(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102036955 B
(45)授权公告日 2013.03.27

(21)申请号 200980118797.2

(22)申请日 2009.03.24

(30)优先权数据
61/039,674 2008.03.26 US

(85)PCT申请进入国家阶段日
2010.11.23

(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2009/053421 2009.03.24

(87)PCT申请的公布数据
WO2009/118305 EN 2009.10.01

(73)专利权人 诺瓦提斯公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 M·舒尔茨 C·H-T·陈 赵英伸 L·江 J·范 刘刚 D·马宗达 李建科

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 黄革生 林柏楠

(51)Int.Cl.
C07D 207/08(2006.01)
C07D 403/06(2006.01)
C07D 405/06(2006.01)
C07D 413/06(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
A61K 31/4025(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07D 401/06(2006.01)

(56)对比文件
CN 1450991 A,2003.10.22,说明书第1页第1段至第73页最后1段.
CN 1764648 A,2006.04.26,说明书第1页第1段至第246页最后1段.

审查员 王明哲

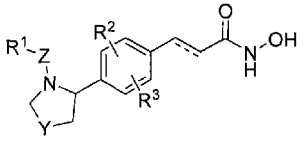
权利要求书 11 页 说明书 92 页

(54)发明名称

脱乙酰酶B的异羟肟酸盐为基础的抑制剂

(57)摘要

本发明涉及式(I)的化合物及其药学可接受的盐、水合物、酯类和前体药物,其中R^1、R^2、R^3、Y、Z和(A)如本文所定义。本发明的教导还提供了式(I)化合物的制备方法和使用式(I)的化合物治疗、抑制或预防完全或部分通过脱乙酰酶介导的病理学病症或障碍的方法。

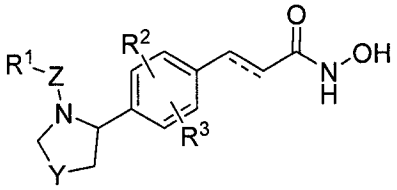


(I)

(A)

CN 102036955 B

1. 式 I 的化合物：



I;

或其药学可接受的盐，

其中：

---是 a) 单键或 b) 双键；

Y 是 $-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、$-NHCH_2-$、$-N(CH_3)CH_2-$ 或 $-N(C(O)O-t-Bu)CH_2-$；

Z 是 $-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、$-C(O)CH_2-$、$-CH_2CH(OH)-$、$-CH_2CH_2CH(CH_3)-$，或 $-CH_2C(=NOH)-$；

R^1 是 a)H，b)C_{1-10} 烷基、c)C_{2-10} 链烯基、d)C_{2-10} 炔基、e)C_{3-14} 环烷基、f)C_{6-14} 芳基、g)3-14 元环杂烷基或 h)5-14 元杂芳基，其中 b)-h) 各自任选被 1-4 个 $-L'-R^5$ 基团取代；

R^2 和 R^3 独立地是 a)H 或 b) 卤素；

R^5 在每次出现时是 a) 卤素、b)-CN、c)$-NO_2$、d) 氧代、e) $=N-L'-R^6$、f)$-O-L'-R^6$、g)$-S(O)_mR^7$、h)C_{1-10} 烷基、i)C_{2-10} 链烯基、j)C_{2-10} 炔基、k)C_{3-14} 环烷基、l)C_{6-14} 芳基、m)3-14 元环杂烷基或 n)5-14 元杂芳基，其中 h)-n) 各自任选被 1-4 个 $-L'-R^{10}$ 基团取代；

R^6 在每次出现时是 a)H 或 d) 任选被 1-4 个 $-L'-R^{10}$ 基团取代的 C_{1-10} 烷基；

R^7 是甲基；

R^{10} 在每次出现时是 a) 卤素、b)-CN、c)$-NO_2$、d) 氧代、e)-OH、f)$-NH_2$、am)$-Si(C_{1-10}$ 烷基$)_3$、an)C_{1-10} 烷基、ar)C_{1-10} 卤代烷基、as)C_{3-14} 环烷基、at)C_{6-14} 芳基或 au)3-14 元环杂烷基；

L′ 在每次出现时是 a) 二价 C_{1-10} 烷基或 f) 共价键；且

m 在每次出现时是 2。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐，其中 R^1 是 H、C_{2-10} 链烯基、C_{3-14} 环烷基或 3-14 元环杂烷基，其中 C_{2-10} 链烯基、C_{3-14} 环烷基和 3-14 元环杂烷基各自任选被 1-4 个 $-L'-R^5$ 基团取代，且 L′ 和 R^5 如权利要求 1 所定义。

3. 权利要求 1 或 2 的任意项的化合物或其药学可接受的盐，其中 R^1 是任选被 1-4 个独立地选自卤素、-CN、$-NO_2$ 和 $-CF_3$ 的基团取代的 C_{2-10} 链烯基。

4. 权利要求 3 的的化合物或其药学可接受的盐，其中 R^1 是 2,2- 二氯乙烯基。

5. 权利要求 1 或 2 的任意项的化合物或其药学可接受的盐，其中 R^1 是 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元环杂烷基，其各自任选被 1-4 个 $-L'-R^5$ 基团取代，其中 L′ 和 R^5 如权利要求 1 所定义。

6. 权利要求 5 的化合物或其药学可接受的盐，其中 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元环杂烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、吡咯烷基、哌啶基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

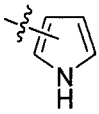
7. 权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐，其中 R^1 是 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，且各自任选被 1-4 个 $-L'-R^5$ 基团取代，其中 L′ 和 R^5 如权利要求 1 所定义。

8. 权利要求 1 或权利要求 7 的化合物或其药学可接受的盐，其中 R^1 是任选被 1-4 个独立地选自卤素、-CN、$-NO_2$、C_{1-10} 烷基、C_{3-14} 环烷基和 C_{6-14} 芳基的基团取代的苯基，其中 C_{1-10} 烷基、C_{3-14} 环烷基和 C_{6-14} 芳基各自任选被 1-4 个 -L′ -R^{10} 基团取代，且 L′ 和 R^{10} 如权利要求 1 所定义。

9. 权利要求 1 或 7 的化合物或其药学可接受的盐，其中 R^1 是任选被 1-4 个独立地选自 F、Cl、$-NO_2$、-OH、$-OCH_3$ 和甲基的基团取代的苯基。

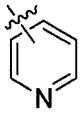
10. 权利要求 1 或权利要求 7 的化合物或其药学可接受的盐，其中 R^1 是任选被 1-4 个 -L′ -R^5 基团取代的 5-14 元杂芳基，其中 L′ 和 R^5 如权利要求 1 所定义。

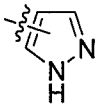
11. 权利要求 1 或 7 的化合物或其药学可接受的盐，其中 5-14 元杂芳基选自：

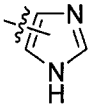

i,

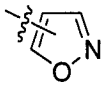
ii,

iii,


iv,


v,

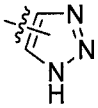

vi,

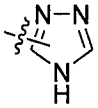

vii

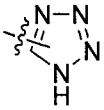
viii,

ix,

x,

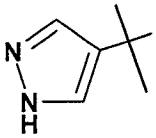

xi,


和 **xii,**


xiii,

其中 i-xiii 各自任选与苯基或 5-6 元杂芳基稠合，且任选被 1-4 个 -L′ -R^5 基团取代，其中 L′ 和 R^5 如权利要求 1 所定义。

12. 权利要求 1 或 7 的化合物或其药学可接受的盐，其中 R1 是


。

13. 权利要求 1 或 7 的化合物或其药学可接受的盐，其中 R^1 选自 i-xiii，其各自任选被 1-4 个独立地选自如下的基团取代：卤素、$-NO_2$、$-S(O)_mR^7$、-(C_{1-10} 烷基)-(C_{3-14} 环烷基)、-(C_{1-10} 烷基)-(C_{6-14} 芳基)、-(C_{1-10} 烷基)-(3-14 元环杂烷基)、-(C_{1-10} 烷基)-(5-14 元杂芳基)、C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 链烯基、C_{2-10} 炔基、C_{3-14} 环烷基、C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基和 5-14 元杂芳基，其中 C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 链烯基、C_{2-10} 炔基、C_{1-10} 烷氧基、C_{3-14} 环烷基、C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基和 5-14 元杂芳基各自任选被 1-4 个 -L′ -R^{10} 基团取代，且 L′、R^7 和 R^{10} 如权利要求 1 所定义。

14. 权利要求 1 或 7 的化合物或其药学可接受的盐，其中 R^1 是任选被 1-4 个基团取代的吡唑基，所述基团独立地选自 F、Cl、Br、-OH、$-CF_3$、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔-丁基、2-甲基-丙基、2,2-二甲基-丙基、丙炔基、氰基甲基、2-氰基乙基、3-氰基丙基、

环丙基甲基、四氢吡喃基甲基、苯基和三氟苯基。

15. 权利要求 1 或 7 的化合物或其药学可接受的盐，其中 R^1 是被甲基二取代的吡唑基。

16. 权利要求 1 或 7 的化合物或其药学可接受的盐，其中 R^1 是噻吩基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基或四唑基，其各自任选被 1-4 个独立地选自 F、Cl、Br、$-CF_3$、甲基、乙基、异 - 丙基、叔 - 丁基、(三甲基甲硅烷基) 甲基、苄基、2- 苯甲酰氧基乙基、苯基和 4- 氨基苯基的基团取代。

17. 权利要求 1 或 7 的任意项的化合物或其药学可接受的盐，其中 R^1 是吲哚基、吡唑并 [1,5-a] 吡啶基、吡咯并 [2,3-b] 吡啶基或咪唑并 [1,2-a] 吡啶基，其各自任选被 1-4 个独立地选自 F、Cl、Br、$-NO_2$、$-CF_3$、甲基、乙基、异 - 丙基、叔 - 丁基、1- 羟基 -1- 甲基乙基、苯基、吡啶基和吡嗪基的基团取代。

18. 权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐，其中 R^2 和 R^3 独立地是 H、F、Cl 和 Br。

19. 化合物或其药学可接受的盐，该化合物选自：

(E)-N- 羟基 -3-(4-{1-[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺，

(E)-N- 羟基 -3-(4-{1-[3-(1H- 吲哚 -3- 基)- 丙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺，

(E)-N- 羟基 -3-(4-{1-[2-(1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺，

(E)-N- 羟基 -3-(4-{1-[2-(2- 甲基 - 吲哚 -1- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺，

(E)-N- 羟基 -3-{4-[1-(2- 吲哚 -1- 基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酰胺

(E)-N- 羟基 -3-(4-{1-[2-(5- 甲氧基 -2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺，

(E)-N- 羟基 -3-(4-{1-[2-(2- 苯基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺，

(E)-N- 羟基 -3-[4-(1-{2-[2-(5- 甲基 - 异噁唑 -3- 基)-1H- 吲哚 -3- 基]- 乙基 }- 吡咯烷 -2- 基)- 苯基]- 丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{1-[2-(2- 叔 - 丁基 -6- 硝基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{1-[2-(2- 叔 - 丁基 -6- 甲磺酰基氨基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{1-[2-(2- 叔 - 丁基 -1- 甲磺酰基 -6- 甲磺酰基氨基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺，

(E)-N- 羟基 -3-(4-{1-[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙酰基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺，

(E)-3-[4-(1- 苄基 - 吡咯烷 -2- 基)- 苯基]-N- 羟基 - 丙烯酰胺，

(E)-N- 羟基 -3-{4-[1-(2- 苯基 -2H- 吡唑 -3- 基甲基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酰胺，

(E)-N- 羟基 -3-[4-(1- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基甲基 - 吡咯烷 -2- 基)- 苯基]- 丙

烯酰胺，

(E)-3-{4-[1-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基甲基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-{4-[(S)-1-(3-吡唑-1-基-丙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-[4-((S)-1-苯基乙酰基-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-[4-(1-苯乙基-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(4-羟基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{1-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(4-硝基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{1-[2-(2-氯-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{1-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{1-[2-(2-氟-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-{4-[1-(2-羟基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-{4-[1-(2-羟基-2-对-甲苯基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{1-[2-(4-氯-苯基)-2-羟基-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{1-[2-(3,4-二氯-苯基)-2-羟基-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-{4-[1-(3-苯基-丙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-{4-[1-(2-吡啶-2-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-{4-[(S)-1-(2-噻吩-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-{4-[1-(3-甲基-丁基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺，

(E)-3-{4-[1-(3,3-二氯-烯丙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-[4-((S)-1-环丙基甲基-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-[4-((S)-1-环丁基甲基-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-[4-(1-环戊基甲基-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-{4-[(S)-1-(2-环己基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(四氢-吡喃-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-{4-[(S)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(2-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(2-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(2-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-乙基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-[4-((S)-1-{2-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(2-吡嗪-2-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(2-吡啶-3-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-叔-丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-{4-[1-(2-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(3-甲基-5-苯基-异噁唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯

基)-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-叔-丁基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-环丙基甲基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-{4-[(S)-1-(2-吡唑-1-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(4-甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-溴-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(3,4,5-三甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-3-[4-((S)-1-{2-[3-(2,2-二甲基-丙基)-5-羟基-4-甲基-吡唑-1-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-溴-3,5-二甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-溴-3-甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(3-甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(5-甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-{4-[1-(2-咪唑-1-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(2-苄氧基-乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(1-三甲基硅烷基甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(4-氨基-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-乙基}-吡咯

烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(2H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-[4-(1-{2-[3-苯基-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-[(Z)-羟基亚氨基]-2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-{4-[(S)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-哌啶-2-基]-苯基}-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-{4-[(S)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-氮杂庚环-2-基]-苯基}-丙烯酰胺，

3-[4-((E)-2-羟基氨基甲酰基-乙烯基)-苯基]-4-[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-哌嗪-1-甲酸叔-丁酯，

(E)-N-羟基-3-(4-{4-甲基-1-[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-哌嗪-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-哌嗪-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-{4-[4-甲基-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-哌嗪-2-基]-苯基}-丙烯酰胺，

(E)-3-{3-氟-4-[(S)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-{3-氯-4-[(S)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-{2-氟-4-[(S)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-{3,5-二氟-4-[(S)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-乙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-丁基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-{4-[(S)-1-(2-苯磺酰基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3-叔-丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(2-异丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(1-异丙基-1H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-[4-(1-{2-[2-(3,3,3-三氟-丙基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-叔-丁基-2H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-环丁基-2H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-[4-((S)-1-{2-[2-(4-硝基-苯基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-[4-((S)-1-{2-[1-(4-硝基-苯基)-1H-四唑-5-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺，

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(5-叔-丁基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-3-[4-((S)-1-{2-[3,5-二甲基-1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺，

(E)-N-羟基-3-(4-{(R)-1-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺，

N-羟基-3-(4-{(R))-1-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙酰胺，

N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙酰胺，

N-羟基-3-[4-((S)-1-{2-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙酰胺，

N-羟基-3-{4-[(S)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙酰胺，

N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(1-异丙基-1H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙酰胺，和

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺。

20. 组合物，其包含治疗有效量的权利要求1-19的任意一项的化合物或其药学可接受的盐和药学可接受的载体或赋形剂。

21. 权利要求1-19的任意一项的化合物或其药学可接受的盐用于制备治疗哺乳动物

由 HDAC 介导或部分介导的疾病、障碍、病症或不期望的过程的药物的用途。

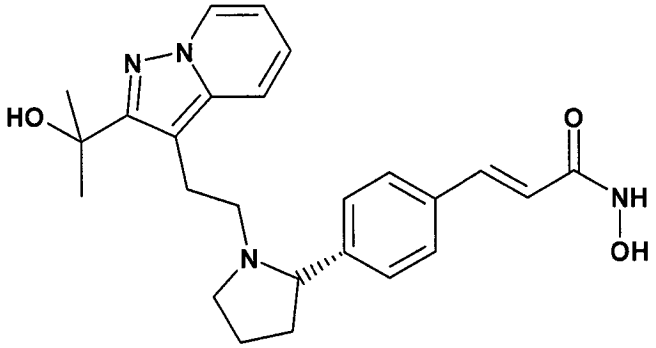
22. 权利要求 21 的用途，其中所述疾病、障碍、病症或不期望的过程选自不期望的增殖性疾病、神经变性疾病、心血管疾病、中风、自身免疫疾病、炎性障碍、不期望的免疫学过程和真菌感染。

23. 权利要求 21-22 的任意一项的用途，其中所述疾病、障碍、病症或不期望的过程选自癌、肿瘤、纤维化、瘤形成、银屑病、前列腺肥大、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、Rubenstein-Taybis 综合征、帕金森病、肌肉营养不良、心力衰竭、心脏肥大、血栓形成、脊髓性肌萎缩、中风、雷特综合症、狼疮、硬皮病、动脉粥样硬化和关节炎或关节炎性病症。

24. 权利要求 23 的用途，其中所述癌症选自脑癌、肾癌、肝癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳腺肿瘤、胃癌、食道癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、阴道癌、甲状腺癌、肉瘤、胶质母细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠道癌、肺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、淋巴瘤和白血病。

25. 权利要求 21 的用途，其中所述哺乳动物是人。

26. 具有下式结构的化合物 (E)-N- 羟基 -3-[4-((S)-1-{2-[2-(1- 羟基 -1- 甲基 - 乙基)- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基]- 乙基 }- 吡咯烷 -2- 基)- 苯基]- 丙烯酰胺或其药学可接受的盐



。

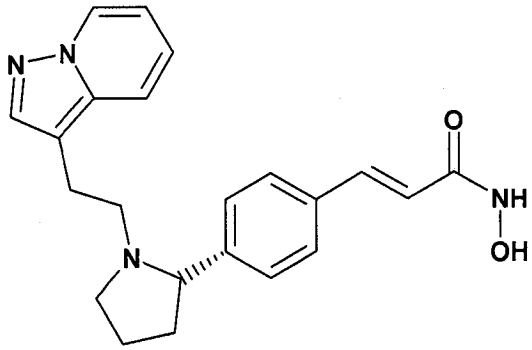
27. 药物组合物，其包含根据权利要求 26 的化合物或其药学可接受的盐和药学可接受的载体或赋形剂。

28. 根据权利要求 26 的化合物或其药学可接受的盐用于制备治疗癌症的药物的用途，其中所述的癌症选自脑癌、肾癌、肝癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳腺肿瘤、胃癌、食道癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、阴道癌、甲状腺癌、肉瘤、胶质母细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠道癌、肺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、淋巴瘤和白血病。

29. 权利要求 28 的用途，其中所述的癌症是淋巴瘤或白血病。

30. 权利要求 29 的用途，其中所述的白血病是急性髓性白血病。

31. 具有下列结构的化合物 (E)-N- 羟基 -3-{4-[(S)-1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酰胺或其药学可接受的盐



。

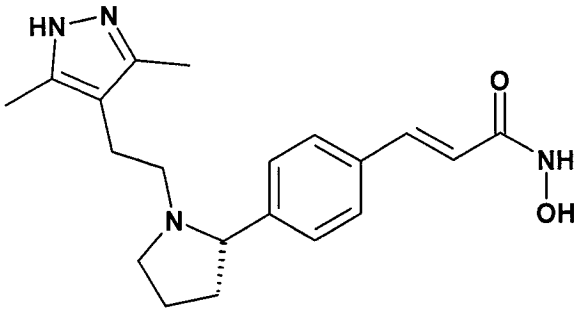
32. 药物组合物，其包含根据权利要求 31 的化合物或其药学可接受的盐和药学可接受的载体或赋形剂。

33. 根据权利要求 31 的化合物或其药学可接受的盐用于制备治疗癌症的药物的用途，其中所述的癌症选自脑癌、肾癌、肝癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳腺肿瘤、胃癌、食道癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、阴道癌、甲状腺癌、肉瘤、胶质母细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠道癌、肺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、淋巴瘤和白血病。

34. 权利要求 33 的用途，其中所述的癌症是淋巴瘤或白血病。

35. 权利要求 34 的用途，其中所述的白血病是急性髓性白血病。

36. 具有下列结构的化合物 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺或其药学可接受的盐



。

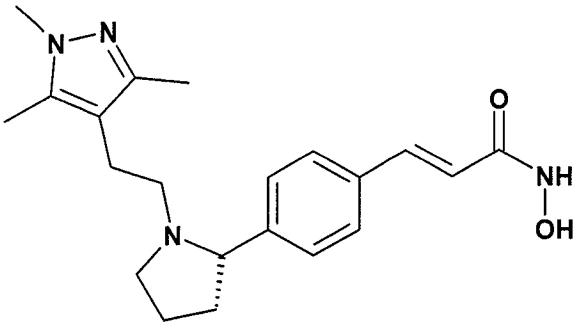
37. 药物组合物，其包含根据权利要求 36 的化合物或其药学可接受的盐和药学可接受的载体或赋形剂。

38. 根据权利要求 36 的化合物或其药学可接受的盐用于制备治疗癌症的药物的用途，其中所述的癌症选自脑癌、肾癌、肝癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳腺肿瘤、胃癌、食道癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、阴道癌、甲状腺癌、肉瘤、胶质母细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠道癌、肺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、淋巴瘤和白血病。

39. 权利要求 38 的用途，其中所述的癌症是淋巴瘤或白血病。

40. 权利要求 39 的用途，其中所述的白血病是急性髓性白血病。

41. 具有下列结构的化合物 (E)-N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2-(1,3,5- 三甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺或其药学可接受的盐



。

42. 药物组合物，其包含根据权利要求 41 的化合物或其药学可接受的盐和药学可接受的载体或赋形剂。

43. 根据权利要求 41 的化合物或其药学可接受的盐用于制备治疗癌症的药物的用途，其中所述的癌症选自脑癌、肾癌、肝癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳腺肿瘤、胃癌、食道癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、阴道癌、甲状腺癌、肉瘤、胶质母细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠道癌、肺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、淋巴瘤和白血病。

44. 权利要求 43 的用途，其中所述的癌症是淋巴瘤或白血病。

45. 权利要求 44 的用途，其中所述的白血病是急性髓性白血病。

脱乙酰酶 B 的异羟肟酸盐为基础的抑制剂

[0001] 引言

[0002] 脱乙酰酶催化的脱乙酰化涉及牵连信号转导的蛋白质的转录调节。因此，脱乙酰酶抑制剂可以用于治疗由一种或多种脱乙酰酶完全或部分介导的病理病症或障碍。这些病症或障碍可以包括视网膜病、老年性黄斑变性、银屑病、成血管细胞瘤、血管瘤、动脉硬化、肌萎缩病症例如肌营养不良症、恶病质、亨廷顿综合征、炎性疾病例如类风湿或风湿性炎性疾病、心血管疾病例如心脏肥大和心力衰竭、肾病和功能障碍、中风、自体免疫疾病和肿瘤疾病。更具体地说，脱乙酰酶抑制剂可以用于治疗关节炎和关节炎性疾病（例如骨关节炎、类风湿性关节炎等）、其他慢性炎性障碍（例如慢性哮喘、动脉或移植后动脉粥样硬化、子宫内膜异位症等）、实体瘤（例如胃肠道、胰腺、乳腺、胃、子宫、膀胱、肾、前列腺、食道、卵巢、子宫内膜、肺、脑的癌症、黑素瘤、卡波西肉瘤、头和颈鳞状细胞癌、恶性胸膜间皮瘤 (malignant pleural mesotherioma)、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等）和液体瘤（例如白血病）。

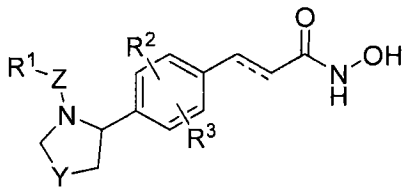
[0003] 更具体地说，组蛋白脱乙酰酶从组蛋白上的 N- 乙酰基赖氨酸上除去乙酰基。在正常细胞中，组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 和组蛋白乙酰转移酶共同控制组蛋白和非 - 组蛋白乙酰化水平以维持平衡。组蛋白可逆的乙酰化是通过改变转录因子接近 DNA 起作用的基因表达的主要调节剂。

[0004] 已经研究了 HDAC 抑制剂在增殖性疾病包括肿瘤、过度增殖性疾病、瘤形成、免疫疾病、心血管疾病和中枢和外周神经系统疾病中的治疗效果。更具体地说，HDAC 抑制剂可以用于其抗肿瘤活性。例如，已经报道丁酸及其衍生物包括苯基丁酸钠诱导体外人结肠癌、白血病和成视网膜细胞细胞系的细胞凋亡。然而，丁酸及其衍生物不用作药理学活性剂，因为它们倾向于被快速代谢并具有极短的体内半衰期。其他已经研究了其抗癌活性的 HDAC 抑制剂包括制滴菌素 A 和 trapoxin。作为抗真菌剂和抗生素的制滴菌素 A 是哺乳动物 HDAC 的可逆抑制剂，而作为环四肽的 trapoxin 是哺乳动物 HDAC 的不可逆抑制剂。尽管已经研究了制滴菌素和 trapoxin 的抗癌活性，但是这些化合物的体内不稳定性使得它们较不适合作为抗癌药。

[0005] 概述

[0006] 本发明的教导涉及式 I 的化合物：

[0007]



I;

[0008] 及其药学可接受的盐、水合物、酯类和前体药物，其中 R^1、R^2、R^3、Y、Z 和 ═ 如本文所定义。

[0009] 本发明的教导还涉及式 I 的化合物包括其药学可接受的盐、水合物、酯类和前体药物的制备方法，和式 I 的化合物包括其药学可接受的盐、水合物、酯类和前体药物在治疗由脱乙酰酶完全或部分介导的病理病症或障碍中的使用方法，例如包括对患者例如有此需要的患者施用治疗有效量的式 I 化合物。所述病理病症或障碍的实例包括不期望的增殖性病症、神经变性疾病、心血管疾病、中风、自身免疫疾病、炎性疾病、不期望的免疫过程和真菌感染。

[0010] 从如下描述和权利要求中会更完整地理解本发明教导的上述和其他特征和优点。

[0011] 发明详述

[0012] 在本说明书上下文中，如果将组合物描述为具有、包括或包含具体成分，或如果将方法描述为具有、包括或包含具体工艺步骤，则关注本发明教导的组合物还主要由所述成分组成或由其组成和本发明教导的方法还主要由所述工艺步骤组成或由其组成。

[0013] 在本申请中，如果认为要素或成分包括在和 / 或选自所述要素或成分清单，则应理解所述要素或成分可以是所述要素或成分中的任一种并且可以选自两种或多种所述要素或成分。

[0014] 除非另有具体说明，否则术语“包括”、“具有”的应用应被一般理解为开放式和非限制性。

[0015] 除非另有具体说明，否则本文单数的应用包括复数（且反之亦然）。此外，除非另有具体说明，否则如果术语“约”应用在定量数值之前，则本发明的教导还包括其自身具体的定量数值。如本文所用的术语“约”意指距额定值 ±5％变化。

[0016] 应理解步骤的次序或进行一些操作的次序是不重要的，只要本发明的教导保持可操作性。此外，两种或多种步骤或操作可以同时进行。

[0017] 除非从本说明书上下文中另有具体说明，否则如本文所用的“化合物”意指化合物自身及其药学可接受的盐、水合物和酯类或特别限于化合物的具体形式，即化合物自身或其药学可接受的盐、水合物或酯。

[0018] 如本文所用，“卤代”或“卤素”意指氟、氯、溴和碘。

[0019] 如本文所用，“氧代”意指双键合氧（即＝O）。

[0020] 如本文所用，“烷基”意指直链或支链饱和烃基。在一些实施方案中，烷基可以具有 1-10 个碳原子（例如 1-6 个碳原子）。烷基的实例包括甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基（例如正丙基和异丙基）、丁基（例如正丁基、异丁基、仲 - 丁基、叔 - 丁基）、戊基（例如正戊基、异戊基、新戊基）等。在一些实施方案中，烷基可以任选被至多四个独立地选自 $-L'-R^5$ 和 $-L'-R^{10}$ 的基团取代，其中 L′、R^5 和 R^{10} 如本文所定义。低级烷基一般具有至多 4 个碳原子。低级烷基的实例包括甲基、乙基、丙基（例如正丙基和异丙基）和丁基（例如正丁基、异丁基、仲 - 丁基、叔 - 丁基）。

[0021] 如本文所用，“链烯基”意指具有一个或多个碳 - 碳双键的直链或支链烷基。在一些实施方案中，链烯基可以具有 2-10 个碳原子（例如 2-6 个碳原子）。链烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基等。一个或多个碳 - 碳双键可以是内部的（例如在 2- 丁烯中）或末端的（例如在 1- 丁烯中）。在一些实施方案中，链烯基可以任选被至多独立地选自 $-L'-R^5$ 和 $-L'-R^{10}$ 的基团取代，其中 L′、R^5 和 R^{10} 如本文所定义。

[0022] 如本文所用，“炔基”意指具有一个或多个碳-碳三键的直链或支链烷基。在一些实施方案中，炔基可以具有 2-10 个碳原子（例如 2-6 个碳原子）。炔基的实例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基等。一个或多个碳-碳三键可以是内部的（例如在 2- 丁炔中）或末端的（例如在 1- 丁炔中）。在一些实施方案中，炔基可以任选被至多四个独立地选自 $-L'-R^5$ 和 $-L'-R^{10}$ 的基团取代，其中 L′、R^5 和 R^{10} 如本文所定义。

[0023] 如本文所用，“烷氧基”意指 -O- 烷基。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基（例如正丙氧基和异丙氧基）、叔-丁氧基等。

[0024] 如本文所用，“烷硫基”意指 -S- 烷基。烷硫基的实例包括甲硫基、乙硫基、丙硫基（例如正丙硫基和异丙硫基）、叔丁硫基等。

[0025] 如本文所用，“卤代烷基”意指具有一个或多个卤素取代基的烷基。在一些实施方案中，卤代烷基可以具有 1-10 个碳原子（例如 1-6 个碳原子）。卤代烷基的实例包括 CF_3、C_2F_5、CHF_2、CH_2F、CCl_3、$CHCl_2$、CH_2Cl、C_2Cl_5 等。全卤代烷基基团即其中全部氢原子被卤原子替代的烷基（例如 CF_3 和 C_2F_5）包括在“卤代烷基”定义内。例如，C_{1-10} 卤代烷基可以具有式 $-C_iH_{2i+1-j}X_j$，其中 X 是 F、Cl、Br 或 I，i 是 1-10 的整数，且 j 是 0-21 的整数，条件是 j 小于或等于 2i+1。

[0026] 如本文所用，“环烷基”意指非芳族碳环基，包括环状烷基、链烯基和炔基。环烷基可以是单环（例如环己基）或多环（例如包含稠合、桥连和/或螺环系），其中碳原子位于环系内部或外部。环烷基作为整体可以具有 3-14 个环原子（例如就单环环烷基而言 3-8 个碳原子，就多环环烷基而言 7-14 个碳原子）。环烷基的任意适合的环位置可以与确定的化学结构共价连接。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降冰片基、降蒎基、降蒈基、金刚烷基和螺 [4.5] 癸烷基及其同系物、异构体等。在一些实施方案中，环烷基可以任选被至多四个独立地选自 $-L'-R^5$ 和 $-L'-R^{10}$ 的基团取代，其中 L′、R^5 和 R^{10} 如本文所定义。例如环烷基可以被一个或多个氧代基团取代。

[0027] 如本文所用，“杂原子”意指非碳或氢的任意元素的原子，例如氮、氧、硫、磷和硒。

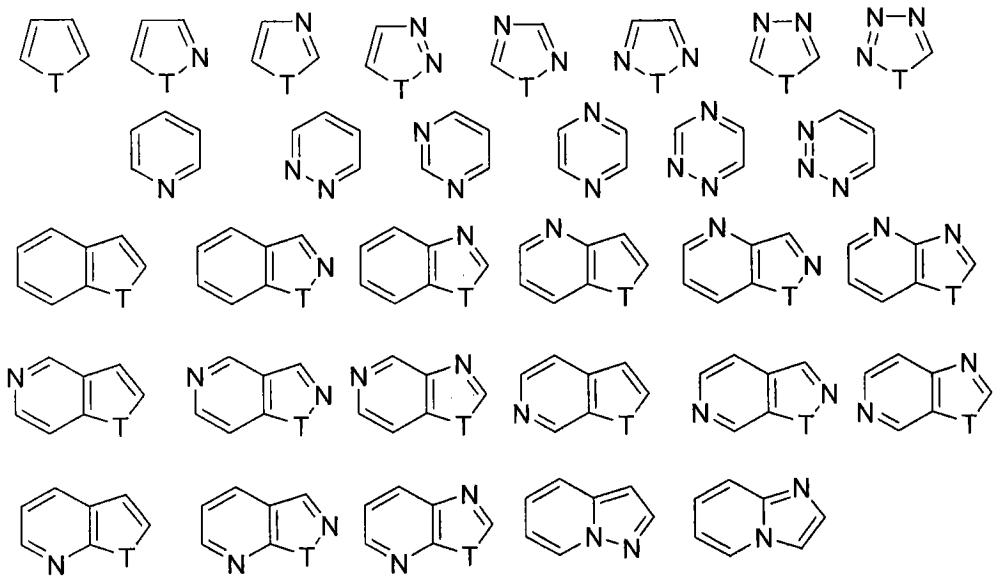
[0028] 如本文所用，“环杂烷基”意指非-芳族环烷基，其包含至少一个（例如 1、2、3、4 或 5）个选自 O、N 和的环杂原子且任选包含一个或多个（例如 1、2 或 3）个双键或三键。环杂烷基作为整体可以具有 3-14 个环原子并且包含 1-5 个环杂原子（例如就单环杂环烷基而言为 3-6 个环原子，就多环杂环烷基而言为 7-14 个环原子）。环杂烷基可以与产生稳定结构的确定化学结构在任何杂原子或碳原子上共价结合。环杂烷基环上的一个或多个 N 或 S 原子可以被氧化（例如吗啉 N- 氧化物、硫吗啉 S- 氧化物、硫吗啉 S，S- 二氧化物）。在一些实施方案中，环杂烷基的氮原子可以带有取代基，例如，$-L'-R^5$ 或 $-L'-R^{10}$ 基团，其中 L′、R^5 和 R^{10} 如本文所定义。环杂烷基还可以包含一个或多个氧代基团，例如邻苯二甲酰亚胺基、哌啶酮基、噁唑烷酮基、2,4(1H,3H)- 二氧代-嘧啶基、吡啶 -2(1H)- 酮基等。环杂烷基的实例包括吗啉基、硫吗啉基、吡喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、噁唑烷基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基等。在一些实施方案中，环杂烷基任选可以被至多四个独立地选自 $-L'-R^5$ 和 $-L'-R^{10}$ 的基团取代，其中 L′、R^5 和 R^{10} 如本文所定义。

[0029] 如本文所用的，“芳基”意指芳族单环烃环系或多环系，其中环系上的至少一个环

是芳族烃环且环系上的任意其他芳族环仅包括烃类。在一些实施方案中，单环芳基可以具有 6-14 个碳原子，且多环芳基可以具有 8-14 个碳原子。芳基可以与产生稳定结构的确定化学结构在任何碳原子上共价结合。在一些实施方案中，芳基仅可以具有芳族碳环，例如苯基、1- 萘基、2- 萘基、蒽基、菲基等。在其他实施方案中，芳基可以是多环系，其中至少一个芳族碳环与一个或多个环烷基或环杂烷基环稠合（即具有与之共同的键）。这种芳基的实例包括环戊烷（即茚满基，其为 5,6- 双环环烷基 / 芳族环系）、环己烷（即四氢萘基，其为 6,6- 双环环烷基 / 芳族环系）、咪唑啉（即苯并咪唑啉基，其为 5,6- 双环环杂烷基 / 芳族环系）和吡喃（即色烯基，其为 6,6- 双环环杂烷基 / 芳族环系）等的苯并衍生物。芳基的其他实例包括苯并二噁烷基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二氢吡喃基、二氢吲哚基等。在一些实施方案中，芳基各任选可以被至多四个独立地选自 $-L'-R^5$ 和 $-L''-R^{10}$ 的基团取代，其中 L'、R^5 和 R^{10} 如本文所定义。

[0030] 如本文所用，“杂芳基”意指包含至少一个选自 O、N 和 S 的环杂原子的芳族单环系或多环系，其中环系中的至少一个环是芳族的并且包含至少一个环杂原子。杂芳基作为整体可以具有 5-14 个环原子并且包含 1-5 个环杂原子。在一些实施方案中，杂芳基可以包括与一个或多个芳族碳环、非芳族碳环或非芳族环杂烷基环稠合的单环杂芳基环。杂芳基可以与产生稳定结构的确定化学结构在任何杂原子或碳原子上共价结合。一般而言，杂芳基不含 O-O、S-S 或 S-O 键。然而，杂芳基上的一个或多个 N 或 S 原子可以被氧化（例如吡啶 N- 氧化物、噻吩 S- 氧化物、噻吩 S,S- 二氧化物）。杂芳基的实例包括例如如下所示的 5- 元和 6- 元单环和 5-6 双环系：

[0031]



[0032] 其中 T 是 O、S、NH、$N-L'-R^5$ 或 $N-L''-R^{10}$，其中 L'、R^5 和 R^{10} 如本文所定义。这种杂芳基环的实例包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三唑基、四唑基、吡唑基、咪唑基、异噻唑基、噻唑基、噻二唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、2- 甲基喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、苯并三唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噁唑基、噌啉基、1H- 吲唑基、2H- 吲唑基、吲嗪基、异苯并呋喃基、萘啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、吡啶

并嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并哒嗪基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基等。杂芳基的其他实施例包括 4,5,6,7- 四氢吲哚基、四氢喹啉基、苯并噻吩并吡啶基、苯并呋喃并吡啶基等。在一些实施方案中，杂芳基可以被至多四个独立地选自 $-L'-R^5$ 或 $-L'-R^{10}$ 的基团取代，其中 L'、R^5 和 R^{10} 如本文所定义。

[0033] 本发明教导的化合物可以包括如本文定义的作为连接基的“二价基团”，它能够与两个其他部分形成共价键。例如，本文所述的化合物可以包括二价 C_{1-10} 烷基，例如亚甲基。

[0034] 如本文所用，“离去基”（“LG”）意指带电荷或不带电荷的原子（或原子团），其可以作为稳定种类被替代，结果是例如取代或消去反应。离去基的实例包括、但不限于卤化物（例如 Cl、Br、I）、叠氮化物 (N_3)、硫氰酸盐 (SCN)、硝基 (NO_2)、氰酸盐 (CN)、甲苯磺酸盐（甲苯磺酸盐，OTs）、甲磺酸盐（甲磺酸盐，OMs）、对溴苯磺酸盐（对 - 溴苯磺酸盐，OBs）、nosylate(4- 硝基苯磺酸盐，ONs)、水 (H_2O)、氨 (NH_3) 和三氟甲磺酸盐（三氟甲磺酸盐，OTf）。

[0035] 在本说明书中的不同部分中，以组或范围的形式公开了化合物的取代基。特别指定本说明书包括这种组和范围内成员的每一和每种单个的亚组合。例如，术语“C_{1-10} 烷基”特别指定各自公开了 C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_1-C_{10}、C_1-C_9、C_1-C_8、C_1-C_7、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_{10}、C_2-C_9、C_2-C_8、C_2-C_7、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_{10}、C_3-C_9、C_3-C_8、C_3-C_7、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_{10}、C_4-C_9、C_4-C_8、C_4-C_7、C_4-C_6、C_4-C_5、C_5-C_{10}、C_5-C_9、C_5-C_8、C_5-C_7、C_5-C_6、C_6-C_{10}、C_6-C_9、C_6-C_8、C_6-C_7、C_7-C_{10}、C_7-C_9、C_7-C_8、C_8-C_{10}、C_8-C_9 和 C_9-C_{10} 烷基。作为另一个实例，术语“5-14 元杂芳基”特别指定各自公开了具有 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、5-14、5-13、5-12、5-11、5-10、5-9、5-8、5-7、5-6、6-14、6-13、6-12、6-11、6-10、6-9、6-8、6-7、7-14、7-13、7-12、7-11、7-10、7-9、7-8、8-14、8-13、8-12、8-11、8-10、8-9、9-14、9-13、9-12、9-11、9-10、10-14、10-13、10-12、10-11、11-14、11-13、11-12、12-14、12-13 或 13-14 个环原子的杂芳基；术语“任选被 1-4 个基团取代”特别指定各自公开了可以包括 0、1、2、3、4、0-4、0-3、0-2、0-1、1-4、1-3、1-2、2-4、2-3 和 3-4 个基团的化学基团。

[0036] 本文所述的化合物可以包含不对称原子（也称作手性中心），且一些化合物可以包含一个或多个不对称原子或中心，由此可以产生旋光异构体（对映体）和非对映异构体（几何异构体）。本发明教导的化合物包括相应对映体纯形式（即 (+) 和 (-) 立体异构体）、外消旋混合物和 (+) 和 (-) 立体异构体的其他混合物形式的这种旋光异构体和非对映异构体及其药学可接受的盐、水合物及其酯类。可以通过本领域技术人员公知的标准方法得到纯形式或富含对映体的混合物形式的旋光异构体，所述方法包括、但不限于手性分离、非对映体盐形成、动力拆分和不对称合成。本发明的教导还包括包含烯基部分（例如烯类和胺类）的顺式和反式异构体。还理解本发明教导包括所有可能的区域异构体及其混合物，它们可以通过本领域技术人员公知的标准方法得到，包括、但不限于柱色谱法、薄层色谱法、模拟移动床色谱法和高效液相色谱法。

[0037] 本发明包括式 (I) 的所有药学可接受的同位素标记的化合物，其中一个或多个原子被具有相同原子数、但原子量或质量数不同于在自然界通常发现的原子量或原子数的原子替代。

[0038] 适合于包含在本发明化合物中的同位素的实例包括氢的同位素例如 ^2H 和 ^3H、碳的同位素例如 ^{11}C、^{13}C 和 ^{14}C、氯的同位素例如 ^{36}Cl、氟的同位素例如 ^{18}F、碘的同位素例如 ^{123}I 和

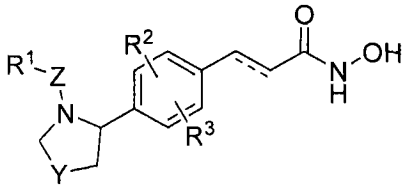
^{125}I、氮的同位素例如 ^{13}N 和 ^{15}N、氧的同位素例如 ^{15}O、^{17}O 和 ^{18}O、磷的同位素例如 ^{32}P 和硫的同位素例如 ^{35}S。

[0039] 被重同位素例如氘，即 ^{2}H 取代可以提供确定的治疗优势，从而产生更大的代谢稳定性，例如体内半衰期增加或剂量需要降低，且由此在一些情况下是优选的。

[0040] 一般可以通过本领域技术人员公知的常规技术或与通过附带实施例和制备部分中所述类似的方法、使用适合的同位素标记的试剂替代上述使用的未标记的试剂制备式(I) 的同位素标记的化合物。

[0041] 本发明的教导在一个方面中提供了式 I 的化合物：

[0042]



I；

[0043] 及其药学可接受的盐、水合物、酯类和前体药物，

[0044] 其中：

[0045] ---- 是 a) 单键或 b) 双键；

[0046] Y 和 Z 独立地是 a)-L-、b)-L-O-L-、c)-L-S(O)$_m$-L- 或 d)-L-NR^4-L-；L 在每次出现时是 a) 二价 C_{1-10} 烷基、b) 二价 C_{2-10} 链烯基、c) 二价 C_{2-10} 炔基或 d) 共价键，其中 a)-c) 各自任选被 1-4 个 -L′ -R^5 取代；

[0047] R^1 是 a)H、b)C_{1-10} 烷基、c)C_{2-10} 链烯基、d)C_{2-10} 炔基、e)C_{3-14} 环烷基、f)C_{6-14} 芳基、g)3-14 元环杂烷基或 h)5-14 元杂芳基、其中 b)-h) 各自任选被 1-4 个 -L′ -R^5 基团取代；

[0048] R^2 和 R^3 独立地是 a)H、b) 卤素、卤素 c)-NO$_2$、d)-CN、e)C_{1-10} 烷基、f)C_{2-10} 链烯基、g)C_{2-10} 炔基、h)C_{3-14} 环烷基、i)C_{6-14} 芳基、j)3-14 元环杂烷基、k)5-14 元杂芳基、l)C_{1-10} 烷氧基、m)-NC$_{1-10}$ 烷基、n)C(O)C_{1-10} 烷基和 o)C(O)OC$_{1-10}$ 烷基，其中 e)-o) 各自任选被 1-4 个 -L′ -R^7 基团取代；R^4 是 a)H、b)-C(O)OR^6 或 c)C_{1-10} 烷基；

[0049] R^5 在每次出现时是 a) 卤素、b)-CN、c)-NO$_2$、d) 氧代、e) ＝N-L′ -R^6、f)-O-L′ -R^6、g)-S(O)$_m$R^7、h)C_{1-10} 烷基、i)C_{2-10} 链烯基、j)C_{2-10} 炔基、k)C_{3-14} 环烷基、l)C_{6-14} 芳基、m)3-14 元环杂烷基或 n)5-14 元杂芳基、其中 h)-n) 各自任选被 1-4 个 -L′ -R^{10} 基团取代；

[0050] R^6 在每次出现时是 a)H、b)-OR^8、c)-S(O)$_m$R^8 或 d) 任选被 1-4 个 -L′ -R^{10} 基团取代的 C_{1-10} 烷基；

[0051] R^7 是 a)H、b)-OR^8、c)-NR^{8}R^9、d)C_{1-10} 烷基、e)C_{2-10} 链烯基、f)C_{2-10} 炔基、g)C_{3-14} 环烷基、h)C_{6-14} 芳基、i)3-14 元环杂烷基或 j)5-14 元杂芳基，其中 d)-j) 各自任选被 1-4 个 -L′ -R^{10} 基团取代；

[0052] R^8 和 R^9 在每次出现时独立地是 a)H、b)C_{1-10} 烷基、c)C_{2-10} 链烯基、d)C_{2-10} 炔基、e)C_{3-14} 环烷基、f)C_{6-14} 芳基、g)3-14 元环杂烷基或 h)5-14 元杂芳基，其中 b)-h) 各自任选被 1-4 个 -L′ -R^{10} 基团取代；

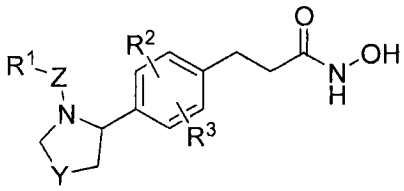
[0053] R^{10} 在每次出现时是 a) 卤素、b)-CN、c)-NO$_2$、d) 氧代、e)-OH、f)-NH$_2$、g)-NH(C_{1-10}

烷基)、h)-N(C_{1-10}烷基)$_2$、i)-CHO、j)-C(O)-C_{1-10}烷基、k)-C(O)OH、l)-C(O)-OC_{1-10}烷基、m)-C(O)SH,n)-C(O)-SC_{1-10}烷基、o)-C(O)NH_2、p)-C(O)NH(C_{1-10}烷基)、q)-C(O)N(C_{1-10}烷基)$_2$、r)-C(S)H、s)-C(S)-C_{1-10}烷基、t)-C(S)NH_2、u)-C(S)NH(C_{1-10}烷基)、v)-C(S)N(C_{1-10}烷基)$_2$、w)-C(NH)H、x)-C(NH)C_{1-10}烷基、y)-C(NH)NH_2,z)-C(NH)NH(C_{1-10}烷基)、aa)-C(NH)N(C_{1-10}烷基)$_2$、ab)-C(NC_{1-10}烷基)H、ac)-C(NC_{1-10}烷基)-C_{1-10}烷基、ad)-C(NC_{1-10}烷基)NH(C_{1-10}烷基)、ae)-C(NC_{1-10}烷基)N(C_{1-10}烷基)$_2$、af)-S(O)$_m$H、ag)-S(O)$_m$-C_{1-10}烷基、ah)-S(O)$_2$OH、ai)-S(O)$_m$-OC_{1-10}烷基、aj)-S(O)$_m$$NH_2$、ak)-S(O)$_m$NH($C_{1-10}$烷基)、al)-S(O)$_m$N($C_{1-10}$烷基)$_2$、am)-Si($C_{1-10}$烷基)$_3$、an)$C_{1-10}$烷基、ao)$C_{2-10}$链烯基、ap)$C_{2-10}$炔基、aq)$C_{1-10}$烷氧基、ar)$C_{1-10}$卤代烷基、as)$C_{3-14}$环烷基、at)$C_{6-14}$芳基、au)3-14元环杂烷基或av)5-14元杂芳基;

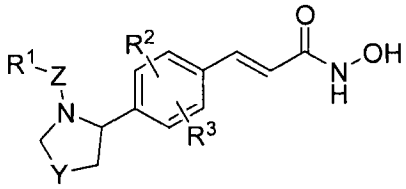
[0054] L′在每次出现时是a)二价C_{1-10}烷基、b)二价C_{2-10}链烯基、c)二价C_{2-10}炔基、d)二价C_{1-10}卤代烷基、d)二价C_{1-10}烷氧基或f)共价键;且m在每次出现时是0、1或2。

[0055] 在一些实施方案中,---可以是单键。在一些实施方案中,---可以是双键。例如,双键可以是顺式-双键(即Z-双键)或反式-双键(即E-双键)。在一些实施方案中,---可以是反式-双键。因此,本发明教导的化合物可以具有式Ia或式Ib:

[0056]



Ia



或Ib;

[0057] 其中R^1、R^2、R^3、Y和Z如本文所定义。

[0058] 在不同的实施方案中,R^1可以是H、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-14}环烷基、C_{6-14}芳基、3-14元环杂烷基或5-14元杂芳基,其中C_{2-10}链烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-14}环烷基、C_{6-14}芳基、3-14元环杂烷基和5-14元杂芳基各自任选可以被1-4个-L′-R^5基团取代,L′和R^5如本文所定义。例如,R^1可以是H、C_{2-10}链烯基、C_{3-14}环烷基或3-14元环杂烷基,其中C_{2-10}链烯基、C_{3-14}环烷基和3-14元环杂烷基各自任选可以被1-4个-L′-R^5基团取代,L′和R^5如本文所定义。

[0059] 在一些实施方案中,R^1可以是任选被1-4个-L′-R^5基团取代的C_{2-10}链烯基,其中L′和R^5如本文所定义。例如,R^1可以是任选被1-4个独立地选自卤素、-CN、-NO_2和C_{1-10}卤代烷基的基团取代的C_{2-10}链烯基。在一些实施方案中,R^1可以是任选被1-4个独立地选自卤素、-CN、-NO_2和-CF_3的基团取代的C_{2-10}链烯基。在具体的实施方案中,R^1可以是2,2-二氯乙烯基。

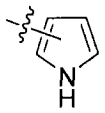
[0060] 在一些实施方案中,R^1可以是C_{3-14}环烷基或3-14元环杂烷基,其各自任选可以被1-4个-L′-R^5基团取代,其中L′和R^5如本文所定义。在一些实施方案中,R^1可以选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基,其各自任选可以被1-4个-L′-R^5基团取代,其中L′和R^5如本文所定义。在具体的实施方案中,R^1可以是环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。在一些实施方案中,R^1可以选自吡咯烷基、哌啶基、四氢呋喃基和四氢吡喃基,其各自任选可以被1-4个-L′-R^5基团取代,其中L′和R^5如本文所定义。在具体的实施方案

中，R^1 可以是四氢吡喃基。

[0061] 在一些实施方案中，R^1 可以是 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，其各自任选可以被 1-4 个 -L′ -R^5 基团取代，其中 L′ 和 R^5 如本文所定义。在一些实施方案中，R^1 可以是任选被 1-4 个独立地选自卤素、-CN、-NO_2、C_{1-10} 烷基、C_{3-14} 环烷基和 C_{6-14} 芳基的基团取代的苯基，其中 C_{1-10} 烷基、C_{3-14} 环烷基和 C_{6-14} 芳基各自任选可以被 1-4 个 -L′ -R^{10} 基团取代，L′ 和 R^{10} 如本文所定义。在具体的实施方案中，R^1 可以是任选被 1-4 个独立地选自 F、Cl、-NO_2、-OH、-OCH_3 和甲基的基团取代的苯基。

[0062] 在不同的实施方案中，R^1 可以是任选被 1-4 个 -L′ -R^5 基团取代的 5-14 元杂芳基，其中 L′ 和 R^5 如本文所定义。例如，5-14 元杂芳基可以选自：

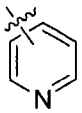
[0063]



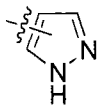
i,

ii,

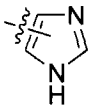
iii,



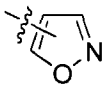
iv,



v,



vi,

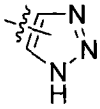


vii

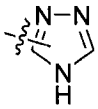
viii,

ix,

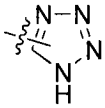
x,



xi,



和 **xii,**

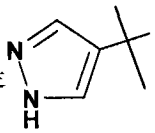


xiii,

[0064] 其中 i-xiii 各自任选可以与苯基或 5-6 元杂芳基稠合并且任选可以被 1-4 个 -L′ -R^5 基团取代，其中 L′ 和 R^5 如本文所定义。

[0065] 在一些实施方案中，R^1 可以选自 i-xiii，其各任选可以被 1-4 个 -L′ -R^5 基团取代，其中 R^5 可以是卤素、-NO_2、-$S(O)_mR^7$、C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 链烯基、C_{2-10} 炔基、C_{3-14} 环烷基、C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基和 5-14 元杂芳基，其中 C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 链烯基、C_{2-10} 炔基、C_{3-14} 环烷基、C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基和 5-14 元杂芳基各自任选可以被 1-4 个 -L′ -R^{10} 基团取代，L′、R^7 和 R^{10} 如本文所定义。在一些实施方案中，R^1 可以选自 i-xiii，其各自任选可以被 1-4 个独立地选自如下的取代基团取代：卤素、-NO_2、-$S(O)_mR^7$、-(C_{1-10} 烷基)-(C_{3-14} 环烷基)、-(C_{1-10} 烷基)-(C_{6-14} 芳基)、-(C_{1-10} 烷基)-(3-14 元环杂烷基)、-(C_{1-10} 烷基)-(5-14 杂

芳基)、-(C_{1-10}烷氧基)-(C_{3-14}环烷基)、-(C_{1-10}烷氧基)-(C_{6-14}芳基)、-(C_{1-10}烷氧基)-(3-14元环杂烷基)、-(C_{1-10}烷氧基)-(5-14杂芳基)、C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-14}环烷基、C_{6-14}芳基、3-14元环杂烷基和5-14元杂芳基,其中C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}炔基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-14}环烷基、C_{6-14}芳基、3-14元环杂烷基和5-14元杂芳基各自任选可以被1-4个-L′-R^{10}基团取代,L′、R^7和R^{10}如本文所定义。在具体的实施方案中,R^1可以是任选被1-4个独立地选自如下的基团取代的吡唑基:F、Cl、Br、-OH、-CF_3、甲基、乙基、正丙基、异-丙基、正丁基、叔丁基、2-甲基-丙基、2,2-二甲基-丙基、丙炔基、氰基甲基、2-氰基乙基、3-氰基丙基、环丙基甲基、四氢吡喃基甲基、苯基和三氟苯基。在具体的实施方案中,R^1可以是噻吩基、吡啶基、咪唑基、噁唑、异噁唑、三唑基或四唑基,其各自任选可以被1-4个独立地选自F、Cl、Br、-CF_3、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、(三甲基甲硅烷基)甲基、苄基、2-苯甲酰氧基乙基、苯基和4-氨基苯基的取代基取代。

[0066] 在一个实施方案中,R^1可以是  。在另一个实施方案中,R^1可以被甲基二取代。

[0067] 在一些实施方案中,R^1可以是任选被1-4个-L′-R^5基团取代的双环杂芳基,其中L′和R^5如本文所定义。例如,双环杂芳基可以选自吲哚基、吡唑并吡啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、苯并异噁唑基、吲唑基和咪唑并噻唑基。在一些实施方案中,R^1可以是吲哚基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基或咪唑并[1,2-a]吡啶基,其各自任选可以被1-4个独立地选自F、Cl、Br、-NO_2、-CF_3、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、1-羟基-1-甲基乙基、苯基、吡啶基和吡嗪基的基团取代。

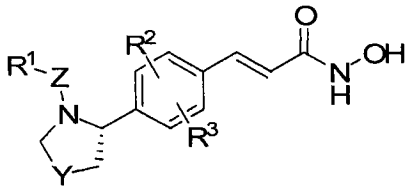
[0068] 在不同的实施方案中,R^2和R^3可以独立地是H或卤素。在一些实施方案中,R^2可以选自H、F、Cl和Br。在一些实施方案中,R^3可以选自H、F、Cl和Br。

[0069] 在不同的实施方案中,Y可以是-L-或-L-NR^4-L-,L和R^4如本文所定义。在一些实施方案中,Y可以是-L-NR^4-L-,其中R^4可以选自H、-C(O)OR^6和C_{1-10}烷基,L和R^6如本文所定义。在具体的实施方案中,Y可以选自-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-$NHCH_2$-、-N(CH_3)CH_2-和-N(C(O)O-t-Bu)CH_2-。在一个优选的实施方案中,Y可以是-CH_2-。

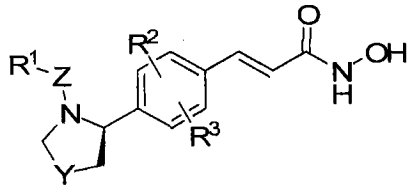
[0070] 在不同的实施方案中,Z可以是任选被1-4个独立地选自氧代、=N-R^6和-OH的基团取代的二价C_{1-10}烷基,其中R^6如本文所定义。例如,Z可以选自-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-C(O)CH_2-、-CH_2CH(OH)-、-CH_2CH_2CH(CH_3)-和-CH_2C(=NOH)-。在另一个实施方案中,Z可以是-CH_2CH_2-。

[0071] 在一些实施方案中,本发明教导的化合物可以具有式II′或式II″:

[0072]



II′，或

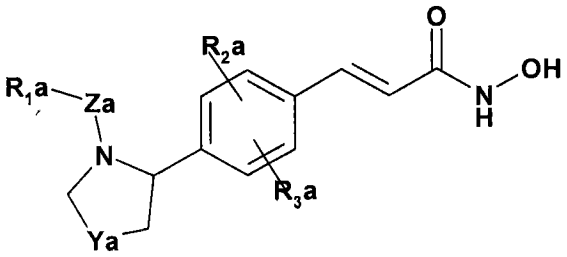


II″；

[0073] 包括其药学可接受的盐、水合物、酯类和前体药物，其中 R^1、R^2、R^3、L、Y 和 Z 如本文所定义。

[0074] 在另一个实施方案中，本发明包括式 Ia 的化合物：

[0075]



Ia

[0076] 或其药学可接受的盐、水合物或酯，

[0077] 其中：

[0078] Ya 是 a)$-CH_2-$；

[0079] Za 是 a)$-CH_2-$、b)$-CH_2CH_2-$ 或 c)$-CH_2CH_2CH_2-$；

[0080] R^{1a} 是 C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基，其中 R^{1a} 任选被 1-4 个 $-La-R^{5a}$ 基团取代；

[0081] La 是 a) 二价 C_{1-10} 烷基、b) 二价 C_{2-10} 链烯基、c) 二价 C_{2-10} 炔基，或 d) 共价键，其中 a)-c) 各自任选被 1-4 个 $-La'-R^{5a}$ 取代；

[0082] R^{2a} 和 R^{3a} 独立地是 a)H 或 b) 卤素 c)$-NO_2$、d)-CN、e)C_{1-10} 烷基、f)C_{2-10} 链烯基、g)C_{2-10} 炔基、h)C_{3-14} 环烷基、i)C_{6-14} 芳基、j)3-14 元环杂烷基、k)5-14 元杂芳基、l)C_{1-10} 烷氧基、m)$-NC_{1-10}$ 烷基、n)$C(O)C_{1-10}$ 烷基和 o)$C(O)OC_{1-10}$ 烷基，其中 e)-o) 各自任选被 1-4 个 $-La-R^{7a}$ 基团取代；

[0083] R^{5a} 在每次出现时是 a) 卤素、b)-CN、c)$-NO_2$、d) 氧代、e) $=N-La-R^{6a}$、f)$-O-L'-R^{6a}$、g)$-S(O)_mR^{7a}$、h)C_{1-10} 烷基、i)C_{2-10} 链烯基、j)C_{2-10} 炔基、k)C_{3-14} 环烷基、l)C_{6-14} 芳基、m)3-14 元环杂烷基或 n)5-14 元杂芳基，其中 h)-n) 各自任选被 1-4 个 $-La-R^{10a}$ 基团取代；

[0084] R^{6a} 在每次出现时是 a)H、b)$-OR^{8a}$、c)$-S(O)_mR^{8a}$ 或 d) 任选被 1-4 个 $-La-R^{10a}$ 基团取代的 C_{1-10} 烷基；

[0085] R^{7a} 是 a)H、b)$-OR^{8a}$、c)$-NR^{8a}R^{9a}$、d)C_{1-10} 烷基、e)C_{2-10} 链烯基、f)C_{2-10} 炔基、g)C_{3-14}

环烷基、h)C_{6-14}芳基、i)3-14 元环杂烷基或 j)5-14 元杂芳基，其中 d)-j) 各自任选被 1-4 个 -La-R^{10a} 基团取代；

[0086] R^{8a} 和 R^{9a} 在每次出现时独立地是 a)H、b)C_{1-10}烷基、c)C_{2-10}链烯基、d)C_{2-10}炔基、e)C_{3-14}环烷基、f)C_{6-14}芳基、g)3-14 元环杂烷基或 h)5-14 元杂芳基，其中 b)-h) 各自任选被 1-4 个 -La-R^{10a} 基团取代；

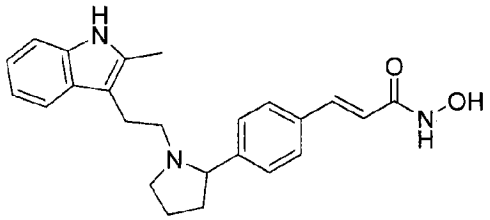
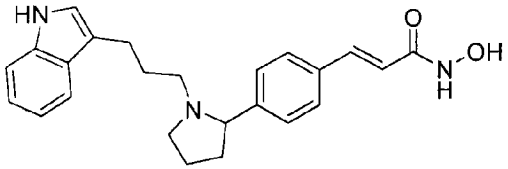
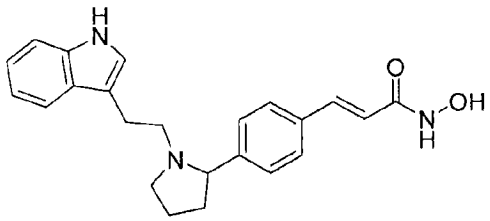
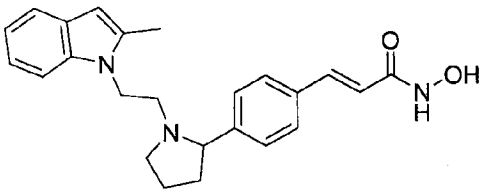
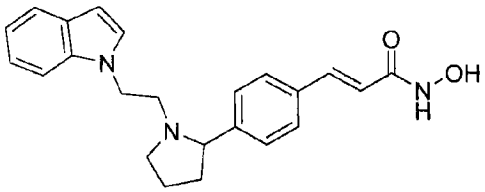
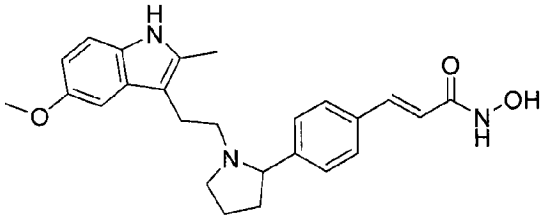
[0087] R^{10a} 在每次出现时是 a) 卤素、b)-CN、c)-NO_2、d) 氧代、e)-OH、f)-NH_2、g)-NH(C_{1-10}烷基)、h)-N(C_{1-10}烷基)$_2$、i)-CHO、j)-C(O)-C_{1-10}烷基、k)-C(O)OH、l)-C(O)-OC_{1-10}烷基、m)-C(O)SH、n)-C(O)-SC_{1-10}烷基、o)-C(O)NH_2、p)-C(O)NH(C_{1-10}烷基)、q)-C(O)N(C_{1-10}烷基)$_2$、r)-C(S)H、s)-C(S)-C_{1-10}烷基、t)-C(S)NH_2、u)-C(S)NH(C_{1-10}烷基)、v)-C(S)N(C_{1-10}烷基)$_2$、w)-C(NH)H、x)-C(NH)C_{1-10}烷基、y)-C(NH)NH_2，z)-C(NH)NH(C_{1-10}烷基)、aa)-C(NH)N(C_{1-10}烷基)$_2$、ab)-C(NC_{1-10}烷基)H、ac)-C(NC_{1-10}烷基)-C_{1-10}烷基、ad)-C(NC_{1-10}烷基)NH(C_{1-10}烷基)、ae)-C(NC_{1-10}烷基)N(C_{1-10}烷基)$_2$、af)-S(O)$_m$H、ag)-S(O)$_m$-C_{1-10}烷基、ah)-S(O)$_2$OH，ai)-S(O)$_m$-OC_{1-10}烷基、aj)-S(O)$_m$$NH_2$、ak)-S(O)$_m$NH($C_{1-10}$烷基)、al)-S(O)$_m$N($C_{1-10}$烷基)$_2$、am)-Si($C_{1-10}$烷基)$_3$、an)$C_{1-10}$烷基、ao)$C_{2-10}$链烯基、ap)$C_{2-10}$炔基、aq)$C_{1-10}$烷氧基、ar)$C_{1-10}$卤代烷基、as)$C_{3-14}$环烷基、at)$C_{6-14}$芳基、au)3-14 元环杂烷基或 av)5-14 元杂芳基；

[0088] La 在每次出现时是 a) 二价 C_{1-10}烷基、b) 二价 C_{2-10}链烯基、c) 二价 C_{2-10}炔基、d) 二价 C_{1-10}卤代烷基、d) 二价 C_{1-10}烷氧基或 f) 共价键；且 m 在每次出现时是 0、1 或 2。

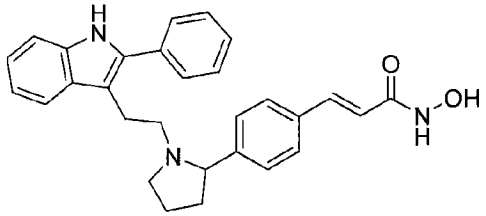
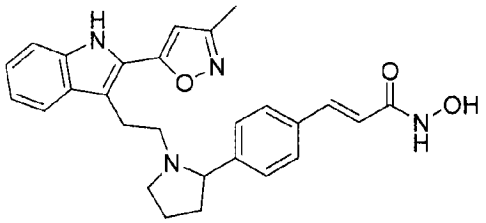
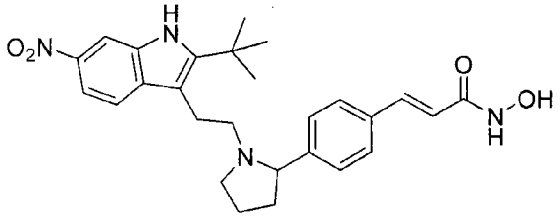
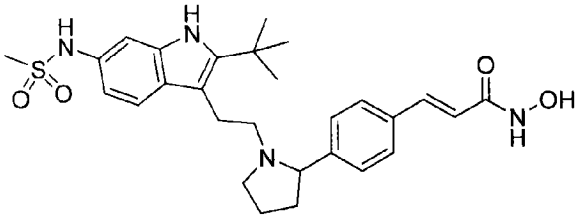
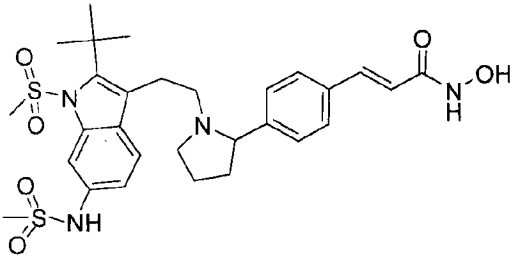
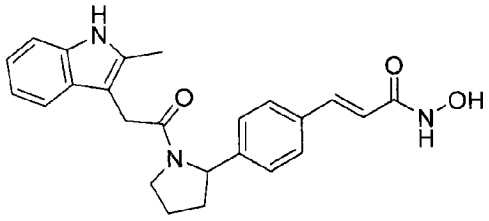
[0089] 本发明教导的化合物可以选自表 1 中的化合物。

[0090] 表 1

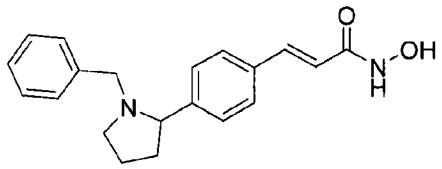
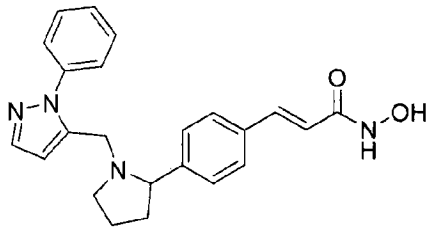
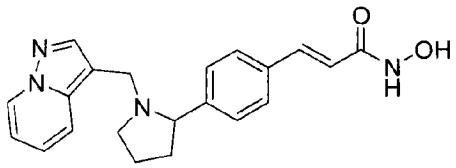
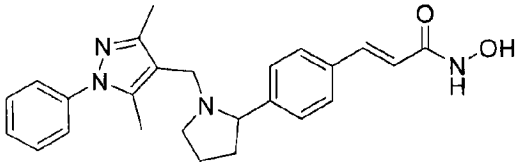
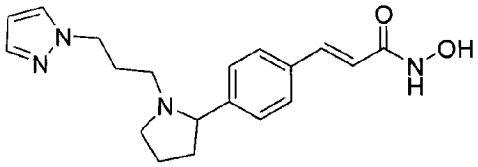
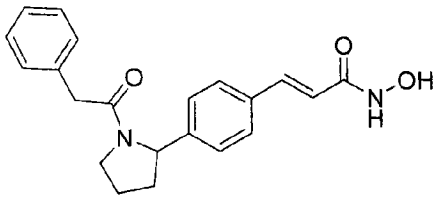
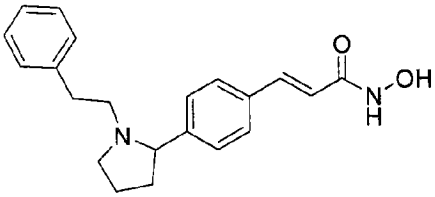
[0091]

化合物编号	结构	名称
1		(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
2		(E)-N-羟基-3-(4-{1-[3-(1H-吲哚-3-基)-丙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
3		(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(1H-吲哚-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
4		(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(2-甲基-吲哚-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
5		(E)-N-羟基-3-{4-[1-(2-吲哚-1-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺
6		(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(5-甲氧基-2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺

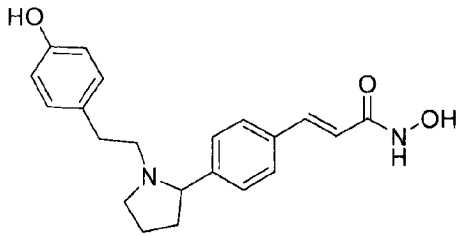
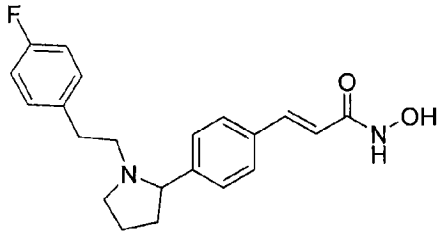
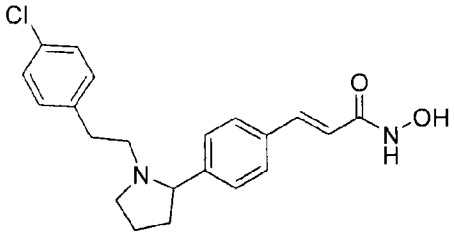
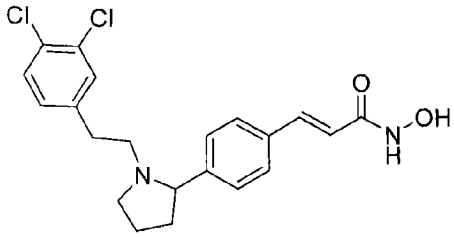
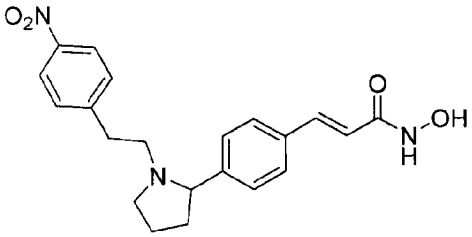
[0092]

化合物编号	结构	名称
7		(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(2-苯基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
8		(E)-N-羟基-3-[4-(1-{2-[2-(5-甲基-异噁唑-3-基)-1H-吲哚-3-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺
9		(E)-3-(4-{1-[2-(2-叔-丁基-6-硝基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
10		(E)-3-(4-{1-[2-(2-叔-丁基-6-甲磺酰基氨基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
11		(E)-3-(4-{1-[2-(2-叔-丁基-1-甲磺酰基-6-甲磺酰基氨基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
12		(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙酰基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺

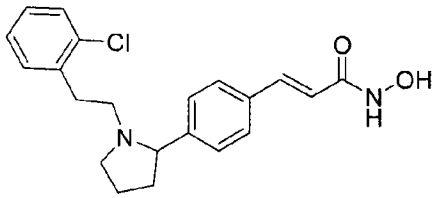
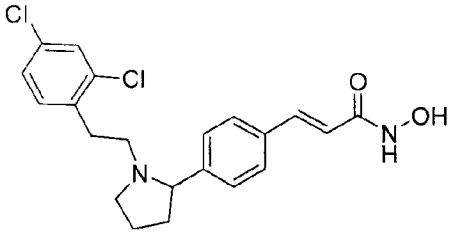
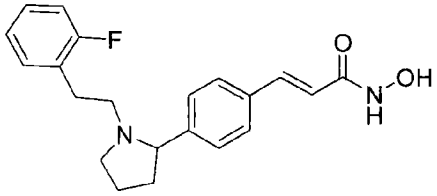
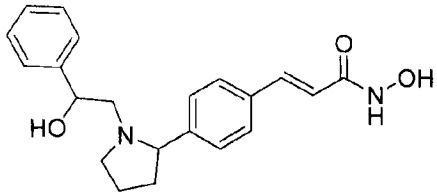
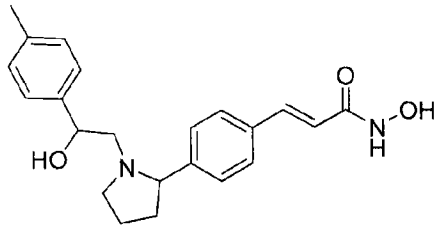
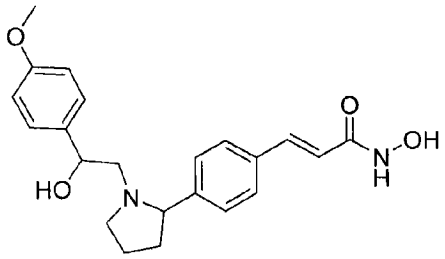
[0093]

化合物编号	结构	名称
13		(E)-3-[4-(1-苄基-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺
14		(E)-N-羟基-3-{4-[1-(2-苯基-2H-吡唑-3-基甲基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺
15		(E)-N-羟基-3-[4-(1-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基甲基-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺
16		(E)-3-{4-[1-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基甲基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺
17		(E)-N-羟基-3-{4-[(*S*)-1-(3-吡唑-1-基-丙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺
18		(E)-N-羟基-3-[4-((*S*)-1-苯基乙酰基-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺
19		(E)-N-羟基-3-[4-(1-苯乙基-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺

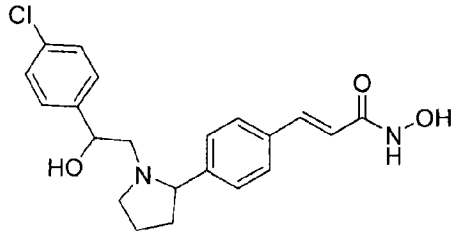
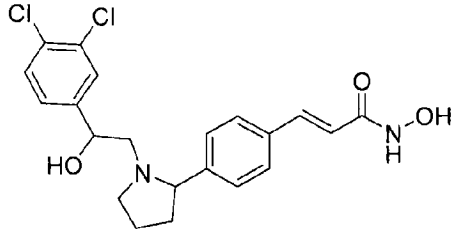
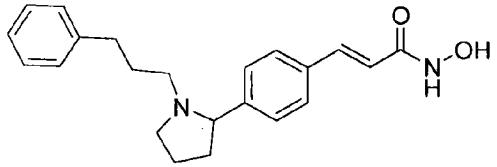
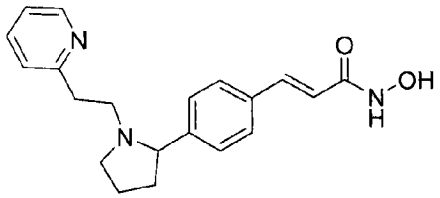
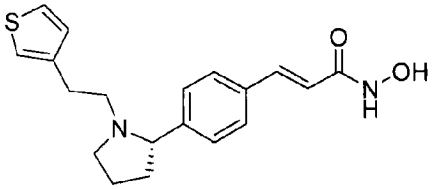
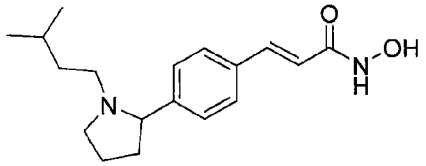
[0094]

化合物编号	结构	名称
20		(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(4-羟基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
21		(E)-3-(4-{(*S*)-1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
22		(E)-3-(4-{(*S*)-1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
23		(E)-3-(4-{1-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
24		(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(4-硝基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺

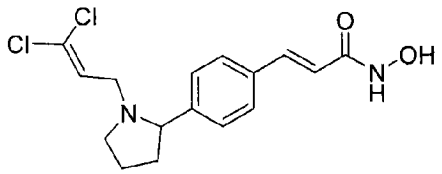
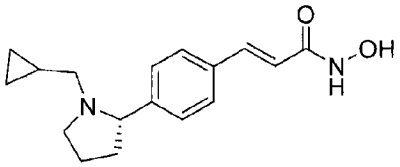
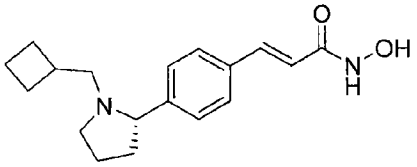
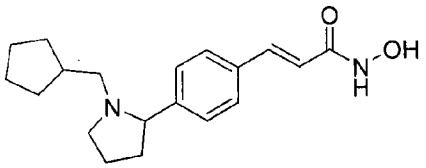
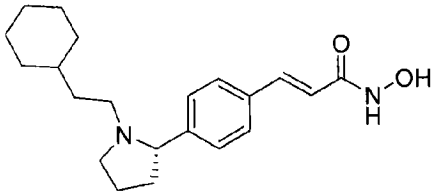
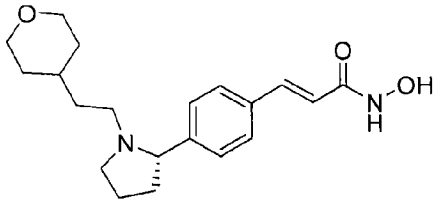
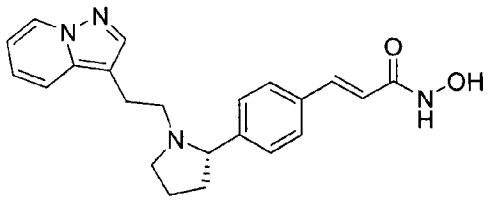
[0095]

化合物编号	结构	名称
25		(E)-3-(4-{1-[2-(2-氯-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
26		(E)-3-(4-{1-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
27		(E)-3-(4-{1-[2-(2-氟-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
28		(E)-N-羟基-3-{4-[1-(2-羟基-2-苯基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺
29		(E)-N-羟基-3-{4-[1-(2-羟基-2-对-甲苯基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺
30		(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺

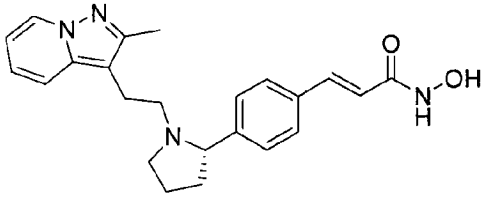
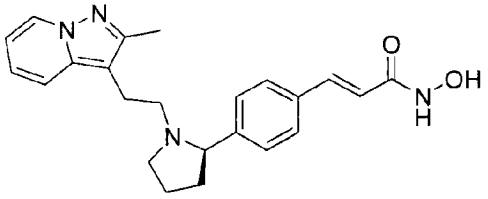
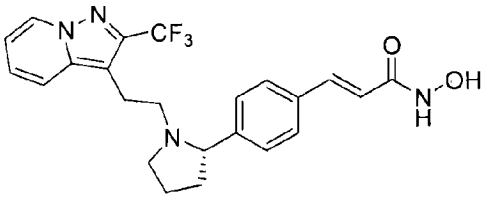
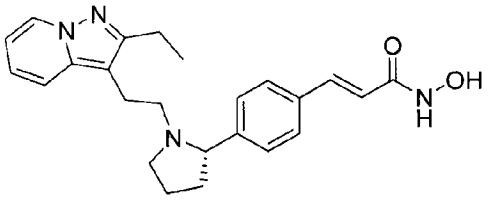
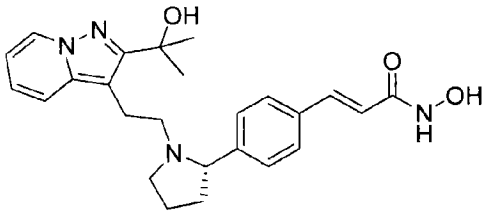
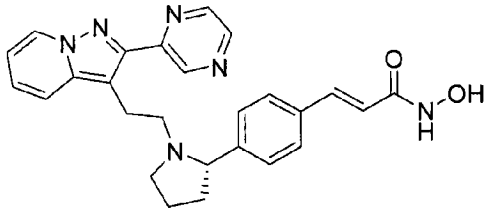
[0096]

化合物编号	结构	名称
31		(E)-3-(4-{1-[2-(4-氯-苯基)-2-羟基-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
32		(E)-3-(4-{1-[2-(3,4-二氯-苯基)-2-羟基-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
33		(E)-N-羟基-3-{4-[1-(3-苯基-丙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺
34		(E)-N-羟基-3-{4-[1-(2-吡啶-2-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺
35		(E)-N-羟基-3-{4-[(*S*)-1-(2-噻吩-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺
36		(E)-N-羟基-3-{4-[1-(3-甲基-丁基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺

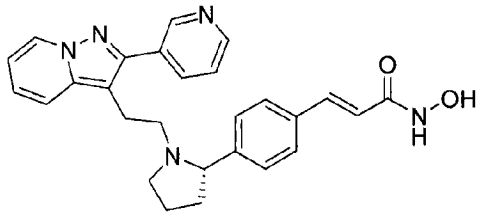
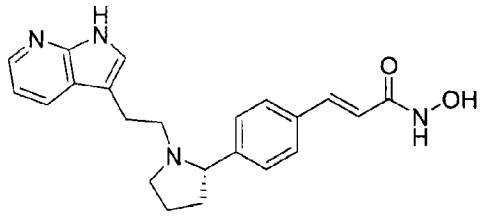
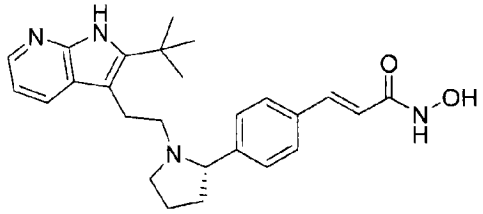
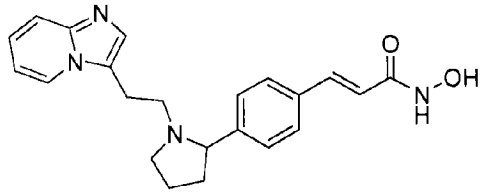
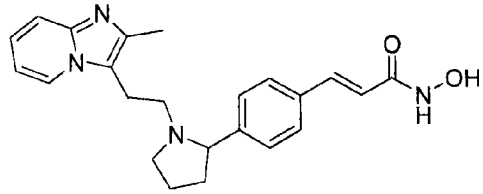
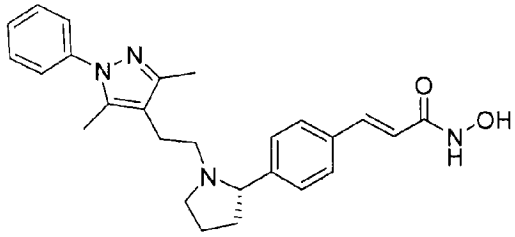
[0097]

化合物编号	结构	名称
37		(E)-3-{4-[1-(3,3-二氯-烯丙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺
38		(E)-3-[4-((*S*)-1-环丙基甲基-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺
39		(E)-3-[4-((*S*)-1-环丁基甲基-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺
40		(E)-3-[4-(1-环戊基甲基-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺
41		(E)-3-{4-[(*S*)-1-(2-环己基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺
42		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(四氢-吡喃-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
43		(E)-N-羟基-3-{4-[(*S*)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺

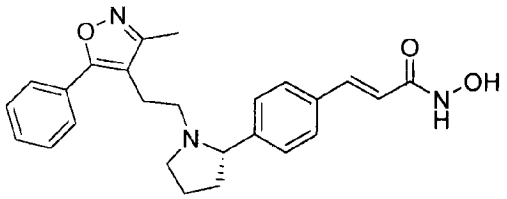
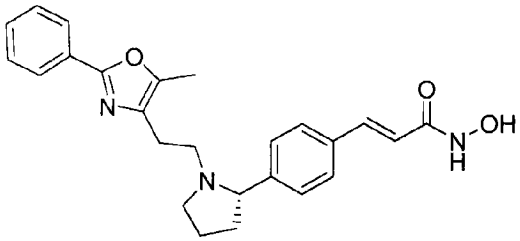
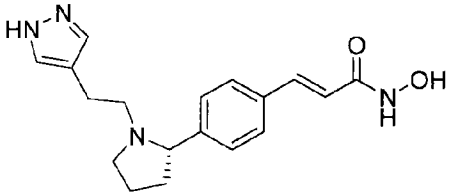
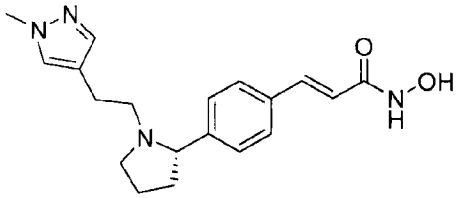
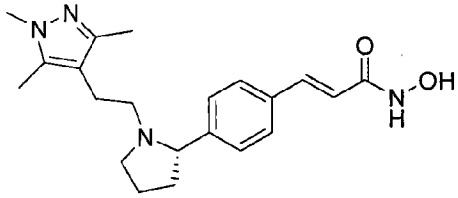
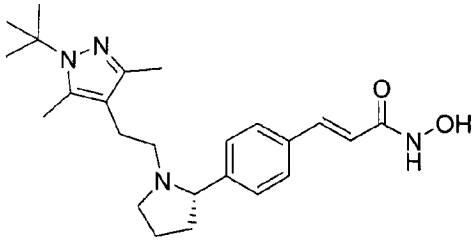
[0098]

化合物编号	结构	名称
44		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(2-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
45		(E)-N-羟基-3-(4-{(*R*)-1-[2-(2-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
46		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(2-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
47		(E)-3-(4-{(*S*)-1-[2-(2-乙基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
48		(E)-N-羟基-3-[4-((*S*)-1-{2-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺
49		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(2-吡嗪-2-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺

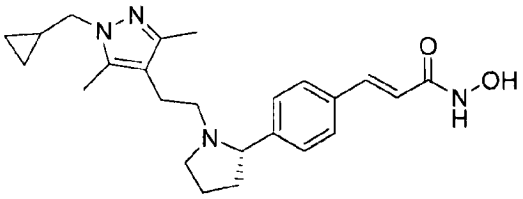
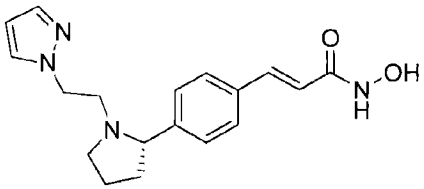
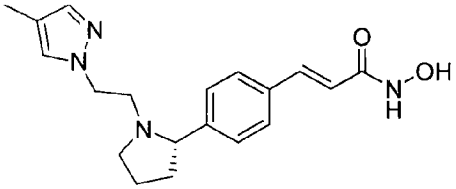
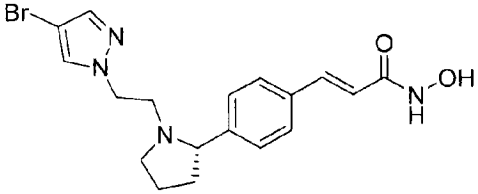
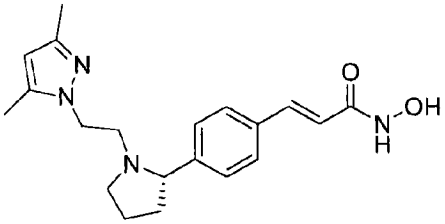
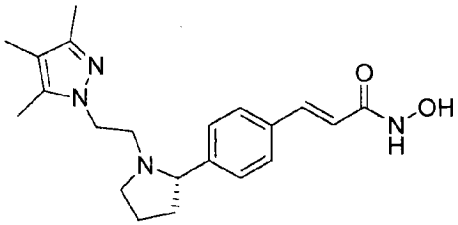
[0099]

化合物编号	结构	名称
50		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(2-吡啶-3-基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
51		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
52		(E)-3-(4-{(*S*)-1-[2-(2-叔-丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
53		(E)-N-羟基-3-{4-[1-(2-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺
54		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
55		(E)-3-(4-{(*S*)-1-[2-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺

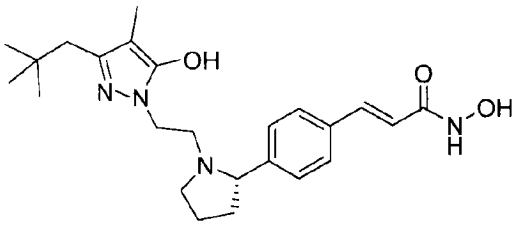
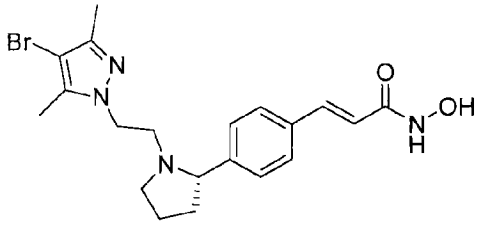
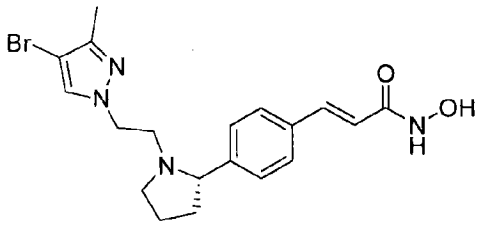
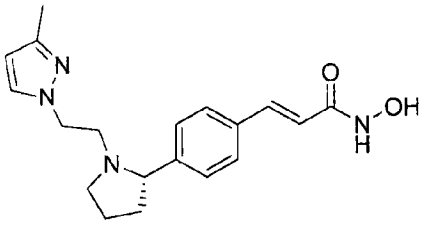
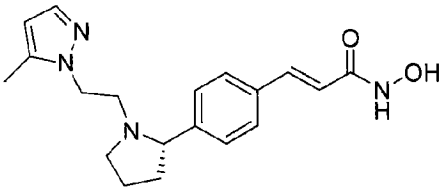
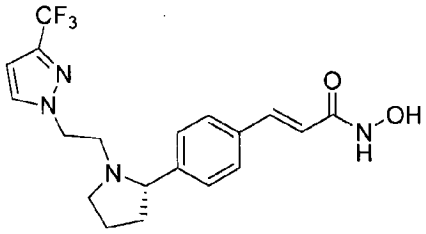
[0100]

化合物编号	结构	名称
56		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(3-甲基-5-苯基-异噁唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
57		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
58		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
59		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
60		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
61		(E)-3-(4-{(*S*)-1-[2-(1-叔-丁基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺

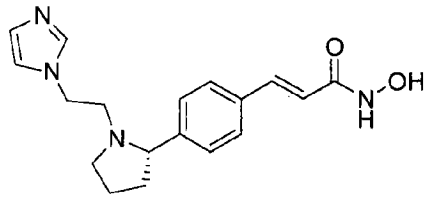
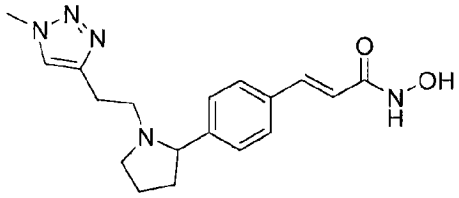
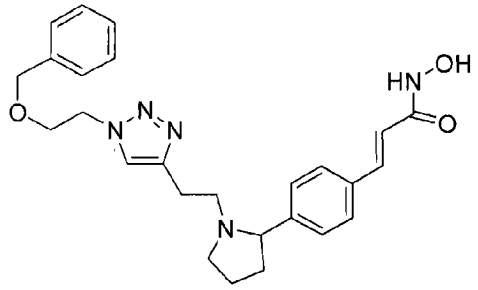
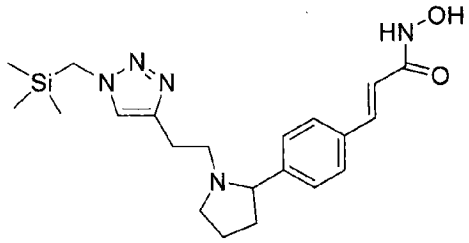
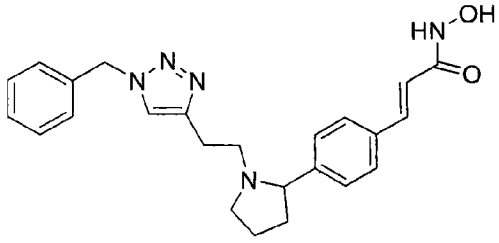
[0101]

化合物编号	结构	名称
62		(E)-3-(4-{(*S*)-1-[2-(1-环丙基甲基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
63		(E)-N-羟基-3-{4-[(*S*)-1-(2-吡唑-1-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺
64		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(4-甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
65		(E)-3-(4-{(*S*)-1-[2-(4-溴-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
66		(E)-3-(4-{(*S*)-1-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
67		(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(3,4,5-三甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺

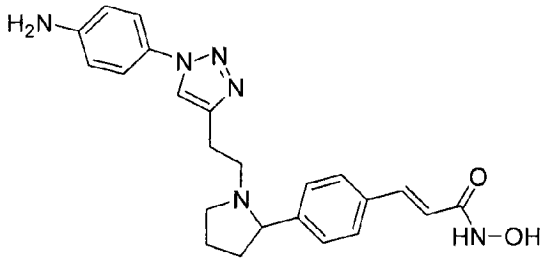
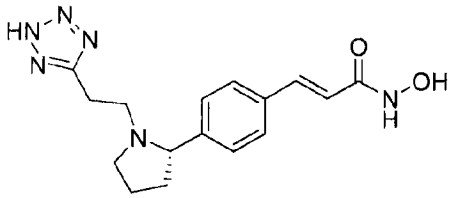
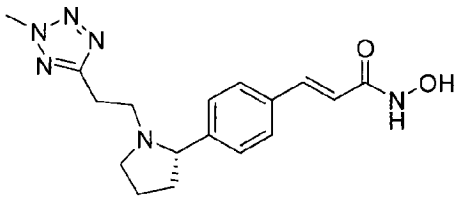
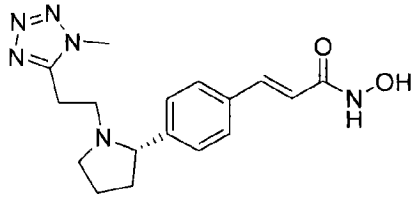
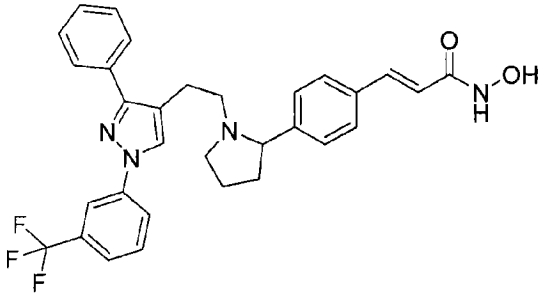
[0102]

化合物编号	结构	名称
68		(E)-3-[4-((*S*)-1-{2-[3-(2,2-二甲基-丙基)-5-羟基-4-甲基-吡唑-1-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺
69		(E)-3-(4-{(*S*)-1-[2-(4-溴-3,5-二甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
70		(E)-3-(4-{(*S*)-1-[2-(4-溴-3-甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
71		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(3-甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
72		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(5-甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
73		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺

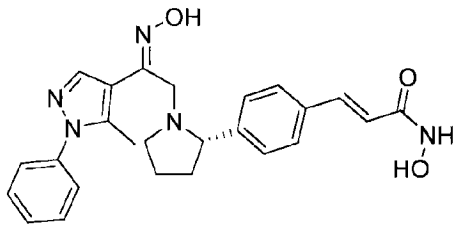
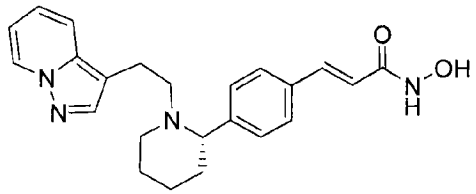
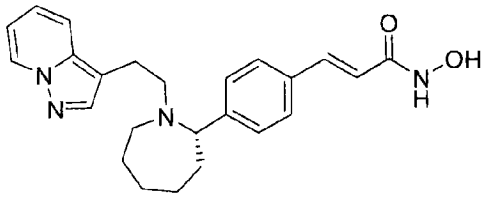
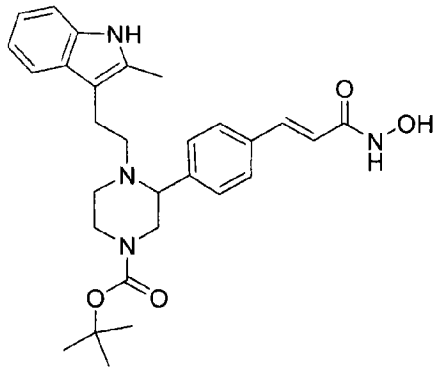
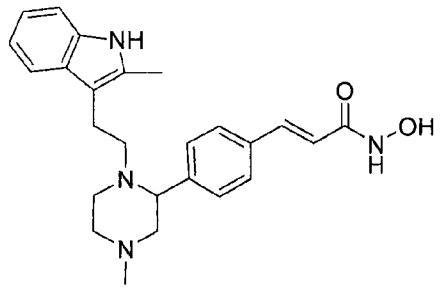
[0103]

化合物编号	结构	名称
74		(E)-N-羟基-3-{4-[1-(2-咪唑并l-1-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺
75		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
76		(E)-3-[4-((*S*)-1-{2-[1-(2-苄氧基-乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]N-羟基-丙烯酰胺
77		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(1-三甲基硅烷基甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
78		(E)-3-(4-{(*S*)-1-[2-(1-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺

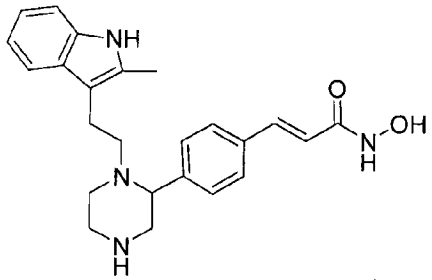
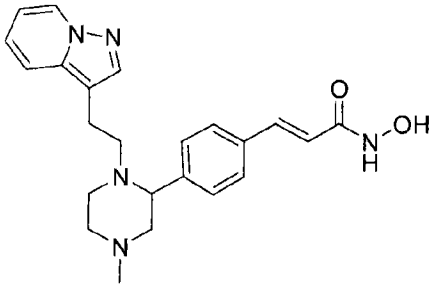
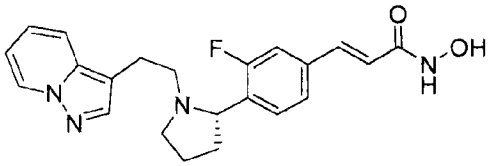
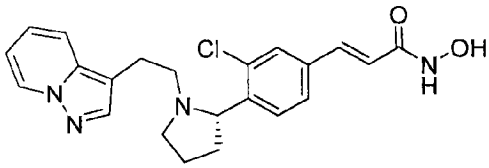
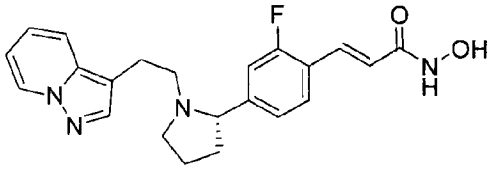
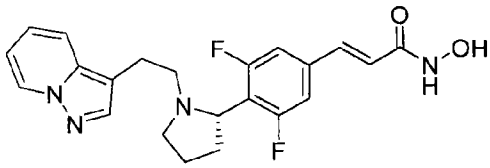
[0104]

化合物编号	结构	名称
79		(E)-3-[4-((*S*)-1-{2-[1-(4-氨基-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺
80		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(2H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
81		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
82		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
83		(E)-N-羟基-3-[4-(1-{2-[3-苯基-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺

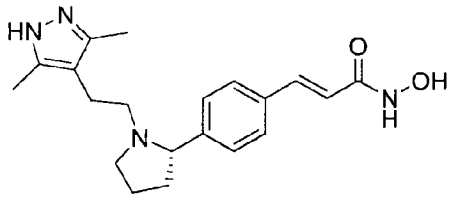
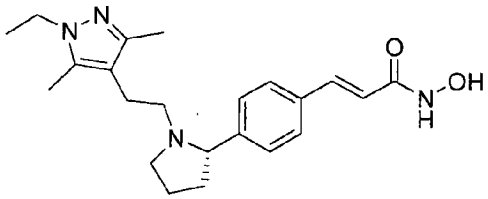
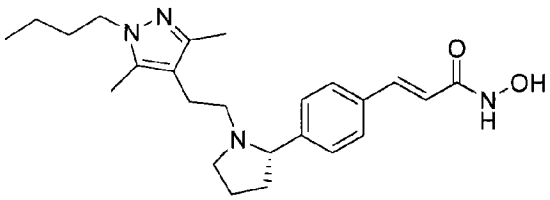
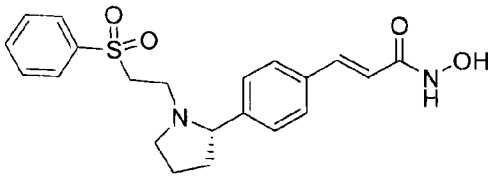
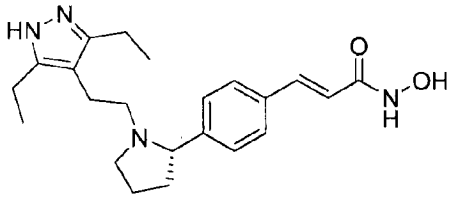
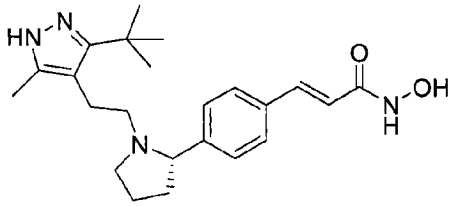
[0105]

化合物编号	结构	名称
84		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-[(Z)-羟基亚氨基]-2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
85		(E)-N-羟基-3-{4-[(*S*)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-哌啶-2-基]-苯基}-丙烯酰胺
86		(E)-N-羟基-3-{4-[(*S*)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-氮杂庚环-2-基]-苯基}-丙烯酰胺
87		3-[4-((E)-2-羟基氨基甲酰基-乙烯基)-苯基]-4-[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-哌嗪-1-甲酸叔-丁酯
88		(E)-N-羟基-3-(4-{4-甲基-1-[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-哌嗪-2-基}-苯基)-丙烯酰胺

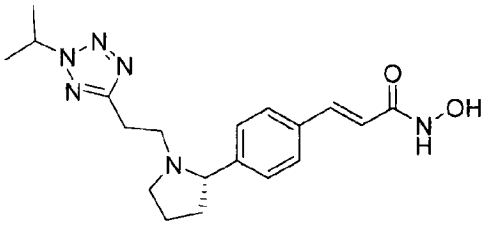
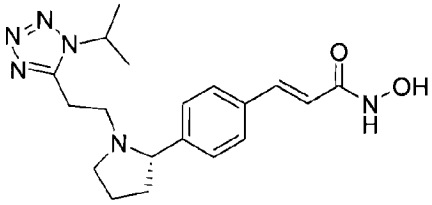
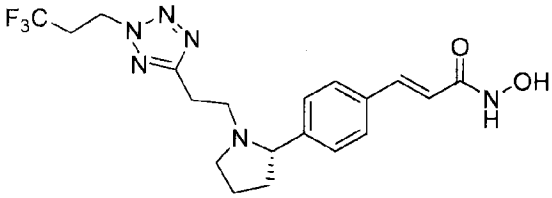
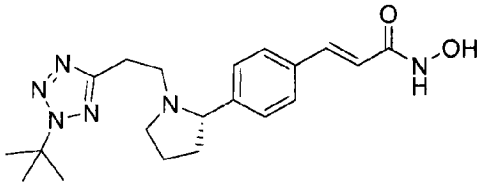
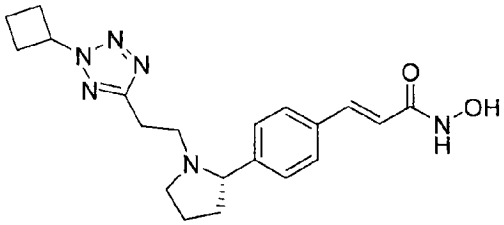
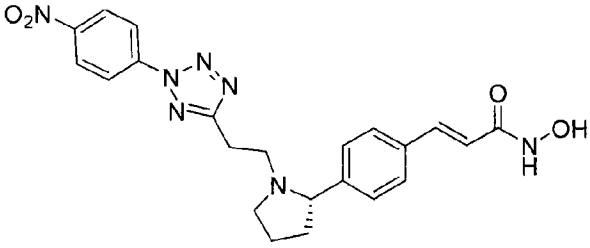
[0106]

化合物编号	结构	名称
89		(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-哌嗪-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
90		(E)-N-羟基-3-{4-[4-甲基-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-哌嗪-2-基]-苯基}-丙烯酰胺
91		(E)-3-{3-氟-4-[(*S*)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺
92		(E)-3-{3-氯-4-[(*S*)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺
93		(E)-3-{2-氟-4-[(*S*)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺
94		(E)-3-{3,5-二氟-4-[(*S*)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺

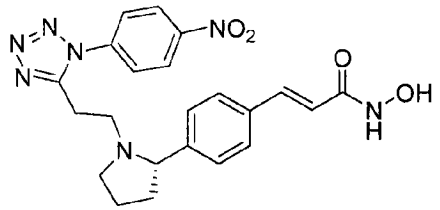
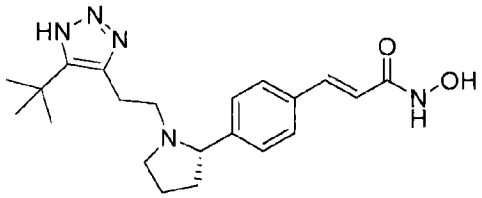
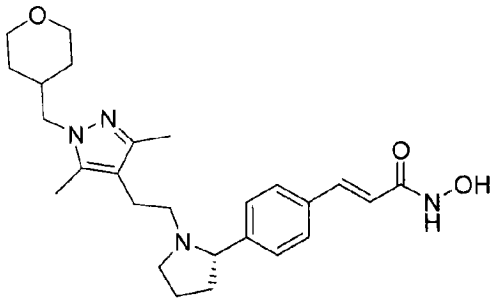
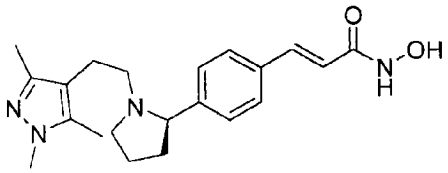
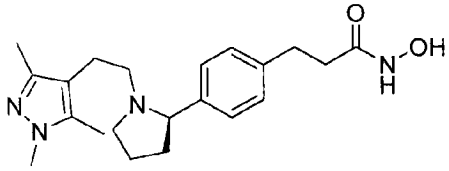
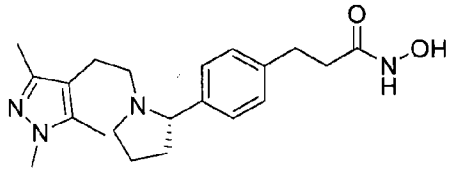
[0107]

化合物编号	结构	名称
95		(E)-3-(4-{(*S*)-1-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
96		(E)-3-(4-{(*S*)-1-[2-(1-乙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
97		(E)-3-(4-{(*S*)-1-[2-(1-丁基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
98		(E)-3-{4-[(*S*)-1-(2-苯磺酰基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺
99		(E)-3-(4-{(*S*)-1-[2-(3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
100		(E)-3-(4-{(*S*)-1-[2-(3-叔-丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺

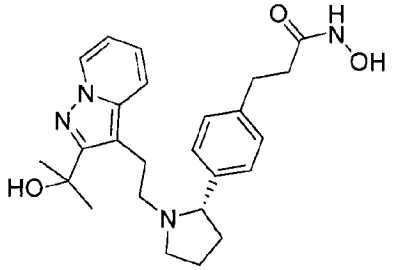
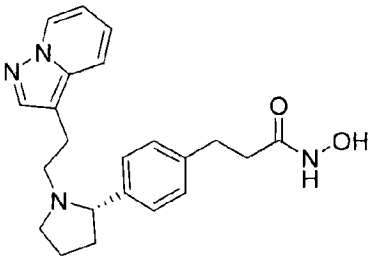
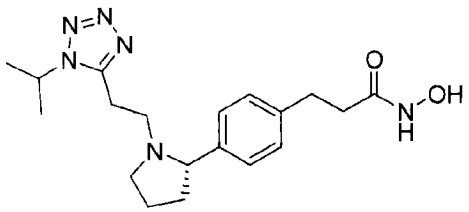
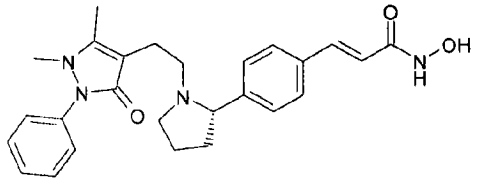
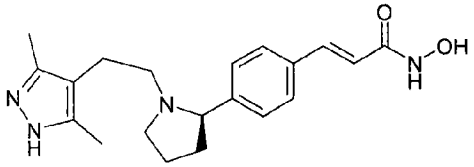
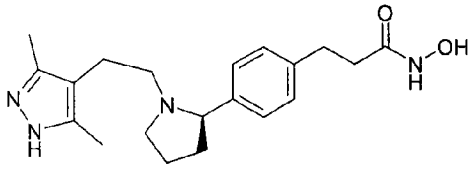
[0108]

化合物编号	结构	名称
101		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(2-异丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
102		(E)-N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(1-异丙基-1H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
103		(E)-N-羟基-3-[4-(1-{2-[2-(3,3,3-三氟-丙基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺
104		(E)-3-(4-{(*S*)-1-[2-(2-叔-丁基-2H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
105		(E)-3-(4-{(*S*)-1-[2-(2-环丁基-2H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
106		(E)-N-羟基-3-[4-((*S*)-1-{2-[2-(4-硝基-苯基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺

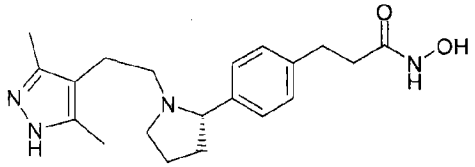
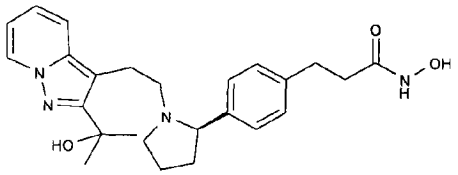
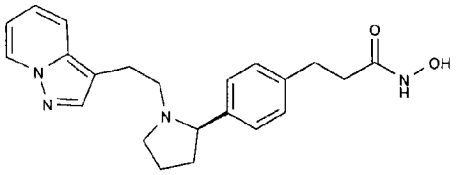
[0109]

化合物编号	结构	名称
107		(E)-N-羟基-3-[4-((*S*)-1-{2-[1-(4-硝基-苯基)-1H-四唑-5-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺
108		(E)-3-(4-{(*S*)-1-[2-(5-叔-丁基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
109		(E)-3-[4-((*S*)-1-{2-[3,5-二甲基-1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺
110		(E)-N-羟基-3-(4-{(*R*)-1-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺
111		N-羟基-3-(4-{(*R*)-1-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙酰胺
112		N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙酰胺

[0110]

化合物编号	结构	名称
113		N-羟基-3-[4-((*S*)-1-{2-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙酰胺
114		N-羟基-3-{4-[(*S*)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙酰胺
115		N-羟基-3-(4-{(*S*)-1-[2-(1-异丙基-1H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙酰胺
116		(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
117		(E)-3-(4-{(R)-1-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺
118		3-(4-{(R)-1-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙酰胺

[0111]

化合物编号	结构	名称
119		3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙酰胺
120		N-羟基-3-[4-((*R*)-1-{2-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙酰胺
121		N-羟基-3-{4-[(*R*)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙酰胺

[0112] 本发明的教导还提供了本文公开的化合物的前体药物。如本文所用的“前体药物”意指这样的化合物（“母体化合物”），其具有在对哺乳动物受试者施用时产生、生成或释放本发明教导的化合物（“活性化合物”）的部分。可以通过修饰活性化合物上存在的官能团制备前体药物，按照这种方式可以通过常规操作除去或在体内由母体化合物除去这种修饰。前体药物的实例包括包含附加于活性化合物羟基、氨基、硫氢基或羧基上的一个或多个分子部分并且在对哺乳动物受试者施用时在体内分别裂解成游离羟基、氨基、硫氢基或羧基并且释放活性化合物的化合物。前体药物的实例包括本发明教导的化合物的羟基和氨基官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物。前体药物的制备和应用在 T. Higuchi 和 V. Stella，A. C. S. Symposium Series 的“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”，第 14 卷，并且在 Bioreversible Carriers in Drug Design，ed. Edward B. Roche，American Pharmaceutical Association and Pergamon Press，1987 中讨论，将这些文献的全部公开内容引入本文作为参考并用于所有目的。

[0113] 本发明教导的化合物的酯形式包括本领域公知可以在哺乳动物体内代谢成游离酸形式，例如游离甲酸形式的药学可接受的酯类。这种酯类的实例包括烷基酯类（例如 1-10 个碳原子的烷基）、环烷基酯类（例如 3-10 个碳原子的环烷基）、芳基酯类（例如 6-14 个碳原子、包括 6-10 个碳原子的芳基）及其杂环类似物（例如 3-14 个环原子的杂环，其中 1-3 个选自 O、N 和 S）并且醇残基可以携带其他取代基。在一些实施方案中，本文公开的化合物的酯类可以是：C_{1-10} 烷基酯类，例如甲酯类、乙酯类、丙基酯类、异丙基酯类、丁酯类、异丁酯类、叔 - 丁酯类、戊基酯类、异戊基酯类、新戊基酯类、己基酯类、环丙基甲酯类和苄基酯类；C_{3-10} 环烷基酯类，例如环丙基酯类、环丁酯类、环戊基酯类和环己基酯类或芳基酯类，例如苯基酯类和甲苯基酯类。

[0114] 可以使用有机或无机碱形成可以带有酸性部分的本发明教导的化合物的药学可接受的盐。关注一和多阴离子盐，这取决于用于脱质子化的酸性氢的数量。与碱形成的适合的盐包括金属盐，例如碱金属或碱土金属盐，例如钠、钾或镁盐；铵盐和有机胺盐，例如与吗啉、硫吗啉、哌啶、吡咯烷、一－、二－或三－低级烷基胺（例如乙基－叔－丁基胺、二乙基胺、二异丙基胺、三乙基胺、三丁基胺或二甲基丙基胺）或一－、二－或三羟基低级烷基胺（例如一－、二－或三乙醇胺）形成的那些盐。无机碱的非限制性实例包括 $NaHCO_3$、Na_2CO_3、$KHCO_3$、K_2CO_3、Cs_2CO_3、LiOH、NaOH、KOH、NaH_2PO_4、Na_2HPO_4 和 Na_3PO_4。还可以形成内盐。类似地，当本文公开的化合物包含碱性部分，可以使用有机和无机酸形成盐。例如，可以由任意如下的酸形成盐：乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、二氯乙酸、乙烯磺酸、甲酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘磺酸、硝酸、草酸、扑酸、泛酸、磷酸、邻苯二甲酸、丙酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、甲苯磺酸和其他公知的药学可接受的酸。

[0115] 本发明的教导在另一个方面中提供了包括至少一种本文所述的化合物和一种或多种药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。这种载体的实例是本领域技术人员众所周知的并且可以根据可接受的制药方法制备，例如 Remington：The Science and Practice of Pharmacy，第 20 版，Alfonoso R.Gennaro(ed.)、Lippincott Williams & Wilkins,Baltimore,MD(2000) 中所述的那些方法，将该文献的全部公开内容引入本文作为参考并用于所有目的。如本文所用的“药学可接受的”意指从毒理学角度来看可接受用于制药应用并且不与化学成分发生不良相互作用的物质。因此，药学可接受的载体是与制剂中其他成分相容并且是生物学可接受的这样的物质。还可以将补充的活性成分掺入药物组合物。

[0116] 本发明教导的化合物可以用于抑制细胞中的脱乙酰酶。因此，本发明教导的另一个方面包括使细胞接触一种或多种本发明教导的化合物（或其盐、水合物或酯）或包括一种或多种本发明教导的化合物的组合物的方法。在一些实施方案中，组合物还可以包括一种或多种药学可接受的载体或赋形剂。

[0117] 本发明教导的化合物可以用于治疗、抑制、预防或诊断哺乳动物例如人的病理学病症或障碍。因此，本发明教导的另一个方面包括给哺乳动物提供本发明教导的化合物（或其药学可接受的盐、水合物或酯）或包括本发明教导的一种或多种化合物与药学可接受的载体的组合或混合的方法。可以将本发明教导的化合物单独或与其他治疗有效化合物或疗法联合施用，以治疗、抑制、预防或诊断病理学病症或障碍。如本文所用的“治疗有效”意指引起期望的生物活性或效果的物质或用量。

[0118] 在不同的实施方案中，本发明的教导还可以包括本文公开的化合物作为活性治疗物质在治疗或抑制病理学病症或障碍中的用途，所述的病理学病症例如是由一种或多种脱乙酰酶完全或部分介导，例如不期望的增殖性疾病；神经变性疾病，包括阿尔茨海默病、Rubenstein-Taybis 综合征、帕金森病、肌肉营养不良、脊柱肌肉萎缩、赖特综合征等；心血管疾病，包括心力衰竭、心脏肥大、血栓形成等；自身免疫性疾病，包括狼疮、动脉粥样硬化、硬皮病等；炎性障碍，包括关节炎和关节炎性病症（例如骨关节炎、类风湿性关节炎等）和其他慢性炎性障碍（例如慢性哮喘、动脉或移植后动脉粥样硬化、子宫内膜异位等）；不期望的免疫过程；中风；和真菌感染。在一些实施方案中，不期望的增殖性病症包括癌症（例

如脑癌、肾癌、肝癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳腺肿瘤、胃癌症，包括胃肿瘤、食道癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌（包括小细胞肺癌）、阴道癌、甲状腺癌、肉瘤、胶质母细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠道癌、肺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌）、肿瘤、纤维化等；瘤形成，包括乳腺癌、白血病等；和表皮增殖过度，包括银屑病、前列腺增生等。在一些实施方案中，本发明的教导可以提供使用本文所述的化合物治疗这些病理学病症和障碍的方法。如本文所用的“治疗”意指部分或完全缓解和／或改善病症或其症状。在具体的实施方案中，这些方法可以包括鉴定具有由脱乙酰酶介导的病理学病症或障碍的哺乳动物，并且为这些哺乳动物提供治疗有效量的本文所述的化合物。在一些实施方案中，这些方法可以包括对哺乳动物施用药物组合物，该药物组合物可以包括本文公开的化合物与药学可接受的载体的组合或与其的混合物。

[0119] 在一些实施方案中，式（I）的化合物可以用于治疗下列癌症。心脏：肉瘤（血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤）、粘液瘤，横纹肌瘤，纤维瘤，脂肪瘤和畸胎瘤；肺：支气管原癌（鳞状细胞、未分化的小细胞、未分化的大细胞、腺癌），肺泡（细支气管）癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨错构瘤、inesothelioma；胃肠：食道（鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤）、胃（癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤）、胰腺（导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤，胰腺瘤）、小肠（腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤）、大肠（腺癌、管状腺瘤、绒毛腺癌、错构瘤、平滑肌瘤）；泌尿生殖道：肾（腺癌，维尔姆斯瘤 [nepbroblastoma]、淋巴瘤、白血病）、膀胱和尿道（鳞状细胞癌、过渡细胞癌、腺癌）、前列腺（腺癌、肉瘤）、睾丸（精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性腺癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤）；肝：肝细胞瘤（肝细胞癌）、胆管上皮癌、肝胚细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞性腺瘤，血管瘤；骨：成骨性肉瘤（骨肉瘤）、纤维肉瘤、恶化纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因肉瘤、恶性淋巴瘤（脊索瘤肉瘤）、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤，osteochronfroma（骨软骨外生骨疣）、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤；神经系统：头盖骨（骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、osteitis defornians)、脑膜（脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病）、脑（星形细胞瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤［松果体瘤］、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、许旺细胞瘤、视网膜母细胞瘤，先天性肿瘤）、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤）；妇科：子宫（子宫内膜癌）、宫颈（宫颈癌、肿瘤前宫颈发育不良）、卵巢（卵巢癌［浆液囊腺癌、粘蛋白囊腺癌、无类别癌］，颗粒层卵泡膜细胞瘤、Sertoli-Leydig 氏细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤）、外阴（鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤）、阴道（透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄形肉瘤（胚胎横纹肌肉瘤］、输卵管（癌）；血液：血液（髓样白血病［急性和慢性］、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征）、何杰金病、非何杰金淋巴瘤［恶性淋巴瘤］；皮肤：恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、发育异常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、疤痕疙瘩、银屑病；和肾上腺：神经母细胞瘤。

[0120] 对影响心脏工作负荷量起响应的心脏肥大是基础适应性机制。它是反映出作为任意或组合神经、内分泌或机械刺激结果的细胞大小和质量（非细胞数量）定量增加的专门过程。涉及心脏肥大的另一种因素高血压经常是充血性心力衰竭的前因。当心力衰竭发生时，左心室通常是肥大的和膨胀的，并且收缩功能指数例如射血分数降低。显然心脏肥大响

应是复杂综合征并且对导致心脏肥大的途径的阐述有益于治疗因不同刺激导致的心脏疾病。

[0121] 在一个实施方案中，提供了使用本发明化合物预防病理性心脏肥大和心力衰竭的方法。该方法包括对患者施用组蛋白脱乙酰酶抑制剂。施用可以包含静脉内、口服、透皮、缓释、栓剂或舌下施用。处于风险中的患者可以显示一种或多种长期不受控制的高血压、未纠正的瓣膜疾病、慢性心绞痛和／或近期发生的心肌梗塞。

[0122] 在本发明的一个实施方案中，提供了使用 HDAC 抑制剂治疗心脏肥大的方法。就本申请的目的而言，治疗包含减轻一种或多种心脏肥大症状例如锻炼能力下降、射血体积减小、左心室舒张末期压增加、肺毛细血管楔压增加，心输出量、心脏指标下降，肺动脉压力增加、左心室收缩末期收缩和舒张期内径增加和左心室壁压力、壁紧张性和壁厚度增加－与右心室相同。此外，HDAC 抑制剂的用途可以预防心脏肥大及其由此引起的相关症状。

[0123] 治疗方案可以根据临床情况的不同而改变。然而，长期维持看起来在大部分情况中是适合的。另外期望使用 HDAC 抑制剂间歇地治疗肥大，例如在疾病发展过程中的短暂窗内。目前，测试显示 HDAC 抑制剂的最佳剂量是明显毒性发生前的最大剂量。

[0124] 在另一个实施方案中，关注使用 HDAC 抑制与其他治疗方式的组合。因此，除上述疗法外，还可以为患者提供更多″标准″药物心脏疗法。标准疗法的实例包括、但不限于所谓的″ β－阻断剂″、抗高血压药、强心剂、抗血栓形成药、血管扩张剂、激素拮抗剂、iontropes、利尿药、内皮缩血管肽拮抗剂、钙通道阻滞剂、磷酸二酯酶抑制剂、ACE 抑制剂、2 型血管紧张素拮抗剂和细胞因子阻滞剂／抑制剂。

[0125] 本发明的 HDAC 抑制剂可以有用地与另一种药物活性化合物或与两种或多种其他药物活性化合物联用，特别是用于治疗癌症。例如，可以将如上所定义的式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐与一种或多种选自化疗剂的活性剂同时、依次或单独施用，例如有丝分裂抑制剂例如紫杉烷、长春花生物碱、紫杉醇、多西他赛、长春新碱、长春碱、长春瑞滨或长春氟宁和其他抗癌药，例如顺铂、5- 氟尿嘧啶或 5- 氟 -2-4(1H,3H)- 嘧啶二酮 (5FU)、氟他胺或吉西他滨。

[0126] 这种组合可以提供在疗法中显著的优点，包括协同活性。

[0127] 式 (I) 的化合物还可以用于与其他抗增殖化合物的联用，优势突出。这种抗增殖化合物包括、但不限于芳香酶抑制剂；抗雌激素药；拓扑异构酶 I 抑制剂；拓扑异构酶 II 抑制剂；微管活性化合物；烷基化化合物；诱导细胞分化过程的化合物；环加氧酶抑制剂；MMP 抑制剂；mTOR 抑制剂；抗肿瘤抗代谢物；铂化合物；靶向／降低蛋白质或脂质激酶活性的化合物和其他抗血管生成化合物；靶向、降低或抑制蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物；戈那瑞林激动剂；抗雄激素药；甲硫氨酸氨肽酶抑制剂；二膦酸盐；生物应答调节剂；抗增殖抗体；类肝素酶抑制剂；Ras 致癌同种型抑制剂；端粒末端转移酶抑制剂；蛋白酶体抑制剂；用于治疗恶性血液病的化合物；靶向、降低或抑制 FlT-3 活性的化合物；Hsp90 抑制剂例如来自 Conforma Therapeutics 的 17-AAG(17- 烯丙基氨基－格尔德霉素，NSC330507)、17-DMAG(17- 二甲基氨基乙基氨基 -17- 去甲氧基－格尔德霉素，NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010；替莫唑胺 (TEMODAL)；来自 GlaxoSmithKline 的驱动蛋白纺锤体蛋白抑制剂例如 SB715992 或 SB743921 或来自 CombinatoRx 的喷他脒／氯丙嗪；PI3K 抑制剂；RAF 抑制剂；EDG 结合剂，抗白血病化合物、核苷酸还原酶抑制剂、s- 腺苷甲硫氨酸脱

羧酶抑制剂、抗增殖抗体或其他化疗化合物。此外、或者或另外，它们可以与其他肿瘤治疗手段联用，包括手术、电离辐射、光动力疗法、植入物例如使用皮质类固醇、激素联用或将它们作为放射致敏剂使用。此外，在抗炎和／或抗增殖治疗中，包括与抗炎药联用。还能够与抗组胺药物物质、支气管扩张药、NSAID 或趋化因子受体拮抗剂组合。

[0128] 如本文所用的术语“芳香酶抑制剂”涉及抑制雌激素产生即底物雄烯二酮和睾酮分别转化成雌酮和雌二醇的化合物。该术语包括、但不限于类固醇，尤其是阿他美坦、依西美坦和福美坦，且特别是非类固醇，尤其是氨鲁米特、roglethimide、吡鲁米特、曲洛司坦、睾内酯、酮康唑、伏氯唑、法倔唑、阿那曲唑和来曲唑。可以以作为在 AROMASIN 商标下销售的形式施用依西美坦。例如，可以以作为在 LENTARON 商标下销售的形式施用福美坦。例如，可以以作为在 AFEMA 商标下销售的形式施用法倔唑。例如，可以以作为在 ARIMIDEX 商标下销售的形式施用阿那曲唑。例如，可以以作为在 FEMARA 或 FEMAR 商标下销售的形式施用来曲唑。例如，可以以作为在 ORIMETEN 商标下销售的形式施用氨鲁米特。包含为芳香酶抑制剂的化疗剂的本发明组合特别用于治疗激素受体阳性肿瘤，例如乳腺肿瘤。

[0129] 如本文所用的术语“抗雌激素药”涉及拮抗雌激素受体水平的雌激素效应的化合物。该术语包括、但不限于他莫昔芬、氟维司群、雷洛昔芬和盐酸雷洛昔芬。例如，可以以作为在 NOLVADEX 商标下销售的形式施用他莫昔芬。例如，可以以作为在 EVISTA 商标下销售的形式施用盐酸雷洛昔芬。可以如 US 4,659,516 所公开的配制氟维司群或例如可以以作为在 FASLODEX 商标下销售的形式施用。包含为抗雌激素药的化疗剂的本发明组合特别用于治疗雌激素受体阳性肿瘤，例如乳腺肿瘤。

[0130] 如本文所用的术语“抗雄激素药”涉及能够抑制雄激素生物效应的任意物质，并且包括、但不限于比卡鲁胺 (CASODEX)，可以例如如 US 4,636,505 所公开的那样配制它们。

[0131] 如本文所用的术语“戈那瑞林激动剂”包括、但不限于阿巴瑞克、戈舍瑞林和醋酸戈舍瑞林。戈舍瑞林公开在 US 4,100,274 中并且例如可以以在 ZOLADEX 商标下销售的形式施用。可以例如如 US 5,843,901 中所公开的那样配制阿巴瑞克。

[0132] 如本文所用的术语“拓扑异构酶 I 抑制剂”包括、但不限于托泊替康、gimatecan、伊立替康、喜树碱及其类似物、9- 硝基喜树碱和大分子喜树碱缀合物 PNU-166148(WO99/17804 中的化合物 A1)。例如可以以在 CAMPTOSAR 商标下销售的形式施用伊立替康。例如可以以在 HYCAMTIN 商标下销售的形式施用托泊替康。

[0133] 如本文所用的术语“拓扑异构酶 II 抑制剂”包括、但不限于蒽环类例如多柔比星 (包括脂质体制剂，例如 CAELYX)、柔红霉素、表柔比星、伊达比星和奈莫柔比星；蒽醌类米托蒽醌和洛索蒽醌；和表鬼臼毒素依托泊苷和替尼泊苷。例如可以以在 ETOPOPHOS 商标下销售的形式施用依托泊苷。例如可以以在 VM 26-BRISTOL 商标下销售的形式施用替尼泊苷。例如可以以在 ADRIBLASTIN 或 ADRIAMYCIN 商标下销售的形式施用多柔比星。例如可以以在 FARMORUBICIN 商标下销售的形式施用表柔比星。例如可以以在 ZAVEDOS 商标下销售的形式施用伊达比星。例如可以以在 NOVANTRON 商标下销售的形式施用米托蒽醌。

[0134] 术语“微管活性化合物”涉及微管稳定、微管去稳定化合物和微管蛋白聚合抑制剂，包括、但不限于紫杉烷类，例如紫杉醇和多西他赛；长春花生物碱，例如长春碱，尤其是硫酸长春碱，长春新碱，尤其是硫酸长春新碱；和长春瑞滨、discodermolides、秋水仙碱和埃坡霉素及其衍生物，例如埃坡霉素 B 或 D 或其衍生物。例如可以以在 TAXOL 商标下销售的

形式施用紫杉醇。例如可以以在TAXOTERE商标下销售的形式施用多西他赛。例如可以以在VINBLASTIN R.P商标下销售的形式施用硫酸长春碱。例如可以以在FARMISTIN商标下销售的形式施用硫酸长春新碱。可以例如如US 5,010,099中公开的那样得到Discodermolide。还包括公开在WO 98/10121、US 6,194,181、WO 98/25929、WO 98/08849、WO 99/43653、WO 98/22461和WO 00/31247中公开的埃坡霉素衍生物。尤其优选埃坡霉素A和/或B。

[0135] 如本文所用的术语“烷基化化合物”包括、但不限于环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑或亚硝基脲(BCNU或卡氮芥糯米纸胶囊剂)。例如可以以在CYCLOSTIN商标下销售的形式施用环磷酰胺。例如可以以在HOLOXAN商标下销售的形式施用异环磷酰胺。

[0136] 术语“抗肿瘤抗代谢物”包括、但不限于5-氟尿嘧啶或5-FU、卡培他滨、吉西他滨、DNA去甲基化化合物例如5-氮胞苷和地西他滨、甲氨蝶呤和依达曲沙和叶酸拮抗剂例如培美曲塞。例如可以以在XELODA商标下销售的形式施用卡培他滨。例如可以以在GEMZAR商标下销售的形式施用吉西他滨。如本文所用的术语“铂化合物”包括、但不限于卡铂、顺-铂、顺铂和奥沙利铂。例如可以以在CARBOPLAT商标下销售的形式施用卡铂。例如可以以在ELOXATIN商标下销售的形式施用奥沙利铂。

[0137] 如本文所用的术语“靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性的化合物”;或“靶向/降低蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物”;或“其他抗血管生成化合物”包括、但不限于蛋白酪氨酸激酶和/或丝氨酸和/或苏氨酸激酶抑制剂或脂质激酶抑制剂,例如a)靶向、降低或抑制血小板衍生生长因子受体(PDGFR)活性的化合物,例如靶向、降低或抑制PDGFR活性的化合物,尤其是抑制PDGF受体的化合物,例如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物,例如伊马替尼、SU101、SU6668和GFB-111;b)靶向、降低或抑制成纤维细胞生长因子受体(FGFR)活性的化合物;c)靶向、降低或抑制胰岛素样生长因子受体I(IGF-IR)活性的化合物,例如靶向、降低或抑制IGF-IR活性的化合物,尤其是抑制IGF-I受体活性的化合物,例如WO 02/092599中公开的那些化合物或靶向IGF-I受体或其生长因子胞外域的抗体;d)靶向、降低或抑制Trk受体酪氨酸激酶家族活性的化合物或ephrin B4抑制剂;c)靶向、降低或抑制Axl受体酪氨酸激酶家族活性的化合物;f)靶向、降低或抑制Ret受体酪氨酸激酶家族活性的化合物;g)靶向、降低或抑制Kit/SCFR受体酪氨酸激酶家族即C-kit受体酪氨酸激酶-(PDGFR家族的部分)活性的化合物,例如靶向、降低或抑制c-Kit受体酪氨酸激酶家族活性的化合物,尤其是抑制c-Kit受体的化合物,例如伊马替尼;h)靶向、降低或抑制c-Abl家族成员、其基因融合产物(例如BCR-Abl激酶)和突变体活性的化合物,例如靶向、降低或抑制c-AbI家族成员及其基因融合产物活性的化合物,例如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物,例如伊马替尼或尼罗替尼(AMN107);PD180970;AG957;NSC 680410;来自ParkeDavis的PD173955;或达沙替尼(BMS-354825);i)靶向、降低或抑制蛋白激酶C(PKC)和丝氨酸/苏氨酸激酶的Raf家族成员,MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt成员和Ras/MAPK家族成员和/或细胞周期蛋白依赖激酶家族(CDK)成员活性的化合物,且尤其是US 5,093,330中公开的那些星状孢子素衍生物,例如米哚妥林;其他化合物的实例包括,例如UCN-01、沙芬戈、BAY 43-9006、苔藓抑素1、哌立福辛;伊莫福新;RO 318220和RO 320432;GO 6976;Isis 3521;LY333531/LY379196;异喹啉化合物例如WO 00/09495中公开的那些;FTIs;BEZ235(P13K抑制剂)或AT7519(CDK抑制剂);j)靶向、降低或抑制蛋白质-酪氨酸激酶抑制剂活性的化合物,例如靶向、降低或抑制蛋白质-酪氨酸激酶抑

制剂活性的化合物，包括甲磺酸伊马替尼 (GLEEVEC) 或酪氨酸磷酸化抑制剂。酪氨酸磷酸化抑制剂优选是低分子量 (mw ＜ 1500) 化合物或其药学可接受的盐，尤其是选自亚苄基丙二腈类或 S- 芳基苯丙二腈的化合物或双底物喹啉类化合物，更特别的是选自如下的任意化合物 ：酪氨酸磷酸化抑制剂 A23/RG-50810 ；AG 99 ；酪氨酸磷酸化抑制剂 AG 213 ；酪氨酸磷酸化抑制剂 AG 1748 ；酪氨酸磷酸化抑制剂 AG 490 ；酪氨酸磷酸化抑制剂 B44 ；酪氨酸磷酸化抑制剂 B44(+) 对映体 ；酪氨酸磷酸化抑制剂 AG 555 ；AG 494 ；酪氨酸磷酸化抑制剂 AG 556，AG957 和 adaphostin(4-{[(2,5- 二羟基苯基) 甲基] 氨基 }- 苯甲酸金刚烷基酯 ；NSC 680410，adaphostin) ；k) 靶向、降低或抑制受体酪氨酸激酶的表皮生长因子家族 (作为同 - 或异二聚体的 EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4) 及其突变体活性的化合物，例如靶向、降低或抑制表皮生长因子家族活性的化合物尤其是抑制 EGF 受体酪氨酸激酶家族成员例如 EGF 受体、ErbB2、ErbB3 和 ErbB4 或结合 EGF 或 EGF 相关配体的化合物，且特别是一般和特别在 WO 97/02266 中公开的那些化合物、蛋白质或单克隆抗体，例如实施例 39 的化合物或 EP 0 564 409、WO 99/03854、EP 0520722、EP 0 566 226、EP 0 787 722、EP 0 837 063、US 5,747,498、WO 98/10767、WO 97/30034、WO 97/49688、WO 97/38983 且尤其是 WO 96/30347(例如称作 CP 358774 的化合物)、WO 96/33980(例如化合物 ZD1839) 和 WO 95/03283(例如化合物 ZM105180) 中公开的化合物 ；例如曲妥珠单抗 (赫赛汀)、西妥昔单抗 (爱必妥)、易瑞沙、特罗凯、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3 或 E7.6.3 和 WO 03/013541 中公开的 7H- 吡咯并 -[2,3-d] 嘧啶衍生物 ；和 l) 靶向、降低或抑制 c-Met 受体活性的化合物，例如靶向、降低或抑制 c-Met 受体的激酶活性的化合物或靶向 c-Met 胞外域或结合 HGF 的抗体。

[0138] 其他抗血管生成化合物包括具有另一种其活性机制例如与蛋白质或脂质激酶抑制无关的化合物，例如沙利度胺 (THALOMID) 和 TNP-470。

[0139] 靶向、降低或抑制蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物是例如磷酸酶 1、磷酸酶 2A 或 CDC25 的抑制剂，例如黑软海绵素 A 或其衍生物。

[0140] 诱导细胞分化过程的化合物是例如维 a 酸或生育酚或生育三烯酸。

[0141] 如本文所用的术语环加氧酶抑制剂包括、但不限于例如 Cox-2 抑制剂、5- 烷基取代的 2- 芳基氨基苯乙酸和衍生物，例如塞来考昔 (CELEBREX)、罗非昔布 (VIOXX)、依托考昔、伐地考昔或 5- 烷基 -2- 芳基氨基苯乙酸，例如 5- 甲基 -2-(2’- 氯 -6’- 氟苯胺基) 苯乙酸、芦米考昔。

[0142] 如本文所用的术语“二膦酸盐”包括、但不限于 etridonic acid、氯膦酸、替鲁膦酸、帕米膦酸、阿仑膦酸、伊班膦酸、利塞膦酸和唑来膦酸。例如可以以在 DIDRONEL 商标下销售的形式施用“Etridonic acid”。例如可以以在 BONEFOS 商标下销售的形式施用“氯膦酸”。例如可以以在 SKELID 商标下销售的形式施用“替鲁膦酸”。例如可以以在 AREDIA 商标下销售的形式施用“帕米磷酸”。例如可以以在 FOSAMAX 商标下销售的形式施用“阿仑膦酸”。例如可以以在 BONDRANAT 商标下销售的形式施用“伊班膦酸”。例如可以以在 ACTONEL 商标下销售的形式施用“利塞膦酸”。例如可以以在 ZOMETA 商标下销售的形式施用“唑来膦酸”。

[0143] 术语“mTOR 抑制剂”涉及抑制雷帕霉素的哺乳动物靶标 (mTOR) 和具有抗增殖活性的化合物，例如西罗莫司 (雷帕鸣)、依维莫司**(CerticanÔ)**、CCI-779 和 ABT578。

[0144] 如本文所用的术语“类肝素酶抑制剂”意指靶向、降低或抑制硫酸肝素降解的化合物。该术语包括、但不限于 PI-88。

[0145] 如本文所用的术语“生物应答调节剂”意指淋巴因子或干扰素，例如干扰素。

[0146] 如本文所用的术语“Ras 致癌同种型抑制剂”例如 H-Ras、K-Ras 或 N-Ras，意指靶向、降低或抑制 Ras 致癌活性的化合物，例如“法尼基转移酶抑制剂”，例如 L-744832、DK8G557 或 R115777(Zarnestra)。

[0147] 如本文所用的术语“端粒末端转移酶抑制剂”意指靶向、降低或抑制端粒末端转移酶活性的化合物。靶向、降低或抑制端粒末端转移酶活性的化合物尤其是抑制端粒末端转移酶受体的化合物，例如 telomestatin。

[0148] 如本文所用的术语“甲硫氨酸氨肽酶抑制剂”意指靶向、降低或抑制甲硫氨酸氨肽酶活性的化合物。靶向、降低或抑制甲硫氨酸氨肽酶活性的化合物是例如 bengamide 或其衍生物。

[0149] 如本文所用的术语“蛋白酶体抑制剂”意指靶向、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物。靶向、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物包括，例如 Bortezomid(万珂) 和 MLN 341。

[0150] 如本文所用的术语“基质金属蛋白酶抑制剂”或（“MMP”抑制剂）包括、但不限于胶原蛋白素拟肽和非素拟肽抑制剂、四环素衍生物例如异羟肟酸素拟肽抑制剂巴马司他及其口服生物可利用的类似物马立马司他 (BB-2516)、普啉司他 (AG3340)、metastat(NSC 683551)BMS-279251、BAY12-9566、TAA211、MMI270B 或 AAJ996。

[0151] 如本文所用的术语“用于治疗恶性血液病的化合物”包括、但不限于 FMS- 样酪氨酸激酶抑制剂，例如靶向、降低或抑制 FMS- 样酪氨酸激酶受体 (F1T-3R) 活性的的化合物；干扰素、1-b-D- 阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶 (ara-c) 和白消安；和 ALK 抑制剂，例如靶向、降低或抑制间变性淋巴瘤酶激酶的化合物。

[0152] 靶向、降低或抑制 FMS- 样酪氨酸激酶受体 (F1T-3R) 活性的尤其是抑制 F1t-3R 受体激酶家族成员的化合物，例如 PKC412、TKI258、米哚妥林、星状孢子素衍生物、SU11248 和 MLN518。

[0153] 如本文所用的术语“HSP90 抑制剂”包括、但不限于靶向、降低或抑制 HSP90 的内在 ATPase 活性的化合物；通过遍在蛋白蛋白体途径降解、靶向、降低或抑制 HSP90 客户蛋白 (client proteins) 的化合物。靶向、降低或抑制 HSP90 的内在 ATPase 活性的化合物尤其是抑制 HSP90 ATPase 活性的化合物、蛋白质或抗体，例如 17- 烯丙基氨基，17- 去甲氧基格尔德霉素 (17AAG)、格尔德霉素衍生物；其他格尔德霉素相关化合物；根赤壳菌素和 HDAC 抑制剂。HSP90 抑制剂的实例是 AUY922。

[0154] 如本文所用的术语“抗增殖抗体”包括、但不限于曲妥珠单抗（赫赛汀）、曲妥珠单抗 -DM1、爱必妥、贝伐珠单抗（阿伐他汀）、利妥昔单抗 (B 细胞单克隆抗体）、PRO64553(抗 -CD40) 和 2C4 抗体。所谓抗体是指例如完整单克隆抗体、多克隆抗体、由至少 2 种完整抗体形成的多特异性抗体和抗体片段，只要他们显示所需的生物活性。

[0155] 为了治疗急性髓性白血病 (AML)，式 (I) 的化合物可以与标准白血病疗法联用，尤其是与用于治疗 AML 的疗法联用。特别地，可以将式 (I) 的化合物与例如法尼基转移酶抑制剂和 / 或其他用于治疗 AML 的药物一起施用，例如柔红霉素、多柔比星、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊达比星、碳铂和 PKC412。

[0156] 术语“抗白血病化合物”包括，例如，Ara-C，其为是脱氧胞苷的 2-α-羟基核糖（阿糖胞苷）衍生物的嘧啶类似物。还包括次黄嘌呤的嘌呤类似物、6-巯嘌呤 (6-MP) 和磷酸氟达拉滨。

[0157] 如本文所用的生长抑素受体拮抗剂意指靶向、治疗或抑制生长抑素受体的化合物，例如奥曲肽和 SOM230(pasireotide)。

[0158] 肿瘤细胞破坏手段意指例如电离辐射这样的手段。上文下文中涉及的术语“电离辐射”意指作为电磁射线（例如 X- 射线和 γ 射线）或粒子（例如 α 和 β 粒子）出现的电离辐射。提供电离辐射、但不限于放疗并且是本领域公知的。参见 Hellman，Principles of Radiation Therapy，Cancer，Principles and Practice of Oncology，Devita 等人，Eds.，第 4 版，Vol.1，pp.248-275(1993)。

[0159] 如本文所用的术语“EDG 结合剂”意指调节淋巴细胞再循环的免疫抑制剂类型，例如 FTY720。

[0160] 术语“核苷酸还原酶抑制剂”意指嘧啶或嘌呤核苷类似物，包括、但不限于氟达拉滨和 / 或阿糖胞苷 (ara-C)、6- 硫鸟嘌呤、5- 氟尿嘧啶、克拉屈滨、6- 巯嘌呤（尤其是与对抗 ALL 的与 ara-C 的组合）和 / 或喷司他丁。核苷酸还原酶抑制剂尤其是羟基脲或 2- 羟基 -1H- 异吲哚 -1,3- 二酮衍生物，例如 Nandy 等人，Acta Oncologica，Vol.33，No.8，pp.953-961(1994) 举出的 PL-1、PL-2、PL-3、PL-4、PL-5、PL-6、PL-7 或 PL-8。

[0161] 如本文所用的术语“S- 腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂”包括、但不限于 US 5,461,076 中公开的化合物。

[0162] 还特别包括 WO 98/35958 中公开的那些化合物、蛋白质或 VEGF 单克隆抗体，例如 1-(4- 氯苯胺基)-4-(4- 吡啶基甲基）酞嗪或其药学可接受的盐，例如琥珀酸盐或 WO 00/09495、WO 00/27820、WO 00/59509、WO 98/11223、WO 00/27819 和 EP 0 769 947 中公开的那些化合物；Prewett 等人，Cancer Res，Vol.59，pp.5209-5218(1999)；Yuan 等人，Proc Natl Acad Sci U S A，Vol.93，pp.14765-14770(1996)；Zhu 等人，Cancer Res，Vol.58，pp.3209-3214(1998)；和 Mordenti 等人，Toxicol Pathol，Vol.27，No.1，pp.14-21(1999) 所述的那些化合物；WO 00/37502 和 WO 94/10202 中的化合物；O’Reilly 等人，Cell，Vol.79，pp.315-328(1994) 描述的 ANGIOSTATIN；O’Reilly 等人，Cell，Vol.88，pp.277-285(1997) 描述的 ENDOSTATIN；邻氨基苯甲酸酰胺类；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；贝伐珠单抗；或抗 -VEGF 抗体或抗 -VEGF 受体抗体例如 rhuMAb 和 RHUFab、VEGF 适体例如 Macugon；FLT-4 抑制剂、FLT-3 抑制剂、VEGFR-2IgG1 抗体、Angiozyme(RPI 4610) 和贝伐珠单抗 (Avastin)。

[0163] 如本文所用的光动力疗法意指使用一些称作光敏化合物治疗或预防癌症的疗法。光动力疗法的实例包括使用化合物例如 VISUDYNE 和卟吩姆钠治疗。

[0164] 如本文所用的血管稳定类固醇意指阻断或抑制血管发生的化合物，例如阿奈可他、曲安西龙、氢化可的松、11-epihydrocotisol、去氧可的松、17- 羟基孕酮、皮质酮、脱氧皮质酮、睾酮、雌酮和地塞米松。

[0165] 包含皮质类固醇的植入物意指化合物，例如肤轻松、地塞米松。

[0166] “其他化疗化合物”包括、但不限于植物生物碱、激素化合物和拮抗剂；生物响应调节剂，优选淋巴因子或干扰素；反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物；shRNA 或 siRNA；或混合化

合物或具有其他或未知作用机制的化合物。

[0167] 可以从标准摘要“The Merck Index”或从数据库例如Patents International(例如 IMS World Publications) 中取得代码编号、一般或商品名鉴别的活性化合物结构。

[0168] 在一个实施方案中,可以使用 HDAC 抑制剂的心血管适应症包括 :心脏舒张功能障碍、心肌梗死 (心脏收缩功能障碍)、急性和慢性心力衰竭病症中心脏总体重塑抑制、阿霉素诱发的心脏毒性、从局部缺血事件诱导的心脏保护和用于出血性休克和复苏术。

[0169] 可以通过口服或胃肠外以净或与常用药物载体的组合的形式施用本发明教导的化合物。可应用的固体载体可以包括一种或多种还可以起矫味剂、润滑剂、增溶剂、混悬剂、填充剂、助流剂、压制助剂、粘合剂、片剂崩解剂或包囊材料作用的物质。可以按照常规方式配制化合物,例如以与用于已知 HDAC 抑制剂类似的方式。包含本文公开的活性化合物的口服制剂可以包括任意常用的口服剂型,包括片剂、胶囊、口含形式、药片、锭剂和口服液体、混悬液和溶液。在粉末中,载体可以是固体细粉,它是与活性化合物细粉的混合物。在片剂中,可以将活性化合物与具有必须压制特性的载体按照适合的比例混合并且压制成期望的形状和大小。粉末和片剂可以包含至多 99%的活性化合物。

[0170] 胶囊可以包含活性化合物任选与惰性填充剂和 / 或稀释剂例如药学可接受的淀粉 (例如玉米、马铃薯或木薯淀粉)、糖、人工甜味剂、粉状纤维素 (例如结晶和微晶纤维素)、面粉、明胶、树胶等的混合物。

[0171] 有用的片剂可以通过常规压制、湿法制粒或干法制粒制备并且使用药学可接受的稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、表面改性剂 (包括表面活性剂)、混悬剂或稳定剂,包括硬脂酸镁、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、滑石粉、糖类、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、聚乙烯吡咯烷、藻酸、阿拉伯树胶、黄原胶、柠檬酸钠、复合硅酸盐、碳酸钙、甘氨酸、蔗糖、山梨醇、磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、高岭土、甘露糖醇、氯化钠、低熔点蜡和离子交换树脂。优选的表面改性剂包括非离子型和阴离子型表面改性剂。表面改性剂有代表性的实例包括泊洛沙姆 188、苯扎氯铵、硬脂酸钙、cetostearl alcohol、聚西托醇乳化蜡、脱水山梨糖醇酯类、胶态二氧化硅、磷酸盐、十二烷基硫酸钠、硅酸镁铝和三乙醇胺。本文的口服制剂可以使用标准延缓或定时释放制剂以改变活性化合物吸收。口服制剂还可以由在水或果汁中施用的根据需要包含适合增溶剂或乳化剂的活性化合物组成。

[0172] 液体载体可以用于制备溶液、混悬液、乳剂、糖浆剂和酏剂。可以将本文所述的活性化合物溶于或混悬于药学可接受的液体载体例如水、有机溶剂、其混合物或药学可接受的油或脂肪。液体载体可以包含其他适合的药用添加剂例如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、矫味剂、混悬剂、增稠剂、着色剂、粘度调节剂、稳定剂和嗅觉调节剂。用于口服和胃肠外施用的液体载体的实例包括水 (特别是包含如上所述的添加剂,例如纤维素衍生物例如羧甲基纤维素钠溶液)、醇类 (包括一元醇类和多元醇类例如二醇类) 及其衍生物和油 (例如分馏椰子油和花生油)。就胃肠外施用而言,载体可以是油酯例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。无菌液体载体用于胃肠外施用的无菌液体形式的组合物。用于加压组合物的液体载体可以是卤代烃或其他药学可接受的抛射剂。

[0173] 可以通过例如肌内、腹膜内或皮下注射使用为无菌溶液或混悬液的液体药物组合物。还可以通过静脉内施用无菌溶液。用于口服施用的组合物可以是液体或固体形式。

[0174] 药物组合物可以是单位剂型，例如片剂、胶囊、粉末、溶液、混悬液、乳剂、颗粒或栓剂。在这种形式中，可以将药物组合物再分成包含适量活性化合物的单位剂量。单位剂型可以是包装的组合物，例如包装粉末、小瓶、安瓿、预装填注射器或包含液体的小药囊。或者，单位剂型可以是胶囊或片剂本身或它可以是适量的任意这种组合物的包装形式。这种单位剂型可以包含约 1mg/kg 活性化合物 - 约 500mg/kg 活性化合物，并且可以以单剂量或两种或多种剂量施用。这种剂量可以以用于将活性化合物定向于接受者血流的任意方式施用，包括口服、通过植入物、胃肠外（包括静脉内、腹膜内和皮下注射）、直肠、阴道和透皮。可以使用本发明教导的化合物包括其药学可接受的盐、水合物和酯类以洗剂、霜剂、泡沫、贴剂、混悬液、溶液和栓剂（直肠和阴道）的形式进行这种施用。

[0175] 当为治疗或抑制具体病理学病症或障碍施用时，可以理解有效剂量可以根据使用的具体化合物、施用方式和 / 或所治疗病症严重性以及涉及所治疗个体的各种身体因素的不同而改变。可以对已经患有疾病的患者提供足以治愈或至少部分改善疾病症状及其并发症的用量的本发明教导的化合物。在预防性应用中，可以对可能患有疾病的患者提供足以预防或至少延缓疾病症状及其并发症的用量的本发明教导的化合物。用于治疗具体个体的剂量一般必须由主治医师主观确定。所涉及的变量包括具体病症及其状态以及患者的大小、年龄和响应模式。

[0176] 在一些情况中，例如，在肺是靶器官的那些情况中，期望使用装置例如可计量剂量的气雾吸入器、呼吸操作的气雾吸入器、多剂量干粉吸入器、泵、挤压启动的雾化喷雾分配器、气雾剂分配器和气雾剂喷洒器将化合物直接施用于患者气道。为了通过鼻内或支气管吸入施用，可以将本发明教导的化合物配制成液体组合物、固体组合物或气雾剂组合物。作为示例，液体组合物可以包括溶于、部分溶于或混悬于一种或多种药学可接受的溶剂的一种或多种本发明教导的化合物，并且可以通过例如泵或挤压启动的雾化喷雾分配器施用。溶剂可以是，例如等渗盐水或制菌水。作为示例，固体组合物可以是粉末制剂，其包括一种或多种本发明教导的化合物与乳糖或其他支气管内使用可接受的惰性粉末的混合物，并且可以通过例如气雾剂分配器或破碎或刺入包封固体组合物并且为吸入递送固体组合物的胶囊的装置施用。作为示例，气雾剂组合物可以包括一种或多种本发明教导的化合物、抛射剂、表面活性剂和共溶剂，并且可以通过例如可计量装置施用。抛射剂可以是氯氟碳 (CFC)、氢氟烷 (HFA) 或其他生理学和环境可接受的抛射剂。

[0177] 可以通过胃肠外或腹膜内施用本文所述的化合物。可以用混合了适合的表面活性剂例如羟丙基纤维素的水中制备这些活性化合物或其药学可接受的盐、水合物或酯类的溶液或混悬液。还可以用在油中的甘油、液体聚乙二醇类及其混合物制备分散液。在一般贮存和使用条件下，这些制剂一般地包含防腐剂以抑制微生物生长。

[0178] 适合于注射的药物剂型可以包括无菌水溶液或分散液和用于临时制备无菌注射溶液或分散液的无菌粉末。在优选的实施方案中，该剂型是无菌的并且其粘度允许它流过注射器。该剂型优选在制备和贮存条件下是稳定的并且可以防止微生物例如细菌和真菌的污染作用。载体可以是包含例如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇）、其适合的混合物和植物油的溶剂或分散介质。

[0179] 可以通过透皮施用本发明教导的化合物，即通过身体表面和包括上皮和粘膜组织的身体通道内层施用。这种施用可以使用本发明教导的化合物包括其药学可接受的盐、水

合物或酯类以洗剂、霜剂、泡沫、贴剂、混悬液、溶液和栓剂（直肠和阴道）的形式进行。通过表皮递送活性化合物的局部用制剂可以用于局部治疗病理学病症或障碍。

[0180] 可以通过使用包含活性化合物和载体的透皮贴剂进行透皮施用，所述的载体对活性化合物是惰性的，对皮肤而言可以是无毒性的并且能够将活性化合物递送至通过皮肤全身吸收入血。载体可以采用任意数量的形式，例如霜剂、软膏剂、糊剂、凝胶和封闭装置。霜剂和软膏剂可以是水包油型或油包水型粘性液体或半固体乳剂。由分散于包含活性化合物的凡士林或亲水性凡士林的可吸收粉末组成的糊剂也可能是适合的。各种封闭装置可以用于将活性化合物释放入血流，例如覆盖包含活性化合物与或不与载体的储器的半透膜或包含活性化合物的基质。还关注文献中已知的其他封闭装置。

[0181] 本文所述的化合物可以通过直肠或阴道以常规栓剂的形式施用。栓剂可以由传统材料制成，包括可可脂，其中添加或不添加改变栓剂熔点的蜡和甘油。还可以使用水溶性栓剂基质，例如不同分子量的聚乙二醇类。

[0182] 液体制剂或纳米胶囊也可以用于将本发明教导的化合物导入体外或体内宿主细胞。可以通过本领域公知的方法制备液体制剂和纳米胶囊。

[0183] 为了增加本发明教导的化合物的有效性，期望将本文公开的化合物与有效治疗靶疾病的其他活性剂联用。就增殖性疾病而言，可以将有效治疗且特别是治疗癌症和肿瘤的其他活性化合物（即其他活性成分或活性剂）与本发明教导的活性化合物一起施用。可以与本文公开的化合物同时或与之在不同的时间施用其他活性剂。

[0184] 可以根据如下反应方案中概括的方法由商购原料、文献中公知的化合物或易于制备的中间体、通过使用标准合成方法和本领域技术人员公知的方法制备本发明教导的化合物。可以从相关科学文献或本领域标准教科书中得到制备有机分子和官能团转化和操作的标准合成方法和操作方法。可以理解，如果给出典型或优选工艺条件（即反应温度、时间、反应剂的摩尔比、溶剂、压力等），则除非另有描述，否则也可以使用其他工艺条件。最佳反应条件可以根据所用具体反应剂或溶剂的不同而改变，但这种条件可以由本领域技术人员通过常规优化方法确定。有机合成领域技术人员公认可以为优化本文所述化合物的制备的目的改变合成步骤的性质和次序。

[0185] 可以根据本领域公知的任意适合的方法监测本文所述的方法。例如，可以通过分光光度方式监测产物形成，例如核磁共振波谱法（例如 ^{1}H 或 ^{13}C）、红外光谱法、分光光度法（例如 UV- 可见）或质谱法或色谱法例如高效液相色谱法 (HPLC)、气相色谱法 (GC) 或薄层色谱法。

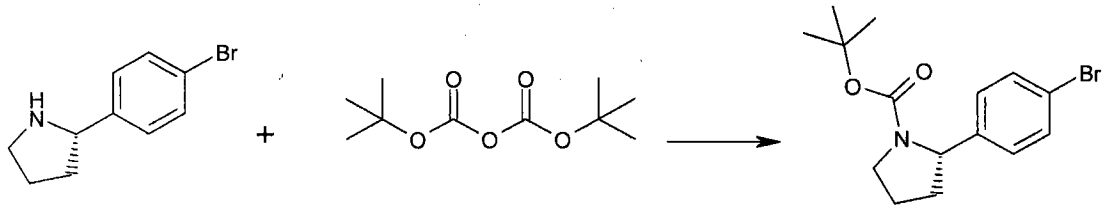
[0186] 化合物的制备可以包括不同化学基团的保护和脱保护。保护和脱保护的需要和适合保护基的选择易于由本领域技术人员确定。保护基化学可以在例如 Greene 等人的 Protective Group in Organic Synthesis，第 4 版，Wiley & Sons，2006 中找到，将该文献的全部内容引入本文作为参考并用于所有目的。

[0187] 本文所述的反应可以在适合的溶剂中进行，这些溶剂易于由有机合成领域普通技术人员确定。适合的溶剂一般地基本上不与反应剂、中间体和 / 或产物在反应所进行的温度下反应，所述的反应温度即从溶剂冷冻温度到溶剂沸腾温度的范围。指定的反应可以在一种溶剂或一种以上溶剂的混合物中进行。根据具体反应步骤的不同，可以选择用于具体反应步骤的适合的溶剂。

[0188] 实施例 1：(E)-3-((S)-4- 吡咯烷 -2- 基 - 苯基)- 丙烯酸甲酯盐酸盐的制备

[0189] 步骤 a：(S)-2-(4- 溴 - 苯基)- 吡咯烷 -1- 甲酸叔 - 丁酯的制备

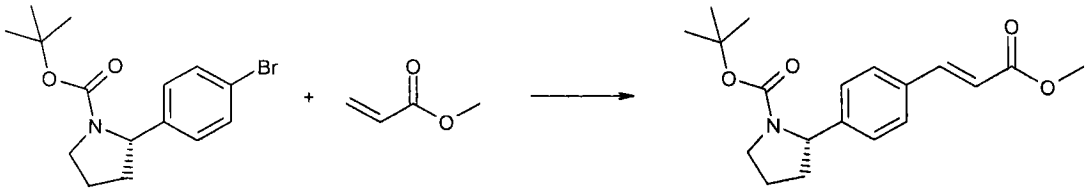
[0190]



[0191] 向搅拌的 (S)-2-(4- 溴 - 苯基)- 吡咯烷 (66.5g,168mmol,为酒石酸盐) 和 N- 甲基吗啉 (46.2mL,420mmol) 在二氯甲烷 (400mL) 和 N, N- 二甲基甲酰胺 (40mL) 中的混悬液中加入在二氯甲烷 (100mL) 中的二碳酸二 - 叔 - 丁酯 (40.5g,185mmol)。将该反应体系在室温搅拌 4 小时 (h)。加入乙酸乙酯 (1.5L),将得到的溶液用水 (200mL)、饱和氯化钠水溶液 (50mL) 洗涤两次、用 10％柠檬酸洗涤四次,直到水层呈酸性,用饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠水溶液洗涤两次。用硫酸钠干燥有机溶液,过滤,真空浓缩,得到 49.6g(91％) 的标题化合物,为黄白色固体。

[0192] 步骤 b：(S)-2-[4-((E)-2- 甲氧基羰基 - 乙烯基)- 苯基]- 吡咯烷 -1- 甲酸叔 - 丁酯的制备

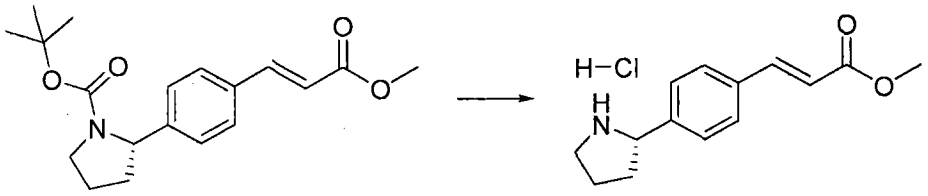
[0193]



[0194] 向在密封压力容器内的脱气的 (S)-2-(4- 溴 - 苯基)- 吡咯烷 -1- 甲酸叔 - 丁酯 (44.0g,128mmol) 在 1,4- 二噁烷 (500mL) 中的溶液中依次加入 N- 甲基二环己基胺 (32.9mL,154mmol)、$(t\text{-}Bu)_3HBF_4$(1.19g,4.10mmol)、丙烯酸甲酯 (34.8mL,385mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$(1.19g,1.29mmol)。将该反应混合物密封压力容器内加热至 150℃持续 4.5h,然后用冰浴冷却,放入冰箱 16h。通过硅藻土垫过滤该反应混合物,用 250mL 乙酸乙酯洗涤滤饼,真空浓缩合并的有机相,得到黄色油状物。将该油状物溶于 20％乙酸乙酯的庚烷溶液,超声处理,过滤,再真空浓缩滤液。将残余物溶于乙酸乙酯,用 10％柠檬酸、碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液依次洗涤该有机溶液,用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (乙酸乙酯 / 庚烷) 或从 20％乙酸乙酯的庚烷溶液中重结晶。总收率是 42.1g(99％收率)。

[0195] 步骤 c：(E)-3-((S)-4- 吡咯烷 -2- 基 - 苯基)- 丙烯酸甲酯盐酸盐的制备

[0196]



[0197] 向搅拌的 (S)-2-[4-((E)-2- 甲氧基羰基 - 乙烯基)- 苯基]- 吡咯烷 -1- 甲酸

叔-丁酯的溶液(40.2g,115mmol)中加入120mL的4N盐酸的二噁烷溶液,将该反应混合物搅拌16h。向该混悬液中加入乙醚(500mL),过滤得到的固体,用乙醚洗涤两次,得到29.0g(94%)的标题化合物,为白色固体。

[0198] 实施例2:酯类转化成异羟肟酸类的一般方法

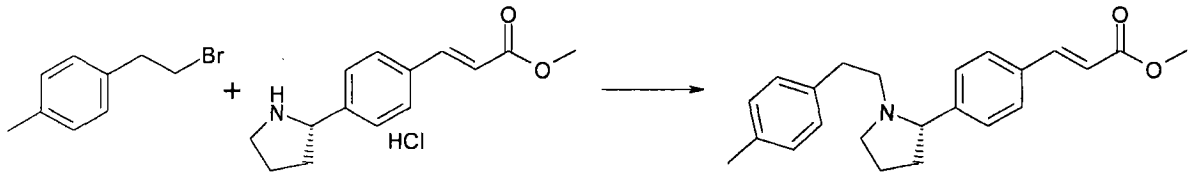
[0199] 在0℃向搅拌的(E)-3-((S)-4-吡咯烷-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯(4mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中加入甲醇钠(5当量,20mmol的25%的甲醇溶液)和10当量的羟基胺(50%的水溶液)。通过LCMS监测该反应体系,完成时,用1N盐酸使其达到pH 7-8,此时形成沉淀。过滤固体,用水洗涤,真空干燥,得到期望的异羟肟酸。

[0200] 实施例3:通过还原氨基化使(E)-3-((S)-4-吡咯烷-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯烷基化的一般方法

[0201] 向(E)-3-((S)-4-吡咯烷-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯(892mg,3.33mmol)在四氢呋喃中的溶液中加入三乙胺(0.93mL,6.66mmol)、相应的醛(4.99mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(1.64g,7.35mmol)。将得到的混合物搅拌约3-24小时。用乙酸乙酯稀释该反应混合物,依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩,得到粗产物,通过色谱法纯化,得到烷基化的(E)-3-((S)-4-吡咯烷-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯。

[0202] 实施例4:用烷基溴或甲磺酸烷基酯类使(E)-3-((S)-4-吡咯烷-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯烷基化的一般方法

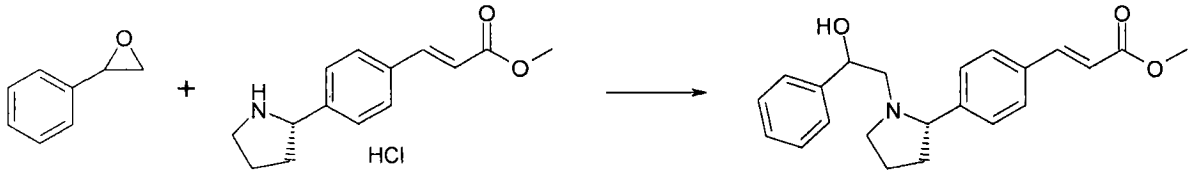
[0203]



[0204] 向(E)-3-((S)-4-吡咯烷-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐(0.3g,1.1mmol)和碳酸钾(0.4g,2.9mmol)在乙腈(20mL)中的混悬液中加入4-甲基苯乙基溴(0.2mL,1.3mmol)。将该混合物在回流温度下加热16h,冷却至室温,过滤,真空浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯,用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩,得到粗产物,通过硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/庚烷),得到标题化合物(0.32g,82%收率),为淡黄色油状物。

[0205] 实施例5:用环氧化物使(E)-3-((S)-4-吡咯烷-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯烷基化的一般方法

[0206]

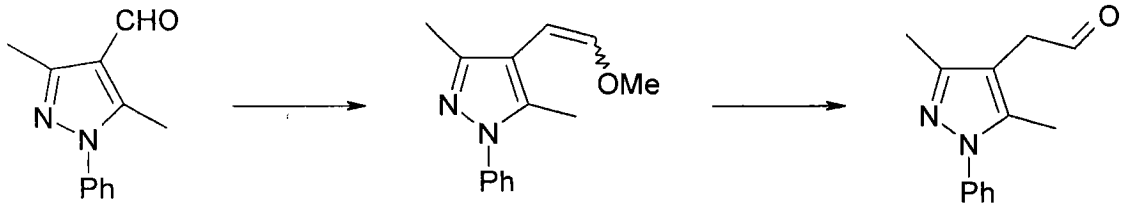


[0207] 向(E)-3-((S)-4-吡咯烷-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯盐酸盐(0.2g,0.75mmol)和三乙胺(0.15mL,1.1mmol)在异丙醇(5mL)中的溶液中加入氧化苯乙烯(0.12mL,1.05mmol),将该反应混合物在90℃搅拌16h。减压浓缩该反应混合物,通过硅胶柱色谱

法纯化残余物（0-25％乙酸乙酯的石油醚溶液），得到标题化合物，为棕色油状物（0.19g，0.54mmol）。

[0208] 实施例 6：芳基醛类同系化的一般方法

[0209]



[0210] 步骤 a：4-(2- 甲氧基 - 乙烯基)-3,5- 二甲基 -1- 苯基 -1H- 吡唑的制备

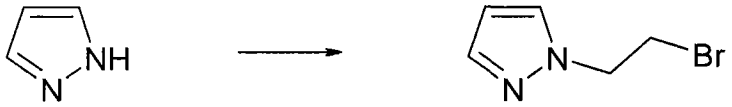
[0211] 向氯化甲氧基甲基三苯基磷鎓（26.2g，74.9mmol）在 300mL 四氢呋喃中的冰冷混悬液中加入正丁基锂（31mL，2.5M 的己烷溶液）。将该混合物在 0℃搅拌 15 分钟，用 3,5- 二甲基 -1- 苯基 -1H- 吡唑 -4- 醛（7.5g，37.5mmol，混悬于 150mL 四氢呋喃）处理。将该混合物在 2 小时内缓慢温热至室温，通过缓慢添加饱和氯化钠水溶液猝灭。通过过滤除去得到的白色沉淀，用乙酸乙酯将滤液萃取几次。用硫酸镁干燥合并的有机层，真空浓缩，得到油状物，通过硅胶柱色谱法纯化（0-20％乙酸乙酯的庚烷溶液），得到标题化合物，为黄色油状物（7.09g，31.1mmol，83％收率），为 E：Z 异构体混合物。

[0212] 步骤 b：(3,5- 二甲基 -1- 苯基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙醛的制备

[0213] 向搅拌的 4-(2- 甲氧基 - 乙烯基)-3,5- 二甲基 -1- 苯基 -1H- 吡唑（7.09g，31.1mmol）在 100mL 异丙醇 - 水（1 ： 1v/v）中的溶液中加入一水合对 - 甲苯磺酸（1.5g，7.76mmol）。将该反应体系在 60℃加热 16h 后，加入 1.9mL 浓盐酸，将该反应混合物在 60℃加热 20h。真空除去有机溶剂，用碳酸氢钠水溶液中和其余的含水混悬液，用二氯甲烷 - 乙酸乙酯混合物萃取几次。用硫酸镁干燥合并的有机萃取物，真空浓缩，得到残余物，通过硅胶柱色谱法纯化（0-50％乙酸乙酯的庚烷溶液），得到标题化合物，为黄色固体（4.02g，18.8mmol，60％收率）。

[0214] 实施例 7：由 1-H- 吡唑类形成 1-(2- 溴乙基)-1H- 吡唑类的一般方法

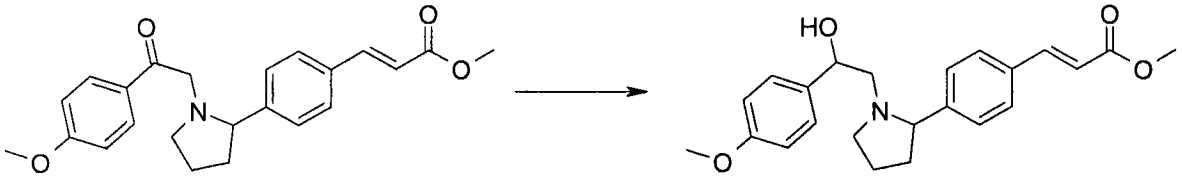
[0215]



[0216] 将吡唑（2g，29.4mmol）、1,2- 二溴乙烷（25.3mL，294mmol）、溴化四丁基铵（159mg，2.94mmol）和 40％氢氧化钠水溶液（9mL，88mmol）的搅拌混悬液在 30℃加热 16 小时。用水将得到的物质洗涤两次，用硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩，得到油状物，通过硅胶柱色谱法纯化（乙酸乙酯 / 庚烷），得到期望的烷基溴。

[0217] 实施例 8：酮类还原成羟基类似物的一般方法

[0218]

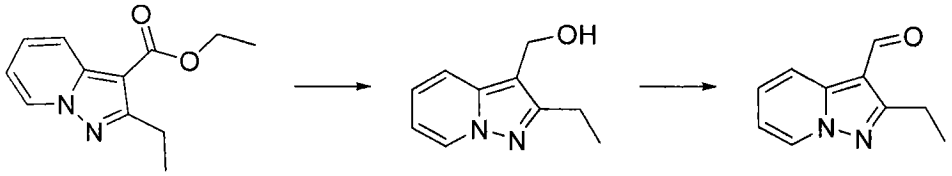


[0219] 在 0 ℃ 向 (E)-3-(4-{1-[2-(4- 甲 氧 基 - 苯 基)-2- 氧 代 - 乙 基]- 吡 咯

烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (0.4g,1.05mmol)(按照与实施例 4 中所述类似的方法由 2- 溴 -4′ - 甲氧基苯乙酮制备) 在甲醇 (20mL) 中的溶液中加入硼氢化钠 (0.04g,1.06mmol)。将得到的混合物在 1 小时内温热至室温。浓缩该混合物,通过硅胶柱色谱法纯化 (0-20％乙酸乙酯的石油醚溶液),得到为棕色油状物的产物 (0.35g,0.92mmol,88％收率),为非对映异构体的混合物。

[0220] 实施例 9 :芳基和杂芳基乙醛类形成的一般方法

[0221]



[0222] 步骤 a :(2- 乙基 - 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基)- 甲醇的制备

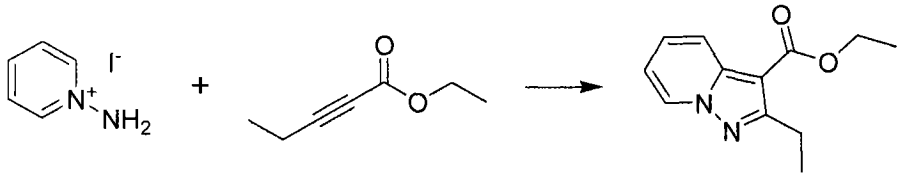
[0223] 用冰浴冷却 2- 乙基 - 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 甲酸乙酯 (15g,68.7mmol) 在四氢呋喃中的溶液 (300mL),加入氢化铝锂 (2.6g,68.7mmol)。将该反应混合物在室温搅拌 16h。加入水至发泡停止。加入硅胶,真空蒸发溶剂。通过硅胶色谱法纯化得到的残余物 (20-100％乙酸乙酯 / 庚烷),得到标题化合物,为黄色 / 棕色油状物 (9.67g,80％收率)。

[0224] 步骤 b :2- 乙基 - 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 醛的制备

[0225] 向 (2- 乙基 - 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基)- 甲醇 (9.67g,54.9mmol) 在四氢呋喃 (500mL) 中的溶液中加入 MnO_2(23.88g,274.5mmol,85％,在 120℃烘箱内干燥 16h),在回流温度搅拌 1.5h。通过硅藻土垫过滤该反应混合物,减压浓缩,得到 9.4g(98％) 的产物,将其不经进一步纯化而使用。

[0226] 实施例 10 :2- 乙基 - 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 甲酸乙酯的制备

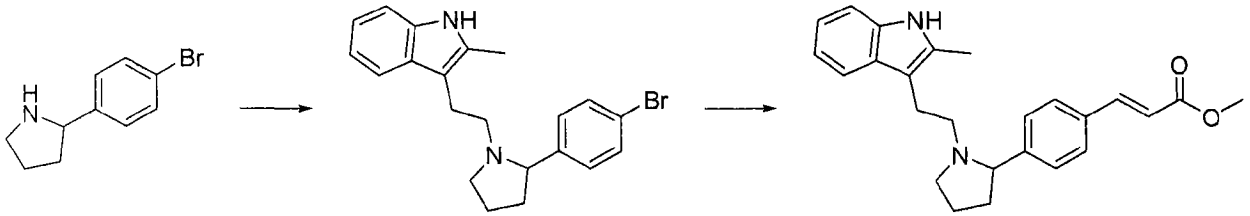
[0227]



[0228] 向碘化氨基 - 吡啶鎓 (22g,99mmol) 和无水碳酸钾 (17.8g,128.7mmol) 在二甲基甲酰胺 (225mL) 中的溶液中加入乙基 -2- 戊炔酸酯 (24.98g,198mmol)。将该溶液在室温搅拌 24h。将该反应混合物倾入 1.2L 冰水。通过真空过滤收集得到的淡棕色沉淀,风干 16h,得到粗产物 (11.9g,55％),将其不经进一步纯化使用。

[0229] 实施例 11 :(E)-N- 羟基 -3-(4-{1-[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (1) 的制备

[0230]



[0231] 向 2-(4- 溴 - 苯基)- 吡咯烷 (326mg,1.44mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中

加入 (2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙醛 (250mg,1.44mmol)、三乙胺 (0.603mL,4.33mmol) 和氯化钛 (IV) 的二氯甲烷溶液 (0.720mL,1M,0.72mmol),在室温搅拌得到的混合物。用氰基硼氢化钠 (286mg,4.32mmol) 处理该反应混合物,搅拌 2h,用 5N 氢氧化钠水溶液碱化至 pH 13,用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用硫酸镁干燥,过滤,浓缩,得到粗产物,用硅胶柱色谱法纯化,得到 3-{2-[2-(4- 溴 - 苯基)- 吡咯烷 -1- 基]- 乙基 }-2- 甲基 -1H- 吲哚 (630mg,99% 收率)。LCMS(m/z) :384.84(M+1)。

[0232] 将 3-{2-[2-(4- 溴 - 苯基)- 吡咯烷 -1- 基]- 乙基 }-2- 甲基 -1H- 吲哚 (630mg,1.63mmol)、丙烯酸甲酯 (286mg,3.26mmol)、$Pd_2(dba)_3$(14.9mg,0.0162mmol)、$P(t\text{-}Bu)_3HBF_4$(18.9mg,0.0652mmol) 和 Cy_2NMe(414μL,1.95mmol) 在二噁烷 (10mL) 中的溶液在 100℃用微波加热 60 分钟。用乙酸乙酯稀释该混合物,用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,浓缩,得到粗产物,用硅胶柱色谱法纯化,得到 (E)-3-(4-{1-[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (400mg,63%)。LCMS(m/z) :388.97(M+1)。

[0233] 按照与实施例 2 中所述类似的方法、使用 (E)-3-(4-{1-[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (400mg),制备 (E)-N- 羟基 -3-(4-{1-[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (1,26mg,6.5%)。LCMS(m/z) :389.9(M+)。

[0234] 实施例 12 :(E)-N- 羟基 -3-(4-{1-[3-(1H- 吲哚 -3- 基)- 丙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (2) 的制备

[0235] 按照与实施例 11 中所述类似的方法,制备 (E)-3-(4-{1-[3-(1H- 吲哚 -3- 基)- 丙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯。LCMS(m/z) :389.18(M+1)。

[0236] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,使用 (E)-3-(4-{1-[3-(1H- 吲哚 -3- 基)- 丙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (200mg),制备 (E)-N- 羟基 -3-(4-{1-[3-(1H- 吲哚 -3- 基)- 丙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (2,16mg,8.1%)。LCMS(m/z) :390.2166(M+1)。

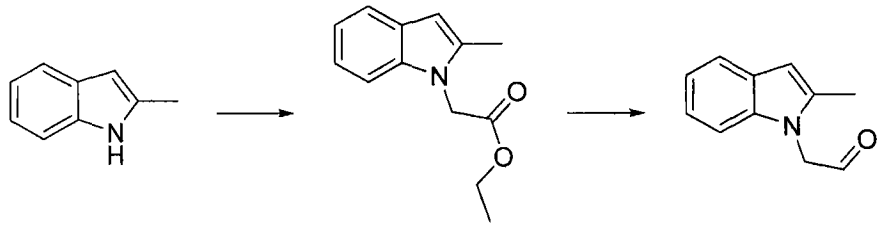
[0237] 实施例 13 :(E)-N- 羟基 -3-(4-{1-[2-(1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (3) 的制备

[0238] 按照与实施例 11 中所述类似的方法,制备 (E)-3-(4-{1-[2-(1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯。LCMS(m/z) :375.15(M+1)。

[0239] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,并使用 (E)-3-(4-{1-[2-(1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (180mg),制备 (E)-N- 羟基 -3-(4-{1-[2-(1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (3,117mg,65%)。LCMS(m/z) :376.1(M+1)。

[0240] 实施例 14 :(E)-N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2-(2- 甲基 - 吲哚 -1- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (4) 的制备

[0241]



[0242] 用 2- 溴乙酸酯 (2.54mL,22.9mmol)、碳酸铯 (2.10g,11.4mmol) 和碘化钾 (253mg,1.52mmol) 处理 2- 甲基 -1H- 吲哚 (1.0g,7.6mmol) 在乙腈 (25mL) 中的溶液,将得到的混合物在室温搅拌 16h。用乙酸乙酯稀释该混合物,用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,浓缩,纯化残余物,得到 (2- 甲基 - 吲哚 -1- 基)- 乙酸乙酯 (1.36g,82% 收率)。LCMS(m/z) :218.1(M+1)。

[0243] 将 (2- 甲基 - 吲哚 -1- 基)- 乙酸乙酯 (400mL,1.97mmol) 在二甲氧基乙烷 - 二氯甲烷 (1 ∶ 1,30mL) 中的溶液冷却至 -70℃,用二异丁基氢化铝的环己烷溶液 (3.9mL,1.0M) 处理。将该反应体系在 -70℃搅拌 4h,用盐酸水溶液 (80mL,1N) 使反应停止,用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用硫酸钠干燥,过滤,浓缩,纯化残余物,得到 (2- 甲基 - 吲哚 -1- 基)- 乙醛 (234mg,75% 收率)。LCMS(m/z) :206.1(M+1)。

[0244] 按照与实施例 3 中所述类似的方法,由 (2- 甲基 - 吲哚 -1- 基)- 乙醛 (100mg) 制备 (E)-3-(4-{1-[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (72mg,50%)。LCMS(m/z) :389.2(M+1)。

[0245] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,由 (E)-3-(4-{1-[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (113mg) 制备 (E)-N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2-(2- 甲基 - 吲哚 -1- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (4,76mg,67%)。LCMS(m/z) :390.33(M+1)。

[0246] 实施例 15 :(E)-N- 羟基 -3-{4-[(S)-1-(2- 吲哚 -1- 基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酰胺 (5) 的制备

[0247] 按照与实施例 14 中所述类似的方法,制备吲哚 -1- 基 - 乙醛。LCMS(m/z) :158.1(M-1)。

[0248] 按照与实施例 3 中所述类似的方法,由吲哚 -1- 基 - 乙醛 (180mg) 制备 (E)-3-{4-[(S)-1-(2- 吲哚 -1- 基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酸甲酯 (125mg,50%)。LCMS(m/z) :375.3(M+1)。

[0249] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,由 (E)-3-{4-[(S)-1-(2- 吲哚 -1- 基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酸甲酯 (197mg) 制备 (E)-N- 羟基 -3-{4-[(S)-1-(2- 吲哚 -1- 基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酰胺 (5,36mg,18 %)。LCMS(m/z) :376.2026(M+1)。

[0250] 实施例 16 :(E)-N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2-(5- 甲氧基 -2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (6) 的制备

[0251] 按照与实施例 3 中所述类似的方法,制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(5- 甲氧基 -2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (140mg,50%)。LCMS(m/z) :418.8(M+)。

[0252] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,由 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(5- 甲氧基 -2- 甲

基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯(140mg)制备(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(5-甲氧基-2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(6,101mg,72%)。LCMS(m/z):420.2(M+1)。

[0253] 实施例17:(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(2-苯基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(7)的制备

[0254] 按照与实施例11中所述类似的方法,制备(E)-3-(4-{1-[2-(2-苯基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯。LCMS(m/z):451.15(M+1)。

[0255] 按照与实施例2中所述类似的方法,由(E)-3-(4-{1-[2-(2-苯基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯(360mg)制备(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(2-苯基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(7,74mg,21%)。LCMS(m/z):451.86(M+1)。

[0256] 实施例18:(E)-N-羟基-3-[4-(1-{2-[2-(5-甲基-异噁唑-3-基)-1H-吲哚-3-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺(8)的制备

[0257] 在剧烈搅拌下,在0℃将$POCl_3$(1.4mL,15mmol)缓慢加入到二甲基甲酰胺(2mL)中。加入溶于N,N-二甲基甲酰胺(8mL)的2-(5-甲基-异噁唑-3-基)-1H-吲哚(1.0g,5.04mmol)。使该反应混合物达到室温,搅拌4h,用冰冷水、然后用10%氢氧化钠溶液猝灭。用水洗涤得到的沉淀,真空干燥,通过硅胶柱色谱法纯化(30%乙酸乙酯的石油醚溶液),得到2-(5-甲基-异噁唑-3-基)-1H-吲哚-3-醛(0.6g,2.65mmol),为白色固体。

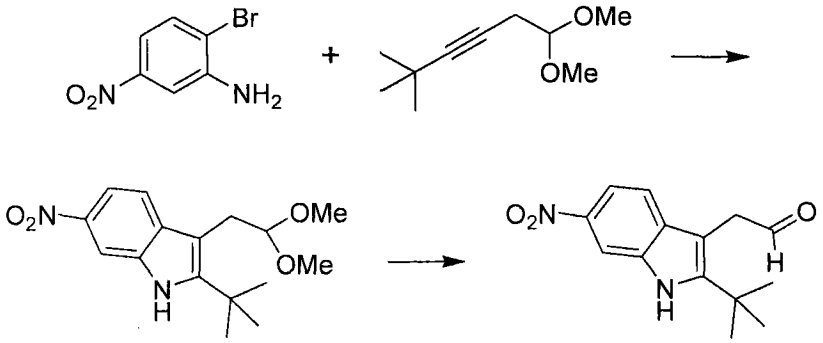
[0258] 按照与实施例6中所述类似的方法,由上述醛制备[2-(5-甲基-异噁唑-3-基)-1H-吲哚-3-基]-乙醛(0.4g)。

[0259] 按照与实施例3中所述类似的方法,由上述醛(0.3g,1.12mmol,31%收率)制备(E)-3-[4-((S)-1-{2-[2-(5-甲基-异噁唑-3-基)-1H-吲哚-3-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酸甲酯(0.16g,0.35mmol)。

[0260] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备(E)-N-羟基-3-[4-(1-{2-[2-(5-甲基-异噁唑-3-基)-1H-吲哚-3-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺(8,0.12g),为淡棕色固体。LCMS(m/z):457.2(M+1)。

[0261] 实施例19:(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-叔-丁基-6-硝基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(9)的制备

[0262]



[0263] 步骤a:2-叔-丁基-3-(2,2-二甲氧基-乙基)-6-硝基-1H-吲哚的制备

[0264] 将2-溴-5-硝基-苯基胺(4.9g,22.6mol)、Pd2(dba)3(207mg,0.226mmol)和2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基联苯(431mg,0.904mmol)加入干燥的500mL圆

底烧瓶中。给烧瓶抽真空，用氮气净化三次。加入 1,1- 二甲氧基 -5,5- 二甲基 - 己 -3- 炔 (4.61g,27.1mmol)、二环己基 - 甲基 - 胺 (14.5mL,67.8mmol) 和 N,N- 二甲基甲酰胺 (56.5mL)。将该反应混合物在 100℃搅拌 24h，冷却至室温，通过硅藻土垫过滤，用乙酸乙酯冲洗。合并滤液和洗涤液，用水和饱和氯化钠溶液洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物，得到标题化合物，为橙色粉末 (1.41g,20％)。LCMS(m/z)：307.1(M+1)。

[0265] 步骤 b：(2- 叔 - 丁基 -5- 硝基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙醛的制备

[0266] 在 0℃向 2- 叔 - 丁基 -3-(2,2- 二甲氧基 - 乙基)-6- 硝基 -1H- 吲哚 (1.08g,3.54mmol) 在二氯甲烷 (11.8mL) 中的溶液中滴加三氟乙酸 (5.9mL,50％水溶液)。搅拌 1h 后，将该反应体系温至室温，用饱和碳酸氢钠溶液使反应停止，直到达到中性 pH。分离该混合物，用二氯甲烷 (75mL) 萃取水相三次。用饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机相，用硫酸镁干燥，过滤，真空浓缩，得到标题化合物，为橙色粉末 (546mg,59％)。LCMS(m/z)：261.0(M+1)。

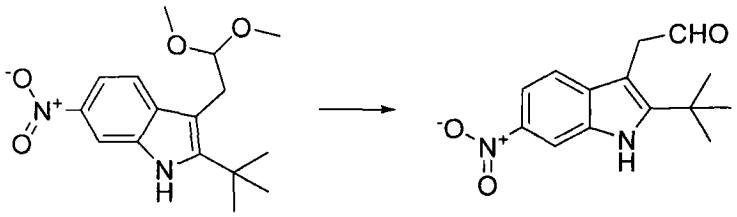
[0267] 按照与实施例 3 中所述类似的方法，由 (2- 叔 - 丁基 -6- 硝基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙醛 (0.15g,0.576mmol) 制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2- 叔 - 丁基 -6- 硝基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (0.11g,0.231mmol,40％收率)。

[0268] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2- 叔 - 丁基 -6- 硝基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (9,41mg,0.086mmol,37％收率)，为黄色固体。LCMS(m/z)：477.2(M+1)。

[0269] 实施例 20：(E)-3-(4-{1-[2-(2- 叔 - 丁基 -6- 甲磺酰基氨基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (10) 的制备

[0270] 步骤 a：(2- 叔 - 丁基 -6- 硝基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙醛的制备

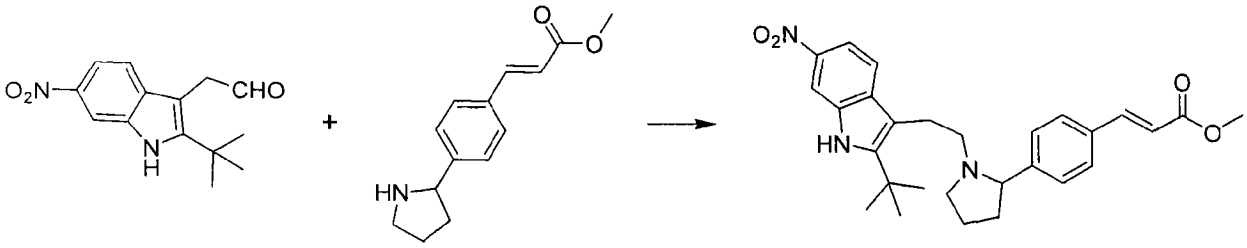
[0271]



[0272] 在 0℃向 2- 叔 - 丁基 -3-(2,2- 二甲氧基 - 乙基)-6- 硝基 -1H- 吲哚 (0.80g,2.6mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中加入三氟乙酸 (5mL,50％)，将得到的溶液在室温搅拌 6h。加入饱和碳酸氢钠，直到 pH ＞ 7。用二氯甲烷将水层萃取几次。用硫酸钠干燥合并的有机层，过滤，真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，得到标题化合物。(0.62g,91％)。LCMS(m/z)：261.0(M+1)。

[0273] 步骤 b：(E)-3-(4-{1-[2-(2- 叔 - 丁基 -6- 硝基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯的制备

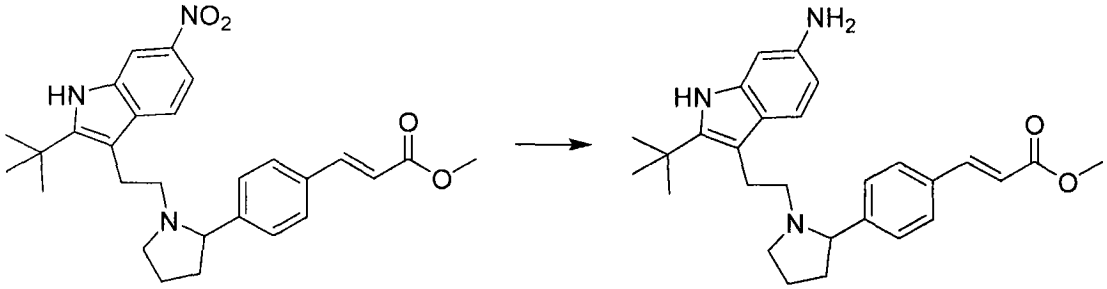
[0274]



[0275] 向 (2- 叔 - 丁基 -6- 硝基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙醛 (0.74g,2.8mmol) 在四氢呋喃 (20mL) 中的溶液中加入 (E)-3-(4- 吡咯烷 -2- 基 - 苯基)- 丙烯酸甲酯盐酸盐 (0.91g,3.4mmol) 和三乙胺 (871μL,6.26mmol)。将得到的混合物在室温搅拌 1h,加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.88g,4.0mmol)。将该混合物在室温搅拌 16h,用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠水溶液洗涤。用硫酸钠干燥有机层,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到标题化合物 (0.77g,57%)。LCMS(m/z) :476.2539(M+1)。

[0276] 步骤 c :(E)-3-(4-{1-[2-(6- 氨基 -2- 叔 - 丁基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯的制备

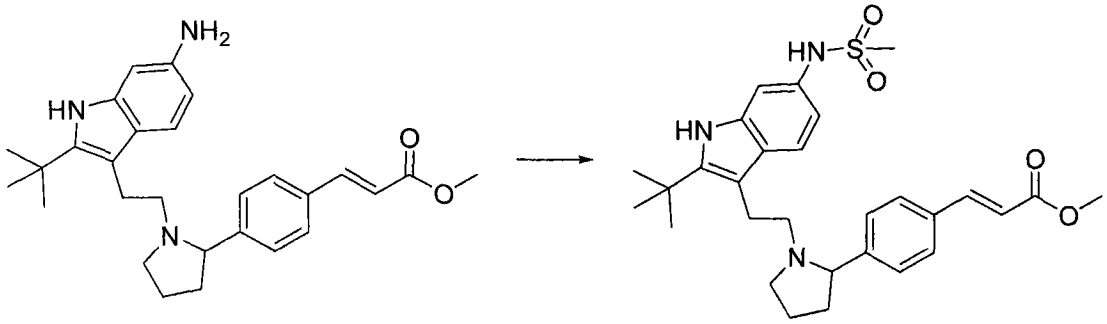
[0277]



[0278] 向 (E)-3-(4-{1-[2-(2- 叔 - 丁基 -6- 硝基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (0.70g,1.5mmol) 在乙醇 (14mL) 和水 (7mL) 中的溶液中加入铁粉 (0.74g,13mmol) 和氯化铵 (87mg,1.6mmol),将得到的混合物在 85℃搅拌 1h。再加入铁粉 (820mg,14.7mmol)、乙醇 (6mL) 和水 (3mL),将该反应体系在 85℃搅拌 50h。过滤该反应混合物,真空浓缩,将残余物溶于水。通过真空过滤收集棕色固体沉淀,得到标题化合物 (0.40g,49%收率)。LCMS(m/z) :446.0(M+1)。

[0279] 步骤 d :(E)-3-(4-{1-[2-(2- 叔 - 丁基 -6- 甲磺酰基氨基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯的制备

[0280]



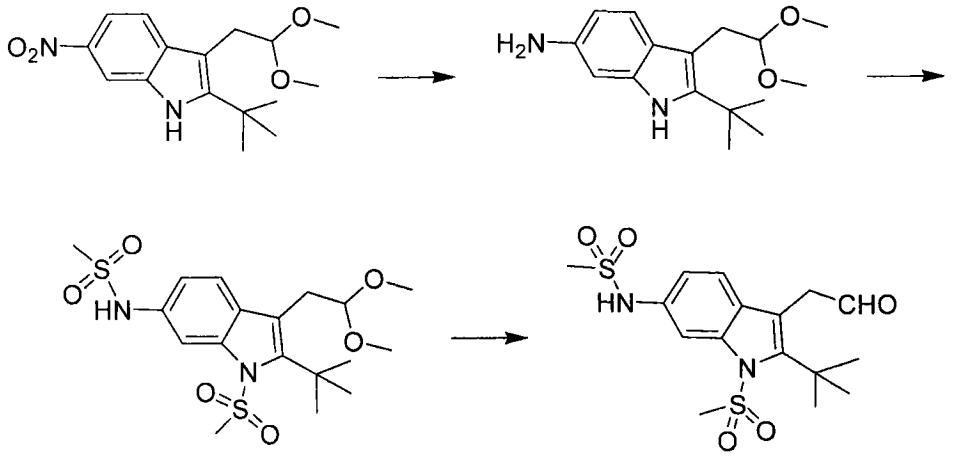
[0281] 向 (E)-3-(4-{1-[2-(6- 氨基 -2- 叔 - 丁基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (0.70g,1.6mmol) 在二氯甲烷 (7mL) 中的溶液中加入甲磺酰氯 (0.198g,1.73mmol)、三乙胺 (241μL,1.73mmol)。将得到的溶液在室温搅拌 1h,用乙

酸乙酯稀释，用 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤。用硫酸钠干燥有机层，过滤，真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，得到标题化合物 (0.21g，26％收率)。LCMS(m/z)：523.9(M+1)。

[0282] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，将 (E)-3-(4-{1-[2-(2- 叔 - 丁基 -6- 甲磺酰基氨基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基}- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (200mg) 转化成 (E)-3-(4-{1-[2-(2- 叔 - 丁基 -6- 甲磺酰基氨基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基}- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (10，83mg，41％收率)。LCMS(m/z)：525.2535(M+1)。

[0283] 实施例 21：(E)-3-(4-{1-[2-(2- 叔 - 丁基 -1- 甲磺酰基 -6- 甲磺酰基氨基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基}- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (11) 的制备

[0284]



[0285] 步骤 a：2- 叔 - 丁基 -3-(2，2- 二甲氧基 - 乙基)-1H- 吲哚 -6- 基胺的制备

[0286] 向 2- 叔 - 丁基 -3-(2，2- 二甲氧基 - 乙基)-6- 硝基 -1H- 吲哚 (611mg，2mmol) 在甲醇中的溶液中加入氢氧化钯 / 碳 (100mg)。将烧瓶抽真空，用氢气净化三次。将该反应体系在氢气气氛中搅拌 16h，通过硅藻土垫过滤，用甲醇冲洗。合并有机溶液，真空浓缩，通过快速色谱法纯化残余物，得到期望产物 (347mg，63％收率)。

[0287] 步骤 b：N-[2- 叔 - 丁基 -3-(2，2- 二甲氧基 - 乙基)-1- 甲磺酰基 -1H- 吲哚 -6- 基]- 甲磺酰胺的制备

[0288] 在 0℃向 2- 叔 - 丁基 -3-(2，2- 二甲氧基 - 乙基)-1H- 吲哚 -6- 基胺 (347mg，1.25mmol) 和三乙基胺 (0.350mL，2.5mmol) 在二氯甲烷 (6mL) 中的溶液中加入甲磺酰氯 (0.291mL，3.75mmol)。搅拌 16h 后，将该混合物倾入水，用二氯甲烷萃取水层。合并有机层，用饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物，得到标题化合物 (40mg，7％收率)。LCMS(m/z)：测定值 431(M-1)。

[0289] 步骤 c：N-[2- 叔 - 丁基 -1- 甲磺酰基 -3-(2- 氧代 - 乙基)-1H- 吲哚 -6- 基]- 甲磺酰胺的制备

[0290] 在 0℃向 N-[2- 叔 - 丁基 -3-(2，2- 二甲氧基 - 乙基)-1- 甲磺酰基 -1H- 吲哚 -6- 基]- 甲磺酰胺 (110mg，0.25mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 中的溶液中滴加三氟乙酸 (1mL，50％水溶液)。1h 后，将该溶液温热至室温，用饱和碳酸氢钠溶液猝灭，直到达到中性 pH。分离该混合物，用二氯甲烷 (10mL) 将水相萃取三次。用饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机相，用硫酸镁干燥，过滤，真空浓缩，得到定量收率的粗产物，将其不经进一步纯化直接用于下一步。LCMS(m/z)：385.1(M-1)。

[0291] 按照与实施例 3 中所述类似的方法，由 N-[2- 叔 - 丁基 -1- 甲磺酰基 -3-(2- 氧代 - 乙基)-1H- 吲哚 -6- 基]- 甲磺酰胺制备 (E)-3-(4-{1-[2-(2- 叔 - 丁基 -1- 甲磺酰基 -6- 甲磺酰基氨基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯，40％收率。

[0292] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，制备 (E)-3-(4-{1-[2-(2- 叔 - 丁基 -1- 甲磺酰基 -6- 甲磺酰基氨基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺，通过制备型 HPLC 分离 (11，2.6mg，4％)，为淡黄色固体。LCMS(m/z) :603(M+1)。

[0293] 实施例 22 :(E)-N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙酰基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (12) 的制备

[0294] 向搅拌的 (E)-3-((S)-4- 吡咯烷 -2- 基 - 苯基)- 丙烯酸甲酯盐酸盐 (0.3g，1.12mmol) 在 N，N- 二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中依次加入三乙胺 (0.5mL，3.58mmol)、1- 乙基 -3-(3- 二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (0.24g，1.25mmol)、1- 羟基苯并三唑 (0.17g，1.25mmol) 和 2- 甲基吲哚 -3- 乙酸 (0.235g，1.24mmol)。将该反应体系搅拌 16h，用二氯甲烷稀释，用饱和氯化钠水溶液洗涤该溶液，用硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (2％甲醇的二氯甲烷溶液)，得到 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙酰基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯，为无色油状物 (0.42g，1.03mmol，93％收率)。

[0295] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，制备 (E)-N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙酰基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (12，0.31g，0.768mmol，78％收率)，为黄白色固体。LCMS(m/z) :404.1(M+1)。

[0296] 实施例 23 :(E)-3-[4-((S)-1- 苄基 - 吡咯烷 -2- 基)- 苯基]-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (13) 的制备

[0297] 按照与实施例 3 中所述类似的方法，由苯甲醛 (0.3mL，3.2mmol，27％收率) 制备 (E)-3-[4-((S)-1- 苄基 - 吡咯烷 -2- 基)- 苯基]- 丙烯酸甲酯 (0.28g，0.87mmol)。

[0298] 按照与中所述类似的方法实施例 2，制备 (E)-3-[4-((S)-1- 苄基 - 吡咯烷 -2- 基)- 苯基]-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (13，0.12g)，为黄白色固体。LCMS(m/z) : 323.3(M+1)。

[0299] 实施例 24 :(E)-N- 羟基 -3-{4-[(S)-1-(2- 苯基 -2H- 吡唑 -3- 基甲基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酰胺 (14) 的制备

[0300] 按照与实施例 3 中所述类似的方法，由 2- 苯基 -2H- 吡唑 -3- 醛 (0.2g，1.16mmol，77％收率) 制备 (E)-3-{4-[(S)-1-(2- 苯基 -2H- 吡唑 -3- 基甲基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酸甲酯 (0.347g，0.896mmol)。

[0301] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，制备 (E)-N- 羟基 -3-{4-[(S)-1-(2- 苯基 -2H- 吡唑 -3- 基甲基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酰胺 (14，0.246g，0.633mmol，72％收率)，为棕色固体。LCMS(m/z) :389.0(M+1)。

[0302] 实施例 25 :(E)-N- 羟基 -3-[4-((S)-1- 吡唑并 [1，5-a] 吡啶 -3- 基甲基 - 吡咯烷 -2- 基)- 苯基]- 丙烯酰胺 (15) 的制备

[0303] 按照与实施例 3 中所述类似的方法，由吡唑并 [1，5-a] 吡啶 -3- 醛 (0.2g，1.37mmol) 制备 (E)-3-[4-((S)-1- 吡唑并 [1，5-a] 吡啶 -3- 基甲基 - 吡咯烷 -2- 基)- 苯

基]-丙烯酸甲酯(0.249g,0.689mmol,50%收率)。

[0304] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备(E)-N-羟基-3-[4-((S)-1-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基甲基-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺(15,0.159g,0.439mmol,66%收率),为黄白色固体。LCMS(m/z):363.2(M+1)。

[0305] 实施例26:(E)-3-{4-[1-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基甲基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺(16)的制备

[0306] 按照与实施例3中所述类似的方法,由3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-醛(0.125g,0.624mmol)制备(E)-3-{4-[(S)-1-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基甲基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酸甲酯(0.079g,0.19mmol,31%收率)。

[0307] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备(E)-3-{4-[1-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基甲基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺(16,10mg,0.024mmol,15%收率),为固体。LCMS(m/z):417.2(M+1)。

[0308] 实施例27:(E)-N-羟基-3-{4-[(S)-1-(3-吡唑-1-基-丙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺(17)的制备

[0309] 按照与实施例3中所述类似的方法,由3-吡唑-1-基-丙醛(0.15g,1.2mmol)制备(E)-3-{4-[(S)-1-(3-吡唑-1-基-丙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酸甲酯(0.29g,0.85mmol,76%收率)。

[0310] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备(E)-N-羟基-3-{4-[(S)-1-(3-吡唑-1-基-丙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺(17,0.11g,0.323mmol,44%收率),为淡棕色固体。LCMS(m/z):341.1(M+1)。

[0311] 实施例28:(E)-N-羟基-3-[4-((S)-1-苯基乙酰基-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺(18)的制备

[0312] 在氮气气氛中在烘干的烧瓶中在干二氯甲烷中混悬(E)-3-((S)-4-吡咯烷-2-基-苯基)丙烯酸甲酯盐酸盐(0.312g,1.16mmol)和三乙胺(0.3mL,2.16mmol),将该混合物超声处理30秒。加入苯基乙酰氯(0.13mL,0.98mmol),将该混合物在16h内缓慢温热至室温。通过添加氯化铵水溶液使反应停止。加入乙酸乙酯,分离各层,用乙酸乙酯洗涤水层。用硫酸镁干燥合并的有机层,过滤,真空浓缩,得到油状物,通过硅胶柱色谱法纯化(0-40%乙酸乙酯的庚烷溶液),得到(E)-3-[4-((S)-1-苯基乙酰基-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酸甲酯,为无色油状物(0.262g,0.75mmol,76%收率)。

[0313] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备(E)-N-羟基-3-[4-((S)-1-苯基乙酰基-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺(18,0.177g,0.505mmol,78%收率),为黄白色固体。LCMS(m/z):351.2(M+1)。

[0314] 实施例29:(E)-N-羟基-3-[4-((S)-1-苯乙基-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺(19)的制备

[0315] 按照与实施例4中所述类似的方法,由苯乙基溴制备(E)-3-[4-((S)-1-苯乙基-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酸甲酯。

[0316] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备(E)-N-羟基-3-[4-((S)-1-苯乙基-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺(19)。LCMS(m/z):337.1919(M+)。

[0317] 实施例30:(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(4-羟基-苯基)-乙基]-吡咯

烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(20)的制备

[0318] 按照与实施例4中所述类似的方法,由4-羟基苯乙基溴(0.23g,1.1mmol)制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-羟基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯(0.22g,0.63mmol,56%收率)。

[0319] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(4-羟基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(20,0.04g,0.11mmol,19%收率),为黄白色固体。LCMS(m/z):353.1(M+1)。

[0320] 实施例31:(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(21)的制备

[0321] 按照与实施例6中所述类似的方法,由4-氟-苯甲醛(2g,16mmol)制备(4-氟-苯基)-乙醛(1.2g,8.69mmol)。

[0322] 按照与实施例3中所述类似的方法,由上述乙醛(0.3g,2.17mmol)制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯(0.25g,0.71mmol,63%收率)。

[0323] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(21,0.19g,0.54mmol,83%收率),为黄白色固体。LCMS(m/z):355.1(M+1)。

[0324] 实施例32:(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(22)的制备

[0325] 按照与实施例6中所述类似的方法,由4-氯-苯甲醛(2g,14mmol)制备(4-氯-苯基)-乙醛(0.49g,3.17mmol)。

[0326] 按照与实施例3中所述类似的方法,由上述乙醛(0.25g,1.6mmol)制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯(0.18g,0.54mmol,44%收率)。

[0327] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(22,0.12g,60%收率),为黄白色固体。LCMS(m/z):371.1(M+1)。

[0328] 实施例33:(E)-3-(4-{1-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(23)的制备

[0329] 按照与实施例6中所述类似的方法,由3,4-二氯苯甲醛(1.5g,8.57mmol)制备(3,4-二氯-苯基)-乙醛(0.62g,3.28mmol)。

[0330] 按照与实施例3中所述类似的方法,由上述乙醛制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯(0.22g,0.54mmol,87%收率)。

[0331] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备(E)-3-(4-{1-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(23,0.12g,60%收率),为淡黄色固体。LCMS(m/z):405.1(M+1)。

[0332] 实施例34:(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(4-硝基-苯基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(24)的制备

[0333] 按照与实施例 4 中所述类似的方法，由 4- 硝基苯乙基溴 (0.28g，1.22mmol) 制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4- 硝基 - 苯基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (0.2g，0.657mmol，57％收率)。

[0334] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，制备 (E)-N- 羟基 -3-(4-{1-[2-(4- 硝基 - 苯基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (24，0.04g)，为淡黄色固体。LCMS(m/z) ：382.1(M+1)。

[0335] 实施例 35 ：(E)-3-(4-{1-[2-(2- 氯 - 苯基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (25) 的制备

[0336] 按照与实施例 6 中所述类似的方法，由 2- 氯苯甲醛 (2g，14mmol) 制备 (2- 氯 - 苯基)- 乙醛 (1.2g，7.7mmol)。

[0337] 按照与实施例 3 中所述类似的方法，由上述乙醛制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2- 氯 - 苯基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (0.23g，0.62mmol，55％收率)。

[0338] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，制备 (E)-3-(4-{1-[2-(2- 氯 - 苯基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (25，0.05g，0.135mmol，25％收率)，为淡黄色固体。LCMS(m/z) ：371.0(M+1)。

[0339] 实施例 36 ：(E)-3-(4-{1-[2-(2,4- 二氯 - 苯基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (26) 的制备

[0340] 按照与实施例 4 中所述类似的方法，由 1-(2- 溴 - 乙基)-2,4- 二氯 - 苯 (0.2g，0.75mmol) 制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2,4- 二氯 - 苯基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (0.21g，0.52mmol)。

[0341] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，制备 (E)-3-(4-{1-[2-(2,4- 二氯 - 苯基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (26，0.09g，47％收率)，为黄白色固体。LCMS(m/z) ：405.1(M+1)。

[0342] 实施例 37 ：(E)-3-(4-{1-[2-(2- 氟 - 苯基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (27) 的制备

[0343] 按照与实施例 6 中所述类似的方法，由 2- 氟 - 苯甲醛制备 (2- 氟 - 苯基)- 乙醛。

[0344] 按照与实施例 3 中所述类似的方法，由 (2- 氟 - 苯基)- 乙醛 (0.2g，1.45mmol) 制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2- 氟 - 苯基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (0.18g，0.51mmol，45％收率)。

[0345] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，制备 (E)-3-(4-{1-[2-(2- 氟 - 苯基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (27，0.12g，60％收率)，为淡黄色固体。LCMS(m/z) ：355.1(M+1)。

[0346] 实施例 38 ：(E)-N- 羟基 -3-{4-[1-(2- 羟基 -2- 苯基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酰胺 (28) 的制备

[0347] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，制备 (E)-N- 羟基 -3-{4-[1-(2- 羟基 -2- 苯基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酰胺 (28，0.15g，0.43mmol，83％收率)，为黄白色固体。LCMS(m/z) ：353.1(M+1)。

[0348] 实施例 39 ：(E)-N- 羟基 -3-{4-[1-(2- 羟基 -2- 对 - 甲苯基 - 乙基)- 吡咯

烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酰胺 (29) 的制备

[0349] 按照与实施例 4 和 8 中所述类似的方法，由 2- 溴 -1- 对 - 甲苯基 - 乙酮 (0.35g，1.31mmol) 制备 (E)-3-{4-[(S)-1-(2- 羟基 -2- 对 - 甲苯基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酸甲酯 (0.31g，0.85mmol)。

[0350] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，将 (E)-3-{4-[(S)-1-(2- 羟基 -2- 对 - 甲苯基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酸甲酯 (0.33g，0.86mmol) 转化成 (E)-N- 羟基 -3-{4-[1-(2- 羟基 -2- 对 - 甲苯基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酰胺 (29，0.28g，0.76mmol，89％收率)，为淡黄色固体。LCMS(m/z) :367.1(M+1)。

[0351] 实施例 40 :(E)-N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2- 羟基 -2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (30) 的制备

[0352] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，将 (E)-3-(4-{(S)-1-[2- 羟基 -2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (0.33g，0.86mmol) 转化成 (E)-N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2- 羟基 -2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (30，0.19g，0.5mmol，58％收率)，为淡棕色固体。LCMS(m/z) :383.1(M+1)。

[0353] 实施例 41 :(E)-3-(4-{1-[2-(4- 氯 - 苯基)-2- 羟基 - 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (31) 的制备

[0354] 按照与实施例 4 和 8 中所述类似的方法，由 2- 溴 -1-(4- 氯 - 苯基)- 乙酮 (0.3g，1.12mmol) 制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4- 氯 - 苯基)-2- 氧代 - 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (0.28g，0.73mmol)。

[0355] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，将 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4- 氯 - 苯基)-2- 氧代 - 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (0.27g，0.70mmol) 转化成 (E)-3-(4-{1-[2-(4- 氯 - 苯基)-2- 羟基 - 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (31，0.22g，0.57mmol，81％收率)，为淡棕色固体。LCMS(m/z) :387.2(M+1)。

[0356] 实施例 42 :(E)-3-(4-{1-[2-(3，4- 二氯 - 苯基)-2- 羟基 - 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (32) 的制备

[0357] 按照与实施例 4 和 8 中所述类似的方法，由 2- 溴 -3′，4′ - 二氯苯乙酮 (0.3g，1.12mmol) 制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3，4- 二氯 - 苯基)-2- 羟基 - 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (0.29g，0.69mmol)。

[0358] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，将 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3，4- 二氯 - 苯基)-2- 羟基 - 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (0.28g，0.66mmol) 转化成 (E)-3-(4-{1-[2-(3，4- 二氯 - 苯基)-2- 羟基 - 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (32，0.25g，0.59mmol，89％收率)，为黄白色固体。LCMS(m/z) :421.1(M+1)。

[0359] 实施例 43 :(E)-N- 羟基 -3-{4-[1-(3- 苯基 - 丙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酰胺 (33) 的制备

[0360] 按照与实施例 4 中所述类似的方法，由 (3- 溴 - 丙基)- 苯 (0.24mL，1.6mmol) 制备 (E)-3-{4-[(S)-1-(3- 苯基 - 丙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酸甲酯 (0.23g，0.66mmol，61％收率)。

[0361] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，制备 (E)-N- 羟基 -3-{4-[1-(3- 苯基 - 丙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酰胺 (33，0.043g，0.12mmol，27％收率)，为白色固体。

LCMS(m/z):353.36(M+1)。

[0362] 实施例 44:(E)-N-羟基-3-{4-[1-(2-吡啶-2-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺(34)的制备

[0363] 按照与实施例 4 中所述类似的方法,由 2-(2-溴-乙基)-吡啶(0.3g,1.1mmol)制备(E)-3-{4-[(S)-1-(2-吡啶-2-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酸甲酯(0.19g,0.57mmol)。

[0364] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备(E)-N-羟基-3-{4-[1-(2-吡啶-2-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺(34,0.12g,67%收率),为淡黄色固体。LCMS(m/z):338.1(M+1)。

[0365] 实施例 45:(E)-N-羟基-3-{4-[(S)-1-(2-噻吩-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺(35)的制备

[0366] 按照与实施例 4 中所述类似的方法,由甲磺酸 2-噻吩-3-基-乙酯(0.64g,3.1mmol)制备(E)-3-{4-[(S)-1-(2-噻吩-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酸甲酯(0.15g,0.44mmol)。

[0367] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备(E)-N-羟基-3-{4-[(S)-1-(2-噻吩-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺(35,0.011g,9%收率),为淡黄色固体。LCMS(m/z):343.1476(M+1)。

[0368] 实施例 46:(E)-N-羟基-3-{4-[1-(3-甲基-丁基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺(36)的制备

[0369] 按照与实施例 4 中所述类似的方法,由 1-溴-3-甲基丁烷(0.3g,1.1mmol)制备(E)-3-{4-[(S)-1-(3-甲基-丁基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酸甲酯(0.17g,0.56mmol)。

[0370] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备(E)-N-羟基-3-{4-[1-(3-甲基-丁基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺(36,0.16g,88%收率),为黄白色固体。LCMS(m/z):303.1(M+1)。

[0371] 实施例 47:(E)-3-{4-[1-(3,3-二氯-烯丙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺(37)的制备

[0372] 按照与实施例 4 中所述类似的方法,由 3-溴-1,1,1-三氯丙烷(0.17mL,1.3mmol)制备(E)-3-{4-[(S)-1-(3,3-二氯-烯丙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酸甲酯(0.34g)。

[0373] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备(E)-3-{4-[1-(3,3-二氯-烯丙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺(37,0.29g,0.85mmol,88%收率),为淡黄色固体。LCMS(m/z):341.1(M+1)。

[0374] 实施例 48:(E)-3-[4-((S)-1-环丙基甲基-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺(38)的制备

[0375] 按照与实施例 4 中所述类似的方法,由溴甲基环丙烷(0.16g,1.2mmol)制备(E)-3-[4-((S)-1-环丙基甲基-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酸甲酯(0.18g,0.63mmol)。

[0376] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备(E)-3-[4-((S)-1-环丙基甲基-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺(38,0.15g,0.52mmol,87%收率),为黄白色固体。

LCMS(m/z):387.0(M+1)。

[0377] 实施例 49:(E)-3-[4-((S)-1-环丁基甲基-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺(39)的制备

[0378] 按照与实施例 4 中所述类似的方法,由溴甲基环丁烷(0.15mL,1.33mmol)制备(E)-3-[4-((S)-1-环丁基甲基-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酸甲酯(0.33g,1.1mmol)。

[0379] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备(E)-3-[4-((S)-1-环丁基甲基-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺(39,0.23g,72%收率),为淡黄色固体。LCMS(m/z):301.1(M+1)。

[0380] 实施例 50:(E)-3-[4-(1-环戊基甲基-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺(40)的制备

[0381] 按照与实施例 4 中所述类似的方法,由溴甲基-环戊烷(0.3g,1.4mmol)制备(E)-3-[4-((S)-1-环戊基甲基-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酸甲酯(0.32g,1.0mmol)。

[0382] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备(E)-3-[4-(1-环戊基甲基-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺(40,0.24g,76%收率),为白色固体。LCMS(m/z):315.1(M+1)。

[0383] 实施例 51:(E)-3-{4-[(S)-1-(2-环己基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺(41)的制备

[0384] 按照与实施例 4 和 2 中所述类似的方法,由(2-溴-乙基)-环己烷制备(E)-3-{4-[(S)-1-(2-环己基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺(41)。LCMS(m/z):343.2(M+1)。

[0385] 实施例 52:(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(四氢-吡喃-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(42)的制备

[0386] 按照与实施例 3 中所述类似的方法,由(四氢-吡喃-4-基)-乙醛(0.15g,1.17mmol)制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(四氢-吡喃-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯(0.14g,0.41mmol,35%收率),为黄色油状物。

[0387] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(四氢-吡喃-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(42,0.044g,0.128mmol,36%收率),为固体。LCMS(m/z):345.2(M+1)。

[0388] 实施例 53:(E)-N-羟基-3-{4-[(S)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺(43)的制备

[0389] 按照与实施例 2,3,6,9 和 10 中所述类似的方法,由(E)-3-((S)-4-吡咯烷-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯和丙炔酸乙酯制备(E)-N-羟基-3-{4-[(S)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺(43)。LCMS(m/z):377.1972(M+1)。

[0390] 实施例 54:(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(2-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(44)的制备

[0391] 按照与实施例 2、3、6、9 和 10 中所述类似的方法,由(E)-3-((S)-4-吡咯烷-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯和丁-2-炔酸乙酯制备(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(2-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(44)。LCMS(m/

z)：391.2126(M+1)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD) δ 8.21(d,J = 7.0Hz,1H)、7.41(d,J = 15.8Hz,1H)、7.27(d,J = 8.0Hz,2H)、7.16(d,J = 8.8Hz,1H)、7.07(d,J = 8.0Hz,2H)、6.91(dd,J = 7.8,6.9Hz,1H)、6.61(t,J = 7.8Hz,1H)、6.30(d,J = 15.8Hz,1H)、3.44(dt,J = 9.0,2.8Hz,1H)、3.26(t,J = 8.3Hz,1H)、2.74-2.51(m,3H)、2.40-2.22(m,2H)、2.17(s,3H)、2.12-2.01(m,1H)、1.93-1.75(m,2H)、1.62-1.49(m,1H)；^{13}C NMR(400MHz,CD_3OD) δ 166.44,150.68,141.41,140.54,135.13,129.17,128.77,128.61,124.10,117.94,117.23,112.36,71.12,55.56,54.79,35.54,23.52,23.01,11.78。

[0392] 实施例55：(E)-N-羟基-3-(4-{(R)-1-[2-(2-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(45)的制备

[0393] 按照与实施例2和3中所述类似的方法，由(R)-2-(4-溴-苯基)-吡咯烷-1-甲酸叔-丁酯和丁-2-炔酸乙酯制备(E)-N-羟基-3-(4-{(R)-1-[2-(2-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(45)。LCMS(m/z)：391.2134(M+1)。

[0394] 实施例56：(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(2-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(46)的制备

[0395] 按照与实施例2和3中所述类似的方法，由(E)-3-((S)-4-吡咯烷-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯和4,4,4-三氟-丁-2-炔酸乙酯制备(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(2-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(46)。LCMS(m/z)：445.183(M+1)。

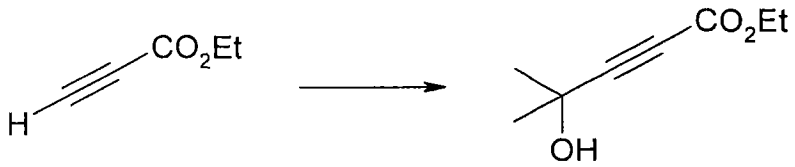
[0396] 实施例57：(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-乙基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(47)的制备

[0397] 按照与实施例2和3中所述类似的方法，由(E)-3-((S)-4-吡咯烷-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯和戊-2-炔酸乙酯制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-乙基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(47)。LCMS(m/z)：405.2275(M+1)。

[0398] 实施例58：(E)-N-羟基-3-[4-((S)-1-{2-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺(48)的制备

[0399] <u>步骤a：4-羟基-4-甲基-戊-2-炔酸乙酯的制备</u>

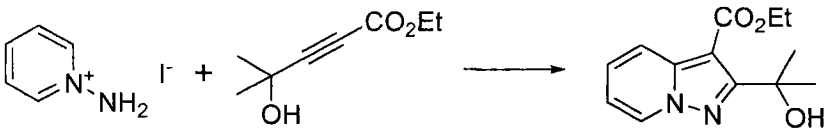
[0400]



[0401] 向在干冰/异丙醇浴中冷却的搅拌的丙炔酸乙酯(20mL,197mmol)在300mL四氢呋喃：乙醚：戊烷(4：1：1按体积计)的混合物中的溶液中滴加N-丁基锂(79mL,197mmol,2.5M的已烷溶液)。15分钟后，缓慢加入无水丙酮(13.1mL,197mmol)。将该反应体系保持在-78℃以下8h，用氯化铵水溶液使反应停止，将得到的混合物搅拌5min。将该反应体系温热至室温，反复用乙酸乙酯萃取。用硫酸镁干燥合并的有机层，过滤，真空浓缩，通过硅胶柱色谱法纯化残余物(0-15%乙酸乙酯的庚烷溶液)，得到标题化合物(10.75g,68.8mmol)，为黄色油状物。

[0402] <u>步骤b：2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯的制备</u>

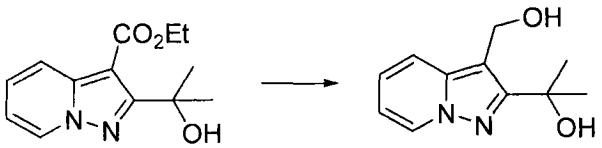
[0403]



[0404] 向碘化 1-氨基-吡啶鎓 (0.343g,1.54mmol) 和碳酸钾 (0.278g,2.01mmol) 在 2mL 的 N,N-二甲基甲酰胺中的混悬液中滴加在 1mL N,N-二甲基甲酰胺中的 4-羟基-4-甲基-戊-2-炔酸乙酯 (0.262g,1.70mmol)。将该混合物在室温下在氮气气氛中搅拌 24h,倾入冰,过滤,用水洗涤固体,得到粗产物,为棕色固体。用乙酸乙酯萃取滤液,如上所述过滤,将固体与有机萃取物合并,用硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (0-50%乙酸乙酯的庚烷溶液),得到产物,为黄色固体 (0.296g,1.19mmol,77%收率)。

[0405] 步骤 c:2-(3-羟基甲基-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基)-丙-2-醇的制备

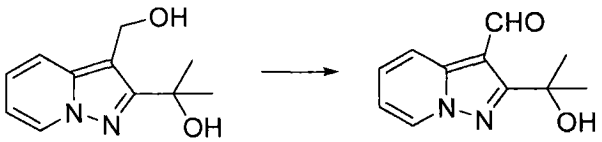
[0406]



[0407] 在 0℃向 2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-甲酸乙酯 (1.54g,6.20mmol) 在四氢呋喃 (25mL) 中的溶液中加入氢化铝锂 (0.27g,6.88mmol)。将该混合物温热至室温,搅拌 16h。用冰浴冷却该反应体系,依次加入 0.27mL 水、0.27mL 的 15%氢氧化钠水溶液、0.81mL 水。通过硅藻土垫过滤该混合物,用甲醇洗涤。合并滤液和洗涤液,真空浓缩,得到 1.5g 标题化合物,为黄色油状物,将其直接用于下一步。

[0408] 步骤 d:2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-醛的制备

[0409]



[0410] 在氮气气氛中向 2-(3-羟基甲基-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基)-丙-2-醇 (1.8g,7.42mmol) 在四氢呋喃 (60mL) 中的溶液中加入氧化锰 (IV) (5.22g,60mmol),将该混合物加热至 65℃持续 40h。通过硅藻土垫过滤该混合物,用过量二氯甲烷洗涤。合并滤液,真空浓缩,通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (0-40%乙酸乙酯的庚烷溶液),得到标题化合物 (1.01g,4.95mmol,67%收率),为淡黄色固体。

[0411] 按照与实施例 6 步骤 a 中所述类似的方法,将 2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-醛 (3.70g,18.1mmol) 转化成 2-[3-(2-甲氧基-乙烯基)-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基]-丙-2-醇 (3.01g,13.0mmol,72%收率)。

[0412] 按照与实施例 6 步骤 b 中所述类似的方法,使用浓盐酸 (0.5mL,6mmol) 替代对-甲苯磺酸,将 2-[3-(2-甲氧基-乙烯基)-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基]-丙-2-醇 (1.23g,5.30mmol) 转化成 1,1-二甲基-3,4-二氢-1H-2-氧杂-8a,9-二氮杂-芴-3-醇 (0.697g,3.19mmol,60%收率),为淡黄色固体。

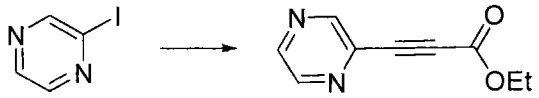
[0413] 按照与实施例 4 和 2 中所述类似的方法,将 1,1-二甲基-3,4-二氢-1H-2-氧杂-8a,9-二氮杂-芴-3-醇转化成 (E)-N-羟基-3-[4-((S)-1-{2-[2-(1-羟基-1-甲

基 - 乙基)- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基]- 乙基 }- 吡咯烷 -2- 基)- 苯基]- 丙烯酰胺 (48)。LCMS(m/z) :435.2(M+1)。

[0414] 实施例 59 :(E)-N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2-(2- 吡嗪 -2- 基 - 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (49) 的制备

[0415] 步骤 a :吡嗪 -2- 基 - 丙炔酸乙酯的制备

[0416]



[0417] 向溴化锌 (6.49g,28.8mmol) 在四氢呋喃 (60mL) 中的干燥溶液中加入三乙基胺 (16mL,115.2mmol)、碘吡嗪 (4.95g,24mmol)、丙酸乙酯 (3.66mL,36mmol) 和四 (三苯膦) 钯 (832mg,0.72mmol)。将该反应混合物在环境温度搅拌 16h,用乙醚稀释,用饱和氯化铵水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (40％乙酸乙酯的庚烷溶液),得到标题化合物,为橙色油状物 (2.19g,52％收率)。LCMS(m/z) :176.97(M+)。

[0418] 步骤 b :(E)-N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2-(2- 吡嗪 -2- 基 - 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺的制备

[0419] 按照与实施例 58 中所述类似的方法,制备 (E)-N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2-(2- 吡嗪 -2- 基 - 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (49)。LCMS(m/z) :455.2202(M+1)。

[0420] 实施例 60 :(E)-N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2-(2- 吡啶 -3- 基 - 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (50) 的制备

[0421] 以 3- 碘吡啶为原料,按照与实施例 69 中所述类似的方法制备 (E)-N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2-(2- 吡啶 -3- 基 - 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (50)。LCMS(m/z) :454.2242(M+1)。

[0422] 实施例 61 :(E)-N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (51) 的制备

[0423] 按照与实施例 4 中所述类似的方法,由甲磺酸 2-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基)- 乙酯 (1.06g,4.41mmol) 制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (1.0g,2.7mmol)。

[0424] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备 (E)-N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2-(1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (51,0.84g,85％收率),为淡黄色固体。LCMS(m/z) :377.1971(M+1)。

[0425] 实施例 62 :(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2- 叔 - 丁基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (52) 的制备

[0426] 在 0℃将磷酰氯 (4.01mL,43mmol) 滴加到 N, N- 二甲基甲酰胺 (9.96mL,129mmol) 中,将该混合物搅拌 20min。加入溶于 N, N- 二甲基甲酰胺 (30mL) 的 2- 叔 - 丁基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (5.0g,28.7mmol),将得到的混合物缓慢温热至室温。将该混合物在室温搅拌 2h,然后在 40℃搅拌 3h,用冰浴冷却,加入 0.5mL 水。将该反应混合物缓慢温至 40℃,搅拌 20h。将该混合物倾倒在约 100mL 冰上,用氢氧化钠水溶液 (5％) 中和,用二氯甲烷萃

取。合并有机层，用硫酸镁干燥，过滤，真空浓缩，通过硅胶柱色谱法纯化残余物（0-30％乙酸乙酯的庚烷溶液），得到 2- 叔 - 丁基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 醛 (2.4g,11.9mmol，41％收率），为黄白色固体。

[0427] 按照与实施例 6 中所述类似的方法，将 2- 叔 - 丁基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 醛转化成 (2- 叔 - 丁基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基)- 乙醛。

[0428] 按照与实施例 3 中所述类似的方法，由 (2- 叔 - 丁基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基)- 乙醛 (0.285g,0.92mmol) 制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2- 叔 - 丁基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (0.072g,0.167mmol，18％收率)。

[0429] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2- 叔 - 丁基 -1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (52,0.044g,0.102mmol,61％收率)，为固体。LCMS(m/z) :433.3(M+1)。

[0430] 实施例 63 :(E)-N- 羟基 -3-{4-[1-(2- 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酰胺 (53) 的制备

[0431] 按照与实施例 4 中所述类似的方法，由甲磺酸 2- 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3- 基 - 乙酯 (1.05g,4.37mmol) 制备 (E)-3-{4-[1-(2- 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酸甲酯 (0.46g,0.95mmol)。

[0432] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，制备 (E)-N- 羟基 -3-{4-[1-(2- 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酰胺 (53,0.20g,58％收率)，为淡黄色固体。LCMS(m/z) :377.1982(M+1)。

[0433] 实施例 64 :(E)-N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2-(2- 甲基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (54) 的制备

[0434] 按照与实施例 6 中所述类似的方法和使用氯化三苯基 -(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基甲基) 磷鎓，将 2- 甲基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3- 醛转化成 2- 甲基 -3-[2-(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基)- 乙烯基]- 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (96％收率)。

[0435] 在 100mL 塑料瓶中向 2- 甲基 -3-[2-(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基)- 乙烯基]- 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (1.8g,6.56mmol) 在乙腈和水的混合物 (按体积计 1 ： 1,16mL) 中的溶液中加入 HF(8mL,48％水溶液)。将该反应混合物在室温搅拌 96h，分批加入固体碳酸氢钠，直到该混合物达到 pH 6。用乙醚将该混合物洗涤两次，用固体氢氧化钠碱化至 pH 8，用二氯甲烷萃取三次。用硫酸镁干燥合并的二氯甲烷萃取物，真空浓缩，得到 (2- 甲基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3- 基)- 乙醛 (922mg)，为深棕色半固体，将其不经进一步纯化直接用于下一步。

[0436] 按照与实施例 3 中所述类似的方法，由 (2- 甲基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3- 基)- 乙醛制备 (E)-3-(4-{1-[2-(2- 甲基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (0.096g,0.246mmol,12％收率)。

[0437] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，制备 (E)-N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2-(2- 甲基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (54,0.037g,0.095mmol,43％收率)，为黄色固体。LCMS(m/z) :391.1(M+1)。

[0438] 实施例 65 :(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5- 二甲基 -1- 苯基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙

基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(55)的制备

[0439] 按照与实施例6中所述类似的方法,由3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-醛制备(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-乙醛。

[0440] 按照与实施例3中所述类似的方法,由上述醛(0.1g,0.467mmol)制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯(0.071g,0.165mmol,35%收率),为黄色油状物。

[0441] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(55,0.01g,0.021mmol,21%收率),为白色固体。LCMS(m/z):431.2(M+1)。

[0442] 实施例66:(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(3-甲基-5-苯基-异噁唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(56)的制备

[0443] 按照与实施例3中所述类似的方法,由(3-甲基-5-苯基-异噁唑-4-基)-乙醛(0.5g,2.5mmol)制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3-甲基-5-苯基-异噁唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯(0.20g,0.48mmol,22%收率)。

[0444] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(3-甲基-5-苯基-异噁唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(56,0.11g,0.26mmol,58%收率),为淡黄色固体。LCMS(m/z):418.1(M+1)。

[0445] 实施例67:(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(57)的制备

[0446] 按照与实施例4中所述类似的方法,由甲磺酸2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙酯(0.80g,0.28mmol)制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯(0.21g,0.05mmol)。

[0447] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备标题化合物(57,1.5mg,6.1%收率)。LCMS(m/z):418.2122(M+1)。

[0448] 实施例68:(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(58)的制备

[0449] 按照与实施例4中所述类似的方法,由甲磺酸2-(1H-吡唑-4-基)-乙酯(1.2g,4.3mmol)制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯(1.2g,3.0mmol)。

[0450] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(58,0.52g,39%收率)。LCMS(m/z):327.1823(M+1)。

[0451] 实施例69:(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(59)的制备

[0452] 按照与实施例4中所述类似的方法,由甲磺酸2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酯(0.52g,2.6mmol)制备((E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯(0.54g,1.6mmol)。

[0453] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(59,0.57g,81%收率)。

341.1975(M+1)。

[0454] 实施例 70：(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(60)的制备

[0455] 按照与实施例 6 中所述类似的方法，由 1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-醛制备(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-乙醛。

[0456] 按照与实施例 3 中所述类似的方法，由上述乙醛(0.35g,2.3mmol,52%收率)制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯(0.41g,1.12mmol)。

[0457] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，制备(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(60,0.09g,0.24mmol,22%收率)，为淡黄色固体。LCMS(m/z)：369.0(M+1)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 10.73(s,1H)、9.01(s,1H)、7.45(d, J = 8.2Hz,2H)、7.42(d, J = 17.4Hz,1H)、7.28(d, J = 7.7Hz,2H)、6.43(d, J = 15.8Hz,1H)、3.54(s,3H)、3.43-3.23(m,2H)、2.45-2.23(m,4H)、2.18-2.02(m,2H)、1.96(s,3H)、1.89(s,3H)、1.86-1.73(m,2H)、1.57-1.43(m,1H)；^{13}C NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 162.66,145.58,143.62,137.99,135.29,133.26,127.49,127.26,118.26,113.36,68.48,54.44,52.85,35.34,34.62,22.52,22.14,11.32,8.84；HRMS 计算值 $C_{21}H_{28}N_4O_2$[M+1]$^+$ 369.2291，测定值 369.2289。

[0458] 实施例 71：(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-叔-丁基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(61)的制备

[0459] 按照与实施例 6、3 和 2 中所述类似的方法，制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-叔-丁基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(61)。LCMS(m/z)：411.2761(M+)。

[0460] 实施例 72：(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-环丙基甲基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(62)的制备

[0461] 按照与实施例 4 中所述类似的方法，由甲磺酸 2-(1-环丙基甲基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酯(400mg,1.47mmol,24%收率)制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-环丙基甲基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯(0.143g,0.351mmol)，为黄色油状物。

[0462] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-环丙基甲基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(62,0.078g,0.191mmol,78%收率)，为棕色固体。CMS(m/z)：409.3(M+1)。

[0463] 实施例 73：(E)-N-羟基-3-{4-[(S)-1-(2-吡唑-1-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺(63)的制备

[0464] 按照与实施例 7 中所述类似的方法，由 1H-吡唑制备 1-(2-溴-乙基)-1H-吡唑。

[0465] 按照与实施例 4 中所述类似的方法，由 1-(2-溴-乙基)-1H-吡唑(0.3g,1.1mmol)制备(E)-3-{4-[(S)-1-(2-吡唑-1-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酸甲酯(0.27g,0.83mmol)。

[0466] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，制备(E)-N-羟基-3-{4-[(S)-1-(2-吡唑-1-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺(63,0.11g,44%收率)，为淡黄色固

体。LCMS(m/z):327.1(M+1)。

[0467] 实施例 74:(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(4-甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(64)的制备

[0468] 按照与实施例 7、4 和 2 中所述类似的方法,由 4-甲基-1H-吡唑制备(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(4-甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(64)。LCMS(m/z):341.1(M+1)。

[0469] 实施例 75:(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-溴-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(65)的制备

[0470] 按照与实施例 7、4 和 2 中所述类似的方法,由 4-溴-吡唑制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-溴-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(65)。LCMS(m/z):406.8(M+1)。

[0471] 实施例 76:(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(66)的制备

[0472] 按照与实施例 7、4 和 2 中所述类似的方法,由 3,5-二甲基-吡唑制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(66)。LCMS(m/z):355.0(M+1)。

[0473] 实施例 77:(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(3,4,5-三甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(67)的制备

[0474] 按照与实施例 7 中所述类似的方法,由 3,4,5-三甲基-1H-吡唑制备 1-(2-溴-乙基)-3,4,5-三甲基-1H-吡唑。

[0475] 按照与实施例 4 中所述类似的方法,由 1-(2-溴-乙基)-3,4,5-三甲基-1H-吡唑(0.3g,1.12mmol)制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,4,5-三甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯(0.39g,1.1mmol),为黄色油状物。

[0476] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(3,4,5-三甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(67,0.11g,44%收率),为淡黄色固体。LCMS(m/z):369.2(M+1)。

[0477] 实施例 78:(E)-3-[4-((S)-1-{2-[3-(2,2-二甲基-丙基)-5-羟基-4-甲基-吡唑-1-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺(68)的制备

[0478] 按照与实施例 4 中所述类似的方法,由甲磺酸 2-[5-(2,2-二甲基-丙基)-3-甲磺酰氧基-4-甲基-吡唑-1-基]-乙酯(0.62g,1.7mmol)制备甲磺酸 5-(2,2-二甲基-丙基)-1-(2-{(S)-2-[4-((E)-3-甲氧基-丁-1,3-二烯基)-苯基]-吡咯烷-1-基}-乙基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基酯(0.69g,1.38mmol)。

[0479] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,在进行制备型 HPLC 纯化(0.1%三氟乙酸的乙腈和水溶液)后,得到(E)-3-[4-((S)-1-{2-[3-(2,2-二甲基-丙基)-5-羟基-4-甲基-吡唑-1-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺(68,0.31g,43%收率)。LC-MS(m/z):427.2711(M+1)。

[0480] 实施例 79:(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-溴-3,5-二甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(69)的制备

[0481] 按照与实施例 7、4 和 2 中所述类似的方法,由 4-溴-3,5-二甲基-吡唑制备

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-溴-3,5-二甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(69)。LCMS(m/z):434.8(M+1)。

[0482] 实施例80:(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-溴-3-甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(70)的制备

[0483] 按照与实施例4中所述类似的方法,由4-溴-1-(2-溴-乙基)-3-甲基-1H-吡唑(0.69g,1.9mmol)制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-溴-3-甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯(0.69g,1.7mmol)。

[0484] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-溴-3-甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(70,0.57g,91%收率)。LCMS(m/z):420.1048(M+1)。

[0485] 实施例81:(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(3-甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(71)的制备

[0486] 按照与实施例4中所述类似的方法,由1-(2-溴-乙基)-3-甲基-1H-吡唑(0.65g,3.4mmol)制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3-甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯(0.81g,2.4mmol)。

[0487] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(3-甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(71,0.63g,87%收率)。LCMS(m/z):341.1987(M+1)。

[0488] 实施例82:(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(5-甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(72)的制备

[0489] 按照与实施例4中所述类似的方法,由1-(2-溴-乙基)-5-甲基-1H-吡唑(0.52g,2.6mmol)制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(5-甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯(0.54g,1.6mmol)。

[0490] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(5-甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(72,0.57g,81%收率)。LCMS(m/z):341.1976(M+1)。

[0491] 实施例83:(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(73)的制备

[0492] 按照与实施例4中所述类似的方法,由1-(2-溴-乙基)-3-三氟甲基-1H-吡唑(0.50g,2.6mmol)制备(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯(0.77g,2.3mmol)。

[0493] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(73,0.62g,89%收率)。LCMS(m/z):395.1703(M+1)。

[0494] 实施例84:(E)-N-羟基-3-{4-[1-(2-咪唑-1-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺(74)的制备

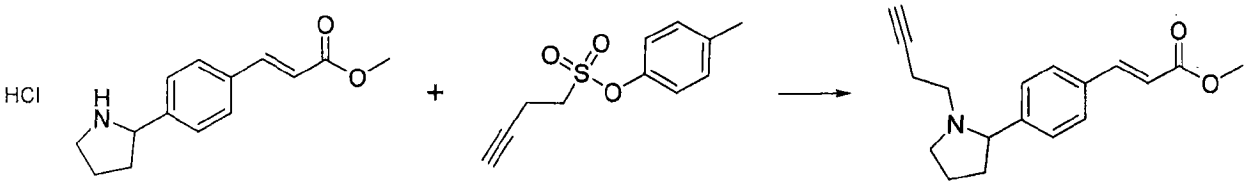
[0495] 按照与实施例4中所述类似的方法,其中用碳酸铯和0.5当量的溴化四丁基-铵替代碳酸钾,由1-(2-氯-乙基)-1H-咪唑盐酸盐(0.30g,1.8mmol)制备(E)-3-{4-[(S)-1-(2-咪唑-1-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酸甲酯(0.16g,

0.49mmol)。

[0496] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备(E)-N-羟基-3-{4-[1-(2-咪唑-1-基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酰胺(74,0.011g,6.3%收率)。LCMS(m/z):327.1821(M+1)。

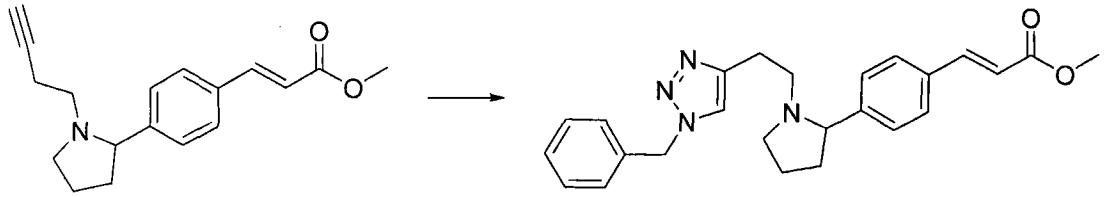
[0497] 实施例85:三唑类似物的一般合成方法

[0498]



[0499] 将(E)-3-(4-吡咯烷-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯(5.52g,20.6mmol)、对甲苯磺酸3-丁炔酯(4.55mL,24.7mmol)和碳酸钾(5.98g,43.3mmol)在乙腈(15mL)中的混合物在65℃加热9h。冷却至室温后,过滤该反应混合物,浓缩,通过硅胶柱色谱法纯化,使残余物从庚烷中重结晶,得到(E)-3-[4-(1-丁-3-炔基-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酸甲酯(3.68g,63%收率)。LCMS(m/z):284.2(M+1)。

[0500]



[0501] 向(E)-3-[4-(1-丁-3-炔基-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酸甲酯(50mg,0.176mmol)和苄基叠氮化物(23.5mg,0.176mmol)在水(0.7mL)和叔-丁醇(0.7mL)混合物中的混悬液中加入抗坏血酸钠(1M水溶液,18μL)和五水合硫酸铜(4.4mg)的溶液。将得到的混合物剧烈搅拌16h,用水稀释,冷却至0℃,过滤,用冷水洗涤固体,真空干燥,得到(E)-3-(4-{1-[2-(1-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯(53mg,72%收率)。LCMS(m/z):417.2(M+1)。

[0502] 实施例86:(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(75)的制备

[0503] 按照与实施例85和2中所述类似的方法,由叠氮基甲烷和(E)-3-[4-(1-丁-3-炔基-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酸甲酯制备(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺(75)。LCMS(m/z):342.4(M+1)。

[0504] 实施例87:(E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(2-苄氧基-乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]N-羟基-丙烯酰胺(76)的制备

[0505] 按照与实施例85和2中所述类似的方法,由(2-叠氮基-乙氧基甲基)-苯和(E)-3-[4-(1-丁-3-炔基-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酸甲酯制备(E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(2-苄氧基-乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺(76)。LCMS(m/z):462.5(M+1)。

[0506] 实施例88:(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(1-三甲基硅烷基甲基-1H-[1,2,3]三

唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (77) 的制备

[0507] 按照与实施例 85 和 2 中所述类似的方法，由叠氮基甲基 - 三甲基 - 硅烷和 (E)-3-[4-(1- 丁 -3- 炔基 - 吡咯烷 -2- 基)- 苯基]- 丙烯酸甲酯制备 (E)-N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2-(1- 三甲基硅烷基甲基 -1H-[1,2,3] 三唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (77)。LCMS(m/z) :414.3(M+1)。

[0508] 实施例 89 :(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1- 苄基 -1H-[1,2,3] 三唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (78) 的制备

[0509] 按照与实施例 85 和 2 中所述类似的方法，由叠氮基甲基 - 苯和 (E)-3-[4-(1- 丁 -3- 炔基 - 吡咯烷 -2- 基)- 苯基]- 丙烯酸甲酯制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1- 苄基 -1H-[1,2,3] 三唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (78)。LCMS(m/z) :418.5(M+1)。

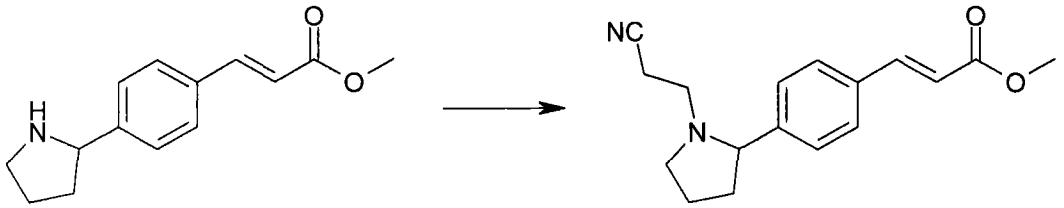
[0510] 实施例 90 :(E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(4- 氨基 - 苯基)-1H-[1,2,3] 三唑 -4- 基]- 乙基 }- 吡咯烷 -2- 基)- 苯基]-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (79) 的制备

[0511] 按照与实施例 85 和 2 中所述类似的方法，由 4- 叠氮基 - 苯基胺和 (E)-3-[4-(1- 丁 -3- 炔基 - 吡咯烷 -2- 基)- 苯基]- 丙烯酸甲酯制备 (E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(4- 氨基 - 苯基)-1H-[1,2,3] 三唑 -4- 基]- 乙基 }- 吡咯烷 -2- 基)- 苯基]-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (79)。LCMS(m/z) :419.2(M+1)。

[0512] 实施例 91 :四唑类似物的一般合成方法 :

[0513] <u>步骤 a :(E)-3-{4-[1-(2- 氰基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酸甲酯的制备</u>

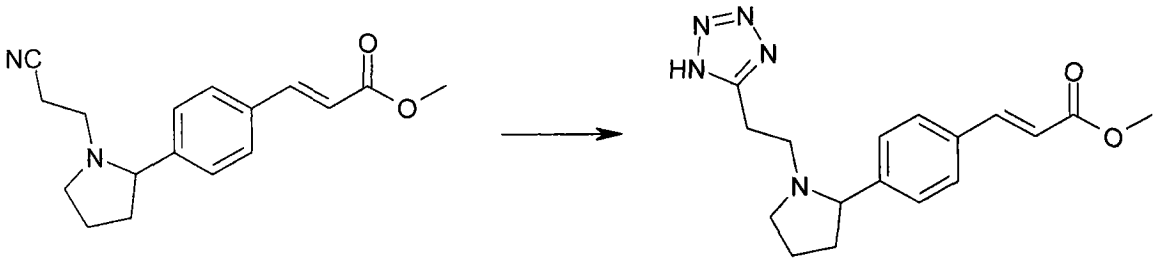
[0514]



[0515] 将 (E)-3-(4- 吡咯烷 -2- 基 - 苯基)- 丙烯酸甲酯 (1.0g,4.3mmol)、丙烯腈 (1.1g,22mmol) 和硅胶 (4g,62 级 60-200 目 **150 Å**) 的混合物在室温搅拌 24h。通过硅胶柱色谱法纯化该反应混合物，得到 (E)-3-{4-[1-(2- 氰基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酸甲酯 (1.2g,98%)，为无色油状物。LCMS(m/z) :285.1(M+1)。

[0516] <u>步骤 b :(E)-3-(4-{1-[2-(1H- 四唑 -5- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯的制备</u>

[0517]



[0518] 向 (E)-3-{4-[1-(2- 氰基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酸甲酯 (1.0g,

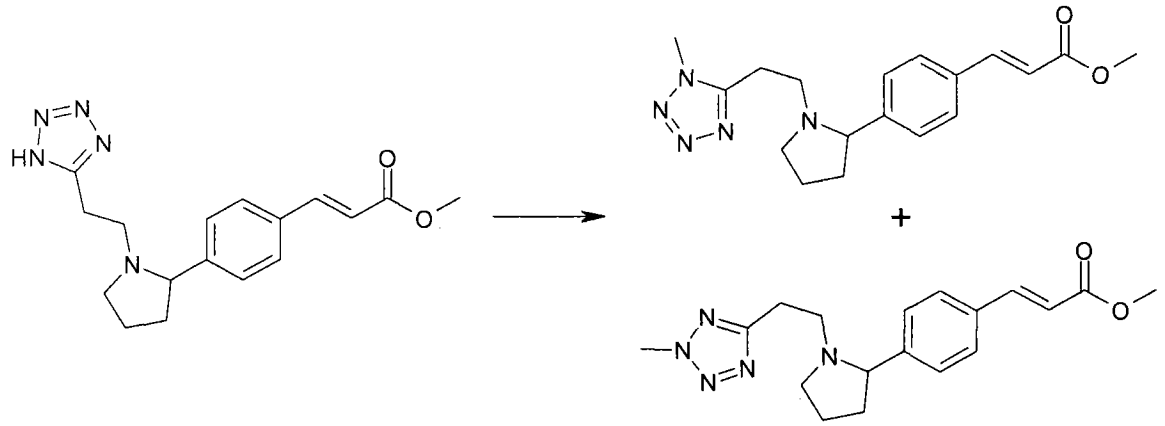
3.5mmol) 在二甲苯 (35mL) 中的溶液中加入叠氮基三甲基锡 (1.09g,5.30mmol),将该反应溶液在 130℃搅拌 16h。减压除去溶剂,将残余物溶于氢氧化钠水溶液,用乙酸乙酯洗涤,用 1N 盐酸中和。从用二氯甲烷:乙醇 (4 : 1) 萃取几次的水层中分离黄色油状物。将有机层与黄色油状物合并,用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩,得到 1.6g 黄色油状物,将其不经进一步纯化用于下一步。LCMS(m/z) :328.0(M+1)。

[0519] 实施例 92:(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(1H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺 (80) 的制备

[0520] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,将 (E)-3-(4-{1-[2-(1H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯 (100mg) 转化成 (E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(1H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺 (80,76mg,76%收率)。LCMS(m/z) : 329.1721(M+1)。

[0521] 实施例 93:四唑类烷基化的一般方法

[0522]



[0523] 向 (E)-3-(4-{1-[2-(1H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯 (1.0g,2.1mmol) 在二甲基甲酰胺 (5mL) 中的溶液中加入碘甲烷 (1.91mL,30.6mmol) 和氢氧化钠 (1.64g,30.7mmol)。将该反应体系在室温搅拌 2h,加入冰水,用乙酸乙酯将得到的混合物萃取几次。用饱和氯化钠水溶液洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到 (E)-3-(4-{1-[2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯 (0.15g,21%, LCMS(m/z) :342.1(M+1)) 和 (E)-3-(4-{1-[2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯 (0.20g,27%,LCMS(m/z) :342.1(M+1))。

[0524] 实施例 94:(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺 (81) 的制备

[0525] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,将 (E)-3-(4-{1-[2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯 (130mg) 转化成 (E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺 (81,77mg,59%收率)。LCMS(m/z) :343.1881(M+1)。

[0526] 实施例 95:(E)-N-羟基-3-(4-{1-[2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺 (82) 的制备

[0527] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,将 (E)-3-(4-{1-[2-(1-甲基-1H-四

唑 -5- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯 (140mg) 转化成 (E)-N- 羟基 -3-(4-{1-[2-(1- 甲基 -1H- 四唑 -5- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (82,61mg,43%收率)。LCMS(m/z) :343.1886(M+1)。

[0528] 实施例 96 :(E)-N- 羟基 -3-[4-(1-{2-[3- 苯基 -1-(3- 三氟甲基 - 苯基)-1H- 吡唑 -4- 基]- 乙基 }- 吡咯烷 -2- 基)- 苯基]- 丙烯酰胺 (83) 的制备

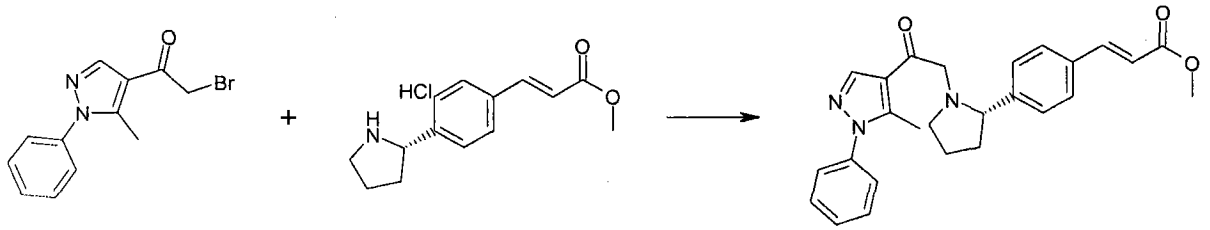
[0529] 按照与实施例 6 中所述类似的方法,由 3- 苯基 -1-(3- 三氟甲基 - 苯基)-1H- 吡唑 -4- 醛制备 [3- 苯基 -1-(3- 三氟甲基 - 苯基)-1H- 吡唑 -4- 基]- 乙醛 (0.57g)。

[0530] 按照与实施例 3 中所述类似的方法,由 [3- 苯基 -1-(3- 三氟甲基 - 苯基)-1H- 吡唑 -4- 基]- 乙醛 (0.35g,1.31mmol) 制备 (E)-3-[4-(1-{2-[3- 苯基 -1-(3- 三氟甲基 - 苯基)-1H- 吡唑 -4- 基]- 乙基 }- 吡咯烷 -2- 基)- 苯基]- 丙烯酸甲酯 (0.49g,0.9mmol,69%收率)。

[0531] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备 (E)-N- 羟基 -3-[4-(1-{2-[3- 苯基 -1-(3- 三氟甲基 - 苯基)-1H- 吡唑 -4- 基]- 乙基 }- 吡咯烷 -2- 基)- 苯基]- 丙烯酰胺 (83,0.14g,0.25mmol),为棕色固体。LCMS(m/z) :547.1(M+1)。

[0532] 实施例 97 :(E)-N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2-[(Z)- 羟基亚氨基]-2-(5- 甲基 -1- 苯基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (84) 的制备

[0533]



[0534] 向搅拌的 (E)-3-((S)-4- 吡咯烷 -2- 基 - 苯基)- 丙烯酸甲酯 (45mg,0.17mmol) 在 N,N- 二甲基甲酰胺 (1mL) 中的混悬液中加入三乙基胺 (0.074mL,0.537mmol) 和 2- 溴 -1-(5- 甲基 -1- 苯基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酮 (50mg,0.179mmol)。加入水,用二氯甲烷反复萃取得到的物质。用硫酸钠干燥合并的有机层,过滤,真空浓缩,通过碱性氧化铝色谱法纯化残余物 (0-20%甲醇的二氯甲烷溶液),得到标题化合物 (65%收率),为黄色油状物。

[0535] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备 (E)-N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2-[(Z)- 羟基亚氨基]-2-(5- 甲基 -1- 苯基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (84)。LCMS(m/z) :446.1(M+1)。

[0536] 实施例 98 :(E)-N- 羟基 -3-{4-[(S)-1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 哌啶 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酰胺 (85) 的制备

[0537] 按照与实施例 3 中所述类似的方法,由吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙醛和 (E)-3-((S)-4- 哌啶 -2- 基 - 苯基) 丙烯酸甲酯制备 (E)-3-{4-[(S)-1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 哌啶 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酸甲酯 (0.086g,0.221mmol),收率 47%。

[0538] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备 (E)-N- 羟基 -3-{4-[(S)-1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 哌啶 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酰胺 (85,0.04g,0.102mmol,68%收率),为黄色固体。LCMS(m/z) :391.2(M+1)。

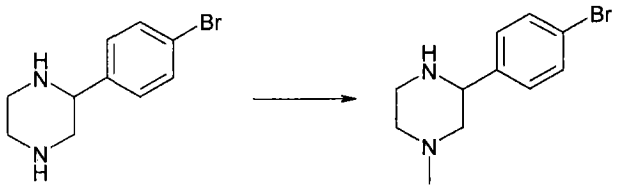
[0539] 实施例 99：(E)-N-羟基-3-{4-[(S)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-氮杂庚环-2-基]-苯基}-丙烯酰胺(86)的制备

[0540] 按照与实施例 3 中所述类似的方法，由吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙醛和(E)-3-((S)-4-氮杂庚环-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯制备(E)-3-{4-[(S)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-氮杂庚环-2-基]-苯基}-丙烯酸甲酯(0.042g,0.104mmol)，为黄色油状物，收率 22%。

[0541] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，制备(E)-N-羟基-3-{4-[(S)-1-(2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙基)-氮杂庚环-2-基]-苯基}-丙烯酰胺(86,0.021g,0.052mmol，50%收率)，为黄色固体。LCMS(m/z)：405.2(M+1)。

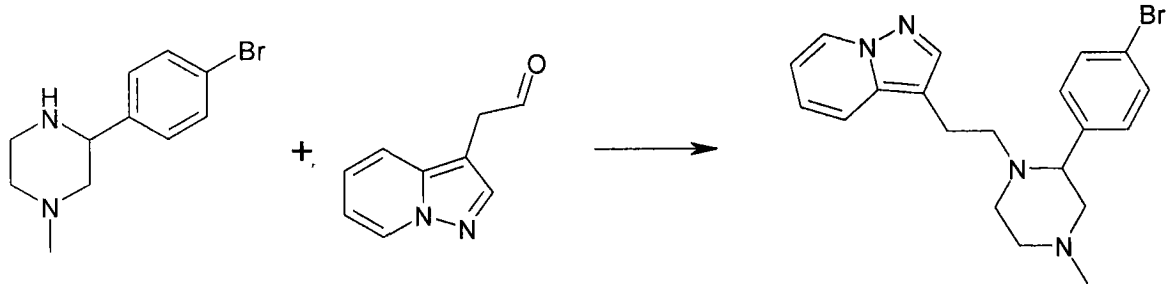
[0542] 实施例 100：苯基-哌嗪类似物的一般合成方法

[0543]



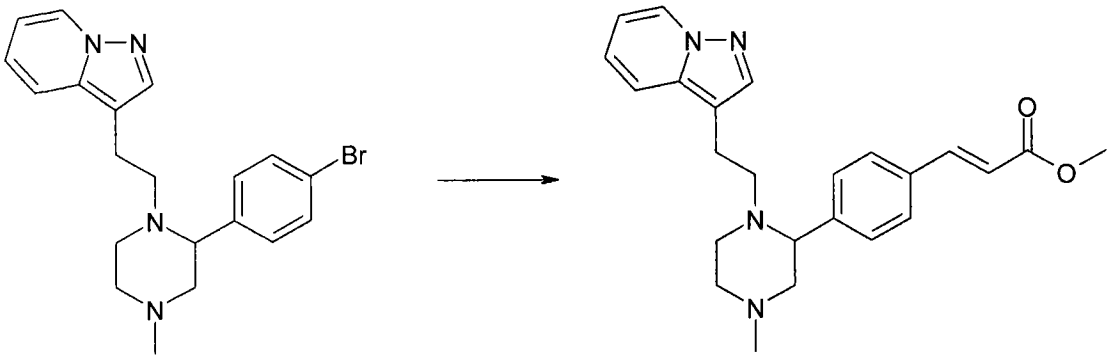
[0544] 在 50min 内向冷却的(0℃)的 2-(4-溴苯基)哌嗪(4.07g,16.0mmol)和三乙胺(17mL,122mmol)在丙酮(50mL)中的溶液中加入碘甲烷(1.4mL,22mmol)的丙酮(20mL)溶液，将该反应混合物在 0℃搅拌 15 分钟，温热至室温，搅拌 16h。用饱和氯化铵(150mL)缓慢处理该反应混合物，用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取。合并有机层，用硫酸镁干燥，过滤，真空浓缩。通过硅胶快速色谱法纯化(庚烷/乙酸乙酯)，得到 3-(4-溴-苯基)-1-甲基-哌嗪(1.89g,46%收率)。LCMS(m/z)：257.00(M+1)。

[0545]



[0546] 向 3-(4-溴-苯基)-1-甲基-哌嗪(1.0g,3.92mmol)、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-乙醛(753mg,4.70mmol)和乙酸(1.2mg)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.92g,8.62mmol)，将得到的混合物在室温搅拌 4h。用乙酸乙酯稀释该反应混合物，用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，真空浓缩。通过硅胶快速色谱法纯化(庚烷/乙酸乙酯)，得到 3-{2-[2-(4-溴-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基]-乙基}-吡唑并[1,5-a]吡啶(786mg,50%收率)。LCMS(m/z)：401.00(M+1)。

[0547]



[0548] 用氮气净化 3-{2-[2-(4- 溴 - 苯基)-4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基]- 乙基 }- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 (1.0g,2.49mmol)、丙烯酸甲酯 (0.458mL,4.98mmol)、N- 甲基二环己基胺 (584mg,2.99mmol)、三 -(叔 - 丁基) 膦 - 四氟硼酸盐 (28.9mg,0.0997mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$(22.8mg,0.02mmol) 在 1,4- 二噁烷 (10mL) 中的混合物,在微波照射下、在 100℃加热 1h,在 135℃加热 1h。将该反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,真空浓缩。通过硅胶快速色谱法纯化 (庚烷 / 乙酸乙酯),得到 (E)-3-{4-[4- 甲基 -1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 哌嗪 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酸甲酯 (0.978g,收率 97%)。LCMS(m/z) :405.30(M+1)。

[0549] 实施例 101 :3-[4-((E)-2- 羟基氨基甲酰基 - 乙烯基)- 苯基]-4-[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯 (87) 的制备

[0550] 按照与实施例 100 中所述类似的方法,制备 3-[4-((E)-2- 甲氧基羰基 - 乙烯基)- 苯基]-4-[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯。LCMS(m/z) :504.32(M+1)。

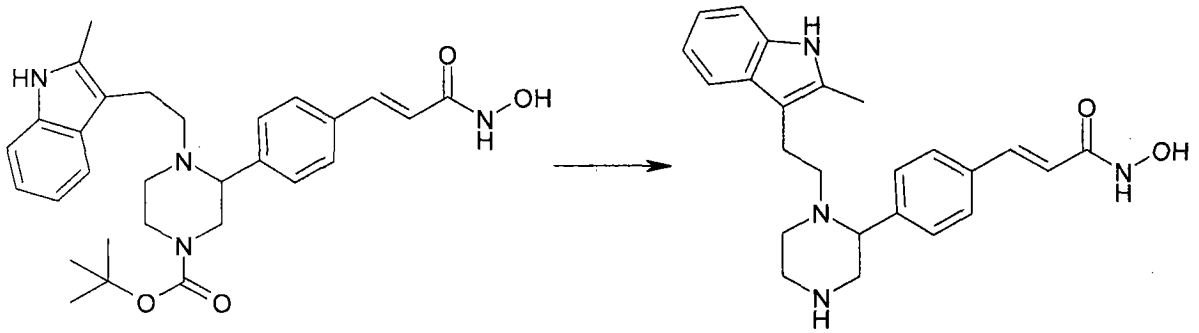
[0551] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,由 3-[4-((E)-2- 甲氧基羰基 - 乙烯基)- 苯基]-4-[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯 (113mg) 制备 3-[4-((E)-2- 羟基氨基甲酰基 - 乙烯基)- 苯基]-4-[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯 (87,65mg,57%)。LCMS(m/z) :505.3(M+1)。

[0552] 实施例 102 :(E)-N- 羟基 -3-(4-{4- 甲基 -1-[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (88) 的制备

[0553] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,由 (E)-3-{4-[4- 甲基 -1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 哌嗪 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酸甲酯 (78mg) 制备 (E)-N- 羟基 -3-(4-{4- 甲基 -1-[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (88,51mg,65%)。LCMS(m/z) :419.3(M+1)。

[0554] 实施例 103 :(E)-N- 羟基 -3-(4-{1-[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (89) 的制备

[0555]



[0556] 用盐酸的二噁烷溶液 (0.03mL,4M) 处理 3-[4-((E)-2- 羟基氨基甲酰基 - 乙烯基)- 苯基]-4-[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯 (55.8mg,0.111mmol) 在二噁烷 (5mL) 中的溶液,在室温搅拌得到的混合物。收集棕色沉淀,溶于水。用乙醚洗涤该水溶液,浓缩,得到 (E)-N- 羟基 -3-(4-{1-[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (89,49mg,99% 收率)。LCMS(m/z) :405.1(M+1)。

[0557] 实施例 104 :(E)-N- 羟基 -3-{4-[4- 甲基 -1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 哌嗪 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酰胺 (90) 的制备

[0558] 按照与实施例 100 中所述类似的方法,制备 (E)-3-{4-[4- 甲基 -1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 哌嗪 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酸甲酯。LCMS(m/z) :405.23(M+1)。

[0559] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,由 (E)-3-{4-[4- 甲基 -1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 哌嗪 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酸甲酯 (50mg) 制备 (E)-N- 羟基 -3-{4-[4- 甲基 -1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 哌嗪 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酰胺 (90,32mg,65%)。LCMS(m/z) :406.22(M+1)。

[0560] 实施例 105 :(E)-3-{3- 氟 -4-[(S)-1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (91) 的制备

[0561] 按照与实施例 3 中所述类似的方法,由吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙醛和 (E)-3-((S)-3- 氟 -4- 吡咯烷 -2- 基 - 苯基)- 丙烯酸甲酯制备 (E)-3-{3- 氟 -4-[(S)-1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酸甲酯 (0.07g,0.178mmol,18% 收率),为黄色油状物。

[0562] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备 (E)-3-{3- 氟 -4-[(S)-1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (91,0.029g,0.074mmol,66% 收率),为固体。LCMS(m/z) :394.9(M+1)。

[0563] 实施例 106 :(E)-3-{3- 氯 -4-[(S)-1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (92) 的制备

[0564] 按照与实施例 3 中所述类似的方法,由吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙醛和 (E)-3-((S)-3- 氯 -4- 吡咯烷 -2- 基 - 苯基)- 丙烯酸甲酯制备 (E)-3-{3- 氯 -4-[(S)-1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酸甲酯 (0.045g,0.083mmol),为黄色油状物,18% 收率。

[0565] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备 (E)-3-{3- 氯 -4-[(S)-1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (92,0.033g,0.08mmol,73% 收率),为黄白色固体。LCMS(m/z) :411.1(M+1)。

[0566] 实施例 107 :(E)-3-{2- 氟 -4-[(S)-1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 吡

咯烷 -2- 基]- 苯基 }-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (93) 的制备

[0567] 按照与实施例 3 中所述类似的方法，由吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙醛和 (E)-3-((S)-2- 氟 -4- 吡咯烷 -2- 基 - 苯基)- 丙烯酸甲酯制备 (E)-3-{2- 氟 -4-[(S)-1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酸甲酯 (0.123g,0.313mmol,26％收率)，为黄色油状物。

[0568] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，制备 (E)-3-{2- 氟 -4-[(S)-1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (93,0.073g,0.198mmol,63％收率)，为黄色固体。LCMS(m/z) :395.0(M+1)。

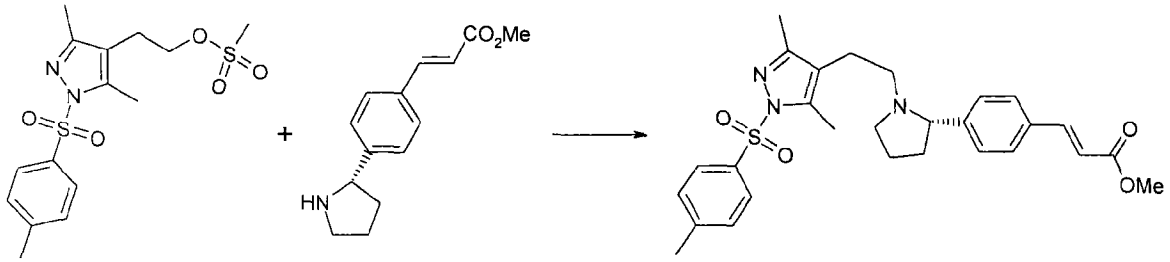
[0569] 实施例 108 :(E)-3-{3,5- 二氟 -4-[(S)-1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (94) 的制备

[0570] 按照与实施例 3 中所述类似的方法，由吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙醛和 (E)-3-((S)-3,5- 二氟 -4- 吡咯烷 -2- 基 - 苯基)- 丙烯酸甲酯制备 (E)-3-{3,5- 二氟 -4-[(S)-1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }- 丙烯酸甲酯 (0.082g,0.199mmol)，为无色固体。24％收率。

[0571] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，制备 (E)-3-{3,5- 二氟 -4-[(S)-1-(2- 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3- 基 - 乙基)- 吡咯烷 -2- 基]- 苯基 }-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (94,0.055g,0.133mmol,57％收率)，为黄色固体。LCMS(m/z) :413.0(M+1)。

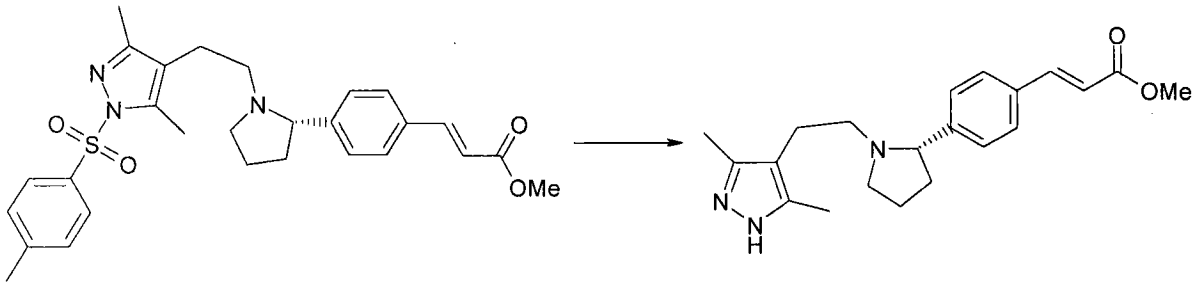
[0572] 实施例 109 :(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (95) 的制备

[0573]



[0574] 向甲磺酸 2-[3,5- 二甲基 -1-(甲苯 -4- 磺酰基)-1H- 吡唑 -4- 基]- 乙酯 (600mg,1.61mmol) 和 (E)-3-((S)-4- 吡咯烷 -2- 基 - 苯基)- 丙烯酸甲酯 (317mg,1.37mmol) 在 10mL 乙腈 -N,N- 二甲基乙酰胺 (3 ： 1 v/v) 中的混合物中加入碳酸钾 (334mg,2.42mmol)。将该混合物进行微波照射 15 分钟，通过硅藻土垫过滤粗混合物，用二氯甲烷洗涤。部分浓缩合并的滤液，使其分配在乙酸乙酯与氯化铵水溶液之间。用相同盐溶液将有机层洗涤三次，反萃取一次。用硫酸镁干燥合并的有机层，真空浓缩，得到黄色油状物，通过硅胶柱色谱法纯化 (0-50％乙酸乙酯的庚烷溶液)，得到 ((E)-3-[4-((S)-1-{2-[3,5- 二甲基 -1-(甲苯 -4- 磺酰基)-1H- 吡唑 -4- 基]- 乙基 }- 吡咯烷 -2- 基)- 苯基]- 丙烯酸甲酯 (423mg,0.833mmol,52％收率)，为无色固体。

[0575]



[0576] 向 (E)-3-[4-((S)-1-{2-[3,5-二甲基-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酸甲酯 (200mg,0.394mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液中加入甲醇钠的甲醇溶液 (25wt%,1.0mL)。将该混合物进行微波照射 10 分钟,用 1N HCl 中和,真空浓缩。用乙酸乙酯和二氯甲烷萃取其余的水层,合并有机萃取物,用硫酸镁干燥,真空浓缩,得到 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯,为黄色粗油状物 (126mg),将其直接用于下一步。

[0577] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺 (95,26mg,0.073mmol,30%收率),为黄白色固体。LCMS(m/z) :355.3(M+1)。1HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.82(br.s.,1H)、10.73(s,1H)、9.04(s,1H)、7.44(m,3H)、7.29(d, J = 7.5Hz,2H)、6.42(d, J = 16.1Hz,1H)、3.36(m,4H)、2.41(m,2H)、2.30(m,2H)、2.09(m,2H)、1.94(s,6H)、1.81(m,2H)。13C NMR(101MHz,DMSO-d_6) δ 162.72,145.58,138.10,133.26,127.49,127.31,118.23,112.32,68.52,54.39,52.87,34.63,22.12。HRMS 计算值 $C_{20}H_{26}N_4O_2$ $[M+1]^+$ 355.2134,测定值 355.2128。

[0578] 实施例 110 :(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-乙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺 (96) 的制备

[0579] 按照与实施例 4 中所述类似的方法,由甲磺酸 2-(1-乙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酯 (53mg,0.194mmol,90%纯) 制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-乙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯 (37mg,0.102mmol,61%收率),为黄色油状物。

[0580] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-乙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺 (96,42mg,0.110mmol,65%收率),为淡黄色固体。LCMS(m/z) :383.3(M+1)。

[0581] 实施例 111 :(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-丁基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺 (97) 的制备

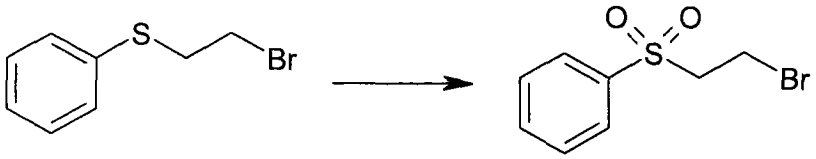
[0582] 按照与实施例 4 中所述类似的方法,由甲磺酸 2-(1-丁基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙酯 (206mg,0.751mmol,25%收率) 制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-丁基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯 (78mg,0.190mmol),为黄色油状物。

[0583] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-丁基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺 (97,73mg,0.178mmol,74%收率),为白色固体。LCMS(m/z) :411.4(M+1)。

[0584] 实施例 112 :(E)-3-{4-[(S)-1-(2-苯磺酰基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯

基}-N-羟基-丙烯酰胺(98)的制备

[0585]



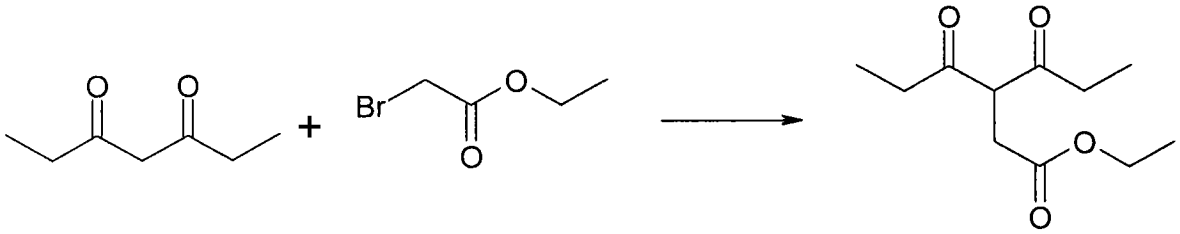
[0586] 将(2-溴-乙基硫烷基)-苯(273mg,1.26mmol)和3-氯过氧苯甲酸(650mg,3.77.mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物在室温搅拌16h。加入饱和亚硫酸钠溶液,用二氯甲烷萃取该混合物。用饱和碳酸氢钠溶液洗涤有机层,用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到(2-溴-乙磺酰基)-苯(0.24g,76%)。

[0587] 按照与实施例4中所述类似的方法,由(2-溴-乙磺酰基)-苯(0.20g,0.87mmol)制备(E)-3-{4-[(S)-1-(2-苯磺酰基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-丙烯酸甲酯(0.31g,0.78mmol,90%收率)。

[0588] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备(E)-3-{4-[(S)-1-(2-苯磺酰基-乙基)-吡咯烷-2-基]-苯基}-N-羟基-丙烯酰胺(98,0.17g,0.42mmol,56%收率),为白色固体。LCMS(m/z):401.1530(M+1)。

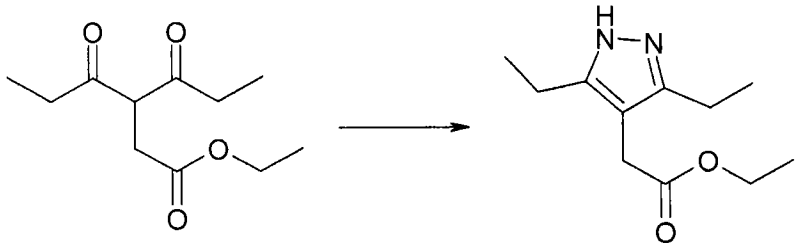
[0589] 实施例113:(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-二乙基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(99)的制备

[0590]



[0591] 在0℃向氢化钠(5.2g,130mmol,60%的矿物油溶液)在四氢呋喃(100mL)中的混悬液中滴加庚烷-3,5-二酮(16.6g,130mmol)在四氢呋喃(30mL)中的溶液。15分钟后,加入溴-乙酸乙酯(14.4mL,130mmol),将该反应混合物在室温搅拌16h。将该反应混合物倾入氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取几次。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤合并的乙酸乙酯层,用硫酸钠干燥,减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物(0-30%乙酸乙酯的庚烷溶液),得到4-氧代-3-丙酰基-己酸乙酯(19g,68%),为黄色油状物。

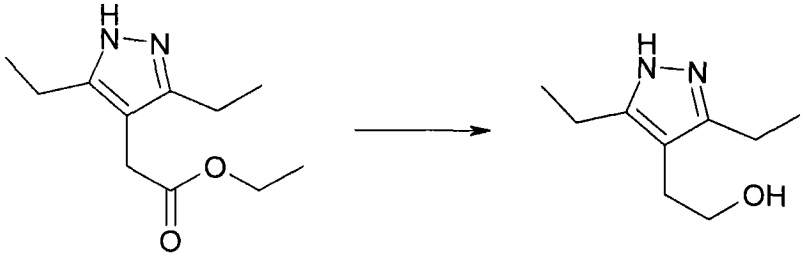
[0592]



[0593] 将4-氧代-3-丙酰基-己酸乙酯(15g,70mmol)和水合肼(3.5mL,71mmol)在无水乙醇(150mL)中的混合物回流16h。减压除去溶剂,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(甲醇

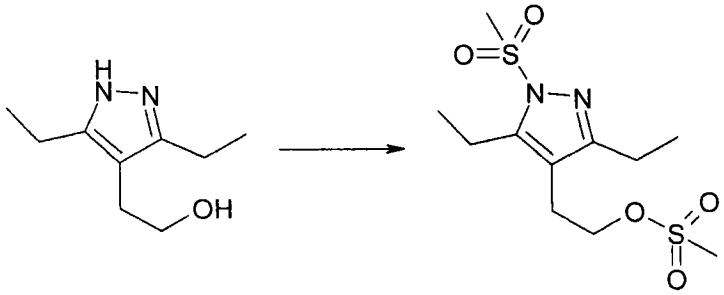
的二氯甲烷溶液），得到（3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基）- 乙酸乙酯，为黄色油状物（11g，51mmol）。

[0594]



[0595] 在 0℃下将氢化铝锂（190mg，4.8mmol）缓慢加入到四氢呋喃（10mL）中。在氮气气氛中缓慢加入在四氢呋喃（5mL）中的（3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基）- 乙酸乙酯（1.0g，4.8mmol）。将该反应体系缓慢温至室温，搅拌 16h。在 0℃冷却该反应体系后，缓慢加入水（0.3mL），将该反应体系搅拌 30 分钟，通过短硅胶柱过滤，用乙酸乙酯、然后用 20％甲醇 / 二氯甲烷冲洗。真空浓缩该溶液，得到 2-(3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基）- 乙醇（0.8g，100％收率）。

[0596]



[0597] 向 2-(3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基）- 乙醇（0.8g，4.8mmol）在二氯甲烷（20mL）中的溶液中加入甲磺酰氯（0.92mL，12mmol）和三乙胺（2.0mL，14mmol）。将该混合物在室温搅拌 16h，直接上硅胶柱，洗脱（二氯甲烷 / 庚烷，然后乙酸乙酯 / 二氯甲烷），得到甲磺酸 2-(3,5- 二乙基 -1- 甲磺酰基 -1H- 吡唑 -4- 基）- 乙酯（940mg，41％收率）。

[0598] 按照与实施例 4 中所述类似的方法，由甲磺酸 2-(3,5- 二乙基 -1- 甲磺酰基 -1H- 吡唑 -4- 基）- 乙酯（940mg，1.94mmol）制备（(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5- 二乙基 -1- 甲磺酰基 -1H- 吡唑 -4- 基）- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基）-N- 羟基 - 丙烯酰胺（0.18g，0.31mmol），16％收率。

[0599] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，得到 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5- 二乙基 -1H- 吡唑 -4- 基）- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基）-N- 羟基 - 丙烯酰胺（99,55mg，0.14mmol，46％收率），为白色固体。LCMS(m/z) :383.2(M+1)。

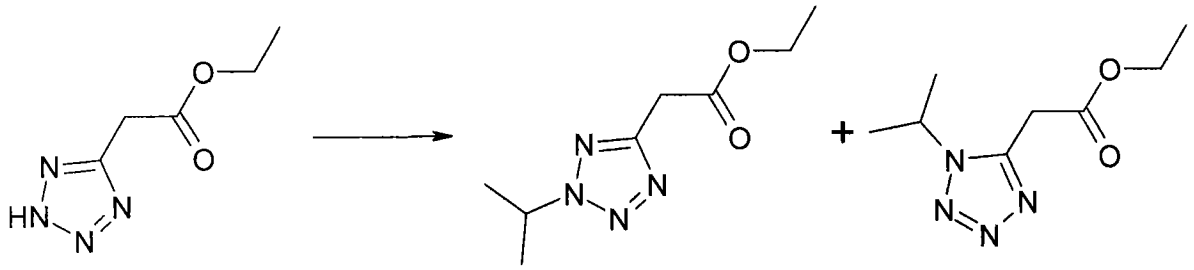
[0600] 实施例 114 :(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3- 叔 - 丁基 -5- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基）-N- 羟基 - 丙烯酰胺（100）的制备

[0601] 按照与实施例 113 和 2 中所述类似的方法，制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3- 叔 - 丁基 -5- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基）-N- 羟基 - 丙烯酰胺（100）。LCMS(m/z) :397.3(M+1)。

[0602] 实施例 115 :(E)-N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2-(2- 异丙基 -2H- 四唑 -5- 基）- 乙

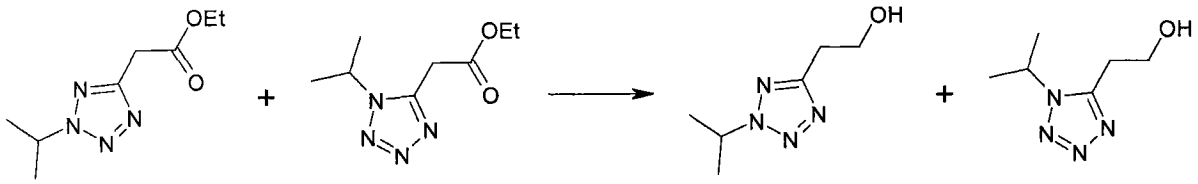
基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (101) 的制备

[0603]



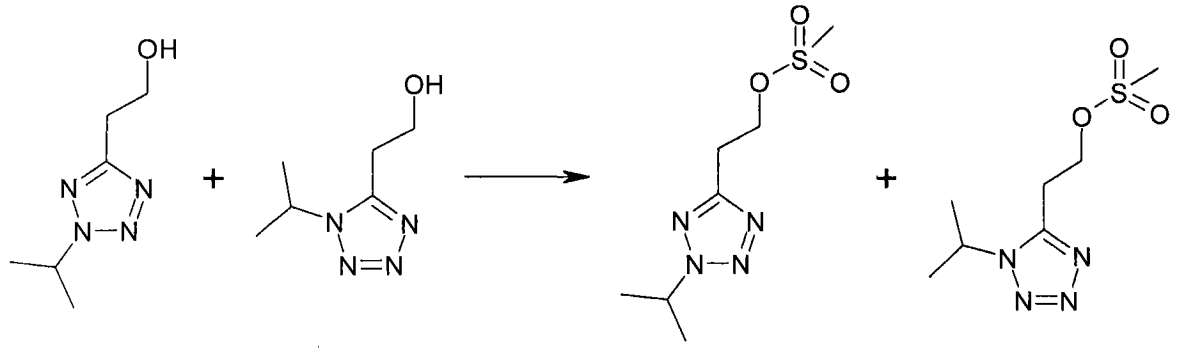
[0604] 向 (2H- 四唑 -5- 基)- 乙酸乙酯 (2.0g,13mmol) 在二甲基甲酰胺 (5mL) 中的溶液中加入 2- 碘 - 丙烷 (11g,64mmol) 和氢氧化钠 (2.6g,64mmol),将该溶液在室温搅拌 2h。加入冰水,用乙酸乙酯将该溶液萃取几次。用饱和氯化钠水溶液洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到 (2- 异丙基 -2H- 四唑 -5- 基)- 乙酸乙酯和 (1- 异丙基 -1H- 四唑 -5- 基)- 乙酸乙酯的混合物 (2g,79% 收率)。

[0605]



[0606] 在 0℃将氢化铝锂 (2.1g,10mmol) 缓慢加入到四氢呋喃 (30mL) 中,在氮气气氛中加入 (2- 异丙基 -2H- 四唑 -5- 基)- 乙酸乙酯和 (1- 异丙基 -1H- 四唑 -5- 基)- 乙酸乙酯 (2g,10mmol) 在四氢呋喃 (20mL) 中的混合物。将该反应体系温至室温,搅拌 16h。在 0℃冷却得到的反应混合物后,缓慢加入水 (0.3mL),将该反应体系搅拌 30 分钟,通过短硅胶柱过滤,用乙酸乙酯、然后用 20% 甲醇 / 二氯甲烷冲洗。真空浓缩该溶液,得到 2-(2- 异丙基 -2H- 四唑 -5- 基)- 乙醇和 2-(1- 异丙基 -1H- 四唑 -5- 基)- 乙醇 (1.5g,95% 收率)。

[0607]



[0608] 向 2-(2- 异丙基 -2H- 四唑 -5- 基)- 乙醇和 2-(1- 异丙基 -1H- 四唑 -5- 基)- 乙醇 (1.5g,9.6mmol) 在二氯甲烷 (40mL) 中的混合物中加入甲磺酰氯 (0.82mL,11mmol) 和三乙胺 (2.67mL,19.2mmol)。将该溶液在室温搅拌 6h,上硅胶柱,使用二氯甲烷 / 庚烷、然后用乙酸乙酯 / 二氯甲烷洗脱,得到甲磺酸 2-(2- 异丙基 -2H- 四唑 -5- 基)- 乙酯 (370mg,17% 收率) 和甲磺酸 2-(1- 异丙基 -1H- 四唑 -5- 基)- 乙酯 (80mg,4% 收率)。

[0609] 按照与实施例 4 中所述类似的方法,由甲磺酸 2-(2- 异丙基 -2H- 四唑 -5- 基)- 乙

酯 (0.36g,0.75mmol) 制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-异丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯 (0.20g,0.85mmol,88%收率)。

[0610] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备 (E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(2-异丙基-2H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺 (101,0.19g,0.38mmol,54%收率),为白色固体。LCMS(m/z):371.2180(M+1)。

[0611] 实施例 116:(E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(1-异丙基-1H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺 (102) 的制备

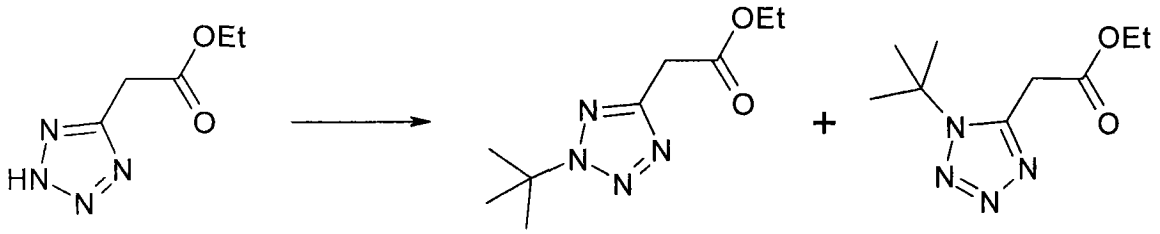
[0612] 按照与实施例 115、4 和 2 中所述类似的方法,由 (E)-3-((S)-4-吡咯烷-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯和 2-(1-异丙基-1H-四唑-5-基)-乙酯制备 (E)-N-羟基-3-(4-{(S)-1-[2-(1-异丙基-1H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酰胺 (102)。LCMS(m/z):371.2183(M+1)。

[0613] 实施例 117:(E)-N-羟基-3-[4-(1-{2-[2-(3,3,3-三氟-丙基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺 (103) 的制备

[0614] 按照与实施例 115、4 和 2 中所述类似的方法,由 (E)-3-((S)-4-吡咯烷-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯和 3-溴-1,1,1-三氟-丙烷制备 (E)-N-羟基-3-[4-(1-{2-[2-(3,3,3-三氟-丙基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺 (103)。LCMS(m/z):425.1912(M+1)。

[0615] 实施例 118:(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-叔-丁基-2H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺 (104) 的制备

[0616]



[0617] 向 (2H-四唑-5-基)-乙酸乙酯 (2.0g,13mmol) 在 2-甲基-丙-2-醇 (2.6mL) 和三氟乙酸 (6mL) 的溶液中加入浓硫酸 (0.35mL,6.4mmol),将该反应体系在室温搅拌 12h。加入乙酸乙酯,通过添加氢氧化钠水溶液 (2N) 中和该溶液。用乙酸乙酯将该溶液萃取几次,合并有机层,用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到 (2-叔-丁基-2H-四唑-5-基)-乙酸乙酯 (2.0g,52%收率)。

[0618] 按照与实施例 3 和 2 中所述类似的方法,由 (E)-3-((S)-4-吡咯烷-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯和 (2-叔-丁基-2H-四唑-5-基)-乙酸乙酯制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-叔-丁基-2H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺 (104)。LCMS(m/z):385.2334(M+1)。

[0619] 实施例 119:(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-环丁基-2H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺 (105) 的制备

[0620] 按照与实施例 115、4 和 2 中所述类似的方法,由 (E)-3-((S)-4-吡咯烷-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯和溴-环丁烷制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-环丁基-2H-四唑-5-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺 (105)。LCMS(m/z):383.2200(M+1)。

[0621] 实施例 120：(E)-N-羟基-3-[4-((S)-1-{2-[2-(4-硝基-苯基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺(106)的制备

[0622] 按照与实施例 115、4 和 2 中所述类似的方法，由 (E)-3-((S)-4-吡咯烷-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯和 1-氟-4-硝基-苯制备 (E)-N-羟基-3-[4-((S)-1-{2-[2-(4-硝基-苯基)-2H-四唑-5-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺(106)。LCMS(m/z)：450.1881(M+1)。

[0623] 实施例 121：(E)-N-羟基-3-[4-((S)-1-{2-[1-(4-硝基-苯基)-1H-四唑-5-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺(107)的制备

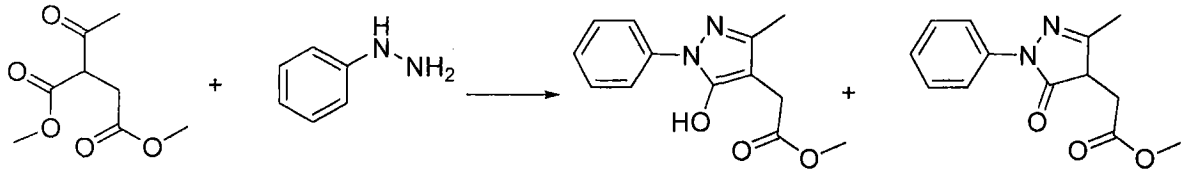
[0624] 按照与实施例 115、4 和 2 中所述类似的方法，由 (E)-3-((S)-4-吡咯烷-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯和 1-氟-4-硝基-苯制备 (E)-N-羟基-3-[4-((S)-1-{2-[1-(4-硝基-苯基)-1H-四唑-5-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酰胺(107)。LCMS(m/z)：450.1891(M+1)。

[0625] 实施例 122：(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(5-叔-丁基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(108)的制备

[0626] 按照与实施例 4 和 2 中所述类似的方法，由 (E)-3-((S)-4-吡咯烷-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯制备 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(5-叔-丁基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(108)。

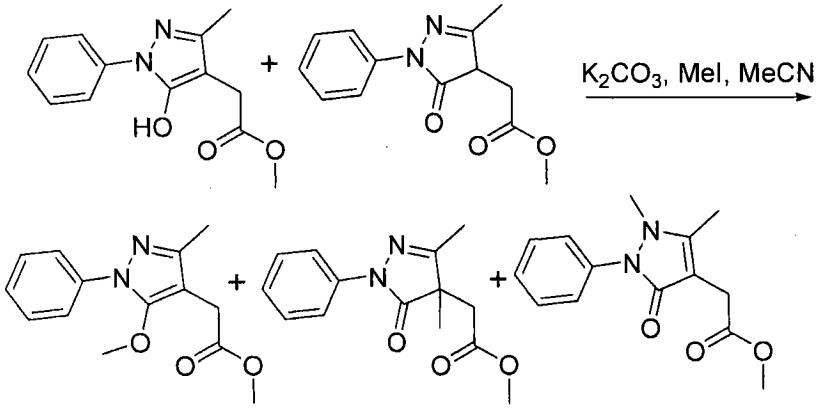
[0627] 实施例 123：(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺(116)的制备

[0628]



[0629] 将苯肼(5.2mL,50mmol)加入到在甲苯(80mL)中的二甲基乙酰基琥珀酸酯(8.1mL,50mmol)中，用迪安-斯达克分水器将该混合物加热至回流 8h。收集冷却时形成的固体，用己烷冲洗，得到异构体(5-羟基-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-乙酸甲酯和(3-甲基-5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基)-乙酸甲酯的混合物，91%收率(11.7g)。LCMS 247.2(M+1)。

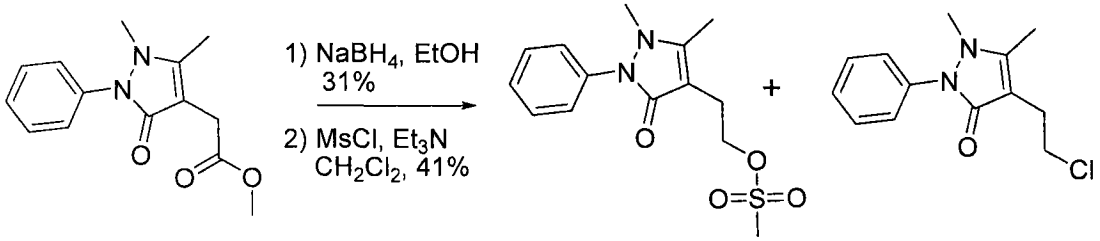
[0630]



[0631] 将(5-羟基-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-乙酸甲酯和(3-甲基-5-氧

代 -1- 苯基 -4,5- 二氢 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸甲酯 (678mg,2.75mmol)、K_2CO_3(粉碎的,1.45g,10.5mmol) 和碘甲烷 (0.7mL,11mmol) 在乙腈 10mL 中的混合物回流 1h,冷却至室温。用水 (40mL) 稀释该反应混合物,用乙酸乙酯 (3x 100mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到 (5- 甲氧基 -3- 甲基 -1- 苯基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸甲酯 (86.5mg,12%)、(3,4- 二甲基 -5- 氧代 -1- 苯基 -4,5- 二氢 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸甲酯 (161mg,22%) 和 (1,5- 二甲基 -3- 氧代 -2- 苯基 -2,3- 二氢 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸甲酯 (417mg,58%)。LCMS 261.2(M+1)。

[0632]



[0633] 向冷却的 (0 ℃) 的 (1,5- 二甲基 -3- 氧代 -2- 苯基 -2,3- 二氢 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酸甲酯 (122mg,0.479mmol) 在乙醇 (5mL) 中的溶液中加入 $CaCl_2 \cdot 2H_2O$(68.9mg,0.469mmol) 和硼氢化钠 (37.4mg,0.937mmol),将得到的混合物在室温搅拌 1h。用乙酸乙酯稀释该反应混合物,用水和盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到 4-(2- 羟基 - 乙基)-1,5- 二甲基 -2- 苯基 -1,2- 二氢 - 吡唑 -3- 酮 (33.7mg,31%收率)。LCMS 233.3(M+1)。

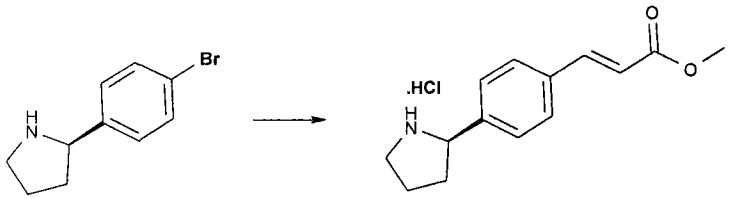
[0634] 将 4-(2- 羟基 - 乙基)-1,5- 二甲基 -2- 苯基 -1,2- 二氢 - 吡唑 -3- 酮 (700mg,3.01mmol)、三乙基胺 (0.84mL,6.0mmol) 和甲基磺酰氯 (0.28mL,3.6mmol) 在二氯甲烷 (5.0mL) 中的混合物在室温搅拌 4h。用饱和氯化铵处理该反应混合物,用乙酸乙酯萃取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机相,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化,得到甲磺酸 2-(1,5- 二甲基 -3- 氧代 -2- 苯基 -2,3- 二氢 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酯 (384mg) 和 4-(2- 氯 - 乙基)-1,5- 二甲基 -2- 苯基 -1,2- 二氢 - 吡唑 -3- 酮 (310mg),合并收率 41%。分别地,LCMS 311.3(M+1) 和 LCMS 251.3(M+1)。

[0635] 按照与实施例 4 中所述类似的方法,将甲磺酸 2-(1,5- 二甲基 -3- 氧代 -2- 苯基 -2,3- 二氢 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酯 (384mg) 和 4-(2- 氯 - 乙基)-1,5- 二甲基 -2- 苯基 -1,2- 二氢 - 吡唑 -3- 酮 (310mg) 转化成 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1,5- 二甲基 -3- 氧代 -2- 苯基 -2,3- 二氢 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸 (86mg,31%)。

[0636] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,将 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1,5- 二甲基 -3- 氧代 -2- 苯基 -2,3- 二氢 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸 (100mg,0.224mmol) 转化成 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1,5- 二甲基 -3- 氧代 -2- 苯基 -2,3- 二氢 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (15mg,15%)。LCMS 447.5(M+1)。

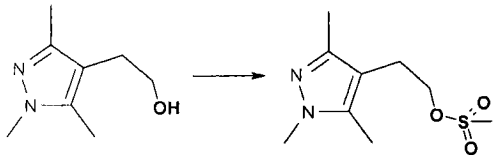
[0637] 实施例 124 :(E)-N- 羟基 -3-(4-{(R)-1-[2-(1,3,5- 三甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (110) 的制备。

[0638]



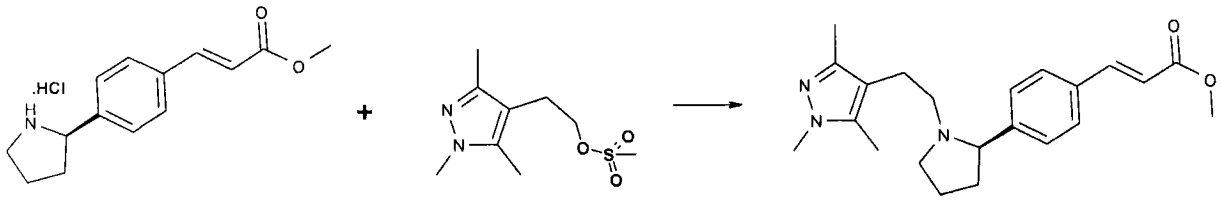
[0639] 按照与实施例 1 中所述类似的方法，由 (R)-2-(4- 溴 - 苯基)- 吡咯烷制备 (E)-3-((R)-4- 吡咯烷 -2- 基 - 苯基)- 丙烯酸甲酯盐酸盐。

[0640]



[0641] 按照与实施例 113 中所述类似的方法，由 2-(1,3,5- 三甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙醇制备甲磺酸 2-(1,3,5- 三甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酯。

[0642]

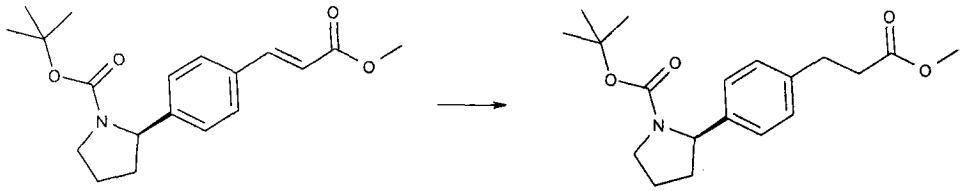


[0643] 按照与实施例 4 中所述类似的方法，由甲磺酸 2-(1,3,5- 三甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酯和 (E)-3-((R)-4- 吡咯烷 -2- 基 - 苯基)- 丙烯酸甲酯盐酸盐制备 (E)-3-(4-{(R)-1-[2-(1,3,5- 三甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酸甲酯。

[0644] 按照与实施例 2 中所述类似的方法，制备 (E)-N- 羟基 -3-(4-{(R)-1-[2-(1,3,5- 三甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙烯酰胺 (110，0.034g，0.09mmol，10％收率)，为白色固体。LC/MS(m/z) :369.3(M+1)。^{1}H-NMR(d_6-dmso) δ 8.90(br s,1H) ;7.58(d,1H) ;7.34(d,2H) ;7.15(d,2H) ;6.31(m,1H) ;3.56(s,3H) ;3.40(t,1H) ;3.22(t,1H) ;2.50-2.20(m,4H) ;2.09(m,2H) ;1.94(d,6H) ;1.90(m,1H) ;1.79(m,1H) ;1.60(m,1H)。

[0645] 实施例 125 :N- 羟基 -3-(4-{(R)-1-[2-(1,3,5- 三甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙酰胺 (111) 的制备。

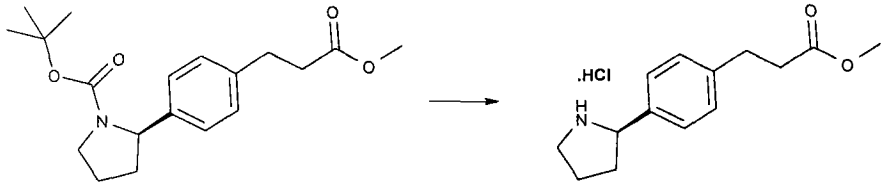
[0646]



[0647] 将 (R)-2-[4-((E)-2- 甲氧基羰基 - 乙烯基)- 苯基]- 吡咯烷 -1- 甲酸叔 - 丁酯 (2.4g，7.242mmol) 溶于乙醇 (100mL)，加入湿 10％ Pd/C。将该反应混合物置于氢气气氛中 4hrs(Parr 仪，25psi)，然后通过硅藻土垫过滤，浓缩至干，得到 (R)-2-[4-(2- 甲氧基羰基 - 乙基)- 苯基]- 吡咯烷 -1- 甲酸叔 - 丁酯，为无色油状物 (2.4g，7.2mmol，＞ 99％收

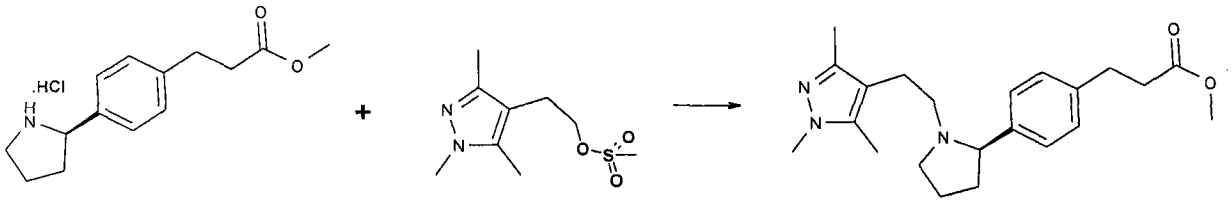
率)。

[0648]



[0649] 按照与实施例 1c 中所述类似的方法,由 (R)-2-[4-(2- 甲氧基羰基 - 乙基)- 苯基]- 吡咯烷 -1- 甲酸叔 - 丁酯制备 3-((R)-4- 吡咯烷 -2- 基 - 苯基)- 丙酸甲酯盐酸盐。

[0650]



[0651] 按照与实施例 4 中所述类似的方法,由甲磺酸 2-(1,3,5- 三甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙酯和 3-((R)-4- 吡咯烷 -2- 基 - 苯基)- 丙酸甲酯盐酸盐制备 3-(4-{(R)-1-[2-(1,3,5- 三甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙酸甲酯。

[0652] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备 N- 羟基 -3-(4-{(R)-1-[2-(1,3,5- 三甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙酰胺 (111,0.07g,0.19mmol,19 % 收率),为白色固体。LC/MS(m/z) :371.2(M+1)。^{1}H-NMR(MeOD) δ 7.17(d,2H)、7.12(d,2H)、3.73(s,3H)、3.47-3.4(m,1H)、3.28-3.21(m,1H)、2.88(t,2H)、2.52-2.4(m,2H)、2.4-2.3(m,4H)、2.18-2.07(m,2H)、2.01(s,3H)、1.96(s,3H)、1.95-1.82(m,2H)、1.75-1.6(m,1H)。

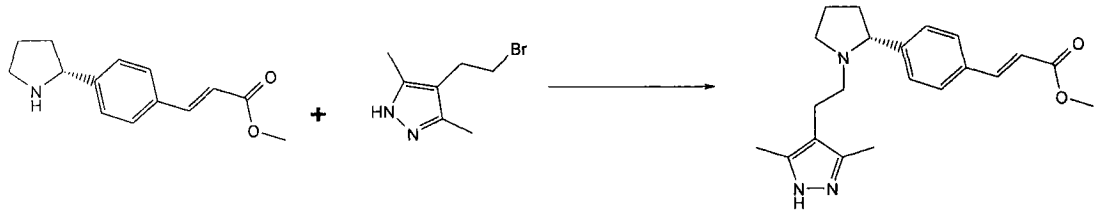
[0653] 实施例 126 :N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2-(1,3,5- 三甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙酰胺 (112) 的制备。

[0654] 按照与实施例 125 中所述类似的方法,制备 (S)-2-[4-(2- 甲氧基羰基 - 乙基)- 苯基]- 吡咯烷 -1- 甲酸叔 - 丁酯、3-((S)-4- 吡咯烷 -2- 基 - 苯基)- 丙酸甲酯盐酸盐和 3-(4-{(S)-1-[2-(1,3,5- 三甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙酸甲酯。

[0655] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备 N- 羟基 -3-(4-{(S)-1-[2-(1,3,5- 三甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)- 丙酰胺 (112,1.15g,3.1mmol),为白色固体。LC/MS(m/z) :371.0(M+1)。^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ 8.2(br s,1H)、7.26(s,1H)、6.94(d,2H)、6.9(d,2H)、3.55(s,3H)、3.48-3.42(m,1H)、3.18(t,1H)、3.08-2.98(m,1H)、2.85-2.75(m,1H)、2.58-2.48(m,1H)、2.42-2.28(m,4H)、2.24-2.15(m,1H)、2.15(s,3H)、2.15-2.03(m,1H)、1.95-1.78(m,1H)、1.78(s,3H)、1.70-1.52(m,3H)。

[0656] 实施例 127 :(E)-3-(4-{(R)-1-[2-(3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 乙基]- 吡咯烷 -2- 基 }- 苯基)-N- 羟基 - 丙烯酰胺 (117) 的制备。

[0657]



[0658] 将 (E)-3-((R)-4-吡咯烷-2-基-苯基)-丙烯酸甲酯 (697mg,3mmol) 和 4-(2-溴-乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑 (734mg,3.62mmol) 溶于乙腈,加入碳酸钾 (833mg,6mmol),将该反应混合物在 85℃、在氮气气氛中加热 14h。冷却至室温,用 DCM(20mL) 稀释,通过硅藻土垫过滤,用 DCM(30mL) 洗涤垫。浓缩滤液至～ 10mL,上具有 EtOAc/ 己烷的二氧化硅柱。用净 EtOAc 洗脱产物,浓缩后得到 (E)-3-(4-{(R)-1-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯,为粘性淡黄色固体 (804mg,2.275mmol,75%)。

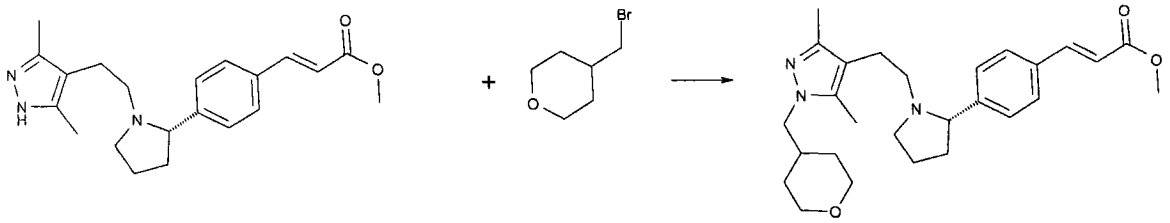
[0659] 按照与实施例 2 中所述类似的方法,制备 (E)-3-(4-{(R)-1-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-N-羟基-丙烯酰胺 (117,0.095g,0.27mmol,24%),为白色固体。LC/MS(m/z) :355.0(M+1)。^{1}H-NMR(MeOD) δ 7.60(d,2H) ;7.53(d,1H)、7.47(d,2H)、6.52(d,1H)、4.0(br s,1H)、3.73(br s,1H)、3.1-2.9(br m,1H)、2.9-2.75(br m,1H)、2.75-2.6(br m,2H)、2.6-2.5(br m,1H)、2.5-2.33(br m,1H)、2.25-2.1(br m,3H)、2.04(s,6H)。

[0660] 实施例 128 :N-羟基-3-[4-((R)-1-{2-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙酰胺 (120) 的制备。

[0661] 按照与实施例 58、125 和 2 中所述类似的方法,制备 N-羟基-3-[4-((R)-1-{2-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙酰胺,为白色固体 (120,0.045mg,0.1mmol,13%收率)。LC/MS(m/z) :437.2(M+1)。

[0662] 实施例 129 :(E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(2-乙基-4-羟基-丁基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺 (109) 的制备。

[0663]



[0664] 向 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-苯基)-丙烯酸甲酯 (0.85g,2.4mmol) 和氰化钾 (115mg,2.88mmol) 在 4.0mL 四氢呋喃:二甲亚砜 (9 : 1 v/v) 中的冰冷混合物中加入 4-溴甲基四氢吡喃 (945mg,5.28mmol)。将该混合物缓慢温热至室温,在氮气气氛中搅拌 16h。然后用氯化铵水溶液猝灭,加入乙酸乙酯。分离各层,用氯化铵水溶液洗涤有机层。然后再用乙酸乙酯洗涤水层,用硫酸镁干燥合并的有机萃取物,浓缩,得到黄色油状物。然后通过硅胶柱色谱法纯化该油状物 (100 : 0-0 : 100 庚烷:乙酸乙酯),得到 (E)-3-[4-((S)-1-{2-[3,5-二甲基-1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-丙烯酸甲酯

(160mg,0.35mmol,14%收率),为黄色油状物。LC/MS(m/z):452.5(M+1)。

[0665] 按照与实施例2中所述类似的方法,制备(E)-3-[4-((S)-1-{2-[3,5-二甲基-1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-乙基}-吡咯烷-2-基)-苯基]-N-羟基-丙烯酰胺(109,34mg,0.075mmol,28%收率),为黄白色固体。LC/MS(m/z):453.4(M+1)。

[0666] 实施例130:HDAC抑制试验

[0667] 杆状病毒供体载体pFB-GSTX3用于生成可以表达HDAC多肽的重组杆状病毒。将包含HDAC编码区的转移载体转染入DH10Bac细胞系(GIBCO)并且在选择性琼脂平板上铺板。融合序列未插入病毒基因组的菌落(由细菌携带)是蓝色的。选择单一白色菌落并且通过标准质粒纯化方法从细菌中分离病毒DNAs(杆粒)。然后使用脂质体转染试剂将Sf9细胞或Sf21(美国模式培养物保藏中心(American Type Culture Collection))转染入含有病毒DNA的25cm^3烧瓶。

[0668] Sf9细胞中小规模蛋白质表达的测定

[0669] 从转染的细胞培养物中采集包含病毒的培养基并且用于感染以增加其滴度。两个周期的感染后得到的包含病毒的培养基用于大规模蛋白质表达。就大规模蛋白质表达而言,给100cm^2圆形组织培养板接种5x 10^7个细胞/培育板并且感染1mL包含病毒的培养基(约5的MOI)。3天后,从培养板上刮取细胞并且以500rpm离心5分钟。将来自10-20、100cm^2培养板的细胞沉淀重新混悬于50mL冰冷裂解缓冲液(25mM tris-HCl,pH 7.5,2mM EDTA,1%NP-40,1mM DTT,1mM P MSF)。将细胞在冰上搅拌15分钟,然后以5,000rpms离心20分钟。

[0670] GST-标记的蛋白质的纯化

[0671] 将离心的细胞裂解液上2mL谷胱甘肽-琼脂糖柱(Pharmacia)并且用10mL 25mM tris-HCl,pH 7.5,2mM EDTA,1mM DTT,200mM NaCl洗涤三次。然后通过10次应用(各1mL)25mM tris-HCl,pH 7.5,10mM还原的-谷胱甘肽,100mM NaCl,1mM DTT,10%甘油洗脱GST-标记的蛋白质并且贮存在-70℃。

[0672] 酶活性测定

[0673] 在包含15ng GST-HDAC蛋白质,20mM tris-HCl,pH 7.5,1mM $MnCl_2$,10mM $MgCl_2$,1mM DTT,3μg/mL聚(Glu,Tyr)4:1,1%DMSO,2.0μM ATP(γ-[^{33}P]-ATP 0.1μCi)的30μL终体积中进行使用纯化的GST-HDAC蛋白质的HDAC测定。在有或没有抑制剂的存在下测定活性。在环境温度,在如下所述的条件下将96-孔培养板中进行的测定进行15分钟,并且通过添加20μL 125mM EDTA终止。然后将40μL反应混合物转在预先浸渍5分钟甲醇的EMMOBILON-PVDF膜(Millipore)上,用水冲洗,然后用0.5%H_3PO_4浸渍5分钟,固定在带有可间断真空源的多头抽真空装置上。点全部样品后,连接真空,用200μL的0.5%H_3PO_4冲洗各孔。取出膜,在振动器上用1.0%H_3PO_4洗涤4次,用乙醇洗涤1次。在环境温度干燥后对膜进行计数,固定在Packard TopCount 96-孔构架内,添加10μL/孔的MICROSCINT TM(Packard)。通过对一式两份4种不同浓度(通常是0.01、0.1、1和10μM)的每种化合物的抑制百分比进行线性回归分析计算IC50值。

[0674] IC_{50}计算

[0675] 输入:IMMOBILON膜上3x 4μL终止测定,未洗涤

[0676] 背景(3个孔):使用H_2O而不是酶测定

[0677] 阳性对照（4 个孔）:3% DMSO 而不是化合物

[0678] 浴对照（1 个孔）:无反应混合物

[0679] 通过对 4 种不同浓度（通常是从 10μM 开始的 3- 或 10- 倍系列稀释液）的每种化合物的抑制百分比进行对数回归分析计算 IC50 值。在每次实验中，参比化合物的实际抑制用于归一化给予参比抑制剂的平均值的 IC50 值：

[0680] 归一化的 IC50 ＝测定的 IC50 平均参比 IC50/ 测定的参比 IC50

[0681] 实例：实验中参比抑制剂 0.4μM，平均值 0.3μM，

[0682] 实验中测试化合物 1.0μM，归一化：0.3/0.4 ＝ 0.75μM

[0683] 例如，已知 HDAC 抑制剂或其合成衍生物可以用作参比化合物。

[0684] 使用该方案，发现本发明教导的化合物在 HDAC 抑制方面显示约 0.0003μM- 约 100μM 或约 0.0003μM- 约 50μM 的 IC50 值，包括，例如约 0.0003μM- 约 2μM 或以下。

[0685] 表 2 提供了已实施化合物的试验结果。

[0686] 表 2

[0687]

化合物编号	HDAC-1 IC_{50} (nM)	HCT116 IC_{50} (nM)
1	3	1
2	10	50
3	1	1.2
4	10	10
5	6	10
6	2	1.2
7	12	3
8	5	0.9
9	7	0.5
10	3	2

[0688]

化合物编号	HDAC-1 IC_{50} (nM)	HCT116 IC_{50} (nM)
12	4	96
19	3	7
20	3	11
21	8	21
22	7	13
23	19	97
24	8	43
25	5	7
26	7	29
27	6	11
28	25	85
29	8	40
30	14	46
31	5	67
33	5	39
34	21	77
35	5	9
36	10	40
40	9	42
41	7	48
42	32	53
43	1	1.1
44	0.6	0.38
45	2.4	8
46	3	0.6
47	1	0.35
48	2	3

[0689]

化合物编号	HDAC-1 IC_{50} (nM)	HCT116 IC_{50} (nM)
49	3	3
50	1	0.4
51	1.2	4
52	2.7	4.3
53	0.9	1
54	3	4
55	2	1.1
56	1.7	5
57	1.4	1
58	7	36
59	8	35
60	1.8	4
61	7	8
62	2	2
63	42	180
64	62	190
65	35	180
66	28	61
67	17	39
68	40	160
69	25	170
70	30	96
71	55	110
72	19	31
73	71	230
76	31	210
77	25	110

[0690]

化合物编号	HDAC-1 IC_{50} (nM)	HCT116 IC_{50} (nM)
78	22	120
79	6	43
81	67	230
85	4	9
86	10	42
87	35	58
88	9	24
89	7	200
90	8	34
91	4	2
92	4	3
93	1.4	1.1
94	1.4	5
95	1.6	3
96	1.7	2
97	1.7	1.7
98	36	50
99	0.8	1.4
100	1	0.5
101	58	160
102	25	32
104	42	360
105	120	160
106	67	180
107	170	540
108	7	10
109	3.2	

[0691]

化合物编号	HDAC-1 IC_{50} (nM)	HCT116 IC_{50} (nM)
110	100	180
112	10	30
113	75	
115	25	32
116	20	49
117	12	
119	155	
120	75	510
121	31	180

[0692] 本领域技术人员可以理解，可以在不脱离本发明教导精神的情况下对本发明教导的上述实施方案进行大量改变和修正。指定全部这种变化形式均属于本发明教导的范围。