



- (21)申請案號：105103336 (22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 02 日
- (51)Int. Cl. : C07D267/14 (2006.01) C07D413/06 (2006.01)
C07D413/12 (2006.01) A61K31/553 (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)；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：44 項 圖式數：0 共 115 頁

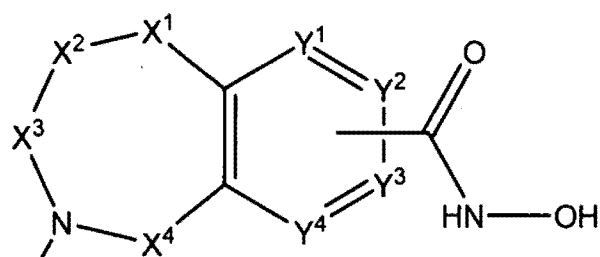
(54)名稱

作為HDAC抑制劑之3-芳基-雙環[4,5,0]異脲酸

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

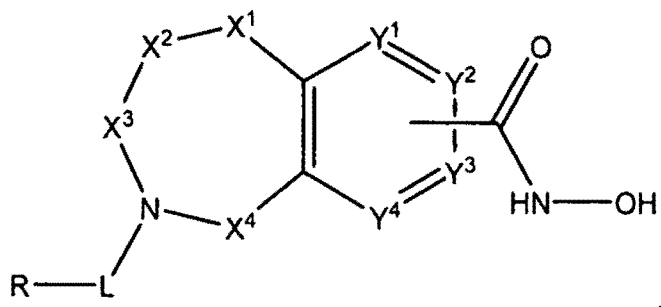
(57)摘要

本發明係關於鋅依賴性組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)之抑制劑，其適用於治療與HDAC6相關之疾



病或病症，其具有式 I： $R-L$ ，其中 R、L、X¹、X²、X³、X⁴、Y¹、Y²、Y³ 及 Y⁴ 在本文中描述。

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

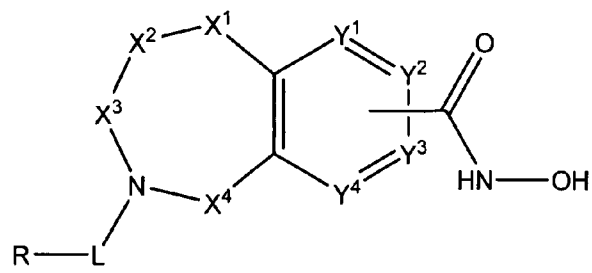


described herein.

特徵化學式：

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

I



發明摘要

※申請案號：105103336

※申請日：105年02月02日

※IPC分類：

C07D 267/14, 413/66, 413/12 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)

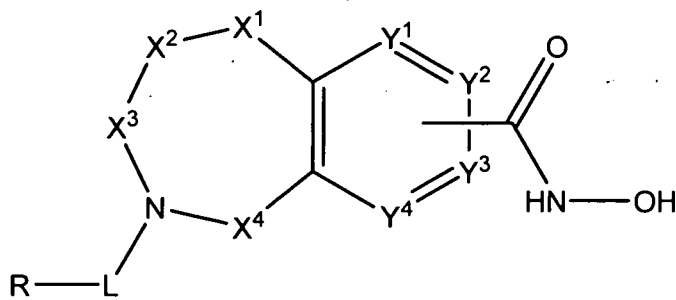
【發明名稱】(中文/英文)

作為 HDAC 抑制劑之 3-芳基-雙環[4,5,0]異脛脎酸

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

【中文】

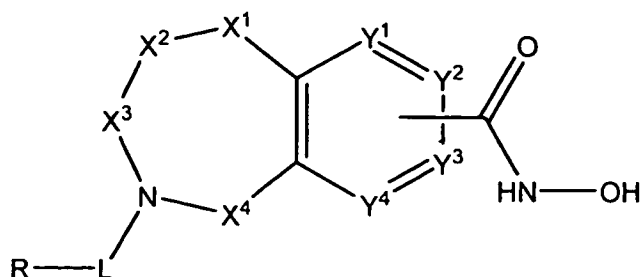
本發明係關於鋅依賴性組蛋白脫乙酰基酶 (HDAC) 之抑制劑，其適用於治療與 HDAC6 相關之疾病或病症，其具有式 I：



，其中 R、L、X¹、X²、X³、X⁴、Y¹、Y²、Y³ 及 Y⁴ 在本文中描述。

【英文】

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



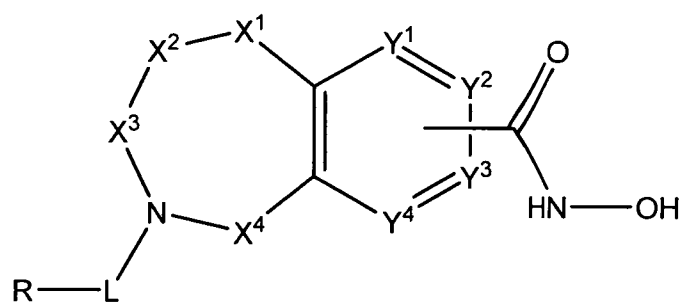
, where R, L, X¹, X², X³, X⁴, Y¹, Y², Y³, and Y⁴ are described herein.

【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】：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 抑制劑之 3-芳基-雙環[4,5,0]異脛肟酸
3-aryl-bicyclic [4,5,0] hydroxamic acids as HDAC inhibitors

[相關申請案的交叉參考]

[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] 本發明係關於鋅依賴性組蛋白脫乙酰基酶 (HDAC) 之抑制劑，其適用於治療與 HDAC 相關之疾病或病症，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。特定言之，本發明係關於抑制 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 -索煙素、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), 特定言之: 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 (Alzheimer's) 、帕金森氏 (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、氧化應力誘發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 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、脊椎炎、關節炎、牛皮癬性關節炎、多發性硬化、狼瘡、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

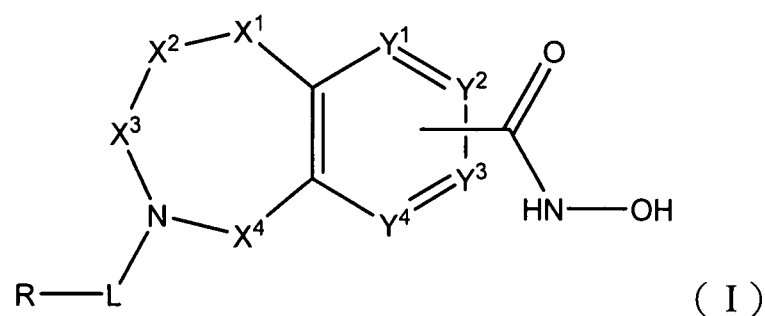
(Choi 等人, *Vascul. Pharmacol.* 2015 72:130-140)。

[0006] 四種 HDAC 抑制劑當前經批准用於治療一些癌症。此等為辛二醯苯胺異羧肟酸 (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 於增生性疾病、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, 需要具有良好治療特性之 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 不同時均為 CR^1R^2 ；

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

Y^2 及 Y^3 當不鍵結至 $-C(O)NHOH$ 時各獨立地為 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 經由羰基或磺醯基鍵結至環氮；

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 至 5 個選自由 N 、 S 、 P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基，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、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-R^1$ 、 $-R^2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NHR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_2NR^3R^4$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-CO_2R^1$ 、 $-NR^3S(O)_2R^1$ 、 $-S(O)R^1$ 、 $-S(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3S(O)R^1$ 、雜環、芳基或含有 1 至 5 個選自由 N 、 S 、 P 及 O 組成之群的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 $-H$ 、 $-R^3$ 、 $-R^4$ 、

-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 至 5 個選自由 N、
 S、P 及 O 組成之群的雜原子之雜芳基、-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、芳基及含有 1 至 5 個選自由 N、S、P
 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基；

或 R¹ 及 R² 與其兩者所連接之原子組合形成螺環、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 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群
 的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、環烯基或雜環烷基；

R^{1'} 及 R^{2'} 獨立地且在每次出現時為 H、芳基或含有 1
 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳
 基，其中各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、-R³、-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、芳基及含有 1 至 5 個選自由 N、S、P
及 O 組成之群的雜原子的雜芳基，其中 R^{1'}或 R^{2'}中之至少
一者不為 H；

R³ 及 R⁴ 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 至 5 個選自由 N、S、P 及 O
組成之群的雜原子的雜芳基、-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、-O(C₁-C₆)烷基、
-NH(C₁-C₆)烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆ 烷
基)₂、-S(O)₂NHC₁-C₆ 烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-CO₂C₁-C₆
烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂C₁-C₆ 烷基、-S(O)R⁵、
-S(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)R⁵、雜環、芳基
及含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的
雜芳基；

或 R³ 及 R 可與其所連接之氮原子組合形成雜環或含
有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜
芳基，其中各雜環或雜芳基視情況經 -R⁴、-OR⁴ 或 -NR⁴R⁵

取代；

R^5 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 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基、-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；及

各 n 獨立地且在每次出現時為 0 至 6 之整數；及

其限制條件為當 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 HDAC6 調節相關之疾病或病症的方法，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關於一種抑制 HDAC6 之方法。所述方法涉及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 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用於治療本文所描述之疾病的化合物。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。本發明亦提供本文所描述之化合物之用途，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，所述疾病或病症包含（但不限於）腫瘤、神經、發炎性、自體免疫、感染性、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，且尤其 HDAC6 之化合物。此等化合物亦可適用於治療疾病，包含癌症。

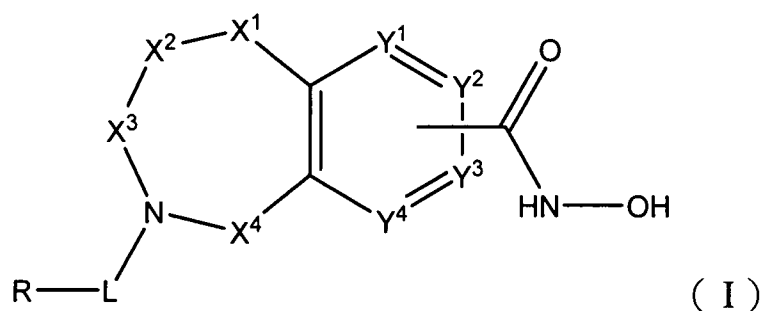
[0016] 本發明進一步提供可抑制 HDAC6 之化合物。在一些實施例中，相對於其他已知 HDAC（例如 HDAC6）抑制劑，本發明之化合物之功效-安全概況可得到改良。另外，本發明技術亦具有能夠用於多種不同類型之疾病的優勢，所述疾病包含癌症及非癌症適應症。熟習此項技術者將在閱讀以下實施方式後顯而易知本發明技術

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 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、X⁴、Y¹、Y²、Y³ 及 Y⁴ 如上文所描述。

[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，單數形式亦包含複數。除非另外定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域之一般熟習此項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「視情況經取代的」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、羥基或本文所描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位置處接合（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茛滿基、茛基、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所描述之取代基取代。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]吡唑基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吲唑基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡唑并[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、吲哚基、吲哚啉基、吲哚啉酮基、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、異吲哚基、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-1 λ ²-吡咯并[2,1-b]嘧啶、二苯并[b,d]噻吩、吡啶-2-酮、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噻嗪基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、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-吡唑并[1,5-b][1,2]噻嗪基、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶基、噻唑并[5,4-d]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、噻吩并[2,3-b]吡咯基、3H-吲哚基及其衍生物。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。分支鏈意謂與直鏈烯基鏈連接之一或多種低碳數烷基，諸如甲基、乙基或丙基。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。分支鏈意謂與直鏈炔基鏈連接之一或多種低碳數烷基，諸如甲基、乙基或丙基。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 3-18 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。C₃-C₈環烯基為含有 3 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。環在尺寸及性質方面可不同，或在尺寸及性質方面相同。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，O、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，至少一個環為呋喃基、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（isethionate）、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」係指此立體異

構體對之單一成員。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」為對於治療或預防如本文所描述之個體之疾病有效之量。

[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。

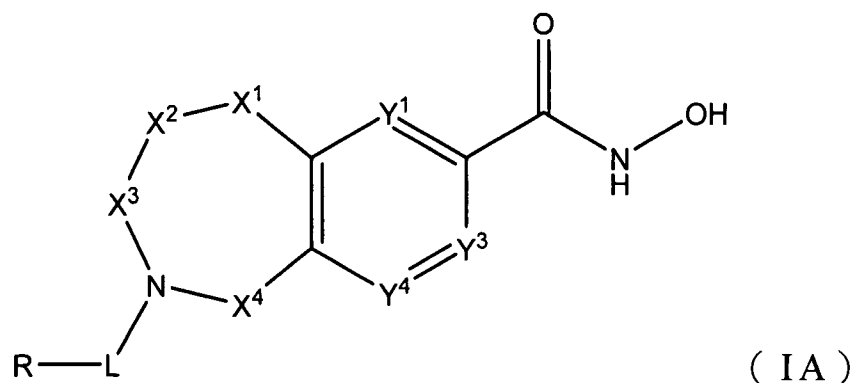
[0046] 術語「溶劑合物」係指由溶質及溶劑形成的具有可變化學計量之複合物。出於本發明之目的所述溶劑可不干擾溶質之生物活性。適合溶劑之實例包含（但不限於）水、MeOH、EtOH 及 AcOH。其中水為溶劑分子之溶劑合物典型地稱為水合物。水合物包含含有化學計量之水的組合物以及含有可變量之水的組合物。

[0047] 術語「異構體」係指具有相同組成及分子量但物理及/或化學特性不同之化合物。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 如上文在式 I 中所定義。

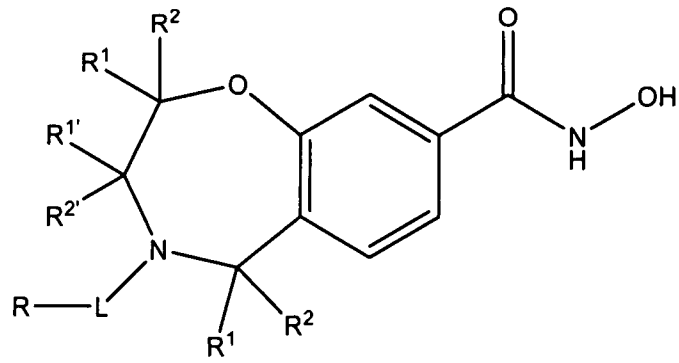
[0050] 在式 IA 化合物之另一實施例中，X⁴ 為 CR¹R²。

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

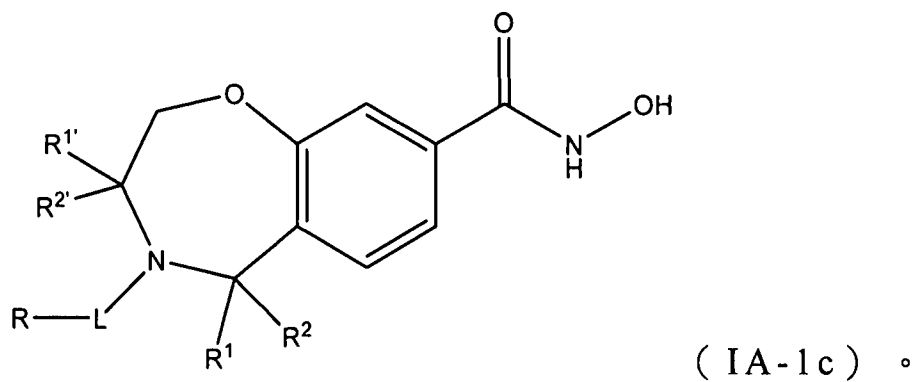
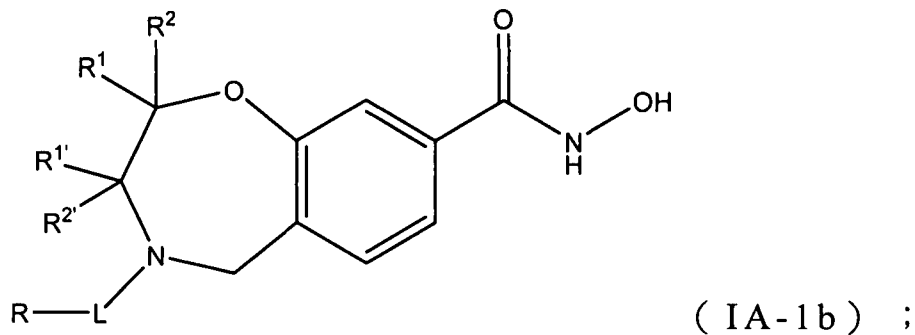
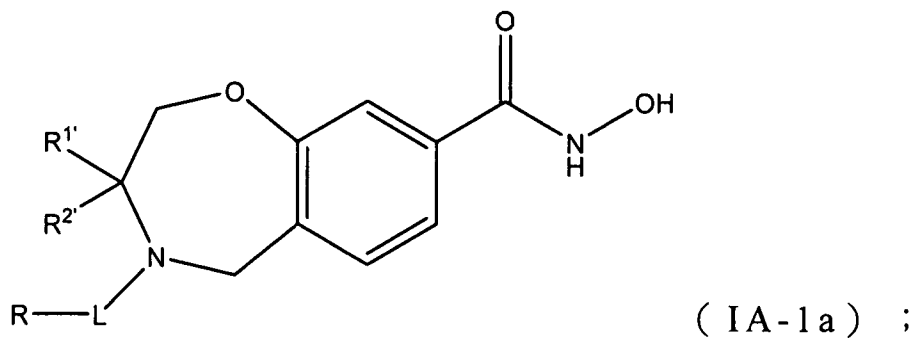
[0052] 在式 IA 化合物之另一實施例中，X¹ 為 O。

[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 化合物可為式 IA-1 化合物：

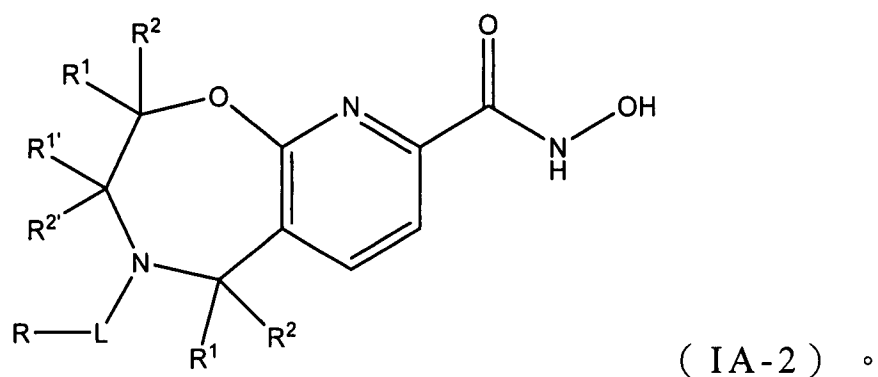


舉例而言，在式 IA-1 之一些實施例中，化合物可為式 IA-1a、式 IA-1b 或式 IA-1c 化合物：

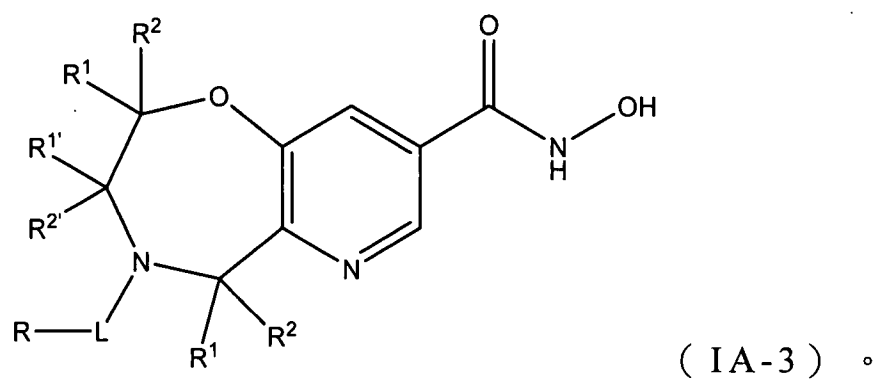


[0055] 在式 IA 化合物之其他實施例中，化合物為式

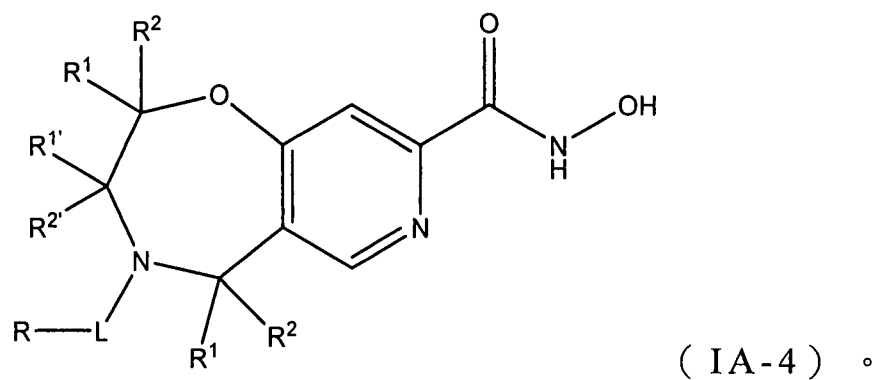
IA-2 化合物：



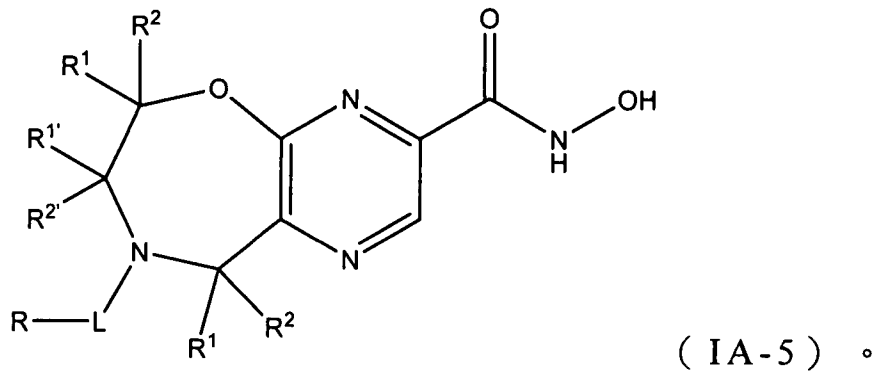
[0056] 在式 IA 化合物之其他實施例中，化合物為式 IA-3 化合物：



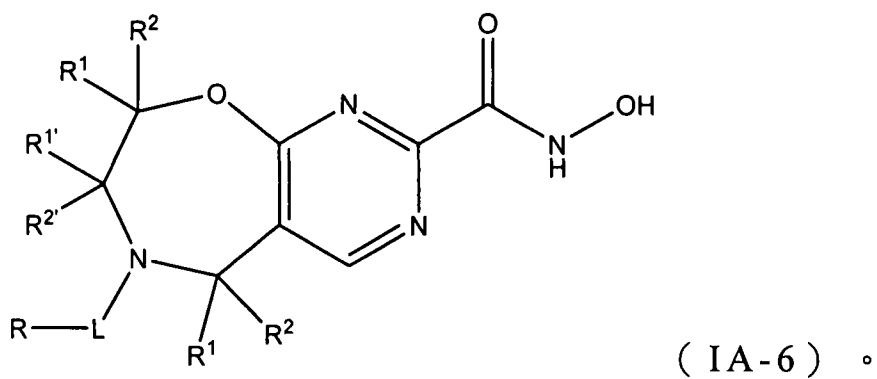
[0057] 在式 IA 化合物之其他實施例中，化合物為式 IA-4 化合物：



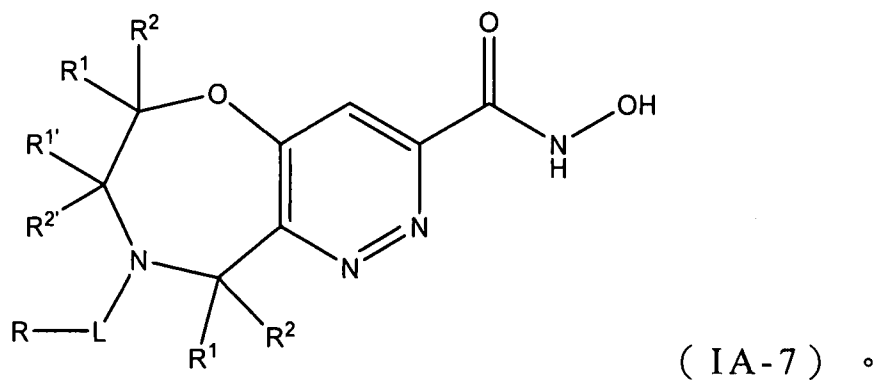
[0058] 在式 IA 化合物之其他實施例中，化合物為式 IA-5 化合物：



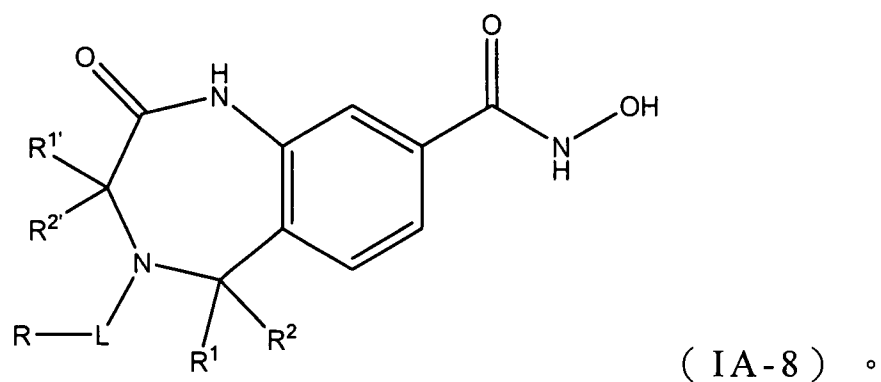
[0059] 在式 IA 化合物之其他實施例中，化合物為式 IA-6 化合物：



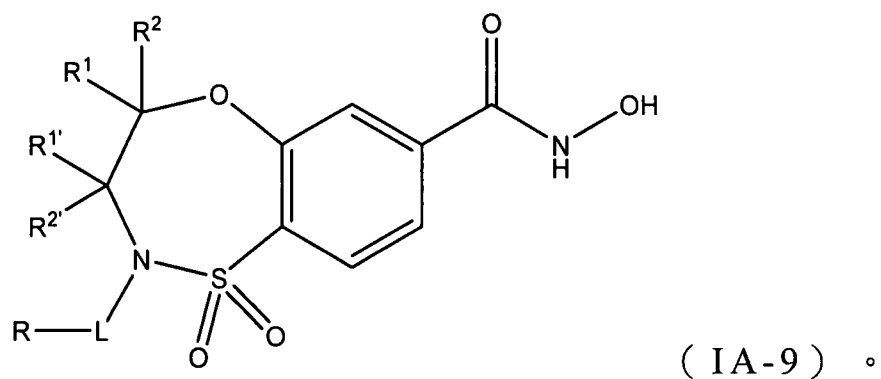
[0060] 在式 IA 化合物之其他實施例中，化合物為式 IA-7 化合物：



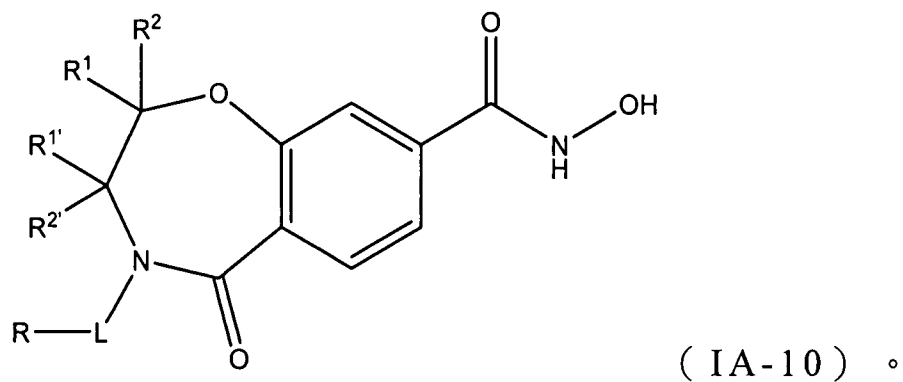
[0061] 在式 IA 化合物之其他實施例中，化合物為式 IA-8 化合物：



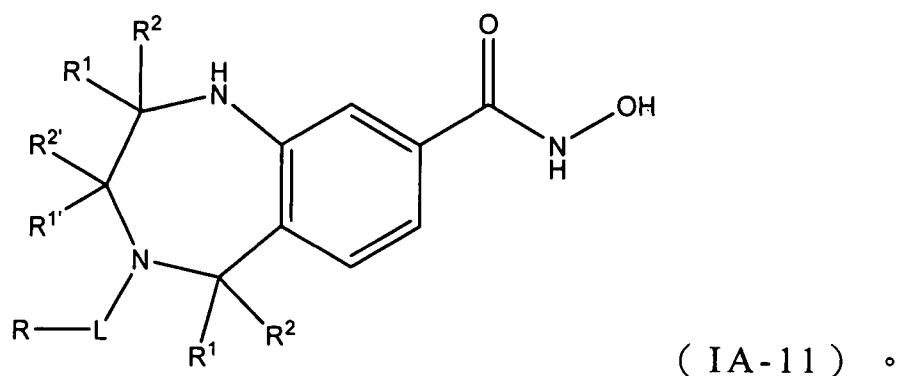
[0062] 在式 IA 化合物之另一實施例中，化合物亦為式 IA-9 化合物：



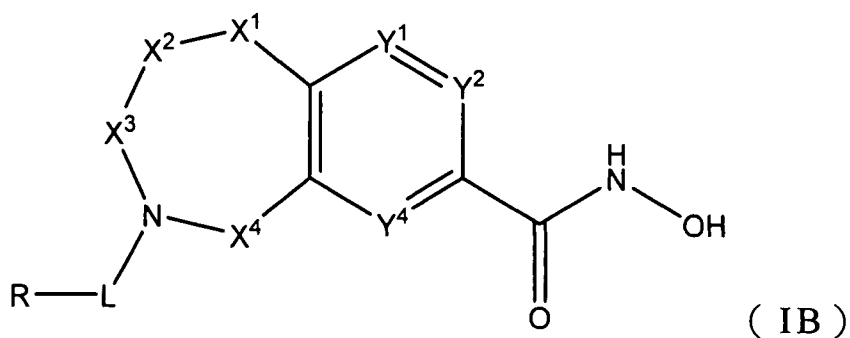
[0063] 在式 IA 化合物之另一實施例中，化合物為式 IA-10 化合物：



[0064] 在式 IA 化合物之另一實施例中，化合物為式 IA-11 化合物：



[0065] 在本發明之一個實施例中亦揭示式 IB 化合物：



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 如上文在式 I 中所定義。

[0066] 在式 IB 化合物之一個實施例中，X⁴ 為 CR¹R²。

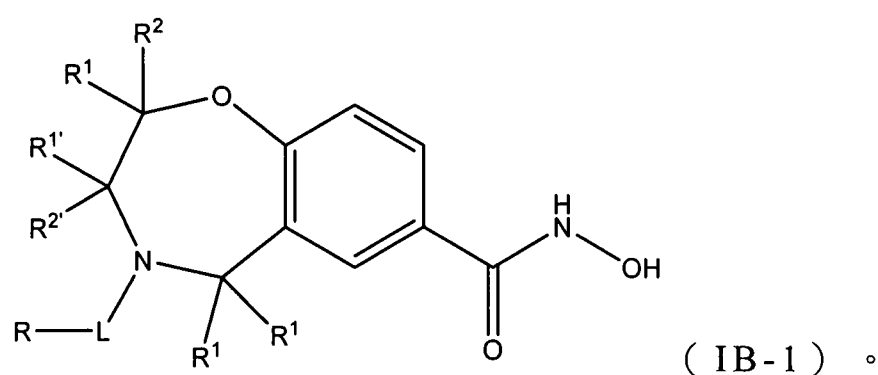
[0067] 在式 IB 化合物之另一實施例中，X¹ 為 NR³、O 或 C=O。

[0068] 在式 IB 化合物之另一實施例中，X¹ 為 O。

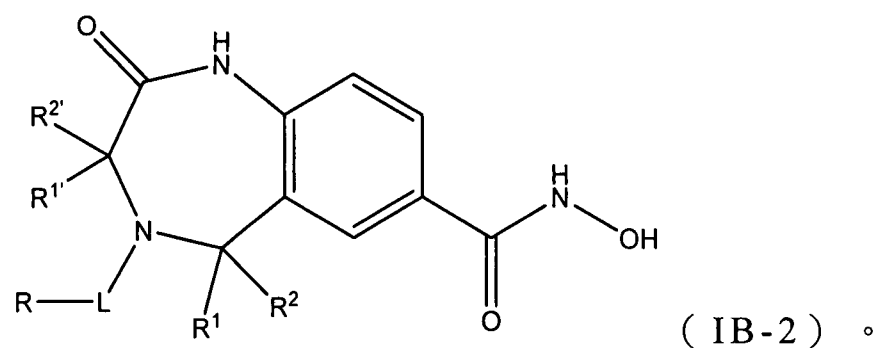
[0069] 在式 IB 化合物之另一實施例中， X^1 為 O 且 X^4 為 CR^1R^2 。

[0070] 在式 IB 化合物之另一實施例中， X^1 為 N， X^2 為 C=O，且 X^4 為 CR^1R^2 。

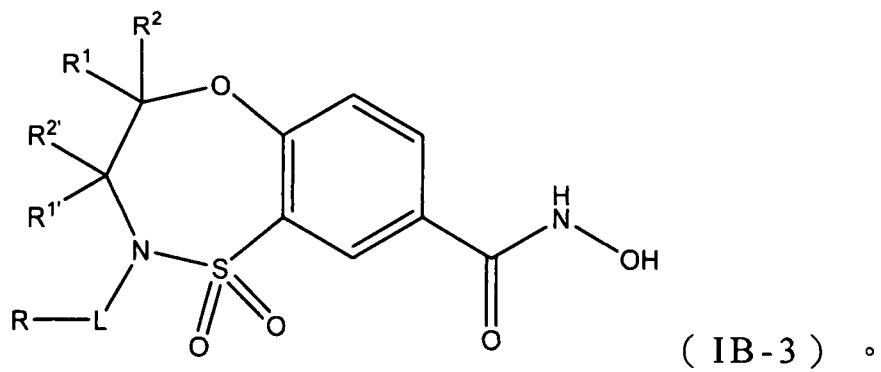
[0071] 在本發明之一些實施例中，式 IB 化合物可為式 IB-1 化合物：



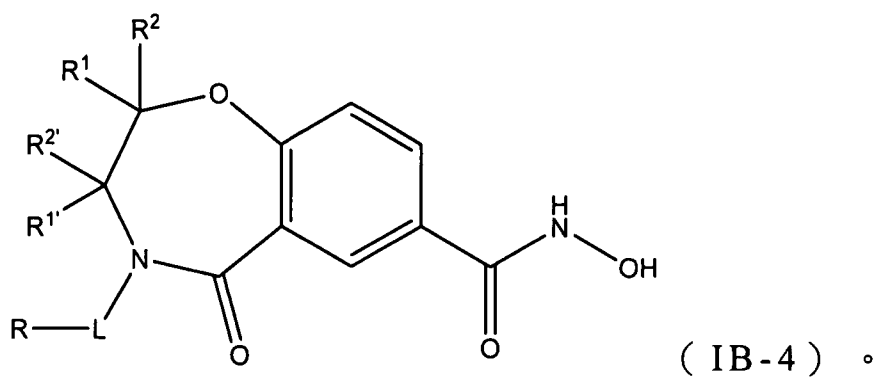
[0072] 在式 IB 化合物之其他實施例中，化合物為式 (IB-2) 化合物：



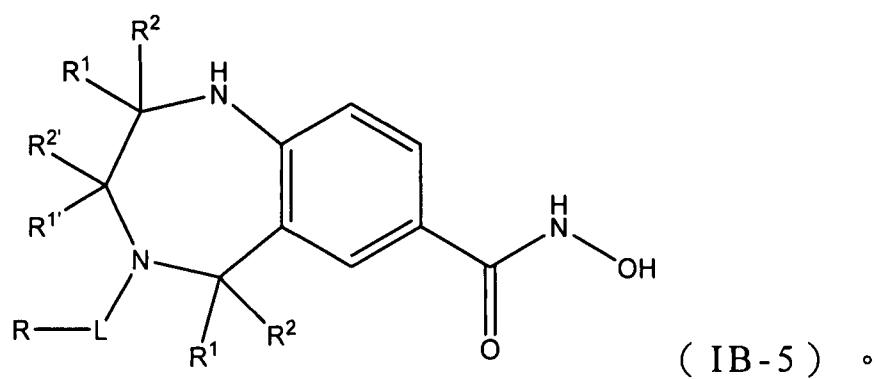
[0073] 在式 IB 化合物之其他實施例中，化合物亦可為式 IB-3 化合物：



[0074] 在式 IB 化合物之其他實施例中，化合物為式 (IB-4) 化合物：



[0075] 在式 IB 化合物之另一實施例中，化合物亦為式 IB-5 化合物：



[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。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 ， Y^2 為 C，且 L 為 $-C(O)-$ 。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 ， Y^2 為 C，L 為 $-C(O)-$ ，且 $R^{1'}$ 為 H。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 ， Y^2 為 C，L 為 $-C(O)-$ ， $R^{1'}$ 為 H，且 $R^{2'}$ 為芳基或含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基，其中芳基或雜芳基視情況經一或多個選自鹵素或 $-R^3$ 之取代基取代。

[0077] 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。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 , Y^2 為 C, 且 L 為一鍵。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 , Y^2 為 C, L 為一鍵, 且 $R^{1'}$ 為 H。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 , Y^2 為 C, L 為一鍵, $R^{1'}$ 為 H, 且 $R^{2'}$ 為芳基或含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基, 其中芳基或雜芳基視情況經一或多個選自鹵素或 $-R^3$ 之取代基取代。

[0078] 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^1R^2 ， X^4 為 CR^1R^2 ， Y^1 為 CR^1 ，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^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 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 ，且 Y^2 為 C 。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 $-(CR^1R^2)_n-$ 。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 ， L 為 $-(CR^1R^2)_n-$ ，且 n 為 1 。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 ， L 為 $-(CR^1R^2)_n-$ ， n 為 1 ，且 R^1 為 H 。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 ， L 為 $-(CR^1R^2)_n-$ ， n 為 1 ， R^1 為 H ，且 R^2 為芳基或含有 1 至 5 個選自由 N 、 S 、 P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基，其中芳基或雜芳基視情況經一或多個選自鹵素或 $-R^3$ 之取代基取代。

[0079] 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 。在另一實施例中， X^1 為 O ， X^2 為 CR^1R^2 ，且 X^3 為 CR^1R^2 。在另一實施例中， X^1 為 O ， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 CR^1R^2 ，且 X^4 為 CR^1R^2 。在

另一實施例中， X^1 為 O， X^2 為 CR^1R^2 ， X^3 為 $CR^{1'}R^{2'}$ ， 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。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 ， 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 $CR^{1'}R^{2'}$ ， 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，L 為 $-C(O)NR^3-$ ，且 $R^{1'}$ 為 H。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 ， Y^2 為 C，L 為 $-C(O)NR^3-$ ， $R^{1'}$ 為 H，且 $R^{2'}$ 為芳基或含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基，其中芳基或雜芳基視情況經一或多個選自鹵素或 $-R^3$ 之取代基取代。

[0080] 在式 (I) 之一些實施例中，R 為 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_4-C_8$ 環烯基、 $-C_3-C_8$ 環烷基、 $-C_5-C_{12}$ 螺環、雜環基、螺雜環基、芳基或含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基，其中各烷基、環烯基、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、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-R^1$ 、 $-R^2$ 、

-OR³、-NHR³、-NR³R⁴、-S(O)₂NR³R⁴、-S(O)₂R¹、-C(O)R¹
 或-CO₂R¹、-NR³S(O)₂R¹、-S(O)R¹、-S(O)NR³R⁴、
 -NR³S(O)R¹、雜環、芳基或含有 1 至 5 個選自由 N、S、P
 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基取代。

[0081] 在式 (I) 之一些實施例中，R¹ 及 R² 與其兩者
 連接之原子組合形成螺環。在另一實施例中，R¹ 及 R² 與
 其兩者連接之原子組合形成螺雜環。在另一實施例中，R¹
 及 R² 與其兩者連接之原子組合形成螺環烯基。

[0082] 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 組成之群的雜原子的雜芳基。

[0083] 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。在另一實施例中，R¹ 及
 R² 當在不相鄰原子上時組合形成橋接環烯基。在另一實施
 例中，R¹ 及 R² 當在不相鄰原子上時組合形成雜環烷基。

[0084] 在式 (I) 之一些實施例中，R³ 及 R 與其所連
 接之氮原子組合形成視情況經 -R⁴、-OR⁴ 或 -NR⁴R⁵ 取代之
 雜環。在式 (I) 之一些實施例中，R³ 及 R 與其所連接之
 氮原子組合形成含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成
 之群的雜原子的雜芳基，所述雜芳基視情況經 -R⁴、-OR⁴

或 $-NR^4R^5$ 取代。

[0085] 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。在另一實施例中， n 為 0 至 4。在另一實施例中， n 為 1 至 4。在另一實施例中， n 為 0 至 3。在另一實施例中， n 為 0 至 2。在另一實施例中， n 為 0 或 1。在另一實施例中， n 為 1 或 2。

[0086] 在式 (I) 之一些實施例中， X^4 、 X^2 及 X^1 不同時均為 CR^1R^2 。

[0087] 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 。在另一實施例中， X^1 為 NR^3 ， X^2 為 C=O，且 X^4 為 CR^1R^2 。

[0088] 非限制性說明性本發明化合物包含：

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

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

(S)-N-羥基-3,4-二苯基-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-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)-3-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-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-3-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-4-(4-乙醯基哌嗪-1-羰基)-N-羥基-3-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-苯基-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)-N-羥基-3-苯基-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)-N4-環己基-N8-羥基-3-苯基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N8-羥基-3-苯基-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-N4,3-二苯基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N8-羥基-3-苯基-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)-N8-羥基-3-苯基-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)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-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,N4-二甲基-3-苯基-2,3-二氫苯并

[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺；

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

(S)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(4-(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-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(對甲苯基)-2,3,4,5-四
氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-3-(4-氯苯基)-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；

(S)-3-(3-氯苯基)-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；

(S)-3-(4-氟苯基)-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；

(R)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(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-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四
氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

[0089] 在另一實施例中，本發明之非限制性說明性化
合物包含：

(S)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(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-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(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；

(R)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(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)-3-(3-氟苯基)-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

(R)-3-(3-氟苯基)-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

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

(R)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(2-(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)-3-(2-氟苯基)-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；

(R)-3-(2-氟苯基)-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

(S)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(喹啉-6-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(喹啉-6-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

(S)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(喹啉-7-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

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

(R)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(喹啉-6-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(喹啉-6-基)-2,3,4,5-四

氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(喹啉-7-基)-2,3,4,5-四

氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(萘-2-基)-2,3,4,5-四氫

苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(喹啉-5-基)-2,3,4,5-

四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(喹啉-5-基)-2,3,4,5-四

氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(喹啉-8-基)-2,3,4,5-四

氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(萘-1-基)-2,3,4,5-四氫

苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

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

四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；及

(S)-6-氟-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-苯基-2,3,4,5-四氫

苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺。

[0090] 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。在其他實施例中，式 I 化合物可為(+)或(-)對映異構體。

[0091] 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

有順式或反式組態。亦意欲包含所有互變異構形式。

合成所揭示化合物之方法

[0092] 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。

[0093] 式 I 化合物可藉由如部分由以下合成流程及實例所闡述之有機合成技術中已知之方法而製備。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。保護基根據有機合成之標準方法 (T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第三版, Wiley, New York 1999) 操作。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。

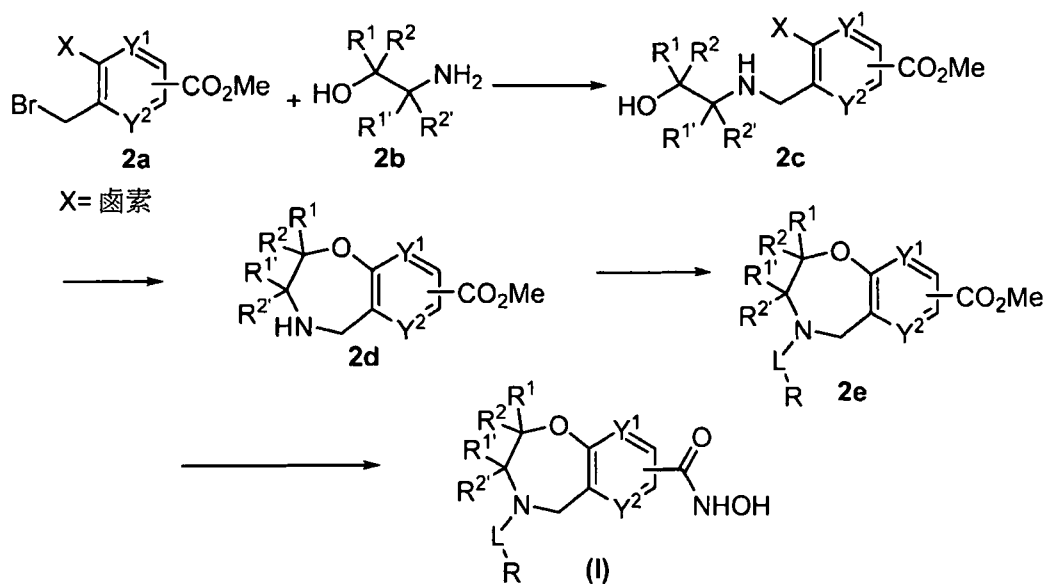
[0094] 熟習此項技術者應辨識式 I 化合物中是否存在立體中心。因此，本發明包含兩種可能的立體異構體 (除非在合成中規定) 且不僅包含外消旋化合物而且包含個別對映異構體及/或非對映異構體。當化合物需要呈單一對映異構體或非對映異構體形式時，其可藉由立體特異性合成或藉由解析最終產物或任何適宜中間物而獲得。對最終產物、中間物或起始物質之解析可受此項技術中已知的任何適合方法影響。參見例如 E. L. Eliel, S. H. Wilen, 及 L. N. Mander 之「Stereochemistry of Organic Compounds」(Wiley-Interscience, 1994)。

[0095] 本文所描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。

化合物之製備

[0096] 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遵循通用流程 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。

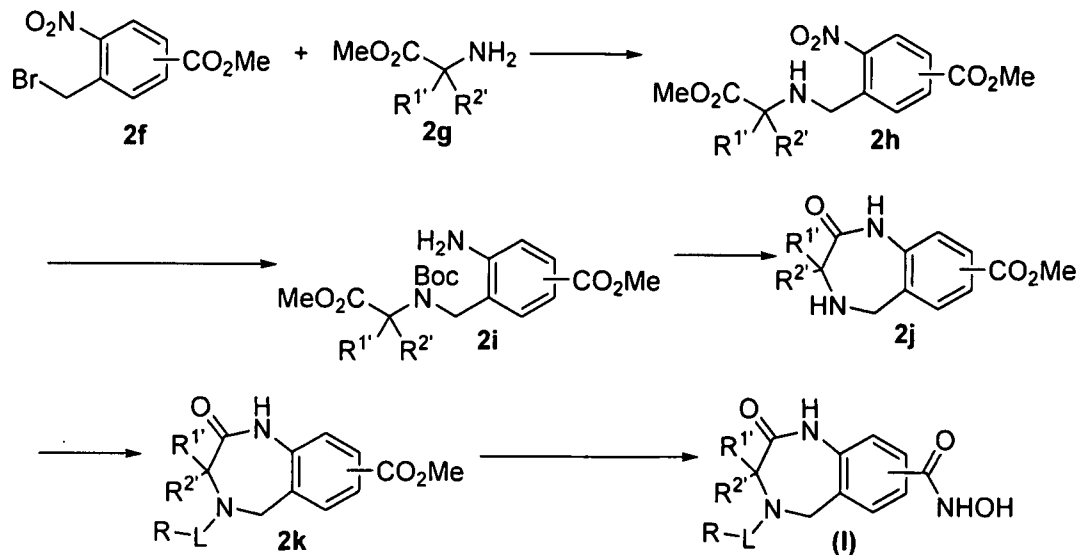


其中 L、R、R¹、R²、R^{1'}、R^{2'}、Y¹ 及 Y² 如式 (I) 中所定義。

[0097] 藉由使用中間物 **2a**、**2b**、**2c**、**2d** 及 **2e** 製備目標式 (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)) 將醇 **2b** 親核加成至中間物 **2a** 提供中間物 **2c**。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)) 存在下在溶劑 (例如異丙醇 (*i*-PrOH)) 中, 視情況在高溫下環化中間物 **2c** 提供中間物 **2d**。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將中間物 **2d** 烷基化提供中間物 **2e**。用羥胺及鹼 (例如氫氧化鈉水溶液 (NaOH 水溶液)) 在溶劑 (例如四氫呋喃 (THF) 及/或甲醇 (MeOH)) 中處理中

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。

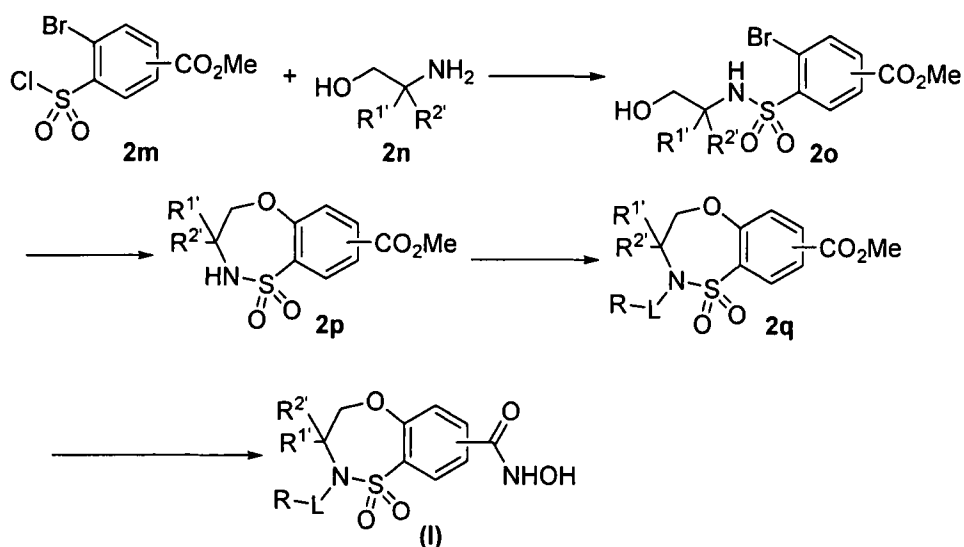


其中 L、R、R^{1'}及 R^{2'}如式 (I) 中所定義。

[0098] 藉由使用中間物 **2f**、**2g**、**2h**、**2i**、**2j** 及 **2k** 製備目標式 (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)) 及在溶劑 (例如 MeCN、二氯甲烷 (DCM) 或 DMF) 中，將胺 **2g** 親核加成至中間物 **2f** 提供中間物 **2h**。用典型酸不穩定保護基 (例如第三丁氧基羰基 (Boc)) 使用烷基氯化物及 4-二甲胺基吡啶 (DMAP) 在溶劑 (例如 DCM 或四氫呋喃 (THF)) 中保護中間物 **2h** 中之胺基，隨後在金屬催化劑 (例如鈀/碳) 及氫氣 (H₂) 氣體存在下在溶劑 (例如 DCM) 中氫化提供中間物 **2i**。在鹼 (例如碳酸鉀 (K₂CO₃)) 存在下及在溶劑 (例如異丙醇 (*i*-PrOH))

中，視情況在高溫下環化中間物 **2i** 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將中間物 **2j** 烷基化提供中間物 **2k**。用脛胺及鹼（例如氫氧化鈉水溶液（NaOH 水溶液））在溶劑（例如四氫呋喃（THF）及/或甲醇（MeOH））中處理中間物 **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。

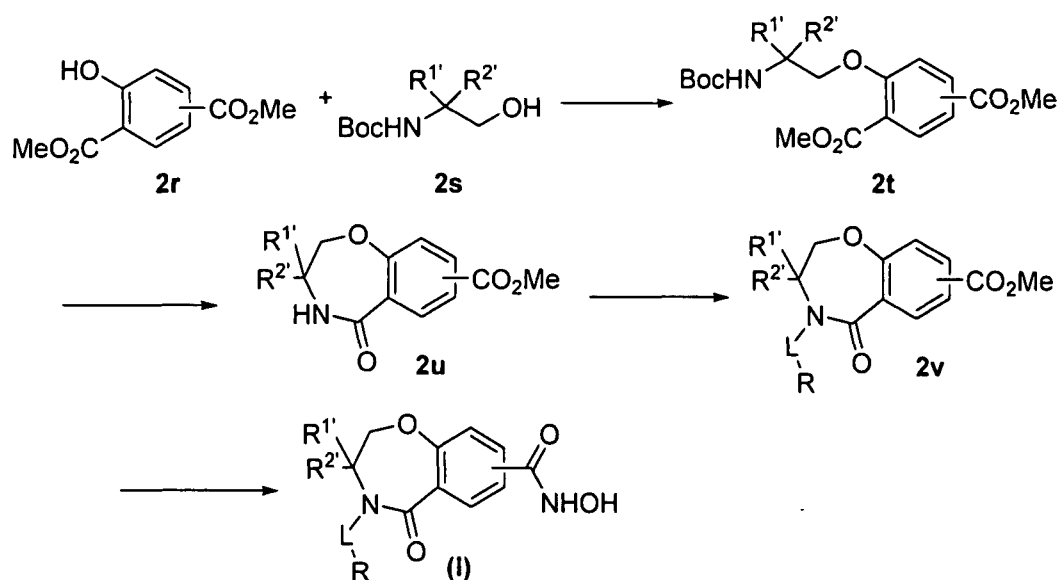


其中 L、R、R^{1'} 及 R^{2'} 如式（I）中所定義。

[0099] 藉由使用中間物 **2m**、**2n**、**2o**、**2p** 及 **2q** 製備目標式（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 及/或水（H₂O））中用中間物 **2m** 磺醯化醇 **2n** 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，環化中間物 **2o** 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將中間物 **2p** 烷基化提供中間物 **2q**。用羥胺及鹼 (例如氫氧化鈉水溶液 (NaOH 水溶液)) 在溶劑 (例如四氫呋喃 (THF) 及/或甲醇 (MeOH)) 中處理中間物 **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。

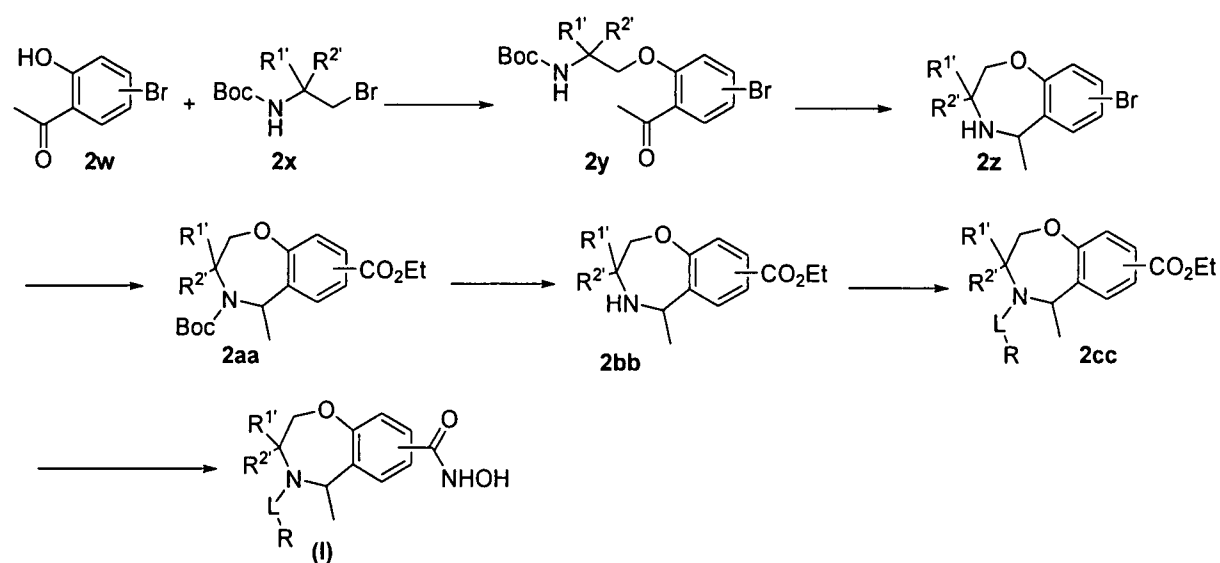


其中 L、R、R¹及 R²如式 (I) 中所定義。

[0100] 藉由使用中間物 **2r**、**2s**、**2t**、**2u** 及 **2v** 製備目標式 (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** 烷基化來獲得中間物 **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將中間物 **2u** 烷基化提供中間物 **2v**。用羥胺及鹼 (例如氫氧化鈉水溶液 (NaOH 水溶液)) 在溶劑 (例如四氫呋喃 (THF) 及 / 或 甲醇 (MeOH)) 中處理中間物 **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。

[0101] 藉由使用中間物 **2w**、**2x**、**2y**、**2z**、**2aa**、**2bb** 及 **2cc** 製備目標式 (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**。用典型酸不穩定保護基 (例如第三丁氧基羰基 (Boc)) 使用烷基氯化物及視情況存在之 4-DMAP 在溶劑 (例如 DCM 或四氫呋喃 (THF)) 中保護中間物 **2z** 中之胺基，隨後在金屬催化劑 (例如 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈮(II)) 及一氧化碳 (CO) 氣體存在下在溶劑 (例如 DCM) 中羰基化提供中間物 **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將中間物 **2bb** 烷基化提供中間物 **2cc**。用羥胺及鹼 (例如氫氧化鈉水溶液 (NaOH 水溶液)) 在溶劑 (例如四氫呋喃 (THF) 及/或甲醇 (MeOH)) 中處理中間物 **2cc** 提供式 (I) 化合物。

使用所揭示化合物之方法

[0102] 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。所述方法涉及向需要與 HDAC（例如 HDAC6）調節相關之疾病或病症之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、發炎性或自體免疫疾病、感染、代謝疾病、血液學疾病或心血管疾病。

[0103] 本發明之另一態樣係針對一種抑制 HDAC（例如 HDAC6）之方法。所述方法涉及向有需要之患者投與有效量之式 I。

[0104] 本發明係關於能夠調節 HDAC（例如 HDAC6）之活性（例如抑制）之組合物。本發明亦關於此類化合物之治療用途。

[0105] 本發明化合物之一種治療用途為治療增生性疾病或病症，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。

[0106] 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及多發性硬化。

[0107] 本發明化合物之另一治療用途為治療神經發育性病變。神經發育性病變可包含 (但不限於) 瑞特症候群 (Rett syndrome)。

[0108] 本發明化合物之另一治療用途亦為治療發炎性疾病或病變。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 轉錄因子之表現增加導致。

[0109] 本發明化合物之另一治療用途亦為治療自體免疫疾病或病變。自體免疫病變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變。自體免疫疾病可包含 (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、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。

[0110] 本發明化合物之另一治療用途亦為治療感染性疾病或病變。感染或感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。

[0111] 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。

[0112] 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。

[0113] 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。

[0114] 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、神經發育性病症、發炎性或自體免疫疾病、感染、代謝疾病、血液學疾病或心血管疾病。在一些實施例中，化合物抑制組蛋白脫乙酰基酶。在另一實施例中，化合物抑制鋅依賴性組蛋白脫乙酰基酶。在另一實施例中，化合物抑制 HDAC6 同功酶鋅依賴性組蛋白脫乙酰基酶。

[0115] 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、發炎性或自體免疫疾病、感染、代謝疾病、血液學疾病或心血管疾病。在一些實施例中，化合物抑制組蛋白脫乙酰基酶。在另一實施例中，化合物抑制鋅依賴性組蛋白脫乙酰基酶。在另一實施例中，化合物抑制 HDAC6 同功酶鋅依賴性組蛋白脫乙酰基酶。

[0116] 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，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，所述神經發育性病為瑞特症候群。在其他實施例中，所述發炎性或自體免疫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、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。

[0117] 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。

[0118] 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。

[0119] 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、醃劑、酞劑、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。

[0120] 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，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、向日葵油、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、乙酸钠、氯化鈉及/或聚乙二醇；亦用於錠劑；c) 黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃耆、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、碳酸鎂、天然糖（例如葡萄糖或 β -乳糖）、玉米甜味劑、天然及合成膠（例如阿拉伯膠、黃耆或海藻酸鈉）、蠟及/或聚乙烯吡咯啶酮（若需要）；d) 崩解劑，例如澱粉、瓊脂、甲基纖維素、膨潤土、三仙膠、海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，諸如吐溫（Tween）80、拉

布 拉 索 爾 (Labrasol) 、 HPMC 、 DOSS 、 己 醯 基 (caproyl) 909 、 拉 布 拉 菲 科 (labrafac) 、 拉 布 拉 菲 爾 (labrafil) 、 珀 塞 爾 (peceol) 、 二 乙 二 醇 單 乙 醚 、 卡 普 穆 爾 (capmul) MCM 、 卡 普 穆 爾 PG-12 、 卡 普 泰 克 斯 (captex) 355 、 月 桂 酸 聚 乙 二 醇 甘 油 酯 、 維 生 素 E TGPS 或 其 他 可 接 受 之 乳 化 劑 ； 及 / 或 g) 增 強 化 合 物 之 吸 收 之 試 劑 ， 諸 如 環 糊 精 、 羥 丙 基 - 環 糊 精 、 PEG400 、 PEG200 。

[0121] 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、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。

[0122] 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。

[0123] 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。

[0124] 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軟脂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、聚羥乙基天冬胺醯基醯胺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、聚二氫哌喃、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。

[0125] 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。

[0126] 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。

[0127] 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。

[0128] 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。

[0129] 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。

[0130] 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肪酸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基質相互作用，因此抑制酶。

實例

[0131] 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。應進一步理解，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。

[0132] 與其他 HDAC 酶 (尤其 HDAC6) 抑制劑相

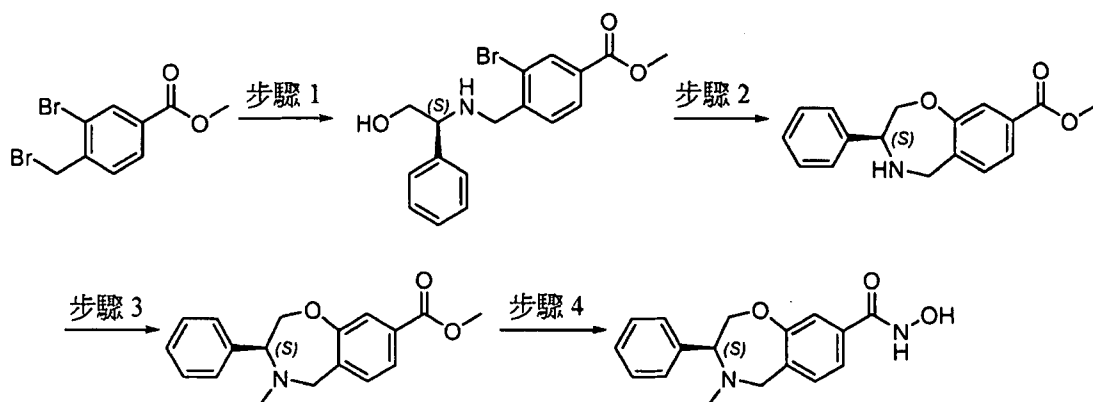
比，本發明包含多種獨特特徵及優勢。舉例而言，本發明之特徵在於一類獨特的式 I 小分子治療劑。所述化合物藉由使用 HDAC 配位體-蛋白質複合物之晶體結構資訊以及先進計算化學工具設計。此等技術引起新穎化學架構之發展，其經反覆改良以優化配位體與受體之間的已知為效力所需之關鍵識別特徵。

[0133] 以下實例中及本文中他處所用之定義為：

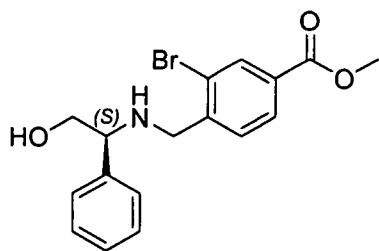
aq. :	水溶液
Boc	第三丁氧基羰基
CDCl_3 :	氘化氯仿
CH_2Cl_2 :	氯化甲烷，二氯甲烷
$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	乙酸銅(II)
CuI :	碘化銅(I)
DMSO :	二甲亞砜
Et_3N :	三乙胺
EtOAc :	乙酸乙酯
h :	小時
H_2O :	水
HCl :	鹽酸
K_2CO_3 :	碳酸鉀
MeCN :	乙腈
MeOH :	甲醇
MgSO_4 :	硫酸鎂
min :	分鐘

NaBH(OAc) ₃	三乙醯氧基硼氫化鈉
Na ₂ SO ₄ :	硫酸鈉
NaOH :	氫氧化鈉
NH ₂ OH :	脛胺
NH ₄ HCO ₃ :	碳酸氫銨
NH ₄ OH	氫氧化銨
石油醚 (pet. ether) :	石油醚 (petroleum ether)
prep-HPLC :	製備型高壓液相層析
TFA :	三氟乙酸
THF :	四氫呋喃

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

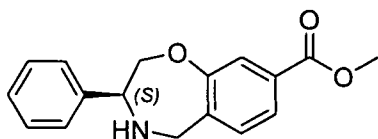


步驟 1 : (S)-3-溴-4-(((2-脛基-1-苯基乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0134] 向 500 mL 圓底燒瓶中添加 (S)-2-胺基-2-苯基乙-1-醇 (7.5 g, 54.67 mmol, 2 當量) 及含 K_2CO_3 (5.68 g, 40.8 mmol, 1.5 當量) 之 MeCN (120 mL)。此隨後為在攪拌下在 $0^\circ C$ 下逐滴添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (14 g, 45.46 mmol, 1 當量) 於 MeCN (130 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。藉由過濾移除固體，且在真空下濃縮濾液。藉由矽膠層析法 (EtOAc/石油醚, 1:1) 純化殘餘物得到呈黃色油狀之標題化合物 (9 g, 54% 產率)。MS: (ES, m/z): 364 $[M+H]^+$ 。

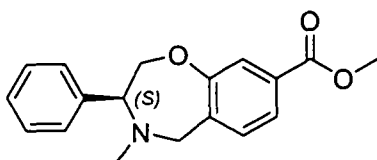
步驟 2: (S)-3-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁嗪-8-甲酸甲酯



[0135] 向用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 150 mL 密封管中添加 (S)-3-溴-4-(((2-羥基-1-苯基乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (5 g, 13.73 mmol, 1 當量) 於異丙醇 (120 mL) 中之溶液。此隨後為添加 K_2CO_3 (2.85 g, 20.47 mmol,

1.5 當量) 及 CuI (0.78 g, 4.12 mmol, 0.3 當量)。在油浴中在 110°C 下攪拌所得混合物隔夜。冷卻反應物至室溫且隨後在真空下濃縮。用水 (200 mL) 稀釋殘餘物且用 EtOAc (2 × 100 mL) 萃取。用 30% NH₄OH 溶液 (100 mL) 及鹽水 (200 mL) 洗滌合併之有機層，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/石油醚, 1:3 至 1:1) 純化殘餘物得到呈黃色固體之標題化合物 (1.4 g, 36% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 284 [M+H]⁺。

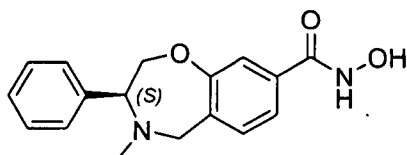
步驟 3: (S)-4-甲基-3-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁嗪呼-8-甲酸甲酯



[0136] 向 25 mL 圓底燒瓶中添加 (S)-3-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁嗪呼-8-甲酸甲酯 (150 mg, 0.53 mmol, 1 當量)、乙酸 (4.5 mL) 及縮醛 (116 mg, 2.65 mmol, 5 當量)。在室溫下攪拌所得混合物 2 h 且隨後添加 NaBH(OAc)₃ (900 mg, 4.24 mmol, 8 當量)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜且隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/石油醚, 1:1) 純化殘餘物得到呈無色油狀之標題化合物 (100 mg, 63% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 298

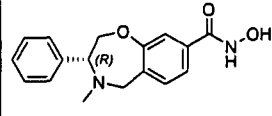
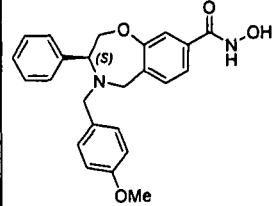
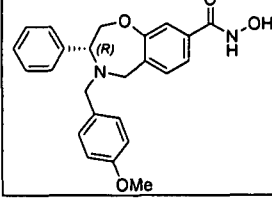
$[M+H]^+$ 。

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

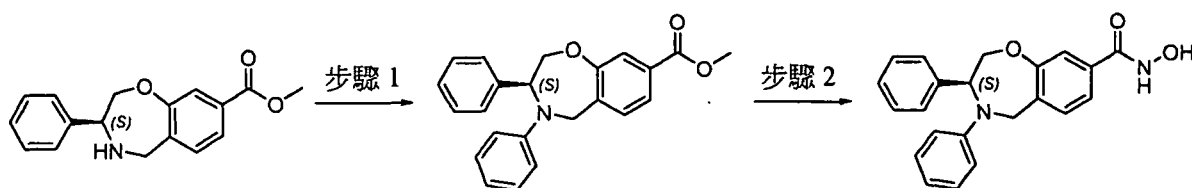


[0137] 向 25 mL 圓底燒瓶中添加(S)-4-甲基-3-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.34 mmol, 1 當量)、THF/MeOH (4:1, 1.25 mL)、NH₂OH (於水中 50%, 2218 mg, 34 mmol, 100 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (0.67 mL, 2 當量), 且在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由製備型 HPLC (管柱: XBridge C18, 5 μm, 19 × 150 mm; 移動相 A: 水/0.1%甲酸; 移動相 B: MeCN; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物 (47.3 mg, 42%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.80-11.37 (m, 2H), 9.27-9.02 (m, 1H), 7.65-7.38 (m, 8H), 4.96-4.28 (m, 5H), 2.69 (s, 2H), 2.33 (s, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 299 [M+H]⁺。

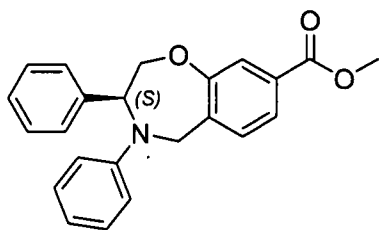
表 1：根據實例 1 之方法，適當時在步驟 1 中使用(R)-2-胺基-2-苯基乙-1-醇或(S)-2-胺基-2-苯基乙-1-醇製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 299 [M+H] ⁺	11.78-11.31 (m, 2H), 9.21 (br s, 1H), 7.72-7.38 (m, 8H), 5.03-4.93 (m, 1H), 4.86-4.63 (m, 2H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 2.69 (s, 2H), 2.36 (s, 1H)
	(ES, <i>m/z</i>): 405 [M+H] ⁺	11.37-11.00 (m, 2H), 7.72-6.92 (m, 12H), 4.98 (s, 1H), 4.63-4.36 (m, 3H), 4.26 (m, 2H), 3.87-3.36 (m, 4H)
	(ES, <i>m/z</i>): 405 [M+H] ⁺	11.48-11.10 (m, 2H), 7.71-6.89 (m, 12H), 4.97-4.00 (m, 6H), 3.86-3.33 (m, 4H)

實例 2-製備 (S)-N-羥基-3,4-二苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

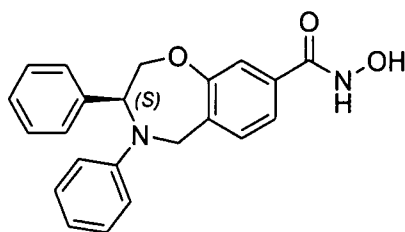


步驟 1：(S)-3,4-二苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0138] 向 25 mL 圓底燒瓶中添加 (S)-3-苯基-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4] 噁氮吡 -8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.35 mmol, 1 當量)、 CH_2Cl_2 (5 mL)、苯基硼酸 (129 mg, 1.06 mmol, 3 當量) 及 4Å 分子篩 (35.3 mg, 100 mg/mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物 5 min。隨後添加 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (64 mg, 0.35 mmol, 1 當量) 及 Et_3N (107.1 mg, 1.06 mmol, 3 當量) 且將氧氣引入反應物中。在室溫下再攪拌所得混合物 2 天且隨後在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc /石油醚, 1:10) 純化殘餘物得到呈無色油狀之標題化合物 (35.2 mg, 28% 產率)。MS: (ES, m/z): 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

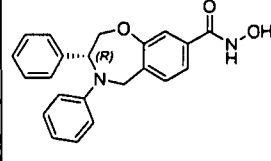
步驟 2: (S)-N-羥基-3,4-二苯基-2,3,4,5-四氫苯并 [f][1,4] 噁氮吡 -8-甲醯胺



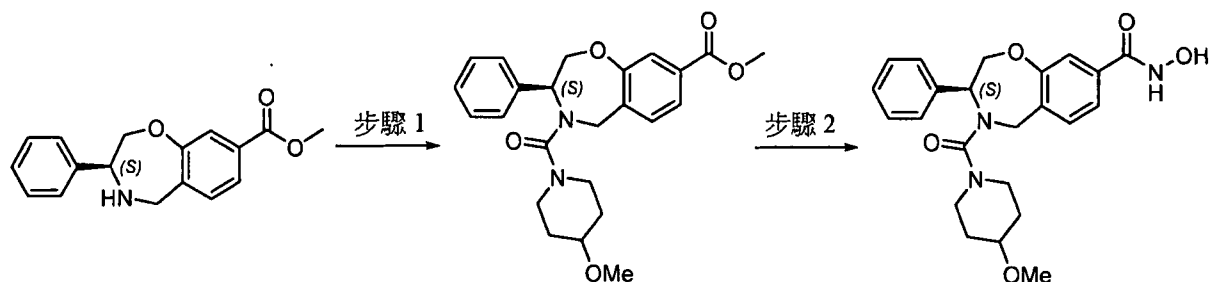
[0139] 向 25 mL 圓底燒瓶中添加 (S)-3,4-二苯基-

2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呷-8-甲酸甲酯 (35.2 mg, 0.10 mmol, 1 當量)、THF/MeOH (4:1, 1.25 mL)、NH₂OH (於水中 50%, 1574 mg, 10 mmol, 100 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (0.38 mL, 4 當量), 且在室溫下攪拌所得溶液 4 h。藉由製備型 HPLC (管柱: XBridge C18, 5 μm, 19 × 150 mm; 移動相 A: 水/0.1%甲酸; 移動相 B: MeCN; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物得到呈黃色固體之標題化合物 (3 mg, 8%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.22-11.09 (m, 1H), 7.60-7.34 (m, 7H), 7.17 (s, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.60-6.56 (m, 3H), 5.30-5.20 (m, 2H), 4.81-4.59 (m, 3H)。MS: (ES, *m/z*): 361 [M+H]⁺。

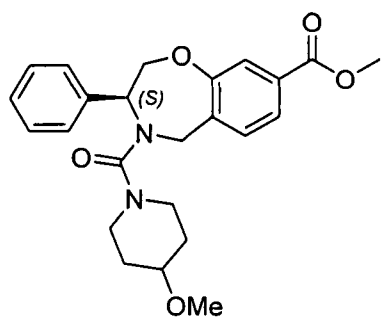
表 2: 根據實例 2 之方法, 在步驟 1 中使用(R)-2-胺基-2-苯基乙-1-醇或(S)-2-胺基-2-苯基乙-1-醇製備以下化合物。

結構	實驗值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 361 [M+H] ⁺	11.15 (br s, 1H), 7.54-7.31 (m, 7H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.08-6.55 (m, 5H), 5.29-5.20 (m, 2H), 4.81-4.67 (m, 3H)

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

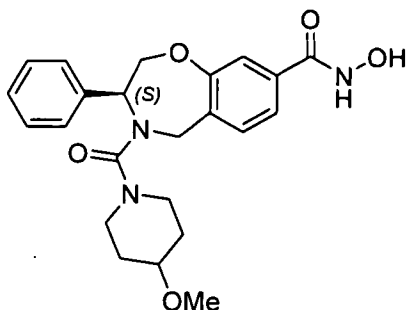


步驟 1：(S)-4-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)-3-苯基-2,3,4,5-四氫
 苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0140] 向 25 mL 圓底燒瓶中添加 (S)-3-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)、THF (8 mL)、三光氣 (17 mg, 0.07 mmol, 0.33 當量) 及 Et_3N (36 mg, 0.36 mmol, 2 當量) 且在室溫下攪拌所得混合物 30 min。此隨後為在攪拌下逐滴添加 4-甲氧基哌啶 (22 mg, 0.19 mmol, 1.1 當量) 於 THF (2 mL) 中之溶液且在室溫下攪拌所得溶液 30 min。隨後將反應混合物傾入 20 mL 水中且用 CH_2Cl_2 (2 × 50 mL) 萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，且在真空下濃縮得到呈棕色油狀之標題化合物 (60 mg, 80% 產率)。MS: (ES, m/z): 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

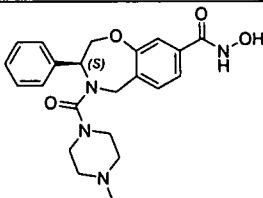
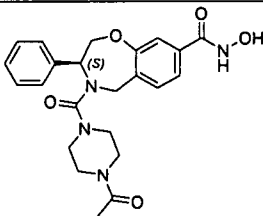
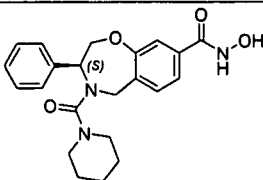
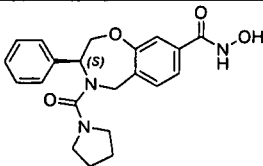
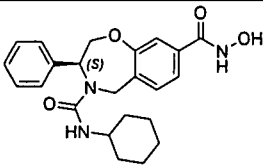
步驟 2：(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)-3-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

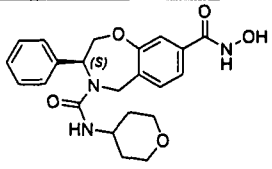
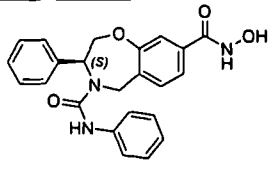
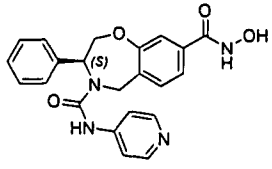
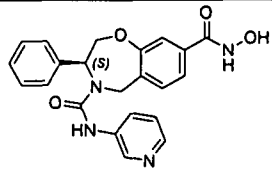


[0141] 向 25 mL 圓底燒瓶中添加 (S)-4-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)-3-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (60 mg, 0.14 mmol, 1 當量) 及 THF/MeOH (4:1, 2 mL)。此隨後為在攪拌下在 0 °C 下逐滴添加溶解於 NH₂OH (於水中 50%, 560 mg, 8.49 mmol, 60 當量) 中之 1 N NaOH 水溶液 (11 mg, 0.28 mmol, 2 當量) 之溶液，且在室溫下攪拌所得溶液 3 h。隨後藉由過濾移除固體且藉由製備型 HPLC (管柱：XBridge C18 OBD, 5 μm, 19 × 250 mm；移動相 A：水/0.1%甲酸；移動相 B：MeCN；梯度：在 30% B 下保持 8 min；偵測器：UV 254、220 nm) 純化粗產物得到呈灰白色固體之標題化合物 (31.9 mg, 27%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.42-7.20 (m, 8H), 5.22-5.18 (m, 1H), 4.72-4.57 (m, 3H), 4.41-4.36 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 6H), 2.79-2.71 (m, 2H), 1.78-1.66 (m,

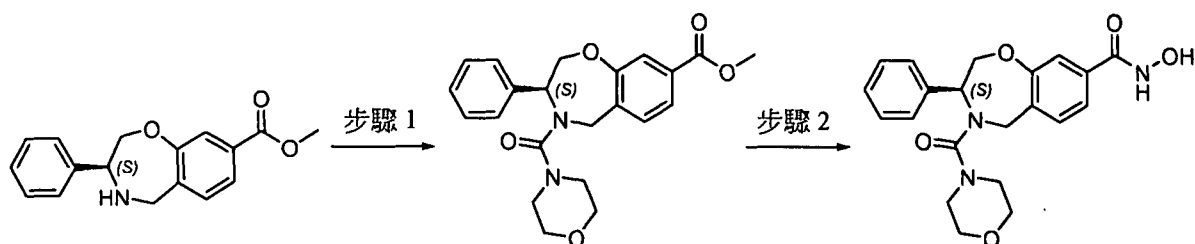
2H), 1.37-1.28 (m, 2H) 。 MS: (ES, m/z): 426 $[M+H]^+$ 。

表 3：根據實例 3 之方法製備以下化合物。

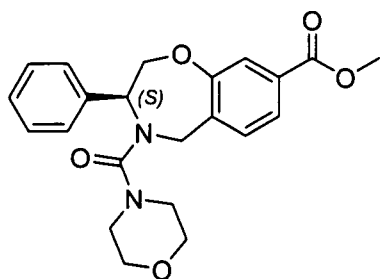
結構	實驗值 $M+H$	1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm)
	(ES, m/z): 411 $[M+H]^+$	11.20 (br s, 1H), 10.92 (m, 1H), 7.43-7.23 (m, 7H), 7.22 (s, 1H), 5.32-5.29 (m, 1H), 4.78 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 3.51-3.38 (m, 2H), 3.31-3.15 (m, 2H), 3.12-2.93 (m, 4H), 2.71 (s, 3H)
	(ES, m/z): 439 $[M+H]^+$	11.11 (br s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 7.43-7.36 (m, 4H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.29-5.28 (m, 1H), 4.78-4.65 (m, 2H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.34-3.29 (m, 2H), 3.00-2.93 (m, 4H), 1.95 (s, 3H)
	(ES, m/z): 396 $[M+H]^+$	11.13 (br s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 7.40-7.39 (m, 4H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.20-7.19 (m, 1H), 5.20-5.17 (m, 1H), 4.71-4.58 (m, 3H), 4.41-4.35 (m, 1H), 2.96-2.95 (m, 4H), 1.46-1.35 (m, 6H)
	(ES, m/z): 382 $[M+H]^+$	7.22-7.47 (m, 8H), 5.44-5.40 (m, 1H), 4.84-4.83 (m, 2H), 4.79-4.64 (m, 1H), 4.45-4.39 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 4H)
	(ES, m/z): 410 $[M+H]^+$	11.16 (br s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 7.41-7.28 (m, 7H), 7.21 (s, 1H), 5.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.69-5.67 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.66-4.50 (m, 3H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 3H), 1.19-1.04 (m, 5H)

結構	實驗值 M+H	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 412 [M+H] ⁺	11.21 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.41-7.22 (m, 8H), 6.17 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.70-5.67 (m, 1H), 4.93 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 4.67-4.51 (m, 3H), 3.78-3.55 (m, 3H), 3.28-3.18 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 1H), 1.44-1.39 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 1H)
	(ES, <i>m/z</i>): 404 [M+H] ⁺	8.44 (s, 1H), 7.44-7.30 (m, 9H), 7.25 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.94-6.90 (m, 1H), 5.91-5.87 (m, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 4.80-4.61 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 405 [M+H] ⁺	11.16 (br s, 1H), 9.04-9.02 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 6H), 7.34-7.31 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 5.91-5.88 (m, 1H), 5.17-5.13 (m, 1H), 4.81-4.65 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 405 [M+H] ⁺	11.07 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.45-7.29 (m, 7H), 7.28-7.20 (m, 2H), 5.89-5.86 (m, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 4.85-4.62 (m, 3H)

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

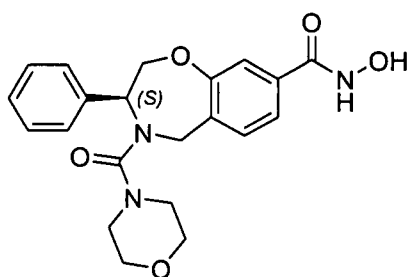


步驟 1 : (S)-4-(嗎啉-4-羰基)-3-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0142] 向 40 mL 瓶中添加 (S)-3-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.35 mmol, 1 當量) 於 CH_2Cl_2 (6 mL) 中之溶液, 隨後在室溫下添加嗎啉-4-羰基氯 (80 mg, 0.53 mmol, 1.5 當量)、 Et_3N (140 mg, 1.38 mmol, 4 當量) 及 4-二甲胺基吡啶 (403 mg, 3.30 mmol, 0.1 當量)。在 50°C 下攪拌所得溶液 8 h。用 CH_2Cl_2 (30 mL) 稀釋反應混合物且用鹽水 (3×20 mL) 洗滌。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層, 過濾, 且在真空下濃縮得到呈白色固體之標題化合物 (70 mg, 50% 產率)。MS: (ES, m/z): 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

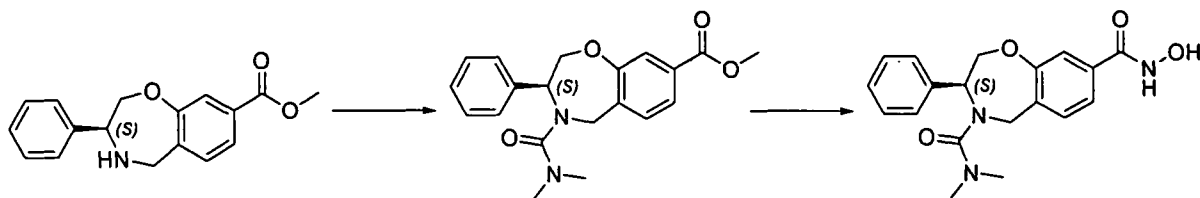
步驟 2: (S)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



[0143] 向 8 mL 瓶中添加 (S)-4-(嗎啉-4-羰基)-3-苯基-

2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (70 mg, 0.18 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 (0.4 mL, 2 當量) 及 NH₂OH (於水中 50%, 1.6 mL, 120 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 1 h 且藉由製備型 HPLC (管柱: XBridge C18 OBD, 5 μm, 19 × 250 mm; 移動相 A: 水/0.1%甲酸; 移動相 B: MeCN; 梯度: 5% B 至 49% B, 在 8 min 內; 流動速率: 20 mL/min; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物得到呈淡黃色固體之標題化合物 (42.8 mg, 61%產率)。
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.12 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.12-7.41 (m, 8H), 5.23-5.27 (m, 1H), 4.56-4.73 (m, 4H), 4.37-4.42 (m, 4H), 3.31-3.55 (s, 4H)。MS: (ES, *m/z*): 398 [M+H]⁺。

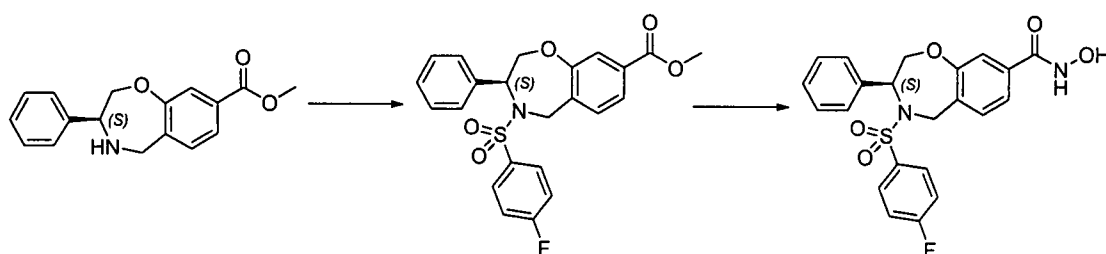
實例 5-製備(S)-N8-羥基-N4,N4-二甲基-3-苯基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺



[0144] 向 2 mL 反應瓶中裝入(S)-3-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (於 1,2-二氯乙烷中 0.2 M, 200 μL, 40 μmol) 及 Et₃N (純, 11 μL, 80 μmol)。隨後添加二甲基胺基甲酸氯化物 (於 1,2-二氯乙烷中

0.2M, 400 μL , 80 μmol) 且密封瓶且在室溫下震盪隔夜。用鹽水 (500 μL) 稀釋反應混合物且用 EtOAc (2 \times 500 μL) 萃取。在減壓下蒸發合併之有機層至乾燥。向 (S)-4-(二甲基胺甲醯基)-3-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯之瓶中添加 THF/MeOH (3:1, 180 μL) 且在 50°C 下震盪其 15 min 以使殘餘物溶解。添加 NH_2OH (於水中 50%, 125 μL) 隨後添加 1 N NaOH 水溶液 (85 μL) 且密封瓶且在室溫下震盪隔夜。在減壓下蒸發溶劑且使殘餘物溶解於 DMSO (500 μL) 中且藉由 HPLC 純化得到標題化合物 (6.9 mg, 48.5% 產率)。MS: (ES, m/z): 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

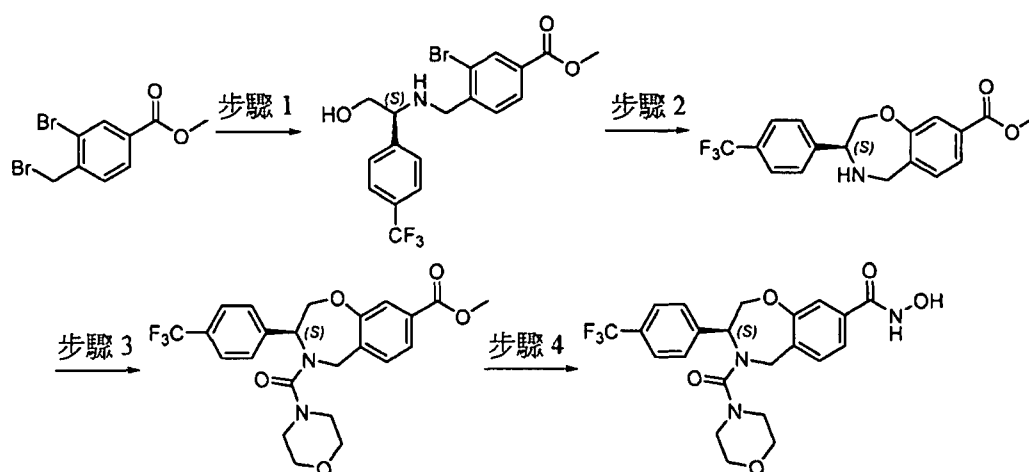
實例 6-製備 (S)-4-((4-氟苯基)磺醯基)-N-羥基-3-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



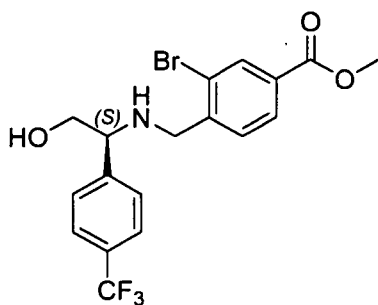
[0145] 向 2 mL 反應瓶中添加 (S)-3-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (於 1,2-二氯乙烷中 0.2 M, 150 μL , 30 μmol) 及 Et_3N (純, 10 μL , 71 μmol)，隨後添加 4-氟苯磺醯氯 (於 1,2-二氯乙烷中 0.2 M, 195 μL , 39 μmol)。隨後密封瓶且在室溫下震盪隔

夜。用鹽水 (500 μL) 稀釋反應混合物且用 EtOAc (2 \times 500 μL) 萃取。在減壓下蒸發合併之有機層至乾燥。向含有 4-((4-氟苯基)磺醯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯之瓶中添加 THF/MeOH (3:1, 180 μL) 且在 50°C 下震盪其 15 min 以使殘餘物溶解。隨後添加 NH_2OH (於水中 50%, 125 μL)，接著添加 1 N NaOH 水溶液 (85 μL) 且密封瓶且在室溫下震盪隔夜。在減壓下蒸發溶劑，且使殘餘物溶解於 DMSO (500 μL) 中，隨後藉由 HPLC 純化，得到標題化合物。MS: (ES, m/z): 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 7-製備 (S)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺

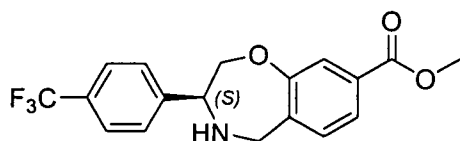


步驟 1: (S)-3-溴-4-(((2-羥基-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0146] 向 250 mL 圓底燒瓶中添加 (S)-2-胺基-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇 (670 mg, 3.27 mmol, 1 當量) 於 MeCN (60 mL) 中之溶液，隨後逐份添加 K_2CO_3 (2.25 g, 16.28 mmol, 5 當量)。在攪拌下向此混合物中逐滴添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (1000 mg, 3.25 mmol, 1 當量) 於 MeCN (20 mL) 中之溶液且在油浴中在 $50^\circ C$ 下攪拌所得溶液隔夜。隨後冷卻反應混合物至室溫且在真空下濃縮。使所得殘餘物溶解於水 (50 mL) 中且用 EtOAc (2 × 80 mL) 萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/石油醚, 1:1) 純化殘餘物得到呈橙色油狀之標題化合物 (1.04 g, 74% 產率)。MS: (ES, m/z): 432 $[M+H]^+$ 。

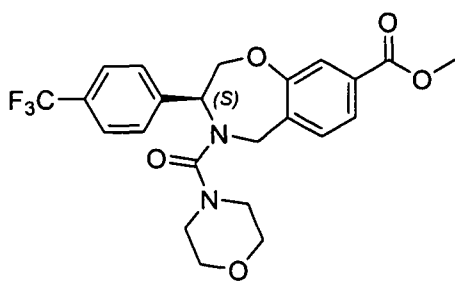
步驟 2: (S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0147] 向 20 mL 密封管中添加 (S)-3-溴-4-(((2-羥基-1-

(4-(三氟甲基)苯基)乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (1.04 g, 2.41 mmol, 1 當量) 於異丙醇 (18 mL) 中之溶液，隨後逐份添加 CuI (230 mg, 1.21 mmol, 0.5 當量)。向此混合物中逐份添加 K₂CO₃ (500 mg, 3.62 mmol, 1.5 當量)，且在油浴中在 105°C 下攪拌所得溶液隔夜。隨後冷卻反應混合物至室溫且藉由過濾移除固體。在真空下濃縮濾液。使所得殘餘物溶解於 EtOAc (60 mL) 中且用鹽水 (3 × 30 mL) 洗滌。經無水 Na₂SO₄ 乾燥有機層，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/石油醚, 1:1) 純化殘餘物得到呈綠色固體之標題化合物 (560 mg, 43% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 352 [M+H]⁺。

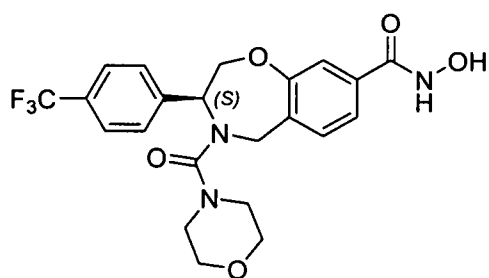
步驟 3: (S)-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0148] 向 8 mL 瓶中添加 (S)-3-(4-(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 (80 mg, 0.23 mmol, 1 當量) 於 CH₂Cl₂ (3 mL) 中之溶液及 Et₃N (92 mg, 0.91 mmol, 4 當量)，隨後在 0°C 下逐份添加三光氣 (33.6 mg, 0.11 mmol, 0.5 當量)。在室溫下攪拌所得

混合物 30 min 且隨後在攪拌下逐滴添加嗎啉 (40 mg, 0.46 mmol, 2.02 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 3 h。在真空下濃縮反應混合物且藉由矽膠層析法 (EtOAc/石油醚, 1:1) 純化所得殘餘物得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (90 mg, 55% 產率)。MS: (ES, m/z): 465 $[M+H]^+$ 。

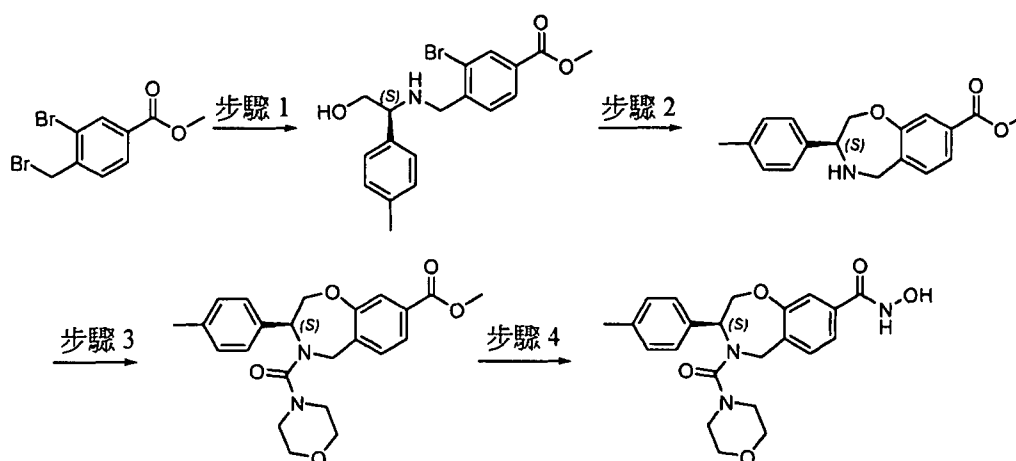
步驟 4: (S)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



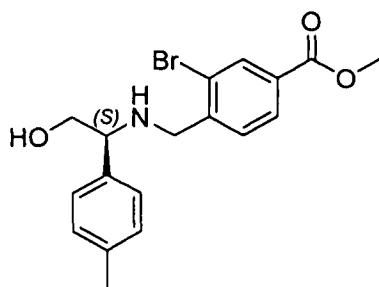
[0149] 向 8 mL 瓶中添加 (S)-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (90.0 mg, 0.19 mmol, 1 當量) 於 THF/MeOH (4:1, 2.5 mL) 中之溶液, 隨後在攪拌下逐滴添加 1 N NaOH 水溶液 (0.38 mL, 2 當量)。在攪拌下向此混合物中逐滴添加 NH_2OH (於水中 50%, 767 mg, 11.63 mmol, 60 當量) 且在室溫下攪拌所得溶液 3 h。藉由製備型 HPLC (管柱: Xbridge C18 OBD, 5 μm , 19 \times 150 mm; 移動相 A: 水/0.1% 甲酸; 移動相 B: MeCN; 梯度: 5% B 至 55% B, 在 7 min 內; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物 (30.9 mg, 34% 產率)。¹H-

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.14 (br s, 1H), 9.05 (br, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.33-5.30 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 3H), 4.46-4.41 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 4H), 3.04-2.97 (m, 4H) . MS: (ES, m/z): 466 $[M+H]^+$.

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

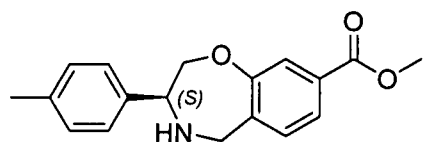


步驟 1 : (S)-3-溴-4-(((2-羥基-1-(對甲苯基)乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0150] 向配備有攪拌棒之 40 mL 瓶中添加 (S)-2-胺基-2-(對甲苯基)乙醇 (209 mg, 1.380 mmol, 1 當量)、 K_2CO_3 (572 mg, 4.14 mmol, 3 當量) 及 MeCN (15 mL) 且在冰-水浴中冷卻所得漿料至 $0^\circ C$ 。隨後歷經 10 min 逐滴添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (425 mg, 1.380 mmol, 1 當量) 於 MeCN (3 mL) 中之溶液同時將內部溫度維持在 $0^\circ C$ 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 且在減壓下濃縮反應物以移除大部分 MeCN。將濃縮混合物分配於 EtOAc (10 mL) 與 H_2O (5 mL) 之間。分離各相且用鹽水 (5 mL) 洗滌有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且濃縮得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (522 mg)。MS: (ES, m/z): 379 $[M+H]^+$ 。

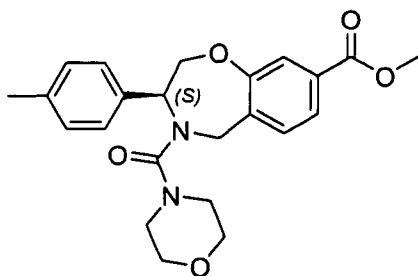
步驟 2: (S)-3-(對甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0151] 向配備有攪拌棒之 40 mL 瓶中添加含 (S)-3-溴-4-(((2-羥基-1-(對甲苯基)乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (522 mg, 1.380 mmol, 1 當量) 之異丙醇 (8 mL) 及 K_2CO_3 (381 mg, 2.76 mmol, 2 當量)，隨後添加 CuI (52.6 mg, 0.276 mmol, 0.2 當量)。加熱所得溶液至回

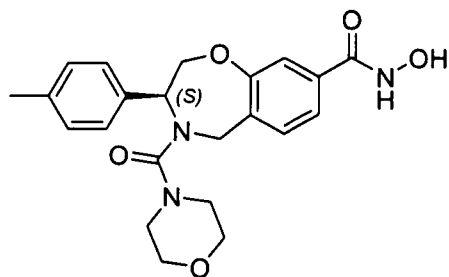
流持續 18 h。經由矽藻土墊過濾反應混合物且用異丙醇 (10 mL) 洗滌。使濾液體積減少至約 5 mL 且在攪拌下向濾液中逐滴添加 10 N HCl (1.1 當量)。在冰浴中冷卻所得漿料 30 min，隨後在布赫納漏斗 (Buchner funnel) 上過濾得到呈淺黃色固體之標題化合物之 HCl 鹽 (140.4 mg, 30.5% 產率)。MS: (ES, m/z): 298 [M+H]⁺。

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



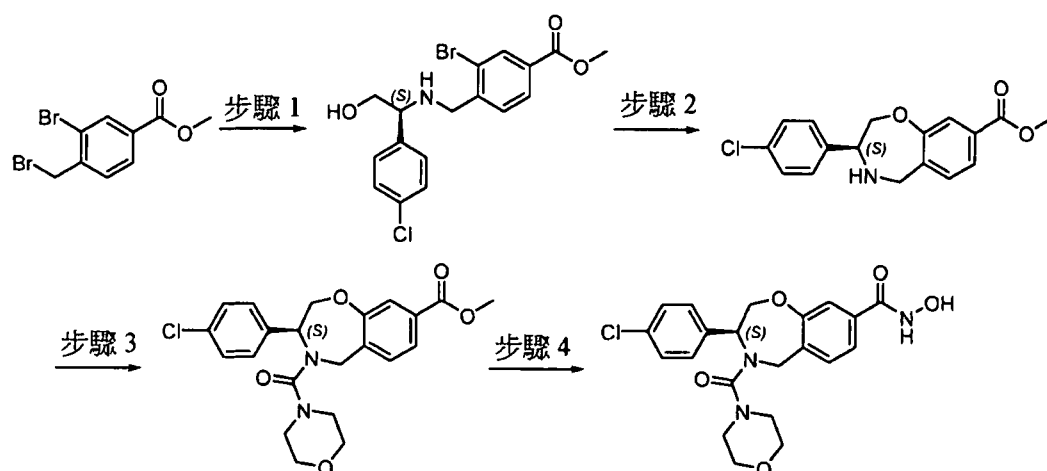
[0152] 向配備有攪拌棒之 4 mL 瓶中添加 (S)-3-(對甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯鹽酸鹽 (20 mg, 0.06 mmol, 1 當量)、Et₃N (0.029 mL, 0.21 mmol, 3.5 當量)、嗎啉-4-羰基氯 (10.75 mg, 0.072 mmol, 1.2 當量) 及 MeCN (2 mL)，且在室溫下攪拌所得溶液 4 h。濃縮反應物至乾燥得到呈無色油狀之標題化合物 (27.2 mg)。MS: (ES, m/z): 411 [M+H]⁺。

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

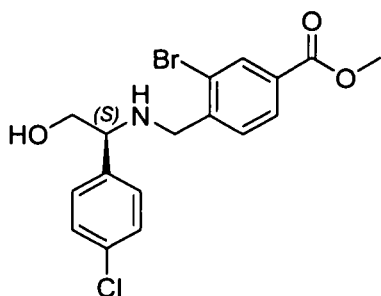


[0153] 向 4 mL 瓶中添加含 (S)-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(對甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呋-8-甲酸甲酯 (27.2 mg, 0.066 mmol, 1 當量)、NH₂OH (於水中 50%, 0.087 mL, 1.32 mmol, 20 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (0.13 mL, 2 當量) 之 THF/MeOH (4:1, 1.5 mL) 之溶液且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。濃縮反應物至乾燥且藉由製備型 HPLC (管柱: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm, 19 × 50 mm; 移動相 A: 水/0.1%甲酸; 移動相 B: MeCN/0.1%甲酸; 流動速率: 23 mL/min; 梯度: 0% B 直至 35% B, 在 8 min 內; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化得到呈白色固體之標題化合物 (10.3 mg, 37.8%產率)。MS: (ES, *m/z*): 412 [M+H]⁺。

實例 9-製備 (S)-3-(4-氯苯基)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呋-8-甲醯胺



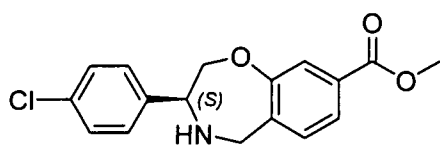
步驟 1：(S)-3-溴-4-(((1-(4-氯苯基)-2-羥乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0154] 向配備有攪拌棒之 40 mL 瓶中添加(S)-2-胺基-2-(4-氯苯基)乙-1-醇 (237 mg, 1.38 mmol, 1 當量)、 K_2CO_3 (572 mg, 4.14 mmol, 3 當量) 及 MeCN (15 mL) 且在冰-水浴中冷卻所得漿料至 $0^\circ C$ 。隨後歷經 10 min 逐滴添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (425 mg, 1.38 mmol, 1 當量) 於 MeCN (3 mL) 中之溶液同時將內部溫度維持在 $0^\circ C$ 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 且在減壓下濃縮反應物以移除大部分 MeCN。將濃縮混合物分配於 EtOAc (10 mL)

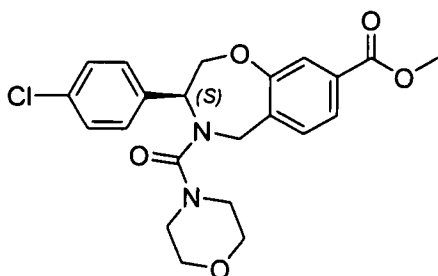
與 H₂O (5 mL) 之間。分離各相且用鹽水 (5 mL) 洗滌有機相，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且濃縮得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (572 mg)。MS: (ES, *m/z*): 399 [M+H]⁺。

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



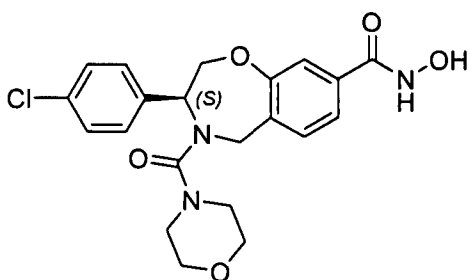
[0155] 向配備有攪拌棒之 40 mL 瓶中添加含 (S)-3-溴-4-(((1-(4-氯苯基)-2-羥乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (572 mg, 1.435 mmol, 1 當量) 之異丙醇 (5 mL) 及 K₂CO₃ (397 mg, 2.87 mmol, 2 當量)，隨後添加 CuI (54.6 mg, 0.287 mmol, 0.2 當量)。加熱所得溶液至回流持續 18 h，且隨後添加第二份 K₂CO₃ (397 mg, 2.87 mmol, 2 當量)，接著添加另一份碘化銅(I) (54.6 mg, 0.287 mmol, 0.2 當量)。加熱反應混合物至回流持續 18 h。經由矽藻土墊過濾所得混合物且用異丙醇 (10 mL) 洗滌。使濾液體積減少至約 5 mL 且在攪拌下向濾液中逐滴添加 10 N HCl (1.1 當量)。在冰浴中冷卻所得漿料 30 min，隨後在布赫納漏斗上過濾得到呈淺黃色固體之標題化合物之 HCl (110 mg, 21.7% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 318 [M+H]⁺。

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



[0156] 向配備有攪拌棒之 4 mL 瓶中添加(S)-3-(4-氯苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯鹽酸鹽 (20 mg, 0.056 mmol, 1 當量)、Et₃N (0.024 mL, 0.169 mmol, 3 當量)、嗎啉-4-羰基氯 (9.29 mg, 0.062 mmol, 1.1 當量) 及 MeCN (2 mL)，且在室溫下攪拌所得溶液 4 h。濃縮反應物至乾燥得到呈無色油狀之標題化合物。MS: (ES, *m/z*): 431 [M+H]⁺。

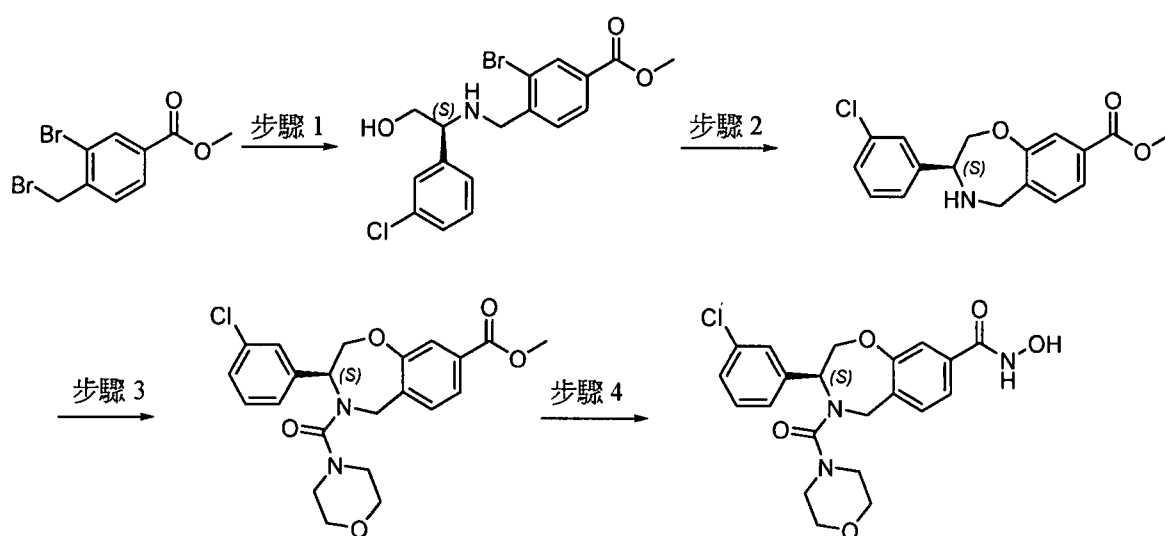
步驟 4：(S)-3-(4-氯苯基)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺



[0157] 向 4 mL 瓶中添加含(S)-3-(4-氯苯基)-4-(嗎啉-

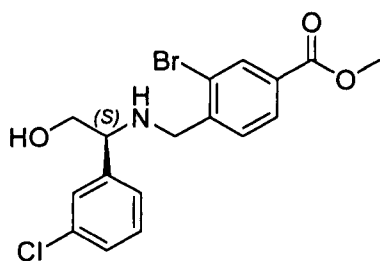
4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (24.13 mg, 0.056 mmol, 1 當量)、NH₂OH (於水中 50%, 0.074 mL, 1.12 mmol, 20 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (0.11 mL, 2 當量) 之 THF/MeOH (4:1, 1.5 mL) 之溶液, 且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。濃縮反應混合物至乾燥且藉由製備型 HPLC (管柱: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm, 19 × 50 mm; 移動相 A: 水/0.1%甲酸; 移動相 B: MeCN/0.1%甲酸; 流動速率: 23 mL/min; 梯度: 0% B 直至 35% B, 在 8 min 內; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化得到呈白色固體之標題化合物 (3.2 mg, 13.2%產率)。MS: (ES, *m/z*): 432 [M+H]⁺。

實例 10-製備 (S)-3-(3-氯苯基)-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



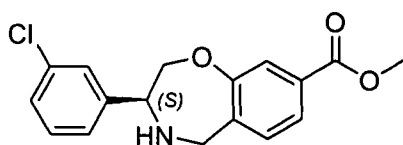
步驟 1: (S)-3-溴-4-(((1-(3-氯苯基)-2-羥乙基)胺基)甲基)

苯甲酸甲酯



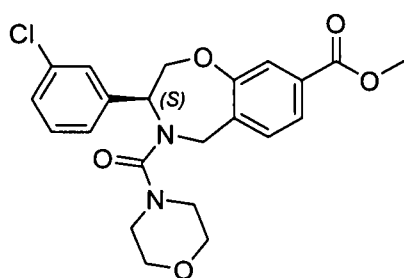
[0158] 向配備有攪拌棒之 40 mL 瓶中添加 (S)-2-胺基-2-(3-氯苯基)乙-1-醇 (250 mg, 1.20 mmol, 1 當量)、 K_2CO_3 (664 mg, 4.81 mmol, 4 當量) 及 MeCN (15 mL), 且在冰-水浴中冷卻所得漿料至 $0^\circ C$ 。歷經 10 min 逐滴添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (370 mg, 1.20 mmol, 1 當量) 於 MeCN (3 mL) 中之溶液同時將內部溫度維持在 $0^\circ C$ 下。移除冰浴且使所得漿料緩慢升溫至室溫。在室溫下繼續攪拌 16 h。在減壓下濃縮反應物以移除大部分 MeCN 且將濃縮混合物分配於 EtOAc (10 mL) 與 H_2O (5 mL) 之間。分離合併之有機相且用鹽水 (5 mL) 洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 且濃縮得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (436 mg)。MS: (ES, m/z): 399 $[M+H]^+$ 。

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



[0159] 向配備有攪拌棒之 40 mL 瓶中添加含 (S)-3-溴-4-(((1-(3-氯苯基)-2-羥乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (436 mg, 1.09 mmol, 1 當量) 之異丙醇 (5 mL) 及 K_2CO_3 (302 mg, 2.19 mmol, 2 當量), 隨後添加 CuI (41.7 mg, 0.219 mmol, 0.2 當量)。加熱所得溶液至回流持續 18 h。經由矽藻土墊過濾所得混合物且用異丙醇 (10 mL) 洗滌。使濾液體積減少至約 5 mL 且在攪拌下向濾液中逐滴添加 10 N HCl (1.1 當量)。在冰浴中冷卻所得漿料 30 min, 隨後在布赫納漏斗上過濾得到呈淺黃色固體之標題化合物之 HCl 鹽 (75.6 mg, 19.5% 產率)。MS: (ES, m/z): 318 $[M+H]^+$ 。

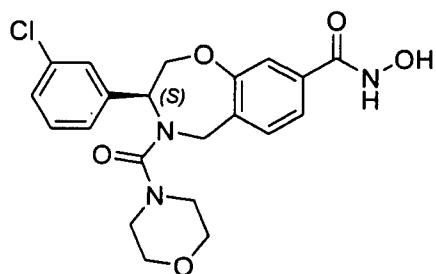
步驟 3: (S)-3-(3-氯苯基)-4-(嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯



[0160] 向配備有攪拌棒之 4 mL 瓶中添加 (S)-3-(3-氯苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯鹽酸鹽 (22 mg, 0.062 mmol, 1 當量)、 Et_3N (0.026 mL, 0.186 mmol, 3 當量)、嗎啉-4-羰基氯 (10.22 mg, 0.068 mmol, 1.1 當量) 及 MeCN (2 mL), 且在 50°C 下攪拌所

得溶液 16 h。濃縮反應物至乾燥得到呈淡黃色油狀之標題化合物。MS: (ES, m/z): 431 [M+H]⁺。

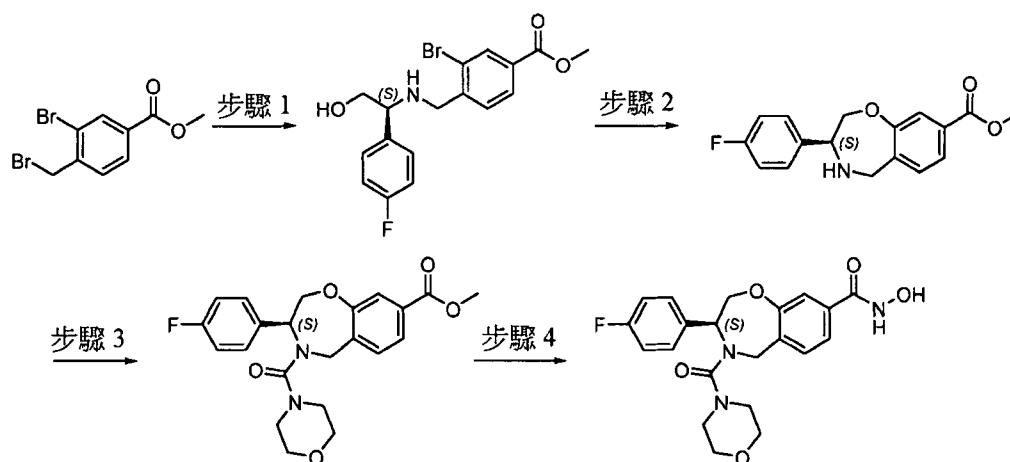
步驟 4: (S)-3-(3-氯苯基)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺



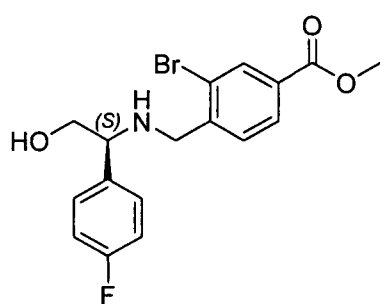
[0161] 向 4 mL 瓶中添加含(S)-3-(3-氯苯基)-4-(嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (26.7 mg, 0.062 mmol, 1 當量)、NH₂OH (於水中 50%, 0.082 mL, 1.24 mmol, 20 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (0.12 mL, 2 當量) 之 THF/MeOH (4:1, 1.5 mL) 之溶液, 且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。濃縮反應物至乾燥且直接藉由製備型 HPLC (管柱: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm, 19 × 50 mm; 移動相 A: 水/0.1%甲酸; 移動相 B: MeCN/0.1%甲酸; 流動速率: 23 mL/min; 梯度: 15% B 直至 65% B, 在 8 min 內; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化得到呈白色固體之標題化合物 (7.7 mg, 29%產率)。
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.01 (s, 1H), 7.14-7.44 (m, 7H), 5.23 (br s, 1H), 4.96-5.42 (m, 1H), 4.23-4.72 (m, 3H), 3.63 (br s, 3H), 3.19 (br s, 4H), 1.17-1.46 (m, 2H)。

MS: (ES, m/z): 432 $[M+H]^+$ 。

實例 11-製備 (S)-3-(4-氟苯基)-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



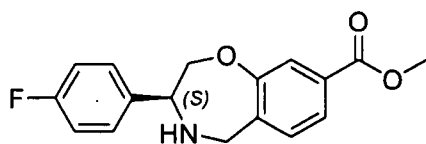
步驟 1: (S)-3-溴-4-(((1-(4-氟苯基)-2-羥乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0162] 向配備有攪拌棒之 40 mL 瓶中添加 (S)-2-胺基-2-(4-氟苯基)乙-1-醇 (260 mg, 1.68 mmol, 1 當量)、 K_2CO_3 (572 mg, 4.14 mmol, 3 當量) 及 MeCN (15 mL) 且在冰-水浴中冷卻所得漿料至 $0^\circ C$ 。隨後歷經 10

min 逐滴添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (425 mg, 1.38 mmol, 1 當量) 於 MeCN (3 mL) 中之溶液同時將內部溫度維持在 0°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。在減壓下濃縮反應混合物以移除大部分 MeCN 且將濃縮混合物分配於 EtOAc (10 mL) 與 H₂O (5 mL) 之間。分離各相且用鹽水 (5 mL) 洗滌有機相，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且濃縮得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (592 mg)。MS: (ES, *m/z*): 383 [M+H]⁺。

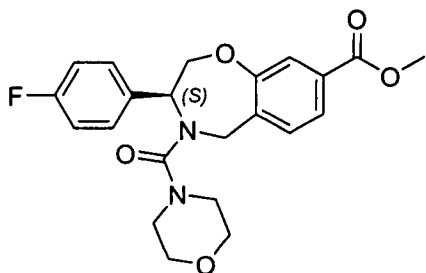
步驟 2: (S)-3-(4-氟苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡啶-8-甲酸甲酯



[0163] 向配備有攪拌棒之 40 mL 瓶中添加含 (S)-3-溴-4-(((1-(4-氟苯基)-2-羥乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (592 mg, 1.55 mmol, 1 當量) 之異丙醇 (5 mL) 及 K₂CO₃ (642 mg, 4.65 mmol, 2 當量)，隨後添加 CuI (59 mg, 0.31 mmol, 0.2 當量)。加熱所得溶液至回流持續 18 h。隨後經由矽藻土墊過濾反應混合物且用異丙醇 (10 mL) 洗滌。使濾液體積減少至約 5 mL 且在攪拌下向濾液中逐滴添加 10 N HCl (1.1 當量)。在冰浴中冷卻所得漿料 30 min，隨後在布赫納漏斗上過濾得到呈淺黃色固體之

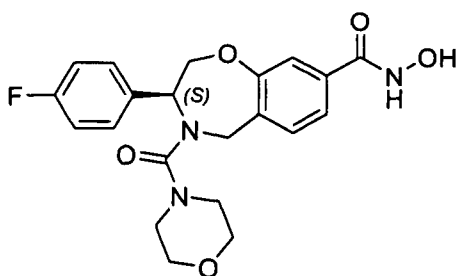
標題化合物之 HCl 鹽 (119.6 mg , 22.9% 產率) 。 MS: (ES, m/z): 302 [M+H]⁺ 。

步驟 3 : (S)-3-(4-氟苯基)-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



[0164] 向配備有攪拌棒之 4 mL 瓶中添加 (S)-3-(4-氟苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯鹽酸鹽 (60 mg , 0.178 mmol , 1 當量) 、 Et₃N (0.087 mL , 0.622 mmol , 3.5 當量) 、 嗎啉-4-羰基氯 (0.025 mL , 0.213 mmol , 1.2 當量) 及 CH₂Cl₂ (2 mL) , 且在室溫下攪拌所得溶液 16 h 。 隨後用 1 N NaOH 水溶液 (1 mL) 洗滌反應混合物 。 分離有機層 , 經 Na₂SO₄ 乾燥 , 過濾 , 且濃縮至乾燥得到標題化合物 (131 mg) 。 MS: (ES, m/z): 415 [M+H]⁺ 。

步驟 4 : (S)-3-(4-氟苯基)-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

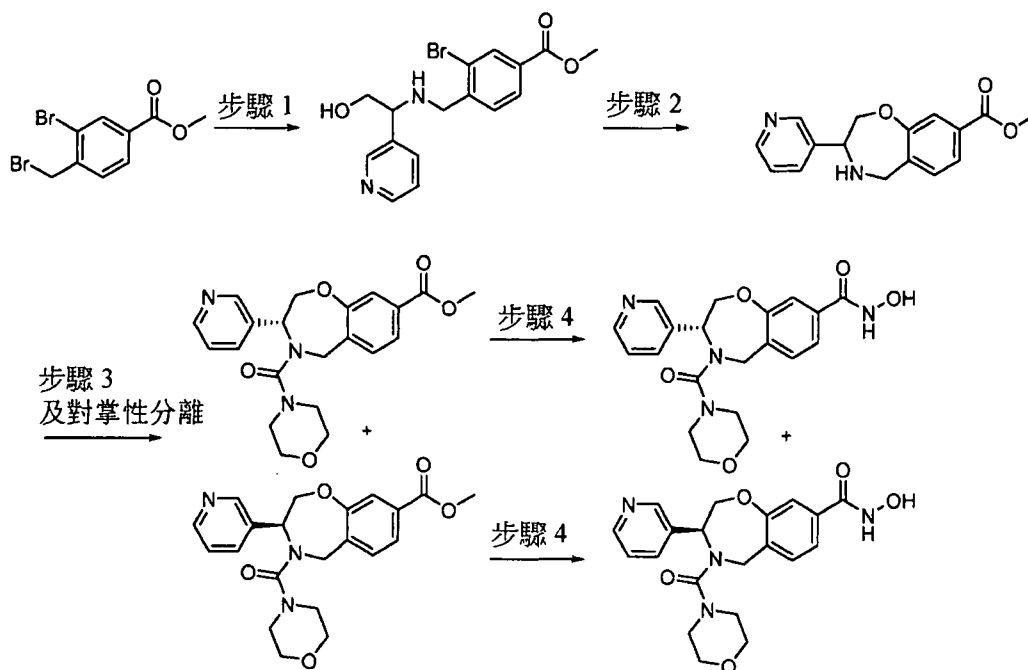


[0165] 向 4 mL 瓶中添加含(S)-3-(4-氟苯基)-4-(嗎啉-4-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲酸甲酯 (131 mg, 0.316 mmol, 1 當量)、NH₂OH (於水中 50%, 0.418 mL, 6.32 mmol, 20 當量) 及 1 N NaOH 水溶液 (0.63 mL, 2 當量) 之 THF/MeOH (4:1, 1.5 mL) 之溶液, 且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。隨後濃縮反應混合物至乾燥且直接藉由製備型 HPLC (管柱: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm, 19 × 50 mm; 移動相 A: 水/0.1%甲酸; 移動相 B: MeCN/0.1%甲酸; 流動速率: 23 mL/min; 梯度: 0% B 直至 35% B, 在 8 min 內; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化得到標題化合物 (58.4 mg, 44.5%產率)。

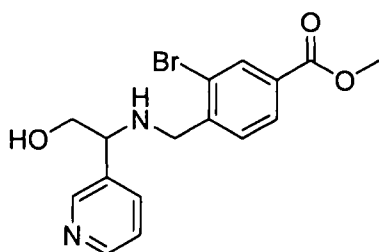
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.10 (br d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.18-7.40 (m, 4H), 6.85-7.18 (m, 3H), 5.19 (br s, 2H), 4.37-4.71 (m, 3H), 4.28 (br s, 2H), 3.65-4.01 (m, 1H), 3.58 (br s, 3H), 3.27-3.52 (m, 5H), 3.14 (br s, 4H), 2.78 (br s, 1H), 1.25 (br s, 1H)。MS: (ES, *m/z*): 416 [M+H]⁺。

實例 12-製備(R)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺及(S)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮

呋-8-甲醯胺



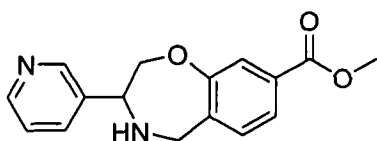
步驟 1：3-溴-4-(((2-羥基-1-(吡啶-3-基)乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



[0166] 向 250 mL 圓底燒瓶中添加 2-胺基-2-(吡啶-3-基)乙-1-醇二鹽酸鹽 (980 mg, 4.64 mmol, 2 當量) 於 MeCN (40 mL) 中之溶液，隨後逐份添加 K_2CO_3 (1.29 g, 9.33 mmol, 4 當量)。向此混合物中逐滴且在攪拌下添加 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (713 mg, 2.32 mmol, 1

當量) 於 MeCN (20 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液隔夜且隨後在真空下濃縮。使殘餘物溶解於 40 mL 水中且用 EtOAc (3 × 60 mL) 萃取。經無水 Na₂SO₄ 乾燥合併之有機層，過濾，且在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (MeOH/CH₂Cl₂, 1:20) 純化殘餘物得到呈淡棕色固體之標題化合物 (380 mg, 43% 產率)。MS: (ES, *m/z*): 365 [M+H]⁺。

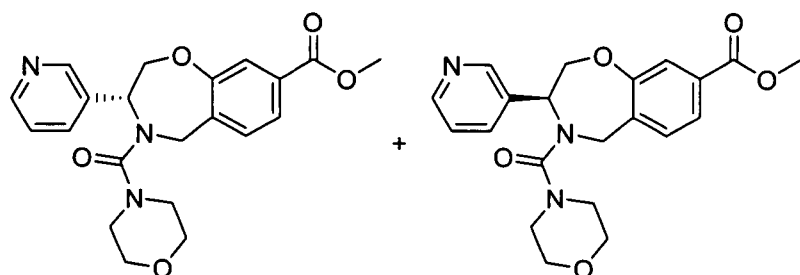
步驟 2: 3-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁嗪-8-甲酸甲酯



[0167] 向用惰性氮氣氛圍淨化且維持之 10 mL 密封管中添加 3-溴-4-((2-羥基-1-(吡啶-3-基)乙胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (260 mg, 0.71 mmol, 1 當量) 於異丙醇 (8 mL) 中之溶液，隨後逐份添加 K₂CO₃ (147.5 mg, 1.07 mmol, 1.5 當量)。向此混合物中逐份添加 CuI (67.6 mg, 0.35 mmol, 0.5 當量)，且在油浴中在 105°C 下攪拌所得溶液隔夜。用水/冰浴冷卻反應混合物至室溫且隨後在真空下濃縮。使殘餘物溶解於 EtOAc (80 mL) 中且用鹽水 (3 × 30 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥合併之有機層，過濾，且在真空下濃縮得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (210 mg)，其不經純化即用於下一步驟。MS: (ES, *m/z*): 285

$[M+H]^+$ 。

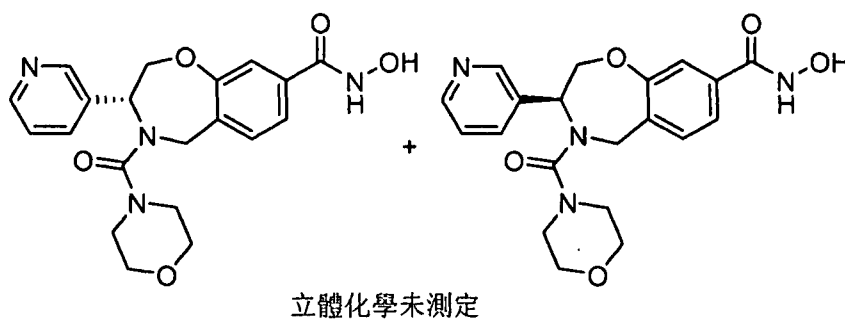
步驟 3：(R)-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯及(S)-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯



[0168] 向 8 mL 瓶中添加含 3-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲酸甲酯 (100 mg, 0.35 mmol, 1 當量) 之 CH_2Cl_2 (2.5 mL), 隨後在 0°C 下添加 Et_3N (177.8 mg, 1.76 mmol, 5 當量) 及三光氣 (52.1 mg, 0.18 mmol, 0.5 當量)。在室溫下攪拌混合物 30 min 且隨後添加嗎啉 (61.2 mg, 0.70 mmol, 2 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 2 h 且隨後在真空下濃縮。藉由急驟製備型 HPLC (管柱: C18, 40 g, 20-45 μm , 100 \AA ; 移動相 A: 水/0.05% TFA; 移動相 B: MeCN; 流動速率: 80 mL/min; 梯度: 5% B 至 30% B, 在 30 min 內; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物。隨後用 1 N NaOH 水溶液將收集之溶離份之 pH 值調節至 8。用 CH_2Cl_2 (2 \times 150 mL) 萃取所得溶液。經無水 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層, 過濾, 且在真空下濃縮得到呈白色固體之標題化合物之外

消旋體 (40 mg, 29%)。藉由對掌性製備型 HPLC (管柱: Phenomenex Lux Cellulose-4, AXIA 封裝, 5 μm , 21.2 \times 250 mm; 移動相: MeOH; 流動速率: 20 mL/min; 偵測器: UV 254、220 nm) 分離外消旋體得到呈白色固體之標題化合物之單一異構體。任意繪製為 R 異構體之第一溶離異構體: (15 mg, 38% 產率); 任意繪製為 S 異構體之第二溶離異構體: (18 mg, 45% 產率)。MS: (ES, m/z): 398 [M+H]⁺。

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



[0169] 將含來自步驟 3 之分離異構體中之每一者 (15 mg, 0.04 mmol; 及 18 mg, 0.05 mmol; 1 當量) 之 THF/MeOH (4:1, 2.5 mL) 添加至 8 mL 瓶中, 隨後添加 1 N NaOH 水溶液 (2 當量) 及 NH₂OH (於 H₂O 中 50%, 60 當量)。在室溫下攪拌所得溶液 3 h 且藉由製備型

HPLC (管柱: Xbridge C18 OBD, 5 μm , 19 \times 250 mm; 移動相 A: 水/10 mM NH_4HCO_3 ; 移動相 B: MeCN; 梯度: 3% B 至 30% B, 在 8 min 內; 偵測器: UV 254、220 nm) 純化粗產物得到呈白色固體之標題化合物。來自與步驟 3 之第一溶離異構體之反應的產物: (6.1 mg, 41% 產率); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.13 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 2H), 5.27-5.26 (m, 1H), 4.70-4.61 (m, 3H), 4.51-4.48 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 4H), 3.02-3.01 (m, 4H)。來自與步驟 3 之第二溶離異構體之反應的產物: (7.6 mg, 42% 產率); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.01 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 2H), 5.26-5.25 (m, 1H), 4.70-4.61 (m, 3H), 4.51-4.77 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 4H), 3.02-3.00 (m, 4H)。MS: (ES, m/z): 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

實例 13-活體外組蛋白脫乙酰基酶分析

[0170] 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 孔盤中包括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

之肽基質及酶。以 1 nM 之最終濃度添加酶且使用肽基質 RHKK(Ac)-NH₂。在間隔 3×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°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。

[0171] 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基質肽的螢光強度。各樣品中之活性測定為產物與總和之比（PSR）： $P/(S+P)$ ，其中 P 為產物肽之峰值高度，且 S 為基質肽之峰值高度。使用以下方程式確定抑制%（ P_{inh} ）：

$$[0172] P_{inh} = (PSR_{0\%} - PSR_{inh}) / (PSR_{0\%} - PSR_{100\%}) \times 100$$

，其中 PSR_{inh} 為在存在抑制劑下產物總和比， $PSR_{0\%}$ 為在不存在抑制劑下平均產物總和比，且 $PSR_{100\%}$ 為在 100%抑制對照樣品中之平均產物總和比。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 IC₅₀ 值。

[0173] 如下表 4 中所闡述，IC₅₀ 值定義如下：IC₅₀ ≤ 0.1 μM（+++）；IC₅₀ > 0.1 μM 及 ≤ 0.5 μM（++）；IC₅₀ > 0.5 μM（+）。

表 4：代表性化合物針對 HDAC6 之抑制濃度 (IC₅₀) 值。

化合物名稱	活性範圍
(R)-N-羥基-4-甲基-3-苯基-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)-3-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++
(R)-N-羥基-3,4-二苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	++
(S)-N-羥基-4-甲基-3-苯基-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)-3-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-3,4-二苯基-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-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	++
(S)-N8-羥基-N4,N4-二甲基-3-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-4-(嗎啉-4-羰基)-3-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)-3-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-3-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++
(S)-4-(4-乙醯基哌嗪-1-羰基)-N-羥基-3-苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(4-(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-苯基-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)-N-羥基-3-苯基-4-(吡咯啶-1-羰基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++
(S)-N4-環己基-N8-羥基-3-苯基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺	+++

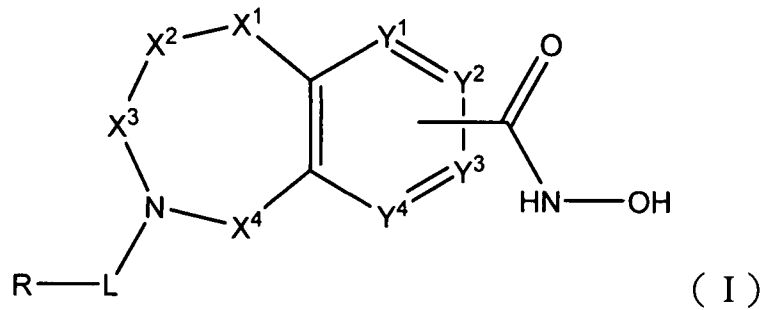
化合物名稱	活性範圍
(S)-N8-羥基-3-苯基-N4-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺	+++
(S)-N8-羥基-N4,3-二苯基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺	+++
(S)-N8-羥基-3-苯基-N4-(吡啶-4-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺	+++
(S)-N8-羥基-3-苯基-N4-(吡啶-3-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮吡-4,8(5H)-二甲醯胺	+++
(S)-N-羥基-4-(嗎啶-4-羰基)-3-(對甲苯基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++
(S)-3-(4-氯苯基)-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	+++
(S)-3-(3-氯苯基)-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	+++
(R)-N-羥基-4-(嗎啶-4-羰基)-3-(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-4-(嗎啶-4-羰基)-3-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺	+++
(S)-3-(4-氟苯基)-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	+++

等效物

[0174] 儘管已結合上述特定實施例描述本發明，其許多替代方案、修改及其他變化將為一般技術者顯而易見。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。

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 不同時均為 CR^1R^2 ；

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

Y^2 及 Y^3 當不鍵結至 $-C(O)NHOH$ 時各獨立地為 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 經由羰基或磺醯基鍵結至環氮；

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 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基，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、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^1$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{NHR}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ 、雜環、芳基或含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的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 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子之雜芳基、-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： $-\text{OH}$ 、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、芳基及含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基；

或 R^1 及 R^2 與其兩者所連接之原子組合形成螺環、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 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的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、環烯基或雜環烷基；

$R^{1'}$ 及 $R^{2'}$ 獨立地且在每次出現時為 H、芳基或含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基，其中各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、 $-NO_2$ 、側氧基、 $-CN$ 、 $-R^3$ 、 $-R^5$ 、 $-OR^3$ 、 $-NHR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_2N(R^3)_2$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-NR^3S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3S(O)R^5$ 、雜環、芳基及含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基，其中 $R^{1'}$ 或 $R^{2'}$ 中之至少一者不為 H；

R^3 及 R^4 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、芳基、含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基、 $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})S(O)_2R^5$ 、 $-C(O)C_1-C_6 \text{ 烷基}$ 、 $-CO_2C_1-C_6 \text{ 烷基}$ 或 $-(CHR^5)_nN(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ ，其中各烷基、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、 $-NO_2$ 、側氧基、 $-CN$ 、 $-R^5$ 、 $-O(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、

-NH(C₁-C₆) 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆ 烷基)₂、-S(O)₂NHC₁-C₆ 烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-CO₂C₁-C₆ 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂C₁-C₆ 烷基、-S(O)R⁵、
-S(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)R⁵、雜環、芳基及含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基；

或 R³ 及 R 可與其所連接之氮原子組合形成雜環或含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基，其中各雜環或雜芳基視情況經 -R⁴、-OR⁴ 或 -NR⁴R⁵ 取代；

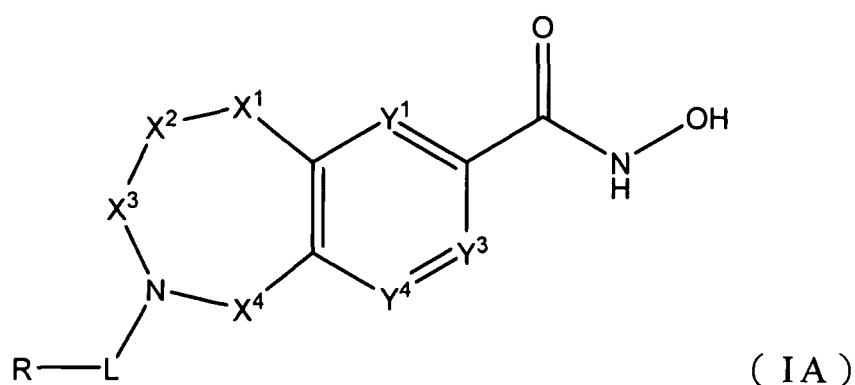
R⁵ 獨立地且在每次出現時為 -H、-C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₄-C₈ 環烯基、-C₂-C₆ 炔基、-C₃-C₈ 環烷基、雜環基、芳基、含有 1 至 5 個選自由 N、S、P 及 O 組成之群的雜原子的雜芳基、-OH、鹵素、-NO₂、-CN、-NHC₁-C₆ 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)₂、-S(O)₂NH(C₁-C₆ 烷基)、
-S(O)₂N(C₁-C₆ 烷基)₂、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-CO₂C₁-C₆ 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)SO₂C₁-C₆ 烷基、
-S(O)(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-N(C₁-C₆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

各 n 獨立地且在每次出現時為 0 至 6 之整數；及

其限制條件為當 X² 及 X⁴ 均為 C=O 時，X¹ 不為 NR³。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 X⁴ 為 CR¹R²。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中所述化合物為式 IA 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。

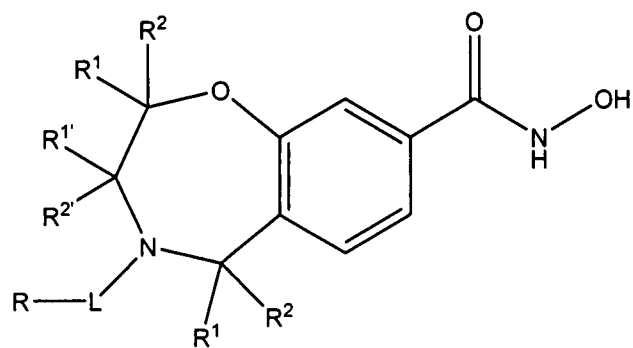
4. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中 X^4 為 CR^1R^2 。

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 $C=O$ 。

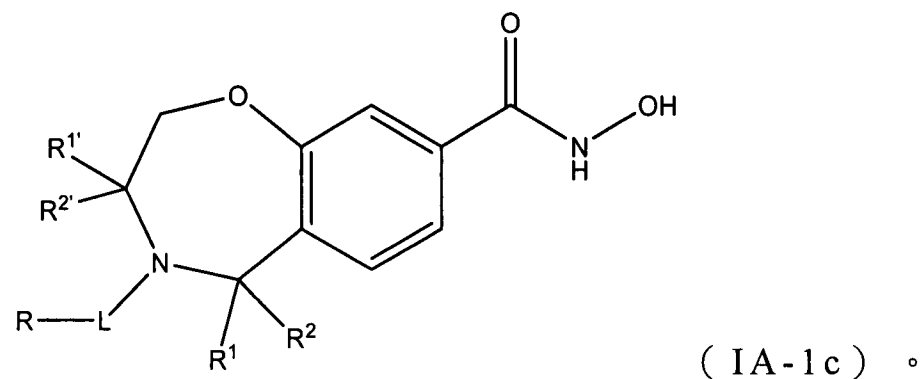
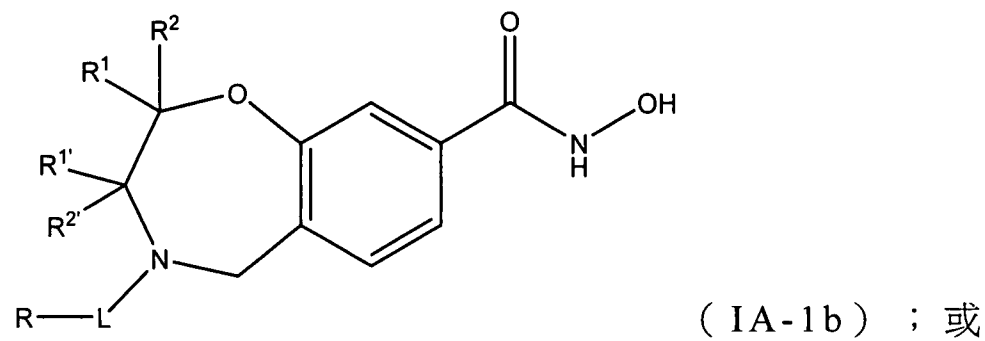
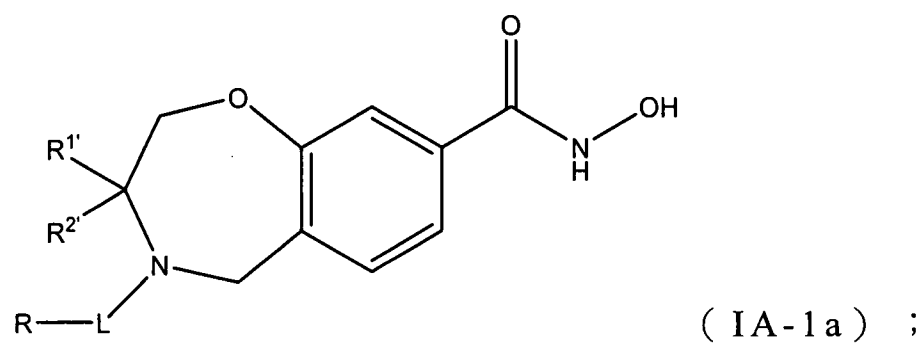
6. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中 X^1 為 O。

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 。

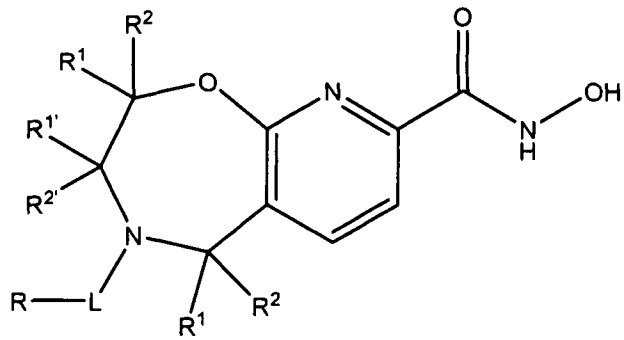
8. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化合物為式 IA-1 化合物：



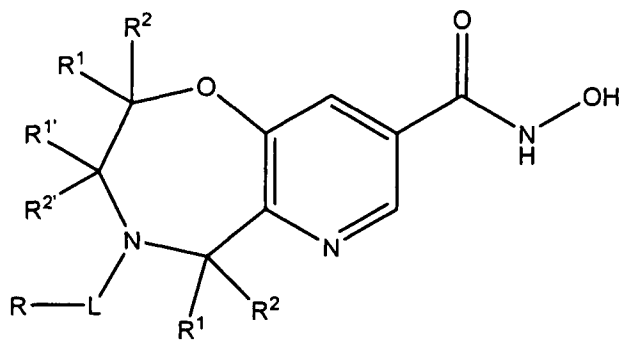
9. 如申請專利範圍第 8 項所述之化合物，其中所述化合物為式 IA-1a、式 IA-1b 或式 IA-1c 化合物：



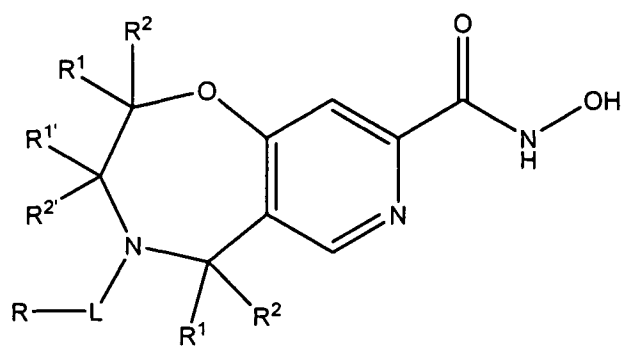
10. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化合物為式 IA-2 化合物：



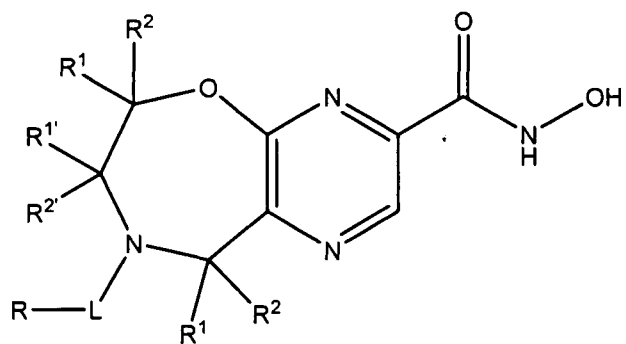
11. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化合物為式 IA-3 化合物：



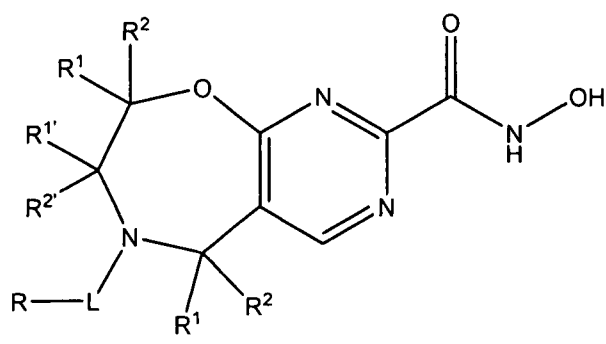
12. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化合物為式 IA-4 化合物：



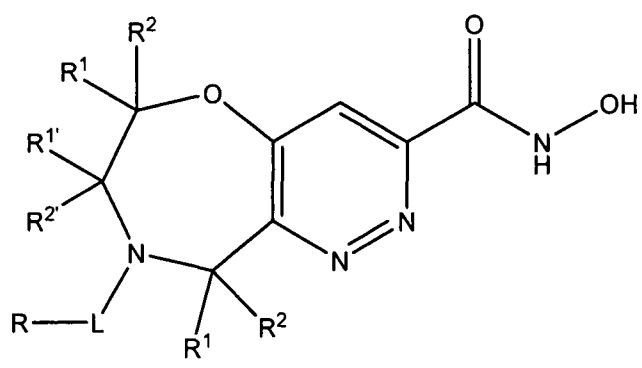
13. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化合物為式 IA-5 化合物：



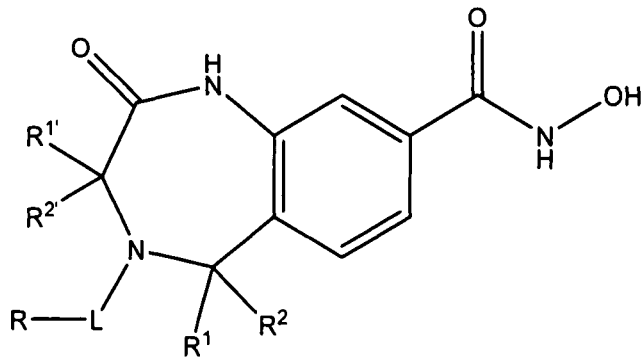
14. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化合物為式 IA-6 化合物：



15. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化合物為式 IA-7 化合物：

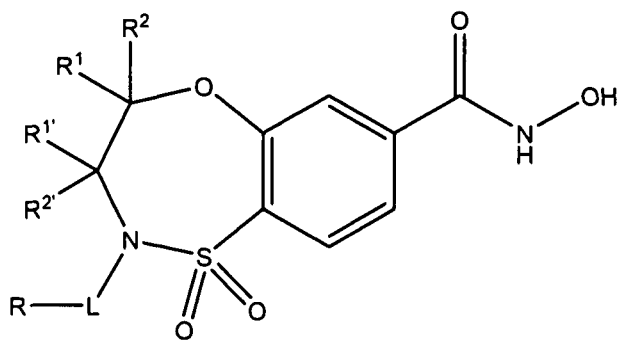


16. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化合物為式 IA-8 化合物：



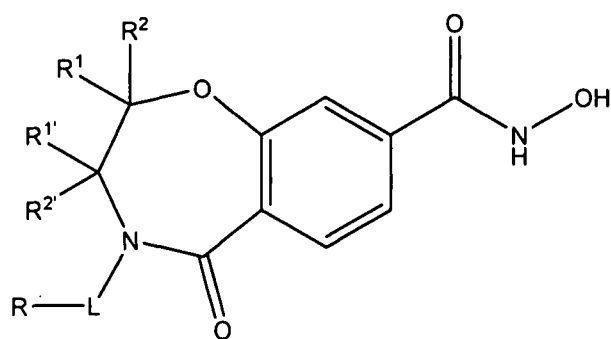
(IA-8) 。

17. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化合物為式 IA-9 化合物：



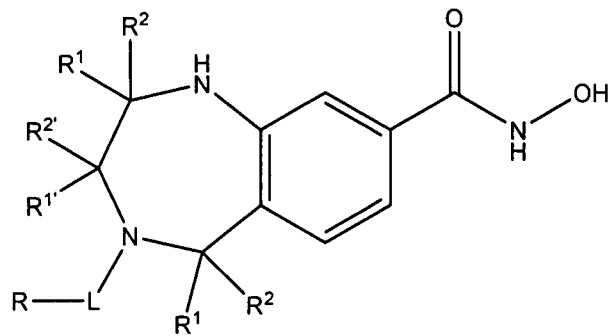
(IA-9) 。

18. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化合物為式 IA-10 化合物：

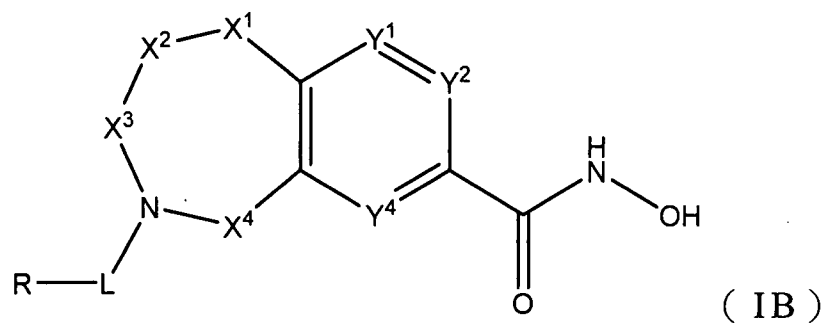


(IA-10) 。

19. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中所述化合物為式 IA-11 化合物：



20. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中所述化合物為式 IB 化合物



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。

21. 如申請專利範圍第 20 項所述之化合物，其中 X^4 為 CR^1R^2 。

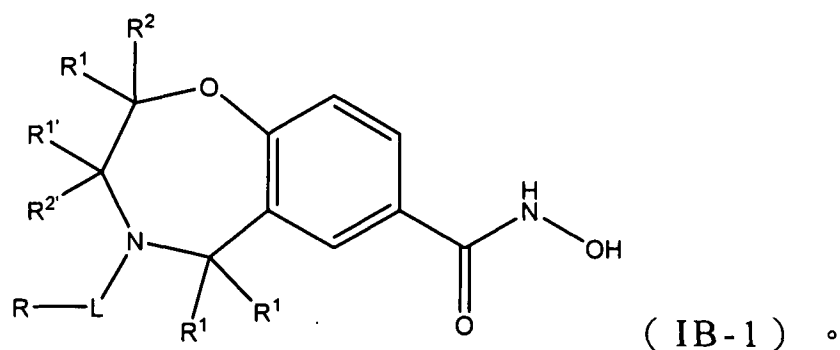
22. 如申請專利範圍第 20 項所述之化合物，其中 X^1 為 NR^3 、O 或 $C=O$ 。

23. 如申請專利範圍第 20 項所述之化合物，其中 X^1 為 O。

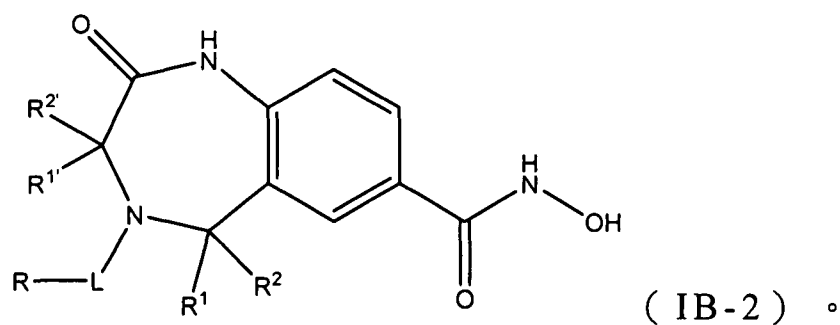
24. 如申請專利範圍第 20 項所述之化合物，其中 X^1 為 O 且 X^4 為 CR^1R^2 。

25. 如申請專利範圍第 20 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 。

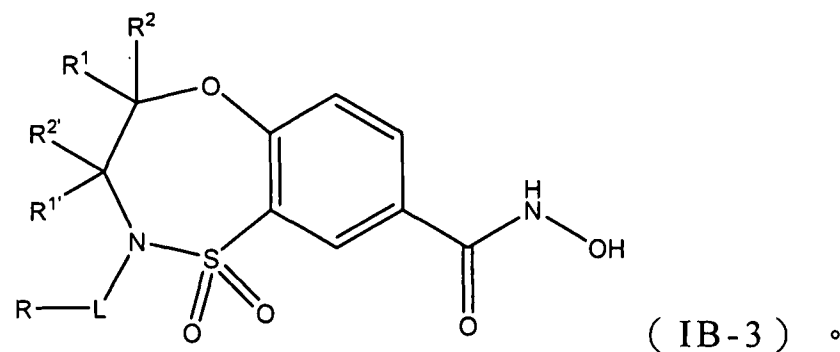
26. 如申請專利範圍第 20 項所述之化合物，其中所述化合物為式 IB-1 化合物：



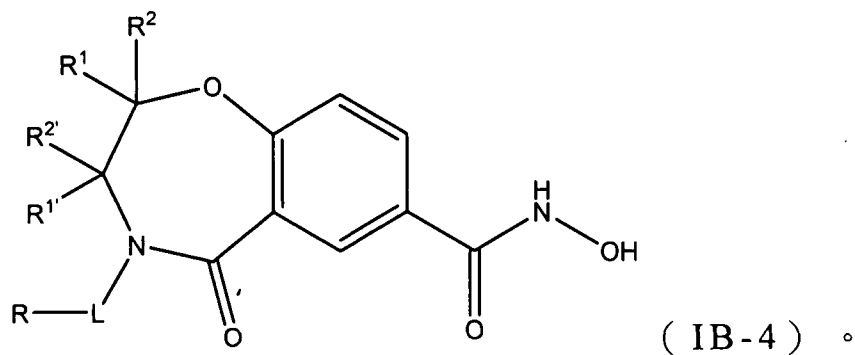
27. 如申請專利範圍第 20 項所述之化合物，其中所述化合物為式 IB-2 化合物：



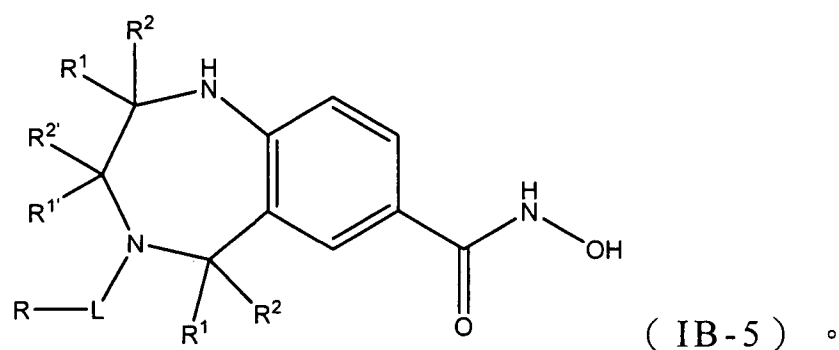
28. 如申請專利範圍第 20 項所述之化合物，其中所述化合物為式 (IB-3) 化合物：



29. 如申請專利範圍第 20 項所述之化合物，其中所述化合物為式 IB-4 化合物：



30. 如申請專利範圍第 20 項所述之化合物，其中所述化合物為式 (IB-5) 化合物：



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：

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

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

(S)-N-羥基-3,4-二苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-3,4-二苯基-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

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

(S)-4-(4-乙醯基哌嗪-1-羰基)-N-羥基-3-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-苯基-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)-N-羥基-3-苯基-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)-N4-環己基-N8-羥基-3-苯基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

(S)-N8-羥基-3-苯基-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-N4,3-二苯基-2,3-二氫苯并[f][1,4]噁氮呼-4,8(5H)-二甲醯胺；

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

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

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

(S)-3-(4-氯苯基)-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；

(S)-3-(3-氯苯基)-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；

(S)-3-(4-氟苯基)-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；

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

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

32. 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：

(S)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(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-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(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；

(R)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(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)-3-(3-氟苯基)-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

(R)-3-(3-氟苯基)-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

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

(R)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(2-(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)-3-(2-氟苯基)-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；

(R)-3-(2-氟苯基)-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

(S)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(喹啉-6-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(S)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(喹啉-6-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺

(S)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(喹啉-7-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

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

(R)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(喹啉-6-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮呼-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(喹啉-6-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

(R)-N-羥基-4-(嗎啉-4-羰基)-3-(喹啉-7-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噁氮吡-8-甲醯胺；

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

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

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

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

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

33. 一種醫藥組合物，其包括如申請專利範圍第 1 項至第 32 項中任一項所述之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

34. 一種治療有需要之個體之與 HDAC6 調節相關之疾病的方法，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 32 項中任一項所述之化合物。

35. 如申請專利範圍第 34 項所述之方法，其中所述疾病為癌症、神經退化性疾病、神經發育性病症、發炎性或自體免疫疾病、感染、代謝疾病、血液學疾病或心血管疾病。

36. 如申請專利範圍第 35 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。

37. 如申請專利範圍第 35 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。

38. 如申請專利範圍第 35 項所述之方法，其中所述神經發育性病症為瑞特症候群 (Rett syndrome)。

39. 如申請專利範圍第 35 項所述之方法，其中所述發炎性或自體免疫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、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。

40. 如申請專利範圍第 34 項所述之方法，其中所述化合物抑制組蛋白脫乙酰基酶。

41. 如申請專利範圍第 34 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。

42. 如申請專利範圍第 34 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。

43. 如申請專利範圍第 1 項至第 32 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。

44. 一種如申請專利範圍第 1 項至第 32 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。