1.82 mL , 1.82 mmol , 2 當量) 及 NH₂OH (50% 水溶液 , 1.83 mL , 27.18 mmol , 30 當量) 。 在室溫下攪拌所得混合物 3 h 。 藉由 Prep-HPLC (管柱 : XBridge XP C18 OBD , 5 μm , 19×150 mm ; 移動相 A : 水 / 0.05% TFA ; 移動相 B : MeCN ; 流動速率 : 0.7 mL/min ; 梯度 : 於 7 min 中 5% B 至 62% B ; 偵測器 : UV 254 nm) 純化粗產物 , 得到呈褐色固體狀之標題化合物 (134 mg , 49% 產率) 。 ¹H-NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ(ppm): 11.29 (br s, 1H), 7.55-7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 2H), 6.59-6.54 (m, 1H), 4.84-4.79 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.48-4.36 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.07-3.87 (m, 3H), 1.37-1.35 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H) 。 MS: (ES, *m/z*): 299 [M+H]⁺ 。

實例 16 - 製備 (R)-N-羥基 -2,4- 二甲基 -2,3,4,5- 四氫苯并

[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

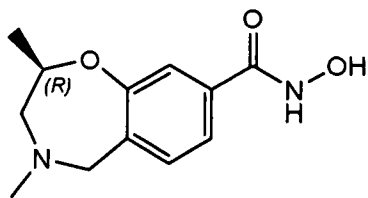


步驟 1：(R)-2,4-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



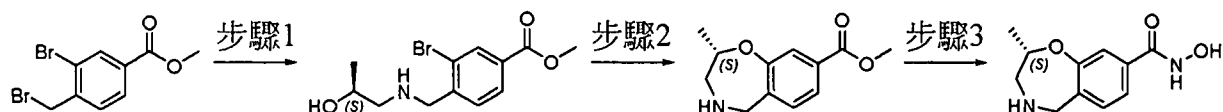
[0200] 向 8 mL 小瓶中置入 (2R)-2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮吡-8-甲酸甲酯 (70 mg, 0.32 mmol, 1 當量) 於乙酸 (1.5 mL) 中之溶液。此後為逐份添加甲醛 (40%水溶液, 28 mg, 0.93 mmol, 3 當量)。在室溫下攪拌混合物 2 h。在 0°C 下向其中逐份添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (334 mg, 1.58 mmol, 5 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 18 h。將反應混合物用 EtOAc (40 mL) 稀釋, 隨後用水 (2×20 mL) 洗滌。將經合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 且在真空下濃縮, 得到呈黃色固體狀之標題化合物 (63 mg), 其不經進一步純化即使用。MS: (ES, m/z): 236 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟 2：(R)-N-羥基-2,4-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

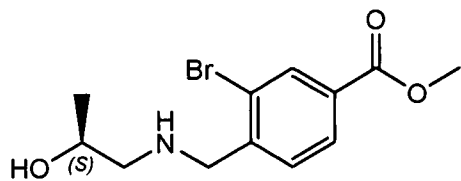


[0201] 向 8 mL 小瓶中置入 (R)-2,4-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (134 mg, 0.57 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 2 mL) 中之溶液。添加 1 N NaOH 水溶液 (1.71 mL, 3 當量) 及 NH₂OH (50%水溶液, 1.13 mL, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 15 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: T3 C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 25 mL/min; 梯度: 於 10 min 中 3% B 至 30% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之 TFA 鹽形式之標題化合物 (5 mg, 4%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7.32-7.17 (m, 2H), 7.06-7.01 (s, 1H), 4.56-3.91 (m, 1H), 3.79-3.71 (t, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.67-3.51 (t, *J* = 33.2 Hz, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.27-2.25 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 1.24-1.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 237 [M+H]⁺。

實例 17 - 製備 (S)-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

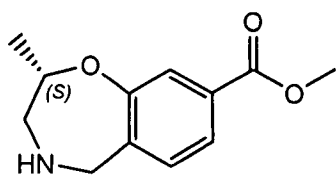


步驟 1：(S)-3-溴-4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0202] 向 500 mL 圓底燒瓶中置入(2S)-1-胺基丙-2-醇 (2.98 g, 39.68 mmol, 1 當量)、MeCN (150 mL) 及 K_2CO_3 (8.24 g, 59.62 mmol, 1.5 當量)。此後為在室溫下在攪拌下經 1 h 逐滴添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (12.3 g, 39.94 mmol, 1 當量) 於 MeCN (20 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物用 EtOAc (300 mL) 稀釋，且用水 (3×300 mL) 洗滌。乾燥且濃縮經合併之有機層。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:5) 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (5.1 g, 42% 產率)。MS: (ES, m/z): 302 $[M+H]^+$ 。

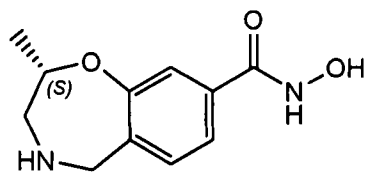
步驟 2：(S)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0203] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 150 mL 壓力槽反應器中置入(S)-3-溴-4-(((2-羥丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (5.1 g, 16.88 mmol, 1 當量)、異丙醇 (120 mL)、 K_2CO_3 (3.510 g, 25.40 mmol, 1.5 當量) 及 CuI (966 mg, 5.07 mmol, 0.3 當量)。在油浴中在 110°C 下

攪拌所得溶液 17 h。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物用 CH_2Cl_2 (200 mL) 稀釋，用水 (2×200 mL) 洗滌，乾燥，且濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:2) 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物 (2.2 g, 59% 產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 7.57-7.53 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 5H), 3.09-3.05 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.75-2.66 (s, 1H), 1.30-1.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.23-1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。MS: (ES, m/z): 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

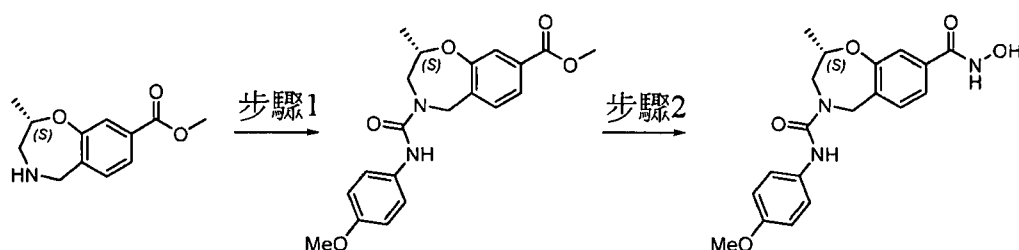
步驟 3: (S)-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁嗪呼-8-甲醯胺



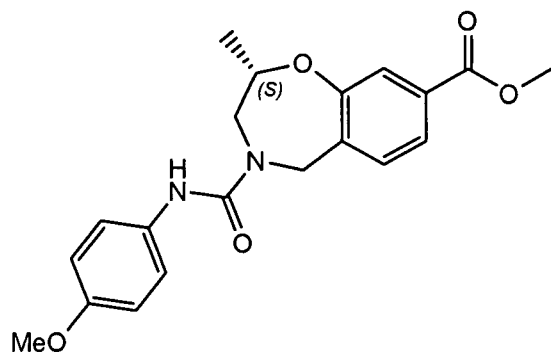
[0204] 向 8 mL 小瓶中置入(S)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁嗪呼-8-甲酸甲酯 (50 mg, 0.23 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 1 mL) 中之溶液、 NH_2OH (50%水溶液, 0.44 mL, 30 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (0.45 mL, 2 當量)，添加。在室溫下攪拌所得溶液 14 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm , 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 25 mL/min; 梯度: 於 6 min 中 4% B 至 18% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物，得到呈褐色油狀之標題化合物 (23.5 mg, 31%產率)。 $^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.29 (s, 1H), 9.11 (s, 3H), 7.52-7.44 (m, 3H), 4.43-4.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.32-4.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.53-3.50 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.29-3.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.38-1.37 (m, 3H)。MS: (ES, m/z): 223 $[M+H]^+$ 。

實例 18 - 製備 (S)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺



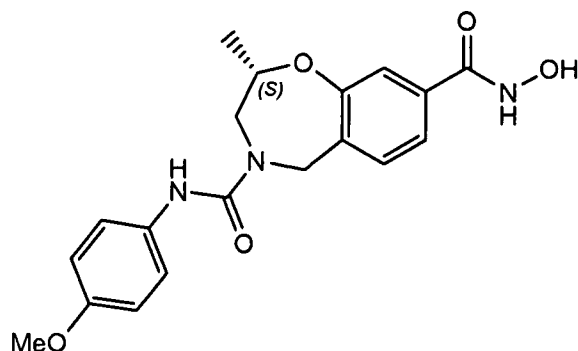
步驟 1 : (S)-4-((4-甲氧基苯基)胺甲醯基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0205] 向 20 mL 小瓶中置入 (S)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (150 mg, 0.68 mmol, 1 當量) 於 CH_2Cl_2 (10 mL) 中之溶液、1-異氰酸基-4-甲氧基苯 (150 mg, 1.01 mmol, 1.2 當量) 及 Et_3N (0.18 mg, 3 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 10 h。在真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠層析法 ($EtOAc$ /pet. ether, 1 :

1) 純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (150 mg, 60%產率)。MS: (ES, m/z): 371 [M+H]⁺。

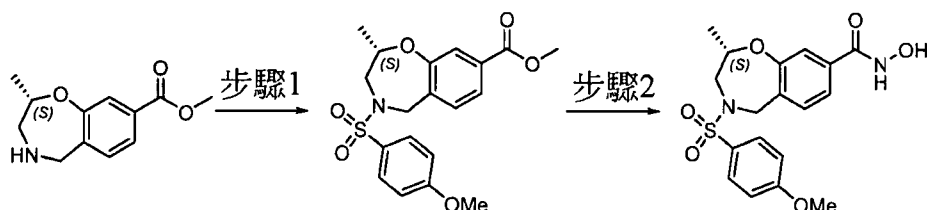
步驟 2: (S)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2,3-二氫
 苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺



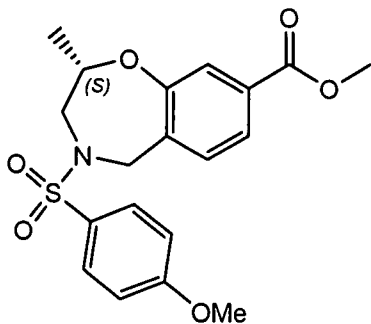
[0206] 向 10 mL 小瓶中置入 (S)-4-((4-甲氧基苯基)胺
 甲醯基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲
 酯 (370 mg, 1 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 4
 mL) 中之溶液。此後為添加 1 N NaOH 水溶液 (1 mL, 2
 當量)。向其中添加 NH₂OH (50%水溶液, 1 mL, 30 當
 量)。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由 Prep-HPLC (管
 柱: XBridge XP C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相
 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 0.7
 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 10% B 至 60% B; 偵測器:
 UV 254 nm) 純化粗產物，得到呈淡褐色固體狀之標題化
 合物 (106 mg, 73%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-
 d₆) δ(ppm): 11.14 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 7.43-7.38 (m,
 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 6.81-6.80 (m, 2H), 4.85-4.81 (d, *J*
 = 15.6 Hz, 1H), 4.43-4.39 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.04-4.01
 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 2H), 1.32-

1.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。MS: (ES, m/z): 372 $[M+H]^+$ 。

實例 19 - 製備 (S)-N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

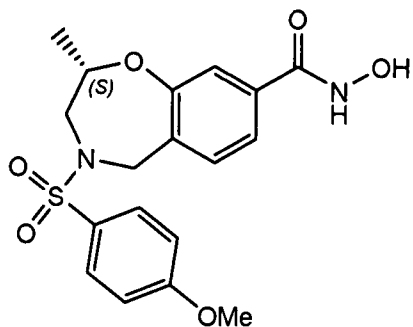


步驟 1：(S)-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



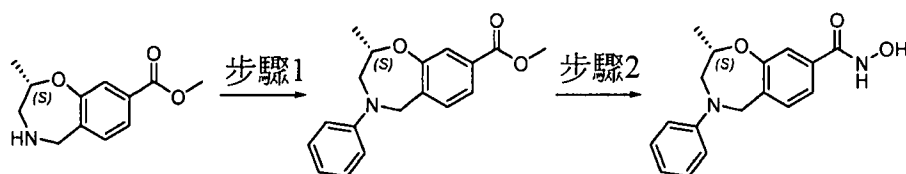
[0207] 向 50 mL 燒瓶中置入 (S)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.45 mmol, 1 當量) 於 CH_2Cl_2 (20 mL) 中之溶液、 Et_3N (140 mg, 1.38 mmol, 3 當量) 及 4-二甲胺基吡啶 (55 mg, 0.45 mmol, 1 當量)，隨後在 0°C 下添加 4-甲氧基苯-1-磺醯氯 (140 mg, 0.68 mmol, 1.5 當量)。將所得溶液在室溫下攪拌 4 h，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 ($\text{EtOAc}/\text{pet. ether}$, 1:1) 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (80 mg, 45% 產率)。MS: (ES, m/z): 392 $[M+H]^+$ 。

步驟 2：(S)-N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

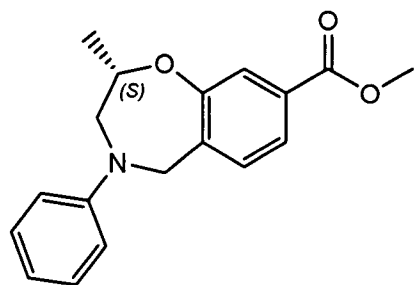


[0208] 向 10 mL 小瓶中置入(S)-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (80 mg, 0.20 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 2 mL) 中之溶液。此後為添加 1 N NaOH 水溶液 (0.41 mL, 2 當量) 及 NH₂OH (50%水溶液, 0.41 mL, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: XBridge XP C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 0.7 mL/min; 梯度: 於 9 min 中 9% B 至 60% B; 偵測器: UV 254 nm) 純化粗產物, 得到呈粉紅色固體狀之標題化合物 (34 mg, 43% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.17 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 2H), 4.57-4.53 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.25-4.21 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.04-3.91 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.21-3.18 (m, 1H), 1.26-1.25 (m, *J* = 6.4 Hz, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 393 [M+H]⁺。

實例 20 - 製備 (S)-N-羥基-2-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

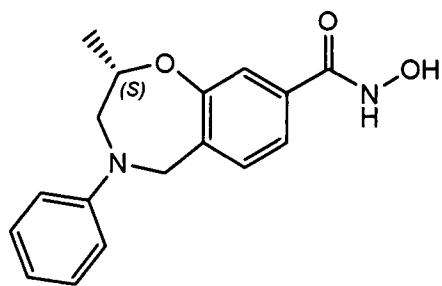


步驟 1：(S)-2-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



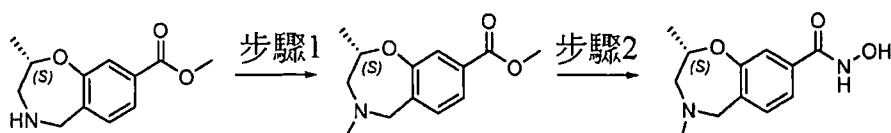
[0209] 向用氮氣吹掃且維持之 10 mL 小瓶中置入 (S)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.45 mmol, 1 當量) 於 1,4-二噁烷 (5 mL) 中之溶液、碘苯 (180 mg, 0.88 mmol, 2 當量)、Pd(OAc)₂ (10 mg, 0.04 mmol, 0.1 當量)、Xantphos (50 mg, 0.09 mmol, 0.2 當量) 及 Cs₂CO₃ (450 mg, 1.38 mmol, 3 當量)。將所得溶液在 100°C 下攪拌 10 h, 且隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:5) 純化殘餘物, 得到呈淡黃色固體狀之標題化合物 (50 mg, 37% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 298 [M+H]⁺。

步驟 2：(S)-N-羥基-2-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

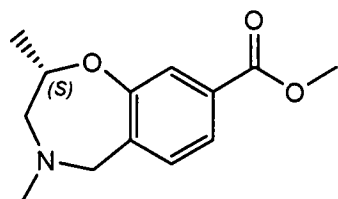


[0210] 向 10 mL 小瓶中置入 (S)-2-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (50 mg, 0.17 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 3 mL) 中之溶液。此後為添加 1 N NaOH 水溶液 (0.34 mL, 2 當量) 及 NH₂OH (50%水溶液, 0.34 mL, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: XBridge XP C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 0.7 mL/min; 梯度: 於 11 min 中 12% B 至 48% B; 偵測器: UV 254 nm) 純化粗產物, 得到呈褐色固體狀之標題化合物 (12 mg, 25% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): δ11.09 (br s, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29-7.28 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 2H), 6.59-6.55 (m, 1H), 4.83-4.79 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.62-4.58 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 1H), 1.36-1.24 (m, *J* = 6.4 Hz, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 299 [M+H]⁺。

實例 21 - 製備 (S)-N-羥基-2,4-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

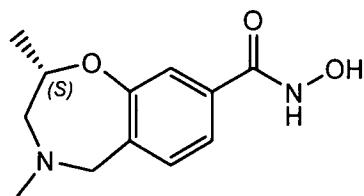


步驟 1：(S)-2,4-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0211] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (190 mg, 0.86 mmol, 1 當量)、甲醛 (78 mg, 2.60 mmol, 3 當量)、乙酸 (2.5 mL) 及 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (907 mg, 4.30 mmol, 5 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 16 h。用水 (20 mL) 淬滅反應物。將所得溶液用 EtOAc (2×20 mL) 萃取，用 H_2O (2×15 mL) 洗滌，且濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物 (100 mg, 49% 產率)，其不經進一步純化即使用。MS: (ES, m/z): 236 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

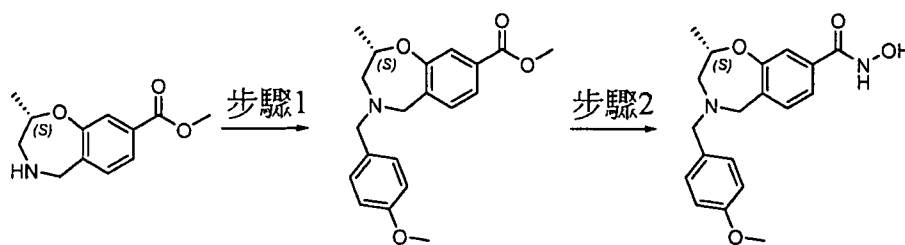
步驟 2：(S)-N-羥基-2,4-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



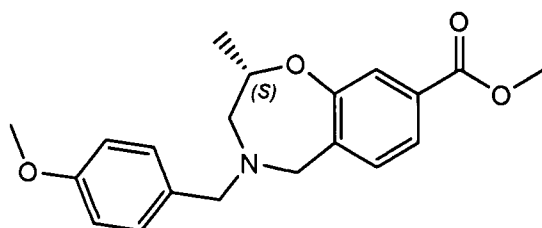
[0212] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-2,4-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.43 mmol, 1 當量)、THF/MeOH (4:1, 2.5 mL)。向其中添加 1 N NaOH 水溶液 (0.85 mL, 0.85 mmol, 2 當量) 及 NH_2OH

(50%水溶液, 0.86 mL, 12.73 mmol, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: XBridge RP C18 OBD, 5 μ m, 19 \times 150 mm; 移動相 A: 水/0.05% 甲酸; 移動相 B: MeCN/0.05% TFA; 流動速率: 0.7 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 5% B 至 40% B; 偵測器: UV 254 nm) 純化粗產物, 得到呈淡褐色固體狀之標題化合物 (37 mg, 37% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.30 (s, 1H), 10.16 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 4.46-7.44 (m, 2H), 4.63-4.49 (m, 2H), 3.75-3.48 (m, 2H), 3.11-2.70 (m, 3H), 1.37-1.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。MS: (ES, m/z): 237 [M+H]⁺。

實例 22 - 製備 (S)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



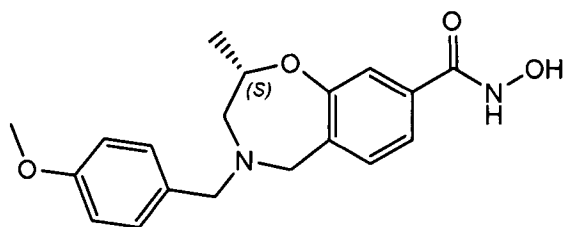
步驟 1: (S)-4-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0213] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯

并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.45 mmol, 1 當量)。此後為在 0°C 下添加氫化鈉 (60%於油中, 55 mg, 2.29 mmol, 3 當量)。在室溫下攪拌混合物 1 h, 且隨後添加 1-(溴甲基)-4-甲氧基苯 (91 mg, 0.45 mmol, 1 當量)。在室溫下攪拌混合物 19 h。隨後用水 (20 mL) 淬滅反應物。將所得溶液用 EtOAc (20 mL) 萃取, 且用 H₂O (2×15 mL) 洗滌。濃縮有機相, 且藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:3) 純化殘餘物, 得到呈黃色油狀之標題化合物 (60 mg, 39%產率)。MS: (ES, *m/z*): 342 [M+H]⁺。

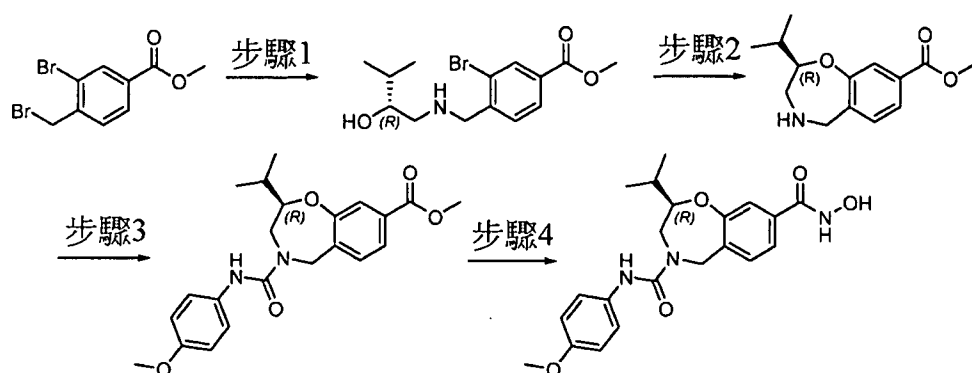
步驟 2: (S)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



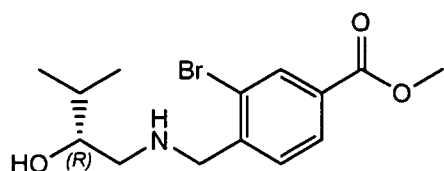
[0214] 向 8 mL 小瓶中置入含 (S)-4-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (60 mg, 0.18 mmol, 1 當量) 之 THF/MeOH (4:1, 2 mL)。向其中添加 1 N NaOH 水溶液 (0.35 mL, 0.35 mmol, 2 當量)。向混合物中添加 NH₂OH (50%水溶液, 0.36 mL, 5.27 mmol, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm, 19 × 150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相

B : MeCN ; 流動速率 : 0.7 mL/min ; 梯度 : 於 6 min 中 5% B 至 30% B ; 偵測器 : UV 254 nm) 純化粗產物 , 得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (21 mg , 26% 產率) 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.17 (s, 1H), 9.13-9.11 (br s, 1H), 7.57-7.28 (m, 5H), 4.67-4.11 (m, 5H), 3.89-3.87 (m, 3H), 3.78-3.56 (m, 2H), 1.34 (s, 3H) 。 MS: (ES, m/z): 343 [M+H] $^+$ 。

實例 23 - 製備 (R)-N8-羥基-2-異丙基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺



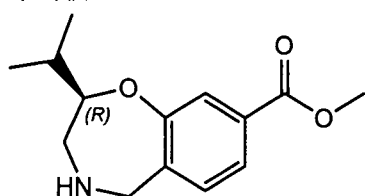
步驟 1 : (R)-3-溴-4-(((2-羥基-3-甲基丁基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0215] 向 500 mL 圓底燒瓶中置入 (R)-1-胺基-3-甲基丁-2-醇 (6.41 g , 62.13 mmol , 2 當量) 、 MeCN (100 mL) 及 K_2CO_3 (6.44 g , 46.60 mmol , 1.5 當量) 。此後為以若干批次添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (9.52 g ,

30.91 mmol, 1 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 16 h。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於 EtOAc (200 mL) 中，且用 H₂O (2×100 mL) 洗滌。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 3 : 2) 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (6.48 g, 63% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 330 [M+H]⁺。

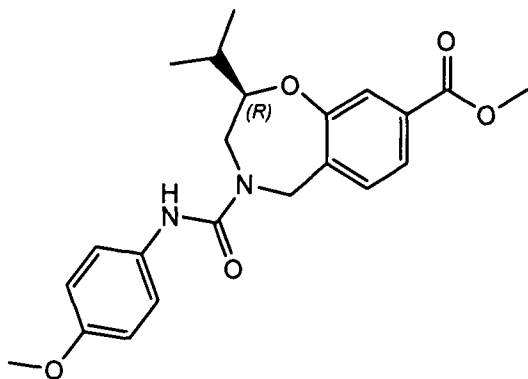
步驟 2 : (R)-2-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁嗪-8-甲酸甲酯



[0216] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 100 mL 壓力槽反應器中置入 (R)-3-溴-4-(((2-羥基-3-甲基丁基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (4.91 g, 14.87 mmol, 1 當量)、異丙醇 (50 mL)、K₂CO₃ (3.09 g, 22.36 mmol, 1.5 當量) 及 CuI (1.42 g, 7.46 mmol, 0.5 當量)。在油浴中在 110°C 下攪拌所得溶液 16 h。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於 CH₂Cl₂ (200 mL) 中，且用 H₂O (3×100 mL) 洗滌。將有機層經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，且濃縮。藉由矽膠層析法 (H₂O/MeCN, 3 : 1) 純化殘餘物，得到呈綠色固體狀之標題化合物之 TFA 鹽 (1.5 g, 40% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 250 [M+H]⁺。

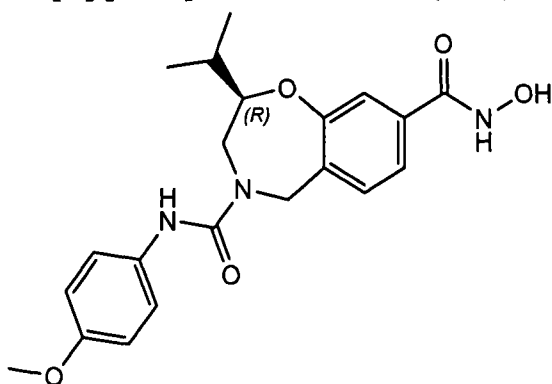
步驟 3 : (R)-2-異丙基-4-((4-甲氧基苯基)胺甲醯基)-

2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0217] 向 8 mL 小瓶中置入 (R)-2-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.40 mmol, 1 當量)、 CH_2Cl_2 (1.5 mL) 及 Et_3N (121 mg, 1.20 mmol, 3 當量)。此後為在 0°C 下添加 1-異氰酸基-4-甲氧基苯 (90 mg, 0.60 mmol, 1.5 當量)。將所得溶液在室溫下攪拌 4 h, 隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 ($\text{EtOAc}/\text{pet. ether}$, 1 : 2) 純化殘餘物, 得到呈紅色油狀之標題化合物 (110 mg, 69% 產率)。MS: (ES, m/z): 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

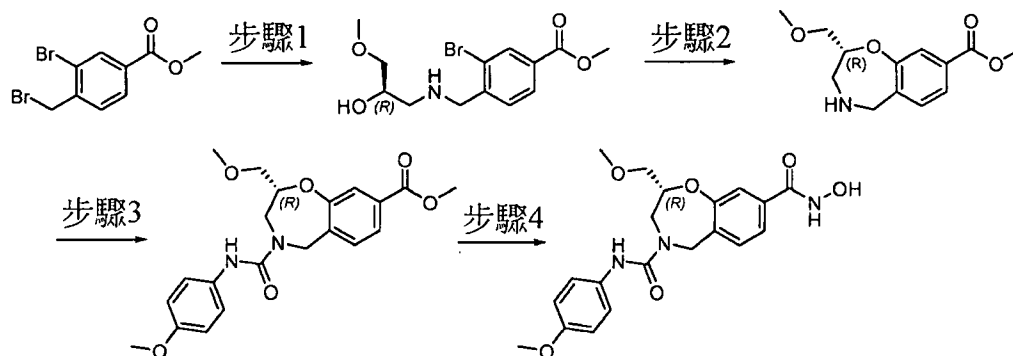
步驟 4 : (R)-N8-羥基-2-異丙基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺



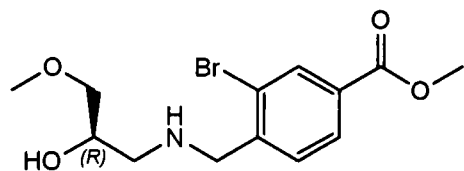
[0218] 向 8 mL 小瓶中置入含 (R)-2-異丙基-4-((4-甲氧基苯基)胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲

酸甲酯 (110 mg, 0.28 mmol, 1 當量) 之 THF/MeOH (4:1, 1.5 mL)。隨後同時添加 NH_2OH (50%水溶液, 0.56 mL, 8.48 mmol, 30 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (0.56 mL, 0.55 mmol, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 16 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm , 19 \times 150 mm; 移動相 A: 水/0.05%甲酸; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 25 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 23% B 至 40% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈淡粉紅色固體狀之標題化合物 (20.2 mg, 18%產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.87 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 6.80-6.78 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.89-4.85 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.46-4.42 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.11-4.08 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.09-1.06 (m, 6H)。MS: (ES, m/z): 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 24 - 製備(R)-N8-羥基-2-(甲氧基甲基)-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺

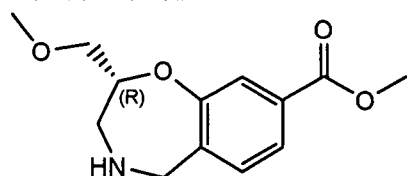


步驟 1：(R)-3-溴-4-(((2-羥基-3-甲氧基丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0219] 向 500 mL 圓底燒瓶中置入 (R)-1-胺基-3-甲氧基丙-2-醇 (5.7 g, 54.22 mmol, 1.1 當量) 於 MeCN (150 mL) 中之溶液及 K_2CO_3 (10 g, 72.46 mmol, 1.5 當量)。此後為在室溫下在攪拌下逐滴添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (15.2 g, 49.36 mmol, 1 當量) 於 MeCN (100 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物 16 h。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物用 H_2O (100 mL) 稀釋，且用 EtOAc (3×100 mL) 萃取。將有機層用 H_2O (2×100 mL) 洗滌，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:4) 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (6.4 g, 39% 產率)。MS: (ES, m/z): 332 $[M+H]^+$ 。

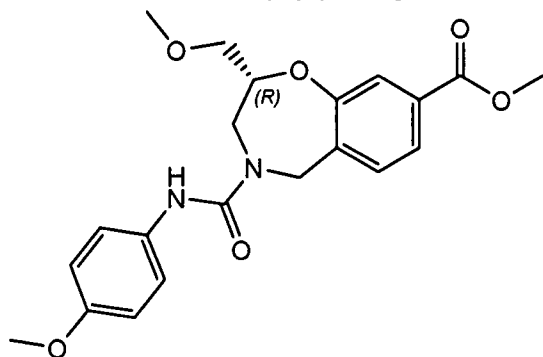
步驟 2：(R)-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁嗪-8-甲酸甲酯



[0220] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 150 mL 壓力槽反應器中置入 (R)-3-溴-4-(((2-羥基-3-甲氧基丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (6.4 g, 19.27 mmol, 1 當量) 於異丙醇

(130 mL) 中之溶液、 K_2CO_3 (4.01 g, 29.06 mmol, 1.5 當量) 及 CuI (1.47 g, 7.74 mmol, 0.4 當量)。在油浴中在 $110^\circ C$ 下攪拌所得溶液 16 h。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物用 H_2O (100 mL) 稀釋，且用 CH_2Cl_2 (3×100 mL) 萃取。將有機層用 H_2O (2×100 mL) 洗滌，且在真空下濃縮。藉由 C18 層析 ($MeCN/H_2O+0.05\%$ TFA, 88:12) 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物之 TFA 鹽 (3.5 g, 50% 產率)。MS: (ES, m/z): 252 $[M+H]^+$ 。

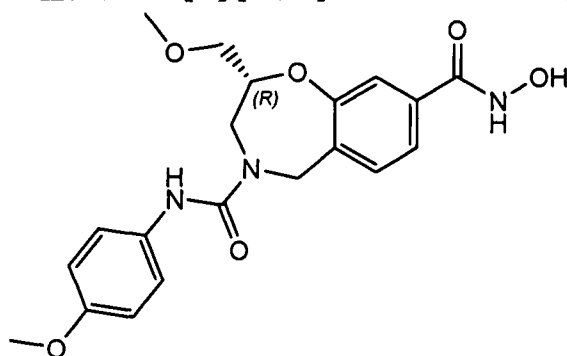
步驟 3: (R)-2-(甲氧基甲基)-4-((4-甲氧基苯基)胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0221] 向 8 mL 小瓶中置入 (R)-2-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯·TFA (100 mg, 0.27 mmol, 1 當量) 於 CH_2Cl_2 (2 mL) 中之溶液、 Et_3N (111 mg, 1.10 mmol, 4 當量)、1-異氰酸基-4-甲氧基苯 (61 mg, 0.41 mmol, 1.5 當量) 於 CH_2Cl_2 (0.5 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物 6 h。將所得溶液用 CH_2Cl_2 (10 mL) 稀釋，且用 H_2O (2×15 mL) 洗滌。將經合併之有機層經無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，且在

真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1 : 2) 純化殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物 (100 mg, 91%產率)。MS: (ES, m/z): 401 [M+H]⁺。

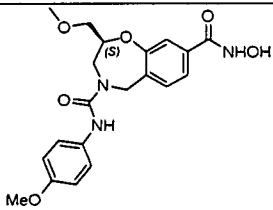
步驟 4 : (R)-N8-羥基-2-(甲氧基甲基)-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺



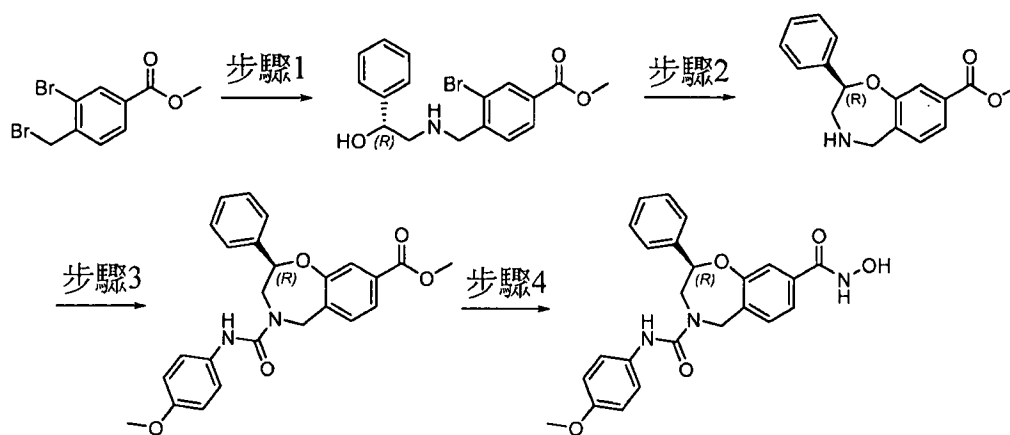
[0222] 向 8 mL 小瓶中置入 (R)-2-(甲氧基甲基)-4-((4-甲氧基苯基)胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.25 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4 : 1, 3 mL) 中之溶液。隨後同時添加 1 N NaOH 水溶液 (0.50 mL, 2 當量) 及 NH₂OH (50%於 H₂O 中, 0.50 mL, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由 Prep-HPLC (管柱 : Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相 A : 水/0.05%甲酸; 移動相 B : MeCN; 流動速率 : 23 mL/min; 梯度 : 於 7 min 中 5% B 至 39% B; 偵測器 : UV 254、220 nm) 純化粗產物，得到呈淡粉紅色固體狀之標題化合物 (62.7 mg, 63%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.44-7.7.39 (m, 2H), 7.36-7.35 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 6.81-6.77 (m, 2H), 4.87-4.83 (m, 1H), 4.48-

4.44 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.61-3.48 (m, 3H), 3.35-3.33 (m, 3H)。MS: (ES, m/z): 402 [M+H]⁺。

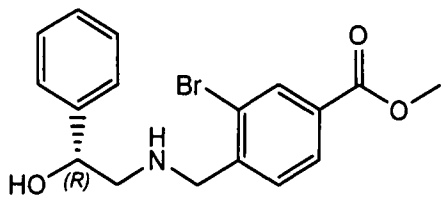
表 6：根據實例 24 之方法，使用(S)-1-胺基-3-甲氧基丙-2-醇製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, m/z): 402 [M+H] ⁺	11.17 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 6.81-6.77 (m, 2H), 4.87-4.83 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.48-4.44 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.61-3.48 (m, 3H), 3.35-3.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H)

實例 25 - 製備(R)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2-苯基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺

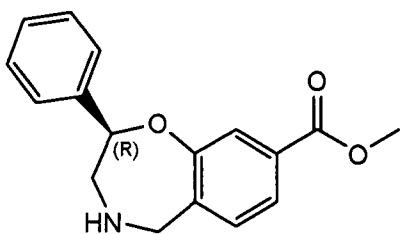


步驟 1：(R)-3-溴-4-(((2-羥基-2-苯基乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0223] 向 500 mL 圓底燒瓶中置入 (R)-2-胺基-1-苯基乙-1-醇 (10 g, 72.90 mmol, 1.5 當量) 於 MeCN (100 mL) 中之溶液, 隨後添加 K_2CO_3 (8.7 g, 62.49 mmol, 1.3 當量)。此後為緩慢添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (15 g, 48.71 mmol, 1 當量) 於 MeCN (120 mL) 中之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜, 且隨後在真空下濃縮。將殘餘物溶解於 EtOAc (350 mL) 中, 且用 H_2O (3×100 mL) 洗滌。將有機層在真空下濃縮, 且藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:3) 純化, 得到呈黃色固體狀之標題化合物 (9.7 g, 57% 產率)。MS: (ES, m/z): 364 $[M+H]^+$ 。

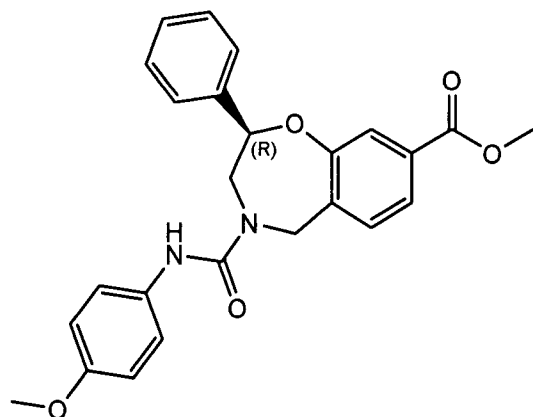
步驟 2: (R)-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁嗪-8-甲酸甲酯



[0224] 向 100 mL 密封管中置入 (R)-3-溴-4-(((2-羥基-2-苯基乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (4.0 g, 10.98 mmol, 1 當量) 於異丙醇 (80 mL) 中之溶液, 隨後添加 K_2CO_3 (3.1 g, 22.43 mmol, 2 當量)。此後為添加 CuI (630 mg, 3.31 mmol, 0.3 當量)。在油浴中在 $110^\circ C$ 下攪拌所

得混合物隔夜。過濾出固體，且在真空下濃縮濾液。將殘餘物溶解於 EtOAc (300 mL) 中，且用 H₂O (3×150 mL) 洗滌。在真空下濃縮有機層。將殘餘物溶解於 DMF 中，且藉由急驟 Prep-HPLC (移動相 A：水/0.05% TFA，移動相 B：MeCN；梯度：於 15 min 中 5% B 至 20% B；偵測器：220、254 nm) 純化，得到呈白色固體狀之標題化合物之 TFA 鹽 (1.9 g, 61% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 284 [M+H]⁺。

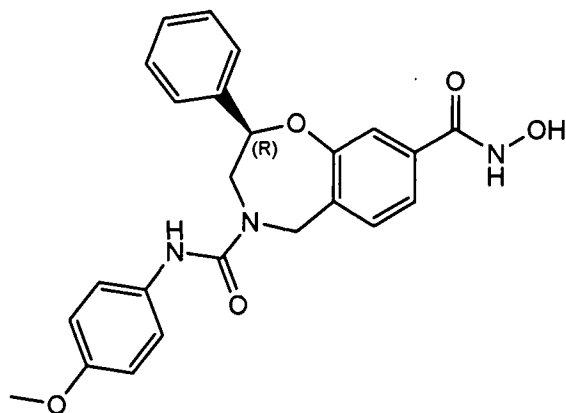
步驟 3：(R)-4-((4-甲氧基苯基)胺甲醯基)-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0225] 向 8 mL 小瓶中置入 (R)-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯·TFA (100 mg, 0.35 mmol, 1 當量) 於 CH₂Cl₂ (2.0 mL) 中之溶液。此後為在 0°C 下添加 Et₃N (76.13 mg, 0.75 mmol, 3 當量)。向其中添加 1-異氰酸基-4-甲氧基苯 (56.2 mg, 0.38 mmol, 1.5 當量)。將所得混合物在室溫下攪拌 6 h，且用 CH₂Cl₂ (20 mL) 稀釋。用 H₂O (3×15 mL) 洗滌所得混合物，且在真空下濃縮經合併之有機層。藉由矽膠層析法

(EtOAc/pet. ether, 1 : 1) 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物 (105 mg, 69%產率)。MS: (ES, m/z): 433 $[M+H]^+$ 。

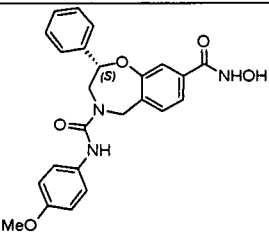
步驟 4 : (R)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2-苯基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺



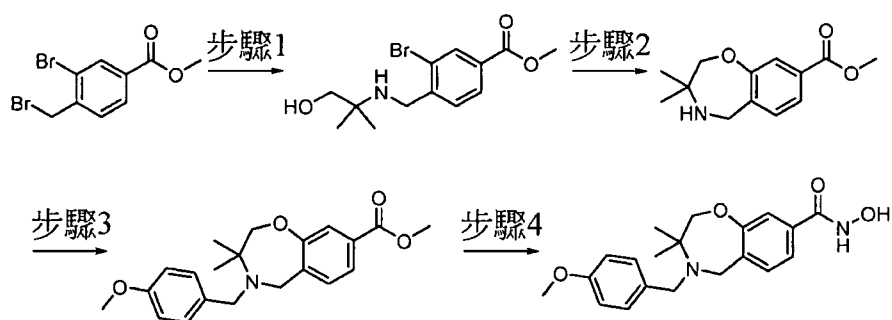
[0226] 向 8 mL 小瓶中置入 (R)-4-((4-甲氧基苯基)胺甲醯基)-2-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (105 mg, 0.24 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4 : 1, 2.5 mL) 中之溶液。隨後同時添加 1 N NaOH 水溶液 (0.48 mL, 2 當量) 及 NH_2OH (50%於 H_2O 中, 0.48 mL, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由 Prep-HPLC (管柱 : Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm , 19 \times 150 mm; 移動相 A : 水/0.05%甲酸; 移動相 B : MeCN; 流動速率 : 25 mL/min; 梯度 : 於 10 min 中 30% B 至 70% B; 偵測器 : UV 254、220 nm) 純化粗產物，得到呈粉紅色固體狀之標題化合物 (48.6 mg, 46%產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.13 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.55-7.28 (m, 10H), 6.81-6.79 (d, 2H), 5.02-

4.94 (m, 2H), 4.58-4.54 (d, 1H), 4.26-4.22 (d, 1H), 3.71-3.65 (m, 4H)。MS: (ES, m/z): 434 [M+H]⁺。

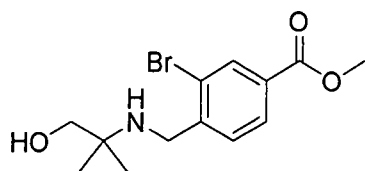
表 7：根據實例 25 之方法，使用(S)-2-胺基-1-苯基乙-1-醇製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, m/z): 434 [M+H] ⁺	11.12 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 3H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 6.81-6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.02-4.94 (m, 2H), 4.58-4.54 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.23-4.22 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.71-3.64 (m, 4H)

實例 26 - 製備 N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

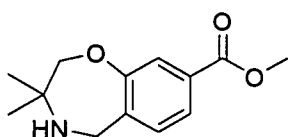


步驟 1：3-溴-4-[[[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯



[0227] 向 500 mL 圓底燒瓶中置入 2-胺基-2-甲基丙-1-醇 (11.52 g, 129.24 mmol, 2 當量) 於 MeCN (150 mL) 中之溶液、K₂CO₃ (13.40 g, 97.10 mmol, 1.5 當量)。此後為在室溫下在攪拌下逐滴添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (20 g, 64.94 mmol, 1 當量) 於 MeCN (50 mL) 中之溶液。將所得溶液在室溫下攪拌 16 h, 隨後在真空下濃縮。用 H₂O (200 mL) 稀釋殘餘物。用 EtOAc (3×200 mL) 萃取所得溶液, 且將有機層合併, 用 H₂O (3×200 mL) 洗滌, 且濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:4) 純化殘餘物, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (8.7 g, 42% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 316 [M+H]⁺。

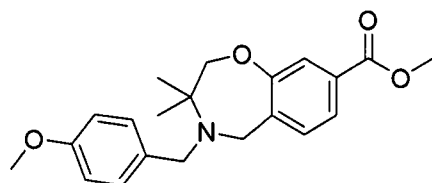
步驟 2: 3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁嗪呼-8-甲酸甲酯



[0228] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 250 mL 壓力槽反應器中置入 3-溴-4-[[[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯 (8.7 g, 27.52 mmol, 1 當量) 於異丙醇 (150 mL) 中之溶液、K₂CO₃ (5.7 g, 41.30 mmol, 1.5 當量) 及 CuI (1.57 g, 8.26 mmol, 0.3 當量)。將所得溶液在油浴中在 110°C 下攪拌隔夜, 隨後在真空下濃縮。用 H₂O (200 mL) 稀釋殘餘物。用 EtOAc (3×200 mL) 萃取所得溶液, 且將經合併之有機層用 H₂O (3×200 mL) 洗滌, 且濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:2)

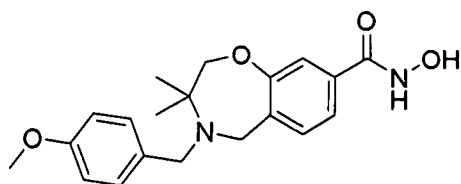
純化殘餘物，得到呈綠色油狀之標題化合物（3.9 g，60% 產率）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7.63-7.60 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.54-7.52 (s, 1H), 7.25-7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.94-3.89 (m, 5H), 1.23 (s, 6H)。MS: (ES, *m/z*): 236 [M+H]⁺。

步驟 3：4-(4-甲氧基苯甲基)-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0229] 向 8 mL 小瓶中置入 3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯（100 mg，0.43 mmol，1 當量）於 THF（2 mL）中之溶液。此後為添加氫化鈉（60%，51 mg，2.12 mmol，3 當量）。向其中添加 1-(溴甲基)-4-甲氧基苯（86 mg，0.43 mmol，1 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 22 h。隨後用水（3 mL）淬滅反應物。將所得溶液用 EtOAc（3×10 mL）萃取，用水（3×10 mL）洗滌，且濃縮。藉由矽膠層析法（EtOAc/pet. ether，1：4）純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物（100 mg，66% 產率）。MS: (ES, *m/z*): 356 [M+H]⁺。

步驟 4：N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



[0230] 向 8 mL 小瓶中置入 4-(4-甲氧基苯甲基)-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.28 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4 : 1, 2.5 mL) 中之溶液。此後為添加 NH₂OH (50%水溶液, 0.56 mL, 30 當量)。向其中添加 1 N NaOH 水溶液 (0.55 mL, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: XBridge C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 20 mL/min; 梯度: 於 10 min 中 30% B 至 70% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈淡粉紅色固體狀之 TFA 鹽形式之標題化合物 (27 mg, 20% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.30 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.52-8.61 (br, 1H), 7.47-7.39 (m, 4H), 7.29-7.03 (m, 3H), 5.02-4.51 (m, 2H), 4.51-4.16 (m, 3H), 4.32-4.28 (m, 3H), 3.60-3.45 (m, 1H), 1.75-1.41 (m, 6H)。MS: (ES, *m/z*): 357 [M+H]⁺。

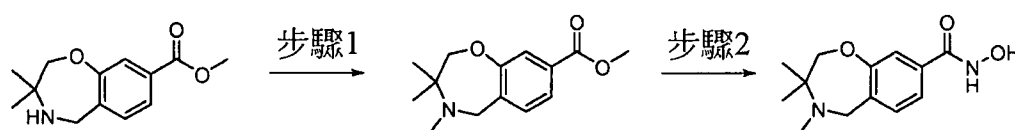
實例 27 - 製備 N-羥基-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



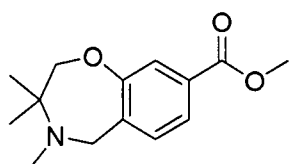
[0231] 向 8 mL 小瓶中置入 3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.43 mmol, 1

當量) 於 THF/MeOH (4:1, 2 mL) 中之溶液, 隨後添加 1 N NaOH 水溶液 (0.85 mL, 2 當量) 及 NH₂OH (50% 於 H₂O 中, 0.84 mL, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 25 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 2% B 至 8% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之 TFA 鹽形式之標題化合物 (57 mg, 39% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.30 (br, 1H), 9.32 (m, 2H), 9.12 (br, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 1.39 (s, 6H) MS: (ES, *m/z*): 237 [M+H]⁺。

實例 28 - 製備 N-羥基-3,3,4-三甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



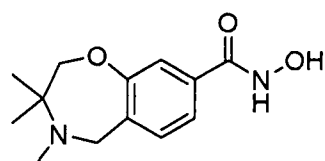
步驟 1: 3,3,4-三甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0232] 向 8 mL 小瓶中置入 3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.43 mmol, 1

當量) 於乙酸 (2 mL) 中之溶液。此後為添加甲醛 (38 mg, 1.27 mmol, 3 當量) 及 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (449 mg, 2.13 mmol, 5 當量)。在室溫下攪拌所得混合物 16 h。添加 H_2O (20 mL), 隨後將所得溶液用 EtOAc (3×30 mL) 萃取, 用 H_2O (3×20 mL) 洗滌, 經無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 ($\text{EtOAc}/\text{pet. ether}$, 1:1) 純化殘餘物, 得到呈黃色油狀之標題化合物 (28 mg, 27% 產率)。MS: (ES, m/z): 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

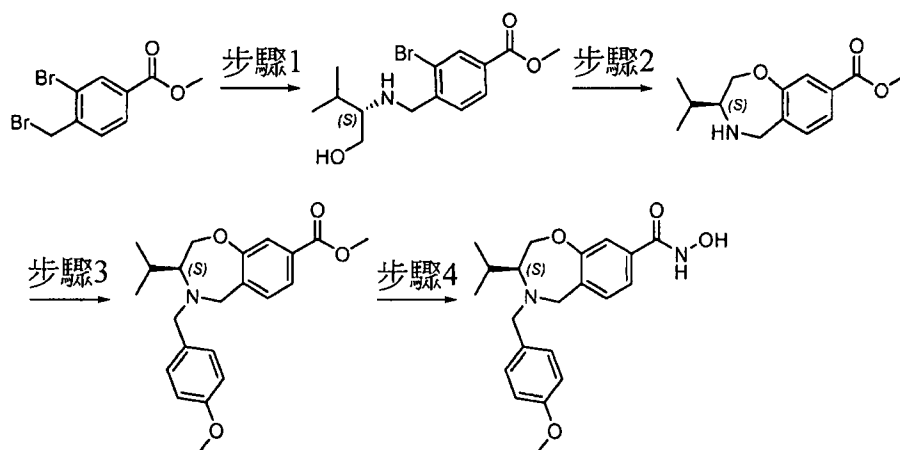
步驟 2: N-羥基-3,3,4-三甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



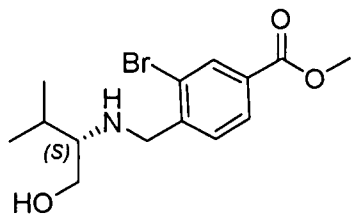
[0233] 向 8 mL 小瓶中置入 3,3,4-三甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (28.4 mg, 0.11 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 1 mL) 中之溶液, 隨後置入 1 N NaOH 水溶液 (0.23 mL, 2 當量) 及 NH_2OH (50% 於 H_2O 中, 0.23 mL, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: XBridge RP C18 OBD, 5 μm , 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN ; 流動速率: 25 mL/min; 梯度: 於 4 min 中 5% B 至 13% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈褐色油狀之 TFA 鹽形式之標題化合物 (18 mg, 44% 產

率)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.30 (br s, 1H), 10.17-10.08 (br s, 1H), 9.12 (br, 1H), 7.53-7.41 (m, 3H), 4.74-4.70 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.50-4.28 (m, 2H), 4.07-4.03 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.77-2.73 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。MS: (ES, m/z): 251 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 29 - 製備(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁嗪-8-甲醯胺



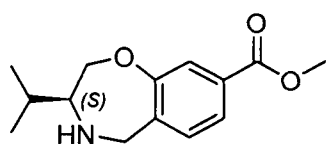
步驟 1 : (S)-3-溴-4-(((1-羥基-3-甲基丁-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0234] 向 1 L 圓底燒瓶中置入(S)-2-胺基-3-甲基丁-1-醇 (23.33 g, 226.15 mmol, 2 當量) 於 MeCN (300 mL) 中之溶液。此後為在攪拌下逐滴添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (35 g, 113.65 mmol, 1 當量) 於 MeCN (200 mL) 中之溶液。將所得溶液在室溫下攪拌 17 h, 隨

後在真空下濃縮。將殘餘物用 H_2O (300 mL) 稀釋，用 EtOAc (3×300 mL) 萃取，且濃縮經合併之有機層。藉由矽膠層析法 ($\text{EtOAc}/\text{pet. ether}$, 1:2) 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (20 g, 53% 產率)。MS: (ES, m/z): 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

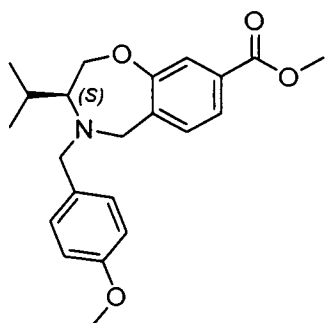
步驟 2: (S)-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0235] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 500 mL 壓力槽反應器中置入 (S)-3-溴-4-(((1-羥基-3-甲基丁-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (20 g, 60.57 mmol, 1 當量) 於異丙醇 (350 mL) 中之溶液、 K_2CO_3 (12.9 g, 93.48, 1.5 當量) 及 CuI (3.6 g, 18.95 mmol, 0.3 當量)。將所得混合物在油浴中在 110°C 下攪拌 23 h，且隨後在真空下濃縮。將殘餘物用 H_2O (300 mL) 稀釋，用 CH_2Cl_2 (3×300 mL) 萃取。將經合併之有機層用 H_2O (3×300 mL) 洗滌，且濃縮。藉由矽膠層析法 ($\text{EtOAc}/\text{pet. ether}$, 1:1) 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物 (5.3 g, 35% 產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7.66-7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.31-7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.09-3.95 (m, 2H), 3.94-3.81 (s, 3H), 3.72-3.69 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 1H), 1.88-1.80 (m,

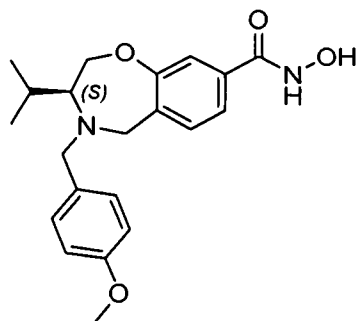
1H), 1.03-0.99 (m, 6H)。MS: (ES, m/z): 250 [M+H]⁺。

步驟 3：(S)-3-異丙基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



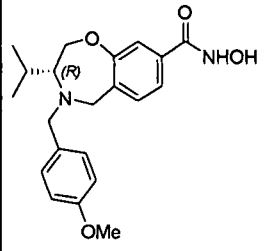
[0236] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.40 mmol, 1 當量) 於 THF (2 mL) 中之溶液，隨後在 0°C 下添加氫化鈉 (60% 於油中之分散液, 49 mg, 2.04 mmol, 3 當量)。向其中添加 1-(溴甲基)-4-甲氧基苯 (81 mg, 0.40 mmol, 1 當量)。將所得溶液在室溫下攪拌 16 h，隨後用水 (3 mL) 淬滅。將所得混合物在真空下濃縮，且用 H₂O (10 mL) 稀釋。將所得溶液用 EtOAc (3×10 mL) 萃取，用 H₂O (3×10 mL) 洗滌，且濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:4) 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物 (70 mg, 47% 產率)。MS: (ES, m/z): 370 [M+H]⁺。

步驟 4：(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

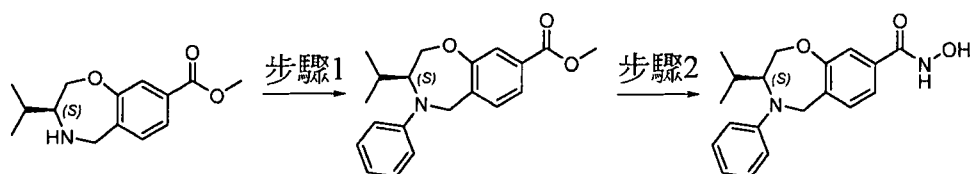


[0237] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-3-異丙基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (70 mg, 0.19 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 2 mL) 中之溶液, 隨後添加 NH_2OH (50%水溶液, 0.38 mL, 30 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (0.38 mL, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm , 19 \times 150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 20 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 5% B 至 70% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈淡褐色固體狀之 TFA 鹽形式之標題化合物 (42 mg, 48%產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.40-10.89 (s, 1H), 9.44-8.65 (br, 1H), 7.50-6.68 (m, 7H), 4.98-3.89 (m, 7H), 3.75-3.71 (m, 3H), 2.21-1.91 (s, 1H), 1.09-0.89 (s, $J = 6.4$ Hz, 6H)。MS: (ES, m/z): 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

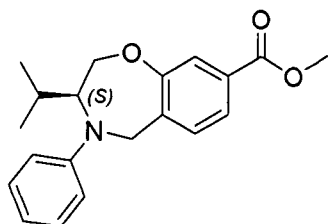
表 8：根據實例 29 之方法，使用(R)-2-胺基-3-甲基丁-1-醇製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 371[M+H] ⁺	11.51-10.85 (br, 1H), 9.71-8.92 (br, 1H), 7.51-7.22 (m, 3H), 7.19-6.79 (m, 4H), 4.99-4.09 (m, 5H), 3.86-3.67 (m, 3H), 2.27-1.71 (m, 1H), 1.21-0.56 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H)

實例 30 - 製備(S)-N-羥基-3-異丙基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



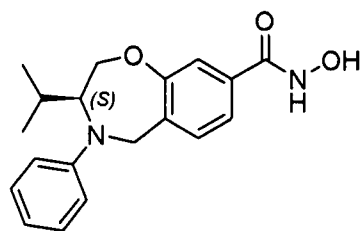
步驟 1：(S)-3-異丙基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0238] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 8 mL 小瓶中置入(S)-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (200 mg, 0.80 mmol, 1 當量) 於甲苯 (3 mL) 中之溶液、碘苯 (490 mg, 2.40 mmol, 3 當量)、Pd(OAc)₂ (40 mg, 0.18 mmol, 0.2 當量)、BINAP (200 mg, 0.32 mmol, 0.4 當量) 及 Cs₂CO₃ (800 mg, 2.44 mmol, 3 當

量)。將所得混合物在油浴中在 110°C 下攪拌 16 h，且隨後在真空下濃縮。用 H₂O (10 mL) 稀釋殘餘物。將所得溶液用 EtOAc (3×10 mL) 萃取，用 H₂O (3×10 mL) 洗滌，且隨後濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:4) 純化殘餘物，得到呈褐色油狀之標題化合物 (40 mg, 15% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 326 [M+H]⁺。

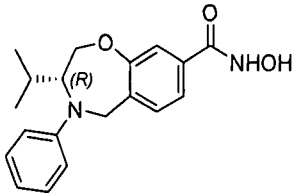
● 步驟 2: (S)-N-羥基-3-異丙基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



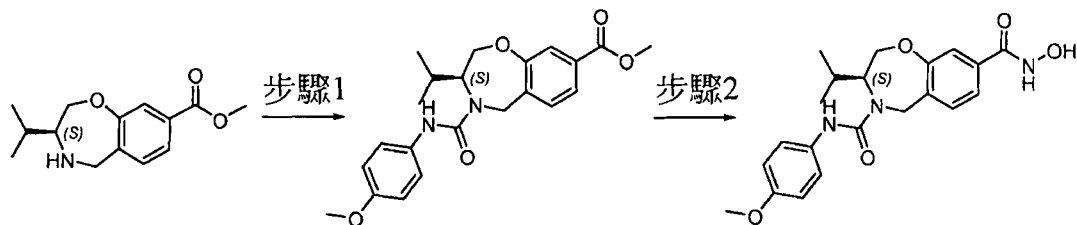
● [0239] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-3-異丙基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (40 mg, 0.12 mmol, 1 當量) 於 THF:MeOH (2 mL, 4:1) 中之溶液。此後為添加 NH₂OH (50% 水溶液, 0.25 mL, 30 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (0.25 mL, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 25 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 5% B 至 78% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (7.5 mg, 14% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.08 (s,

1H), 8.97 (s, 1H), 7.49-7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35-7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 3H), 6.71-6.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.53-6.50 (m, 1H), 4.93-4.80 (m, 1H), 4.50-4.23 (m, 3H), 3.98-3.79 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 6H)。MS: (ES, m/z): 327 [M+H]⁺。

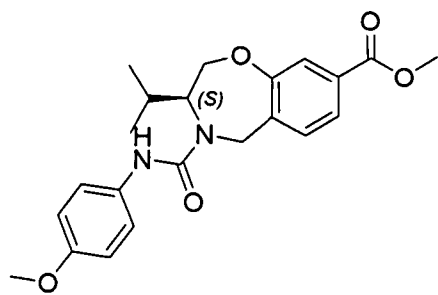
表 9：根據實例 30 之方法，使用(R)-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, m/z): 327 [M+H] ⁺	11.08-11.05 (s, 1H), 9.03-8.95 (br, 1H), 7.49-7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35-7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11-6.94 (m, 3H), 6.79-6.63 (m, 2H), 6.52-6.41 (m, 1H), 4.94-4.90 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.49-4.32 (m, 3H), 3.94-3.84 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.08-0.97 (m, 6H)

實例 31 - 製備(S)-N8-羥基-3-異丙基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺

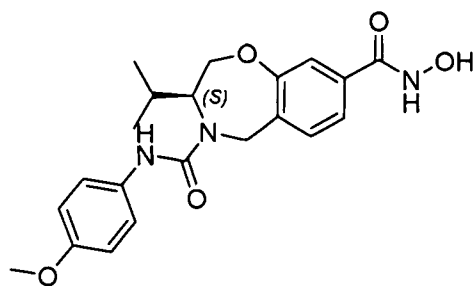


步驟 1：(S)-3-異丙基-4-((4-甲氧基苯基)胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0240] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (150 mg, 0.60 mmol, 1 當量) 於 CH₂Cl₂ (2.5 mL) 中之溶液、Et₃N (183 mg, 1.81 mmol, 3 當量) 及 1-異氰酸基-4-甲氧基苯 (135 mg, 0.91 mmol, 1.5 當量)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜，且隨後濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:2) 純化殘餘物，得到呈粉紅色固體狀之標題化合物 (250 mg)，其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 399 [M+H]⁺。

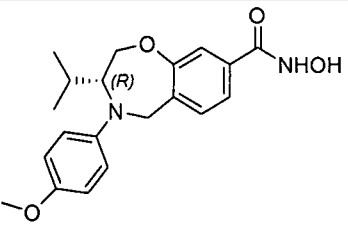
步驟 2: (S)-N8-羥基-3-異丙基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺



[0241] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-3-異丙基-4-((4-甲氧基苯基)胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.25 mmol, 1 當量) 於 THF: MeOH (2.0 mL, 4:1) 中之溶液，隨後添加 1 N NaOH 水溶液 (0.75

mL, 2 當量) 及 NH_2OH (50%於 H_2O 中, 0.75 mL, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm , 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 25 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 4% B 至 32% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈粉紅色固體狀之標題化合物 (75 mg, 75%產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.12 (s, 1H), 9 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.32-6.76 (m, 7H), 4.91-4.87 (d, 1H), 4.58-4.54 (d, 1H), 4.35-4.26 (m, 3H), 3.69-3.67 (s, 3H), 2-1.97 (s, 1H), 0.99-0.97 (d, 3H, $J = 8.0$ Hz), 0.95-0.93 (d, 3H, $J = 8.0$ Hz). MS: (ES, m/z): 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

表 10: 根據實例 31 之方法, 使用 (R)-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)
	(ES, m/z): 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.12 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.39-7.30 (s, 2H), 7.29-7.12 (m, 3H), 6.83-6.71 (m, 2H), 4.96-4.82 (d, $J = 23.2$ Hz, 1H), 4.62-4.48 (d, $J = 23.2$ Hz, 1H), 4.41-4.21 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.09-1.84 (m, 1H), 1.04-0.87 (m, 6H)

實例 32 - 製備 (S)-N-羥基-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

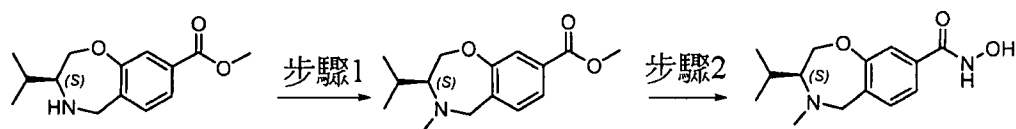


[0242] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.40 mmol, 1 當量) 於 THF:MeOH (2 mL, 4:1) 中之溶液。此後為添加 NH_2OH (50%於 H_2O 中, 398 mg, 12.05 mmol, 30 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (32 mg, 0.80 mmol, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: XBridge RP C18 OBD, 5 μm , 19 \times 50 mm; 移動相 A: 水/0.05%甲酸; 移動相 B: MeCN/0.05%甲酸; 流動速率: 23 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 2% B 至 10% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈粉紅色固體狀之標題化合物 (99 mg, 68%產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.30 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.53-7.40 (m, 3H), 4.55-4.34 (m, 3H), 4-3.95 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.03-1.02 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 0.98-0.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H)。MS: (ES, m/z): 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

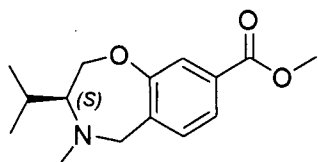
表 11: 根據實例 32 之方法使用 (R)-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)
	(ES, m/z): 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.31 (br s, 1H), 9.42-9.31 (br s, 1H), 9.11-9.04 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 4.56-4.35 (m, 3H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.04-0.97 (m, 6H)

實例 33 - 製備 (S)-N-羥基-3-異丙基-4-甲基-2,3,4,5-四氫
 苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

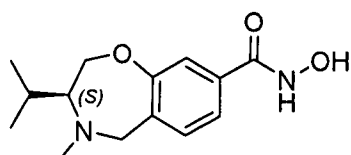


步驟 1 : (S)-3-異丙基-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁
 氮呼-8-甲酸甲酯



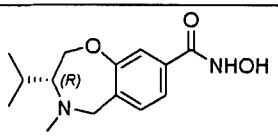
[0243] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-3-異丙基-2,3,4,5-四氫
 苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (150 mg, 0.60 mmol, 1
 當量) 於乙酸 (3.0 mL) 中之溶液及多聚甲醛 (180 mg,
 5.62 mmol, 10 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。隨後
 在 0°C 下添加 NaBH(OAc)₃ (2.54 g, 20 當量)。將反應物
 再在室溫下攪拌 1 天, 且隨後在真空下濃縮, 得到呈淡黃
 色油狀之標題化合物 (190 mg), 其不經純化即使用。
 MS: (ES, *m/z*): 264 [M+H]⁺。

步驟 2 : (S)-N-羥基-3-異丙基-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并
 [f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

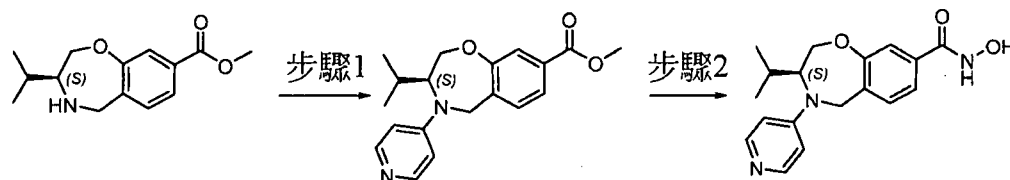


[0244] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-3-異丙基-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (90 mg, 0.34 mmol, 1 當量) 於 THF:MeOH (2 mL, 4:1) 中之溶液, 隨後添加 NH₂OH (50%水溶液, 0.67 mL, 10.27 mmol, 30 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (0.68 mL, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 25 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 3% B 至 10% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈橙色半固體狀之標題化合物 (35 mg, 27%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.31 (s, 1H), 10.25-9.78 (s, 1H), 9.14-9.05 (s, 1H), 7.56-7.33 (m, 3H), 4.91-4.73 (s, 0.5H), 4.68-4.60 (d, 2.5H), 4.60-4.33 (m, 0.4H), 4.30-4.16 (m, 0.6H), 3.99-3.22 (m, 2H), 3.67-2.64 (s, 2H), 2.51-2.33 (m, 0.7H), 2.11-1.88 (m, 0.3H), 1.10-0.89 (m, 6H)。MS: (ES, *m/z*): 265 [M+H]⁺。

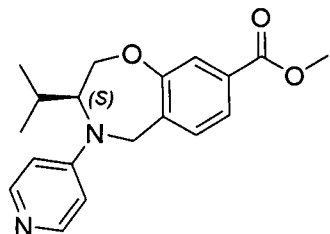
表 12: 根據實例 33 之方法, 使用 (R)-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 265 [M+H] ⁺	11.30 (br s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 7.58-7.27 (m, 3H), 4.84-4.80 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 4.49-4.32 (m, 3H), 4.13-3.81 (m, 1H), 2.99-2.88 (s, 2H), 2.61-2.54 (s, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.10-1.09 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 6H)

實例 34 - 製備 (S)-N-羥基 -3-異丙基 -4-(吡啶 -4-基) -2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮吡 -8-甲醯胺

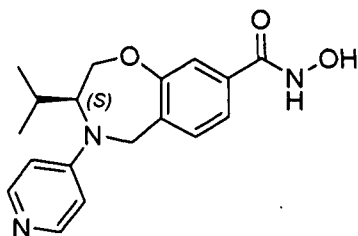


步驟 1 : (S)-3-異丙基 -4-(吡啶 -4-基) -2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮吡 -8-甲酸甲酯



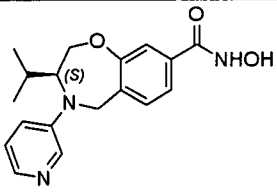
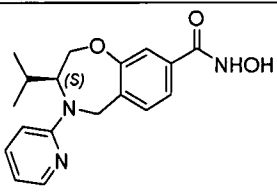
[0245] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 40 mL 密封管中置入 (S)-3-異丙基 -2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮吡 -8-甲酸甲酯 (250 mg, 1.00 mmol, 1 當量) 於甲苯 (15 mL) 中之溶液、4-溴吡啶 (1.56 g, 8.00 mmol, 8 當量)、RuPhos (187 mg, 0.40 mmol, 0.4 當量)、Pd₂(dba)₃ (189 mg, 0.18 mmol, 0.2 當量) 及第三丁醇鈉 (480 mg, 5.00 mmol, 5 當量)。在油浴中在 110°C 下攪拌所得溶液 20 h。將所得溶液用 H₂O (10 mL) 稀釋，且用 EtOAc (3×10 mL) 萃取。將經合併之有機層用 H₂O (3×10 mL) 洗滌，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:1) 純化殘餘物，得到呈褐色油狀之標題化合物 (15 mg, 5% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 327[M+H]⁺

步驟 2：(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氫
 苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

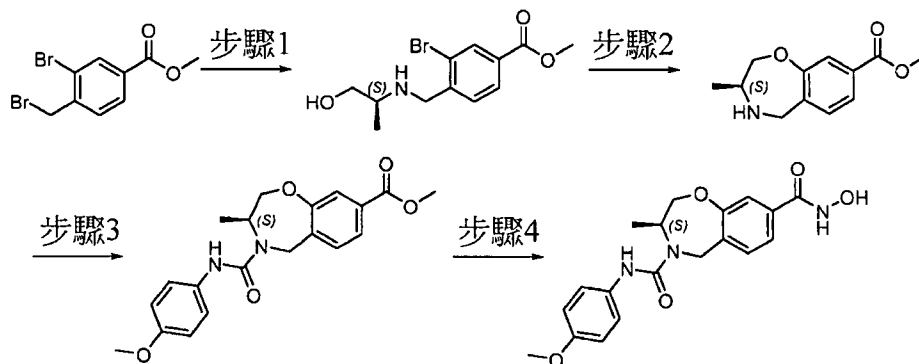


[0246] 向 8 mL 小瓶中置入(S)-3-異丙基-4-(吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (15 mg, 0.05 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4 : 1, 1.5 mL) 中之溶液。此後為添加 NH₂OH (50%水溶液, 0.1 mL, 30 當量)。向其中添加 1 N NaOH 水溶液 (0.1 mL, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由 Prep-HPLC (管柱：Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相 A：水/0.05% TFA; 移動相 B：MeCN; 流動速率：25 mL/min; 梯度：於 8 min 中 5% B 至 45% B; 偵測器：UV 254、220 nm) 純化粗產物，得到呈褐色油狀之標題化合物 (2 mg, 12%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.18 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 8.25-8.16 (m, 2H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.29-7.17 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 5.23-5.18 (m, 1H), 4.92-4.79 (m, 1H), 4.58-4.44 (m, 3H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.06-1.04 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 0.94-0.92 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 328[M+H]⁺。

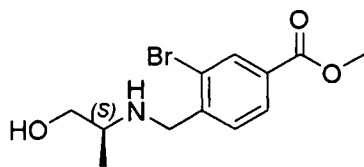
表 13：根據實例 34 之方法製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 328 [M+H] ⁺	11.28 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.51-4.41 (m, 2H), 4.32-4.19 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 0.98-0.96 (d, <i>J</i> = 3.2 hz, 3H), 0.89-0.87 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 328 [M+H] ⁺	11.17 (br s, 1H), 8.02-8.01 (br s, 1H), 7.96-7.84 (m, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.60-7.58 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.96-6.85 (m, 1H), 5.21-4.97 (m, 2H), 4.84-4.72 (m, 1H), 4.63-4.48 (m, 2H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.07-1.05 (d, <i>J</i> = 3.2 hz, 3H), 0.97-0.96 (d, <i>J</i> = 3.2 hz, 3H)

實例 35 - 製備 (S)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺

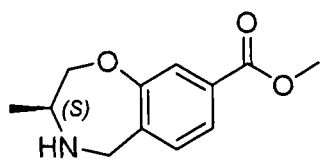


步驟 1：(S)-3-溴-4-(((1-羥基丙-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0247] 向 500 mL 圓底燒瓶中置入 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (10 g, 32.47 mmol, 1 當量) 於 THF (150 mL) 中之溶液、(S)-2-胺基丙-1-醇 (2.4 g, 31.95 mmol, 1 當量) 及 K_2CO_3 (6.7 g, 1.5 當量)。將所得溶液在室溫下攪拌 3 h, 隨後在真空下濃縮。用 EtOAc/pet. ether (1:10, 20 mL) 洗滌殘餘物, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (5 g, 51%產率)。MS: (ES, m/z): 302 $[M+H]^+$ 。

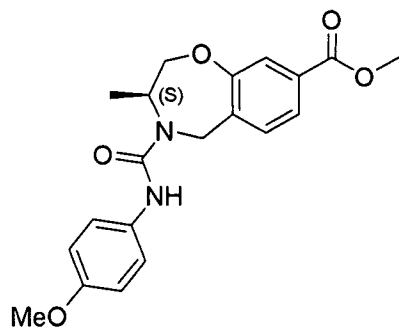
步驟 2: (S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁嗪-8-甲酸甲酯



[0248] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 100 mL 圓底燒瓶中置入 (S)-3-溴-4-(((1-羥基丙-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (3.2 g, 10.59 mmol, 1 當量) 於異丙醇 (35 mL) 中之溶液、 K_2CO_3 (2.20 g, 15.92 mmol, 1.5 當量) 及 CuI (610 mg, 3.20 mmol, 0.3 當量)。在油浴中在 110°C 下攪拌所得溶液 19 h。將所得混合物在真空下濃縮, 用 EtOAc (300 mL) 稀釋, 且用 H_2O (3×100 mL) 洗滌。濃縮有機相, 且藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:4) 純化殘餘物, 得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (1 g, 43% 產率)。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.57-7.50

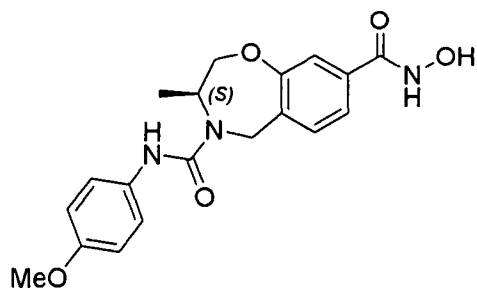
(m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.99-3.81 (m, 5H), 3.37-3.21 (m, 2H), 3.17-3.10 (s, 1H), 1.05-0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。MS: (ES, m/z): 222 $[M+H]^+$ 。

步驟 3：(S)-4-((4-甲氧基苯基)胺甲醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



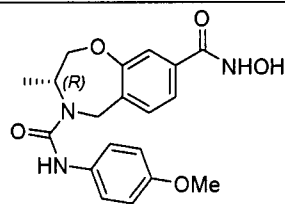
[0249] 向 25 mL 燒瓶中置入(S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.45 mmol, 1 當量) 於 CH_2Cl_2 (10 mL) 中之溶液、1-異氰酸基-4-甲氧基苯 (100 mg, 0.67 mmol, 1.5 當量)、 Et_3N (150 mg, 1.48 mmol, 3 當量) 及 4-二甲胺基吡啶 (50 mg, 0.41 mmol, 1 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 10 h。在真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠層析法 ($\text{EtOAc}/\text{pet. ether}$, 1:1) 純化殘餘物, 得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (30 mg, 18% 產率)。MS: (ES, m/z): 371 $[M+H]^+$ 。

步驟 4：(S)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺

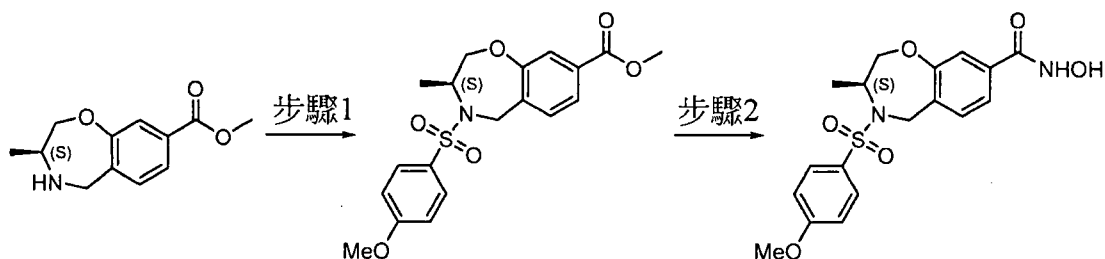


[0250] 向 10 mL 小瓶中置入 (S)-4-((4-甲氧基苯基)胺甲醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.27 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (3 mL, 4 : 1) 中之溶液, 隨後添加 1 N NaOH 水溶液 (0.54 mL, 2 當量) 及 NH₂OH (50%水溶液, 0.54 mL, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: XBridge XP C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 0.7 mL/min; 梯度: 於 9 min 中 13% B 至 46% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈粉紅色固體狀之標題化合物 (81 mg, 81% 產率)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.12 (br s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 6.80-6.77 (m, 2H), 4.86-4.80 (m, 1H), 4.67-4.61 (m, 2H), 4.29-4.13 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.23-1.15 (m, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 372 [M+H]⁺。

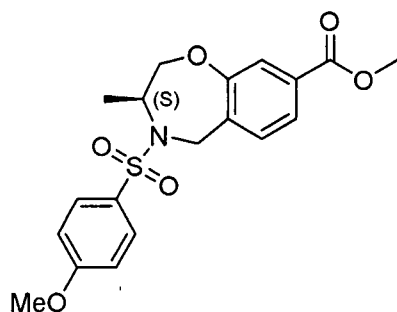
表 14：根據實例 35 之方法，使用 (R)-2-胺基丙-1-醇製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 372 [M+H] ⁺	11.11 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 4H), 7.18 (s, 1H), 6.80-6.76 (m, 2H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 2H), 4.27-4.15 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.16-1.15 (m, 3H)

實例 36 - 製備 (S)-N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



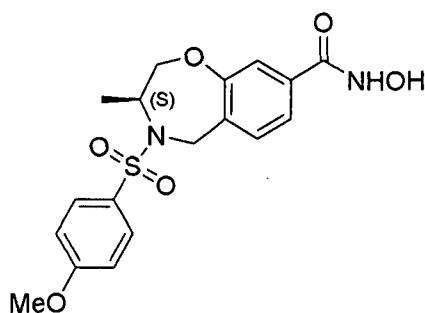
步驟 1：(S)-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0251] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.45 mmol, 1 當量) 於 CH₂Cl₂ (3 mL) 中之溶液、Et₃N (137 mg, 1.35 mmol, 3 當量)、4-二甲胺基吡啶 (110 mg, 0.90

mmol, 2 當量) 及 4-甲氧基苯-1-磺醯氯 (234 mg, 1.13 mmol, 2.50 當量)。將所得溶液在室溫下攪拌 17 h, 且隨後在真空下濃縮。將殘餘物用 H₂O (10 mL) 稀釋, 用 EtOAc (20 mL) 萃取, 且在真空下濃縮有機層。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:2) 純化殘餘物, 得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (90 mg, 51%產率)。MS: (ES, *m/z*): 392 [M+H]⁺。

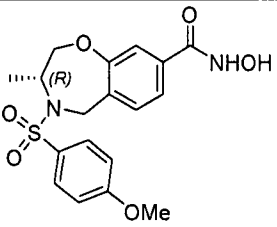
步驟 2: (S)-N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



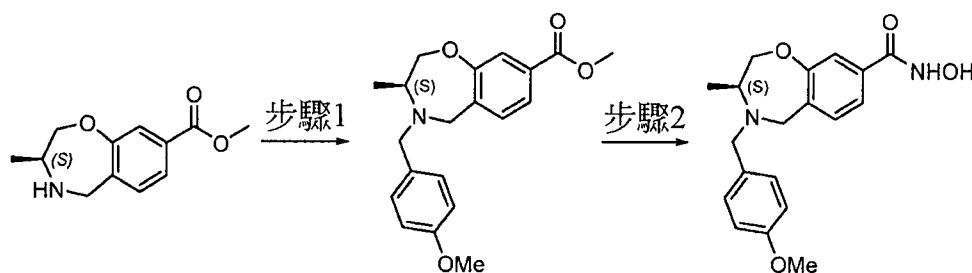
[0252] 向 8 mL 小瓶中置入含 (S)-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (90 mg, 0.23 mmol, 1 當量) 之 THF/MeOH (4:1, 2 mL)。向其中添加 1 N NaOH 水溶液 (0.46 mL, 2 當量) 及 NH₂OH (50%水溶液, 0.46 mL, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: XBridge XP C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 0.7 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 5% B 至 55% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (64

mg, 71%產率)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.07 (br s, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.75-6.72 (m, 2H), 4.90-4.84 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.60-4.54 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.71 (m, 4H), 1.13-1.11 (m, *J* = 6.6 Hz, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 393 [M+H]⁺。

表 15：根據實例 36 之方法，使用(R)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯製備以下化合物。

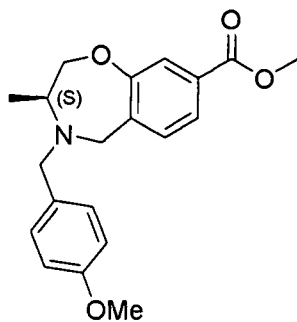
結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 393 [M+H] ⁺	11.07 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.79-6.72 (m, 2H), 4.89-4.85 (m, 1H), 4.59-4.55 (m, 1H), 4.31-4.26 (1, 2H), 4.16-4.10 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.13-1.06 (m, 3 H)

實例 37 - 製備(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



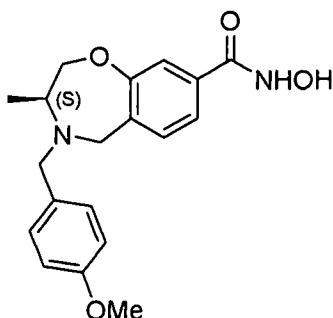
步驟 1 : (S)-4-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0253] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.45 mmol, 1 當量) 於 THF (3 mL) 中之溶液。此後為添加氫化鈉 (90 mg, 3.75 mmol, 5 當量, 60% 於油中之分散液) 及 1-(溴甲基)-4-甲氧基苯 (91 mg, 0.45 mmol, 1 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 17 h。隨後藉由添加 H₂O (2 mL) 淬滅反應物。在真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1 : 3) 純化殘餘物, 得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (68 mg, 44% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 342 [M+H]⁺。

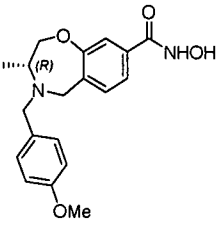
步驟 2 : (S)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



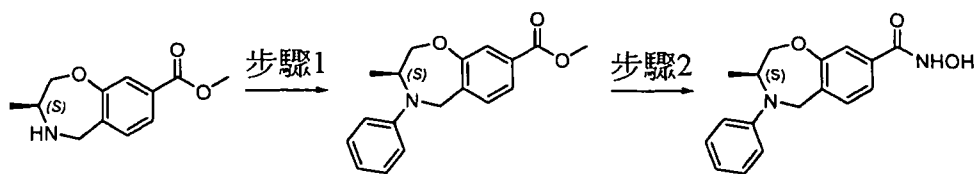
[0254] 向 8 mL 小瓶中置入含 (S)-4-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯

(67.6 mg, 0.20 mmol, 1 當量) 之 THF/MeOH (4 : 1, 2 mL)。向其中添加 1 N NaOH 水溶液 (0.40 ml, 2 當量) 及 NH₂OH (50%水溶液, 0.40 mL, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: XBridge XP C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 0.7 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 5% B 至 25% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈褐色固體狀之標題化合物 (58 mg, 85%產率)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.35 (br, 1H), 10.65 (br, 1H), 7.52-7.25 (m, 5H), 7.02-6.99 (m, 2H), 4.89-4.28 (m, 6H), 3.86-3.67 (m, 4H), 1.48-1.46 (d, *J* = 6 Hz, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 343 [M+H]⁺。

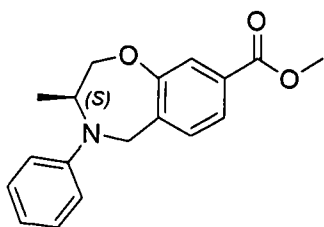
表 16: 根據實例 37 之方法, 使用(R)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 343 [M+H] ⁺	11.31 (s, 1H), 10.83-10.06 (br, 1H), 9.73-8.57 (br, 1H), 7.51-7.33 (m, 5H), 7.13-6.92 (m, 2H), 5.13-3.96 (m, 7H), 3.78 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)

實例 38 - 製備(S)-N-羥基-3-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

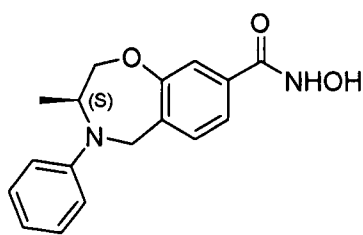


步驟 1：(S)-3-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



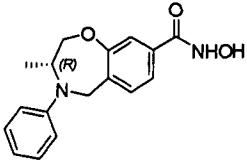
[0255] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 25 mL 小瓶中置入 (S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (300 mg, 1.36 mmol, 1 當量) 於 1,4-二噁烷 (8 mL) 中之溶液、碘苯 (827 mg, 4.05 mmol, 3 當量)、Xantphos (312 mg, 0.54 mmol, 0.4 當量)、 Cs_2CO_3 (1.33 g, 4.05 mmol, 3 當量) 及 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (61 mg, 0.27 mmol, 0.2 當量)。在油浴中在 110°C 下攪拌所得溶液 21 h。在真空下濃縮所得混合物，且藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:3) 純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (41 mg, 10% 產率)。MS: (ES, m/z): 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟 2：(S)-N-羥基-3-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

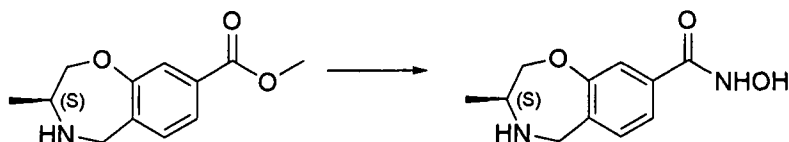


[0256] 向 8 mL 小瓶中置入含 (S)-3-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (41 mg, 0.14 mmol, 1 當量) 之 THF/MeOH (4:1, 2 mL)。向其中添加 1 N NaOH 水溶液 (0.28 mL, 2 當量) 及 NH₂OH (50% 水溶液, 0.28 mL, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: XBridge XP C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 0.7 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 5% B 至 80% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈淡褐色固體狀之標題化合物 (13 mg, 33%產率)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.10-11 (br s, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 3H), 6.66-6.64 (m, 2H), 6.56-6.51 (m, 1H), 5.03-4.97 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.41-4.20 (m, 4H), 1.20-1.18 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 299 [M+H]⁺。

表 17：根據實例 38 之方法，使用(R)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 299 [M+H] ⁺	11.09 (br s, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 3H), 6.66-6.64 (m, 2H), 6.56-6.52 (m, 1H), 5.03-4.95 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 4.49- 4.20 (m, 4H), 1.23-1.18 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 3H)

實例 39 - 製備 (S)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



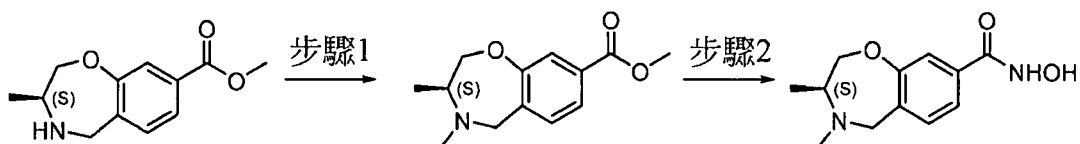
[0257] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (50 mg, 0.23 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4 : 1, 1 mL) 中之溶液、NH₂OH (50%水溶液, 0.44 mL, 30 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (0.45 mL, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 14 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 25 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 4% B 至 20% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈粉紅色固體狀之 TFA 鹽形式之標題化合物 (9 mg, 11% 產率)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.31 (s,

1H), 9.12 (s, 3H), 7.53 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 4.42-4.33 (m, 3H), 3.79-3.74 (t, $J = 9.8$ Hz, 2H), 1.24-1.23 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H)。MS: (ES, m/z): 223 $[M+H]^+$ 。

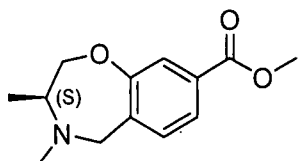
表 18：根據實例 39 之方法，使用(R)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, m/z): 223 $[M+H]^+$	11.30 (s, 1H), 9.50-9.44 (s, 1H), 9.12-8.99 (s, 2H), 7.53-7.44 (d, $J = 17.8$ Hz, 3H), 4.42-4.33 (m, 3H), 3.79-3.75 (d, $J = 20.4$ Hz, 2H), 1.29-1.22 (s, 3H)

實例 40 - 製備(S)-N-羥基-3,4-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



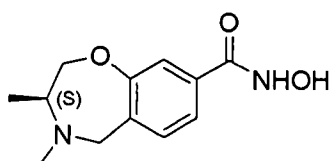
步驟 1：(S)-3,4-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0258] 向 8 mL 小瓶中置入(S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.45 mmol, 1 當量) 於乙酸 (1.5 mL) 中之溶液。此後為添加甲醛 (41

mg, 1.37 mmol, 3 當量)。在室溫下攪拌混合物 2 h, 且在 0°C 下逐份添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (477 mg, 2.26 mmol, 5 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 18 h。添加 EtOAc , 且用 H_2O (2×20 mL) 洗滌所得混合物。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 且在真空下濃縮, 得到呈褐色油狀之標題化合物 (70 mg, 66% 產率)。MS: (ES, m/z): 236 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

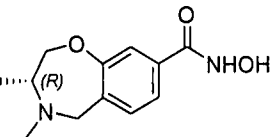
步驟 2: (S)-N-羥基-3,4-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



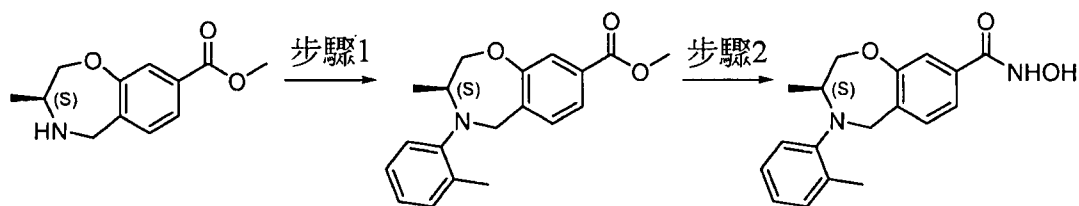
[0259] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-3,4-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (85 mg, 0.36 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 1.5 mL) 中之溶液, 隨後同時添加 1 N NaOH 水溶液 (1.1 mL, 3 當量) 及 NH_2OH (50% 水溶液, 0.72 mL, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 15 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: Atlantis T3 C18, 5 μm , 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN ; 流動速率: 25 mL/min; 梯度: 於 13 min 中 2% B 至 2% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈橙色油狀之 TFA 鹽形式之標題化合物 (9 mg, 7% 產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.31 (s,

1H), 10.08-10.06 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.55-7.43 (m, 3H), 4.63-4.41 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.84-3.61 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.67-2.64 (s, 2H), 1.54-1.29 (m, 3H)。MS: (ES, m/z): 237 $[M+H]^+$ 。

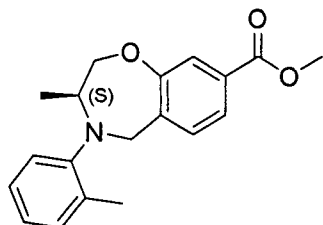
表 19：根據實例 40 之方法，使用(R)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, m/z): 237 $[M+H]^+$	11.31 (s, 1H), 10.67-10.23 (br, 1H), 9.14 (br, 1H), 7.54-7.43 (m, 3H), 4.70-4.51 (m, 2H), 4.37-3.70 (m, 3H), 2.94-2.59 (m, 3H), 1.40-1.27 (d, $J = 52.7$, 3H)

實例 41 - 製備(S)-N-羥基-3-甲基-4-(鄰甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



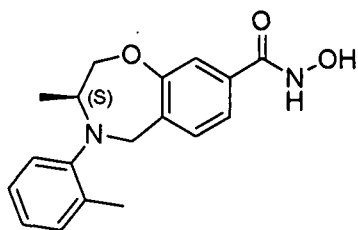
步驟 1：(S)-3-甲基-4-(鄰甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0260] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 8 mL 密封管

中置入(S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯(200 mg, 0.90 mmol, 1 當量)於甲苯(3 mL)中之溶液、1-溴-2-甲基苯(462 mg, 2.70 mmol, 3 當量)、Cs₂CO₃(887 mg, 2.70 mmol, 3 當量)、BINAP(225 mg, 0.36 mmol, 0.4 當量)及Pd(OAc)₂(41 mg, 0.18 mmol, 0.2 當量)。在油浴中在110°C下攪拌所得溶液20 h。在真空下濃縮所得混合物。將所得溶液用H₂O(10 mL)稀釋,且用EtOAc(3×10 mL)萃取。將經合併之有機層用H₂O(2×10 mL)洗滌,且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法(EtOAc/pet. ether, 1:5)純化殘餘物,得到呈黃色油狀之標題化合物(30 mg, 11%產率)。MS: (ES, *m/z*): 312[M+H]⁺。

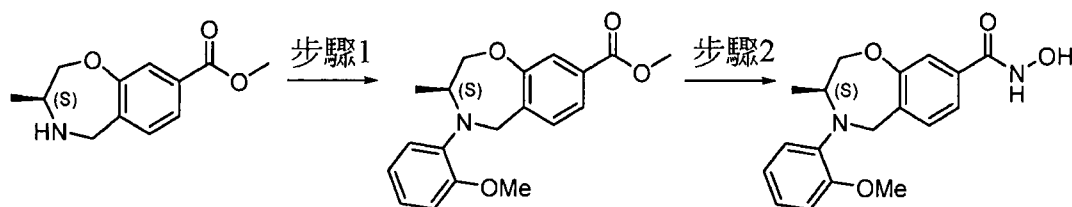
步驟 2 : (S)-N-羥基-3-甲基-4-(鄰甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



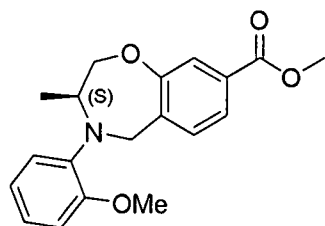
[0261] 向 8 mL 小瓶中置入(S)-3-甲基-4-(鄰甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯(30 mg, 0.10 mmol, 1 當量)於THF/MeOH(4:1, 3 mL)中之溶液。此後為添加NH₂OH(50%水溶液, 0.19 mL, 30 當量)及1 N NaOH水溶液(0.19 mL, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液2 h。藉由Prep-HPLC(管柱: Xbridge Prep C18

OBD, 5 μm , 19 \times 150 mm; 移動相 A: 水/0.05%甲酸; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 0.7 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 15% B 至 60% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (8.2 mg, 24%產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.44-7.33 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.29-7.12 (m, 3H), 6.98-6.96 (m, 1H), 4.46-4.39 (m, 2H), 4.31-4.16 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.04-1.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H)。MS: (ES, m/z): 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 42 - 製備 (S)-N-羥基-4-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



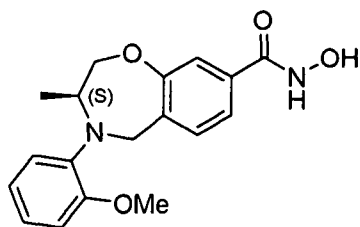
步驟 1: (S)-4-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0262] 向 100 mL 圓底燒瓶中置入 (S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (220 mg, 0.99 mmol, 1 當量) 於 CH_2Cl_2 (30 mL) 中之溶液、(2-甲氧基苯基)醯酸 (452 mg, 2.97 mmol, 3 當量)、 Et_3N (300

mg, 2.97 mmol, 3 當量) 及 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (182 mg, 1.00 mmol, 1 當量)。向上物中引入氧氣。將所得溶液在室溫下攪拌 27 h, 且隨後用 H_2O (3×10 mL) 洗滌。在真空下濃縮有機層。藉由矽膠層析法 ($\text{EtOAc}/\text{pet. ether}$, 1:3) 純化殘餘物, 得到呈固體狀之標題化合物 (50 mg, 15% 產率)。MS: (ES, m/z): 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

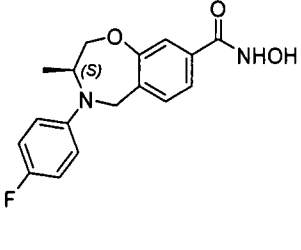
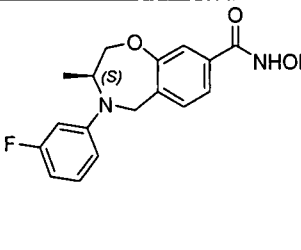
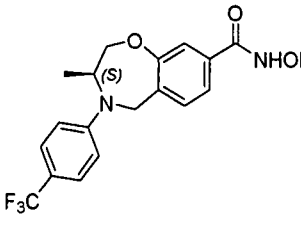
步驟 2: (S)-N-羥基-4-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



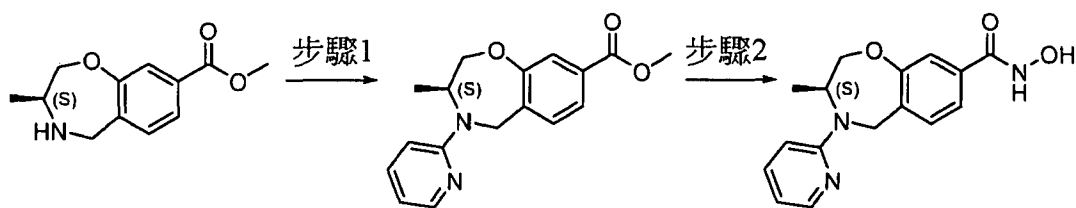
[0263] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-4-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (50 mg, 0.15 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 1.5 mL) 中之溶液。此後為添加 NH_2OH (50% 水溶液, 0.30 mL, 30 當量)。向其中添加 1 N NaOH 水溶液 (0.30 mL, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm , 119 \times 150 mm; 移動相 A: 水/0.05% 甲酸; 移動相 B: MeCN ; 流動速率: 0.7 mL/min; 梯度: 於 8 min 中 5% B 至 60% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈黃色固體狀之標題化合物 (3.9 mg, 7% 產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.24 (br s, 1H), 7.40-7.38 (m,

1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.15-6.78 (m, 4H), 4.74-4.70 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.35-4.31 (m, 2H), 4.16-4.13 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.14-1.13(d, $J = 4.0$ Hz, 3H) 。 MS: (ES, m/z): 329 [M+H]⁺ 。

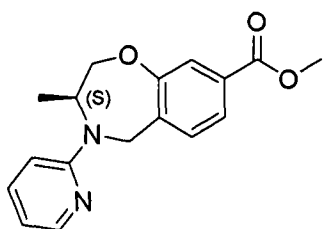
表 20：根據實例 42 之方法製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, m/z): 317 [M+H] ⁺	11.09 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.92-6.87 (m, 2H), 6.63-6.60 (m, 2H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 4.21-4.15 (m, 2H), 1.22-1.17 (m, 3H)
	(ES, m/z): 317 [M+H] ⁺	11.08 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.50-7.48 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.49-6.46 (m, 1H), 6.43-6.38 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.33-6.28 (m, 1H), 5.03-4.99 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.40-4.27 (m, 2H), 4.26-4.18 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 3H)
	(ES, m/z): 367 [M+H] ⁺	11.06 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.52-7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.12-7.11 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.81-6.78 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 5.12-5.06 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 3H), 4.35-4.22 (m, 1H), 1.22-1.20 (d, $J = 6$ Hz, 3H)

實例 43 - 製備 (S)-N-羥基-3-甲基-4-(吡啶-2-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呋-8-甲醯胺



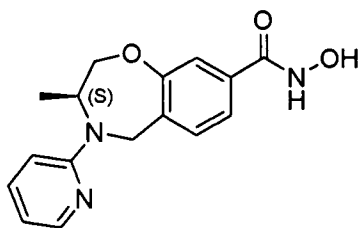
步驟 1 : (S)-3-甲基-4-(吡啶-2-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0264] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 8 mL 密封管中置入 (S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (200 mg, 0.90 mmol, 1 當量) 於甲苯 (3 mL) 中之溶液、2-溴吡啶 (529 mg, 3.35 mmol, 3 當量)、RuPhos (169 mg, 0.36 mmol, 0.4 當量)、t-BuONa (213 mg, 2.22 mmol, 3 當量) 及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (187 mg, 0.18 mmol, 0.2 當量)。在油浴中在 120°C 下攪拌所得混合物 18 h。過濾出固體。在真空下濃縮濾液。將殘餘物溶解於 EtOAc (20 mL) 中，用 H_2O (2×20 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:3) 純化殘餘物，得到呈淡褐色油狀之標題化合物 (110 mg, 41% 產率)。MS: (ES, m/z): 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟 2 : (S)-N-羥基-3-甲基-4-(吡啶-2-基)-2,3,4,5-四氫苯

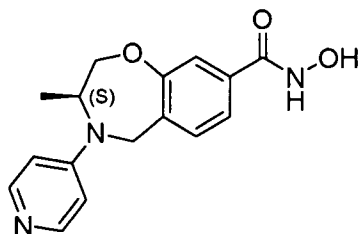
并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



[0265] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-3-甲基-4-(吡啶-2-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.34 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4:2, 1.5 mL) 中之溶液。此後為同時添加 1 N NaOH 水溶液 (0.67 mL, 2 當量) 及 NH₂OH (50%水溶液, 0.61 mL, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm, 19×100 mm; 移動相 A: 水/0.05% 甲酸; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 25 mL/min; 梯度: 於 6 min 中 5% B 至 50% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈淡褐色固體狀之標題化合物 (13.3 mg, 13%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.15 (br s, 1H), 8.10-8.00 (m, 1H), 7.90-7.71 (m, 1H), 7.63-7.50 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.23-7.10 (m, 1H), 7.09-6.70 (m, 2H), 5.29-5.10 (m, 1H), 4.95-4.74 (m, 2H), 4.59-4.23 (m, 2H), 1.30-1.12 (m, 3H)。MS: (ES, m/z): 300 [M+H]⁺。

mmol, 0.1 當量)、RuPhos (21 mg, 0.04 mmol, 0.1 當量) 及 Cs_2CO_3 (438 mg, 1.34 mmol, 3 當量)。在油浴中在 100°C 下攪拌所得溶液 18 h。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於 EtOAc (50 mL) 中, 用 H_2O (3×30 mL) 洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1 : 12) 純化殘餘物, 得到呈黃色油狀之標題化合物 (74.6 mg, 56% 產率)。MS: (ES, m/z): 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

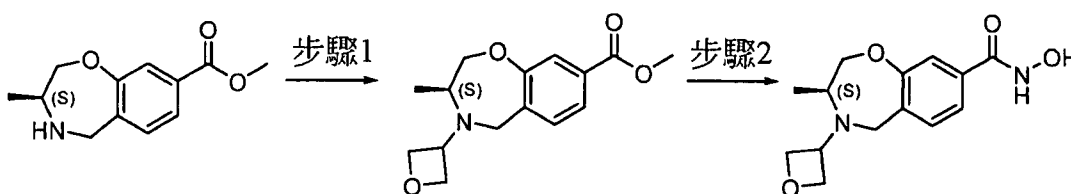
步驟 2 : (S)-N-羥基-3-甲基-4-(吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



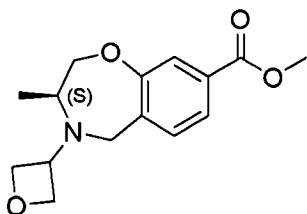
[0267] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-3-甲基-4-(吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (78 mg, 0.26 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4 : 1, 3 mL) 中之溶液。此後為在攪拌下同時逐滴置入 NH_2OH (50% 水溶液, 0.52 mL, 30 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (0.52 mL, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: Xbridge Prep C18 OBD, $5 \mu\text{m}$, 119×150 mm; 移動相 A : 水 / 0.05% 甲酸; 移動相 B : MeCN; 流動速率: 20 mL/min; 梯度: 於 8 min 中 3% B 至 12% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之標題

化合物 (35.7 mg , 46% 產率) 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.13-11.09 (br s, 1H), 8.04-8.02 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 7.51-7.49 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.10-7.09 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.65-6.61 (m, 2H), 5.06-5.01 (m, 1H), 4.47-4.31 (m, 3H), 4.25-4.21 (m, 1H), 1.16-1.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H) 。 MS: (ES, m/z): 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 45 - 製備 (S)-N-羥基-3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



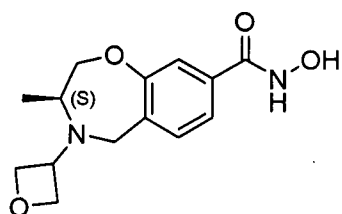
步驟 1 : (S)-3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0268] 向 8 mL 小瓶中添加 (S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯鹽酸鹽 (50 mg , 0.194 mmol , 1 當量) 及 Et_3N (0.027 mL , 0.194 mmol , 1 當量) 及 1,2-二氯乙烷 (5 mL) 。在室溫下攪拌此溶液 15 分鐘。隨後, 添加氧雜環丁烷-3-酮 (16.8 mg , 0.233 mmol , 1.2 當量) 、乙酸 (0.011 mL , 0.194 mmol , 1 當

量) 及 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (103 mg, 0.485 mmol, 2.5 當量)。使所得溶液在 50°C 下攪拌 16 小時。用 H_2O (2×5 mL) 洗滌反應物。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物 (65 mg)，其不經進一步純化即使用。MS: (ES, m/z): 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

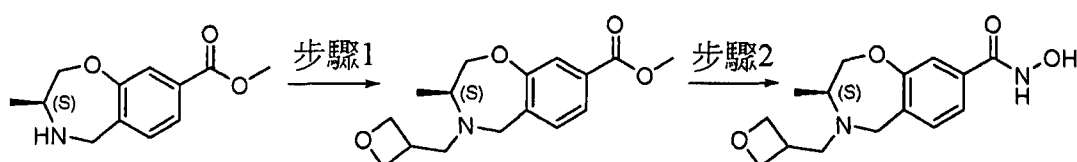
步驟 2: (S)-N-羥基-3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



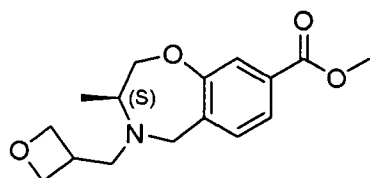
[0269] 向 4 mL 小瓶中添加 (S)-3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (29.6 mg, 0.081 mmol, 1 當量)、 NH_2OH (50%水溶液, 107 μL , 1.62 mmol, 20 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (324 μL , 0.162 mmol, 4 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 1.0 mL) 之溶液。使所得溶液在室溫下攪拌 16 小時。將反應物濃縮至乾燥，且藉由 Prep-HPLC (管柱: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm , 19×50 mm; 移動相 A: 水/0.1%甲酸; 移動相 B: MeCN/0.1%甲酸; 流動速率: 23 mL/min; 梯度: 於 8 min 中 0% B 至 35% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化，得到呈淡褐色油狀之標題化合物 (34.4 mg, 53%產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.16 (s, 1H), 9.45 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.17 (br

d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.77 (quin, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.32-4.49 (m, 2H), 4.22 (br d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.76-4.11 (m, 2H), 3.34 (s, 6H), 2.94 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.37-2.58 (m, 3H), 1.86-1.96 (m, 2H), 1.12-1.20 (m, 1H), 1.01-1.25 (m, 3H), 1.01-1.07 (m, 1H)。MS: (ES, m/z): 279 $[M+H]^+$ 。

實例 46 - 製備 (S)-N-羥基-3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



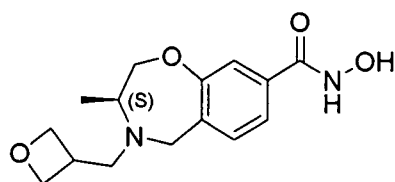
步驟 1: (S)-3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0270] 向 100 mL 圓底燒瓶中置入 (S)-3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (150 mg, 0.68 mmol, 1 當量) 及乙酸 (5 mL)。向其中添加氧雜環丁烷-3-甲醛 (117 mg, 1.36 mmol, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 1.5 h。此後為以若干批次添加乙烷過氧化乙醯乙酸鈉硼烷酯 (2.28 g, 10.76 mmol, 10 當量)。將所得溶液在室溫下攪拌 16 h, 隨後在真空下濃縮。將殘餘物溶解於 EtOAc (100 mL) 中, 且用 H_2O (4×30 mL) 洗滌。將經合併之有機層經無水

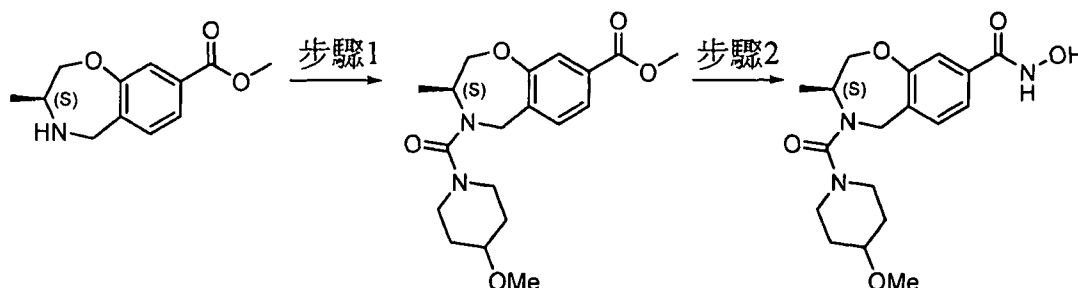
Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（MeOH/CH₂Cl₂，1：20）純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物（48 mg，24%產率）。MS: (ES, *m/z*): 292 [M+H]⁺。

步驟 2：(S)-N-羥基-3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

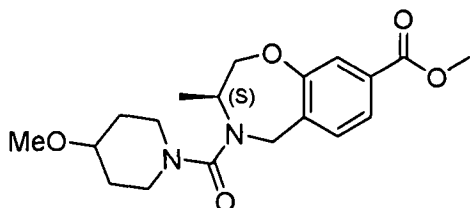


[0271] 向 8 mL 小瓶中置入(S)-3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯（60 mg，0.21 mmol，1 當量）及 THF/MeOH（4：1，1.5 mL）。隨後同時添加 NH₂OH 之溶液（50%水溶液，0.42 mL，30 當量）及氫氧化鈉之溶液（1 mol/L，0.42 mL，2 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由 Prep-HPLC（管柱：Xbridge RP C18 OBD，5 μm，19×100 mm；移動相 A：水/0.05% TFA；移動相 B：MeCN；流動速率：25 mL/min；梯度：於 7 min 中 4% B 至 58% B；偵測器：UV 254、220 nm）純化粗產物，得到呈黃色固體狀之標題化合物（9 mg，11%產率）。¹H-NMR (400 M Hz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.35 (br s, 1H), 10.30-10.01 (br s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 7.52-7.24 (m, 3H), 4.65-4.64 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 4.51-3.76 (m, 8H), 3.57-3.45 (m, 1H), 1.49-1.15 (m, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 293 [M+H]⁺。

實例 47 - 製備 (S)-N-羥基-4-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



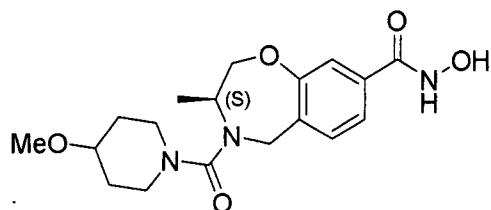
步驟 1 : (S)-4-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0272] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入 (S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.45 mmol, 1 當量) 於 CH_2Cl_2 (10 mL) 中之溶液、三光氣 (44 mg, 0.16 mmol, 0.33 當量), 在 25°C 下攪拌所得溶液 10 min。隨後在 0°C 下添加 Et_3N (91 mg, 0.90 mmol, 2 當量) 至溶液中, 且在 25°C 下攪拌 20 min。隨後添加 4-甲氧基哌啶 (208 mg, 1.81 mmol, 4 當量) 於 CH_2Cl_2 中之溶液, 且在 25°C 下攪拌反應物 30 min。將所得溶液用 H_2O (20 mL) 稀釋, 且用 CH_2Cl_2 (3×15 mL) 萃取。將經合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 且在真空下濃縮, 得到呈黃色油狀之標題化合物 (150 mg), 其不經進一步純化即使用。MS: (ES, m/z): 363

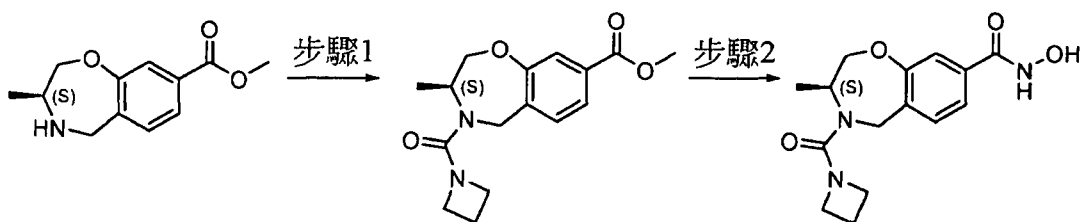
$[M+H]^+$ 。

步驟 2：(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

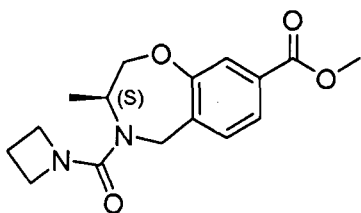


[0273] 向 10 mL 圓底燒瓶中置入 (S)-4-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (150 mg, 0.41 mmol, 1 當量)、 NH_2OH (50%水溶液, 1.62 g, 49 mmol, 120 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (33 mg, 0.83 mmol, 2 當量)。在 25°C 下攪拌所得溶液 2 h。藉由 Prep-HPLC (管柱：Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm , 19×150 mm; 移動相 A：水/0.05%甲酸; 移動相 B：MeCN; 流動速率：23 mL/min; 梯度：於 8 min 中 20% B 至 30% B; 偵測器：UV 254、220 nm) 純化粗產物，得到呈淡粉紅色固體狀之標題化合物 (29.5 mg, 20%產率)。
 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.11 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.34-7.21 (m, 3H), 4.60-4.55 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.32-4.26 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.16-4.03 (m, 3H), 3.26-3.21 (m, 6H), 2.81-2.68 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.43-1.29 (m, 2H), 1.19 (s, 3H)。MS: (ES, m/z): 364 $[M+H]^+$ 。

實例 48 - 製備 (S)-4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

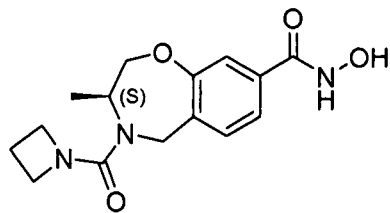


步驟 1：(S)-4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



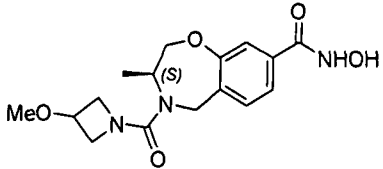
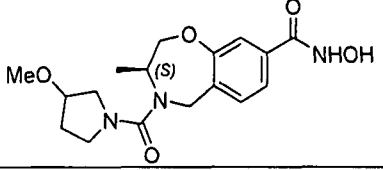
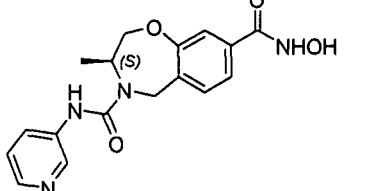
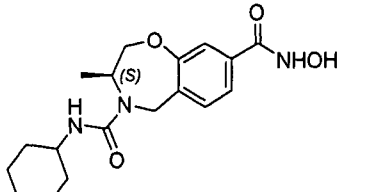
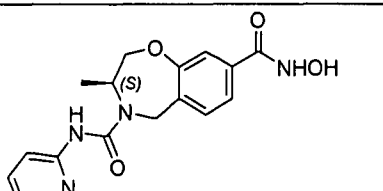
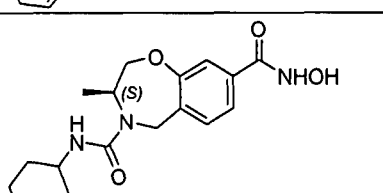
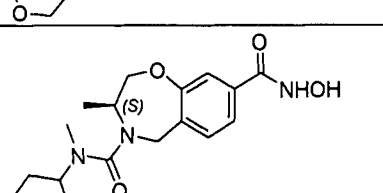
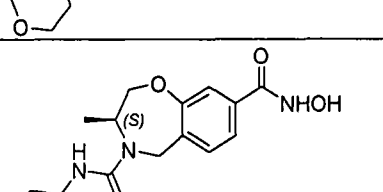
[0274] 向 8 mL 小瓶中添加含三光氣 (34.5 mg, 0.116 mmol, 0.4 當量) 之 CH_2Cl_2 (2 mL)。添加 (S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯鹽酸鹽 (75 mg, 0.194 mmol, 1 當量)、 Et_3N (0.162 mL, 1.164 mmol, 4 當量) 及氮雜環丁烷鹽酸鹽 (27.2 mg, 0.291 mmol, 1 當量) 於 CH_2Cl_2 (2 mL) 中之溶液至攪拌溶液中。在室溫下攪拌此溶液 16 小時。將反應物用鹽水 (2 mL) 淬滅，且濃縮至乾燥。藉由 Prep-HPLC (管柱：Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm , 19 \times 50 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸；移動相 B：MeCN/0.1%甲酸；流動速率：23 mL/min；梯度：於 8 min 中 15% B 至 65% B；偵測器：UV 254、220 nm) 純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物 (16.3 mg, 18% 產率)。MS: (ES, m/z): 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

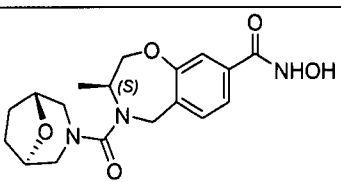
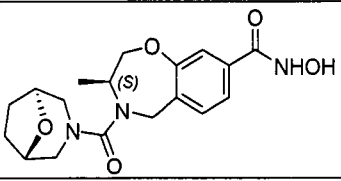
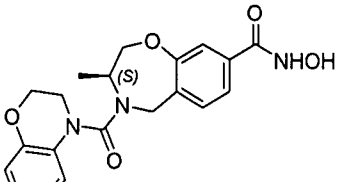
步驟 2：(S)-4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



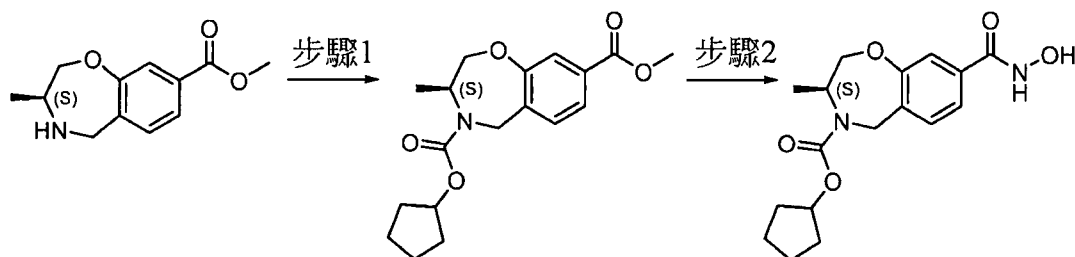
[0275] 向 4 mL 小瓶中添加 (S)-4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (16.3 mg, 0.054 mmol, 1 當量)、NH₂OH (50%水溶液, 53.1 μL, 1.60 mmol, 20 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (107 μL, 0.107 mmol, 4 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 1.0 mL) 之溶液。使所得溶液在室溫下攪拌 16 小時。將反應物濃縮至乾燥, 且藉由 Prep-HPLC (管柱: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm, 19×50 mm; 移動相 A: 水/0.1%甲酸; 移動相 B: MeCN/0.1%甲酸; 流動速率: 23 mL/min; 梯度: 於 8 min 中 0% B 至 35% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化, 得到標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 306 [M+H]⁺。

表 22：根據實例 48 之方法製備以下化合物。

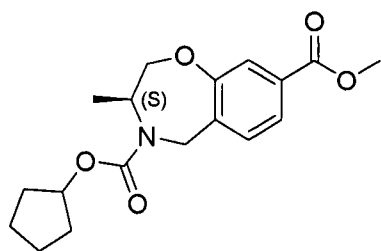
結構	M+H 實驗值
	(ES, m/z): 336 [M+H] ⁺
	(ES, m/z): 350 [M+H] ⁺
	(ES, m/z): 343 [M+H] ⁺
	(ES, m/z): 348 [M+H] ⁺
	(ES, m/z): 343 [M+H] ⁺
	(ES, m/z): 350 [M+H] ⁺
	(ES, m/z): 364 [M+H] ⁺
	(ES, m/z): 343 [M+H] ⁺

結構	M+H 實驗值
	(ES, m/z): 362 [M+H] ⁺
	(ES, m/z): 362 [M+H] ⁺
	(ES, m/z): 384 [M+H] ⁺

實例 49 - 製備 (S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并 [f][1,4]噁氮吡-4(5H)-甲酸環戊酯



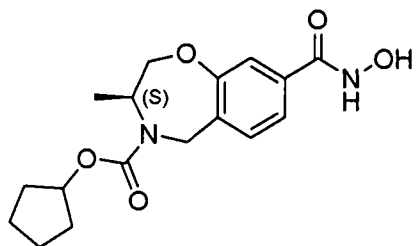
步驟 1 : (S)-3-甲基-2,3-二氫苯并 [f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲酸 4-環戊酯 8-甲酯



[0276] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 2,2,2-三氟乙酸鹽 (80 mg, 0.24 mmol, 1 當量) 於 CH₂Cl₂ (2.5 mL) 中之溶液、Et₃N (96.9 mg, 0.96 mmol, 4 當量)、氯甲酸環戊酯

(53 mg, 0.36 mmol, 1.5 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 5 h。將殘餘物在真空下濃縮，且藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:1) 純化，得到呈白色固體狀之標題化合物 (40 mg, 50% 產率)。MS: (ES, m/z): 334 $[M+H]^+$ 。

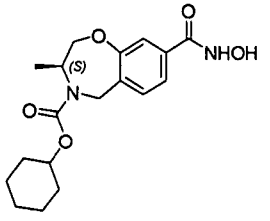
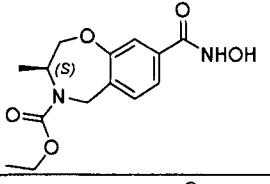
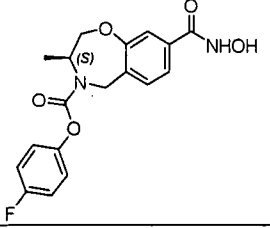
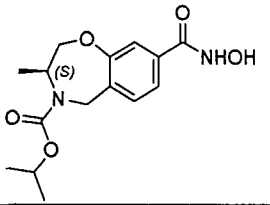
步驟 2: (S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并 [f][1,4]噁氮吡-4(5H)-甲酸環戊酯



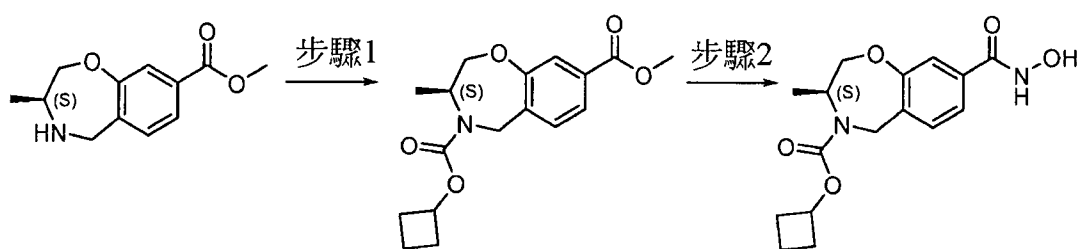
[0277] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-3-甲基-2,3-二氫苯并 [f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲酸 4-環戊酯 8-甲酯 (40 mg, 0.12 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 2.5 mL) 中之溶液。隨後同時添加 1 N NaOH 水溶液 (0.30 mL, 2 當量) 及 NH_2OH (50% 水溶液, 0.30 mL, 30 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 1 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm , 19 \times 150 mm; 移動相 A: 水/0.1% 甲酸; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 20 mL/min; 梯度: 於 8 min 中 5% B 至 65% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物 (11.7 mg, 29% 產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.13 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.31-7.30 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.50-4.39

(m, 2H), 4.24-4.11 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 5H), 1.32-1.21 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 3H)。MS: (ES, m/z): 335 [M+H]⁺。

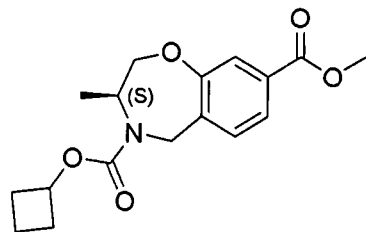
表 23：根據實例 49 之方法製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, m/z): 349 [M+H] ⁺	11.13 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.50-4.54 (m, 3H), 4.26-4.12 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 3H), 1.42-1.24 (m, 6H), 1.12-1.10 (m, 4H)
	(ES, m/z): 295 [M+H] ⁺	11.12 (s, 1H), 9.08-9.02 (s, 1H), 7.32-7.18 (m, 3H), 4.64-4.48 (m, 3H), 4.26-4.11 (m, 2H), 4.04-3.94 (m, 2H), 1.16-0.99 (m, 6H)
	(ES, m/z): 361 [M+H] ⁺	11.14 (br s, 1H), 9.08-9.02 (br s, 1H), 7.34- 7.13 (m, 6H), 6.99-6.95 (m, 1H), 4.89-4.65 (m, 3H), 4.36-4.20 (m, 2H), 1.27-1.18 (m, 3H)
	(ES, m/z): 309 [M+H] ⁺	11.13 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.31-7.18 (m, 3H), 4.70-4.47 (m, 4H), 4.25-4.15 (m, 2H), 1.16- 0.92 (m, 9H)

實例 50 - 製備 (S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并 [f][1,4]噁氮呋-4(5H)-甲酸環丁酯

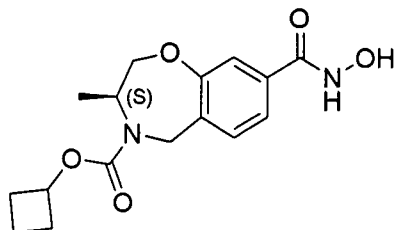


步驟 1：(S)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲酸 4-環丁酯 8-甲酯



[0278] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入環丁醇 (65 mg, 0.90 mmol, 1 當量)、THF (8 mL)、三光氣 (90 mg, 0.33 當量) 及 Et₃N (48 mg, 0.47 mmol, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 30 min。隨後添加 (S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (48 mg, 0.22 mmol, 0.24 當量)，且在室溫下攪拌反應物 30 min。隨後將反應物藉由添加水 (10 mL) 淬滅，用 CH₂Cl₂ (3×30 mL) 萃取，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在真空下濃縮，得到呈褐色油狀之標題化合物 (130 mg, 45% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 320 [M+H]⁺。

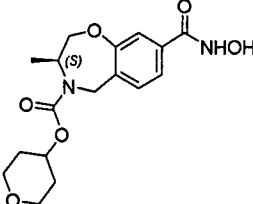
步驟 2：(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4(5H)-甲酸環丁酯



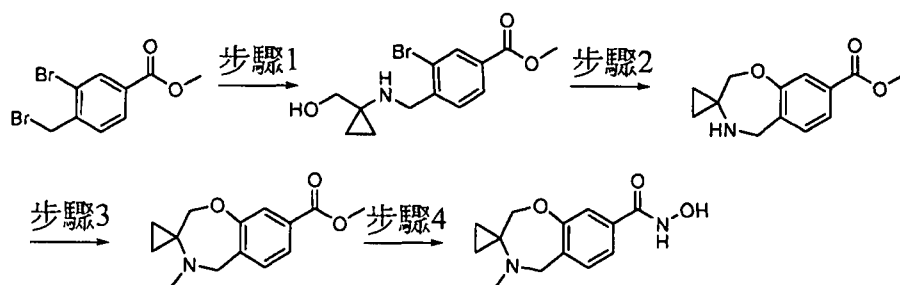
[0279] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入 (S)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲酸 4-環丁酯 8-甲酯 (130 mg, 0.41 mmol, 1 當量)、THF/MeOH (4:1, 3 mL)、

NH₂OH (50%水溶液, 3228 mg, 120 當量)、1 N NaOH 水溶液 (0.82 mL, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。過濾出固體。藉由 Prep-HPLC (管柱: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相 A: 水/10 mmol NH₄HCO₃; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 23 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 25% B 至 50% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (37.1 mg, 28%產率)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7.30-7.18 (m, 3H), 4.80-4.57 (m, 3H), 4.44 (s, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 2.20-2.01 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 3H), 1.12-1.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 321 [M+H]⁺。

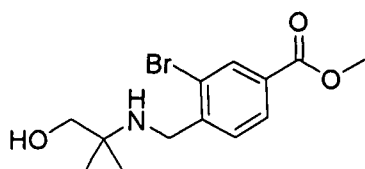
表 24: 根據實例 50 之方法製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 351 [M+H] ⁺	11.07 (br s, 1H), 9.07 (br s, 1H), 7.31-7.19 (m, 3H), 4.70-4.53 (m, 4H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.74-3.32 (m, 4H), 1.82 (s, 2H), 1.53 (s, 2H), 1.21-1.11 (m, 3H)

實例 51 - 製備 N-羥基-4-甲基-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呋-3,1'-環丙烷]-8-甲醯胺

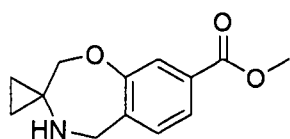


步驟 1：3-溴-4-(((1-(羥甲基)環丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



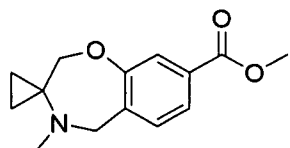
[0280] 向 500 mL 圓底燒瓶中置入含(1-胺基環丙基)甲醇鹽酸鹽(6 g, 48.55 mmol, 2 當量)、 K_2CO_3 (11 g, 79.59 mmol, 3.5 當量) 之 MeCN (120 mL)。在室溫下攪拌混合物 10 min。此後為在 $0^\circ C$ 下在攪拌下經 2 h 逐滴添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (15 g, 48.71 mmol, 1 當量) 於 MeCN (150 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:3) 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物 (7 g, 46% 產率)。MS: (ES, m/z): 314, 316 $[M+H]^+$ 。

步驟 2：4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呋-3,1'-環丙烷]-8-甲酸甲酯



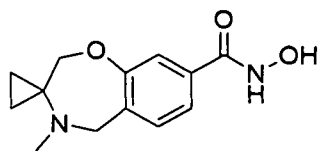
[0281] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 40 mL 密封管中置入 3-溴-4-(((1-(羥甲基)環丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (1.5 g, 4.77 mmol, 1 當量)、CuI (273 mg, 1.43 mmol, 0.3 當量)、K₂CO₃ (992 mg, 7.18 mmol, 1.5 當量) 於異丙醇 (28 mL) 中之溶液。在油浴中在 110°C 下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物，且用 CH₂Cl₂ (150 mL) 稀釋殘餘物。過濾出固體，且在真空下濃縮濾液。藉由 C18 層析 (MeCN/H₂O+0.05% TFA, 1:4) 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (0.8 g, 72%產率)。MS: (ES, *m/z*): 234 [M+H]⁺。

步驟 3: 4-甲基-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮吡-3,1'-環丙烷]-8-甲酸甲酯



[0282] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入 4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮吡-3,1'-環丙烷]-8-甲酸甲酯 (130 mg, 0.56 mmol, 1 當量)、乙酸 (3 mL)、乙縮醛 (147 g, 3.35 mmol, 6 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。隨後添加 NaBH(OAc)₃ (1.18 g, 5.58 mmol, 10 當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:5) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物 (18.3 mg, 13%產率)。MS: (ES, *m/z*): 248 [M+H]⁺。

步驟 4：N-羥基-4-甲基-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮吡-3,1'-環丙烷]-8-甲醯胺

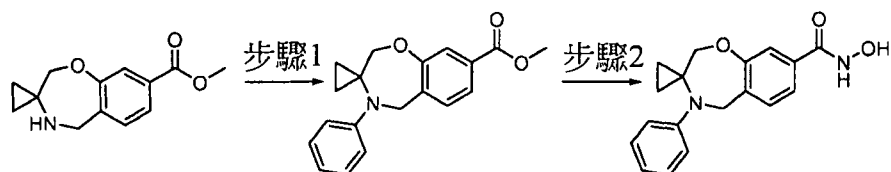


[0283] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入 4-甲基-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮吡-3,1'-環丙烷]-8-甲酸甲酯 (18.3 mg, 0.07 mmol, 1 當量)、THF/MeOH (4:1, 1.5 mL)、NH₂OH (50%水溶液, 489 mg, 7.41 mmol, 105 當量)、1 N NaOH 水溶液 (0.15 mL, 2.14 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2.5 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm; 移動相 A: 水/0.05%甲酸; 移動相 B: MeCN; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈粉紅色固體狀之標題化合物 (8.9 mg, 42%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.34 (br s, 1H), 9.38-8.98 (br s, 1H), 7.69-7.47 (m, 3H), 4.73-4.59 (m, 2H), 4.39-4.22 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.43-1.32 (m, 1H), 1.29-1.17 (m, 1H), 1.04-0.94 (m, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 249 [M+H]⁺。

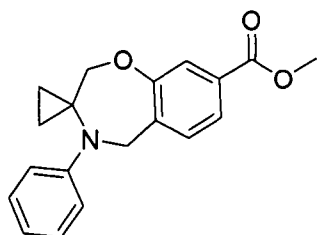
表 25：根據實例 51 之方法製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 355 [M+H] ⁺	11.31 (br s, 2H), 7.51-7.33 (m, 5H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.90-4.17 (m, 4H), 3.77 (m, 5H), 0.82 (s, 4H)

實例 52 - 製備 N-羥基-4-苯基-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮吡-3,1'-環丙烷]-8-甲醯胺

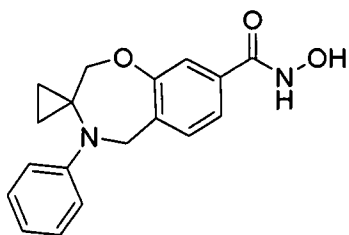


步驟 1：4-苯基-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮吡-3,1'-環丙烷]-8-甲酸甲酯



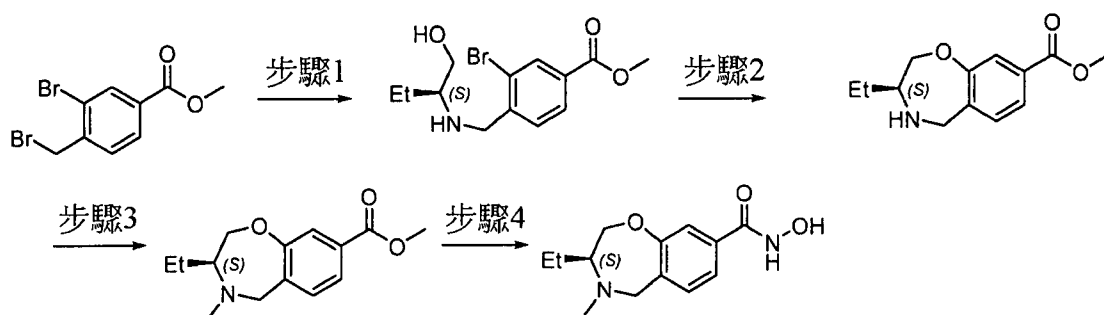
[0284] 向 50 mL 圓底燒瓶中置入 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (100 mg, 0.55 mmol, 2.14 當量)、4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮吡-3,1'-環丙烷]-8-甲酸甲酯 (60 mg, 0.26 mmol, 1 當量)、苯基酰胺 (65 mg, 0.53 mmol, 2.05 當量)、4 Å 分子篩 (50 mg)、 CH_2Cl_2 (15 mL)、 Et_3N (100 mg, 0.99 mmol, 3.84 當量)。在 25°C 下攪拌所得溶液 48 h。將所得混合物在真空下濃縮，且隨後藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:1) 純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (31 mg, 39% 產率)。MS: (ES, m/z): 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟 2：N-羥基-4-苯基-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮吡-3,1'-環丙烷]-8-甲醯胺

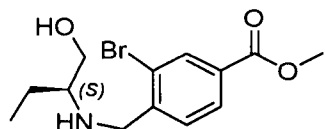


[0285] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入 4-苯基-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮吡-3,1'-環丙烷]-8-甲酸甲酯 (25 mg, 0.08 mmol, 1 當量)、NH₂OH (50%水溶液, 0.32 g, 4.8 mmol, 60 當量)、1 N NaOH 水溶液 (0.16 mL, 2 當量)、THF/MeOH (4:1, 2 mL)。在 25°C 下攪拌所得溶液 5 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 20 mL/min; 梯度: 於 10 min 中 30% B 至 70% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈褐色油狀之標題化合物 (3.1 mg, 12% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.13 (br s, 1H), 7.61 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 7.51-7.26 (m, 2H), 7.14-7.03 (m, 4H), 6.64-6.61 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 1.23-1.16 (m, 2H), 0.99-0.85 (m, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 311 [M+H]⁺。

實例 53 - 製備(S)-3-乙基-N-羥基-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

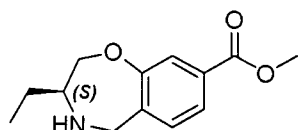


步驟 1：(S)-3-溴-4-(((1-羥丁-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0286] 向 500 mL 圓底燒瓶中置入 (2S)-2-胺基丁-1-醇 (7 g, 78.53 mmol, 1.8 當量) 於 MeCN (150 mL) 中之溶液、 K_2CO_3 (9 g, 65.22 mmol, 1.5 當量) 及 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (13.5 g, 43.84 mmol, 1 當量) 於 MeCN (100 mL) 中之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌 14 h, 且隨後在真空下濃縮。將殘餘物用 H_2O (200 mL) 稀釋, 且用 EtOAc (2×200 mL) 萃取。將經合併之有機層用 H_2O (2×200 mL) 洗滌, 且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:9) 純化殘餘物, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (6.9 g, 50% 產率)。MS: (ES, m/z): 316 $[M+H]^+$ 。

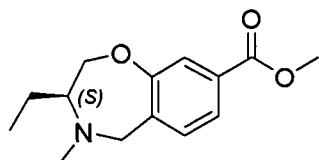
步驟 2：(S)-3-乙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0287] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 150 mL 壓力

槽反應器中置入(S)-3-溴-4-(((1-羥丁-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (6.9 g, 21.82 mmol, 1 當量) 於異丙醇 (130 mL) 中之溶液、 K_2CO_3 (5.14 g, 37.25 mmol, 1.7 當量) 及 CuI (2.08 g, 10.95 mmol, 0.5 當量)。將所得混合物在油浴中在 110°C 下攪拌 20 h, 隨後在真空下濃縮。將殘餘物用 H_2O (1 mL) 稀釋, 且用 CH_2Cl_2 (3×100 mL) 萃取。將經合併之有機層用 H_2O (3×100 mL) 洗滌, 且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:3) 純化殘餘物, 得到呈綠色油狀之標題化合物 (2.1 g), 其不經進一步純化即使用。MS: (ES, m/z): 236 $[M+H]^+$ 。

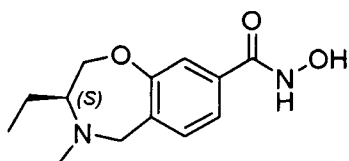
步驟 3: (S)-3-乙基-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0288] 向 8 mL 小瓶中置入(S)-3-乙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (130 mg, 0.55 mmol, 1 當量) 於乙酸 (3 mL 中之溶液。此後為添加甲醛 (100 mg, 3.33 mmol, 6 當量), 且攪拌反應物 2 h。向其中添加 $NaBH(OAc)_3$ (1.16 g, 5.50 mmol, 10 當量)。將所得溶液在室溫下攪拌 26 h, 且在真空下濃縮。將殘餘物用 H_2O (10 mL) 稀釋, 且用 EtOAc (3×10 mL) 萃取。在真空下濃縮經合併之有機層。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:3) 純化殘餘物, 得到呈無色油狀之標題化合物

(79 mg , 57%產率) 。 MS: (ES, m/z): 250 [M+H]⁺

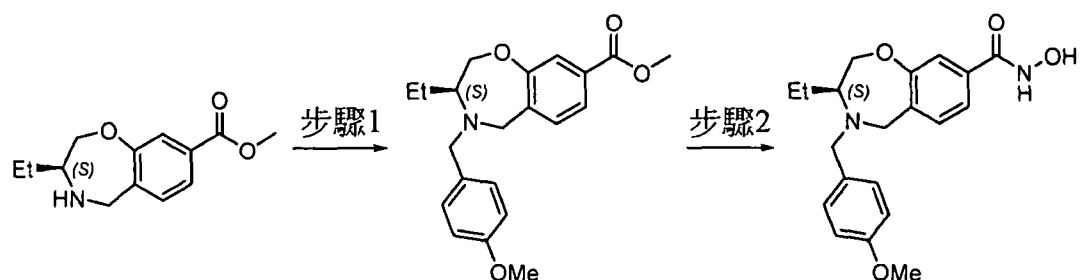
步驟 4 : (S)-3-乙基 -N-羥基 -4-甲基 -2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮吡 -8-甲醯胺



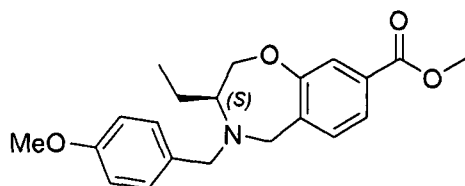
[0289] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-3-乙基 -4-甲基 -2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮吡 -8-甲酸甲酯 (79 mg , 0.32 mmol , 1 當量) 於 THF:MeOH (4 : 1 , 2 mL) 中之溶液。此後為添加 NH₂OH (50%於 H₂O 中 , 0.63 mL , 30 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (0.64 mL , 2 當量) 。在室溫下攪拌所得溶液 2 h 。藉由 Prep-HPLC (管柱 : Xbridge Prep C18 OBD , 5 μm , 19×250 mm ; 移動相 A : 水 / 0.05% 甲酸 ; 移動相 B : MeCN ; 流動速率 : 30 mL/min ; 梯度 : 於 7 min 中 15% B 至 40% B ; 偵測器 : UV 254 、 220 nm) 純化粗產物。添加 1 N HCl 水溶液 (0.32 mL) 至產物溶離份 , 且凍乾 , 得到呈淡褐色固體狀之 HCl 鹽形式之標題化合物 (13.9 mg , 15% 產率) 。 ¹H-NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ(ppm): 11.60 (s, 1H), 11.59-11.21 (m, 1H), 7.58-7.42 (m, 3H), 4.78-4.77 (d, $J = 4.0$ Hz, 0.6H), 4.71-4.67 (d, $J = 16.0$ Hz, 0.6H), 4.39-4.32 (m, 2.7H), 4.10-4.06 (m, 0.5H), 3.77 (m, 0.5H), 3.47-3.46 (m, 0.5H), 2.76-2.75 (m, 1.5H), 2.67-2.51 (m, 1.5H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 0.5H), 1.58-1.56 (m, 0.5H), 1.05-1.01 (m, 3H) 。 MS: (ES,

m/z): 251 $[M+H]^+$ 。

實例 54 - 製備 (S)-3-乙基-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

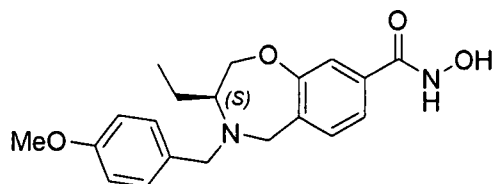


步驟 1：(S)-3-乙基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



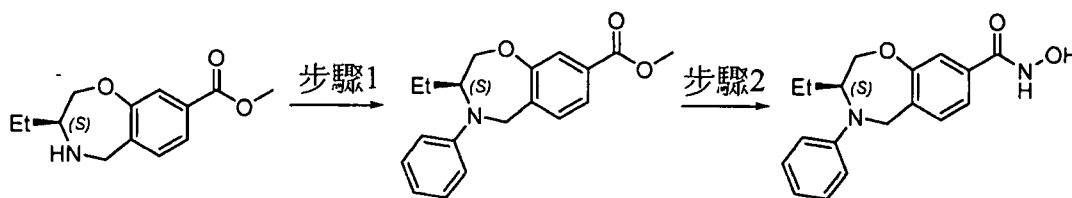
[0290] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-3-乙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (130 mg, 0.55 mmol, 1 當量) 於 THF (2 mL) 中之溶液。此後為在 0°C 下在 30 min 中添加氫化鈉 (60% 於油中之分散液, 68 mg, 3 當量)。向其中添加 1-(溴甲基)-4-甲氧基苯 (111 mg, 0.55 mmol, 1 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 20 h。隨後將反應物藉由添加 NH_4Cl 水溶液 (3 mL) 淬滅, 隨後在真空下濃縮。將殘餘物用 H_2O (10 mL) 稀釋, 用 EtOAc (3×10 mL) 萃取, 且在真空下濃縮經合併之有機層。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:4) 純化殘餘物, 得到呈黃色油狀之標題化合物 (140 mg)。MS: (ES, m/z): 356 $[M+H]^+$ 。

步驟 2：(S)-3-乙基-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

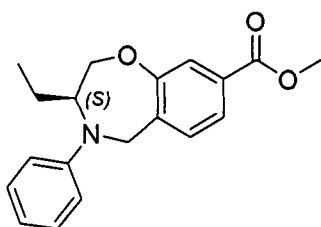


[0291] 向 8 mL 小瓶中置入(S)-3-乙基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (140 mg, 0.39 mmol, 1 當量) 於 THF:MeOH (4:1, 2 mL) 中之溶液。此後為添加 NH_2OH (50%於 H_2O 中, 0.79 mL, 30 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (0.79 mL, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm , 19 \times 250 mm; 移動相 A: 水/0.05%甲酸; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 30 mL/min; 梯度: 於 10 min 中 30% B 至 70% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物。添加 1 N HCl 水溶液 (0.4 mL) 至產物溶離份, 且凍乾, 得到呈粉紅色固體狀之 HCl 鹽形式之標題化合物 (68.7 mg, 44%產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.34 (s, 1H), 11.02-10.74 (m, 1H), 9.19-9.14 (br, 1H), 7.56-7.20 (m, 5H), 7.10-7.02 (m, 2H), 4.80-4.72 (d, $J = 32$ Hz, 0.71H), 4.60-4.52 (m, $J = 32$ Hz, 0.76H), 4.51-4.19 (m, 5H), 3.88 (m, 3H), 3.50-3.31 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.01-0.92 (m, 3H)。MS: (ES, m/z): 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 55 - 製備 (S)-3-乙基-N-羥基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



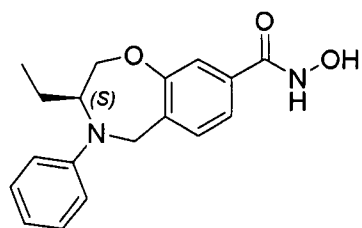
步驟 1 : (S)-3-乙基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0292] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 8 mL 密封管中置入 (S)-3-乙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (200 mg, 0.85 mmol, 1 當量) 於甲苯 (2.5 mL) 中之溶液、碘苯 (519 mg, 2.54 mmol, 3 當量)、 Cs_2CO_3 (834 mg, 2.56 mmol, 3 當量)、BINAP (211 mg, 0.34 mmol, 0.4 當量) 及 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (38 mg, 0.17 mmol, 0.2 當量)。在油浴中在 110°C 下攪拌所得混合物 20 h。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物用 H_2O (10 mL) 稀釋，用 EtOAc (3×10 mL) 萃取，且在真空下濃縮經合併之有機層。藉由矽膠層析法 ($\text{EtOAc}/\text{pet. ether}$, 1:5) 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物 (40 mg, 15% 產率)。MS: (ES, m/z): 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

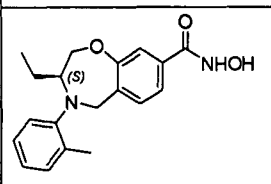
步驟 2 : (S)-3-乙基-N-羥基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮呋-8-甲醯胺

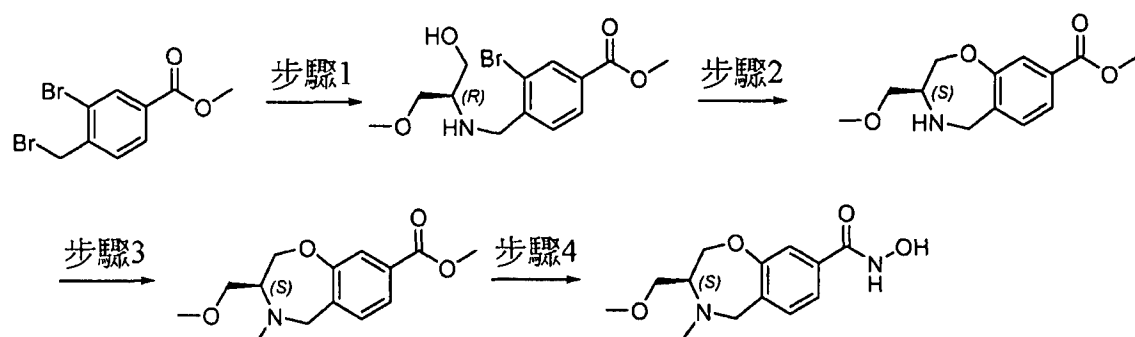


[0293] 向 8 mL 小瓶中置入 (S)-3-乙基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呋-8-甲酸甲酯 (40 mg, 0.13 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 1.5 mL) 中之溶液。此後為添加 NH_2OH (50%於 H_2O 中, 0.26 mL, 30 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (0.26 mL, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm , 19 \times 250 mm; 移動相 A: 水/0.05% 甲酸; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 30 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 15% B 至 60% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物。添加 1 N HCl 水溶液 (0.13 mL) 至產物溶離份, 且凍乾, 得到呈灰白色固體狀之 HCl 鹽形式之標題化合物 (12.2 mg, 27% 產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.01 (s, 1H), 7.49-7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36-7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 3H), 6.71-6.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.55-6.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.95-4.91 (m, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.01-0.98 (m, 3H)。MS: (ES, m/z): 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

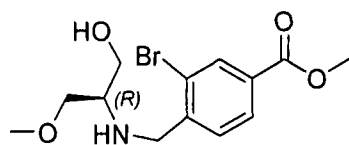
表 26：根據實例 55 之方法，在步驟中使用 1-溴-2-甲基苯製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 327 [M+H] ⁺	11.10 (br, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 4.55-4.51 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 4.38-4.26 (m, 2H), 4.14-4.10 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 3.54-3.52 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.56-1.41 (m, 2H), 0.88-0.84 (m, 3H)

實例 56 - 製備 (S)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



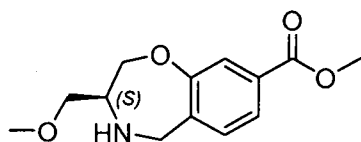
步驟 1：(R)-3-溴-4-(((1-羥基-3-甲氧基丙-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0294] 向 500 mL 圓底燒瓶中置入 (2R)-2-胺基-3-甲氧基丙-1-醇鹽酸鹽 (6 g, 42.37 mmol, 1.2 當量)、K₂CO₃ (14 g, 101.3 mmol, 2.8 當量) 於 MeCN (100 mL) 中之溶液。此後為在 0°C 下在攪拌下逐滴添加 3-溴-

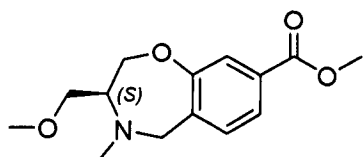
4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (11 g, 35.72 mmol, 1 當量) 於 MeCN (100 mL 中之溶液。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:1) 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (4.5 g, 38% 產率)。MS: (ES, m/z): 332, 334 [M+H]⁺。

步驟 2: (S)-3-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁嗪呼-8-甲酸甲酯



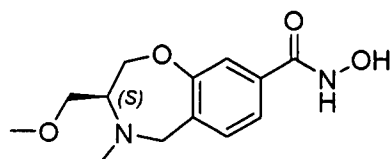
[0295] 向 150 mL 密封管中置入 (R)-3-溴-4-(((1-羥基-3-甲氧基丙-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (4.5 g, 13.55 mmol, 1 當量) 於異丙醇 (120 mL) 中之溶液、K₂CO₃ (2.813 g, 20.21 mmol, 1.5 當量) 及 CuI (0.76 g, 3.99 mmol, 0.3 當量)。將所得混合物在油浴中在 110°C 下攪拌隔夜，隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:1) 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物 (550 mg, 16% 產率)。MS: (ES, m/z): 252 [M+H]⁺。

步驟 3: (S)-3-(甲氧基甲基)-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁嗪呼-8-甲酸甲酯



[0296] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入 (S)-3-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮吡 -8-甲酸甲酯 (200 mg, 0.80 mmol, 1 當量)、乙酸 (5 mL)、乙縮醛 (175.2 mg, 4 mmol, 5 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。此後為添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1182.5 mg, 5.58 mmol, 7 當量)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。隨後過濾出固體，且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:1) 純化殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物 (60.2 mg, 29% 產率)。MS: (ES, m/z): 266 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

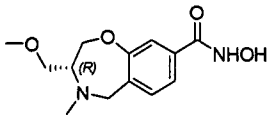
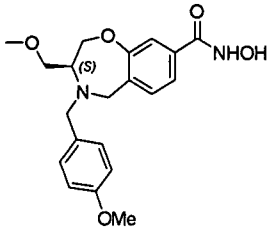
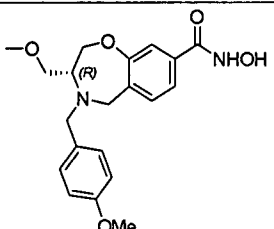
步驟 4: (S)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮吡 -8-甲醯胺



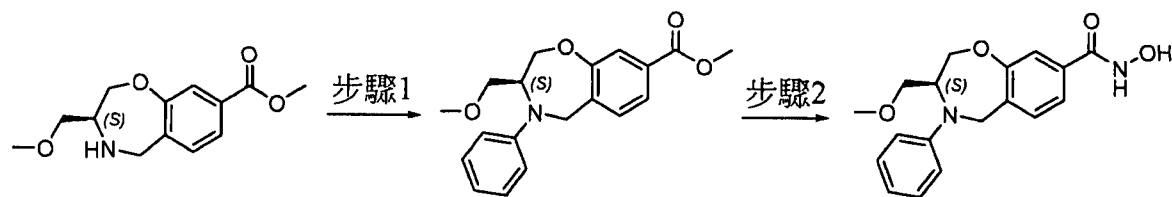
[0297] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入 (S)-3-(甲氧基甲基)-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮吡 -8-甲酸甲酯 (60.2 mg, 0.23 mmol, 1 當量)、THF/MeOH (4:1, 1.2 mL)、 NH_2OH (50% 水溶液, 1499 mg, 22.72 mmol, 100 當量)、1 N NaOH 水溶液 (0.45 mL, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 1 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm , 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 偵測器: UV 254、220 nm) 純

化粗產物，得到呈黃色固體狀之標題化合物（22 mg，32%產率）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.55-10.78 (m, 2H), 7.62-7.41 (m, 3H), 4.74-4.70 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.58-4.27 (m, 3H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.78-3.63 (m, 1H), 3.37-3.33 (d, *J* = 16 Hz, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.58 (s, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 267 [M+H]⁺。

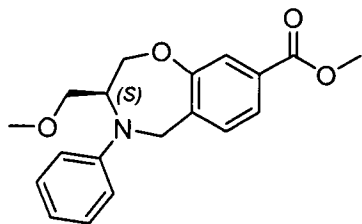
表 27：根據實例 56 之方法，適當時在步驟 1 中使用(2S)-2-胺基-3-甲氧基丙-1-醇鹽酸鹽製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 267 [M+H] ⁺	11.49-10.83 (m, 2H), 9.20 (br s, 1H), 7.6-7.34 (m, 3H), 4.73-3.43 (m, 10H), 2.96-2.84 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 373 [M+H] ⁺	11.82-11.16 (m, 2H), 7.56-7.44 (m, 5H), 6.99-6.97 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4.81-4.77 (m, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.70-4.36 (m, 3H), 4.24 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.32-3.28 (m, 2H)
	(ES, <i>m/z</i>): 373 [M+H] ⁺	11.45-11.08 (m, 1H), 10.71-10.53 (m, 1H), 9.58-8.69 (br s, 1H), 7.61-7.12 (m, 5H), 7.04-3.93 (m, 2H), 4.91-3.98 (m, 7H), 3.97-3.68 (m, 5H), 3.33-3.24 (s, 3H)

實例 57 - 製備(S)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

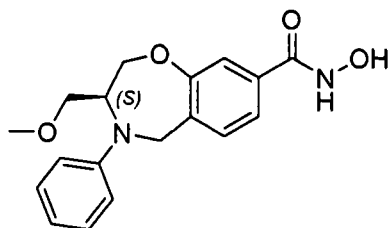


步驟 1：(S)-3-(甲氧基甲基)-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



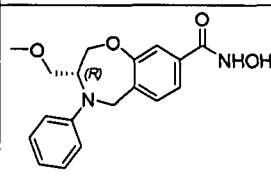
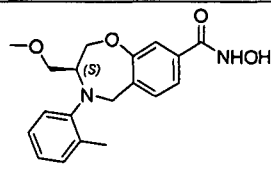
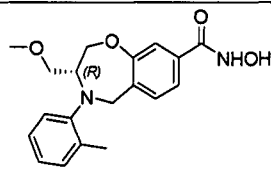
[0298] 向 50 mL 圓底燒瓶中置入 (S)-3-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (200 mg, 0.80 mmol, 1 當量)、苯基醯酸 (291 mg, 2.39 mmol, 3 當量) 於 CH_2Cl_2 (5 mL) 中之溶液、4 Å 分子篩 (60 mg)、 Et_3N (241 mg, 2.38 mmol, 3 當量) 及 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (144 mg, 0.79 mmol, 1 當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。隨後將反應物藉由添加 H_2O (10 mL) 淬滅，且用 CH_2Cl_2 (3×50 mL) 萃取。在真空下濃縮經合併之有機層。藉由矽膠層析法 ($\text{EtOAc}/\text{pet. ether}$, 1:10) 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (33 mg, 12% 產率)。MS: (ES, m/z): 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟 2：(S)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

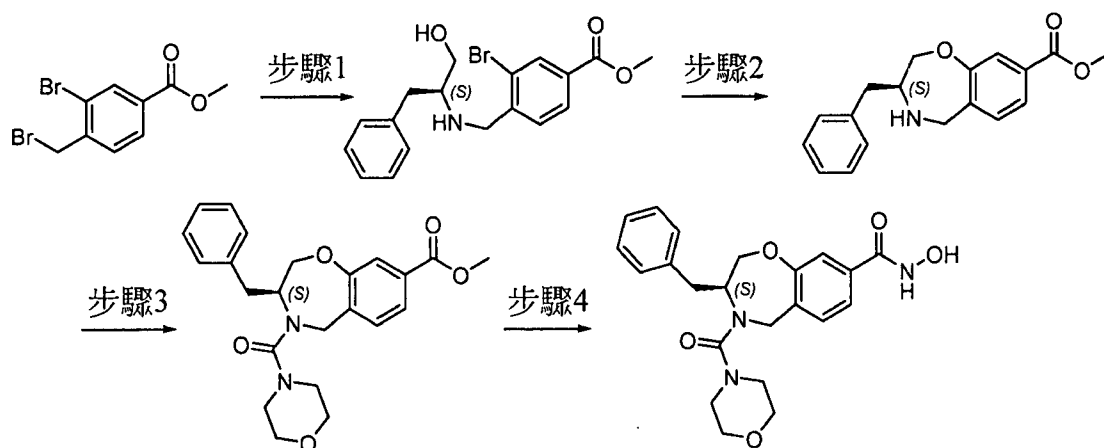


[0299] 向 50 mL 圓底燒瓶中置入 (S)-3-(甲氧基甲基)-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (33 mg, 0.10 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4 : 1, 2.5 mL) 中之溶液、NH₂OH (50%水溶液, 0.42 mL, 60 當量)、1 N NaOH 水溶液 (0.2 mL, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm, 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05%甲酸; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 25 mL/min; 梯度: 於 10 min 中 30% B 至 70% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物。添加 1 N HCl 水溶液 (0.1 mL) 至產物溶離份, 且凍乾, 得到呈黃色固體狀之 HCl 鹽形式之標題化合物 (8.5 mg, 23%產率)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.20 (br s, 1H), 7.48-7.46 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.35-7.32 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 3H), 6.70-6.67 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.58-6.54 (m, 1H), 5.09-5.03 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 4.51-4.27 (m, 4H), 3.59-3.57 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 329 [M+H]⁺。

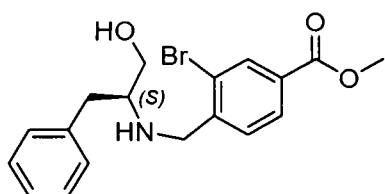
表 28：根據實例 57 之方法，適當時在步驟 1 中使用(2S)-2-胺基-3-甲氧基丙-1-醇鹽酸鹽製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 329 [M+H] ⁺	11.18-11.05 (br s, 1H), 7.49-7.47 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.35-7.33 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.11-7.04 (m, 3H), 6.70-6.68 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 6.59-6.52 (m, 1H), 5.09-5.05 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 4.41-4.22 (m, 3H), 3.59-3.58 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 343 [M+H] ⁺	11.13 (br s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.17-7.07 (m, 3H), 6.97-6.93 (m, 1H), 4.46-4.41 (m, 3H), 4.26-4.22 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。
	(ES, <i>m/z</i>): 343 [M+H] ⁺	11.23 (br s, 1H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.07-7.17 (m, 3H), 6.93-6.97 (t, <i>J</i> = 7.2 hz, 1H), 4.41-4.46 (m, 3H), 4.22-4.26 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 3.77-3.80 (m, 1H), 3.47-3.51 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.27-3.31 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)

實例 58 - 製備 (S)-3-苯甲基-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

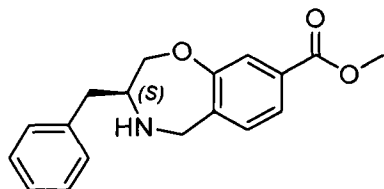


步驟 1：(S)-3-溴-4-(((1-羥基-3-苯基丙-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



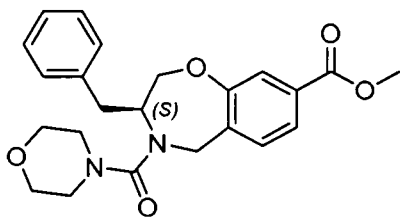
[0300] 向 40 mL 閃爍小瓶中置入(S)-2-胺基-3-苯基丙-1-醇 (271 mg, 1.79 mmol, 1.30 當量)、 K_2CO_3 (572 mg, 4.14 mmol, 3.00 當量) 及 MeCN (15 ml)。將所得漿液在冰-水浴中冷卻至 $0^\circ C$ 。隨後，經 10 min 逐滴添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (425 mg, 1.380 mmol, 1.00 當量) 於 MeCN (3 mL) 中之溶液，同時維持內部溫度在 $0^\circ C$ 下。移除冰浴，且使所得漿料緩慢升溫至室溫。在室溫下繼續攪拌 16 h。在減壓下濃縮反應物以移除大部分 MeCN。將經濃縮之混合物分配於 EtOAc (10 mL) 與 H_2O (5 ml) 之間。將有機相用鹽水 (5 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物 (628 mg)，其不經進一步純化即使用。MS: (ES, m/z): 379 $[M+H]^+$ 。

步驟 2 : (S)-3-苯甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



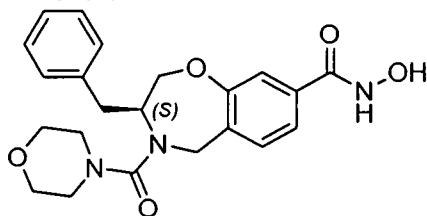
[0301] 向 40 mL 閃爍小瓶中置入含(S)-3-溴-4-(((1-羥基-3-苯基丙-2-基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽 (522 mg, 1.39 mmol, 1 當量) 之異丙醇 (5 mL)。相繼添加 K_2CO_3 (381 mg, 2.76 mmol, 2 當量) 及 CuI (52.6 mg, 0.276 mmol, 0.2 當量)。加熱所得溶液至回流持續 18 h。將所得混合物經由矽藻土墊過濾，且用異丙醇 (10 mL) 洗滌。將濾液體積減少至約 5 mL，且在攪拌下逐滴添加 10 N HCl (1.1 當量) 至濾液中。將所得漿液在冰浴中冷卻 30 min，隨後過濾，得到呈黃色固體狀之 HCl 鹽形式之標題化合物 (252 mg, 49.3% 產率)。 ^1H-NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 7.68-7.77 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.23-7.45 (m, 4H), 4.36-4.58 (m, 2H), 4.26 (br d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.74-4.05 (m, 4H), 3.42 (s, 1H), 3.07-3.27 (m, 2H), 2.90 (br dd, $J = 13.6, 9.2$ Hz, 1H), 1.03 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H)。MS: (ES, m/z): 298 $[M+H]^+$ 。

步驟 3 : (S)-3-苯甲基-4-(嗎啶-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0302] 向配備有攪拌棒之 4 mL 小瓶中置入三光氣 (17.8 mg, 0.060 mmol, 0.4 當量) 於 CH_2Cl_2 (2 mL) 中之溶液。隨後，添加 (S)-3-苯甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯鹽酸鹽 (50 mg, 0.150 mmol, 1 當量)、 Et_3N (0.063 mL, 0.449 mmol, 3 當量) 及嗎啉 (13.5 mg, 0.150 mmol, 1 當量) 及 CH_2Cl_2 (2 mL) 之溶液。在室溫下攪拌所得溶液 16 h。將反應物濃縮至乾燥，得到標題化合物 (61.4 mg)，係不經進一步純化即使用。MS: (ES, m/z): 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

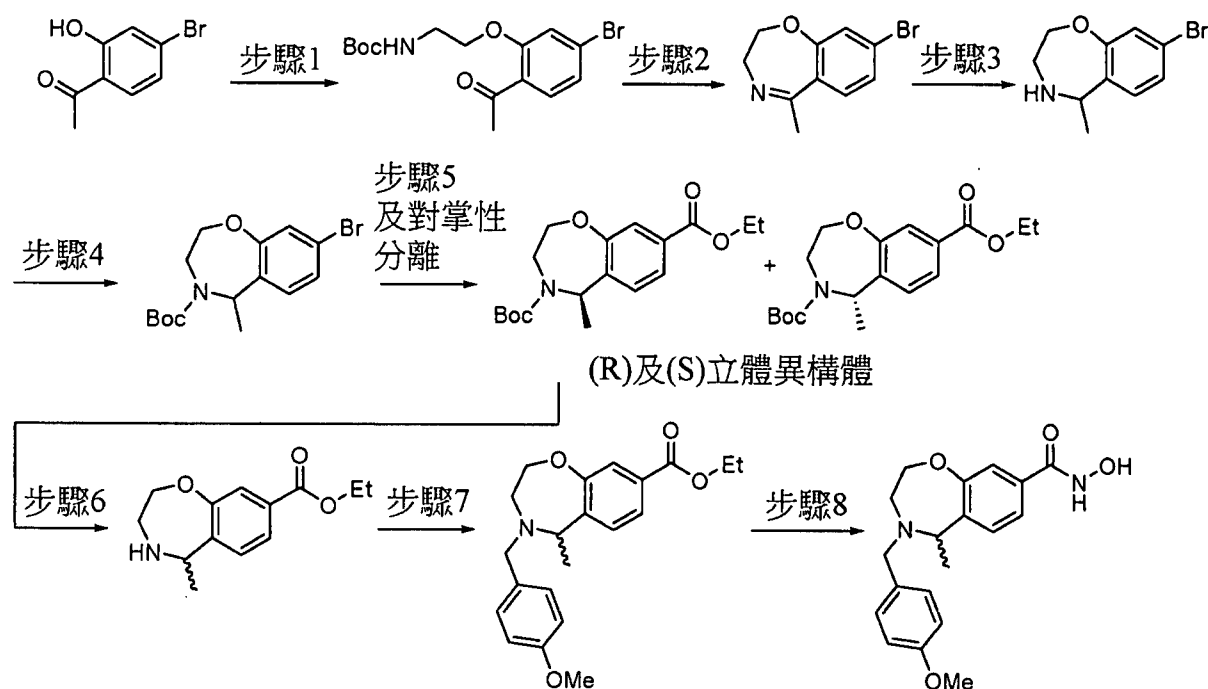
步驟 3：(S)-3-苯甲基-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



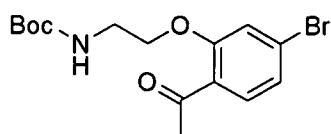
[0303] 向 4 mL 小瓶中置入 (S)-3-苯甲基-4-(嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (61.6 mg, 0.150 mmol, 1 當量)、 NH_2OH (50%水溶液, 0.1 mL, 1.5 mmol, 10 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (0.3 mL, 0.3 mmol, 2 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 2.0 mL) 之溶液。將所得溶液在室溫下攪拌 2 h，隨後濃縮。藉由 Prep-HPLC (管柱：Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm , 19 \times 50

mm；移動相 A：水/0.1%甲酸；移動相 B：MeCN/0.1%甲酸；流動速率：23 mL/min；梯度：於 8 min 中 15% B 至 65% B；偵測器：UV 254、220 nm) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物 (4.5 mg, 11% 產率)。MS: (ES, m/z): 412 [M+H]⁺。

實例 59 - 製備 (R)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁嗪-8-甲醯胺



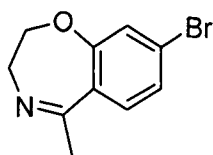
步驟 1：(2-(2-乙醯基-5-溴苯氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯



[0304] 向 500 mL 3 頸圓底燒瓶中置入含 1-(4-溴-2-羥苯基)乙-1-酮 (30 g, 139 mmol, 1 當量) 之 DMF (150 mL)、K₂CO₃ (29 g, 209 mmol, 1.5 當量)、碘化鉀

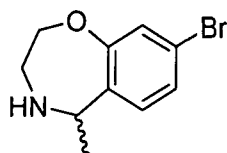
(23.2 g , 1 當量) 及 N-(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯 (47 g , 209 mmol , 1.5 當量) 。在 50°C 下攪拌所得混合物隔夜。過濾出固體。將濾液用 H₂O (50 mL) 淬滅，且用 EtOAc (5×100 mL) 萃取。將經合併之有機層用鹽水 (3×50 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。用 EtOAc/pet. ether 之溶液 (1 : 10 , 100 mL) 濕磨殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (42 g , 84% 產率) 。MS: (ES, *m/z*): 358 [M+H]⁺。

步驟 2 : 8-溴-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡



[0305] 向 500 mL 圓底燒瓶中置入含 2-(2-乙醯基-5-溴苯氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯 (23 g , 64.20 mmol , 1 當量) 之 CH₂Cl₂ (100 mL) 及 TFA (25 mL) 。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜，隨後在真空下濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (15.4 g) ，其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 240 [M+H]⁺。

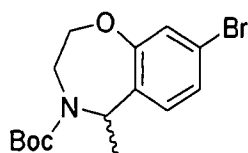
步驟 3 : 8-溴-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡



[0306] 向 500 mL 圓底燒瓶中置入 8-溴-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡 (15.4 g , 64.14 mmol , 1 當量)

於 MeOH (200 mL) 中之溶液。在 0°C 下用無水 NaOAc 將溶液之 pH 值調節至 7。隨後在 0°C 下添加 Na(CN)BH₃ (18.1 g, 288 mmol, 4.5 當量)。將所得混合物在室溫下攪拌 4 h, 且在真空下濃縮。添加 H₂O (50 mL) 至殘餘物, 且藉由過濾來收集固體, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (15 g)。MS: (ES, *m/z*): 242 [M+H]⁺。

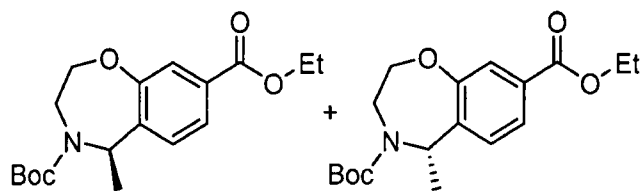
步驟 4 : 8-溴-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4(5H)-甲酸第三丁酯



[0307] 向 500 mL 圓底燒瓶中置入含 8-溴-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4(5H)-甲酸第三丁酯 (9 g, 37.17 mmol, 1 當量) 之 CH₂Cl₂ (80 mL)、Et₃N (11.25 g, 111 mmol, 3 當量) 及二碳酸二-第三丁酯 (12.1 g, 55.44 mmol, 1.5 當量)。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜, 隨後在真空下濃縮。藉由急驟 Prep-HPLC (管柱: 矽膠; 移動相 A: pet. ether, 移動相 B: EtOAc; 梯度: 於 50 min 中 0% B 至 10% B; 偵測器: 254 nm) 純化粗產物, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (11 g, 86% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 342 [M+H]⁺。

步驟 5 : (R)-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲酸 4-(第三丁酯) 8-乙酯及 (S)-5-甲基-2,3-二氫苯并

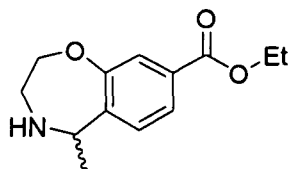
[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲酸 4-(第三丁酯) 8-乙酯



(R)及(S)立體異構體

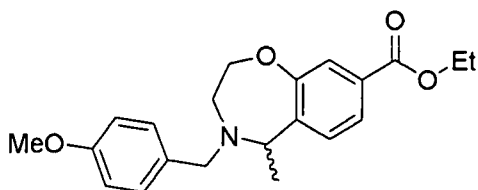
[0308] 向 50 mL 密封管中置入含 8-溴-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4(5H)-甲酸第三丁酯 (2.5 g, 7.33 mmol, 1 當量) 之 EtOH (25 mL)、Et₃N (2.22 g, 22 mmol, 3 當量) 及 Pd(dppf)Cl₂ (0.534 g, 0.73 mmol, 0.1 當量)。向以上反應混合物中引入 CO (g) (60 atm)。將所得混合物在 120°C 下攪拌隔夜，隨後在真空下濃縮。藉由急驟 Prep-HPLC (管柱：矽膠；移動相 A：pet. ether，移動相 B：EtOAc；梯度：於 30 min 中 0% B 至 10% B；偵測器：254 nm) 純化粗產物，得到呈外消旋混合物形式之標題化合物。隨後藉由 Prep-SFC (管柱：(R,R) WHELK-01 Kromasil, 10 μm, 21.1×250 mm；移動相 A：75% CO₂、25% 異丙醇 (0.2% N,N-二乙基苯胺)；流動速率：45 mL/min；偵測器：UV 254 nm) 純化外消旋體，得到呈淡黃色油狀之單一異構體 (第一溶離異構體：540 mg, 21.9% 產率；第二溶離異構體：680 mg, 27.7% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 336 [M+H]⁺。

步驟 6：(R)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸乙酯



[0309] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入來自步驟 5 之第一溶離異構體 ((R)-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲酸 4-(第三丁酯)8-乙酯) (540 mg, 1.61 mmol, 1 當量)、CH₂Cl₂ (5 mL) 及 TFA (2 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜，隨後在真空下濃縮。藉由急驟 Prep-HPLC (管柱：C18 矽膠；移動相 A：H₂O/0.05% TFA，移動相 B：MeCN；梯度：於 30 min 中 5% B 至 50% B；偵測器：254 nm) 純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物 (450 mg)，其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 236 [M+H]⁺。

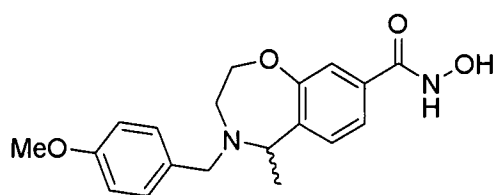
步驟 7：(R)-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸乙酯



[0310] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入含 (R)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸乙酯 (100 mg, 0.43 mmol, 1 當量) 及 4-甲氧基苯甲醛 (57 mg, 0.42 mmol, 1 當量) 之 MeOH (2 mL)。在攪拌 30 min 之後，在 0°C 下添加 Na(CN)BH₃ (80 mg, 1.27 mmol, 3 當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。隨後將反應物藉由添加 H₂O (2 mL) 淬滅，且用 CH₂Cl₂ (5×10 mL) 萃取。將

經合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:3) 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物 (50 mg, 34% 產率)。MS: (ES, m/z): 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟 8: (R)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

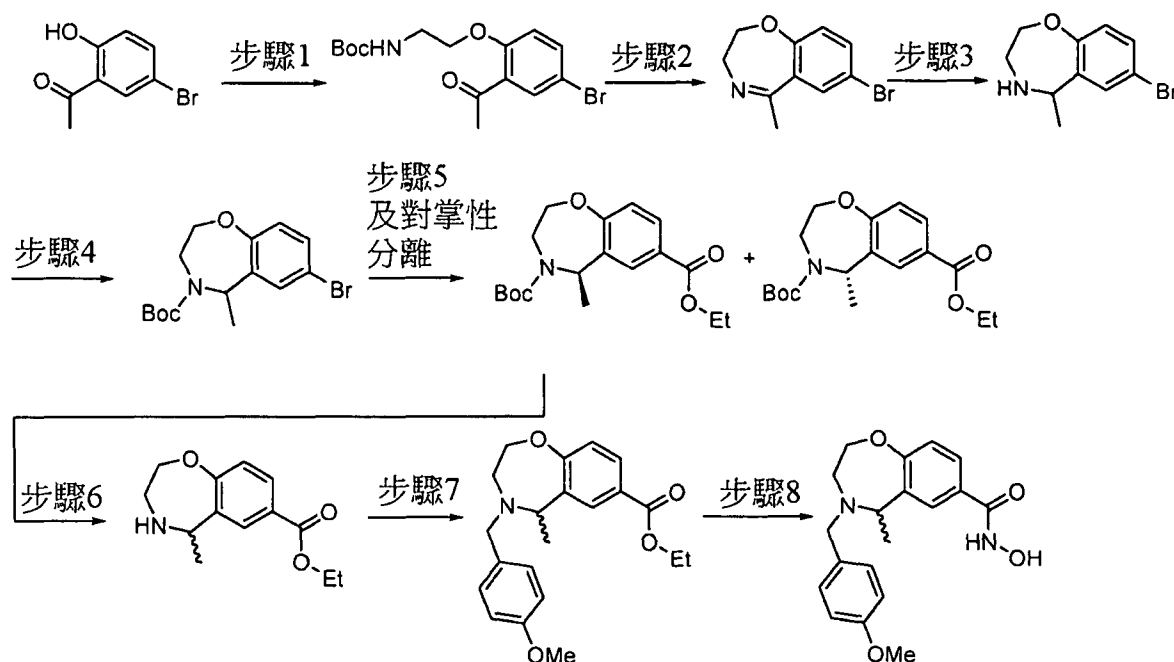


[0311] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入 (R)-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸乙酯 (50 mg, 0.14 mmol, 1 當量)、THF/MeOH (4/1, 2 mL)、 NH_2OH (50%水溶液, 579 mg, 60 當量)、1 N NaOH 水溶液 (0.28 mL, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 8 h。藉由 Prep-HPLC (管柱: Sunfire C18 OBD, 5 μm , 19 \times 150 mm; 移動相 A: 水/0.05%甲酸; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 0.7 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 5% B 至 20% B; 偵測器: UV 254 nm) 純化混合物，得到呈褐色固體狀之標題化合物 (36 mg, 75% 產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 11.41-10.87 (m, 2H), 9.17 (br s, 1H), 7.59-7.33 (m, 5H), 7.04-6.98 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.49-4.34 (m, 3H), 4.13-4.11 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 4H), 3.36-3.09 (m, 1H), 1.70-1.67 (m, 3H)。MS: (ES, m/z): 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

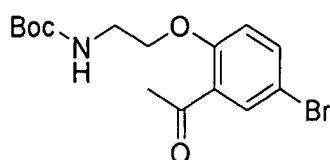
表 29：根據實例 59 之方法，使用步驟 5 產物之第二溶離異構體製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 343 [M+H] ⁺	11.33-10.60 (m, 2H), 9.17-9.14 (m, 1H), 7.54-6.88 (m, 7H), 4.74-4.34 (m, 3H), 4.11- 3.44 (m, 6H), 3.13-2.76 (m, 1H), 1.69-1.42 (m, 3H)

實例 60 - 製備 (R)-N-經基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-7-甲醯胺



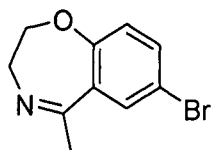
步驟 1：(2-(2-乙醯基-4-溴苯氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯



[0312] 向 500 mL 3 頸圓底燒瓶中置入 1-(5-溴-2-羥

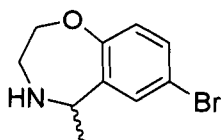
苯基)乙-1-酮 (30 g, 139.51 mmol, 1 當量)、 K_2CO_3 (29 g, 209.83 mmol, 3 當量)、碘化鉀 (23.2 g, 1 當量) 及 N-(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯 (37.5 g, 167.34 mmol, 1.2 當量) 於 DMF (150 mL) 中之溶液。在油浴中在 50°C 下攪拌所得溶液隔夜。將反應混合物冷卻至 0°C, 且用 H_2O (50 mL) 淬滅。將所得溶液用 CH_2Cl_2 (2×100 mL) 萃取, 用鹽水 (5×100 mL) 洗滌, 且經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾出固體, 且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠層析法 (梯度 0-50% EtOAc/pet. ether 經 50 min) 純化粗產物, 得到呈淡黃色固體狀之標題化合物 (39 g, 78% 產率)。MS: (ES, m/z): 358 $[M+H]^+$ 。

步驟 2 : 7-溴-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡



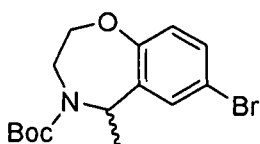
[0313] 向 500 mL 圓底燒瓶中置入 N-[2-(2-乙醯基-4-溴苯氧基)乙基]胺基甲酸第三丁酯 (20 g, 55.83 mmol, 1 當量)、 CH_2Cl_2 (100 mL) 及 TFA (20 mL)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物, 得到呈紅色固體狀之標題化合物 (20 g), 其不經進一步純化即使用。MS: (ES, m/z): 240 $[M+H]^+$ 。

步驟 3 : 7-溴-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮吡



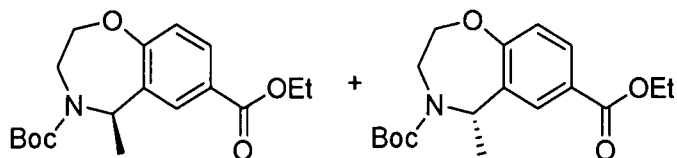
[0314] 向 500 mL 圓底燒瓶中置入 7-溴-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼 (10 g, 38.74 mmol, 1 當量) 於 MeOH (100 mL) 中之溶液, 在 0°C 下用無水乙酸鈉將溶液之 pH 值調節至 7。隨後在 0°C 下添加 Na(CN)BH₃ (7.9 g, 113.52 mmol, 3 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h。在真空下濃縮所得混合物, 且添加 20 mL 水。藉由過濾來收集固體, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (7 g, 75% 產率), 其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 242 [M+H]⁺。

步驟 4: 7-溴-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-4-甲酸第三丁酯



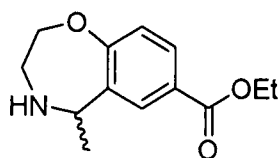
[0315] 向 50 mL 圓底燒瓶中置入 7-溴-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼 (2 g, 8.26 mmol, 1 當量)、CH₂Cl₂ (20 mL)、Et₃N (2.51 g, 24.80 mmol, 3 當量)、二碳酸二-第三丁酯 (2.71 g, 12.42 mmol, 1.5 當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠層析法 (梯度 0-30% EtOAc/pet. ether 經 20 min) 純化粗產物, 得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (2.4 g, 85% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 342 [M+H]⁺。

步驟 5：(R)-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,7(5H)-二甲酸 4-(第三丁酯) 7-乙酯



[0316] 向 50 mL 壓力槽反應器中置入 7-溴-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮吡-4-甲酸第三丁酯 (2.4 g, 7.01 mmol, 1 當量)、乙醇 (40 mL)、Et₃N (2.1 g, 20.75 mmol, 3 當量) 及 Pd(dppf)Cl₂ (515.1 mg, 0.70 mmol, 0.1 當量)。引入 CO (g) (60 atm)，且在 120°C 下攪拌所得溶液隔夜。過濾出固體，且將濾液在真空下濃縮，且藉由矽膠層析法 (梯度 0-10% EtOAc/pet. ether 經 30 min) 純化，得到標題化合物之外消旋混合物，將其藉由 Prep-SFC (管柱：Chiralpak IC OBD, 5 μm, 5×250 mm；移動相：75% CO₂, 25% 異丙醇；流動速率：170 mL/min；偵測器：UV 254、220 nm) 分離，得到呈淡黃色油狀之標題化合物之單一異構體 (第一溶離異構體：440 mg, 19% 產率；第二溶離異構體：500 mg, 21% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 336 [M+H]⁺。

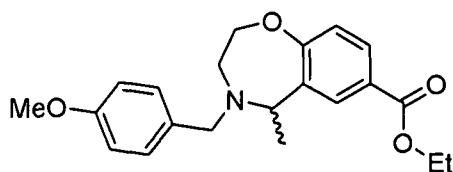
步驟 6：(R)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-7-甲酸乙酯



[0317] 向 50 mL 圓底燒瓶中置入來自步驟 5 之第一

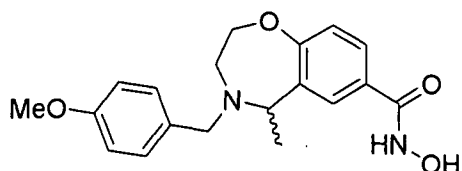
溶離異構體 (R)-5-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,7(5H)-二甲酸 4-(第三丁酯) 7-乙酯) (440 mg, 1.31 mmol, 1 當量)、CH₂Cl₂ (5 mL) 及 TFA (2 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (梯度 10-50% EtOAc/pet. ether 經 30 min) 純化粗產物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (300 mg, 97% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 236 [M+H]⁺。

步驟 7: (R)-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲酸乙酯



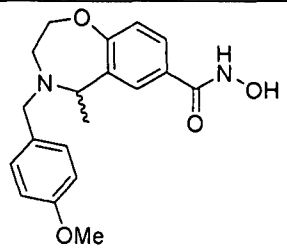
[0318] 向 50 mL 圓底燒瓶中置入 4-甲氧基苯甲醛 (57.8 mg, 0.42 mmol, 1 當量)、MeOH (2 mL) 及 (R)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲酸乙酯 (100 mg, 0.43 mmol, 1 當量)。在室溫下攪拌混合物 30 min，且隨後在 0°C 下添加 Na(CN)BH₃ (80.4 mg, 1.28 mmol, 3 當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。隨後將反應物用 H₂O (2 mL) 淬滅，且用 CH₂Cl₂ (5×10 mL) 萃取。將經合併之有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:3) 純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (80 mg, 53% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 356 [M+H]⁺。

步驟 8：(R)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-7-甲醯胺

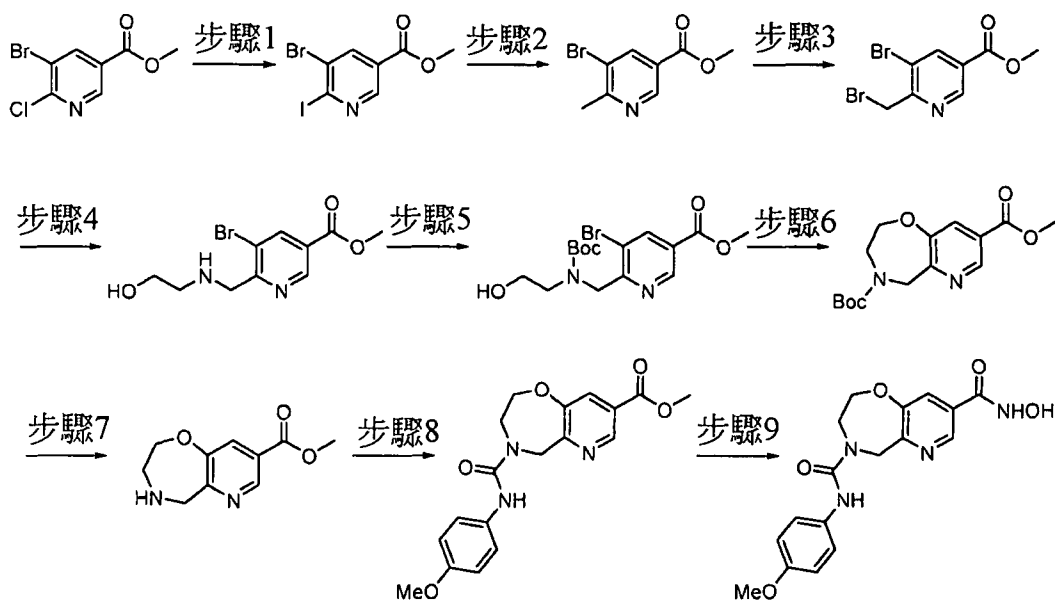


[0319] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入 (R)-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-7-甲酸乙酯 (80 mg, 0.23 mmol, 1 當量)、THF/MeOH (1.5 mL, 4:1)。此後為添加 NH_2OH (50%水溶液, 913 mg, 60 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (0.46 mL, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 天。藉由 Prep-HPLC (管柱: Atlantis T3 C18 OBD, 5 μm , 19×150 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 25 mL/min; 梯度: 於 10 min 中 10% B 至 40% B; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (12 mg, 11% 產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.24 (s, 1H), 10.20-10.13 (br s, 1H), 9.13-9.09 (br s, 1H), 7.83-7.76 (br s, 2H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.24-7 (m, 3H), 4.84-4.69 (m, 1H), 4.60-3.79 (m, 5H), 3.79 (s, 3H), 3.40-3 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 3H)。MS: (ES, m/z): 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

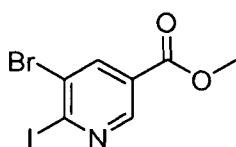
表 30：根據實例 60 之方法，使用步驟 5 產物之第二溶離異構體製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
 (R)/(S)異構體	(ES, <i>m/z</i>): 343 [M+H] ⁺	11.24 (s, 1H), 10.23-10.12 (br s, 1H), 9.13-9.04 (br s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.50- 7.42 (m, 2H), 7.17-7.04 (m, 3H), 4.83 (br, 1H), 4.48-4 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 3.34- 3.05 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 3H)

實例 61 - 製備 N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺



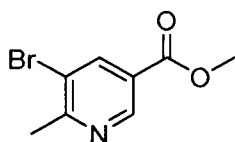
步驟 1：5-溴-6-碘吡啶-3-甲酸甲酯



[0320] 向 1000 mL 圓底燒瓶中置入 5-溴-6-氯吡啶-3-

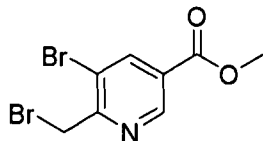
甲酸甲酯 (11 g, 43.92 mmol, 1 當量)、MeCN (330 mL)、三甲基碘矽烷 (8.767 g, 1 當量) 及碘化鈉 (19.7 g, 3 當量)。將所得混合物在 25°C 下攪拌 4 h, 且隨後濃縮。用 H₂O (300 mL) 稀釋殘餘物。用 2 N NaOH 將溶液之 pH 值調節至 7。藉由過濾來收集固體, 得到呈黃色固體狀之標題化合物 (16 g), 其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 250 [M+H]⁺。

步驟 2 : 5-溴-6-甲基吡啶-3-甲酸甲酯



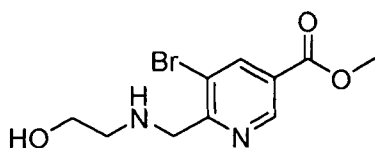
[0321] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 250 mL 3 頸圓底燒瓶中置入 5-溴-6-碘吡啶-3-甲酸甲酯 (6 g, 17.55 mmol, 1 當量)、1,4-二噁烷 (60 mL)、三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼吡啶 (15 mL, 50%於 THF 中, 3 當量)、Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (1.44 g, 0.1 當量) 及碳酸鉀 (7.34 g, 53.10 mmol, 3 當量)。在油浴中在 75°C 下攪拌所得溶液 72 h。將反應混合物冷卻至室溫。過濾出固體。將濾液用 EtOAc (100 mL) 稀釋, 用鹽水 (3×30 mL) 洗滌, 經無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 且濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:10) 純化殘餘物, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (3 g, 74%產率)。MS: (ES, *m/z*): 230 [M+H]⁺。

步驟 3：5-溴-6-(溴甲基)吡啶-3-甲酸甲酯



[0322] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 250 mL 3 頸圓底燒瓶中置入 5-溴-6-甲基吡啶-3-甲酸甲酯 (3 g, 13.04 mmol, 1 當量)、 CCl_4 (60 mL)、NBS (2.435 g, 13.68 mmol, 1.05 當量) 及過氧化苯甲醯 (158 mg, 0.62 mmol, 0.05 當量)。在油浴中在 80°C 下攪拌所得混合物 16 h。將反應混合物冷卻至室溫。過濾出固體。將濾液濃縮，且用 EtOAc (150 mL) 稀釋，用鹽水 (3×50 mL) 洗滌。將有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮，得到呈褐色油狀之標題化合物 (2.5 g)，其不經進一步純化即使用。MS: (ES, m/z): 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

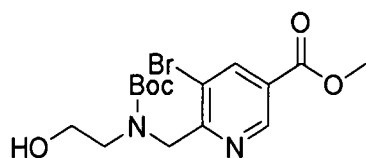
步驟 4：5-溴-6-[[2-羥乙基)胺基]甲基]吡啶-3-甲酸甲酯



[0323] 向 250 mL 圓底燒瓶中置入 MeCN (50 mL)、2-胺基乙-1-醇 (990 mg, 16.21 mmol, 2 當量) 及碳酸鉀 (2.26 g, 16.32 mmol, 2 當量)。此後為在 0°C 下在攪拌下逐滴添加 5-溴-6-(溴甲基)吡啶-3-甲酸甲酯 (2.5

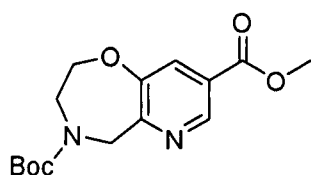
g, 4.86 mmol, 1 當量) 於 MeCN (20 mL) 中之溶液。再
在 0°C 下攪拌所得溶液 2 h。過濾出固體。濃縮濾液。藉
由矽膠層析法 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1) 純化殘餘物, 得
到呈黃色固體狀之標題化合物 (0.7 g, 50% 產率)。MS:
(ES, *m/z*): 289 [M+H]⁺。

步驟 5: 5-溴-6-(((第三丁氧羰基)(2-羥乙基)胺基)甲基)菸
鹼酸甲酯



[0324] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入 5-溴-6-[[[(2-羥乙基)
胺基]甲基]吡啶-3-甲酸甲酯 (500 mg, 1.73 mmol, 1 當
量)、THF (10 mL)、二碳酸二-第三丁酯 (416 mg,
1.91 mmol, 1.10 當量) 及 Et₃N (350 mg, 3.47 mmol, 2
當量)。將所得混合物在 25°C 下攪拌 1 h, 且隨後濃縮。
藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:3) 純化殘餘物,
得到呈黃綠色油狀之標題化合物 (0.55 g, 82% 產率)。
MS: (ES, *m/z*): 389 [M+H]⁺。

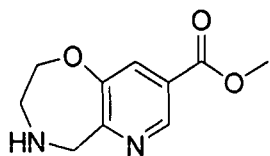
步驟 6: 2,3-二氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲
酸 4-(第三丁酯) 8-甲酯



[0325] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 100 mL 3 頸

圓底燒瓶中置入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (87 mg, 0.39 mmol, 0.05 當量)、Johnphos (0.184 g, 0.08 當量)、 Cs_2CO_3 (3.784 g, 11.61 mmol, 1.5 當量) 及 1,4-二噁烷 (30 mL)。此後為添加 5-溴-6-(((第三丁氧羰基)(2-羥乙基)胺基)甲基)菸鹼酸甲酯 (3 g, 7.71 mmol, 1 當量) 於 1,4-二噁烷 (20 mL) 中之溶液。在油浴中在 95°C 下攪拌所得混合物 16 h。將反應混合物冷卻至室溫，且用 EtOAc (50 mL) 及 H_2O (50 mL) 稀釋。用鹽水 (3×50 mL) 洗滌所得溶液。將有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮。藉由矽膠層析法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20 : 1) 純化殘餘物，得到呈橙色固體狀之標題化合物 (1.2 g, 50% 產率)。MS: (ES, m/z): 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

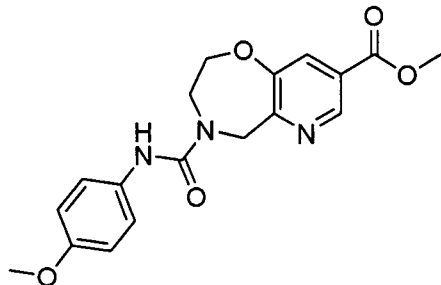
步驟 7 : 2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0326] 向 100 mL 圓底燒瓶中置入 2,3-二氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲酸 4-(第三丁酯) 8-甲酯 (1.2 g, 3.89 mmol, 1 當量)、 CH_2Cl_2 (40 mL) 及 TFA (5 mL)。在 25°C 下攪拌所得溶液 2 h。用 NaHCO_3 將溶液之 pH 值調節至 7-8。將溶液經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮。藉由矽膠層析法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10 : 1) 純化殘餘物，得到呈橙色固體狀之標題化合物 (0.6 g, 74% 產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.88

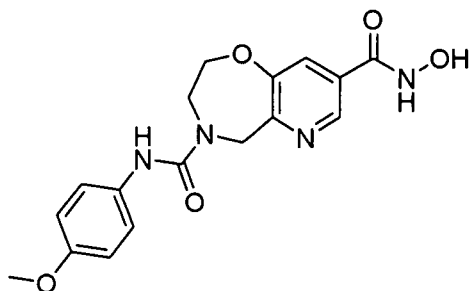
(s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.12-4.08 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.30-3.17 (t, 2H)。MS: (ES, m/z): 209 [M+H]⁺。

步驟 8：4-((4-甲氧基苯基)胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0327] 向 10 mL 圓底燒瓶中置入 2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (50 mg, 0.24 mmol, 1 當量)、1-異氰酸基-4-甲氧基苯 (43 mg, 0.29 mmol, 1.2 當量)、Et₃N (73 mg, 0.72 mmol, 3 當量) 及 CH₂Cl₂ (3 mL)。將所得混合物在 25°C 下攪拌 3 h, 且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1) 純化殘餘物, 得到呈黃色油狀之標題化合物 (60 mg, 70% 產率)。MS: (ES, m/z): 358 [M+H]⁺。

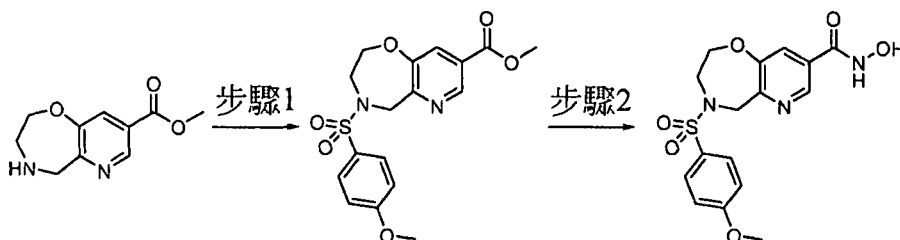
步驟 9：8-N-羥基-4-N-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-4,8-二甲醯胺



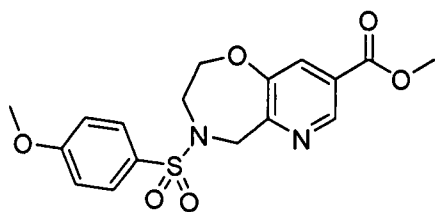
[0328] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入 4-((4-甲氧基苯基)

胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (60 mg, 0.17 mmol, 1 當量)、1 N NaOH 水溶液 (0.34 mL, 2 當量)、NH₂OH (50%水溶液, 0.33 g, 30 當量)、THF/MeOH (4:1, 2 mL)。在 25°C 下攪拌所得溶液 1 h。用 1 N HCl 將溶液之 pH 值調節至 6。藉由 Prep-HPLC (管柱: HSS C18 OBD, 1.8 μm, 2.1×50 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN/0.05% TFA; 流動速率: 0.7 mL/min; 梯度: 於 6 min 中 5% B 至 23% B, 保持 1 min; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (31 mg, 52% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.35 (s, 1H), 8.45-8.51 (t, 2H), 7.61-7.62 (d, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 6.78-6.82 (m, 2H), 4.88-4.94 (d, 2H), 4.31-4.32 (d, 2H), 3.88-3.92 (d, 2H), 3.68-3.74 (d, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 359 [M+H]⁺。

實例 62 - 製備 N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

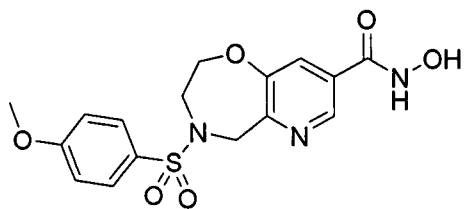


步驟 1: 4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0329] 向 10 mL 圓底燒瓶中置入 2,3,4,5-四氫吡啶并 [2,3-f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.48 mmol, 1 當量)、4-甲氧基苯-1-磺醯氯 (249 mg, 1.20 mmol, 2.5 當量)、4-二甲胺基吡啶 (29 mg, 0.24 mmol, 0.5 當量)、Et₃N (146 mg, 1.44 mmol, 3 當量) 及 CH₂Cl₂ (3 mL)。在 25°C 下攪拌所得混合物 3 h。隨後藉由添加 NH₄Cl 淬滅反應物。用 CH₂Cl₂ (3×10 mL) 萃取所得溶液。將經合併之有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1) 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (100 mg, 55%產率)。MS: (ES, *m/z*): 379 [M+H]⁺。

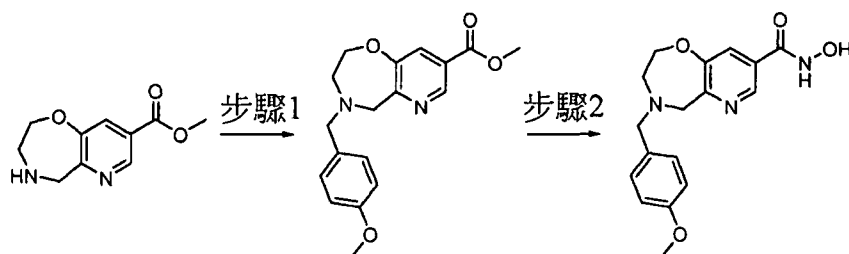
步驟 2: N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2,3,4,5-四氫吡啶并 [2,3-f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



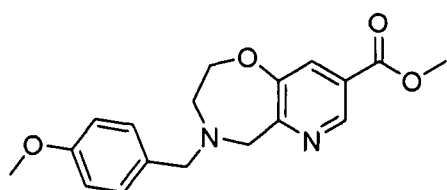
[0330] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入 4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2,3,4,5-四氫吡啶并 [2,3-f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (110 mg, 0.29 mmol, 1 當量)、1 N NaOH 水溶液 (0.58 mL, 2 當量) 及 NH₂OH (50%水溶液, 0.57 g, 30 當量)、THF/MeOH (4:2, 2 mL)。在 25°C 下攪拌所得

溶液 1 h。用 1 N HCl 將溶液之 pH 值調節至 6。藉由 Prep-HPLC (管柱: HSS C18 OBD, 1.8 μm , 2.1 \times 50 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN/0.05% TFA; 流動速率: 0.7 mL/min; 梯度: 於 6 min 中 5% B 至 23% B, 保持 1 min; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (36 mg, 33% 產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.35 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.39-7.40 (d, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.19-4.22 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.64-3.68 (t, 2H)。MS: (ES, m/z): 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 63 - 製備 N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



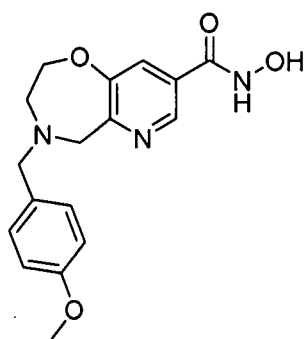
步驟 1: 4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0331] 向 10 mL 2 頸圓底燒瓶中置入 4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.48 mmol, 1 當量) 及 THF (4 mL), 且隨

後在 0℃ 下添加氫化鈉 (23 mg , 0.96 mmol , 1.2 當量) 。在 0℃ 下攪拌所得混合物 0.5 h 。且隨後添加 1-(溴甲基)-4- 甲氧基苯 (87 mg , 0.43 mmol , 0.9 當量) 。再在 25℃ 下攪拌所得混合物 3 h 。隨後藉由添加 NH₄Cl 淬滅反應物 。用 EtOAc (3×10 mL) 萃取所得溶液 。將經合併之有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥 , 過濾 , 且在真空下濃縮 。藉由矽膠層析法 (CH₂Cl₂/MeOH , 20 : 1) 純化殘餘物 , 得到呈黃色油狀之標題化合物 (100 mg , 63% 產率) 。MS: (ES, *m/z*): 329 [M+H]⁺ 。

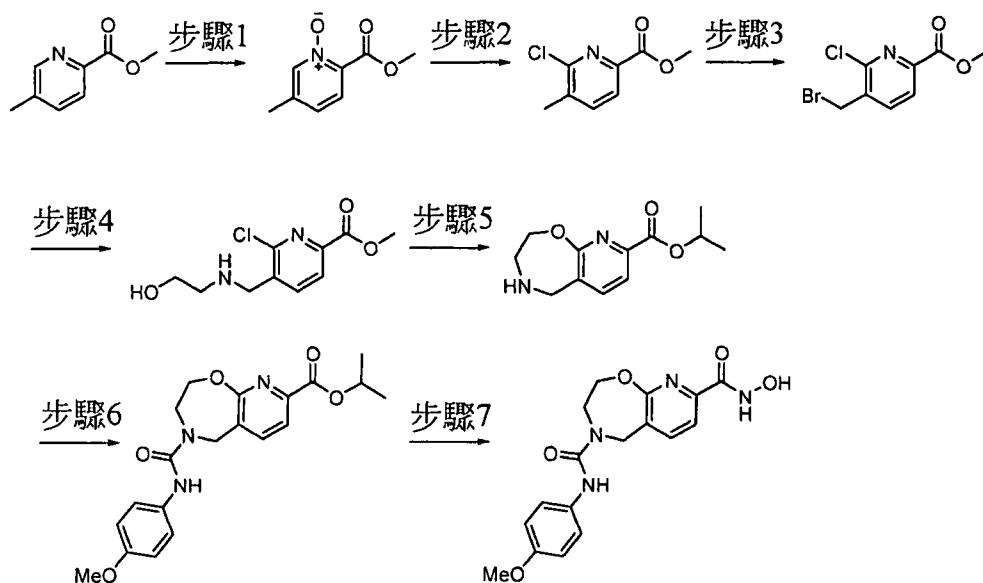
步驟 2 : N- 羥基 -4-(4- 甲氧基苯甲基)-2,3,4,5- 四氫吡啶并 [2,3-*f*][1,4] 噁氮吡 -8- 甲醯胺



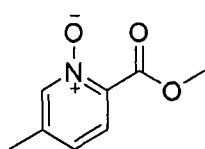
[0332] 向 25 mL 圓底燒瓶中置入 4-[(4- 甲氧基苯基) 甲基]-2,3,4,5- 四氫 -1,4- 苯并噁氮吡 -8- 甲酸甲酯 (100 mg , 0.31 mmol , 1 當量) 、 1 N NaOH 水溶液 (0.61 mL , 2 當量) 、 NH₂OH (0.6 g , 30 當量 , 50% 水溶液) 及 MeOH/THF (4 : 1 , 2 mL) 。在 25℃ 下攪拌所得溶液 1 h 。用 3 N HCl 將溶液之 pH 值調節至 6 。藉由 Prep-HPLC (管柱 : HSS C18 OBD , 1.8 μm , 2.1×50 mm ; 移動相 A : 水

/0.05% TFA；移動相 B：MeCN/0.05% TFA；流動速率：0.7 mL/min；梯度：於 6 min 中 5% B 至 23% B，保持 1 min；偵測器：UV 254、220 nm) 純化粗產物，得到呈橙色固體狀之標題化合物 (11 mg, 8% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.49 (s, 1H), 9.35-10.56 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43-7.45 (d, 2H), 7.02-7.12 (t, 2H), 3.87-4.52 (m, 8H), 3.76-3.79 (d, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 330 [M+H]⁺。

實例 64 - 製備 N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺



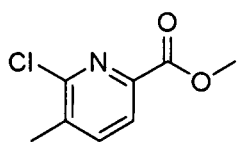
步驟 1：2-(甲氧羰基)-5-甲基吡啶 1-氧化物



[0333] 向 3 L 3 頸圓底燒瓶中添加 5-甲基吡啶甲酸甲

酯 (43.7 g, 289 mmol, 1 當量) 及 CH_2Cl_2 (1 L)。此後為在 0°C 下以若干批次添加 3-氯苯-1-過氧甲酸 (106 g, 614 mmol, 2 當量)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。隨後將反應物用 Na_2SO_3 飽和水溶液 (500 mL) 淬滅，且用 CH_2Cl_2 (3×100 mL) 萃取。將經合併之有機層用 NaHCO_3 飽和水溶液 (400 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。使粗產物由 *pet. ether* : CH_2Cl_2 (20 : 1) 再結晶，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (40 g, 83% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 168 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

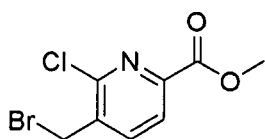
步驟 2 : 6-氯-5-甲基吡啶-2-甲酸甲酯



[0334] 向 100 mL 圓底燒瓶中置入 2-(甲氧羰基)-5-甲基吡啶 1-氧化物 (10 g, 59.82 mmol, 1 當量) 及氯仿 (50 mL)，隨後在攪拌下逐滴添加磷醯三氯 (42.2 mL, 9 當量)。在油浴中在 80°C 下攪拌所得溶液隔夜。將所得混合物在真空下濃縮，且隨後用水 (20 mL) 淬滅。用 K_2CO_3 (10% 水溶液) 將溶液之 pH 值調節至 7，且用 *EtOAc* (3×20 mL) 萃取。將經合併之有機層用 H_2O (3×20 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (梯度 0-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (7 g, 57% 產

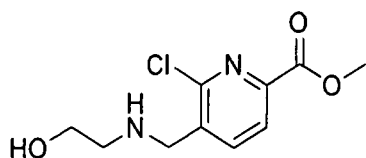
率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7.96-8.02 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 2.41-2.51 (m, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 186 [M+H]⁺。

步驟 3: 5-(溴甲基)-6-氯吡啶-2-甲酸甲酯



[0335] 向用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 100 mL 圓底燒瓶中置入 6-氯-5-甲基吡啶-2-甲酸甲酯 (4.2 g, 22.63 mmol, 1 當量)、過氧化苯甲醯 (549.9 mg, 2.27 mmol, 0.1 當量)、NBS (4.04 g, 22.70 mmol, 1 當量) 及 CCl₄ (35 mL)。在油浴中在 80°C 下攪拌所得混合物隔夜。將反應物在真空下濃縮，且用水 (20 mL) 淬滅，隨後用 EtOAc (3×30 mL) 萃取。將經合併之有機層用 H₂O (3×20 mL) 洗滌，且經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (梯度 0-10% MeOH/CH₂Cl₂) 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (2.5 g, 38% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 265 [M+H]⁺。

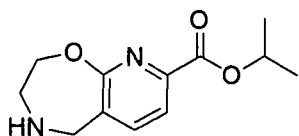
步驟 4: 6-氯-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶甲酸甲酯



[0336] 向 50 mL 圓底燒瓶中置入 2-胺基乙-1-醇 (1.4

g, 22.89 mmol, 2 當量) 於 MeCN (20 mL) 中之溶液及 K_2CO_3 (4.74 g, 34.03 mmol, 3 當量)。此後為在攪拌下逐滴添加 5-(溴甲基)-6-氯吡啶-2-甲酸甲酯 (3 g, 11.34 mmol, 1 當量) 於 MeCN (10 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物 1 h。過濾出固體。在真空下濃縮濾液。藉由矽膠層析法 (梯度 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2) 純化殘餘物, 得到呈黃色固體狀之標題化合物 (1.5 g, 49% 產率)。MS: (ES, m/z): 245 $[M+H]^+$ 。

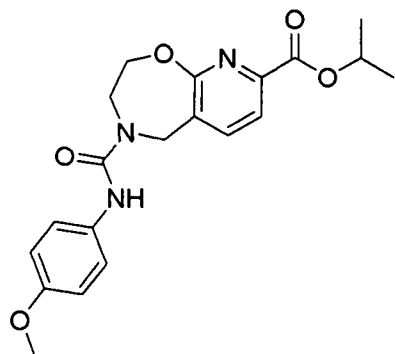
步驟 5: 2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼-8-甲酸異丙酯



[0337] 向 20 mL 密封管中置入 6-氯-5-(((2-羥乙基)胺基)甲基)吡啶甲酸甲酯 (1 g, 4.09 mmol, 1 當量)、 K_2CO_3 (1.103 g, 7.98 mmol, 2 當量)、異丙醇 (10 mL) 及 CuI (156 mg, 0.82 mmol, 0.2 當量)。在油浴中在 $110^\circ C$ 下攪拌所得溶液隔夜。隨後將反應物用水 (10 mL) 淬滅, 且用 EtOAc (3×10 mL) 萃取。將經合併之有機層用 H_2O (3×10 mL) 洗滌, 經無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (梯度 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2) 純化殘餘物, 得到呈綠色固體狀之標題化合物 (148 mg, 14% 產率)。MS: (ES, m/z): 237 $[M+H]^+$ 。

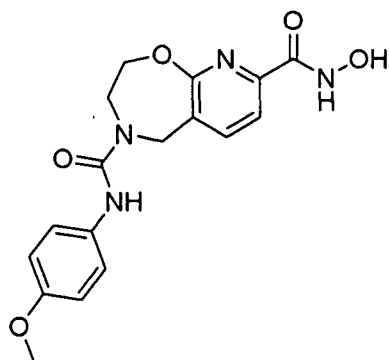
步驟 6: 4-((4-甲氧基苯基)胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫吡啶并

[3,2-f][1,4]噁氮吡-8-甲酸異丙酯



[0338] 向 8 mL 小瓶中置入 2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮吡-8-甲酸異丙酯 (30 mg, 0.13 mmol, 1 當量) 於 CH_2Cl_2 (1.5 mL) 中之溶液及 Et_3N (14 mg, 0.14 mmol, 1.1 當量)。在 0°C 下攪拌所得混合物 30 min。此後為在 0°C 下在攪拌下逐滴添加 1-異氰酸基-4-甲氧基苯 (21 mg, 0.14 mmol, 1.1 當量) 於 CH_2Cl_2 (1 mL) 中之溶液。將混合物在室溫下攪拌 4 h, 且隨後濃縮。藉由矽膠層析法 (梯度 0-40% $\text{EtOAc}/\text{pet. ether}$) 純化殘餘物, 得到呈黃色油狀之標題化合物 (42 mg, 86% 產率)。MS: (ES, m/z): 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

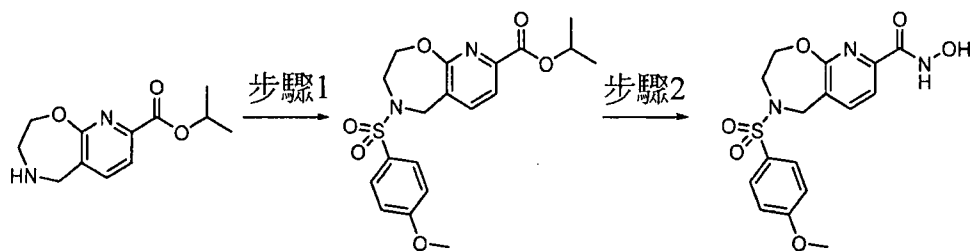
步驟 7: N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺



[0339] 向 8 mL 小瓶中置入 4-((4-甲氧基苯基)胺)甲醯

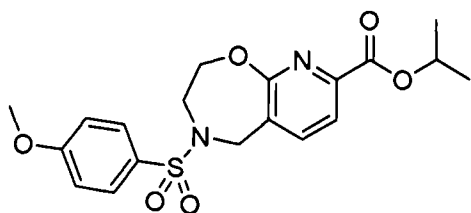
基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼-8-甲酸異丙酯 (42 mg, 0.11 mmol, 1 當量)、NH₂OH (0.864 g, 120 當量, 50%水溶液)、1 N NaOH 水溶液 (0.218 mL, 2 當量)、THF/MeOH (2 mL, 4:1)。將所得混合物在室溫下攪拌 1 h, 隨後冷卻至 0°C, 且用 6 N HCl 將溶液之 pH 值調節至 6。藉由 Prep-HPLC (管柱: HSS C18 OBD, 1.8 μm, 2.1×50 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN/0.05% TFA; 流動速率: 0.7 mL/min; 梯度: 於 2 min 中 5% B 至 95% B, 保持 0.6 min; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈粉紅色固體狀之標題化合物 (17 mg, 32% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.23 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.92-7.94 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.64-7.66 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.26-7.28 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.78-6.80 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.33-4.35 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 3.89-3.90 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 359 [M+H]⁺。

實例 65 - 製備 N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



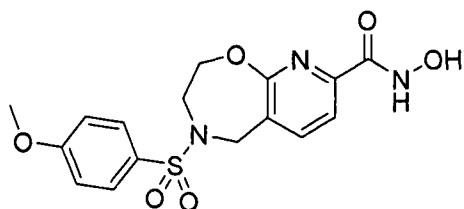
步驟 1: 4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2,3,4,5-四氫吡啶并

[3,2-f][1,4]噁氮吡-8-甲酸異丙酯



[0340] 向 8 mL 小瓶中置入 2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮吡-8-甲酸異丙酯 (30 mg, 0.13 mmol, 1 當量)、CH₂Cl₂ (2.5 mL) 及 Et₃N (14 mg, 0.14 mmol, 1.10 當量)。在 0°C 下攪拌所得混合物 30 min。此後為在 0°C 下在攪拌下逐滴添加 4-甲氧基苯-1-磺醯氯 (26.18 g, 112 mmol, 1 當量)。使混合物再在室溫下在攪拌下反應 2 h, 且濃縮。藉由矽膠層析法 (梯度 0-5% MeOH/CH₂Cl₂) 純化殘餘物, 得到呈褐色固體狀之標題化合物 (57 mg), 其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 407 [M+H]⁺。

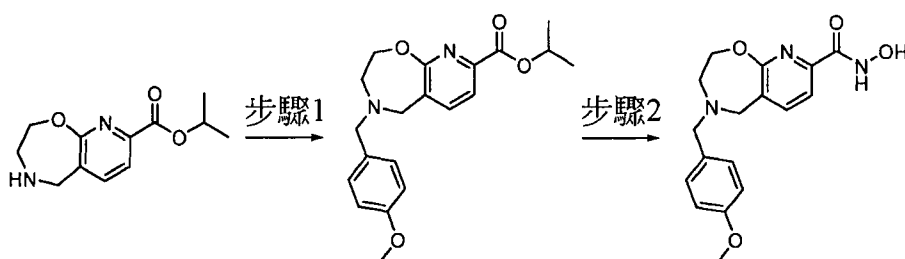
步驟 2: N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



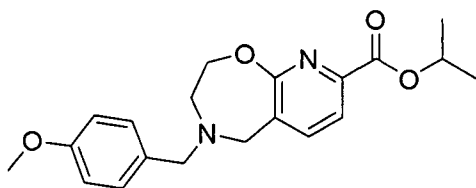
[0341] 向 8 mL 小瓶中置入 4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮吡-8-甲酸異丙酯 (57 mg, 0.14 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (2 mL, 4:1) 中之溶液、NH₂OH (1.11 g, 16.82 mmol, 120 當量, 50%水溶液) 及 1 N NaOH 水溶液 (0.28 mL, 2 當量)。在室溫下攪拌混合物 1 h。用 6 N HCl 將溶液之 pH

值調節至 6。藉由 Prep-HPLC (管柱: HSS C18 OBD, 1.8 μm , 2.1 \times 50 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN/0.05% TFA; 流動速率: 0.7 mL/min; 梯度: 於 2 min 中 5% B 至 95% B, 保持 0.6 min; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈粉紅色固體狀之標題化合物 (13 mg, 19% 產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.19 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.87-7.89 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.60-7.64 (m, 3H), 6.99-7.01 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.26-4.28 (t, $J = 4$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.62-3.63 (t, $J = 8$ Hz, 2H)。MS: (ES, m/z): 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 66 - 製備 N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



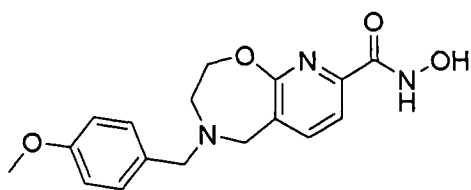
步驟 1: 4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼-8-甲酸異丙酯



[0342] 向 8 mL 小瓶中置入 2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼-8-甲酸異丙酯 (50 mg, 0.21 mmol, 1 當

量)、4-甲氧基苯甲醛 (30.25 mg, 0.22 mmol, 1.05 當量) 及 CH_2Cl_2 (1.5 mL)。在室溫下攪拌所得混合物 30 min。隨後添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (449 mg, 2.12 mmol, 10 當量)。將混合物在室溫下攪拌隔夜, 且濃縮。藉由矽膠層析法 (梯度 0-40% $\text{EtOAc}/\text{pet. ether}$) 純化殘餘物, 得到呈黃色油狀之標題化合物 (59 mg, 78%產率)。MS: (ES, m/z): 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟 2: N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并 [3,2-f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

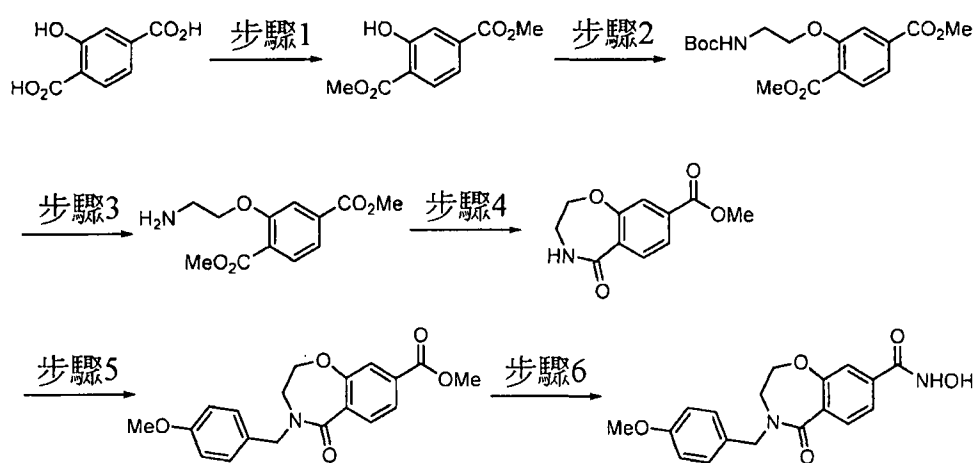


[0343] 向 8 mL 小瓶中置入 4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并 [3,2-f][1,4]噁氮吡-8-甲酸異丙酯 (63 mg, 0.18 mmol, 1 當量)、 NH_2OH (1.4 g, 120 當量, 50%水溶液)、1 N NaOH 水溶液 (0.35 mL, 2 當量) 及 THF/MeOH (2 mL, 4:1)。在室溫下攪拌所得混合物 1 h。用 6 N HCl 將溶液之 pH 值調節至 6。藉由 Prep-HPLC (管柱: HSS C18 OBD, 1.8 μm , 2.1 \times 50 mm; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: $\text{MeCN}/0.05\%$ TFA; 流動速率: 0.7 mL/min; 梯度: 於 2 min 中 5% B 至 95% B, 保持 0.6 min; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物, 得到呈粉紅色固體狀之標題化合物 (33 mg, 42%產率)。

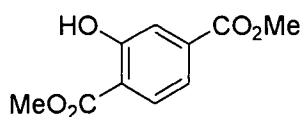
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.39 (s, 1H), 10.60

(br s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76-7.78 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.01-7.03 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 4.28-4.69 (m, 7H), 3.71-3.86 (m, 4H)。MS: (ES, m/z): 330 $[M+H]^+$ 。

實例 67 - 製備 N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

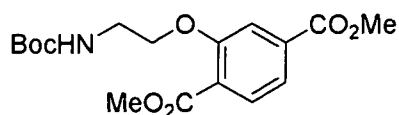


步驟 1：2-羥基對苯二甲酸二甲酯



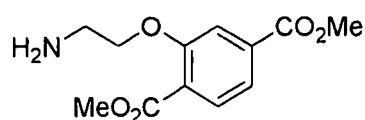
[0344] 將 2-羥基對苯二甲酸 (5 g, 27.5 mmol) 於含有 0.15 mL 濃 H_2SO_4 之 MeOH (120 mL) 中回流。在 22 h 之後，在減壓下濃縮反應混合物，且將殘餘物再溶解於 CH_2Cl_2 中，且依序用水、 $NaHCO_3$ 飽和水溶液、鹽水洗滌，且經 Na_2SO_4 乾燥。過濾且濃縮溶液。藉由矽膠層析法 (梯度：EtOAc/己烷) 純化粗物質，得到標題化合物 (1.7 g, 31%產率)。

步驟 2：2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)乙氧基)對苯二甲酸二甲酯



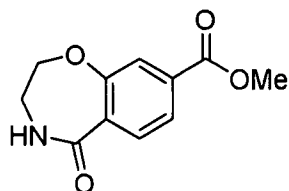
[0345] 在室溫下向 2-羥基對苯二甲酸二甲酯 (0.7 g, 3.3 mmol, 1 當量) 於 THF (8 mL) 中之懸浮液中添加(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯 (0.62 mL, 4.0 mmol, 1.2 當量) 及三苯基磷 (1.4 g, 5.3 mmol, 1.6 當量)。將混合物冷卻至 0°C, 且添加 DEAD (0.84 mL, 5.3 mmol, 1.6 當量), 且將所得混合物緩慢升溫達至室溫, 且攪拌 72 h。將混合物濃縮, 且藉由矽膠層析法 (梯度: EtOAc/己烷) 純化, 得到標題化合物 (1.15 g, 定量產率)。

步驟 3：2-(2-胺基乙氧基)對苯二甲酸二甲酯



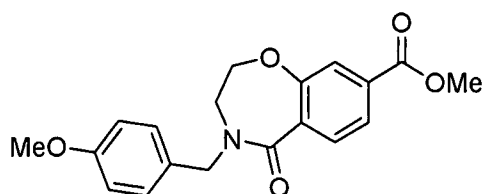
[0346] 將 2-(2-((第三丁氧羰基)胺基)乙氧基)對苯二甲酸二甲酯 (1.18 g, 3.34 mmol) 與 CH₂Cl₂ (3 mL) 混合, 且隨後在室溫下添加 TFA (1.5 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜, 隨後濃縮, 且與甲苯一起共蒸發數次。在於 MeOH/Et₂O 中濕磨之後, 獲得呈其 TFA 鹽形式之標題化合物 (1.15 g, 定量產率)。

步驟 4：5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呋-8-甲酸甲酯



[0347] 將 2-(2-胺基乙氧基)對苯二甲酸二甲酯 (1.15 g, 3.3 mmol) 與甲苯 (7 mL) 及 Et₃N (1.9 mL, 13.3 mmol) 混合，且在 105°C 下攪拌。在 20 h 之後，將反應混合物冷卻至室溫，濃縮，且藉由矽膠層析法 (梯度 EtOAc/己烷) 純化，得到標題化合物 (380 mg, 52% 產率)。m. p. = 149-150°C。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.0.2 (d, *J* = 8.25 Hz, 1H), 7.87, (d, *J* = 8.25 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.25, 1.65 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.25 Hz, 1H), 6.73 (br. s, 1H), 4.44-4 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.54-3.50 (m, 2H). MS: (APCI, *m/z*): 222 [M+H]⁺。

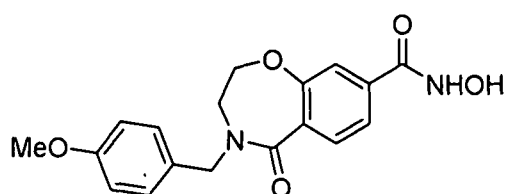
步驟 5：4-(4-甲氧基苯甲基)-5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呋-8-甲酸甲酯



[0348] 添加氫化鈉 (60%於礦物油中之分散液, 8.14

mg, 0.203 mmol, 1.5 當量) 至 5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (30 mg, 0.136 mmol, 1 當量) 於 DMF (1.4 mL) 中之溶液中, 且在室溫下攪拌溶液 30 分鐘。添加 1-(溴甲基)-4-甲氧基苯 (57 μ L, 0.407 mmol, 3 當量), 且在 50°C 下攪拌反應物隔夜。將反應混合物分配於 EtOAc 與 NaHCO₃ 飽和水溶液之間。分離各層, 且將有機層用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 且濃縮。藉由矽膠層析法 (梯度 20-80% EtOAc/己烷) 純化殘餘物, 得到呈無色油狀之標題化合物。

步驟 6: N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



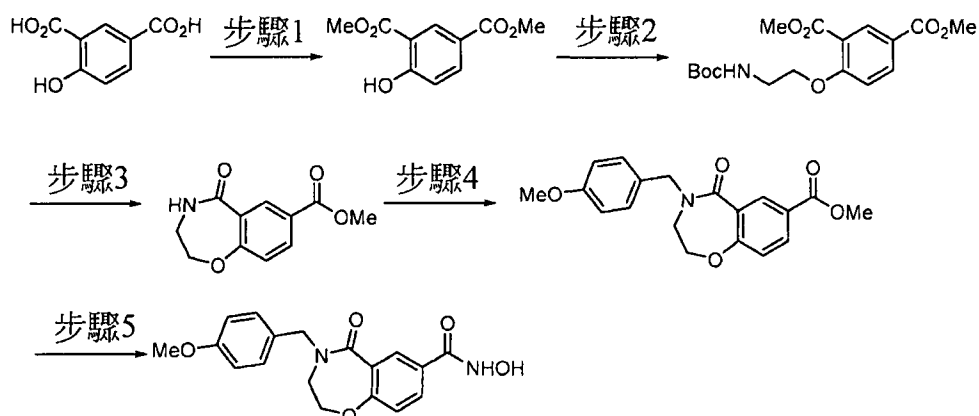
[0349] 向 4-(4-甲氧基苯甲基)-5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (46 mg, 0.136 mmol, 1 當量) 於 MeOH (272 μ L) 及 THF (1 mL) 中之溶液中添加 50 重量%羥胺水溶液 (167 μ L, 2.72 mmol, 20 當量) 及 2 N NaOH 水溶液 (136 μ L, 0.272 mmol, 2 當量)。在室溫下攪拌反應物 2 h。將反應物用 2 N HCl 酸化, 且用 EtOAc 萃取。將有機層用水及鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 且濃縮。藉由 Prep-HPLC (管柱: XBridge RP C18 OBD, 5 μ M, 19×50 mm; 移動相 A: 水/0.1%甲酸;

移動相 B : MeCN/0.1%甲酸 ; 流動速率 : 23 mL/min ; 梯度 : 於 7 min 中 10% B 至 70% B) 純化殘餘物 , 得到標題化合物 (22 mg , 47%經 2 個步驟) 。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.28 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.51 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1 H), 7.15 - 7.40 (m, 3 H), 6.73 - 7.06 (m, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 4.18 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H), 3.68 - 3.76 (m, 3 H), 3.46 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H) 。 MS: (ES, m/z): 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

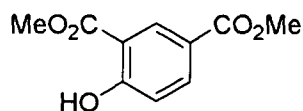
表 31 : 根據實例 67 之方法製備以下化合物 。

結構	M+H 實驗值	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm)
	(ES, m/z): 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.30 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.48 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.16 (m, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.79 - 6.89 (m, 2 H), 4.24 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H), 3.64 - 3.72 (m, 5 H), 3.46 (br t, $J = 5.0$ Hz, 2 H), 2.73 - 2.84 (m, 2 H)

實例 68 - 製備 N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-7-甲醯胺

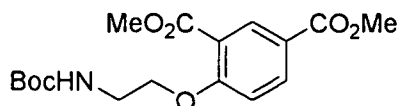


步驟 1：4-羥基間苯二甲酸二甲酯



[0350] 在 250 mL 3 頸圓底燒瓶中，在氮氣吹掃下，將 4-羥基間苯二甲酸（10.9 g，0.06 mol）溶解於 MeOH（85 mL）中。將硫酸（98%，8.5 mL）置於加料漏斗中，且經 25 min 逐滴添加，導致放熱至 35°C。添加完成後，將反應物加熱至平緩回流，且維持 28 h。在移除熱源後，白色沈澱物開始形成。進一步在冰浴中冷卻燒瓶，且隨後藉由過濾來分離固體。將固體用冷異丙醇洗滌，且隨後用己烷洗滌，且隨後使其於過濾器上乾燥，提供呈白色固體狀之標題化合物（10.4 g，82%產率）。

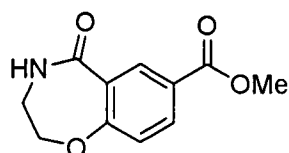
步驟 2：4-(2-((第三丁氧羰基)胺基)乙氧基)間苯二甲酸二甲酯



[0351] 在 250 mL 3 頸圓底燒瓶中，在氮氣吹掃下，將 4-羥基間苯二甲酸二甲酯（2.10 g，0.01 mol）溶解於 MeCN（70 mL）中。依序以單份方式添加 18-冠-6 醚（0.13 g，5 莫耳%）及碳酸鉀（1.5 g，0.011 mol），用 MeCN（10 mL）洗入。以單份方式添加(2-溴乙基)胺基甲

酸第三丁酯 (2.24 g, 0.01 mol)，且用 MeCN (5 mL) 洗入。使所得懸浮液在回流下加熱 16 h。移除熱，且將反應混合物於冰/丙酮浴中冷卻。藉由過濾移出固體，且用更多 MeCN 洗滌濾餅。將濾液直接預吸收至矽膠上，且藉由矽膠層析法 (梯度 15-50% EtOAc/己烷) 純化，得到呈琥珀色油狀之標題化合物，使其緩慢凝固 (1.1 g, 31% 產率)。

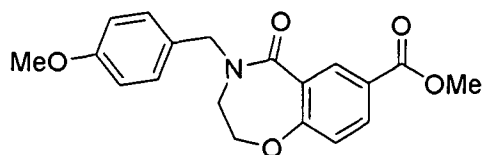
步驟 3：5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-7-甲酸甲酯



[0352] 在 50 mL 圓底燒瓶中，將 4-(2-((第三丁氧羰基)胺基)乙氧基)間苯二甲酸二甲酯 (2.2 g, 6.2 mmol) 溶解於 CH₂Cl₂ (12 mL) 中。以單份方式添加 TFA (4 mL)，且攪拌所得溶液 16 h。在減壓下移除溶劑以提供油。添加且在減壓下移除甲苯五次。將所得固體懸浮於甲苯 (40 mL) 中，且以單份方式添加 Et₃N (3.5 mL, 0.025 mol)。在加熱至回流後，所有固體緩慢溶解以提供澄清溶液。再將反應物加熱 16 h，隨後分配於 EtOAc 與水之間。將有機層用水及鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾，且濃縮。藉由由 2-丙醇再結晶而純化，得到呈淺米色固體狀之標題化合物 (0.65 g, 47% 產率)。¹H-NMR (300

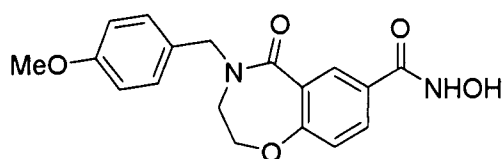
MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.54 - 3.61 (m, 2H) 3.90 (s, 3H) 4.45 - 4.51 (m, 2H) 7.04 (d, $J = 8.53$ Hz, 1H) 7.42 (br. s., 1H) 8.07 (dd, $J = 8.53, 2.20$ Hz, 1H) 8.76 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H)。

步驟 4：4-(4-甲氧基苯甲基)-5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-7-甲酸甲酯



[0353] 添加氫化鈉（60%於礦物油中之分散液，13 mg，0.325 mmol，1.5 當量）至 5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-7-甲酸甲酯（48 mg，0.217 mmol，1 當量）於 DMF（2.2 mL）中之溶液，且在室溫下攪拌溶液 30 分鐘。添加 1-(溴甲基)-4-甲氧基苯（33.5 μ L，0.239 mmol，1.1 當量），且在 50°C 下攪拌反應物隔夜。將反應混合物分配於 EtOAc 與 NaHCO₃ 飽和水溶液之間。分離各層，且將有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且濃縮。藉由矽膠層析法（梯度 20-80% EtOAc/己烷）純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物（33 mg，45% 產率）。MS: (ES, m/z): 342 [M+H]⁺。

步驟 5：N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-7-甲醯胺

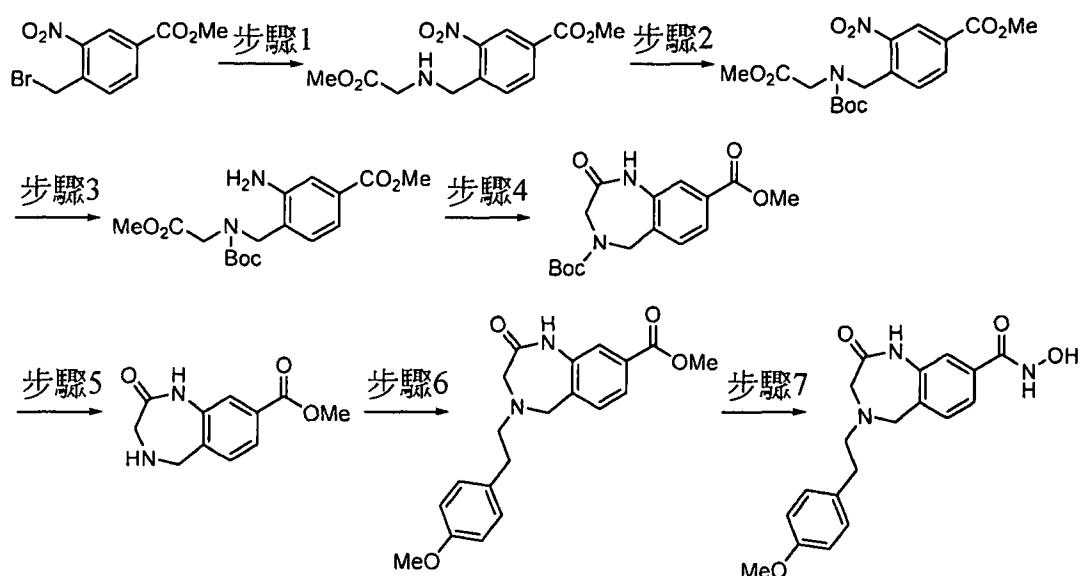


[0354] 向 4-(4-甲氧基苯甲基)-5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-7-甲酸甲酯 (33 mg, 0.097 mmol, 1 當量) 於 MeOH (152 μ L) 及 THF (608 μ L) 中之溶液中添加 NH_2OH (50%水溶液, 118 μ L, 1.94 mmol, 20 當量) 及 2 N NaOH 水溶液 (97 μ L, 0.194 mmol, 2 當量)。在室溫下攪拌反應物 3 天。藉由 Prep-HPLC (管柱: XBridge RP C18 OBD, 5 μ M, 19 \times 50 mm; 移動相 A: 水/0.1%甲酸; 移動相 B: MeCN/0.1%甲酸; 流動速率: 23 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 10% B 至 70% B) 直接純化反應物, 得到呈油狀之標題化合物 (3.5 mg, 13% 產率)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.3 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.25 (br d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 7.03 (br d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.89 (br d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 4.22 (br s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.48 (br s, 2 H)。MS: (ES, m/z): 343 [M+H]⁺。

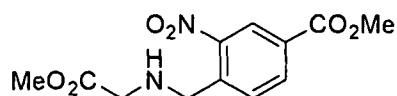
表 32: 根據實例 68 之方法製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm)
	(ES, m/z): 357 [M+H] ⁺	

實例 69- 製備 N-羥基-4-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-8-甲醯胺

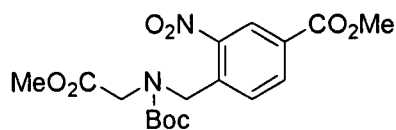


步驟 1 : 4-(((2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)甲基)-3-硝基苯甲酸甲酯



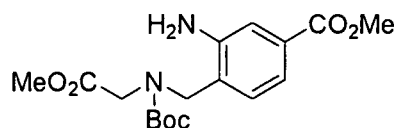
[0355] 向在室溫下攪拌的 4-(溴甲基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (5.2 g, 粗, 18.3 mmol) 及 2-胺基乙酸甲酯鹽酸鹽 (6.86 g, 54.9 mmol) 於 DMF (15 mL) 中之溶液中逐滴添加 DIEA (12.7 mL, 73.2 mmol)。在 5 小時之後, 將其用 Et₂O (120 mL) 稀釋, 用水 (3×80 mL) 及鹽水 (80 mL) 洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法 (梯度 0-100% EtOAc/己烷) 純化褐色固體殘餘物, 得到標題化合物 (4.2 g)。

步驟 2 : 4-(((第三丁氧羰基)(2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)甲基)-3-硝基苯甲酸甲酯



[0356] 向在室溫下攪拌的 4-(((2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)甲基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (4.2 g, 15 mmol) 於 EtOAc/己烷 (200 mL, 1:1) 中之溶液中相繼添加二碳酸二-第三丁酯 (3.4 g, 15.6 mmol) 及 4-二甲胺基吡啶 (50 mg)。在室溫下攪拌反應物隔夜。TLC 指示仍存在大量起始物質。添加更多二碳酸二-第三丁酯 (2.0 g, 9.2 mmol)，且再攪拌混合物 3 小時。在減壓下濃縮其。藉由矽膠層析法 (梯度 0-100% EtOAc/己烷) 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物 (4.9 g, 70%產率經 3 個步驟)。

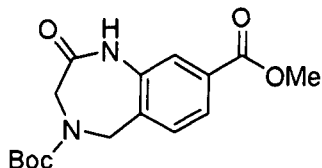
步驟 3：3-胺基-4-(((第三丁氧羰基)(2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0357] 向 4-(((第三丁氧羰基)(2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)甲基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (4.9 g, 12.8 mmol) 於 MeOH (100 mL) 中之溶液中添加 10% Pd/C (2.5 g)。將混合物用 N₂ 吹掃 10 min，且隨後在氫氣球下攪拌 16 h。經由矽藻土過濾混合物，且在減壓下蒸發濾液，得到呈淺綠色膠狀之標題化合物 (4.0 g, 89%產率)。

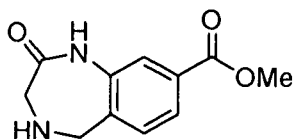
步驟 4：2-側氧基-1,2,3,5-四氫-4H-苯并[e][1,4]二氮吡-

4,8-二甲酸 4-(第三丁酯) 8-甲酯



[0358] 將 3-胺基-4-(((第三丁氧羰基)(2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)甲基)-苯甲酸甲酯 (4.0 g, 13 mmol) 於無水甲苯 (100 mL) 中之溶液在回流下攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑之後，藉由矽膠層析法 (梯度 10-100% EtOAc/己烷) 純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (0.96 g, 27%產率)。

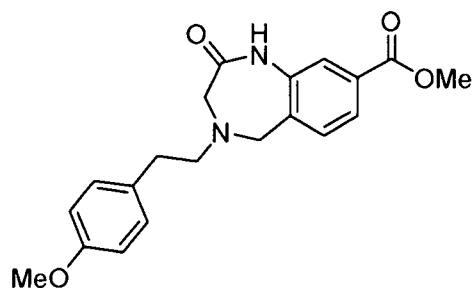
步驟 5：2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-8-甲酸甲酯



[0359] 向 HCl 於二噁烷 (4 M, 30 mL) 中之溶液中添加 2-側氧基-1,2,3,5-四氫-4H-苯并[e][1,4]二氮吡-4,8-二甲酸 4-(第三丁酯) 8-甲酯 (956 mg, 2.98 mmol)。在室溫下攪拌混合物 5 小時。將固體沈澱物藉由過濾來收集，且在真空下在 50°C 下乾燥隔夜，得到呈灰白色固體狀之其 HCl 鹽形式之標題化合物 (745 mg, 97%產率)。

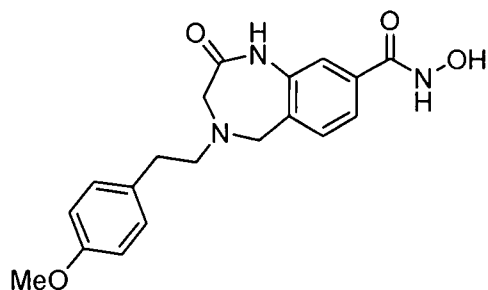
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.69 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (s, 2H). MS: (APCI, m/z): 221 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 。

步驟 6：4-(4-甲氧基苯乙基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-8-甲酸甲酯



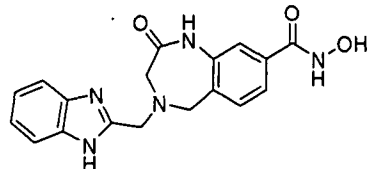
[0360] 向 2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-8-甲酸甲酯鹽酸鹽 (40 mg, 0.16 mmol, 1 當量) 及 K_2CO_3 (43 mg, 0.31 mmol, 2 當量) 於 MeOH 中之懸浮液中添加 1-(2-溴乙基)-4-甲氧基苯 (76 μ L, 0.49 mmol, 3 當量)。在 55°C 下加熱所得混合物 2 天。將反應混合物分配於 EtOAc 與 $NaHCO_3$ 飽和水溶液之間。分離各層。將有機層用水洗滌，隨後用鹽水洗滌，且經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾且濃縮溶液。藉由矽膠層析法 (梯度 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 , 具有 0.1% 甲酸) 純化此粗物質，得到呈無色油狀之標題化合物 (14.4 mg, 26% 產率)。MS: (ES, m/z): 355 $[M+H]^+$ 。

步驟 7：N-羥基-4-(4-甲氧基苯乙基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-8-甲醯胺

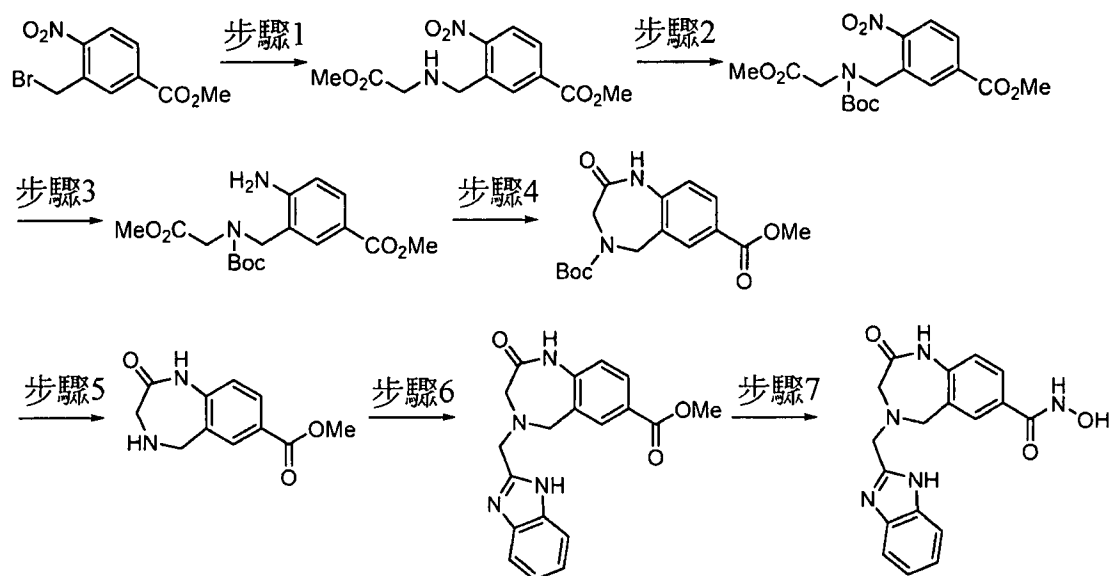


[0361] 向 4-(4-甲氧基苯乙基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-8-甲酸甲酯 (14 mg, 0.041 mmol, 1 當量) 於 MeOH/THF (1 mL, 1/4) 中之溶液中添加 NH₂OH (50%水溶液, 212 μL, 3.5 mmol, 85 當量) 及 2 N NaOH 水溶液 (40.6 μL, 0.081 mmol, 2 當量)。將反應物在室溫下攪拌 2 h, 隨後用 2 N HCl 酸化。用 EtOAc 萃取混合物, 且將經分離之有機層用鹽水洗滌, 隨後經無水 Na₂SO₄ 乾燥。過濾且濃縮溶液。藉由 Prep-HPLC (管柱: XBridge RP C18 OBD, 5 μM, 19×50 mm; 移動相 A: 水/0.1%甲酸; 移動相 B: MeCN/0.1%甲酸; 流動速率: 23 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 2% B 至 50% B) 純化此粗物質, 得到標題化合物 (7.1 mg, 49%產率)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.19 (br s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29-7.40 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.77-3.97 (m, 2H), 3.68 (s, 3 H), 3.27 -3.33 (m, 2H), 2.65 (s, 4H)。MS: (ES, *m/z*): 356 [M+H]⁺。

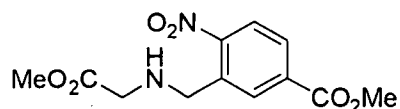
表 33: 根據實例 69 之方法製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值
	(ES, <i>m/z</i>): 356 [M+H] ⁺

實例 70- 製備 4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺

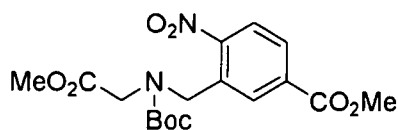


步驟 1：3-(((2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯



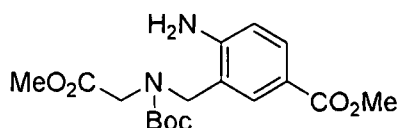
[0362] 向已用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 250 mL 圓底燒瓶中置入 2-胺基乙酸甲酯 (12 g, 135 mmol, 1.5 當量)、3-(溴甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (12 g, 26 mmol, 1 當量)、DIEA (32 mL, 3 當量) 及 DMF (120 mL)。在室溫下攪拌所得溶液 12 h。隨後藉由添加水淬滅反應物。用 EtOAc (3×100 mL) 萃取所得溶液，且用鹽水 (100 mL) 洗滌經合併之有機層。將有機混合物經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (梯度 1:10 至 1:1 EtOAc/己烷) 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (4.9 g, 66% 產率)。MS: (ES, m/z): 283 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟 2：3-(((第三丁氧羰基)(2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯



[0363] 向 100 mL 圓底燒瓶中置入 3-(((2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (4.7 g, 16.8 mmol, 1 當量)、CH₂Cl₂ (100 mL)、二碳酸二-第三丁酯 (4.4 g, 20.2 mmol, 1.2 當量) 及 4-二甲胺基吡啶 (82 mg, 0.67 mmol, 0.04 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 4 h。在真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠層析法 (梯度 1:10 至 1:1 EtOAc/石油醚) 純化殘餘物, 得到呈黃色油狀之標題化合物 (2.8 g, 44% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 283 [M-Boc+H]⁺。

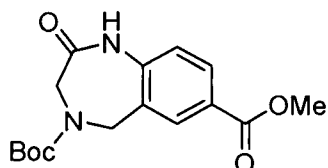
步驟 3：4-胺基-3-(((第三丁氧羰基)(2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0364] 向 100 mL 圓底燒瓶中置入 3-(((第三丁氧羰基)(2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (2.8 g, 7.3 mmol, 1 當量)、MeOH (30 mL) 及鈀/碳 (280 mg)。在 H₂ 氣球下在室溫下攪拌所得溶液 18

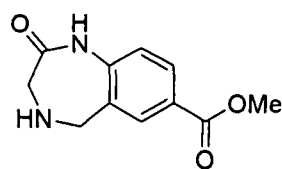
h。過濾出固體，且在減壓下濃縮濾液，得到呈褐色油狀之標題化合物（1.9 g，74%產率）。MS: (ES, m/z): 253 [M-Boc+H]⁺。

步驟 4：2-側氧基-1,2,3,5-四氫-4H-苯并[e][1,4]二氮吡-4,7-二甲酸 4-(第三丁酯) 7-甲酯



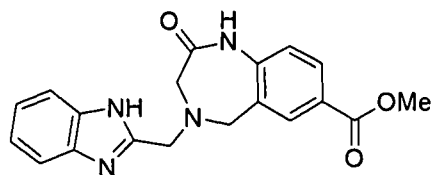
[0365] 向已用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 250 mL 圓底燒瓶中置入 4-胺基-3-(((第三丁氧羰基)(2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯（1.9 g，7.5 mmol，1 當量）、THF（100 mL）及氫化鈉（239 mg，10 mmol，1.3 當量）。在室溫下攪拌所得溶液 4 h。將反應混合物傾入水/冰中，且用 EtOAc（3×150 mL）萃取。將經合併之有機層用鹽水（100 mL）洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。使粗產物由乙醚再結晶，得到呈白色固體狀之標題化合物（0.5 g，21%產率）。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 10.34-10.41 (m, 1H), 7.76-7.79 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 1H), 4.27-4.53 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.20 (s, 6H)。

步驟 5：2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯



[0366] 向已用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之 500 mL 圓底燒瓶中置入 2-側氧基-1,2,3,5-四氫-4H-苯并[e][1,4]二氮吡-4,7-二甲酸 4-(第三丁酯) 7-甲酯 (12 g, 37 mmol, 1 當量) 及含 4 N HCl 之二噁烷 (360 mL)。在室溫下攪拌所得溶液 6 h。將所得混合物在真空下濃縮，且用乙醚 (300 mL) 洗滌，得到呈白色固體狀之 HCl 鹽形式之標題化合物 (9.5 g, 99% 產率)。MS: (ES, m/z): 221 $[M+H]^+$ 。

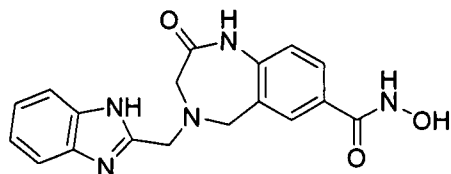
步驟 6 : 4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯



[0367] 向 2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯鹽酸鹽 (50 mg, 0.195 mmol, 1 當量) 及 K_2CO_3 (56.5 mg, 0.41 mmol, 2.1 當量) 於 MeCN (1 mL) 中之懸浮液中添加 2-(氮甲基)-1H-苯并[d]咪唑 (68 mg, 0.41 mmol, 2.1 當量)。在 55°C 下加熱所得混合物 2 天。將反應混合物分配於 EtOAc 與 $NaHCO_3$ 飽和水溶液之間。分離各層。將有機層用水洗滌，隨後用鹽水洗滌，且經 Na_2SO_4 乾燥。過濾且濃縮溶液。藉由矽膠層析法 (梯度 0-5% MeOH/ CH_2Cl_2) 純化此粗物質，得到呈黃色油狀

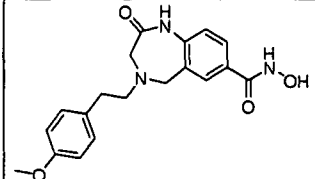
之標題化合物 (54.5 mg , 80%產率) 。 MS: (ES, m/z): 351 [M+H]⁺。

步驟 7 : 4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺

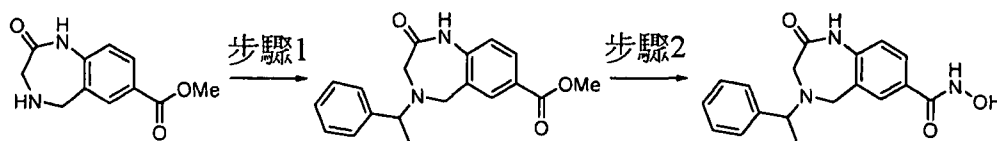


[0368] 向 4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲酸甲酯 (54 mg , 0.154 mmol , 1 當量) 於 MeOH/THF (4:1 , 2 mL) 中之溶液中添加 NH₂OH (50%水溶液 , 996 μL , 16 mmol , 85 當量) 及 2 N NaOH 水溶液 (15 μL , 0.31 mmol , 2 當量) 。將反應物在室溫下攪拌 2 h , 隨後用 2 N HCl 酸化。用 EtOAc 萃取混合物 , 且將經分離之有機層用鹽水洗滌 , 隨後經無水 MgSO₄ 乾燥。過濾且濃縮溶液。藉由 Prep-HPLC (管柱 : XBridge RP C18 OBD , 5 μM , 19×50 mm ; 移動相 A : 水/0.1%甲酸 ; 移動相 B : MeCN/0.1%甲酸 ; 流動速率 : 23 mL/min ; 梯度 : 於 7 min 中 2% B 至 50% B) 純化此粗物質 , 得到標題化合物 (10.7 mg , 19% 產率) 。 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 12.40 (br s, 1H), 11.12 (br s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.38-7.56 (m, 2H), 7.07-7.16 (m, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.39 (s, 2H) 。 MS: (ES, m/z): 352 [M+H]⁺。

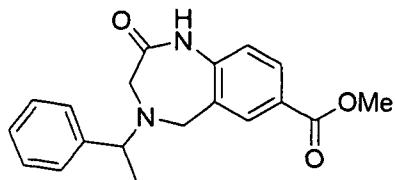
表 34：根據實例 70 之方法製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值
	(ES, m/z): 356 [M+H] ⁺

實例 71 - 製備 N-羥基-2-側氧基-4-(1-苯基乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺

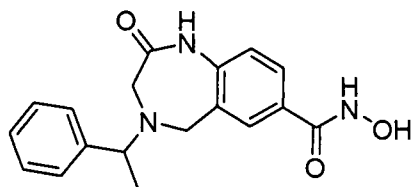


步驟 1：2-側氧基-4-(1-苯基乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯



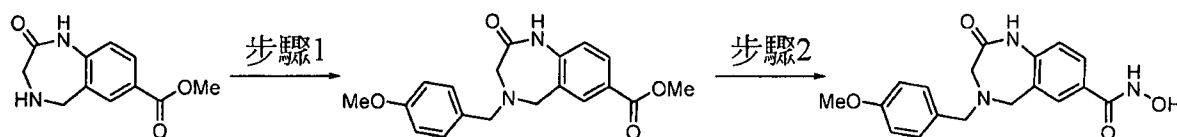
[0369] 向 100 mL 圓底燒瓶中置入 2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮吡-7-甲酸甲酯鹽酸鹽 (100 mg, 0.39 mmol, 1 當量)、(1-溴乙基)苯 (79 mg, 0.43 mmol, 1.1 當量) 於 MeCN (5 mL) 中之溶液及 DIEA (252 mg, 1.95 mmol, 5 當量)。在油浴中在 50°C 下攪拌所得溶液隔夜。將所得混合物在真空下濃縮，用 H₂O (30 mL) 稀釋，且用 EtOAc (3×100 mL) 萃取。將經合併之有機層濃縮，且藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:1) 純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (110 mg, 87%產率)。

步驟 2：N-羥基-2-側氧基-4-(1-苯基乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺

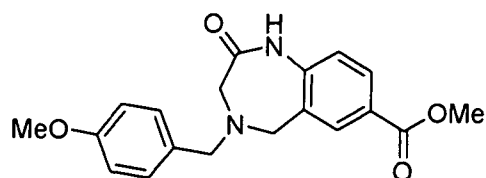


[0370] 向 100 mL 圓底燒瓶中置入 2-側氧基-4-(1-苯基乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯 (110 mg, 0.34 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (2.5 mL, 4:1) 中之溶液、NH₂OH (50% 水溶液, 1 mL, 60 當量)、1 N NaOH 水溶液 (0.5 mL, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 6 h。藉由 Prep-HPLC (管柱：Xbridge RP C18 OBD, 5 μm, 19×50 mm; 移動相 A：水/0.05% TFA; 移動相 B：MeCN/0.05% TFA; 流動速率：30 mL/min; 梯度：於 8 min 中 10% B 至 53% B; 偵測器：UV 254、220 nm) 純化粗產物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物 (19 mg, 16% 產率)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.22 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 7.77-7.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.45-7.41 (m, 5H), 7.16-7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H) 3.52-3.44 (m, 2H), 1.55 (s, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 326 [M+H]⁺。

實例 72 - 製備 N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺

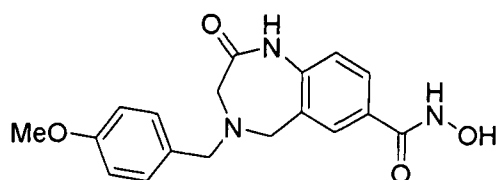


步驟 1：4-(4-甲氧基苯甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯。



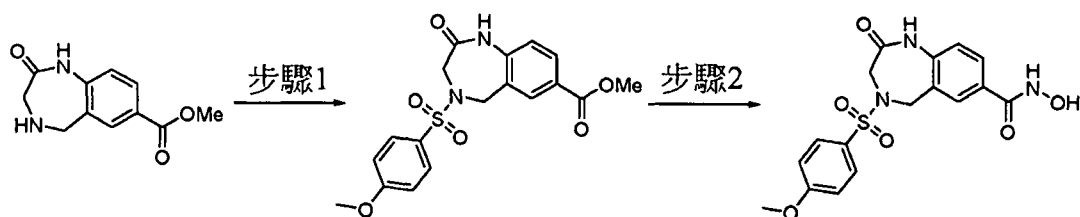
[0371] 向 2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯鹽酸鹽 (45 mg, 0.175 mmol, 1 當量) 於 1,2-二氯乙烷 (1.8 mL) 中之懸浮液中添加對茴香醛 (32 μ L, 0.263 mmol, 1.5 當量) 及 Et₃N (24 μ L, 0.175 mmol, 1 當量)。在室溫下攪拌反應混合物 1 h。添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (93 mg, 0.438 mmol, 2.5 當量) 至反應混合物，且將其在室溫下攪拌隔夜。LCMS 展示反應完成。將反應混合物分配於 CH₂Cl₂ 與 NaHCO₃ 飽和水溶液之間。分離各層。將有機層用鹽水洗滌，且經無水 Na₂SO₄ 乾燥。過濾且濃縮溶液。藉由矽膠層析法 (梯 10-100% EtOAc/己烷) 純化粗物質，得到呈白色固體狀之標題化合物 (47.8 mg, 80% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 341 [M+H]⁺。

步驟 2：N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺

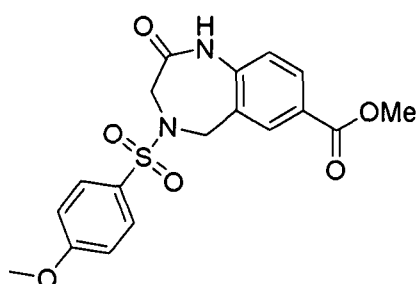


[0372] 向 4-(4-甲氧基苯甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯 (47 mg, 0.138 mmol, 1 當量) 於 MeOH/THF (1.4 mL, 1/4) 中之溶液中添加 50 重量%脛胺水溶液 (169 μ L, 2.76 mmol, 20 當量) 及 2 N NaOH 水溶液 (138 μ L, 0.276 mmol, 2 當量)。將反應物在室溫下攪拌 2 天，隨後用 2 N HCl 酸化。濃縮混合物，且藉由 Prep-HPLC (管柱: Xbridge RP C18 OBD, 5 μ m, 19 \times 50 mm; 移動相 A: 水/0.1%甲酸; 移動相 B: MeCN/0.1%甲酸; 流動速率: 23 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 5% B 至 50% B) 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物 (23 mg, 49%產率)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11.10 (br s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.57-7.66 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (br d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.65-3.75 (m, 5H), 3.56 (s, 2H), 3.22 (s, 2H)。MS: (ES, *m/z*): 342 [M+H]⁺。

實例 73 - 製備 N-脛基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺

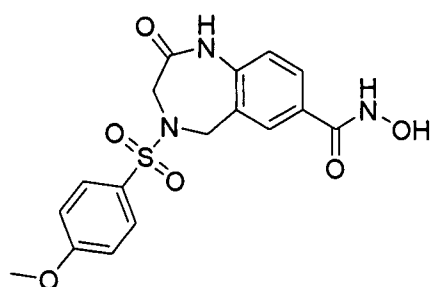


步驟 1：4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯



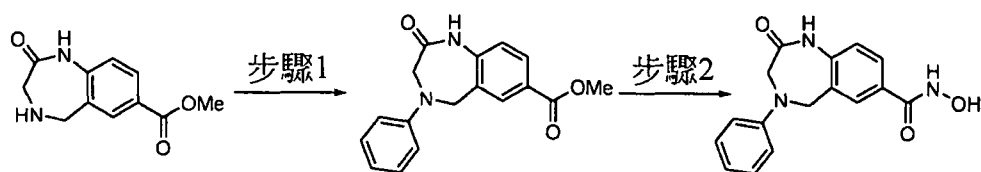
[0373] 向 2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯鹽酸鹽 (35 mg, 0.136 mmol, 1 當量) 於 THF (1.4 mL) 中之懸浮液中添加 DIEA (83 μ L, 0.477 mmol, 3.5 當量) 及 4-甲氧基苯-1-磺醯氯 (34 mg, 0.164 mmol, 1.2 當量)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物分配於 EtOAc 與 NaHCO₃ 飽和水溶液之間。分離各層。將有機層用鹽水洗滌，且經無水 Na₂SO₄ 乾燥。將溶液過濾，且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物 (52.7 mg)，其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 391 [M+H]⁺。

步驟 2：N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺

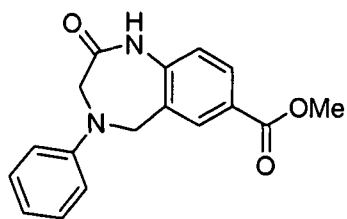


[0374] 向 4-((4-甲氧基苯基)磺酰基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯 (49.4 mg, 0.127 mmol, 1 當量) 於 MeOH/THF (1.3 mL, 1:4) 中之溶液中添加 NH₂OH (50%水溶液, 155 μL, 2.53 mmol, 20 當量) 及 2 N NaOH 水溶液 (127 μL, 0.253 mmol, 2 當量)。在室溫下攪拌反應物 2 天。用 2 N HCl 將反應物酸化至 pH 6, 且藉由 Prep-HPLC (管柱: Xbridge RP C18 OBD, 5 μm, 19×50 mm; 移動相 A: 水/0.1%甲酸; 移動相 B: MeCN/0.1%甲酸; 流動速率: 20 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 5% B 至 70% B) 直接純化溶液, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (6.3 mg, 13%產率)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.12 (br s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.01 (br s, 1 H), 7.48 - 7.64 (m, 4 H), 6.79 - 7 (m, 3 H), 4.45 (s, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H)。MS: (ES, *m/z*): 392 [M+H]⁺。

實例 74 - 製備 N-羥基-2-側氧基-4-苯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺

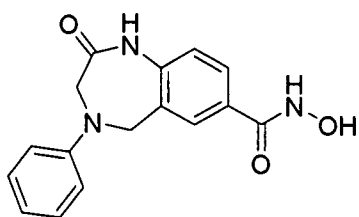


步驟 1：2-側氧基-4-苯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯



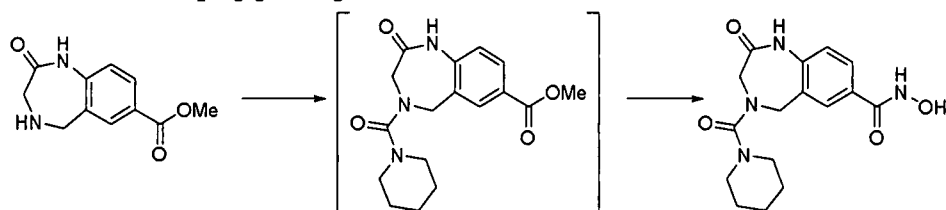
[0375] 將 2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯 (60 mg, 0.234 mmol, 1 當量)、溴苯 (0.025 mL, 0.234 mmol, 1 當量)、第三丁醇鈉 (29.2 mg, 0.304 mmol, 1.3 當量) 及 XPhos-Pd-G3 (10 mg, 0.012 mmol, 0.05 當量) 於 1,4-二噁烷 (2 mL) 中之混合物在 80°C 下加熱隔夜。將反應物分配於水與 CH₂Cl₂ 之間。用 CH₂Cl₂ 萃取經分離之水層，且濃縮經合併之有機層，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物 (11.9 mg, 17% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 297 [M+H]⁺。

步驟 2：N-羥基-2-側氧基-4-苯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺



[0376] 向 2-側氧基-4-苯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯 (11.9 mg, 0.040 mmol) 於 MeOH (125 μ L) 及 THF (500 μ L) 中之溶液中添加 NH₂OH (50%水溶液, 209 μ L, 3.41 mmol, 85 當量) 及 2 N NaOH 水溶液 (40 μ L, 0.080 mmol, 2 當量)。將反應物在室溫下攪拌 1 h, 且藉由 Prep-HPLC (管柱: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μ m, 19 \times 50 mm; 移動相 A: 水/0.1%甲酸; 移動相 B: MeCN/0.1%甲酸; 流動速率: 20 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 5% B 至 85% B) 直接純化, 得到標題化合物 (3.3 mg, 28%產率)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.02 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.72 - 7.78 (m, 1 H), 7.04 - 7.23 (m, 2 H), 6.91 - 7.04 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 6.56 - 6.71 (m, 2 H), 4.77 (s, 2 H), 4.42 (s, 2 H)。MS: (ES, *m/z*): 298 [M+H]⁺。

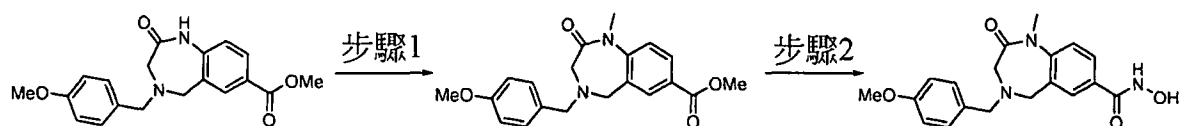
實例 75 - 製備 N-羥基-2-側氧基-4-(哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺



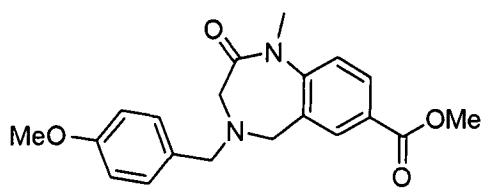
[0377] 向 2 mL 反應小瓶中饋入 2-側氧基-2,3,4,5-四

氫 -1H- 苯并 [e][1,4] 二氮呋 -7- 甲酸乙酯 (11 mg , 0.05 mmol) 、 碳酸雙 (2,5- 二側氧基吡咯啉 -1- 酯) (14 mg , 0.055 mmol) 、 MeCN (500 μ L) 及 Et₃N (41.8 μ L , 0.3 mmol) 。 將小瓶密封 , 且在室溫下震盪 1 h 。 在氮氣流下 移除溶劑 。 添加 DMA (500 μ L) 及 哌啶 (純 , 29.6 μ L , 0.3 mmol) , 且在室溫下震盪小瓶隔夜 。 將混合物用鹽水 (500 μ L) 稀釋 , 且用 EtOAc (2 \times 600 μ L) 萃取 。 在氮氣流下 乾燥經合併之有機層 。 添加 THF/MeOH 之溶劑混合物 (3 : 1 , 180 μ L) 至小瓶 , 且在 50 $^{\circ}$ C 下震盪其 15 min 以使殘餘物溶解 。 相繼添加 NH₂OH (50% 水溶液 , 125 μ L) 及 1 N NaOH 水溶液 (85 μ L) , 且將小瓶密封 , 且在室溫下震盪隔夜 。 在減壓下蒸發溶劑 。 將殘餘物溶解於 DMSO (500 μ L) 中 , 隨後藉由 HPLC 純化 , 得到標題化合物 (1.3 mg , 7.8% 產率) 。 MS: (ES, *m/z*): 333 [M+H]⁺ 。

實例 76 - 製備 N-羥基 -4-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-2-側氧基 -2,3,4,5-四氫 -1H- 苯并 [e][1,4] 二氮呋 -7- 甲醯胺

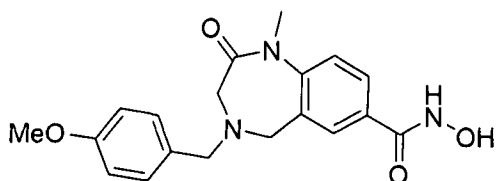


步驟 1 : 4-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-2-側氧基 -2,3,4,5-四氫 -1H- 苯并 [e][1,4] 二氮呋 -7- 甲酸甲酯



[0378] 向 4-(4-甲氧基苯甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯 (56.5 mg, 0.166 mmol, 1 當量) 於 DMF (1.3 mL) 中之冷卻溶液中添加氫化鈉 (10.6 mg, 0.266 mmol, 1.6 當量)。在冷卻浴中攪拌 15 分鐘之後，移除所述浴，且在室溫下攪拌反應物 15 分鐘。添加碘甲烷 (11.4 μ L, 0.183 mmol, 1.1 當量)，且在室溫下攪拌反應物隔夜。向反應混合物中添加 NaHCO₃ 飽和水溶液及水。用 CH₂Cl₂ 萃取所得溶液，且將有機層用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且濃縮，得到標題化合物 (58 mg)，其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 355 [M+H]⁺。

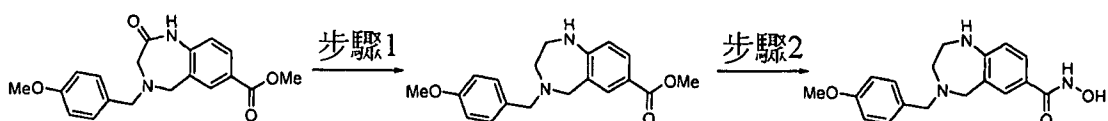
步驟 2：N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺



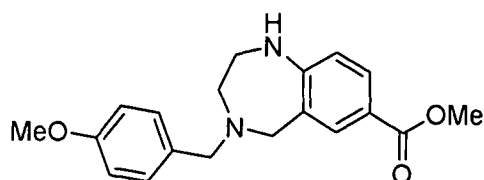
[0379] 向 4-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯 (58 mg, 0.16 mmol, 1 當量) 於 MeOH (300 μ L) 及 THF (1.2 mL) 中之溶液中添加 NH₂OH (50%水溶液, 852

μL , 13.9 mmol, 85 當量) 及 2 N NaOH 水溶液 (164 μL , 0.327 mmol, 2 當量)。將反應物在室溫下攪拌 2 h, 且藉由 Prep-HPLC (管柱: Xbridge RP C18 OBD, 5 μm , 19 \times 50 mm; 移動相 A: 水/0.1%甲酸; 移動相 B: MeCN/0.1%甲酸; 流動速率: 20 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 2% B 至 50% B) 直接純化, 得到標題化合物 (10.3 mg, 17%產率經 2 個步驟)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.21 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 1 H), 7.62-7.65 (m, 1 H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.54 (s, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 3.24 (s, 3 H)。MS: (ES, m/z): 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 77 - 製備 N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺



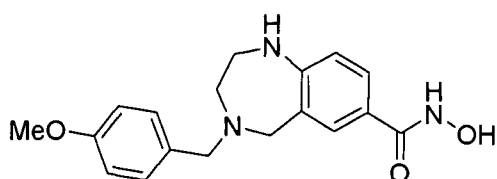
步驟 1: 4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯



[0380] 向 4-(4-甲氧基苯甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫

-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲酸甲酯 (101 mg, 0.298 mmol, 1 當量) 於甲苯 (3 mL) 中之懸浮液中添加硼烷-甲硫醚複合物 (164 μ L, 0.328 mmol, 1.1 當量)。將混合物加熱至回流後持續 5 h, 隨後冷卻至室溫。添加甲醇, 且將反應物在室溫下攪拌 10 min, 且隨後在回流下攪拌 15 min。將反應混合物濃縮, 且藉由矽膠層析法 (梯度 0-5% MeOH/CH₂Cl₂) 純化, 得到標題化合物 (83 mg, 85%產率)。MS: (ES, *m/z*): 327 [M+H]⁺。

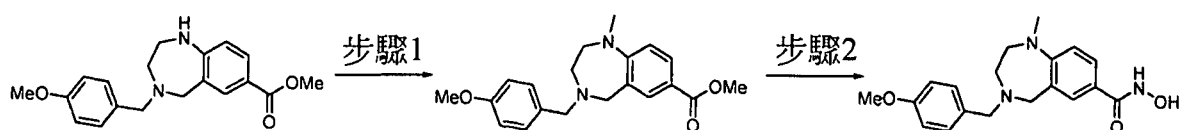
步驟 2: N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺



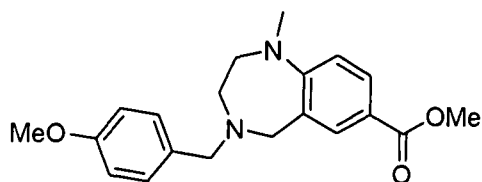
[0381] 向 4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲酸甲酯 (83 mg, 0.254 mmol, 1 當量) 於 MeOH (250 μ L) 及 THF (1 mL) 中之溶液中添加 NH₂OH (50%水溶液, 1.33 mL, 21.6 mmol, 85 當量) 及 2 N NaOH 水溶液 (254 μ L, 0.509 mmol, 2 當量)。將反應物在室溫下攪拌 3 h, 且藉由 Prep-HPLC (管柱: Xbridge RP C18 OBD, 5 μ m, 19 \times 50 mm; 移動相 A: 水/0.1%甲酸; 移動相 B: MeCN/0.1%甲酸; 流動速率: 20 mL/min; 梯度: 於 7 min 中 2% B 至 50% B) 直接純化, 得到標題化合物 (11.3 mg, 14%產率)。¹H-NMR (300

MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.39 (br s, 1 H), 7.52 - 7.61 (m, 2 H), 7.41 (br d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 4.20 (br d, $J = 9.1$ Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.25 - 3.42 (m, 4 H)。MS: (ES, m/z): 328 $[M+H]^+$ 。

實例 78 - 製備 N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺



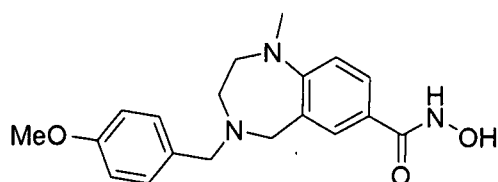
步驟 1 : 4-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯



[0382] 向 4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯 (60.7 mg, 0.186 mmol, 1 當量) 於 MeCN (2 mL) 中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (60.6 mg, 0.186 mmol, 1 當量) 及碘甲烷 (0.014 mL, 0.223 mmol, 1.2 當量)。在室溫下攪拌反應物 7 h。添加水至反應物，且分離各層。用 CH_2Cl_2 萃取水層。將經合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮。藉由矽膠層

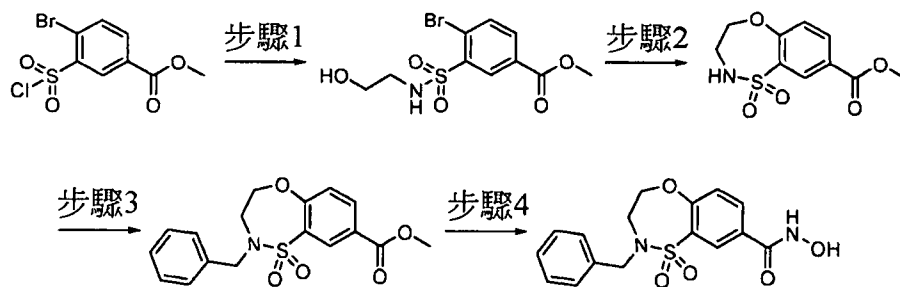
析法純化，得到標題化合物（34 mg，54%產率）。MS: (ES, m/z): 341 [M+H]⁺。

步驟 2：N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺

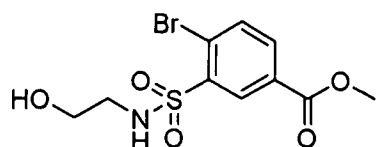


[0383] 向 4-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯（34.1 mg，0.100 mmol，1 當量）於 MeOH（250 μ L）及 THF（1 mL）中之溶液中添加 NH_2OH （50%水溶液，522 μ L，8.51 mmol，85 當量）及 2 N NaOH 水溶液（100 μ L，0.2 mmol，2 當量）。將反應物在室溫下攪拌隔夜，且濃縮。藉由 Prep-HPLC（管柱：Xbridge RP C18 OBD，5 μ m，19 \times 50 mm；移動相 A：水/0.05%甲酸；移動相 B：MeCN/0.05%甲酸；流動速率：23 mL/min；梯度：於 8 min 中 0% B 至 35% B；偵測器：UV 254、220 nm）純化，得到標題化合物。MS: (ES, m/z): 342 [M+H]⁺。

實例 79 - 製備 2-苯甲基-N-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4,5]噁嗪氮吡-8-甲醯胺 1,1-二氧化物

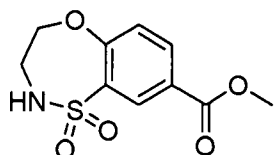


步驟 1：4-溴-3-(N-(2-羥乙基)胺磺醯基)苯甲酸甲酯



[0384] 向 100 mL 圓底燒瓶中置入 4-溴-3-(氯磺醯基)苯甲酸甲酯 (100 mg, 0.32 mmol, 1 當量)、THF (2 mL)、水 (0.5 mL)、氧化鎂 (0.06 g) 及 2-胺基乙-1-醇 (22 mg, 0.36 mmol, 1.1 當量)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜，在真空下濃縮。用 H₂O (50 mL) 稀釋殘餘物。將所得溶液用 EtOAc (3×50 mL) 萃取，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾出固體。在真空下濃縮濾液，得到呈白色固體狀之標題化合物 (57 mg, 53% 產率)，其不經進一步純化即使用。MS: (ES, *m/z*): 336 [M-H]⁻。

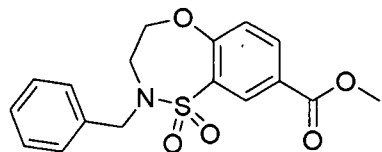
步驟 2：3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4,5]噁嗪氮呷-8-甲酸甲酯 1,1-二氧化物



[0385] 向 100 mL 圓底燒瓶中置入 4-溴-3-(N-(2-羥乙基)胺磺醯基)苯甲酸甲酯 (350 mg, 1.03 mmol, 1 當

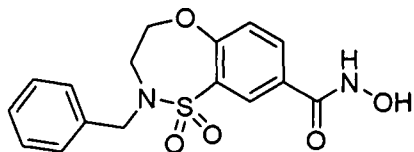
量)、MeOH (2 mL)、1-甲基-2-吡咯啉酮 (10 mL) 及甲醇鈉 (70 mg, 1.30 mmol, 1.25 當量)。在室溫下攪拌所得混合物 1 h。向以上混合物中添加 CuI (16 mg, 0.08 mmol, 0.08 當量)。在 110°C 下攪拌所得溶液隔夜。將所得混合物用 H₂O (30 mL) 洗滌, 用 CH₂Cl₂ (2×30 mL) 萃取, 且經無水硫酸鈉乾燥。過濾固體。濃縮濾液, 且藉由矽膠層析法 (EtOAc/pet. ether, 1:3) 純化殘餘物, 得到呈黃色油狀之標題化合物 (250 mg, 93% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 256 [M-H]⁻。

步驟 3: 2-苯甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4,5]噁嗪氮呷-8-甲酸甲酯 1,1-二氧化物



[0386] 向 100 mL 圓底燒瓶中置入 3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4,5]噁嗪氮呷-8-甲酸甲酯 1,1-二氧化物 (50 mg, 0.19 mmol, 1 當量)、DMF (3 mL)、氫化鈉 (9 mg, 0.38 mmol, 1.9 當量)、(溴甲基)苯 (48 mg, 0.28 mmol, 1.4 當量)。將所得混合物在室溫下攪拌 2 h, 且隨後用 H₂O (20 mL) 稀釋。將所得溶液用 EtOAc (2×40 mL) 萃取, 用 H₂O (2×30 mL) 洗滌, 且經無水硫酸鈉乾燥。過濾出固體。在真空下濃縮濾液, 得到呈黃色油狀之標題化合物 (87 mg), 其不經進一步純化即使用。

步驟 4：2-苯甲基-N-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4,5]噁嗪
氮呷-8-甲醯胺 1,1-二氧化物

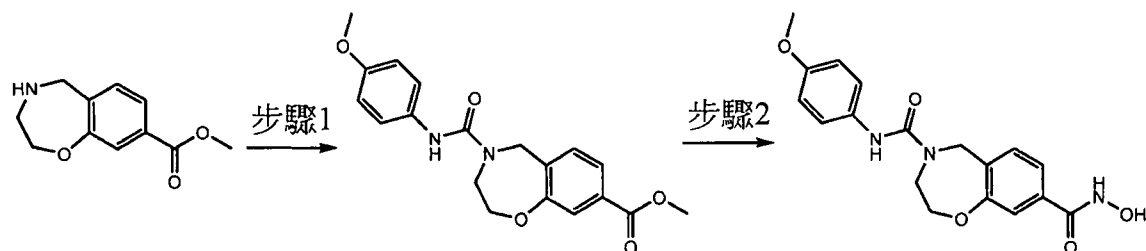


[0387] 向 100 mL 圓底燒瓶中置入 2-苯甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4,5]噁嗪氮呷-8-甲酸甲酯 1,1-二氧化物 (87 mg, 0.25 mmol, 1 當量)、THF (2 mL)、MeOH (0.5 mL)、1 N NaOH 水溶液 (0.4 mL) 及 NH₂OH (50% 水溶液, 800 mg, 24.22 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液 1 h。用 1 N HCl 將溶液之 pH 值調節至 3。藉由 Prep-HPLC (管柱：Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm, 19×50 mm; 移動相 A：水/0.3%甲酸; 移動相 B：MeCN; 流動速率：23 mL/min; 梯度：於 6 min 中 18% B 至 59% B, 於 0.1 min 中達至 100% B, 保持 0.9 min; 偵測器：UV 254、220 nm) 純化粗產物，得到呈白色固體狀之標題化合物 (9.6 mg, 11%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 8.18 (d, 1H), 7.80-7.97 (q, 1H), 7.39-7.30 (m, 6H), 4.29-4.27 (t, 2H, *J* = 4.0 Hz), 4.20(s, 2H), 3.56-3.54 (t, 2H, *J* = 4.4 Hz)。MS: (ES, *m/z*): 349[M+H]⁺。

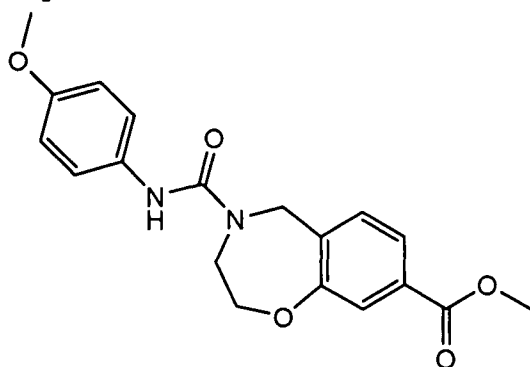
表 35：根據實例 79 之方法製備以下化合物。

結構	M+H 實驗值	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.40 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.39-7.31 (m, 5H), 4.28-4.18 (m, 4H), 3.55-3.53 (t, 2H, <i>J</i> = 4.0 Hz)

實例 80 - 製備 N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺



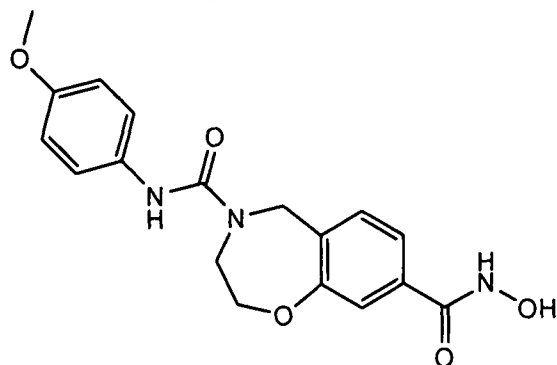
步驟 1 : 4-((4-甲氧基苯基)胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0388] 向 2 mL 反應小瓶中饋入 2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (0.2 M 於 1,2-二氯乙烷中, 150 μ L, 30 μ mol) 及三乙胺 (純, 10 μ L, 71 μ mol)。添加 1-異氰酸基-4-甲氧基苯 (0.2 M 於二噁烷中, 195 μ L, 39 μ mol), 且將小瓶密封, 且在室溫下震盪隔夜。將反應混合物用鹽水 (500 μ L) 稀釋, 且用 EtOAc (2 \times 500 μ L) 萃取。將經合併之有機層在減壓下蒸發至乾燥。

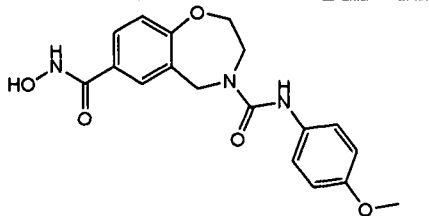
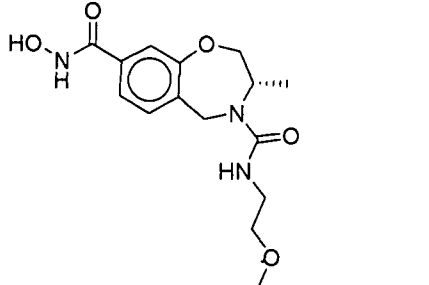
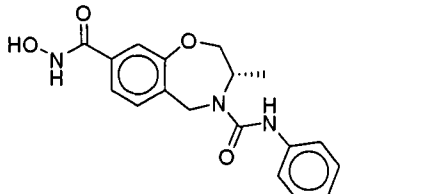
步驟 2 : N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]

噁氮呷-4,8(5H)-二甲醯胺

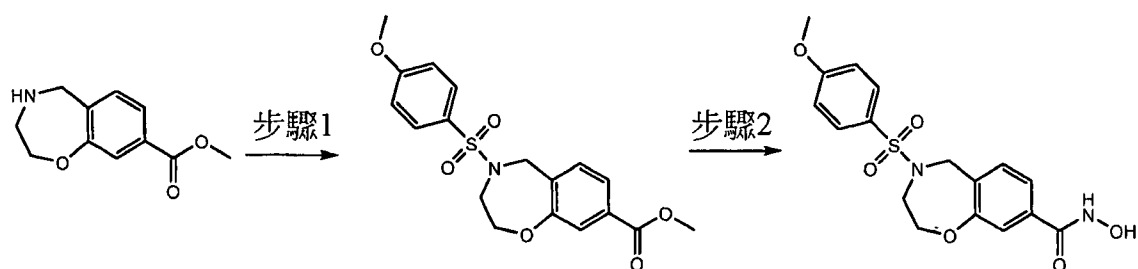


[0389] 添加 THF/MeOH 之混合溶劑 (3 : 1, 180 μL) 至含有 4-((4-甲氧基苯基)胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呷-8-甲酸甲酯之小瓶, 且在 50 $^{\circ}\text{C}$ 下震盪其 15 min 以使殘餘物溶解。相繼添加 NH_2OH (50%水溶液, 125 μL) 及 1 N NaOH 水溶液 (85 μL), 且將小瓶密封, 且在室溫下震盪隔夜。在減壓下蒸發溶劑, 且將殘餘物溶解於 DMSO (500 μL) 中, 隨後藉由 HPLC 純化, 得到標題化合物 (9.3 mg, 87% 產率)。MS: (ES, m/z): 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

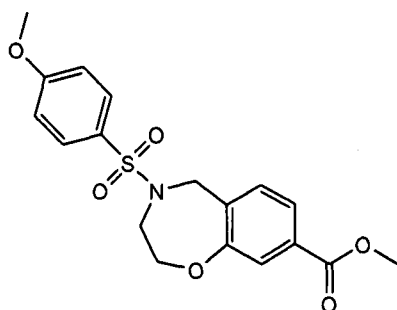
表 36：藉由實例 80 之平行合成方法製備以下化合物。

結構	M+H (ES)實驗值
	358
	324
	342

實例 81 - 製備 N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

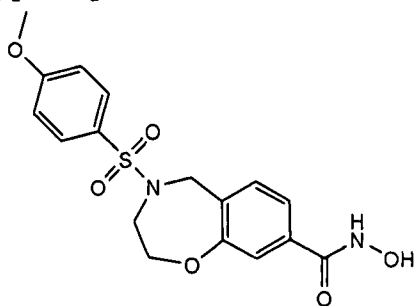


步驟 1：4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0390] 向 2 mL 反應小瓶中饋入 2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (0.2 M 於 1,2-二氯乙烷中, 150 μ L, 30 μ mol) 及 Et_3N (純, 10 μ L, 71 μ mol)。添加 4-甲氧基苯磺醯氯 (0.2 M 於 1,2-二氯乙烷中, 195 μ L, 39 μ mol), 且將小瓶密封, 且在室溫下震盪隔夜。將反應混合物用鹽水 (500 μ L) 稀釋, 且用 EtOAc (2 \times 500 μ L) 萃取。將經合併之有機層在減壓下蒸發至乾燥。

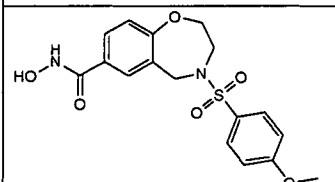
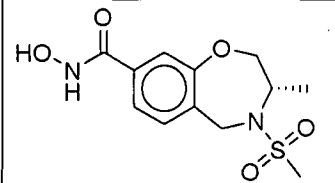
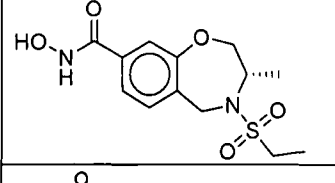
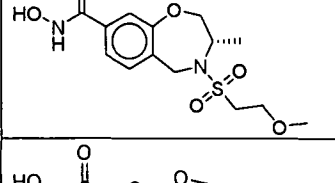
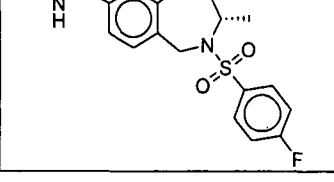
步驟 2: N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



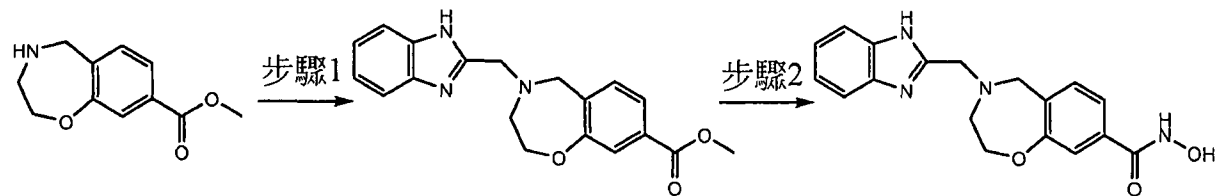
[0391] 添加 THF/MeOH 之混合溶劑 (3:1, 180 μ L) 至含有 4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯之小瓶, 且在 50 $^{\circ}\text{C}$ 下震盪其 15 min 以使殘餘物溶解。相繼添加 NH_2OH (50%水溶液, 125 μ L) 及 1 N NaOH 水溶液 (85 μ L), 且將小瓶密封,

且在室溫下震盪隔夜。在減壓下蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於 DMSO (500 μ L) 中，隨後藉由 HPLC 純化，得到標題化合物 (9.1 mg, 80% 產率)。MS: (ES, m/z): 379 $[M+H]^+$ 。

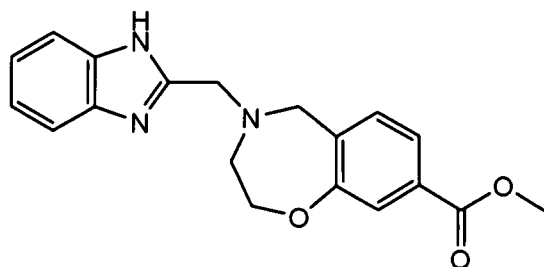
表 37：藉由實例 81 之平行合成方法製備以下化合物。

結構	M+H (ES)實驗值
	379
	301
	315
	345
	381

實例 82 - 製備 4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

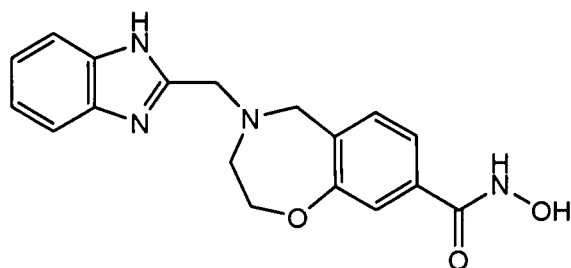


步驟 1：4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0392] 向 2 mL 反應小瓶中饋入 2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (0.2 M 於 N,N-二甲基乙醯胺中, 200 μ L, 40 μ mol) 及 2-(氯甲基)-1H-苯并[d]咪唑 (0.2 M 於 N,N-二甲基乙醯胺中, 200 μ L, 40 μ mol)。添加固體 K_2CO_3 (22 mg, 160 μ mol), 且將小瓶密封, 且在室溫下震盪隔夜。將反應混合物用鹽水 (500 μ L) 稀釋, 且用 EtOAc (2 \times 500 μ L) 萃取。將經合併之有機層在減壓下蒸發至乾燥。

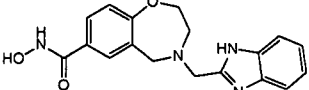
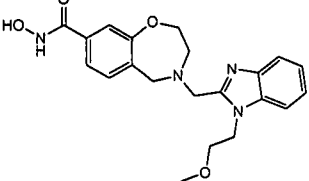
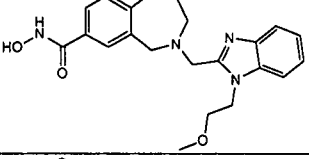
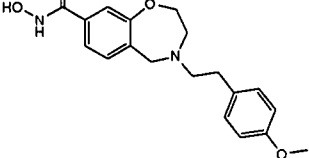
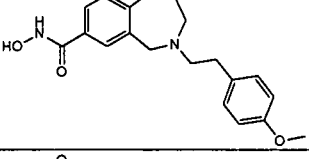
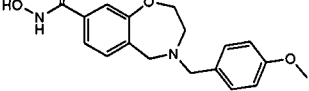
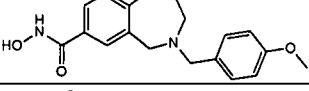
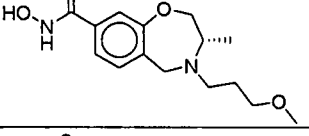
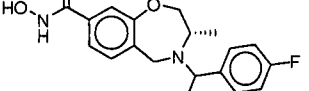
步驟 2：4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



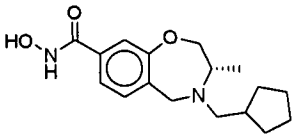
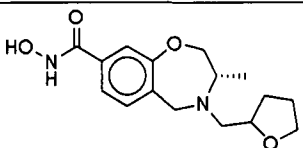
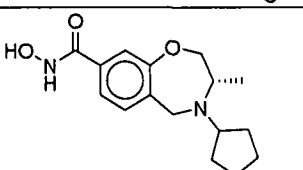
[0393] 添加 THF/MeOH 之混合溶劑 (3 : 1, 180 μ L) 至含有 4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯之小瓶, 且在 50 $^{\circ}$ C 下震盪其 15 min 以使殘餘物溶解。相繼添加 NH_2OH (50%水溶

液，125 μL) 及 1 N NaOH 水溶液 (75 μL)，且將小瓶密封，且在室溫下震盪隔夜。在減壓下蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於 DMSO (500 μL) 中，隨後藉由 HPLC 純化，得到標題化合物 (9.8 mg, 72% 產率)。MS: (ES, m/z): 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

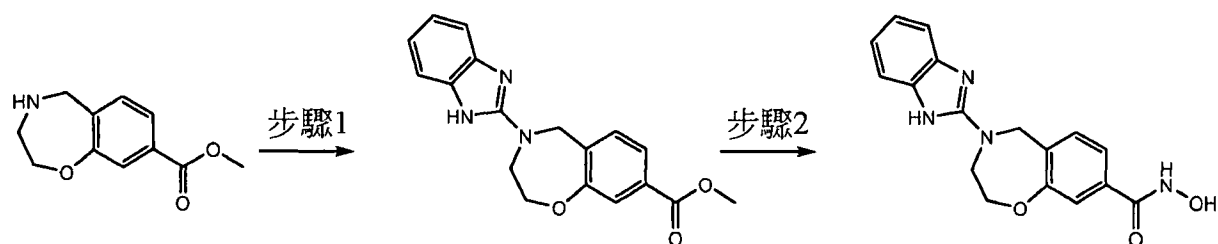
表 38：藉由實例 82 之平行合成方法製備以下化合物。

結構	M+H (ES) 實驗值
	339
	397
	397
	343
	343
	329
	329
	295
	345

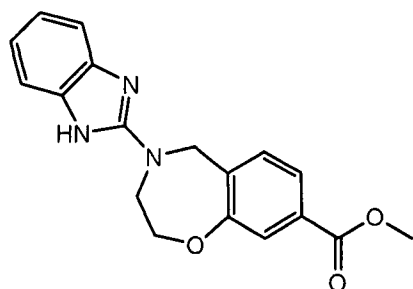
結構	M+H (ES) 實驗值
	350
	321
	251
	265
	279
	291
	277
	331
	319
	336
	281

結構	M+H (ES) 實驗值
	305
	307
	291

實例 83 - 製備 4-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



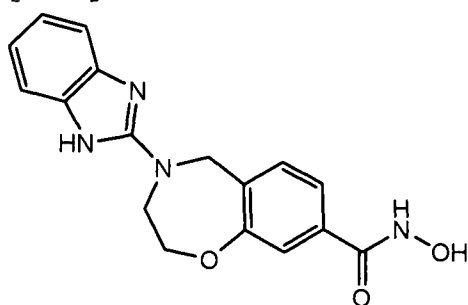
步驟 1：4-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0394] 向 2 mL 反應小瓶中饋入 2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (0.2 M 於 1-丁醇中, 200 μ L, 40 μ mol) 及 2-溴-1H-苯并[d]咪唑 (0.2 M 於 1-丁醇中, 240 μ L, 48 μ mol)。添加固體 KH_2PO_4 (21.8 mg, 160

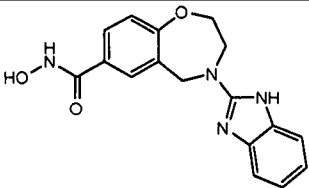
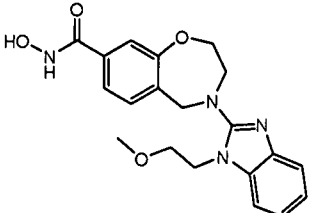
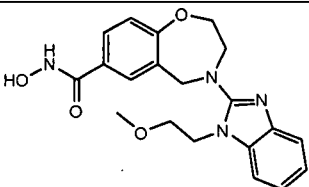
μmol)，且將小瓶密封，且在 110°C 下震盪隔夜。在減壓下移除溶劑，且向殘餘物中添加鹽水 ($500\ \mu\text{L}$)。用 EtOAc ($2 \times 500\ \mu\text{L}$) 萃取混合物，且將經合併之有機層在減壓下蒸發至乾燥。

步驟 2：4-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

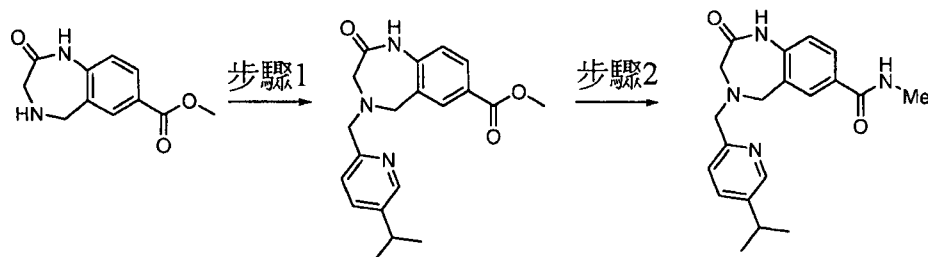


[0395] 添加 THF/MeOH 之混合溶劑 ($3:1$, $180\ \mu\text{L}$) 至含有 4-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯之小瓶，且在 50°C 下震盪其 $15\ \text{min}$ 以使殘餘物溶解。相繼添加 NH_2OH (50% 水溶液, $125\ \mu\text{L}$) 及 $1\ \text{N}\ \text{NaOH}$ 水溶液 ($85\ \mu\text{L}$)，且將小瓶密封，且在室溫下震盪隔夜。在減壓下蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於 DMSO ($500\ \mu\text{L}$) 中，隨後藉由 HPLC 純化，得到標題化合物 ($7.0\ \text{mg}$, 54% 產率)。MS: (ES, m/z): $325\ [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

表 39：藉由實例 83 之平行合成方法製備以下化合物。

結構	M+H (ES) 實驗值
	325
	383
	383

實例 84 - 製備 N-羥基-4-((5-異丙基吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺



步驟 1：4-(4-異丙基苯甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯

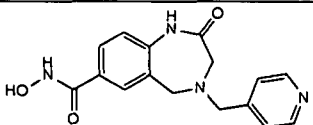
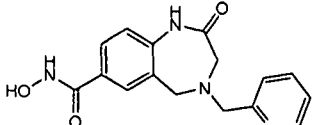
[0396] 向 2 mL 反應小瓶中饋入 2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯 (0.2 M 於 N,N-二甲基乙醯胺中, 150 μ L, 30 μ mol) 及 5-異丙基吡啶甲醯 (0.2 M 於 1,2-二氯乙烷中, 225 μ L, 45 μ mol)。將小瓶密封, 且在室溫下震盪 1 h。添加四乙醯氧基硼氫化鈉

(0.2M 於 1,2-二氯乙烷中，500 μL ，100 μmol)，且在室溫下震盪小瓶隔夜。在減壓下移除一半體積之溶劑。將反應混合物用含 1 N NaOH 之鹽水 (500 μL) 稀釋，且用 EtOAc (2 \times 500 μL) 萃取。將經合併之有機層在減壓下蒸發至乾燥。

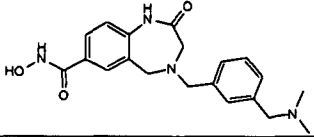
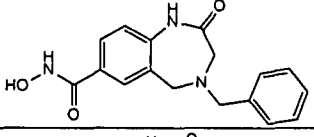
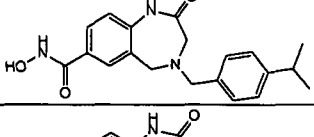
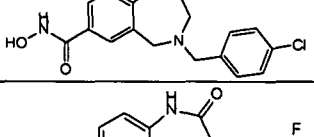
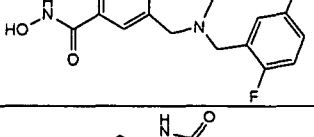
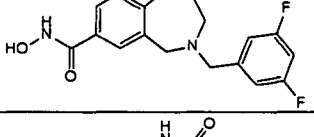
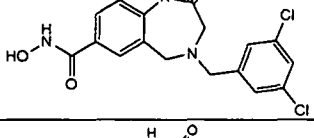
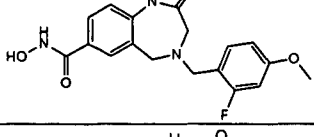
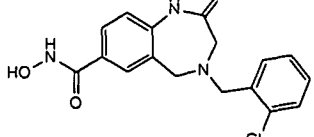
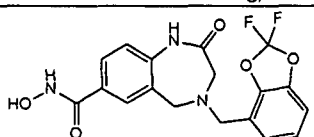
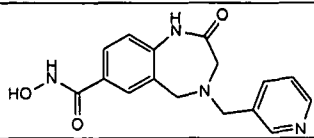
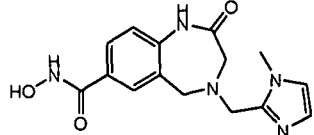
步驟 2： N-羥基-4-((5-異丙基吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺

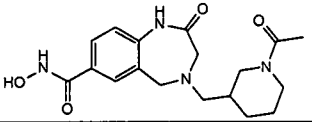
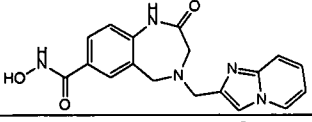
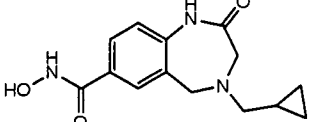
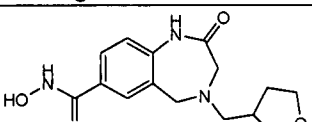
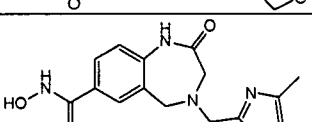
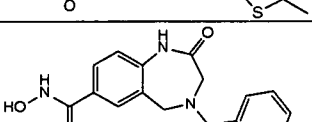
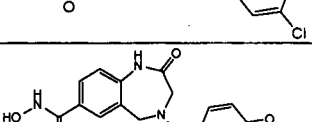
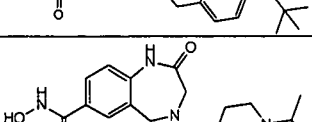
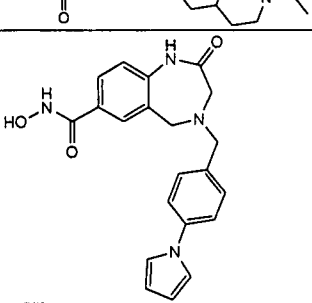
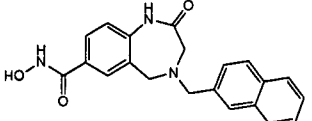
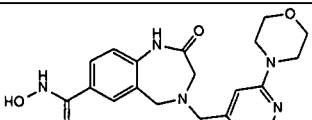
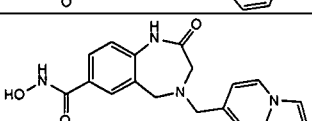
[0397] 添加 THF/MeOH 之混合溶劑 (3 : 1，180 μL) 至含有 4-(4-異丙基苯基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲酸甲酯之小瓶，且在 50 $^{\circ}\text{C}$ 下震盪其 15 min 以使殘餘物溶解。相繼添加 NH_2OH (50% 水溶液，125 μL) 及 1 N NaOH 水溶液 (85 μL)，且將小瓶密封，且在室溫下震盪隔夜。在減壓下蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於 DMSO (500 μL) 中，隨後藉由 HPLC 純化，得到標題化合物 (1.6 mg，15% 產率)。MS: (ES, m/z): 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

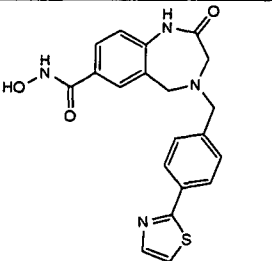
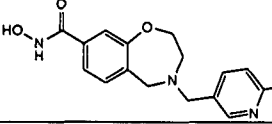
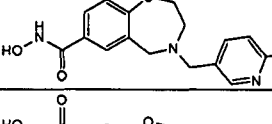
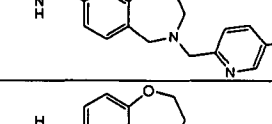
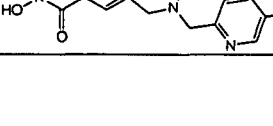
表 40：藉由實例 84 之平行合成方法製備以下化合物。

結構	M+H (ES) 實驗值
	313
	313

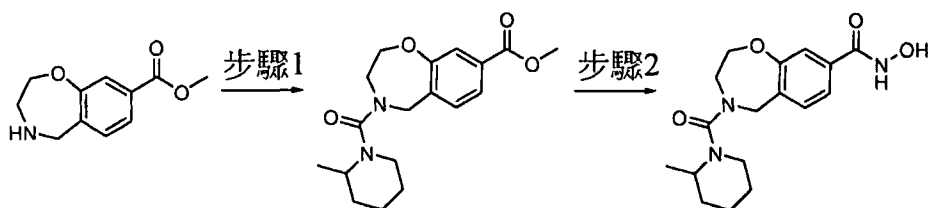
結構	M+H (ES) 實驗值
	319
	370
	396
	404
	404
	396
	396
	389
	378
	337
	314
	362
	397

結構	M+H (ES) 實驗值
	369
	312
	354
	346
	348
	348
	380
	360
	346
	392
	313
	316

結構	M+H (ES) 實驗值
	361
	352
	276
	306
	347
	346
	384
	361
	377
	362
	398
	352

結構	M+H (ES) 實驗值
	395
	330
	330
	330
	330

實例 85 - 製備 N-羥基-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



步驟 1 : 4-(2-甲基哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯

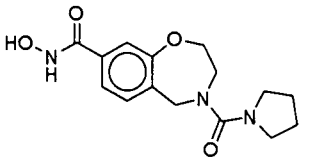
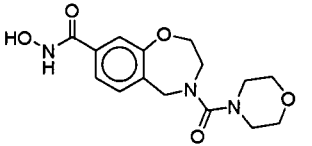
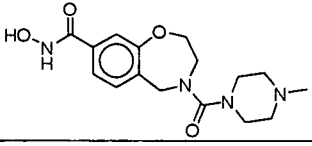
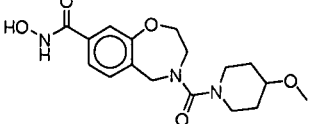
[0398] 向 2 mL 反應小瓶中饋入三光氣 (0.1 M 於 MeCN 中, 200 μ L, 20 μ mol)、2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (0.2 M 於 MeCN 中, 250 μ L, 50 μ mol) 及三乙胺 (純, 14 μ L, 100 μ mol)。攪拌混合物 20 min。隨後向此混合物中添加 2-甲基哌啶 (純, 24.8

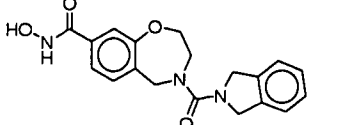
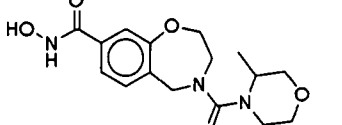
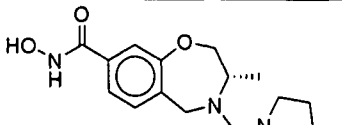
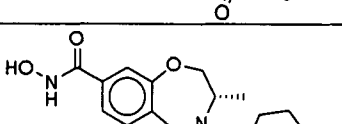
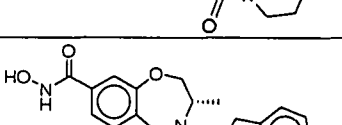
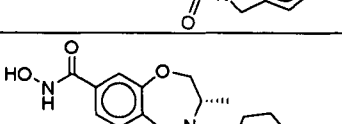
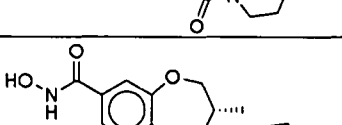
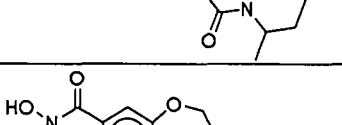
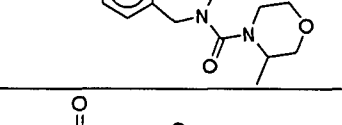
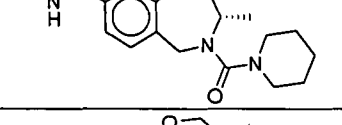
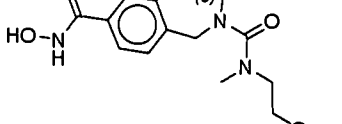
mg, 250 μmol), 且將所得混合物在室溫下攪拌 2 h, 之後將其用 NaHCO_3 飽和水溶液 (500 μL) 稀釋, 且用 EtOAc (2 \times 500 μL) 萃取。將經合併之有機層在減壓下蒸發至乾燥。

步驟 2: N-羥基-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

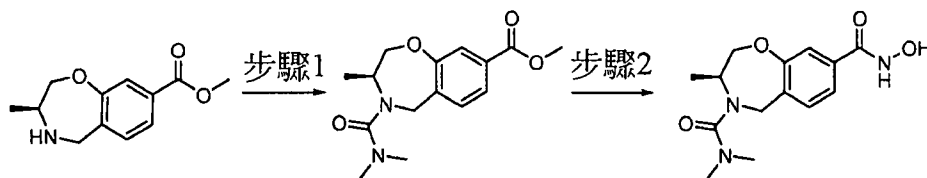
[0399] 添加 THF/MeOH 之混合溶劑 (3:1, 180 μL) 至含有 4-(2-甲基哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯之小瓶, 且在 50 $^\circ\text{C}$ 下震盪其 15 min 以使殘餘物溶解。相繼添加 NH_2OH (50%水溶液, 125 μL) 及 1 N NaOH 水溶液 (85 μL), 且將小瓶密封, 且在室溫下震盪隔夜。在減壓下蒸發溶劑, 且將殘餘物溶解於 DMSO (500 μL) 中, 隨後藉由 HPLC 純化, 得到標題化合物 (7.1 mg, 42.6%產率)。MS: (ES, m/z): 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

表 41: 藉由實例 85 之平行合成方法製備以下化合物。

結構	M+H (ES) 實驗值
	306
	322
	335
	350

結構	M+H (ES) 實驗值
	354
	336
	320
	336
	368
	349
	348
	350
	334
	338
	356

實例 86 - 製備 (S)-N8-羥基-N4,N4,3-三甲基-2,3-二氫苯并 [f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺



步驟 1 : (S)-4-(二甲基胺甲醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯

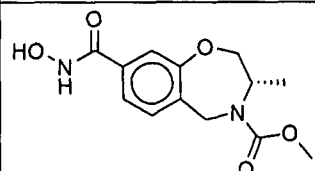
[0400] 向 2 mL 反應小瓶中饋入二甲基胺甲醯氯 (0.2 M 於二氯乙烷中, 400 μ L, 80 μ mol)、(S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (0.2 M 於二氯乙烷中, 200 μ L, 40 μ mol) 及三乙胺 (純, 11 μ L, 80 μ mol)。在室溫下攪拌反應物 2 h, 之後將其用鹽水 (500 μ L) 稀釋, 且用 EtOAc (2 \times 500 μ L) 萃取。將經合併之有機層在減壓下蒸發至乾燥。

步驟 2 : (S)-N8-羥基-N4,N4,3-三甲基-2,3-二氫苯并 [f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺

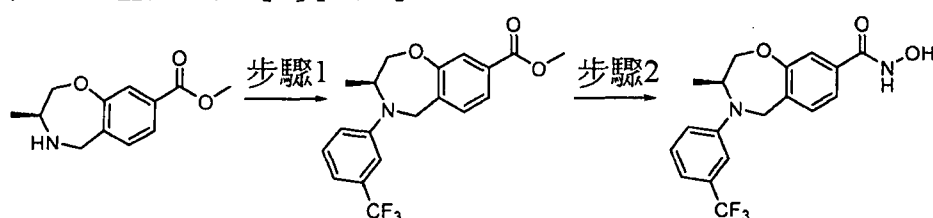
[0401] 添加 THF/MeOH 之混合溶劑 (3 : 1, 180 μ L) 至含有 (S)-4-(二甲基胺甲醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯之小瓶, 且在 50 $^{\circ}$ C 下震盪其 15 min 以使殘餘物溶解。相繼添加 NH₂OH (50%水溶液, 125 μ L) 及 1 N NaOH 水溶液 (85 μ L), 且將小瓶密封, 且在室溫下震盪隔夜。在減壓下蒸發溶劑, 且將殘餘

物溶解於 DMSO (500 μL) 中，隨後藉由 HPLC 純化，得到標題化合物。MS: (ES, m/z): 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

表 42：藉由實例 86 之平行合成方法製備以下化合物。

結構	M+H (ES) 實驗值
	281

實例 87 - 製備 (S)-N-羥基-3-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



步驟 1：(S)-3-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯

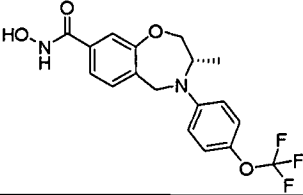
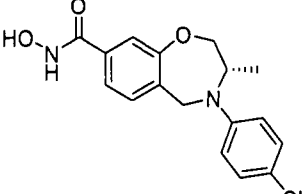
[0402] 向 2 mL 反應小瓶中饋入二甲基胺甲醯氯 (0.2 M 於二氯乙烷中，400 μL ，80 μmol)、(S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (0.2 M 於二氯乙烷中，150 μL ，30 μmol)、三乙胺 (純，12.5 μL ，90 μmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (150 μL ，0.4 M 於 DMSO 中，60 μmol) 及 (3-(三氟甲基)苯基)醯酸 (300 μL ，0.2 M 於二氯乙烷中，60 μmol)。在室溫下攪拌反應物 2 天，之後在

真空下移除溶劑。將殘餘溶液用鹽水 (500 μL) 及 NH_4OH (100 μL) 稀釋，隨後用 EtOAc (2 \times 500 μL) 萃取。將經合併之有機層在減壓下蒸發至乾燥。

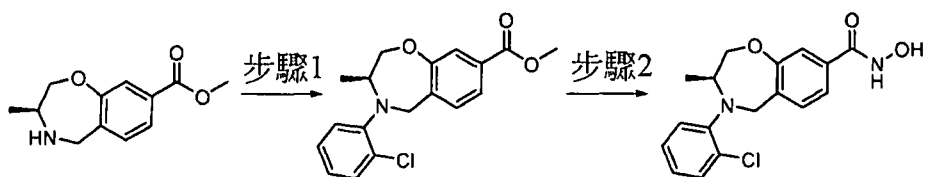
步驟 2：(S)-N-羥基-3-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

[0403] 添加 THF/MeOH 之混合溶劑 (3 : 1, 180 μL) 至含有 (S)-3-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯之小瓶，且在 50 $^\circ\text{C}$ 下震盪其 15 min 以使殘餘物溶解。相繼添加 NH_2OH (50%水溶液, 125 μL) 及 1 N NaOH 水溶液 (85 μL)，且將小瓶密封，且在室溫下震盪隔夜。在減壓下蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於 DMSO (500 μL) 中，隨後藉由 HPLC 純化，得到標題化合物 (0.4 mg, 3.64% 產率)。MS: (ES, m/z): 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

表 43：藉由實例 87 之平行合成方法製備以下化合物。

結構	M+H (ES) 實驗值
	383
	334

實例 88 - 製備 (S)-4-(2-氯苯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



步驟 1 : (S)-4-(2-氯苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯

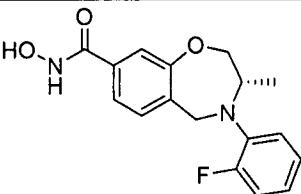
[0404] 在 N_2 下，向 2 mL 反應小瓶中饋送入 (S)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (0.2 M 於二噁烷中，150 μ L，30 μ mol)、1-溴-2-氯苯 (0.2 M 於甲苯中，300 μ L，60 μ mol)、Xphos Pd G₂ (3 μ mol，24 mg) 及第三丁醇鈉 (60 μ mol，5.7 mg)，隨後將小瓶密封，且在微波中在 150°C 下加熱 90 min。在真空下移除溶劑。將殘餘溶液用鹽水 (500 μ L) 稀釋，且用 EtOAc (2×500 μ L) 萃取。將經合併之有機層在減壓下蒸發至乾燥。

步驟 2 : (S)-4-(2-氯苯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

[0405] 添加 THF/MeOH 之混合溶劑 (3:1，180 μ L) 至含有 (S)-4-(2-氯苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯之小瓶，且在 50°C 下震盪其 15 min 以使殘餘物溶解。相繼添加 NH_2OH (50% 水溶液，125 μ L) 及 1 N NaOH 水溶液 (85 μ L)，且將小瓶密封，且在室溫下震盪隔夜。在減壓下蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於 DMSO

(500 μL) 中，隨後藉由 HPLC 純化，得到標題化合物 (0.4 mg, 4.01% 產率)。MS: (ES, m/z): 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

表 44：藉由實例 88 之平行合成方法製備以下化合物。

結構	M+H (ES) 實驗值
	317

實例 89 - 活體外組蛋白脫乙酰基酶分析

[0406] 使用電泳遷移率變動分析進行酶 HDAC6 分析。全長人類重組 HDAC6 蛋白質表現於桿狀病毒系統中且藉由親和性層析法純化。使酶促反應物以 25 μL 之總體積組裝於 384 孔盤中包含以下之反應緩衝液中：100 mM HEPES, pH 7.5, 25 mM KCl, 0.1% 牛血清白蛋白, 0.01% Triton X-100, 1% DMSO (來自化合物), 2 μM 螢光標記之肽受質及酶。以 1 nM 之最終濃度添加酶。使用肽受質 RHKK(Ac)-NH₂。在間隔 3 \times 稀釋間隔之 12 個濃度下測試化合物。將陰性對照樣品 (在不存在抑制劑下 0% 抑制) 及陽性對照樣品 (100% 抑制) 一式四份地組裝於各分析盤中。將反應物在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下培育，且藉由添加 45 μL 終止緩衝液 (100 mM HEPES, pH 7.5, 0.01% Triton X-100, 0.05% SDS) 淬滅。

[0407] 在 LabChip[®] 3000 微流電泳儀器 (Perkin

Elmer/Caliper Life Sciences) 上分析終止之分析盤。量測電泳分離之脫乙酰基化產物及受質肽的螢光強度。各樣品之活性測定為產物與總和之比率 (PSR) : $P/(S+P)$ ，其中 P 為產物肽之峰值高度，且 S 為受質肽之峰值高度。使用以下等式確定抑制% (Pinh) :

$$[0408] \text{ Pinh} = (\text{PSR0\%} - \text{PSRinh}) / (\text{PSR0\%} - \text{PSR100\%}) * 100,$$

其中 PSRinh 為在存在抑制劑下產物總和比率，PSR0% 為在不存在抑制劑下平均產物總和比率，且 PSR100% 為在 100% 抑制對照樣品中平均產物總和比率。藉由使用 XLfit 4 軟體用 4 參數劑量響應模型擬合抑制% 曲線來確定抑制劑之 IC_{50} 值。

[0409] 如下表 45 中所闡述， IC_{50} 值定義如下： $IC_{50} \leq 0.1 \mu\text{M}$ (+++)； $IC_{50} > 0.1 \mu\text{M}$ 且 $\leq 0.5 \mu\text{M}$ (++)； $IC_{50} > 0.5 \mu\text{M}$ (+)。

表 45：代表性化合物針對 HDAC6 之抑制濃度 (IC_{50}) 值。

名稱	活性範圍
4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+++
4-[1-(環己基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-2-基]-N-羥基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(環己基甲基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-苯基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+
4-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-N-羥基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++
4-(3,4-二氯苯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(吡啶-2-基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++

名稱	活性範圍
N-羥基-4-(吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+
N-羥基-4-(4-甲基苯基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+++
8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-4-甲酸 4-甲氧基苯酯	+++
8-(羥基胺甲醯基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-4-甲酸環己酯	+++
N-羥基-4-(哌啶-1-磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N8-羥基-N4-甲基-N4-苯基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-4,8-二甲醯胺	+
4-環己基-N-羥基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+
4-[2-(二甲胺基)乙基]-N-羥基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+
N-羥基-4-(2-甲氧基乙基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-[1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-2-基]-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++
(2R)-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+
(2R)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-4,8-二甲醯胺	++
(2R)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯磺醯基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++
(2R)-N-羥基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++
(2R)-N-羥基-2-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++
(2R)-N-羥基-2,4-二甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+
(2S)-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++
(2S)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-4,8-二甲醯胺	+++
(2S)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯磺醯基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+
(2S)-N-羥基-2-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+
(2S)-N-羥基-2,4-二甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+
(2S)-N-羥基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++

名稱	活性範圍
N-羥基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-3,3,4-三甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3R)-N-羥基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-(丙-2-基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3R)-N-羥基-4-苯基-3-(丙-2-基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++
(3R)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-3-(丙-2-基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-4,8-二甲醯胺	++
(3R)-N-羥基-3-(丙-2-基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3R)-N-羥基-4-甲基-3-(丙-2-基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3S)-N-羥基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-(丙-2-基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3S)-N-羥基-4-苯基-3-(丙-2-基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3S)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-3-(丙-2-基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-4,8-二甲醯胺	+++
(3S)-N-羥基-3-(丙-2-基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3S)-N-羥基-4-甲基-3-(丙-2-基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3R)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++
(3R)-N-羥基-3,4-二甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3R)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-4,8-二甲醯胺	++
(3R)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯磺醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+
(3R)-N-羥基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3R)-N-羥基-3-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++
(3S)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-4,8-二甲醯胺	+++

名稱	活性範圍
(3S)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯磺醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮 呼-8-甲醯胺	++
(3S)-N-羥基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁 氮呼-8-甲醯胺	+++
(3S)-N-羥基-3-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3S)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++
(3S)-N-羥基-3,4-二甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呼-8-甲醯胺	++
(5R/5S)-N-羥基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯 并噁氮呼-7-甲醯胺，	+
(5S/5R)-N-羥基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯 并噁氮呼-7-甲醯胺，	+
N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2H,3H,4H,5H-吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮呼- 4,8-二甲醯胺	+++
N-羥基-4-(4-甲氧基苯磺醯基)-2H,3H,4H,5H-吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮 呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2H,3H,4H,5H-吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮 呼-8-甲醯胺	++
N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2H,3H,4H,5H-吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼- 4,8-二甲醯胺	+
N-羥基-4-(4-甲氧基苯磺醯基)-2H,3H,4H,5H-吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮 呼-8-甲醯胺	+
N-羥基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2H,3H,4H,5H-吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮 呼-8-甲醯胺	+
N-羥基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-側氧基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮 呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-側氧基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁 氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-側氧基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮 呼-7-甲醯胺	+
N-羥基-4-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-側氧基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁 氮呼-7-甲醯胺	++
N-羥基-4-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并 二氮呼-8-甲醯胺	+

名稱	活性範圍
4-(1H-1,3-苯并二唑-2-基甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-8-甲醯胺	++
4-(1H-1,3-苯并二唑-2-基甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	+++
N-羥基-4-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	++
N-羥基-2-側氧基-4-(1-苯基乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	+++
N-羥基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	++
N-羥基-4-(4-甲氧基苯磺醯基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	+
N-羥基-2-側氧基-4-苯基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	+
N-羥基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	+
N-羥基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	+
N-羥基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	+
2-苯甲基-N-羥基-1,1-二側氧基-3,4-二氫-2H-5,1λ ⁶ ,2-苯并噁嗪氮呷-8-甲醯胺	++
2-苯甲基-N-羥基-1,1-二側氧基-3,4-二氫-2H-5,1λ ⁶ ,2-苯并噁嗪氮呷-7-甲醯胺	+
N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呷-4,8-二甲醯胺	++
N7-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呷-4,7-二甲醯胺	+
N-羥基-4-(4-甲氧基苯磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呷-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(4-甲氧基苯磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呷-7-甲醯胺	++
4-(1H-1,3-苯并二唑-2-基甲基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呷-8-甲醯胺	+++
4-(1H-1,3-苯并二唑-2-基甲基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呷-7-甲醯胺	+

名稱	活性範圍
N-羥基-4-{{1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,3-苯并二唑-2-基}甲基}-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮吡-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-{{1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,3-苯并二唑-2-基}甲基}-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮吡-7-甲醯胺	+
N-羥基-4-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮吡-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮吡-7-甲醯胺	+
N-羥基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮吡-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮吡-7-甲醯胺	+
4-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮吡-8-甲醯胺	+++
4-(1H-1,3-苯并二唑-2-基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮吡-7-甲醯胺	++
N-羥基-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,3-苯并二唑-2-基]-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮吡-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,3-苯并二唑-2-基]-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮吡-7-甲醯胺	++
N-羥基-2-側氧基-4-{{5-(丙-2-基)吡啶-2-基}甲基}-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮吡-7-甲醯胺	++
N-羥基-2-側氧基-4-(吡啶-4-基甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮吡-7-甲醯胺	++
N-羥基-2-側氧基-4-(吡啶-2-基甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮吡-7-甲醯胺	+
N-羥基-2-側氧基-4-(1,3-噻唑-2-基甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮吡-7-甲醯胺	+
N-羥基-2-側氧基-4-{{4-(丙-2-基氧基)苯基}甲基}-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮吡-7-甲醯胺	+++
N-羥基-2-側氧基-4-{{4-(三氟甲氧基)苯基}甲基}-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮吡-7-甲醯胺	++

名稱	活性範圍
N-羥基-2-側氧基-4-[(3-苯氧基苯基)甲基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	++
N-羥基-2-側氧基-4-[(4-苯氧基苯基)甲基]-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	+++
N-羥基-2-側氧基-4-{[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	++
N-羥基-2-側氧基-4-{[2-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	+++
N-羥基-2-側氧基-4-{[4-(吡啶-2-基)苯基]甲基}-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	+++
N-羥基-2-側氧基-4-{[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]甲基}-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	+++
4-[(4-氟基苯基)甲基]-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	++
N-羥基-2-側氧基-4-(嘧啶-5-基甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	+
N-羥基-4-(萘-1-基甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	+++
4-{[2-(3-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基]甲基}-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	+++
4-({3-[(二甲胺基)甲基]苯基}甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	+
4-苯甲基-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	++
N-羥基-2-側氧基-4-{[4-(丙-2-基)苯基]甲基}-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	+++
4-[(4-氯苯基)甲基]-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	+++
4-[(2,5-二氟苯基)甲基]-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	++
4-[(3,5-二氟苯基)甲基]-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呷-7-甲醯胺	++

名稱	活性範圍
4-[(3,5-二氯苯基)甲基]-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呋-7-甲醯胺	+++
4-[(2-氟-4-甲氧基苯基)甲基]-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呋-7-甲醯胺	+++
4-[(2-氯苯基)甲基]-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呋-7-甲醯胺	++
4-[(2,2-二氟-2H-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-4-基)甲基]-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呋-7-甲醯胺	+++
N-羥基-2-側氧基-4-(吡啶-3-基甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呋-7-甲醯胺	++
N-羥基-4-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呋-7-甲醯胺	++
4-[(1-乙醯基哌啶-3-基)甲基]-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呋-7-甲醯胺	+
N-羥基-4-{咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基}-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呋-7-甲醯胺	+++
4-(環丙基甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呋-7-甲醯胺	++
N-羥基-2-側氧基-4-(氧雜環戊烷-3-基甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呋-7-甲醯胺	+
4-[(二甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基]-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呋-7-甲醯胺	++
4-[(3-氯苯基)甲基]-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呋-7-甲醯胺	++
4-{[4-(第三丁氧基)苯基]甲基}-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呋-7-甲醯胺	++
N-羥基-2-側氧基-4-{[1-(丙-2-基)哌啶-4-基]甲基}-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呋-7-甲醯胺	+
N-羥基-2-側氧基-4-{[4-(1H-吡咯-1-基)苯基]甲基}-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呋-7-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(萘-2-基甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呋-7-甲醯胺	+++

名稱	活性範圍
N-羥基-4-{[2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基]甲基}-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呋-7-甲醯胺	++
N-羥基-4-{咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基甲基}-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呋-7-甲醯胺	++
N-羥基-2-側氧基-4-{[4-(1,3-噻唑-2-基)苯基]甲基}-2,3,4,5-四氫-1H-1,4-苯并二氮呋-7-甲醯胺	+++
N-羥基-4-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呋-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呋-7-甲醯胺	+
N-羥基-4-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呋-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁氮呋-7-甲醯胺	+
(R)-N8-羥基-2-異丙基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呋-4,8(5H)-二甲醯胺	+
(R)-N8-羥基-2-(甲氧基甲基)-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呋-4,8(5H)-二甲醯胺	++
(S)-N8-羥基-2-(甲氧基甲基)-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呋-4,8(5H)-二甲醯胺	++
(R)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2-苯基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呋-4,8(5H)-二甲醯胺	++
(S)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2-苯基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呋-4,8(5H)-二甲醯胺	+++
N-羥基-4-甲基-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呋-3,1'-環丙烷]-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-苯基-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呋-3,1'-環丙烷]-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮呋-3,1'-環丙烷]-8-甲醯胺	+++
(S)-3-乙基-N-羥基-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呋-8-甲醯胺	+++
(S)-3-乙基-N-羥基-4-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呋-8-甲醯胺	+++

名稱	活性 範圍
(S)-3-乙基-N-羥基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-3-乙基-N-羥基-4-(鄰甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(吡啶-2-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(鄰甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(吡啶-2-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(吡咯啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(異吡啶啉-2-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(3S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3S)-N-羥基-3-甲基-4-(3-甲基嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(4-氟苯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++

名稱	活性 範圍
(S)-4-(3-氟苯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4(5H)-甲酸甲酯	+++
(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4(5H)-甲酸異丙酯	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(甲磺醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(乙磺醯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N8-羥基-N4,N4,3-三甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-((2-甲氧基乙基)磺醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(S)-N8-羥基-N4-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺	+++
(S)-N8-羥基-3-甲基-N4-苯基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3S)-N8-羥基-N4-(2-甲氧基乙基)-N4,3-二甲基-2,3,7,8-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(S)-N-羥基-4-(3-甲氧基丙基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(3S)-4-(1-(4-氟苯基)乙基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++

名稱	活性範圍
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(3-嗎啉基丙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	++
(3S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-(四氫呋喃-2-基)乙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++
(S)-4-乙基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	++
(S)-N-羥基-4-異丙基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+
(S)-N-羥基-4-異丁基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(環丁基甲基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(環丙基甲基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(4-氟苯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(環己基甲基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-嗎啉基乙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	++
(S)-N-羥基-4-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(環戊基甲基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++
(3S)-N-羥基-3-甲基-4-((四氫呋喃-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++
(S)-4-環戊基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	++
(S)-4-((4-氟苯基)磺醯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	++
(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4(5H)-甲酸環戊酯	+++
(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4(5H)-甲酸環己酯	+++

名稱	活性 範圍
(S)-N8-羥基-N4,3-二甲基-N4-苯基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺	++
(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4(5H)-甲酸乙酯	+++
(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4(5H)-甲酸環丁酯	+++
(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4(5H)-甲酸四氫-2H-哌喃-4-酯	+++
(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4(5H)-甲酸4-氟苯酯	+++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
(R)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(R)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-3-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(R)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(R)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-(鄰甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-3-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-(鄰甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(吡咯啉-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+

名稱	活性範圍
N-羥基-4-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
N-羥基-4-(異吲哚啉-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
N-羥基-4-(3-甲基嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(R)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+
(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(S)-N-羥基-3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	++
(S)-4-(4-氯苯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(2-氯苯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(2-氟苯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(3S)-N-羥基-4-(3-甲氧基吡咯啶-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺	+++
(S)-N8-羥基-3-甲基-N4-(吡啶-3-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺	+++
(S)-N4-環己基-N8-羥基-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺	+++

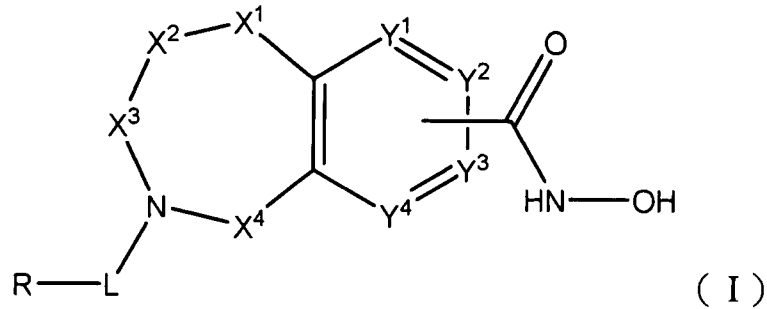
名稱	活性範圍
(S)-N8-羥基-3-甲基-N4-(吡啶-2-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺	+++
(S)-N8-羥基-3-甲基-N4-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺	+++
(S)-N8-羥基-N4,3-二甲基-N4-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺	+++
(S)-N8-羥基-3-甲基-N4-(吡啶-4-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺	+++
(S)-4-((1R,5R)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++
(S)-4-((1S,5S)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++
N-羥基-2-側氧基-4-(哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺	++
(S)-3-苯甲基-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++

等效物

[0410] 雖然已結合上述特定實施例描述本發明，但其許多替代方案、修改及其他變化將為一般熟習此項技術者顯而易見。所有此等替代方案、修改及變化意欲屬於本發明之精神及範疇內。

申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或異構體，其中：

X^1 獨立地為 CR^1R^2 、 NR^3 、O 或 $C=O$ ；

X^2 及 X^4 各自獨立地為 CR^1R^2 、 $C=O$ 、 $S(O)$ 或 SO_2 ；

X^3 為 CR^1R^2 ；其中 X^4 、 X^2 及 X^1 不全部同時為 CR^1R^2 ；

Y^1 及 Y^4 不鍵結至 $-C(O)NHOH$ 且各自獨立地為 N 或 CR^1 ；

Y^2 及 Y^3 當不鍵結至 $-C(O)NHOH$ 時各自獨立地為 N 或 CR^1 ，且 Y^2 及 Y^3 當鍵結至 $-C(O)NHOH$ 時為 C；

L 為一鍵、 $-(CR^1R^2)_n-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR^3-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^3-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)NR^3-$ ，其中 L 經由羰基或磺醯基結合至環氮；

R 獨立地為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 環烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 環烷基、 $-C_5-C_{12}$ 螺環、雜環基、螺雜環基、芳基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群之雜原子的雜芳基，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、螺環、雜環基、螺雜環基、芳基或雜

芳基視情況經一或多個 -OH、鹵素、側氧基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^1$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{NHR}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ 、雜環、芳基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群之雜原子的雜芳基取代；

各 R^1 及 R^2 獨立地且在每次出現時為 -H、 $-\text{R}^3$ 、 $-\text{R}^4$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_4\text{-C}_8$ 環烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、雜環基、芳基、含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群之雜原子的雜芳基、-OH、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHC}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $-(\text{CHR}^5)_n\text{NR}^3\text{R}^4$ ，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：
-OH、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、側氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{NHR}^3$ 、 NR^3R^4 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、雜環、芳基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群之雜原子的雜芳基；

或 R^1 及 R^2 可與其兩者所連接之碳原子組合以形成螺環、螺雜環或螺環烯基；

或 R^1 及 R^2 當在相鄰原子上時可組合形成雜環、環烷基、芳基、含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群之

雜原子的雜芳基或環烯基；

或 R^1 及 R^2 當在不相鄰原子上時可組合形成橋接環烷基或雜環烷基；

$R^{1'}$ 及 $R^{2'}$ 獨立地且在每次出現時為 -H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_4-C_8$ 環烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_8$ 環烷基、雜環基、-OH、鹵素、 $-NO_2$ 、-CN、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)_2R^5$ 、 $-C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-CO_2C_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)_2C_1-C_6$ 烷基或 $(CHR^5)_nNR^3R^4$ ，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基或雜環基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、鹵素、 $-NO_2$ 、側氧基、-CN、 $-R^5$ 、 $-OR^3$ 、 $-NHR^3$ 、 NR^3R^4 、 $-S(O)_2N(R^3)_2$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-NR^3S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3S(O)R^5$ 、雜環、芳基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群之雜原子的雜芳基；

或 $R^{1'}$ 及 $R^{2'}$ 可與其兩者所連接之碳原子組合以形成螺環、螺雜環或螺環烯基；

或 $R^{1'}$ 及 $R^{2'}$ 可與相鄰原子上之 R^1 或 R^2 組合以形成雜環、環烷基、芳基、含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群之雜原子的雜芳基或環烯基；

或 $R^{1'}$ 及 $R^{2'}$ 可與不相鄰原子上之 R^1 或 R^2 組合形成橋接環烷基或雜環烷基；

R^3 及 R^4 在每次出現時獨立地為 -H、 $-C_1-C_6$ 烷基、

-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基、雜環基、芳基、含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群之雜原子的雜芳基、-S(O)₂N(C₁-C₆ 烷基)₂、-S(O)₂(C₁-C₆ 烷基)、-(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂R⁵、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-CO₂C₁-C₆ 烷基或-(CHR⁵)_nN(C₁-C₆ 烷基)₂，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、鹵素、-NO₂、側氧基、-CN、-R⁵、-O(C₁-C₆ 烷基)、-NH(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆ 烷基)₂、-S(O)₂NH(C₁-C₆ 烷基)、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-CO₂C₁-C₆ 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂C₁-C₆ 烷基、-S(O)R⁵、-S(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)R⁵、雜環、芳基或含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群之雜原子的雜芳基；

或 R³ 及 R 可與其所連接之氮原子組合以形成雜環，其中各雜環或雜芳基視情況經 -R¹、-R²、-R⁴、-OR⁴ 或 -NR⁴R⁵ 取代；

R⁵ 獨立地且在每次出現時為 -H、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基、雜環基、芳基、含有 1-5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群之雜原子的雜芳基、-OH、鹵素、-NO₂、-CN、-NHC₁-C₆ 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)₂、-S(O)₂NH(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)₂N(C₁-C₆ 烷基)₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-CO₂C₁-C₆ 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)SO₂C₁-C₆ 烷基、-S(O)(C₁-C₆ 烷基)、

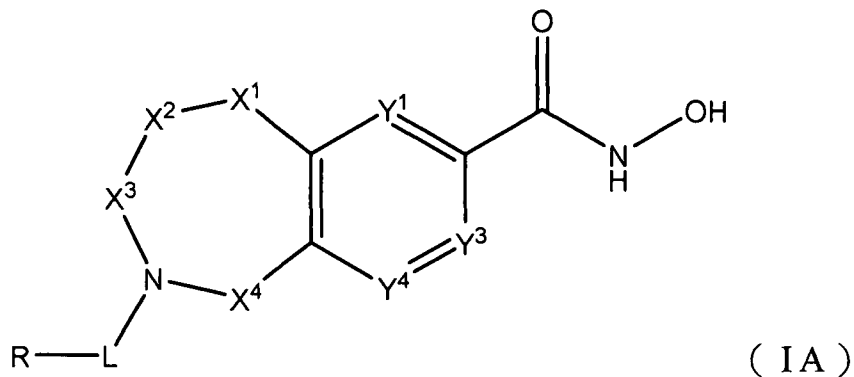
$-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})$ 或
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})_2$ ；且

n 獨立地且在每次出現時為 0 至 6 之整數；且

限制條件為當 X^2 及 X^4 均為 $\text{C}=\text{O}$ 時， X^1 不為 NR^3 。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 X^4 為 CR^1R^2 。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中所述化合物具有式 IA：



或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構體或立體異構體。

4. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中 X^4 為 CR^1R^2 。

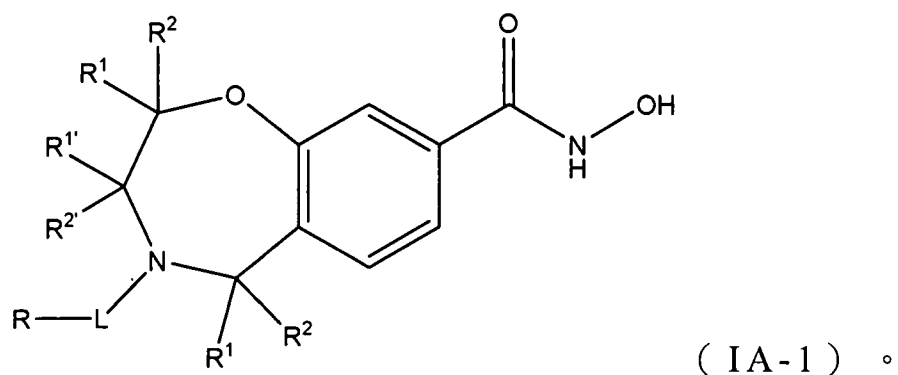
5. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中 X^1 為 NR^3 、 O 或 $\text{C}=\text{O}$ 。

6. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中 X^1 為 O 。

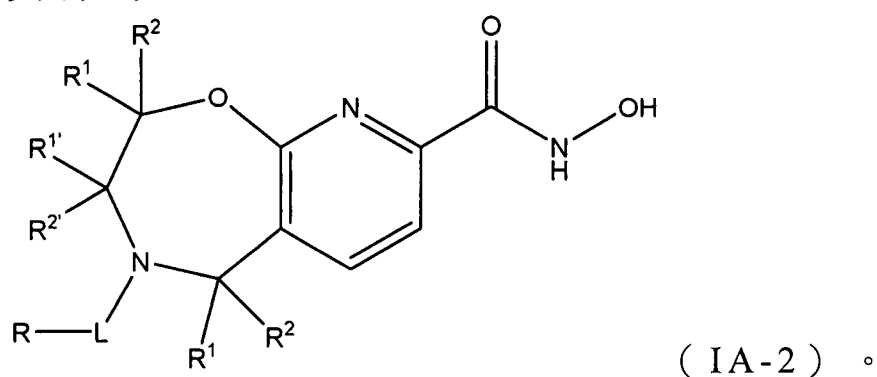
7. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中 X^1 為 O 且 X^4 為 CR^1R^2 。

8. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化

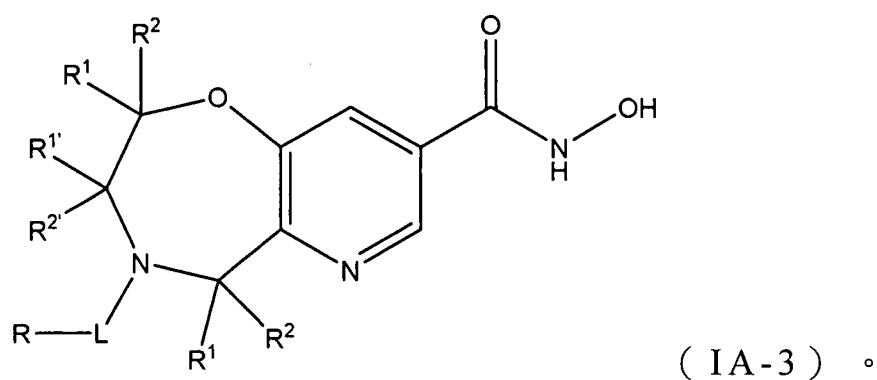
化合物具有式 IA-1：



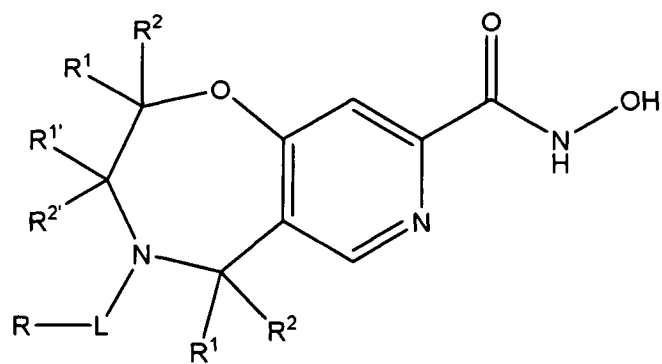
9.如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化合物具有式 IA-2：



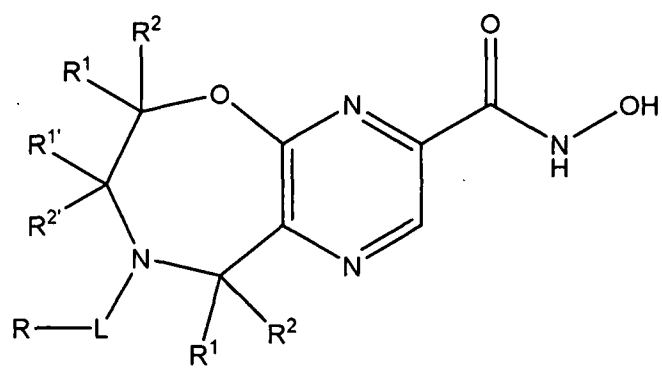
10.如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化合物具有式 IA-3：



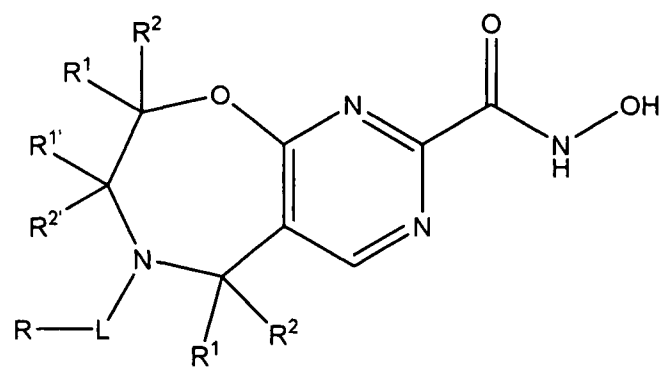
11.如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化合物具有式 IA-4：



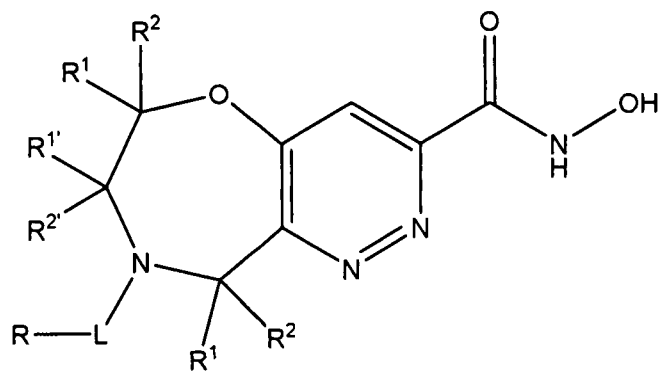
12.如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化合物具有式 IA-5：



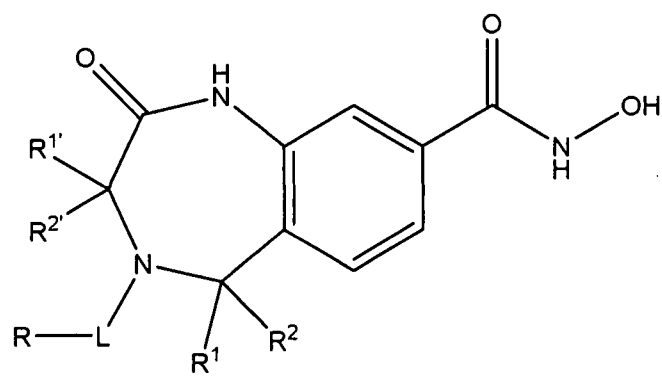
13.如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化合物具有式 IA-6：



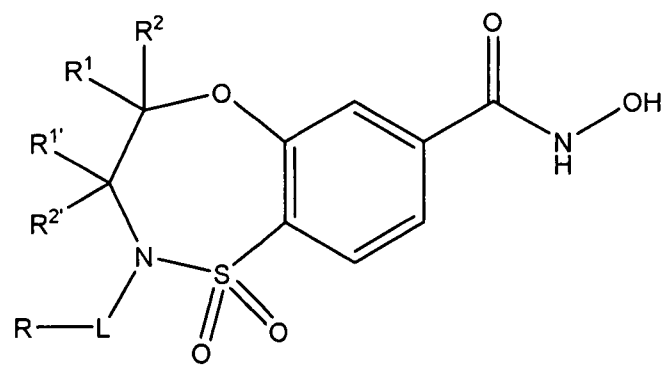
14.如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化合物具有式 IA-7：



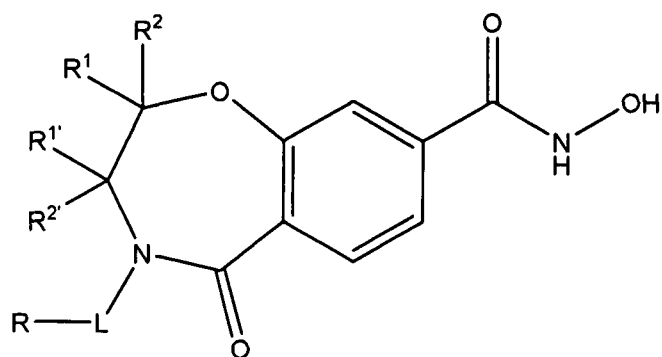
15.如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化合物具有式 IA-8：



16.如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化合物具有式 IA-9：

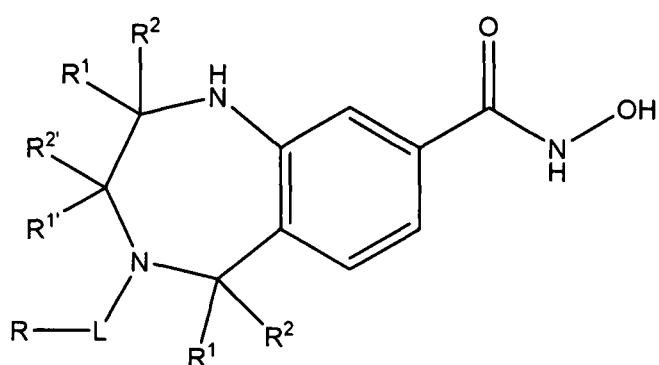


17.如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化合物具有式 IA-10：



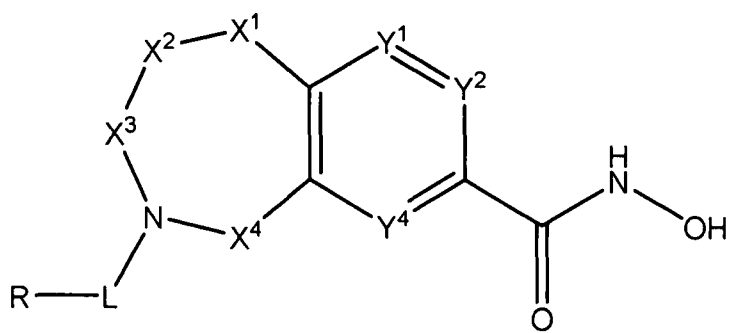
(IA-10) 。

18. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化合物具有式 IA-11：



(IA-11) 。

19. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中所述化合物具有式 IB



(IB)

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、對映異構體或立體異構體。

20. 如申請專利範圍第 19 項所述之化合物，其中 X^4 為 CR^1R^2 。

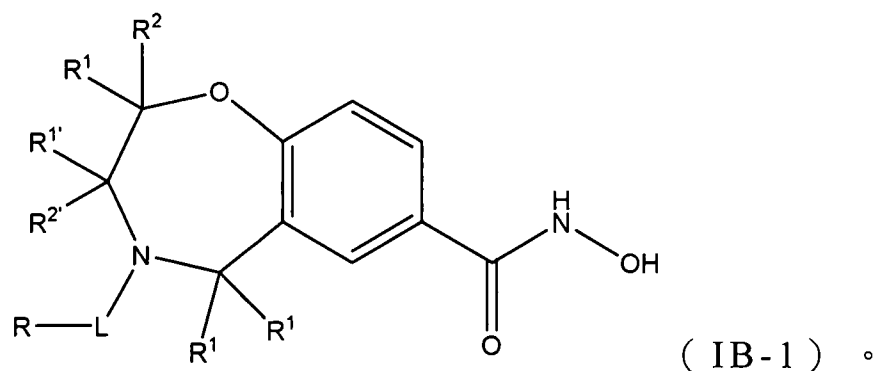
21. 如申請專利範圍第 19 項所述之化合物，其中 X^1 為 NR^3 、O 或 $C=O$ 。

22.如申請專利範圍第 19 項所述之化合物，其中 X^1 為 O。

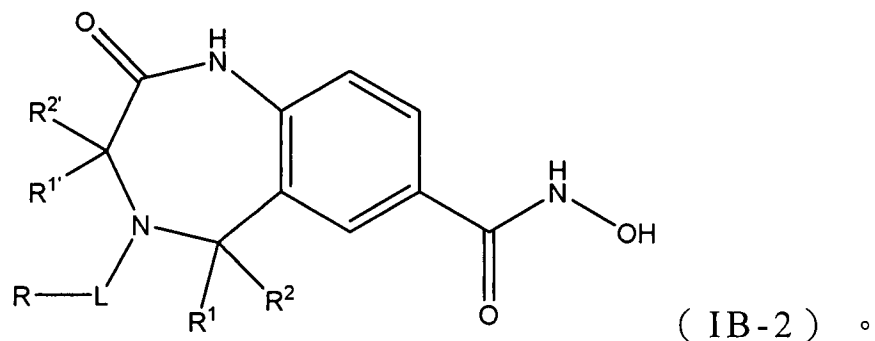
23.如申請專利範圍第 19 項所述之化合物，其中 X^1 為 O 且 X^4 為 CR^1R^2 。

24.如申請專利範圍第 19 項所述之化合物，其中 X^1 為 N， X^2 為 $C=O$ ，且 X^4 為 CR^1R^2 。

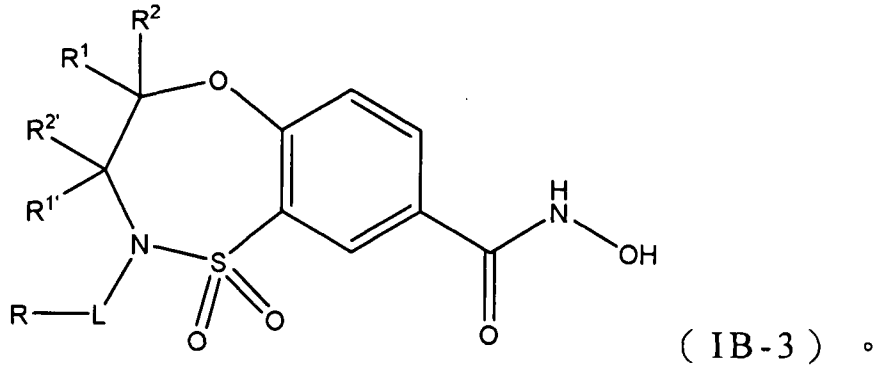
25.如申請專利範圍第 19 項所述之化合物，其中所述化合物具有式 IB-1：



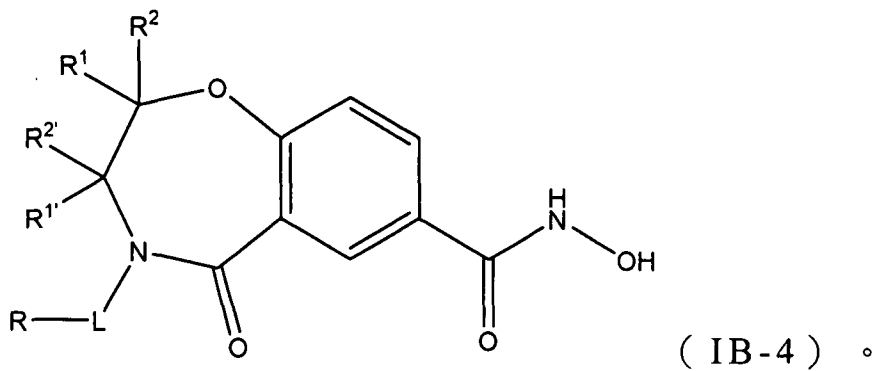
26.如申請專利範圍第 19 項所述之化合物，其中所述化合物具有式 IB-2：



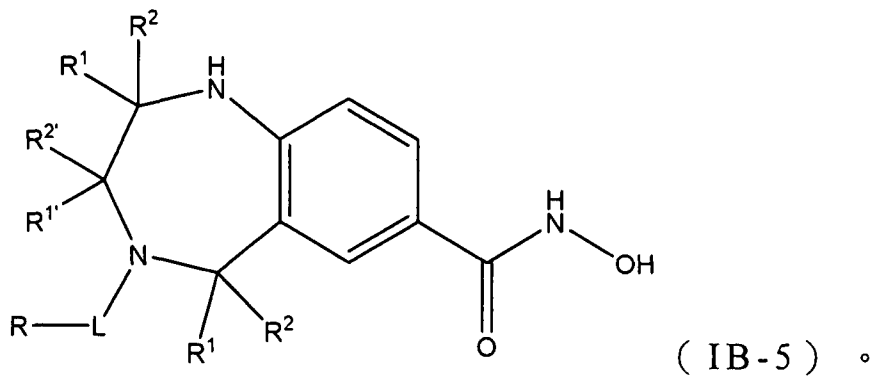
27.如申請專利範圍第 19 項所述之化合物，其中所述化合物具有式 (IB-3)：



28.如申請專利範圍第 19 項所述之化合物，其中所述化合物具有式 IB-4：



29.如申請專利範圍第 19 項所述之化合物，其中所述化合物具有式 (IB-5)：



30.如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其選自由以下組成之群：

4-(苯并 [d] 噁唑 -2-基)-N-羥基 -2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮呼 -8-甲醯胺；

4-(1-(環己基甲基)-1H-苯并 [d] 咪唑 -2-基)-N-羥基 -2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4]噁氮呼 -8-甲醯胺；

4-(苯并[d]噻唑-2-基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(環己基甲基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

4-(3,4-二氯苯基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(吡啶-2-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(對甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

8-(羥基胺甲醯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4(5H)-甲酸 4-甲氧基苯酯；

8-(羥基胺甲醯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4(5H)-甲酸環己酯；

N-羥基-4-(哌啶-1-基磺醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N8-羥基-N4-甲基-N4-苯基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

4-環己基-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

4-(2-(二甲胺基)乙基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-甲氧基乙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(R)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-2-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁

氮呷-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-2,4-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮

呷-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-2-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呷-8-

甲醯胺；

(S)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2,3-二氫苯并

[f][1,4]噁氮呷-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2-甲基-2,3,4,5-

四氫苯并[f][1,4]噁氮呷-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-2-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁

氮呷-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-2,4-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮

呷-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-2,3,4,5-四氫

苯并[f][1,4]噁氮呷-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫

苯并[f][1,4]噁氮呷-8-甲醯胺；

N-羥基-3,3-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呷-8-

甲醯胺；

N-羥基-3,3,4-三甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呷-

8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-異丙基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四

氫苯并[f][1,4]噁氮呷-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-異丙基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]

噁氮吡-8-甲醯胺；

(R)-N8-羥基-3-異丙基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-異丙基-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-異丙基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N8-羥基-3-異丙基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-異丙基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-異丙基-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3,4-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(R)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-3-甲基-

2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫
苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁
氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并
[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-3-甲基-2,3,4,5-
四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫
苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁
氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-
甲醯胺；

(S)-N-羥基-3,4-二甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮
呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫
苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫
苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫吡啶并[2,3-
f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2,3,4,5-四氫吡啶

并[2,3-f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫吡啶并[3,2-f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯乙基)-5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯乙基)-5-側氧基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯乙基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-8-甲醯胺；

4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-8-甲醯胺；

4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呼-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯乙基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-

1H-苯并[e][1,4]二氮呷-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(1-苯基乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呷-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呷-7-甲醯胺；

N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呷-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-苯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呷-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呷-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呷-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呷-7-甲醯胺；

2-苯甲基-N-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4,5]噁嗪氮呷-8-甲醯胺 1,1-二氧化物；

2-苯甲基-N-羥基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4,5]噁嗪氮呷-7-甲醯胺 1,1-二氧化物；

N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁嗪氮呷-4,8(5H)-二甲醯胺；

N7-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁嗪氮呷-4,7(5H)-二甲醯胺；

N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-((4-甲氧基苯基)磺醯基)-2,3,4,5-四氫苯并

[f][1,4]噁氮吡-7-甲醯胺；

4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫
苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫
苯并[f][1,4]噁氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-4-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)
甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)
甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯乙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]
噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯乙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]
噁氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]
噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]
噁氮吡-7-甲醯胺；

4-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并
[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

4-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-羥基-2,3,4,5-四氫苯并
[f][1,4]噁氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-

2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-

2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-4-((5-異丙基吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-

2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(吡啶-4-基甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-

苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(吡啶-2-基甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-

苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(噻唑-2-基甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-

苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-異丙氧基苯甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-

1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)-2,3,4,5-

四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(3-苯氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫-

1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(4-苯氧基苯甲基)-2,3,4,5-四氫-

1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-2,3,4,5-

四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(2-(三氟甲氧基)苯甲基)-2,3,4,5-

四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(4-(吡啶-2-基)苯甲基)-2,3,4,5-四

氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

4-(4-(1H-吡啶-1-基)苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

4-(4-氰基苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(嘧啶-5-基甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(萘-1-基甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

4-((2-(3-氟苯基)噁唑-4-基)甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

4-(3-((二甲胺基)甲基)苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

4-苯甲基-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-異丙基苯甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

4-(4-氯苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

4-(2,5-二氟苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

4-(3,5-二氟苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

4-(3,5-二氯苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-

1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺；

4-(2-氟-4-甲氧基苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺；

4-(2-氯苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺；

4-((2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(吡啶-3-基甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺；

N-羥基-4-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺；

4-((1-乙醯基哌啶-3-基)甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺；

4-(環丙基甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-((四氫呋喃-3-基)甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺；

4-((4,5-二甲基噻唑-2-基)甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺；

4-(3-氯苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-7-甲醯胺；

4-(4-(第三丁氧基)苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呷-7-甲醯胺；

N-羥基-4-((1-異丙基哌啶-4-基)甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呷-7-甲醯胺；

4-(4-(1H-吡咯-1-基)苯甲基)-N-羥基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呷-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(萘-2-基甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呷-7-甲醯胺；

N-羥基-4-((2-嗎啉基吡啶-4-基)甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呷-7-甲醯胺；

N-羥基-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基甲基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呷-7-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(4-(噻唑-2-基)苯甲基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呷-7-甲醯胺；

N-羥基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呷-8-甲醯胺；

N-羥基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呷-7-甲醯胺；

N-羥基-4-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呷-8-甲醯胺；

N-羥基-4-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呷-7-甲醯胺；

(R)-N8-羥基-2-異丙基-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呷-4,8(5H)-二甲醯胺；

(R)-N8-羥基-2-(甲氧基甲基)-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N8-羥基-2-(甲氧基甲基)-N4-(4-甲氧基苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(R)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2-苯基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N8-羥基-N4-(4-甲氧基苯基)-2-苯基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

N-羥基-4-甲基-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮吡-3,1'-環丙烷]-8-甲醯胺；

N-羥基-4-苯基-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮吡-3,1'-環丙烷]-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁氮吡-3,1'-環丙烷]-8-甲醯胺；

(S)-3-乙基-N-羥基-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-3-乙基-N-羥基-4-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-3-乙基-N-羥基-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-3-乙基-N-羥基-4-(鄰甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(吡啶-2-基)-2,3,4,5-四氫苯并
[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-異丙基-4-(吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并
[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(鄰甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并
[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯
并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(吡啶-2-基)-2,3,4,5-四氫苯并
[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(吡咯啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯
并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并
[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(異吲哚啉-2-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫
苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-
四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2,3,4,5-四
氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四
氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-3-甲基-4-(3-甲基嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四
氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(4-氟苯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(3-氟苯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4(5H)-甲酸甲酯；

(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4(5H)-甲酸異丙酯；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(甲磺醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(乙磺醯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N8-羥基-N4,N4,3-三甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-((2-甲氧基乙基)磺醯基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N8-羥基-N4-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N8-羥基-3-甲基-N4-苯基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N8-羥基-N4-(2-甲氧基乙基)-N4,3-二甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(3-甲氧基丙基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-4-(1-(4-氟苯基)乙基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(3-嗎啉基丙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-(四氫呋喃-2-基)乙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-乙基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-異丙基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-異丁基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(環丁基甲基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(環丙基甲基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-(4-氟苯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-(環己基甲基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(2-嗎啉基乙基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-(環戊基甲基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-3-甲基-4-((四氫呋喃-2-基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-環戊基-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-((4-氟苯基)磺醯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4(5H)-甲酸環戊酯；

(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4(5H)-甲酸環己酯；

(S)-N8-羥基-N4,3-二甲基-N4-苯基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4(5H)-甲酸乙酯；

(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4(5H)-甲酸環丁酯；

(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4(5H)-甲酸四氫-2H-哌喃-4-酯；

(S)-8-(羥基胺甲醯基)-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4(5H)-甲酸4-氟苯酯；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-3-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-(鄰甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-3-(甲氧基甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-(甲氧基甲基)-4-(鄰甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(吡咯啉-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(異吲哚啉-2-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-4-(3-甲基嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基苯甲基)-5-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-3-甲基-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-(4-氯苯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(2-氯苯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(2-氟苯基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(氮雜環丁烷-1-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-4-(3-甲氧基吡咯啉-1-羰基)-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N8-羥基-3-甲基-N4-(吡啶-3-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N4-環己基-N8-羥基-3-甲基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N8-羥基-3-甲基-N4-(吡啶-2-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N8-羥基-3-甲基-N4-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N8-羥基-N4,3-二甲基-N4-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N8-羥基-3-甲基-N4-(吡啶-4-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-4-((1R,5R)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-((1S,5S)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-4-(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-羰基)-N-羥基-3-甲基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

N-羥基-2-側氧基-4-(哌啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[e][1,4]二氮吡-7-甲醯胺；

(S)-3-苯甲基-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺。

31.如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其選自由以下組成之群：

N8-羥基-N4-(四氫-2H-哌喃-4-基)-N4-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-((三氟甲氧基)甲基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(3S)-N-羥基-3,5-二甲基-4-(嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；及

(S)-6-氟-N-羥基-3-甲基-4-(嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺。

32.一種醫藥組合物，其包括如申請專利範圍第 1 項至第 31 項中任一項所述之化合物及醫藥學上可接受之載

劑。

33.一種治療有需要之個體的與 HDAC6 調節相關之疾病之方法，其包括向所述個體投與有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 31 項中任一項所述之化合物。

34.如申請專利範圍第 33 項所述之方法，其中所述疾病為癌症、神經退化性疾病、神經發育性病變、發炎性或自身免疫性疾病、感染、代謝疾病、血液學疾病或心血管疾病。

35.如申請專利範圍第 34 項所述之方法，其中所述癌症為皮膚 T 細胞淋巴瘤、周邊 T 細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、白血病、肺癌、卵巢癌、乳癌、前列腺癌、胰臟癌、肝細胞癌或腎癌。

36.如申請專利範圍第 34 項所述之方法，其中所述神經退化性疾病為阿茲海默氏病 (Alzheimer's)、亨廷頓氏病 (Huntington's)、帕金森氏病 (Parkinson's)、肌肉萎縮性側索硬化或脊髓性肌萎縮。

37.如申請專利範圍第 34 項所述之方法，其中所述神經發育性病變為瑞特症候群 (Rett syndrome)。

38.如申請專利範圍第 34 項所述之方法，其中所述發炎性或自身免疫性疾病為類風濕性關節炎、脊椎性關節炎、牛皮癬性關節炎、牛皮癬、多發性硬化症、全身性紅斑性狼瘡症、發炎性腸病、移植物抗宿主疾病、移植排斥或纖維化疾病。

39.如申請專利範圍第 33 項所述之方法，其中所述化

合物抑制組蛋白脫乙酰基酶。

40.如申請專利範圍第 33 項所述之方法，其中所述化合物抑制鋅依賴性組蛋白脫乙酰基酶。

41.如申請專利範圍第 33 項所述之方法，其中所述化合物抑制 HDAC6 同功酶鋅依賴性組蛋白脫乙酰基酶。

42.一種如申請專利範圍第 1 項至第 31 項中任一項所述之化合物，其用於治療或預防與 HDAC6 調節相關之疾病。

43.一種如申請專利範圍第 1 項至第 31 項中任一項所述之化合物之用途，其用於製造供治療或預防與 HDAC6 調節相關之疾病用之藥物。