



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101679239 B

(45) 授权公告日 2014. 12. 10

(21) 申请号 200880015207. 9

(22) 申请日 2008. 03. 12

(30) 优先权数据

60/906, 733 2007. 03. 13 US

12/043, 450 2008. 03. 06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2009. 11. 09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CA2008/000455 2008. 03. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02008/109994 EN 2008. 09. 18

(73) 专利权人 梅特希基因公司

地址 加拿大魁北克省

(72) 发明人 西尔维·弗雷切特

卢伯·伊萨科维克

伊莎贝尔·帕奎因 西蒙·罗伊

奥斯卡·莫拉戴 阿卡迪·韦斯伯格

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 刘蕾 沙捷

(51) Int. Cl.

C07D 207/14 (2006. 01)

A61K 31/40 (2006. 01)

A61K 31/4025 (2006. 01)

A61K 31/4439 (2006. 01)

A61K 31/5377 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

C07D 401/04 (2006. 01)

C07D 401/12 (2006. 01)

C07D 405/12 (2006. 01)

C07D 413/12 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2005/092899 A1, 2005. 10. 06, 说明书第
0633, 0863, 0897 段.

US 2005/0288282 A1, 2005. 12. 29, 说明书第
0222-0231, 0560-0561 段.

审查员 王险

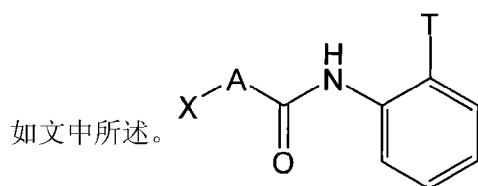
权利要求书3页 说明书64页

(54) 发明名称

组蛋白脱乙酰酶抑制剂

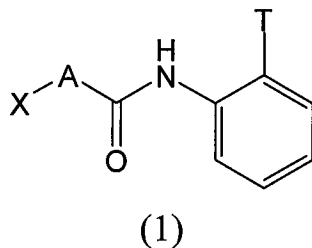
(57) 摘要

本发明涉及组蛋白脱乙酰酶的抑制。本发明提供了用于抑制组蛋白脱乙酰酶活性的化合物和方法。本发明还提供了用于治疗细胞增殖性疾病和不良状态的组合物和方法。本发明的一个方面提供了下式 (1) 的化合物, 其中 T、A 和 X 的定义



(1)

1. 式 (1) 的化合物：

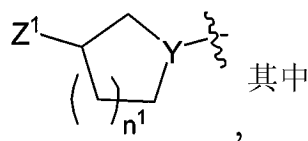


或其可药用盐, 或其外消旋或非消旋混合物、非对映异构体、对映异构体或互变异构体, 其中

T 为 NH_2 ;

A 是亚苯基; 且

X 为:



Y = N,

$n^1 = 1$, 且

Z^1 是 $\text{R}^{12}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)-$;

其中

每个 R^2 独立地选自氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ 烷基})-$ 、 $\text{Cak}-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})-$ 、

$\text{R}^{14}-\text{CO}-$ 、 $\text{R}^{14}-\text{SO}_2-$ 、 $\text{R}^{14}-\text{CO}-\text{NH}-$ 和 $\text{R}^{14}-\text{CO}-\text{O}-$;

每个 R^{12} 独立地选自任选取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烃基})-$ 和 $\text{Cak}-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烃基})-$, 其中所述任选取代是指被选自氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 和卤素的取代基任选取代;

每个 R^{14} 独立地是 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烃基})-$; 且

其中每一 Cak 独立地为 3-6 元环烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 X- 和羰基部分在环上相对于彼此以 1,4- 的方式分布。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 Z^1 为 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烃基})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)-$, 且所述 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烃基})$ 被选自氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 和卤素的取代基任选取代。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物、可药用盐, 或其外消旋混合物、非对映异构体、对映异构体或互变异构体, 其中 Z^1 为 $\text{R}^{16}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)-$, 其中 R^{16} 为任选取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烃基})-$ 或任选取代的 $\text{Cak}-(\text{C}_0-\text{C}_2 \text{ 烃基})$, 其中所述任选取代是指被选自氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 和卤素的取代基任选取代。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物在与 Z^1 相连的碳上具有 (S)- 立体化学构型。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中,

R^2 为 H 或 $(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ 烷基})-$; 且

R^{12} 为 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 或 $Cak-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$, 其中每一个均被选自氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CF_3$ 和卤素的取代基任选取代。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物, 其中, R^2 为 H。

8. 根据权利要求 6 所述的化合物, 其中

R^2 为 H; 且

R^{12} 为 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 或 $Cak-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$, 其中每一个均被选自 C_{1-3} 烷基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CF_3$ 和卤素的取代基任选取代。

9. 根据权利要求 6 所述的化合物, 其中

R^2 为 H; 且

R^{12} 为被选自 C_{1-3} 烷基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、二 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CF_3$ 和卤素的取代基任选取代的 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 。

10. 选自下组的化合物:

(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯;

(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸甲酯;

(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸乙酯;

(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯;

(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸异丁酯;

(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸 2-甲氧基乙酯;

(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)-吡咯烷-3-基氨基甲酸 2,2,2-三氟乙酯;

(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸 3-(二甲基氨基)丙酯;

(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸-(R)-1-甲基吡咯烷-3-酯;

(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸 2-吗啉基乙酯;

(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸异丙酯;

(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸环丙基甲酯; 和

(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸四氢-2H-吡喃-4-酯。

11. 选自下组的化合物:

(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸乙酯; 和

(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸 2-甲氧基乙酯。

12. 一种组合物, 其包含根据权利要求 1、10 或 11 中任一项所述的化合物, 其中所述化合物以至少 30% 对映异构体或非对映异构体过量而存在。

13. 根据权利要求 12 所述的组合物, 其中所述化合物以至少 50% 对映异构体或非对映异构体过量而存在。

14. 根据权利要求 12 所述的组合物, 其中所述化合物以至少 80% 对映异构体或非对映异构体过量而存在。

15. 根据权利要求 12 所述的组合物,其中所述化合物以至少 90%对映异构体或非对映异构体过量而存在。

16. 一种组合物,其包含根据权利要求 1、10 或 11 中任一项所述化合物,其中所述化合物作为基本外消旋的混合物而存在。

17. 一种药物组合物,其包含根据权利要求 1、10 或 11 中任一项所述的化合物及可药用稀释剂、载体或赋形剂。

18. 一种或多种根据权利要求 1、10 或 11 中任一项所述的化合物或如权利要求 17 所述的组合物在制备抑制细胞中组蛋白脱乙酰酶的药物中的应用。

19. 一种或多种根据权利要求 1、10 或 11 中任一项所述的化合物或如权利要求 17 所述的组合物在制备治疗有此需要的动物的细胞增殖性疾病或不良状态的药物中的应用,其中所述细胞增殖性疾病或不良状态选自癌症、再狭窄和牛皮癣。

20. 一种或多种根据权利要求 1、10 或 11 中任一项所述的化合物或如权利要求 17 所述的组合物在制备治疗有此需要的人的细胞增殖性疾病或不良状态的药物中的应用,其中所述细胞增殖性疾病或不良状态选自癌症、再狭窄和牛皮癣。

组蛋白脱乙酰酶抑制剂

[0001] 发明背景

[0002] 本申请要求于 2007 年 3 月 13 日提交的美国临时申请第 60/906,733 号和于 2008 年 3 月 6 日提交的美国非临时申请第 12/043,450 号的权益。

技术领域

[0003] 本发明大体上涉及组蛋白脱乙酰酶抑制剂。本发明更具体地涉及 N-(2-氨基-和羟苯基)酰胺化合物及其药物组合物,以及它们在组蛋白脱乙酰酶抑制中的应用。

背景技术

[0004] 在真核细胞中,核 DNA 与组蛋白结合形成被称为核染质的紧密复合物。组蛋白构成了一族通常在所有真核物种中高度保守的碱性蛋白。名为 H2A、H2B、H3 和 H4 的核心组蛋白结合形成蛋白核心。DNA 缠绕在该蛋白核心上,且组蛋白的碱性氨基酸与 DNA 中带负电的磷酸根相互作用。DNA 的约 146 个碱基对缠绕在组蛋白核心上,形成作为核染质的重复结构基序的核小体颗粒。

[0005] Csordas 在 *Biochem. J.*, 265 :23-38 (1990) 中教导了使组蛋白经受 N-末端赖氨酸残基的 ϵ -氨基基团的翻译后乙酰化,所述翻译后乙酰化是受组蛋白乙酰转移酶 (HAT1) 催化的反应。乙酰化中和了赖氨酸侧链上的正电荷,并且被认为压紧 (impact) 了核染质的结构。实际上, Taunton 等在 *Science*, 272 :408-411 (1996) 中教导了组蛋白的超乙酰化作用增强了转录因子对核染质模板的接触 (access)。Taunton 等进一步教导了在基因组的转录沉默区中发现了乙酰化不足 (underacetylated) 的组蛋白 H4 的富集。

[0006] 组蛋白的乙酰化是可逆修饰,脱乙酰化可通过一族名为组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 的酶来催化。编码具有 HDAC 活性的蛋白质的基因序列的分子克隆已确定了存在一组无联系 (discrete) 的 HDAC 酶同工型 (isoform)。Grozinger 等在 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96 :4868-4873 (1999) 中教导:HDAC 可分成两类,第一类以酵母 Rpd3-样蛋白为代表,且第二类以酵母 Hdl-样蛋白为代表。Grozinger 等还教导了人 HDAC-1、HDAC-2 和 HDAC-3 蛋白是第一类 HDAC 的成员,并且披露了名为 HDAC-4、HDAC-5 和 HDAC-6 的新型蛋白,它们是第二类 HDAC 的成员。Kao 等在 *Gene & Development* 14 :55-66 (2000) 中公开了该第二类的另一成员,其被称为 HDAC-7。近来, Hu, E 等在 *J. Bio. Chem.* 275 :15254-13264 (2000) 中公开了第一类组蛋白脱乙酰酶的最新成员, HDAC-8。Zhou 等在 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 98 :10572-10577 (2001) 中教导了新型组蛋白脱乙酰酶 HDAC-9 的克隆和表征。Kao 等在 *J. Biol. Chem.*, 277 :187-93 (2002) 中教导了哺乳动物 HDAC-10 (一种新型组蛋白脱乙酰酶) 的分离和表征。Gao 等在 *J. Biol. Chem.* 277 (28) :25748-55 (2002) 中教导了 HDAC-11 (人组蛋白脱乙酰酶家族的一个新成员) 的克隆和功能表征。Shore 在 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 97 :14030-2 (2000) 公开了脱乙酰酶活性的另一种类型, Sir2 蛋白家族。尚不清楚这些个别的 HDAC 酶起何种作用。

[0007] 利用已知的 HDAC 抑制剂进行的研究已证实了在乙酰化和基因表达之间存在联

系。Taunton 等在 Science, 272 :408-411 (1996) 中公开了与酵母转录调节子相关的人 HDAC。Cress 等在 J. Cell. Phys., 184 :1-16 (2000) 中公开了在人癌症环境中, HDAC 的作用是作为转录的辅抑制物。Ng 等在 TIBS, 25 (3 月) :121-26 (2000) 中公开了 HDAC 作为转录抑制物体系的普适特征。Magnaghi-Jaulin 等在 Prog. Cell Cycle Res., 4 :41-47 (2000) 中公开了 HDAC 作为对细胞周期进程来说非常重要的转录辅调节因子。

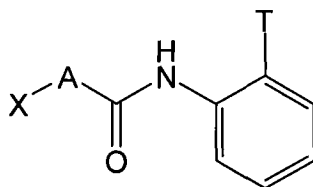
[0008] Richon 等在 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95 :3003-3007 (1998) 中披露了 HDAC 活性受曲古菌素 A (TSA) 和辛二酰基苯胺异羟肟酸 (suberoylanilidehydroxamic acid, SAHA) (一种合成化合物) 抑制, 其中所述曲古菌素 A (TSA) 是从吸水链霉菌 (*Streptomyces hygroscopicus*) 中分离的天然产物, 其已显示抑制组蛋白脱乙酰酶的活性和在 G₁ 和 G₂ 阶段阻止细胞内的细胞周期进程 (Yoshida 等, J. Biol. Chem., 265 :17174-17179 (1990); Yoshida 等, Exp. Cell Res., 177 :122-131 (1988))。Yoshida 和 Beppu 在 Exper. Cell Res., 177 :122-131 (1988) 中教导了 TSA 在细胞周期的 G₁ 和 G₂ 阶段引起对大鼠成纤维细胞的抑制, 涉及了细胞周期调节中的 HDAC。事实上, Finnin 等在 Nature, 401 :188-193 (1999) 中教导了 TSA 和 SAHA 在小鼠中抑制细胞生长、诱导终末分化并阻止肿瘤形成。Suzuki 等在 US6, 174, 905、EP 0847992 和 JP 258863/96 中公开了诱导细胞分化并抑制 HDAC 的苯甲酰胺衍生物。WO 03/087057、WO 03/092686、WO 03/024448、WO 2004/069823、WO00/71703、WO 01/38322、WO 01/70675、WO 2004/035525、WO 2005/030705 和 WO 2005/092899 等公开了起 HDAC 抑制剂作用的其它化合物。已发现包括 trapoxin、depudecin、FR901228 (Fujisawa Pharmaceuticals) 和丁酸盐在内的其它组蛋白脱乙酰酶活性抑制剂类似地抑制细胞内的细胞周期进程 (Taunton 等的 Science 272 :408-411, (1996); Kijima 等的 J. Biol. Chem., 268 (30) :22429-22435 (1993); Kwon 等的 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (7) :3356-61 (1998))。

[0009] 这些发现表明, 对 HDAC 活性的抑制代表了一种干涉细胞周期调节的新方法, 且 HDAC 抑制剂在细胞增殖性疾病或不良状态的治疗中有巨大的治疗潜力。因此, 存在对鉴定其它 HDAC 抑制剂和鉴定强效 HDAC 抑制活性所需结构特征的需要。

发明内容

[0010] 本发明一方面涉及式 (1) 的化合物:

[0011]



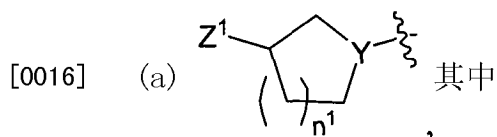
(1)

[0012] 或其 N-氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、络合物或前药, 以及其外消旋或非消旋混合物、非对映异构体、对映异构体或互变异构体, 其中

[0013] T 为 NH₂ 或 OH;

[0014] A 选自亚芳基、亚杂芳基、亚烷基和亚杂环基, 其中每一个均是任选取代的; 以及

[0015] X 为：

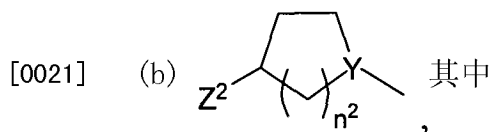


[0017] Y = N 或 CH,

[0018] $n^1 = 0-4$, 且

[0019] Z^1 选自 R^9- 、 $R^{13}-C(O)-$ 、 $R^{13}-C(S)-$ 、 $R^7-N(R^2)-$ 、 R^6-O- 、 $R^{10}-S-$ 、 $R^{13}-S(O)_{1-2}$ 、 $R^5-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-$ 、 $R^{11}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{13}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-$ 、 $R^5-O-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-O-$ 、 $R^{12}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^8-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^5-O-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-S-$ 、 $R^5-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^5-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^5-NH-C(N(R^2))-NH-$ 、 $R^5-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 、 $R^5-N(R^2)-S(O)_{0-2}-$ 和 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ ；

[0020] 条件是如果 n^1 为 1 或 2 且 Z^1 为 R^9- 、 $R^{13}-C(O)-$ 、 $R^7-N(R^2)-$ 、 R^6-O- 、 $R^{10}-S-$ 、 $R^{13}-S(O)_{1-2}-$ 、 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{11}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{13}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{12}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^8-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^5-S(O)_2-N(R^2)-$ 或 $R^5-N(R^2)-S(O)_2-$ ，则 A 不是噻吩基、噻二唑基、噻唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、三嗪基或四嗪基；

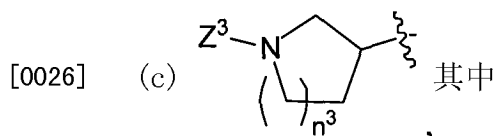


[0022] Y = N 或 CH,

[0023] $n^2 = 0$ 或 2-4, 且

[0024] Z^2 选自 $R^{15}-$ 、 $R^{15}-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 、 $R^{15}-S-$ 、 $R^{15}-S(O)_{1-2}-$ 、 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-NH-C(N(R^2))-NH-$ 、 $R^{15}-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-$ 和 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ ；

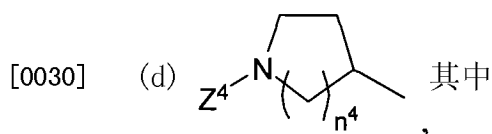
[0025] 条件是如果 n^2 为 2 且 Z^2 为 $R^{15}-$ 、 $R^{15}-C(O)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 、 $R^{15}-S-$ 、 $R^{15}-S(O)_{1-2}-$ 、 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-S(O)_2-N(R^2)-$ 或 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_2-$ ，则 A 不是噻吩基、噻二唑基、噻唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、三嗪基或四嗪基；



[0027] $n^3 = 0-4$, 且

[0028] Z^3 选自 $R^{15}-$ 、 $R^{15}-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 、 $R^{15}-S-$ 、 $R^{15}-S(O)_{1-2}$ 、 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-NH-C(N(R^2))-NH-$ 、 $R^{15}-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-$ 和 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ ，

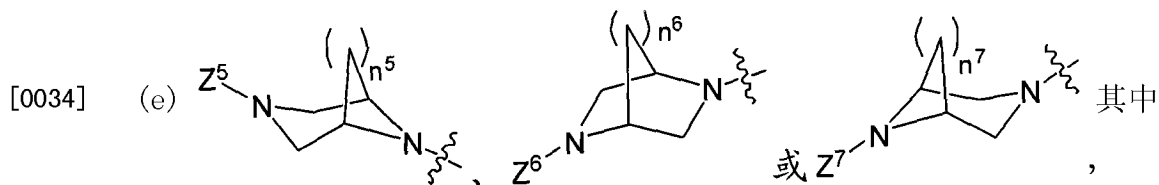
[0029] 条件是如果 n^3 为 2 且 Z^3 为 $R^{15}-$ 、 $R^{15}-C(O)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 、 $R^{15}-S-$ 、 $R^{15}-S(O)_{1-2}$ 、 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-S(O)_2-N(R^2)-$ 或 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_2-$ ，则 A 不是苯基、噻吩基、噻二唑基、噻唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、三嗪基或四嗪基；



[0031] $n^4 = 0, 2, 3$ 或 4, 且

[0032] Z^4 选自 $R^{15}-$ 、 $R^{15}-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 、 $R^{15}-S-$ 、 $R^{15}-S(O)_{1-2}$ 、 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-NH-C(N(R^2))-NH-$ 、 $R^{15}-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-$ 和 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ ，

[0033] 条件是如果 n^4 为 2 且 Z^4 为 $R^{15}-$ 、 $R^{15}-C(O)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 、 $R^{15}-S-$ 、 $R^{15}-S(O)_{1-2}$ 、 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-S(O)_2-N(R^2)-$ 或 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_2-$ ，则 A 不是苯基、噻吩基、噻二唑基、噻唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、三嗪基或四嗪基；



[0035] $n^5 = 1-4$,

[0036] $n^6 = 1-4$,

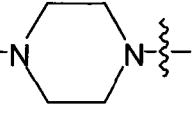
[0037] $n^7 = 1-4$,

[0038] Z^5 选自 $R^{15}-$ 、 $R^{15}-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 、 $R^{15}-S-$ 、 $R^{15}-S(O)_{1-2}$ 、 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、

$R^{15}-O-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-NH-C(N(R^2))-NH-$ 、 $R^{15}-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-$ 和 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ ；

[0039] Z^6 选自 $R^{15}-$ 、 $R^{15}-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 、 $R^{15}-S-$ 、 $R^{15}-S(O)_{1-2}$ 、 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-NH-C(N(R^2))-NH-$ 、 $R^{15}-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-$ 和 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ ；并且

[0040] Z^7 选自 $R^{15}-$ 、 $R^{15}-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 、 $R^{15}-S-$ 、 $R^{15}-S(O)_{1-2}$ 、 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-NH-C(N(R^2))-NH-$ 、 $R^{15}-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-$ 和 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ ；或

[0041] (f) Z^8-N  其中

[0042] Z^8 选自 $R^{15}-$ 、 $R^{15}-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 、 $R^{15}-S-$ 、 $R^{15}-S(O)_{1-2}$ 、 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-NH-C(N(R^2))-NH-$ 、 $R^{15}-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-$ 和 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ ，

[0043] 条件是如果 Z^8 为 $R^{15}-$ 、 $R^{15}-C(O)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 、 $R^{15}-S-$ 、 $R^{15}-S(O)_{1-2}$ 、 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-S(O)_2-N(R^2)-$ 或 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_2-$ ，则A不是苯基、噻吩基、噻二唑基、噻唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、三嗪基或四嗪基，其中

[0044] 每个 R^2 独立地选自氢、 $(C_1-C_5 \text{ 烷基})-$ 、 $Ar-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-$ 、 $Het-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-$ 、 $Hca-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-$ 、 $Cak-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-$ 、 $R^{14}-CO-$ 、 $R^{14}-SO_2-$ 、 $R^{14}-CO-NH-$ 和 $R^{14}-CO-O-$ ，其中每

个烷基均为任选取代的；

[0045] 每个 R^5 独立地选自 H-、任选取代的 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、Ar- $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、Het- $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、Hca- $(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ 和 Cak- $(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ ；

[0046] 每个 R^6 独立地选自 H-；取代的 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ，条件是如果所述 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 只有一个取代基，则该取代基不是卤素或氨基；Hca- $(C_0-C_1 \text{ 或 } C_3-C_6 \text{ 烷基})-$ ；和 Cak- $(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ ；

[0047] 每个 R^7 独立地选自 H-、任选取代的 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、Hca- $(C_0-C_1 \text{ 或 } C_3-C_6 \text{ 烷基})-$ 和 Cak- $(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ ；

[0048] 每个 R^8 独立地选自任选取代的 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、Ar- $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、Het- $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、Hca- $(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ 和 Cak- $(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ ，条件是 R^8 不是 2-(吗啉-4-基)乙基；

[0049] 每个 R^9 独立地选自 Hca- $(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ 和 Cak- $(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ ；

[0050] 每个 R^{10} 独立地选自 H-、Hca- $(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ 和 Cak- $(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ ；

[0051] 每个 R^{11} 独立地选自 H-、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、Hca- $(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ 和 Cak- $(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ ；

[0052] 每个 R^{12} 独立地选自任选取代的 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、Ar- $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、Het- $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、Hca- $(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ 和 Cak- $(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ ；

[0053] 每个 R^{13} 独立地选自 H-、任选取代的 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、Hca- $(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ 和 Cak- $(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ ；

[0054] 每个 R^{14} 独立地选自 Ar- 和任选取代的 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ ；且

[0055] 每个 R^{15} 独立地选自 H-、任选取代的 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、Ar- $(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ 、Het- $(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ 、Hca- $(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ 和 Cak- $(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ ；

[0056] 其中任一 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 部分均为任选取代的，并且每一 Ar 独立地为任选取代的芳基，每一 Het 独立地为任选取代的杂芳基，每一 Hca 独立地为任选取代的杂环烷基，并且每一 Cak 独立地为任选取代的环烷基。

[0057] 当提及式 (I) 的化合物（或等同地，根据第一方面的化合物或本发明的化合物等）时，除非另外说明，在本文中应理解为包括提及其 N-氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、前药和络合物，及其外消旋和非消旋混合物、非对映异构体、对映异构体和互变异构体。

[0058] 在本发明化合物的优选实施方式中，烷基为烷基。

[0059] 在本发明化合物的优选实施方式中， C_0-C_6 烷基被选自氨基、烷氨基、二烷基氨基、烷氧基和卤素的部分 (moiety) 取代。

[0060] 本发明的另一方面涉及药物组合物，所述药物组合物包含式 (1) 的化合物，或其 N-氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、络合物或前药，或其外消旋混合物、非对映异构体、对映异构体或互变异构体；并且包含可药用载体、赋形剂或稀释剂。

[0061] 本发明的另一方面涉及一种抑制组蛋白脱乙酰酶的方法，优选在细胞内，所述方法包括使所述细胞与一种或多种式 (1) 的化合物，或其 N-氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、络合物或前药，或其外消旋混合物、非对映异构体、对映异构体或互变异构体相接触。

[0062] 本发明的另一方面涉及一种治疗有此需要的动物的细胞增殖性疾病或不良状态的方法，所述方法包括对所述动物施用治疗有效量的一种或多种式 (1) 的化合物，或其 N-氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、络合物或前药，或其外消旋混合物、非对映异构体、对映异构体或互变异构体。

[0063] 以上仅概述了本发明的某些方面，并且不是限制性的。这些方面和其它方面和实

施方式将在下面更充分地描述。

具体实施方式

[0064] 本发明提供了用于抑制组蛋白脱乙酰酶活性的化合物、组合物和方法。本发明还提供了用于治疗细胞增殖性疾病和不良状态的化合物、组合物和方法。本文中引用的专利和科技文献确立了本领域技术人员能够知晓的知识。本文引用的这些授权专利、申请和参考文献均在此引入作为参考，就象对每篇文献都特意并且单独声明将其引入作为参考一样。在存在矛盾的情况下，以本申请的公开内容为准。

[0065] 为本发明的目的，使用了如下定义（除非特别声明有其它含义）：

[0066] 在本文中，术语“组蛋白脱乙酰酶”和“HDAC”意图指代能从组蛋白 N-末端的赖氨酸残基的 ϵ -氨基基团脱除乙酰基基团的酶家族中的任何一种。除非上下文中有相反表示，术语“组蛋白”意指来自任何物种的任意组蛋白，包括 H1、H2A、H2B、H3、H4 和 H5。优选的组蛋白脱乙酰酶包括 I 类和 II 类酶。优选的人 HDAC 的例子包括但不限于 HDAC-1、HDAC-2、HDAC-3、HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7、HDAC-8、HDAC-9、HDAC-10、HDAC-11、SirT1、SirT2、SirT3、SirT4、SirT5、SirT6 和 SirT7。在本发明的某些其它优选实施方式中，组蛋白脱乙酰酶来自植物、原生动物或真菌来源。

[0067] 术语“组蛋白脱乙酰酶抑制剂”和“组蛋白脱乙酰酶的抑制剂”用于标识能够与组蛋白脱乙酰酶相互作用并抑制其酶活性的化合物。

[0068] 术语“抑制组蛋白脱乙酰酶活性”用于表示降低组蛋白脱乙酰酶从组蛋白中脱除乙酰基基团的能力。例如，对组蛋白脱乙酰酶活性的抑制可以是至少约 10%。在本发明的某些优选实施方式中，这种组蛋白脱乙酰酶活性的降低为至少约 50%，更优选至少约 75%，且更进一步优选至少约 90%。在其它优选实施方式中，组蛋白脱乙酰酶活性降低至少 95%，更优选至少 99%。 IC_{50} 值是将组蛋白脱乙酰酶的活性降至未抑制酶的 50% 的组蛋白脱乙酰酶抑制剂浓度。

[0069] 术语“抑制有效量”意指足以导致对组蛋白脱乙酰酶活性的抑制的剂量。组蛋白脱乙酰酶可以位于细胞内，进而该细胞可位于多细胞生物体内。多细胞生物体可以是，例如，植物、真菌或动物，优选哺乳动物，更优选人。真菌可感染植物或哺乳动物，优选人，因此可位于植物或哺乳动物体内和 / 或其上。如果组蛋白脱乙酰酶位于多细胞生物体内，则根据本发明这一方面的方法包括对所述生物体施用本发明的化合物或组合物的步骤。施用可通过任何途径进行，包括但不限于，肠胃外施用、口服施用、舌下施用、透皮施用、局部施用、鼻内施用、气管内施用或直肠内使用。在某些特别优选的实施方式中，本发明的化合物在医院场所中经静脉内施用。在某些其它优选实施方式中，施用可优选通过口服途径。

[0070] 优选地，这种抑制是特异性的，即，组蛋白脱乙酰酶抑制剂可在低于产生另一种不相关生物学效果所需浓度的浓度时降低组蛋白脱乙酰酶从组蛋白中脱除乙酰基的能力。优选地，与产生不相关生物学效果所需的浓度相比，组蛋白脱乙酰酶抑制活性所需的抑制剂浓度至少低 2 倍，更优选至少低 5 倍，更进一步优选至少低 10 倍，且最优选至少低 20 倍。

[0071] 当提及式 (I) 的化合物（或等同地，“根据第一方面的化合物”或“本发明的化合物”等）时，除非有相反表示，在本文中应理解为包括提及其 N-氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、前药和络合物，及其外消旋混合物、非对映异构体、对映异构体和互变异构体。

[0072] 为简便起见,在全文中化学部分(chemical moieties)主要定义和表述为单价化学部分(如烷基、芳基等)。然而,在本领域技术人员清楚的合适结构环境下,这种术语也用于表达相应的多价部分。例如,虽然“烷基”部分通常指一价基团(如 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$),但在某些情况下二价连接部分也可以是“烷基”,在这种情况下本领域技术人员能够理解所述烷基为二价基团(如 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$),其相当于术语“亚烷基”。(类似地,在需要二价部分而被称为“芳基”的情况下,本领域技术人员能够理解该术语“芳基”指相应的二价部分亚芳基。)所有原子均应理解为具有它们成键的正常价态(即,碳为 4, N 为 3, O 为 2, 而 S 根据 S 的氧化状态为 2、4 或 6)。有时一个部分可能被定义为,例如, $(\text{A})_a\text{-B-}$, 其中 a 为 0 或 1。在这种情况下,当 a 为 0 时,所述部分是 B- , 且当 a 为 1 时所述部分是 A-B- 。

[0073] 为简便起见,当提及“ $\text{C}_n\text{-C}_m$ ”杂环基或“ $\text{C}_n\text{-C}_m$ ”杂芳基时,其表示具有“n”到“m”个环原子的杂环基或杂芳基,其中“n”和“m”为整数。因此,例如, $\text{C}_5\text{-C}_6$ -杂环基是具有至少一个杂原子 5 或 6 元环,并且包括吡咯烷基(C_5)以及哌嗪基和哌啶基(C_6); C_6 -杂芳基包括,例如,吡啶基和嘧啶基。

[0074] 术语“烃基”是指直链、支链或环状的烷基、烯基或炔基,所述烷基、烯基或炔基中的每一种均如本文所定义。“ C_0 ”烃基用于指代共价键。因此,“ $\text{C}_0\text{-C}_3$ 烃基”包括共价键、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、丙基、丙烯基、丙炔基和环丙基。

[0075] 术语“烷基”意指具有 1-12 个碳原子的直链或支链的脂族基团,优选 1-8 个碳原子,更优选 1-6 个碳原子。其它优选的烷基基团具有 2-12 个碳原子,优选 2-8 个碳原子,更优选 2-6 个碳原子。优选的烷基基团包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等。“ C_0 ”烷基(如在“ $\text{C}_0\text{-C}_3$ 烷基”中)为共价键。

[0076] 术语“烯基”意指具有一或多个碳碳双键和 2-12 个碳原子的不饱和直链或支链脂族基团,优选 2-8 个碳原子,更优选 2-6 个碳原子。优选的烯基基团包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基和己烯基。

[0077] 术语“炔基”意指具有一或多个碳碳三键和 2-12 个碳原子的不饱和直链或支链脂族基团,优选 2-8 个碳原子,更优选 2-6 个碳原子。优选的炔基基团包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0078] 本文所用的术语“亚烷基”、“亚烯基”或“亚炔基”分别意指位于两个其它化学基团之间并用于连接这两个基团的、如上所定义的烷基、烯基或炔基。优选的亚烷基基团包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基。优选的亚烯基包括但不限于亚乙烯基、亚丙烯基和亚丁烯基。优选的亚炔基基团包括但不限于亚乙炔基、亚丙炔基和亚丁炔基。

[0079] 术语“环烷基”意指具有约 3-15 个碳的饱和或不饱和的单-、二-、三-或多-环烃基基团,优选具有 3-12 个碳原子,优选 3-8 个碳,更优选 3-6 个碳,更进一步优选 5 或 6 个碳。在某些优选实施方式中,环烷基基团与芳基、杂芳基或杂环基团稠合。优选的环烷基基团包括但不限于环戊-2-烯酮基、环戊-2-烯醇基、环己-2-烯酮基、环己-2-烯醇基、环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基等。

[0080] 术语“杂烷基”用于指饱和或不饱和的直链或支链脂族基团,其中该基团内的一个或多个碳原子独立地被选自 O、S 和 N 的杂原子所替代。

[0081] 术语“芳基”用于指单-、双-、三-或多环芳族部分,优选 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳香族部分,优选包括 1-3 个芳环。优选地,芳基基团为 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基基团,更优选 C_6 芳基基团。优选的芳基基

团包括但不限于苯基、萘基、蒽基和茚基。

[0082] 术语“芳烷基”或“芳基烷基”用于指包括与烷基基团共价连接的芳基基团。如果芳烷基基团被称为“任选取代的”，其意思是所述芳基和烷基部分中的一或两个独立地为任选取代的或未取代的。优选地，芳烷基基团是(C₁-C₆) 烷基-(C₆-C₁₀) 芳基，包括但不限于苄基、苯乙基和萘甲基。为简便起见，当写成“芳基烷基”时，该术语及相关术语用于表明在化合物中的基团次序是“芳基-烷基”。类似地，“烷基-芳基”用于表明在化合物中的基团次序是“烷基-芳基”。

[0083] 术语“杂环基”、“杂环”或“杂环基团”用于指具有约 3-14 个原子的单-、双-或多环结构，其中一个或多个原子独立地选自 N、O 和 S。环结构可以是饱和的、不饱和的或部分不饱和的。在某些优选实施方式中，杂环基团是非芳香性的，在这种情况下该基团也称为杂环烷基。在双环或多环结构中，一个或多个环可以是芳香环；例如，双环杂环的一个环或三环杂环的一或两个环可以是芳环，例如在茚满和 9,10-二氢蒽中。优选的杂环基团包括但不限于环氧基、氮杂环丙烯基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、噻唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷酮基和吗啉基。在某些优选的实施方式中，杂环基团与芳基、杂芳基或环烷基基团稠合。这类稠合杂环的例子包括但不限于四氢喹啉和二氢苯并呋喃。特别地从本术语范围中排除的是其中环 O 原子或环 S 原子与另一 O 或 S 原子邻接的化合物。

[0084] 在某些优选的实施方式中，杂环基团是杂芳基基团。本文所用的术语“杂芳基”用于指具有 5-14 个环原子（优选 5、6、9 或 10 个环原子）、在环阵列中共享 6、10 或 14 个 π 电子、并且除碳原子外还具有一或多个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的单-、双-、三-或多环基团。例如，杂芳基基团可以是嘧啶基、吡啶基、苯并咪唑基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基和二氢吲哚基。优选的杂芳基基团包括但不限于噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、四唑基、噁唑基、噻唑基和异噁唑基。

[0085] 术语“亚芳基”、“亚杂芳基”或“亚杂环基”分别用于指位于两个其它化学基团之间并用于连接这两个基团的如上述所定义的芳基、杂芳基或杂环基。

[0086] 优选的杂环基和杂芳基包括但不限于吡啶基 (azepinyl)、吡丁啶基 (azetidiny)、吡啶基 (acridinyl)、吡辛因基 (azocinyl)、苯并吲哚基 (benzidolyl)、苯并咪唑基、苯并呋喃基 (benzofuranyl)、苯并呋喃基、苯并呋喃基 (benzofuryl)、苯并硫代呋喃基 (benzothiofuranyl)、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基 (benztriazolyl)、苯并四唑基 (benztetrazolyl)、苯并异噁唑基、苯并噻唑基 (benisothiazolyl)、苯并咪唑啉基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并吡喃基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、香豆素基、十氢喹啉基、1,3-二氧戊环基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并 [2,3-b] 四氢呋喃、二氢异吲哚基、二氢喹啉基（例如 3,4-二氢-4-氧-喹啉基）、呋喃基、呋喃并吡啶基（例如呋喃并 [2,3-c] 吡啶基、呋喃并 [3,2-b] 吡啶基或呋喃并 [2,3-b] 吡啶基）、呋喃基、呋喃基、六氢二氮杂草基 (hexahydrodiazepinyl)、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、吲唑基、1H-吲唑基、吲哚基 (indolenyl)、二氢吲哚基、吲哚基、吲哚基、3H-吲哚基、异苯并呋喃基、异色满基、异吲哚基、异二氢氮茚基、异氮茚基、异喹啉基、异噻唑烷基、异噻唑基、异噁唑啉基、异噁唑基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二

唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、环氧丙烷基、2-氧吡啶基(oxoazepinyl)、2-氧哌嗪基、2-氧哌啶基、2-氧吡咯烷基、噻啶基、菲啶基、邻二氮杂菲基、吩嗪基、吩噻嗪基、氧硫杂蒽基、吩噻嗪基、2,3-二氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、吡啶基、噻啶基、吡咯烷基、吡咯菌素、吡咯并吡啶基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四氢-1,1-二羰基噻吩基、四氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢吡喃基、四唑基、噻唑烷基、6H-1,2,5-噻二唑基、噻二唑基(例如1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基)、硫吗啉基、硫吗啉基亚砷、硫吗啉基砷、噻蒽基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、三嗪基吡啶基、三唑基(例如1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基)和咕吨基。

[0087] 在本文中,除非有相反表示,当一个部分(如烷基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基等)被描述为“任选取代”的时候,意思是指该基团任选地具有1-4个、优选1-3个、更优选1或2个独立地选自非氢取代基的取代基。适合的取代基包括但不限于卤素、羟基、氧(例如,被氧取代的环-CH-就是-C(O)-)、硝基、卤代烃基、烃基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、氨基、酰基氨基、烷基氨基甲酰基、芳基氨基甲酰基、氨基烷基、酰基、羧基、羟烷基、烷磺酰基、芳磺酰基、烷磺胺基、芳磺胺基、芳烷磺胺基、烷基羰基、酰氧基、氰基和脲基。优选的取代基(其本身不再被进一步取代(除非有相反表示))是:

[0088] (a) 卤素、氰基、氧(oxo)、羧基、甲酰基、硝基、氨基、脒基、胍基,

[0089] (b) C_1-C_5 烷基或烯基或芳基烷基亚氨基、氨基甲酰基、叠氮基、羧酰胺基(carboxamido)、巯基、羟基、羟烷基、烷基芳基、芳基烷基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烯基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷基氨基、 C_1-C_8 烷氧基羰基、芳氧基羰基、 C_2-C_8 酰基、 C_2-C_8 酰基氨基、 C_1-C_8 烷硫基、芳基烷硫基、芳硫基、 C_1-C_8 烷基亚磺酰基、芳基烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、 C_1-C_8 烷基磺酰基、芳基烷基磺酰基、芳基磺酰基、 C_0-C_6 N-烷基氨基甲酰基、 C_2-C_{15} N,N-二烷基氨基甲酰基、 C_3-C_7 环烷基、芳酰基、芳氧基、芳基烷基醚、芳基、与环烷基或杂环或另一芳环稠合的芳基、 C_3-C_7 杂环、 C_5-C_{15} 杂芳基、或者与环烷基、杂环基或芳基稠合或螺合稠合(spiro-fused)的这些环中的任意基团,其中每一前述基团均可进一步被一或多个以上(a)项中所列的部分任选取代;以及

[0090] (c) $-(CR^{32}R^{33})_s-NR^{30}R^{31}$, 其中 s 为 0(这种情况下氮直接与被取代的基团相结合)到 6, R^{32} 和 R^{33} 各自独立地为氢、卤素、羟基或 C_1-C_4 烷基,且 R^{30} 和 R^{31} 均独立地为氢、氰基、氧(oxo)、羟基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 杂烷基、 C_1-C_8 烯基、羧酰胺基、 C_1-C_3 烷基-羧酰胺基、羧酰胺基- C_1-C_3 烷基、脒基、 C_2-C_8 羟基烷基、 C_1-C_3 烷基芳基、芳基- C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷基杂芳基、杂芳基- C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷基杂环基、杂环基- C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷基环烷基、环烷基- C_1-C_3 烷基、 C_2-C_8 烷氧基、 C_2-C_8 烷氧基- C_1-C_4 烷基、 C_1-C_8 烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳基- C_1-C_3 烷氧基羰基、杂芳氧基羰基、杂芳基- C_1-C_3 烷氧基羰基、 C_1-C_8 酰基、 C_0-C_8 烷基-羰基、芳基- C_0-C_8 烷基-羰基、杂芳基- C_0-C_8 烷基-羰基、环烷基- C_0-C_8 烷基-羰基、 C_0-C_8 烷基-NH-羰基、芳基- C_0-C_8 烷基-NH-羰基、杂芳基- C_0-C_8 烷基-NH-羰基、环烷基- C_0-C_8 烷基-NH-羰基、 C_0-C_8

烷基 -O- 羰基、芳基 -C₀-C₈ 烷基 -O- 羰基、杂芳基 -C₀-C₈ 烷基 -O- 羰基、环烷基 -C₀-C₈ 烷基 -O- 羰基、C₁-C₈ 烷基磺酰基、芳基烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基烷基磺酰基、杂芳基磺酰基、C₁-C₈ 烷基 -NH- 磺酰基、芳基烷基 -NH- 磺酰基、芳基 -NH- 磺酰基、杂芳基烷基 -NH- 磺酰基、杂芳基 -NH- 磺酰基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基 -C₁-C₃ 烷基 -、环烷基 -C₁-C₃ 烷基 -、杂环基 -C₁-C₃ 烷基 -、杂芳基 -C₁-C₃ 烷基 -、或保护基团，其中每一前述基团均可进一步被一个或多个以上 (a) 项中所列的部分任选取代；或者

[0091] R³⁰ 和 R³¹ 和与它们相连的 N 一起形成杂环基或杂芳基，其中每一个均可被 1-3 个选自以上 (a) 项、保护基团和 (X³⁰-Y³¹-) 的取代基所取代，其中所述杂环基也可以是桥接的（形成具有亚甲基、亚乙基或亚丙基键桥的双环部分）；其中

[0092] X³⁰ 选自 C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 烯基 -、C₂-C₈ 炔基 -、-C₀-C₃ 烷基 -C₂-C₈ 烯基 -C₀-C₃ 烷基、C₀-C₃ 烷基 -C₂-C₈ 炔基 -C₀-C₃ 烷基、C₀-C₃ 烷基 -O-C₀-C₃ 烷基 -、HO-C₀-C₃ 烷基 -、C₀-C₄ 烷基 -N(R³⁰)-C₀-C₃ 烷基 -、N(R³⁰)(R³¹)-C₀-C₃ 烷基 -、N(R³⁰)(R³¹)-C₀-C₃ 烯基 -、N(R³⁰)(R³¹)-C₀-C₃ 炔基 -、(N(R³⁰)(R³¹))₂-C=N-、C₀-C₃ 烷基 -S(O)₀₋₂-C₀-C₃ 烷基 -、CF₃-C₀-C₃ 烷基 -、C₁-C₈ 杂烷基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基 -C₁-C₃ 烷基 -、环烷基 -C₁-C₃ 烷基 -、杂环基 -C₁-C₃ 烷基 -、杂芳基 -C₁-C₃ 烷基 -、N(R³⁰)(R³¹)-杂环基 -C₁-C₃ 烷基 -，其中所述芳基、环烷基、杂芳基和杂环基可被 1-3 个选自 (a) 项的取代基任选取代；且

[0093] Y³¹ 选自共价键、-O-、-N(R³⁰)-、-C(O)-、-O-C(O)-、-C(O)-O-、-N(R³⁰)-C(O)-、-C(O)-N(R³⁰)-、-N(R³⁰)-C(S)-、-C(S)-N(R³⁰)-、-N(R³⁰)-C(O)-N(R³¹)-、-N(R³⁰)-C(NR³⁰)-N(R³¹)-、-N(R³⁰)-C(NR³¹)-、-C(NR³¹)-N(R³⁰)-、-N(R³⁰)-C(S)-N(R³¹)-、-N(R³⁰)-C(O)-O-、-O-C(O)-N(R³¹)-、-N(R³⁰)-C(S)-O-、-O-C(S)-N(R³¹)-、-S(O)₀₋₂-、-SO₂N(R³¹)-、-N(R³¹)-SO₂-和 -N(R³⁰)-SO₂N(R³¹)-。

[0094] 被取代的部分指其中的一个或多个氢（优选 1-4 个，更优选 1-3 个，进一步优选 1 或 2 个）独立地被其它化学取代基所替代的部分。作为非限制性的例子，取代苯基包括 2- 氟苯基、3,4- 二氯苯基、3- 氯 -4- 氟 - 苯基、2- 氟 -3- 丙基苯基。作为另一非限制性的例子，取代正辛基包括 2,4- 二甲基 -5- 乙基 - 辛基和 3- 环戊基 - 辛基。该定义中包括了被氧取代形成羰基 -CO- 的亚甲基 (-CH₂-)。

[0095] 当有两个可选的取代基与环结构如苯基、噻吩基或吡啶基的相邻原子相结合时，所述取代基与它们所连接的原子可任选地共同形成具有 1,2 或 3 个环杂原子的 5 或 6 元环烷基或杂环。

[0096] 在优选实施方式中，烃基、杂烷基、杂环基和 / 或芳基基团是未取代的。

[0097] 在其它优选实施方式中，烃基、杂烷基、杂环基和 / 或芳基被 1-3 个独立选择的取代基所取代。

[0098] 烷基上的优选取代基包括但不限于，羟基、卤素（如单个卤素取代基或多个卤代取代基；在后一情况下，基团例如 CF₃ 或具有 Cl₃ 的烷基）、氧、氰基、硝基、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环基、芳基、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^e、-S(=O)₂R^e、-P(=O)₂R^e、-S(=O)₂OR^e、-P(=O)₂OR^e、-NR^bR^c、-NR^bS(=O)₂R^e、-NR^bP(=O)₂R^e、-S(=O)₂NR^bR^c、-P(=O)₂NR^bR^c、-C(=O)OR^e、-C(=O)R^a、-C(=O)NR^bR^c、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^bR^c、-NR^bC(=O)OR^e、-NR^dC(=O)NR^bR^c、-NR^dS(=O)₂NR^bR^c、-NR^dP(=O)₂NR^bR^c、-NR^bC(=O)R^a或 -NR^bP(=O)₂R^e，其中 R^a 是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基；R^b、R^c 和 R^d 独立地为氢、烷基、环烷基、杂环或芳基，或者所述 R^b 和 R^c 与它们所连接的 N 任选地共同形成杂环；并且

R^o 是烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。在前述示例性取代基中,诸如烷基、环烷基、烯基、炔基、环烯基、杂环基和芳基等的基团本身可以是任选取代的。

[0099] 烯基和炔基上的优选取代基包括但不限于烷基或取代烷基以及以上记载作为优选的烷基取代基的那些基团。

[0100] 环烷基上的优选取代基包括但不限于硝基、氰基、烷基或取代烷基以及以上记载作为优选的烷基取代基的那些基团。其它优选的取代基包括但不限于螺合或稠合的环取代基,优选螺合的环烷基、螺合的环烯基、螺合的杂环基(不包括杂芳基)、稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环基或稠合的芳基,其中前述环烷基、环烯基、杂环基和芳基取代基本身可以是任选取代的。

[0101] 环烯基上的优选取代基包括但不限于硝基、氰基、烷基或取代烷基,以及以上记载作为优选的烷基取代基的那些基团。其它优选的取代基包括但不限于螺合的或稠合的环取代基,特别是螺合的环烷基、螺合的环烯基、螺合的杂环基(不包括杂芳基)、稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环基或稠合的芳基,其中前述环烷基、环烯基、杂环基和芳基取代基本身可以是任选取代的。

[0102] 芳基上的优选取代基包括但不限于硝基、环烷基或取代环烷基、环烯基或取代环烯基、氰基、烷基或取代烷基,以及以上记载作为优选的烷基取代基的那些基团。其它优选的取代基包括但不限于稠合的环基团,特别是稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环基或稠合的芳基,其中前述环烷基、环烯基、杂环基和芳基取代基本身可以是任选取代的。芳基(非限制性的例子如苯基)上的其它优选取代基包括但不限于卤代烷基和记载作为优选的烷基取代基的那些基团。

[0103] 杂环基上的优选取代基包括但不限于环烷基、取代环烷基、环烯基、取代环烯基、硝基、氧(即=O)、氰基、烷基或取代烷基以及记载作为优选的烷基取代基的那些基团。杂环基上的其它优选取代基包括但不限于在任何可行的连接位点螺合或稠合的环取代基,特别是螺合的环烷基、螺合的环烯基、螺合的杂环基(不包括杂芳基)、稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环基或稠合的芳基,其中前述环烷基、环烯基、杂环基和芳基取代基本身可以是任选取代的。

[0104] 在某些优选实施方式中,杂环基团在一个或多个位置上的碳、氮和/或硫上被取代。氮上的优选取代基包括但不限于烷基、芳基、芳烷基、烷基羰基、烷基磺酰基、芳基羰基、芳基磺酰基、烷氧基羰基或芳烷氧基羰基。硫上的优选取代基包括但不限于氧和 C₁₋₆ 烷基。在某些优选实施方式中,氮和硫杂原子可独立地被任选氧化,且氮杂原子可独立地被任选季铵化。

[0105] 诸如芳基、杂芳基、环烷基和杂环基等的环基团上的特别优选的取代基包括卤素、烷氧基和烷基。

[0106] 烷基上的特别优选的取代基包括卤素和羟基。

[0107] 在本文中,术语“卤素”或“卤代”指氯、溴、氟或碘。在本文中所用的术语“酰基”指烷基羰基或芳基羰基取代基。术语“酰基氨基”指在氮原子上连接的酰胺基(即 R-CO-NH-)。术语“氨基甲酰基”指在羰基碳原子上连接的酰胺基(即 NH₂-CO-)。另外,酰基氨基或氨基甲酰基取代基的氮原子可以被任选取代。术语“磺胺基(sulfonamido)”指通过硫或氮原子连接的磺胺取代基。术语“氨基”的意思是包括 NH₂、烷基氨基、芳基氨基和环氨基。在本文

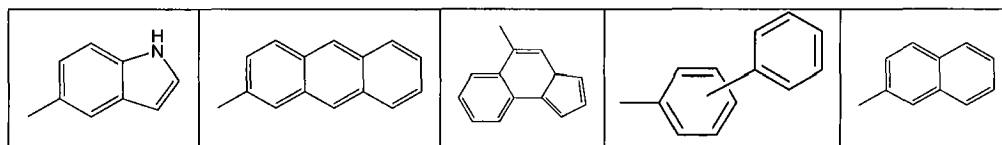
中,术语“脲基”指取代或未取代的脲部分。

[0108] 本文所用的术语“自由基(radical)”指包括一个或多个未成对电子的化学部分。

[0109] 当可选的取代基选自“一个或多个”基团时,应当理解该定义包括了所有取代基选自所指定基团中的一个,或所述取代基选自所指定基团中的两个或更多个。

[0110] 此外,环部分(环烷基、杂环基、芳基、杂芳基)上的取代基包括与母体环部分稠合形成双环或三环稠合环系的 5 到 6 元单环和 9 到 14 元双环部分。环部分上的取代基还包括通过共价键连接到母体环部分上形成双环或三环的双重环系的 5 到 6 元单环和 9 到 14 元双环部分。例如,任选取代的苯基包括但不限于以下:

[0111]

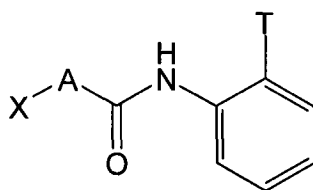


[0112] 以上定义的“未取代”部分(如未取代的环烷基、未取代的杂芳基等)指不具有任何在所述部分的定义(如上)中所给的可选取代基的如上所定义的部分。因此,例如“未取代的芳基”不包括被任何在所述部分的定义(如上)中所给的可选取代基所取代的苯基。

[0113] 化合物

[0114] 本发明的一个方面提供了式(1)的化合物:

[0115]



(1)

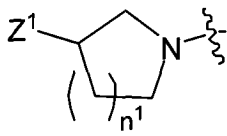
[0116] 或其 N-氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、络合物或前药,或其外消旋或非消旋混合物、非对映异构体、对映异构体或互变异构体。

[0117] 在式(1)的化合物中,T 可以是 NH₂ 或 OH。在本发明的某些实施方式中,T 为 NH₂。在本发明的其它优选实施方式中,T 为 OH。

[0118] 在式(1)的化合物中,A 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基,其中每一个均可任选取代的。根据本发明的一个方面,A 是未取代或任选取代的亚芳基。例如,A 可以是任选取代的亚苯基或亚萘基。在本发明的某些优选实施方式中,A 为未取代的亚苯基。根据本发明的其它方面,A 是未取代的亚杂芳基或任选取代的亚杂芳基。例如,A 可以是未取代的或任选取代的亚吡啶基、亚吡嗪基、亚嘧啶基或亚吡嗪基;或可以是未取代的或任选取代的亚噻吩基、亚噻吩基、亚呋喃基、亚噻吩基、亚吡咯基、亚咪唑基、亚吡唑基、亚吡啶基、亚吡嗪基、亚嘧啶基、亚四唑基、亚噁唑基、亚噻唑基、亚吡唑基、亚三唑基、亚异噻唑基、亚噁二唑基、亚吡咯基和亚异噻唑基。在本发明的某些优选实施方式中,A 为未取代的或任选取代的亚苯基、亚噻吩基、亚噻二唑基、亚噻唑基、亚嘧啶基、亚吡嗪基、亚哒嗪基、亚三嗪基或亚四嗪基。当 A 为 6 元环时,所述 X- 和羰基部分优选在所述环上相对彼此以 1,4- 方式分布。当 A 为 5 元环时,所述 X- 和羰基部分优选在所述环上相对彼此以 1,3- 方式分布。

[0119] 根据本发明的一个方面,在式(1)的化合物中 X 具有下述结构:

[0120]



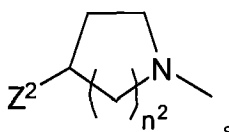
[0121] 在本发明的这个方面中, $n^1 = 0-4$ 。在本发明的某些优选实施方式中, n^1 为 1 或 2, 优选为 1。在本发明的其它实施方式中, n^1 为 0 或 3-4。当 n^1 为 1 时, 所述化合物优选在连接 Z^1 的碳上具有具有 (S)- 立体化学构型。如以下实施例中更具体描述的, 发明人发现具有 $n^1 = 1$ 和 (S)- 立体化学构型的 Z^1 连接的化合物对 HDAC 抑制提供了非常好的结果。然而, 在本发明的其它实施方式中, 所述化合物在连接 Z^1 的碳上具有 (R)- 立体化学构型, 或以外消旋或非消旋混合物形式存在。当 n^1 为 2-4 时, 该化合物在连接 Z^1 的碳上可具有 (S)- 立体化学构型, 具有 (R)- 立体化学构型, 或以外消旋或非消旋混合物形式存在。

[0122] 在本发明的这一方面中, Z^1 选自 R^9- 、 $R^{13}-C(O)-$ 、 $R^{13}-C(S)-$ 、 $R^7-N(R^2)-$ 、 R^6-O- 、 $R^{10}-S-$ 、 $R^{13}-S(O)_{1-2}-$ 、 $R^5-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-$ 、 $R^{11}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{13}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-$ 、 $R^5-O-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-O-$ 、 $R^{12}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^8-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^5-O-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-S-$ 、 $R^5-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^5-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^5-NH-C(N(R^2))-NH-$ 、 $R^5-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 、 $R^5-N(R^2)-S(O)_{0-2}-$ 和 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 。然而, 如果 n^1 为 1 或 2 且 Z^1 为 R^9- 、 $R^{13}-C(O)-$ 、 $R^7-N(R^2)-$ 、 R^6-O- 、 $R^{10}-S-$ 、 $R^{13}-S(O)_{1-2}-$ 、 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{11}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{13}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{12}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^8-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^5-S(O)_2-N(R^2)-$ 或 $R^5-N(R^2)-S(O)_2-$, 则 A 不是噻吩基、噻二唑基、噻唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、三嗪基或四嗪基。

[0123] 在本发明这一方面的某些优选实施方式中, Z^1 选自 $R^5-C(O)-O-$ 、 $R^{12}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{11}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^5-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^5-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^8-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^5-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^5-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^5-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 或 $R^5-N(R^2)-S(O)_{0-2}-$ 。优选地, Z^1 为 $R^5-C(O)-O-$ 、 $R^{12}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{11}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^5-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^5-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^8-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^5-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^5-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 R^6-O- 或 $R^7-N(R^2)-$ 。例如, Z^1 可为 $R^{12}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-O-$ 、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-O-C(O)-N(R^2)-$ 或 $R^{16}-O-C(O)-N(R^2)-$, 其中 R^{16} 是任选取代的 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、任选取代的 $Ar-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-$ 、任选取代的 $Het-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-$ 、任选取代的 $Hca-(C_0-C_2 \text{ 烷基})-$ 或任选取代的 $Cak-(C_0-C_2 \text{ 烷基})-$ 。

[0124] 根据本发明的另一方面, 在式 (1) 化合物中 X 具有下述结构:

[0125]



[0126] 在本发明的这一方面中, n^2 为 0 或 2-4。在本发明的某些优选实施方式中, n^2 为 2。

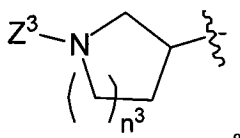
在本发明的其它实施方式中, n^2 为 0 或 3-4。当 n^2 为 0、3 或 4 时, 所述化合物在连接 Z^2 的碳上可具有 (S)-立体化学构型, 具有 (R)-立体化学构型, 或以外消旋或非消旋混合物形式存在。

[0127] 在本发明的这一方面中, Z^2 选自 R^{15} -, $R^{15}-C(O)$ -, $R^{15}-C(S)$ -, $R^{15}-N(R^2)$ -, $R^{15}-O$ -, $R^{15}-S$ -, $R^{15}-S(O)_{1-2}$ -, $R^{15}-C(O)-O$ -, $R^{15}-O-C(O)$ -, $R^{15}-C(O)-S$ -, $R^{15}-S-C(O)$ -, $R^{15}-C(O)-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(O)$ -, $R^{15}-C(S)-O$ -, $R^{15}-O-C(S)$ -, $R^{15}-C(S)-S$ -, $R^{15}-S-C(S)$ -, $R^{15}-C(S)-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(S)$ -, $R^{15}-O-C(O)-O$ -, $R^{15}-O-C(O)-S$ -, $R^{15}-S-C(O)-O$ -, $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O$ -, $R^{15}-O-C(S)-O$ -, $R^{15}-O-C(S)-S$ -, $R^{15}-S-C(S)-O$ -, $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O$ -, $R^{15}-S-C(O)-S$ -, $R^{15}-S-C(O)-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(O)-S$ -, $R^{15}-S-C(S)-S$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(S)-S$ -, $R^{15}-S-C(S)-N(R^2)$ -, $R^{15}-NH-C(N(R^2))-NH$ -, $R^{15}-S(O)_{0-2}-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{1-2}$ - 和 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-N(R^2)$ -。然而, 如果 n^2 为 2 且 Z^2 为 R^{15} -, $R^{15}-C(O)$ -, $R^{15}-N(R^2)$ -, $R^{15}-O$ -, $R^{15}-S$ -, $R^{15}-S(O)_{1-2}$ -, $R^{15}-C(O)-O$ -, $R^{15}-O-C(O)$ -, $R^{15}-C(O)-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(O)$ -, $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O$ -, $R^{15}-S(O)_2-N(R^2)$ - 或 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_2$ -, 则 A 不是噻吩基、噻二唑基、噻唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、三嗪基或四嗪基。

[0128] 在本发明这一方面的某些优选实施方式中, Z^2 为 $R^{15}-C(O)-O$ -, $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)$ -, $R^{15}-C(O)-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O$ -, $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)$ -, $R^{15}-O$ - 或 $R^{15}-N(R^2)$ -。

[0129] 根据本发明的另一方面, 在式 (1) 的化合物中 X 具有下述结构:

[0130]



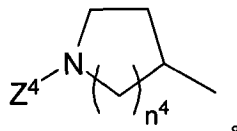
[0131] 在本发明的这一方面, n^3 为 0-4。在本发明的某些优选实施方式中, n^3 为 1 或 2。在本发明的其它实施方式中, n^3 为 0 或 3-4。当 n^3 为 1-4 时, 所述化合物在连接羰基部分的碳上可具有 (S)-立体化学构型, 具有 (R)-立体化学构型, 或以外消旋或非消旋混合物形式存在。

[0132] 在本发明的这一方面, Z^3 选自 R^{15} -, $R^{15}-C(O)$ -, $R^{15}-C(S)$ -, $R^{15}-N(R^2)$ -, $R^{15}-O$ -, $R^{15}-S$ -, $R^{15}-S(O)_{1-2}$ -, $R^{15}-C(O)-O$ -, $R^{15}-O-C(O)$ -, $R^{15}-C(O)-S$ -, $R^{15}-S-C(O)$ -, $R^{15}-C(O)-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(O)$ -, $R^{15}-C(S)-O$ -, $R^{15}-O-C(S)$ -, $R^{15}-C(S)-S$ -, $R^{15}-S-C(S)$ -, $R^{15}-C(S)-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(S)$ -, $R^{15}-O-C(O)-O$ -, $R^{15}-O-C(O)-S$ -, $R^{15}-S-C(O)-O$ -, $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O$ -, $R^{15}-O-C(S)-O$ -, $R^{15}-O-C(S)-S$ -, $R^{15}-S-C(S)-O$ -, $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O$ -, $R^{15}-S-C(O)-S$ -, $R^{15}-S-C(O)-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(O)-S$ -, $R^{15}-S-C(S)-S$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(S)-S$ -, $R^{15}-S-C(S)-N(R^2)$ -, $R^{15}-NH-C(N(R^2))-NH$ -, $R^{15}-S(O)_{0-2}-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{1-2}$ - 和 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-N(R^2)$ -。然而, 如果 n^3 为 2 且 Z^3 为 R^{15} -, $R^{15}-C(O)$ -, $R^{15}-N(R^2)$ -, $R^{15}-O$ -, $R^{15}-S$ -, $R^{15}-S(O)_{1-2}$ -, $R^{15}-C(O)-O$ -, $R^{15}-O-C(O)$ -, $R^{15}-C(O)-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(O)$ -, $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)$ -, $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O$ -, $R^{15}-S(O)_2-N(R^2)$ - 或 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_2$ -, 则 A 不是苯基、噻吩基、噻二唑基、噻唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、三嗪基或四嗪基。

[0133] 在本发明这一方面的某些优选实施方式中, Z^3 为 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 或 $R^{15}-N(R^2)-$ 。

[0134] 根据本发明的另一方面, 在式 (1) 化合物中 X 具有下述结构:

[0135]



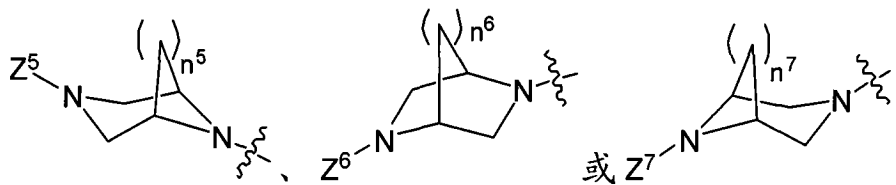
[0136] 在本发明的这一方面中, n^4 为 0 或 2-4。在本发明的某些优选实施方式中 n^2 为 2。在本发明的其它实施方式中, n^2 为 0 或 3-4。当 n^4 为 0、3 或 4 时, 所述化合物在连接羰基部分的碳上可具有 (S)-立体化学构型, 具有 (R)-立体化学构型, 或以外消旋或非消旋混合物形式存在。

[0137] 在本发明的这一方面中, Z^4 选自 $R^{15}-$ 、 $R^{15}-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 、 $R^{15}-S-$ 、 $R^{15}-S(O)_{1-2}$ 、 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-NH-C(N(R^2))-NH-$ 、 $R^{15}-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{1-2}-$ 和 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 。然而, 如果 n^4 为 2 且 Z^4 为 $R^{15}-$ 、 $R^{15}-C(O)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 、 $R^{15}-S-$ 、 $R^{15}-S(O)_{1-2}$ 、 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-S(O)_2-N(R^2)-$ 或 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_2-$, 则 A 不是苯基、噻吩基、噻二唑基、噻唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、三嗪基或四嗪基。

[0138] 在本发明这一方面的某些优选实施方式中, Z^4 为 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 或 $R^{15}-N(R^2)-$ 。

[0139] 根据本发明的另一方面, 在式 (1) 化合物中 X 具有下述结构:

[0140]



[0141] 在本发明的这一方面中, n^5 为 1-4。在本发明的某些优选实施方式中, n^5 为 1 或 2。

[0142] 在本发明的这一方面中, n^6 为 1-4。在本发明的某些优选实施方式中, n^6 为 1 或 2。

[0143] 在本发明的这一方面中, n^7 为 1-4。在本发明的某些优选实施方式中, n^7 为 1 或 2。

[0144] 在本发明的这一方面中, Z^5 选自 $R^{15}-$ 、 $R^{15}-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 、 $R^{15}-S-$ 、 $R^{15}-S(O)_{1-2}$ 、 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-N(R^2)-$ 、

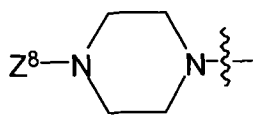
$R^{15}-N(R^2)-C(S)-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-NH-C(N(R^2))-NH-$ 、 $R^{15}-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{1-2}-$ 和 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 。在本发明这一方面的某些优选实施方式中， Z^5 为 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 或 $R^{15}-N(R^2)-$ 。

[0145] 在本发明的这一方面， Z^6 选自 $R^{15}-$ 、 $R^{15}-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 、 $R^{15}-S-$ 、 $R^{15}-S(O)_{1-2}$ 、 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-NH-C(N(R^2))-NH-$ 、 $R^{15}-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{1-2}-$ 和 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 。在本发明这一方面的某些优选实施方式中， Z^6 为 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 或 $R^{15}-N(R^2)-$ 。

[0146] 在本发明的这一方面， Z^7 选自 $R^{15}-$ 、 $R^{15}-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 、 $R^{15}-S-$ 、 $R^{15}-S(O)_{1-2}$ 、 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-NH-C(N(R^2))-NH-$ 、 $R^{15}-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{1-2}-$ 和 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 。在本发明这一方面的某些优选实施方式中， Z^6 为 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 或 $R^{15}-N(R^2)-$ 。

[0147] 根据本发明的另一方面，在式 (1) 化合物中 X 具有下述结构：

[0148]



[0149] 在本发明的这一方面， Z^8 选自 $R^{15}-$ 、 $R^{15}-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 、 $R^{15}-S-$ 、 $R^{15}-S(O)_{1-2}$ 、 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-$ 、 $R^{15}-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-NH-C(N(R^2))-NH-$ 、 $R^{15}-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{1-2}-$ 和 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 。

$R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-S-$ 、 $R^{15}-S-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-NH-C(N(R^2))-NH-$ 、 $R^{15}-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{1-2}-$ 和 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 。然而，如果 Z8 为 $R^{15}-$ 、 $R^{15}-C(O)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 、 $R^{15}-S-$ 、 $R^{15}-S(O)_{1-2}$ 、 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-S(O)_2-N(R^2)-$ 或 $R^{15}-N(R^2)-S(O)_2-$ ，则 A 不是苯基、噻吩基、噻二唑基、噻唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、三嗪基或四嗪基。

[0150] 在本发明这一方面的某些优选实施方式中， Z^8 为 $R^{15}-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-$ 或 $R^{15}-N(R^2)-$ 。

[0151] 在式 (1) 化合物中，每个 R^2 独立地选自氢、 $(C_1-C_5 \text{ 烷基})-$ 、 $Ar-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-$ 、 $Het-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-$ 、 $Hca-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-$ 、 $Cak-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-$ 、 $R^{14}-CO-$ 、 $R^{14}-SO_2-$ 、 $R^{14}-CO-NH-$ 和 $R^{14}-CO-O-$ ，其中每一烷基、Ar、Het、Hca 和 Cak 为任选取代的。

[0152] 在式 (1) 化合物中，每个 R^5 独立地选自 $H-$ 、 $(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 、 $Ar-(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 、 $Het-(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 、 $Hca-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-$ 和 $Cak-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-$ ，其中任一 $(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 部分、Ar、Het、Hca 和 Cak 为任选取代的。

[0153] 在式 (1) 化合物中，每个 R^6 独立地选自 $H-$ 、任选取代的 $(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ ，条件是如果该 $(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 仅具有一个取代基，则该取代基不是卤素或氨基、 $Hca-(C_0-C_1 \text{ 或 } C_3-C_6 \text{ 烃基})-$ 和 $Cak-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-$ ，其中任一 $(C_1 \text{ 烃基})-$ 、 $C_3-C_6 \text{ 烃基部分}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 部分、Hca 和 Cak 为任选取代的。

[0154] 在式 (1) 化合物中，每个 R^7 独立地选自 H 、 $(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 、 $Hca-(C_0-C_1 \text{ 或 } C_3-C_6 \text{ 烃基})-$ 和 $Cak-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-$ ，其中任一 $(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 部分、 $(C_1 \text{ 烃基})-$ 、 $C_3-C_6 \text{ 烃基部分}$ 、Hca 和 Cak 为任选取代的。

[0155] 在式 (1) 化合物中，每个 R^8 独立地选自 $(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 、 $Ar-(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 、 $Het-(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 、 $Hca-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-$ 和 $Cak-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-$ ，其中任一 $(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 部分、Ar、Het、Hca 和 Cak 为任选取代的，条件是 R^8 不能是 2-(吗啉-4-基)乙基。

[0156] 在式 (1) 化合物中，每个 R^9 独立地选自 $Hca-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-$ 和 $Cak-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-$ ，其中任一 $(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 部分、Hca 和 Cak 为任选取代的。

[0157] 在式 (1) 化合物中，每个 R^{10} 独立地选自 $H-$ 、 $Hca-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-$ 和 $Cak-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-$ ，其中任一 $(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 部分、Hca 和 Cak 为任选取代的。

[0158] 在式 (1) 化合物中，每个 R^{11} 独立地选自 $H-$ 、 $(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 、 $Hca-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-$ 和 $Cak-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-$ ，其中任一 $(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 部分、Hca 和 Cak 为任选取代的。

[0159] 在式 (1) 化合物中，每个 R^{12} 独立地选自 $(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 、 $Ar-(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 、 $Het-(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 、 $Hca-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-$ 、 $Cak-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-$ ，其中任一 $(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 部分、Ar、Het、Hca 和 Cak 为任选取代的。

[0160] 在式 (1) 化合物中，每个 R^{13} 独立地选自 $H-$ 、 $(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 、 $Hca-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-$ 和 $Cak-(C_0-C_6 \text{ 烃基})-$ ，其中任一 $(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 部分、Hca 和 Cak 为任选取代的。

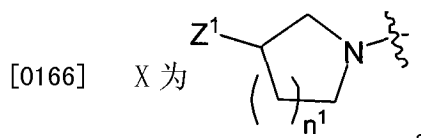
[0161] 在式 (1) 化合物中，每个 R^{14} 独立地选自任选取代的 Ar- 和任选取代的 $(C_1-C_6 \text{ 烃基})-$ 。

[0162] 在式 (1) 化合物中, 每个 R^{15} 独立地选自 $H-$ 、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、 $Ar-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ 、 $Het-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ 、 $Hca-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ 和 $Cak-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$, 其中任一 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 部分、 Ar 、 Het 、 Hca 和 Cak 为任选取代的。

[0163] 在本发明化合物的优选实施方式中,

[0164] T 为 $-NH_2$;

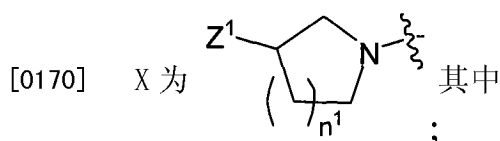
[0165] A 为苯基; 且



[0167] 在本发明化合物的优选实施方式中,

[0168] T 为 $-NH_2$;

[0169] A 为苯基; 且



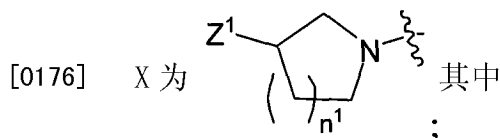
[0171] $n^1 = 1$, 且

[0172] Z^1 选自 $R^7-N(R^2)-$ 、 R^6-O- 、 $R^{11}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{12}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^8-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^5-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^5-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 和 $R^5-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$ 。

[0173] 在本发明化合物的优选实施方式中,

[0174] T 为 $-NH_2$;

[0175] A 为苯基; 且



[0177] $n^1 = 1$, 且

[0178] Z^1 选自 $R^7-N(R^2)-$ 、 R^6-O- 、 $R^{11}-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{12}-O-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^8-N(R^2)-C(O)-O-$ 、 $R^{15}-N(R^2)-C(S)-O-$ 、 $R^5-N(R^2)-C(O)-N(R^2)-$ 、 $R^5-N(R^2)-C(S)-N(R^2)-$ 、 $R^{15}-O-C(S)-N(R^2)-$ 和 $R^5-S(O)_{0-2}-N(R^2)-$; 其中

[0179] R^2 为 H 、任选取代的 $(C_1-C_5 \text{ 烷基})-$ 、或任选取代的 $Het-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-$ 、优选 H ;

[0180] R^5 为任选取代的 $Het-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$;

[0181] R^6 为 H ;

[0182] R^7 为 H 或任选取代的 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$;

[0183] R^8 为任选取代的 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$;

[0184] R^{11} 为任选取代的 $Hca-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ 或任选取代的 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$;

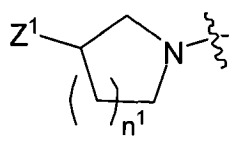
[0185] R^{12} 为 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、 $Ar-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、 $Het-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、 $Hca-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ 或 $Cak-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$, 其中每一个为任选取代的; 且

[0186] R^{15} 为任选取代的 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 或任选取代的 $Hca-(C_0-C_6 \text{ 烷基})-$ 。

[0187] 在本发明化合物的优选实施方式中,

[0188] T 为 $-\text{NH}_2$;

[0189] A 为苯基 ; 且

[0190] X 为  其中 ;

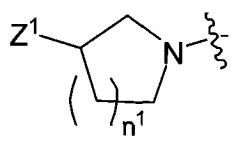
[0191] $n^1 = 1$, 且

[0192] Z^1 选自 $\text{R}^7-\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $\text{R}^{11}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)-$ 和 $\text{R}^{12}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)-$ 。

[0193] 在本发明化合物的优选实施方式中,

[0194] T 为 $-\text{NH}_2$;

[0195] A 为苯基 ; 且

[0196] X 为  其中 ;

[0197] $n^1 = 1$, 且

[0198] Z^1 选自 $\text{R}^7-\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $\text{R}^{11}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)-$ 和 $\text{R}^{12}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)-$; 其中

[0199] R^2 为 H、任选取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ 烷基})-$ 或任选取代的 $\text{Het}-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})-$, 优选 H ;

[0200] R^7 为 H 或任选取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烃基})-$;

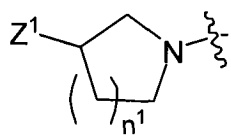
[0201] R^{11} 为任选取代的 $\text{Hca}-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烃基})-$ 或任选取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烃基})-$; 且

[0202] R^{12} 为 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烃基})-$ 、 $\text{Ar}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烃基})-$ 、 $\text{Het}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烃基})-$ 、 $\text{Hca}-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烃基})-$ 或 $\text{Cak}-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烃基})-$, 其中每一个均为任选取代的。

[0203] 在本发明化合物的优选实施方式中,

[0204] T 为 $-\text{NH}_2$;

[0205] A 为苯基 ; 且

[0206] X 为  其中 ;

[0207] $n^1 = 1$, 且

[0208] Z^1 为 $\text{R}^{12}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)-$; 其中

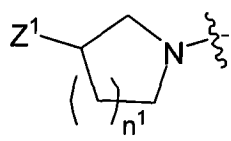
[0209] R^2 为 H 或任选取代的 $\text{Het}-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 烷基})-$, 优选 H ; 且

[0210] R^{12} 为 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烃基})-$ 、 $\text{Ar}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烃基})-$ 、 $\text{Het}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烃基})-$ 、 $\text{Hca}-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烃基})-$ 或 $\text{Cak}-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 烃基})-$, 优选 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烃基})-$, 其中每一个均为任选取代的。

[0211] 在本发明化合物的优选实施方式中,

[0212] T 为 $-\text{NH}_2$;

[0213] A 为苯基 ; 且

[0214] X 为  其中 ;

[0215] $n^1 = 1$, 且

[0216] Z^1 为 $R^{12}-O-C(O)-N(R^2)-$; 其中

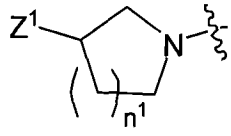
[0217] R^2 为 H 或任选取代的 Het-(C₀-C₄ 烷基)-, 优选 H; 且

[0218] R^{12} 为 (C₁-C₆ 烃基)-、Ar-(C₁-C₆ 烃基)-、Het-(C₁-C₆ 烃基)-、Hca-(C₀-C₆ 烃基)- 或 Cak-(C₀-C₆ 烃基)-, 优选 (C₁-C₆ 烃基)-, 其中每一个均可被选自烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、-CF₃ 和卤素的取代基任选取代。

[0219] 在本发明化合物的优选实施方式中,

[0220] T 为 -NH₂;

[0221] A 为苯基; 且

[0222] X 为  其中

[0223] $n^1 = 1$, 且

[0224] Z^1 为 $R^{12}-O-C(O)-N(R^2)-$; 其中

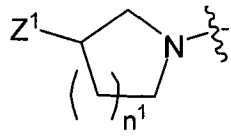
[0225] R^2 为 H 或任选取代的 Het-(C₀-C₄ 烷基)-, 优选 H; 且

[0226] R^{12} 为被选自烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、-CF₃ 和卤素的取代基任选取代的 (C₁-C₆ 烃基)-。

[0227] 在本发明化合物的优选实施方式中,

[0228] T 为 -NH₂;

[0229] A 为苯基; 且

[0230] X 为  其中

[0231] $n^1 = 1$, 且

[0232] Z^1 为 $R^7-N(R^2)-$; 其中

[0233] R^2 为任选取代的 Het-(C₀-C₄ 烷基)-; 且

[0234] R^7 为 H 或任选取代的 (C₁-C₆ 烃基)-。

[0235] 在 R^2 和 R^5-R^{15} 的上述定义中, 每一 Ar 独立地为任选取代的芳基, 每一 Het 独立地为任选取代的杂芳基, 每一 Hca 独立地为任选取代的杂环烷基, 且每一 Cak 独立地为任选取代的环烷基。

[0236] 在本发明的优选实施方式中, 所述化合物选自:

[0237] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯;

[0238] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸甲酯;

[0239] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸乙酯;

[0240] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯;

[0241] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸异丁酯;

[0242] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸苄酯;

[0243] (S)-N-(1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基)吗啉-4-羧酰胺;

[0244] ((S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸吡啶-3-基

甲酯；

[0245] (S)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-(3-(吡啶-3-基甲基)脲基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺；

[0246] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸 2-甲氧基乙酯；

[0247] (R)-1-(5-(2-氨基苯基氨基甲酰基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸 2-甲氧基乙酯；

[0248] (S)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-(3-(吡啶-3-基甲基)硫脲基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺；

[0249] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基硫代氨基甲酸 0-甲酯；

[0250] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)-吡咯烷-3-基氨基甲酸 2,2,2-三氟乙酯；

[0251] (S)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-(2-(二甲基氨基)乙酰胺基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺；

[0252] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸吡啶-4-基甲酯；

[0253] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸吡啶-2-基甲酯；

[0254] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸 3-(二甲基氨基)丙酯；

[0255] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸呋喃-3-基甲酯；

[0256] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸 (R)-1-甲基吡咯烷-3-酯；

[0257] (S)-乙酸-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-酯；

[0258] (S)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)苯甲酰胺；

[0259] (S)-乙基氨基甲酸-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-酯；

[0260] (S)-2-吗啉基乙基硫代氨基甲酸 0-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-酯；

[0261] (S)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺；

[0262] (S)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-(苯基甲基磺胺基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺；

[0263] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸 2-吗啉基乙酯；

[0264] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基(吡啶-3-基甲基)氨基甲酸甲酯；

[0265] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基(3,4,5-三甲氧基苄基)氨基甲酸苄酯；

[0266] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸异丙酯；

[0267] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸环丙基甲酯；

[0268] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸四氢-2H-吡喃-4-酯;

[0269] (R)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)苯甲酰胺;

[0270] (S)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-(吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺;和

[0271] (S)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-(吡啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺。

[0272] 在本发明的其它优选实施方式中,所述化合物选自:

[0273] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸乙酯;

[0274] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸 2-甲氧基乙酯;和

[0275] (S)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-(吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺。

[0276] 在本说明书中,给出了一种或多种化学基团的优选实施方式。同样优选的是这些优选实施方式的组合。可以理解,本发明的任何以及所有实施方式均可与任何其它实施方式结合,以描述本发明的其它进一步优选的实施方式。例如,本发明描述了化合物中基团 A 的优选实施方式,并描述了基团 Z¹ 的优选实施方式。因此,作为示例,基团 A 的优选实例如前所述且基团 Z¹ 的优选实例亦如前所述的化合物同样应当视为落在本发明的范围内。本发明可以其它具体形式实施,而不会偏离其精神或本质特征。此外,一实施方式中的任何元素均可与任何实施方式的任意和所有其它元素组合以描述其它的实施方式。

[0277] 本发明的某些化合物具有手性中心和/或几何异构中心(E-和Z-异构体),并且可以理解本发明涵盖了所有这类光学、对映异构体、非对映异构体和几何异构体。本发明还包括本文所公开化合物的所有互变异构体形式。当本发明化合物包括手性中心时,本发明涵盖了这类化合物的对映异构体和/或非对映异构体纯的异构体,这类化合物的对映异构体和/或非对映异构体富集的混合物,和这类化合物的外消旋和非消旋混合物。例如,一组合物可包括至少为 30% 非对映异构体或对映异构体过量的式(1)化合物的对映异构体或非对映异构体的混合物。在本发明的某些实施方式中,所述化合物为至少约 50% 对映异构体或非对映异构体过量,至少约 80% 对映异构体或非对映异构体过量,或至少约 90% 对映异构体或非对映异构体过量。在本发明的某些进一步优选的实施方式中,所述化合物为至少约 95%,更优选至少约 98% 对映异构体或非对映异构体过量,以及最优选至少约 99% 对映异构体或非对映异构体过量。

[0278] 本发明的手性中心可具有 S 或 R 构型。所述外消旋形式可通过物理方法拆分,例如分步结晶、非对映异构体的衍生物的分离或结晶、或通过手性柱色谱分离。各光学异构体可以手性前体/中间体或外消旋体为原料通过任何适合的方法获得,包括但不限于常规方法,例如用光学活性酸成盐随后结晶。

[0279] 本发明的另一方面提供了上述式(1)化合物的 N-氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、络合物和前药。

[0280] 本发明化合物形成的盐同样落入本发明的范围内。本文提及式(1)化合物时,除非有相反表示,应当理解为也包括提及其盐。

[0281] 在本文中,术语“盐”指与无机和/或有机酸和碱形成的酸式和/或碱式盐。此外,当本发明的化合物同时包含诸如但不限于吡啶或咪唑的碱性部分及诸如但不限于羧酸的酸性部分时,可形成两性离子(“内盐”),并且也包含在本文所用的术语“盐”的范围内。

虽然在例如制备过程中可能采用的分离或纯化步骤中也可使用其它盐,但是优选可药用盐(即无毒(显示极小或没有所不希望的毒性作用)、生理可接受的)。可通过例如在盐能产生沉淀的介质或水性介质中使本发明化合物与一定量(如当量)的酸或碱反应,随后冻干来形成本发明化合物的盐。在某些情况下,可使用超过一当量的酸(碱),从而提供例如二重盐或三重盐。

[0282] 包含诸如但不限于胺或吡啶或咪唑环的碱性部分的本发明化合物可与各种有机和无机酸形成盐。示例性的酸加成盐包括乙酸盐(例如与乙酸或三卤乙酸如三氟乙酸形成的那些盐)、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐(digluconates)、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐(glucoheptanoates)、甘油磷酸盐、半硫酸盐(hemisulfates)、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、羟基乙烷磺酸盐(如2-羟基乙烷磺酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、甲烷磺酸盐、萘磺酸盐(如2-萘磺酸盐)、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐(pectinates)、过硫酸盐、苯基丙酸盐(如3-苯基丙酸盐)、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(例如与硫酸形成的那些盐)、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐如甲苯磺酸盐、十一烷酸等等。

[0283] 包含诸如但不限于羧酸的酸性部分的本发明化合物可与各种有机和无机碱形成盐。示例性的碱式盐包括铵盐;碱金属盐,如钠、锂和钾盐;碱土金属盐,如钙和镁盐;与有机碱(例如有机胺)形成的盐,诸如与苄星(benzathine)、二环己胺、海巴明(hydrabamines)(与N,N-二(脱水松香基)乙二胺形成)、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-咪唑双酰胺、叔丁胺等形成的盐;以及与氨基酸形成的盐,诸如与精氨酸、赖氨酸等形成的盐。碱性含氮基团可用诸如低级烷基卤(如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基酯(如硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯和二戊酯)、长链卤化物(如癸基、月桂基、十四烷基和十八烷基的氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(如苄基溴和苯乙基溴)等的试剂来季铵化。

[0284] 在本文中,术语“可药用盐”指保留上述化合物的预期生物活性并显示极小或没有所不希望的毒性作用的盐。这类盐的例子包括但不限于与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸和硝酸)形成的酸加成盐;以及与有机酸如乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、苹果酸、抗坏血酸、苯甲酸、鞣酸、双羟萘酸、藻酸、多聚谷氨酸、萘磺酸、萘二磺酸和聚半乳糖醛酸形成的盐。所述化合物还可以以本领域技术人员公知的可药用季铵盐形式来施用,其具体包括式 $(-NR)^+Z^-$ 的季铵盐,其中R为氢、烷基或苄基,且Z为抗衡离子,包括氯、溴、碘、-O-烷基、甲苯磺酸根、甲烷磺酸根、磺酸根、磷酸根或羧酸根(如苯甲酸根、琥珀酸根、乙酸根、羟乙酸根、马来酸根、苹果酸根、柠檬酸根、酒石酸根、抗坏血酸根、苯甲酸根、肉桂酸根、扁桃酸根 mandelate)、苄化物(benzyloate)或二苯乙酸根(diphenylacetate))。

[0285] 本发明还包括本发明化合物的前药。术语“前药”意思指与载体共价结合的化合物,当施用至哺乳动物个体时这种前药能够释放出该前药的活性成分。活性成分的释放发生在体内。前药可通过本领域技术人员公知的技术来制备。这些技术通常修饰指定化合物中的适当官能团。然而,这些修饰的官能团通过常规操作或在体内可再生成原官能团。本发明化合物的前药包括其中羟基、氨基、羧基或类似基团被修饰的化合物。前药的例子包括

但不限于酯（如乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物）、本发明化合物中的羟基或氨基官能团的氨基甲酸盐或酯（如 N,N-二甲基氨基羰基）、酰胺（如三氟乙酰基氨基、乙酰基氨基等）等等。

[0286] 本发明的化合物可以以可体内水解的酯或可体内水解的酰胺形式施用。包含羧基或羟基基团的本发明化合物的可体内水解的酯是例如可在人或动物体内水解以产生母体酸或醇的可药用酯。对于羧基，适合的可药用酯包括 C₁₋₆-烷氧基甲酯类（如甲氧基甲酯）、C₁₋₆-烷酰氧基甲酯类（例如新戊酰基甲酯）、酞酯、C₃₋₈-环烷氧基羰氧基 C₁₋₆-烷基酯（如 1-环己基羰氧基乙酯）；1,3-二氧杂环戊烯（dioxolen）-2-酮基甲酯（如 5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲酯）；和 C₁₋₆-烷氧基羰氧基乙酯（如 1-甲氧基羰氧基乙酯），并且可在本发明化合物的任意羧基基团处形成。

[0287] 包含羟基的本发明化合物的可体内水解的酯包括无机酯（如磷酸酯）和 α-酰氧基烷基酯及通过所述酯的体内水解而破裂得到母体羟基基团的相关化合物。α-酰氧基烷基酯的例子包括乙酰氧基甲氧酯和 2,2-二甲基丙酰氧基甲氧酯。对于羟基，所选的体内可水解酯的形成基团包括烷酰基、苯甲酰基、苯乙酰基及取代的苯甲酰基和苯乙酰基、烷氧基羰基（以得到烷基羧酸酯）、二烷基氨基甲酰基和 N-(N,N-二烷基氨基乙基)-N-烷基氨基甲酰基（得到氨基甲酸酯）、N,N-二烷基氨基乙酰基和羧基乙酰基。苯甲酰基上的取代基的例子包括从环氮原子通过亚甲基基团连接至苯甲酰环的 3 或 4 位的吗啉基和哌嗪基。对于包含羧基的本发明化合物的体内可水解的酰胺的适合值是例如 N-C₁-C₆ 烷基或 N,N-二-C₁-C₆ 烷基酰胺，如 N-甲基、N-乙基、N-丙基、N,N-二甲基、N-乙基-N-甲基或 N,N-二乙基酰胺。

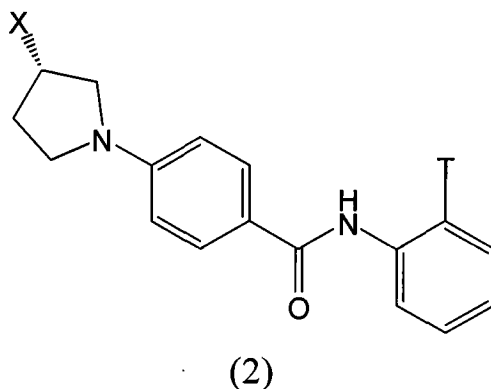
[0288] 通过施用至个体，所述前药通过新陈代谢或化学过程发生化学转化，产生本发明化合物或其盐和 / 或溶剂化物。本发明化合物的溶剂化物包括例如水合物。

[0289] 本发明化合物可使用以下实施例中所述的合成方法来制备。某些化合物也可使用本领域技术人员所熟知的方法来制备，例如美国专利申请公开 第 2005/0245518 号、国际专利申请公开 WO 03/092686 和国际专利申请公开 WO 03/087057 中所述的那些方法，每一文献均在此引入作为参考。

[0290] 本发明的另一方面提供了包括上述式 (1) 的化合物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、络合物或前药，或外消旋混合物、非对映异构体、对映异构体或互变异构体的组合物。例如，在本发明的一种实施方式中，组合物包括至少为约 30% 对映异构体或非对映异构体过量的式 (1) 化合物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、络合物或前药。在本发明的某些优选实施方式中，所述式 (1) 化合物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、络合物或前药为至少约 50%，至少约 80%，或至少约 90% 对映异构体或非对映异构体过量。在本发明的某些其它优选实施方式中，所述式 (1) 化合物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、络合物或前药为至少约 95%，更优选至少约 98%，或进一步优选至少约 99% 对映异构体或非对映异构体过量。在本发明的其它实施方式中，式 (1) 化合物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、络合物或前药为基本外消旋的混合物。

[0291] 本发明的另一方面提供了包括具有式 (2) 的化合物、其 N-氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、络合物或前药，或其外消旋混合物、非对映异构体、对映异构体或互变异构体的组合物：

[0292]



[0293] 其中 T 为 NH_2 或 OH , 且 X 如以上针对式 (1) 所述。式 (2) 化合物在与所述 X 部分连接的碳上具有 (S)- 立体化学构型。例如, 在本发明的一种实施方式中, 组合物包括至少为约 30% 对映异构体或非对映异构体过量的式 (2) 化合物、N- 氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、络合物或前药。在本发明的某些优选实施方式中, 所述式 (2) 化合物、N- 氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、络合物或前药为至少约 50%, 至少约 80%, 或至少约 90% 对映异构体或非对映异构体过量。在本发明的某些其它优选实施方式中, 所述式 (2) 化合物、N- 氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、络合物或前药为至少约 95%, 更优选至少约 98%, 或进一步优选至少约 99% 对映异构体或非对映异构体过量。

[0294] 药物组合物

[0295] 本发明的另一方面提供了药物组合物, 其包含如以上和在以下实施例中描述的本发明化合物、其 N- 氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、络合物或前药, 或外消旋混合物、非对映异构体、对映异构体或互变异构体, 或本发明组合物; 以及可药用载体、赋形剂或稀释剂。本发明的药物组合物可通过本领域公知的任何方法来配制, 并且可制备成通过包括但不限于肠胃外、口服、舌下、透皮、局部、鼻内、气管内或直肠内的任何途径施用。在某些优选的实施方式中, 本发明的药物组合物在医院场所中通过静脉内施用。在某些其它优选实施方式中, 可优选通过口服途径施用。所述药物组合物可以为任何形式, 包括但不限于液态溶液或悬浮液。对于口服施用, 制剂可以为片剂或胶囊形式。对于鼻内施用, 所述药物组合物可为粉末、滴鼻剂或气雾剂的形式。所述药物组合物可局部或全身施用。

[0296] 所述载体的特征取决于施用途径。在本文中, 术语“可药用”指能与生物系统如细胞、细胞培养物、组织或器官相容的无毒材料, 并且该材料不妨碍活性成分的生物活性的效力。因此, 除抑制剂外, 本发明组合物可包含本领域公知的稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、稳定剂、增溶剂和其它材料。可药用制剂的制备如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990 中所述。

[0297] 所述化合物、N- 氧化物、水合物、溶剂化物、可药用盐、络合物、前药或混合物, 或外消旋混合物、非对映异构体、对映异构体或互变异构体包含在可药用载体或稀释剂中, 其含量足以给患者递送治疗有效量而不会在所治疗患者中引起严重的毒性作用。对于所有上述情况, 活性化合物的优选剂量为每天约 0.01-300mg/kg, 优选每天 0.1 to 100mg/kg, 更通常为每天 0.5 到约 25mg/ 千克患者体重。典型的局部剂量在适合载体中为 0.01-3% (重量/重量)。可药用衍生物的有效剂量范围可根据待递送母体化合物的重量来计算。如果所述衍生物本身显示活性, 则所述有效剂量可按上述使用所述衍生物的重量或通过本领域技

术人员公知的其它方式估计。

[0298] 根据待治疗的特定不良状态或疾病,在本发明组合物中也可存在其它通常施用以治疗所述不良状态或疾病的治疗剂。可选择地,这类试剂的施用与本发明组合物的施用可先后或同时进行。换言之,本发明化合物可作为单独的药物试剂施用,或与一种或多种其它额外的治疗(药物)剂组合施用,只要这种组合不会引起不可接受的负面作用。这可特别适用于诸如癌症等的高增殖性疾病的治疗。在这种情况下,本发明化合物可与公知的抗癌剂及其混合物和组合相结合。在本文中,通常施用以治疗特定疾病或不良状态的其它治疗剂称为“适用于所治疗的疾病或不良状态”。在本文中,“其它治疗剂”包括例如化疗剂和其它抗增殖剂。在本发明的某些优选实施方式中,所述组合物包括一种或多种本发明的化合物。在本发明的某些优选实施方式中,所述组合物包括一种或多种本发明的化合物和/或其它本领域公知的或以后发现的其它 HDAC 抑制剂。这类组合物的活性成分优选协同作用产生治疗作用。

[0299] 在某些实施方式中,已知的 HDAC 抑制剂选自但不限于曲古菌素 A、depudecin、trapoxin、辛二酰基苯胺异羟肟酸、FR901228、MS-27-275、CI-994 丁酸钠、MGCD0103 和可在 WO 2003/024448、WO 2004/069823、WO 2001/038322、US 6,541,661、WO 01/70675、WO 2004/035525 和 WO2005/030705 中找到的那些化合物。

[0300] 在本发明第二方面的某些优选实施方式中,所述额外的试剂是能抑制组蛋白脱乙酰酶基因表达的反义寡核苷酸。核酸水平的抑制剂(如反义寡核苷酸)和蛋白水平的抑制剂(即组蛋白脱乙酰酶酶活性的抑制剂)的组合使用产生了增强的抑制作用,从而与在任一者单独使用时所需的剂量相比降低了获得指定抑制作用所需的抑制剂量。根据本发明这一方面的反义寡核苷酸与编码 HDAC-1、HDAC-2、HDAC-3、HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7、HDAC-8、HDAC-9、HDAC-10、HDAC-11、SirT1、SirT2、SirT3、SirT4、SirT5、SirT6 和 SirT7(参见例如 GenBank 登记号 U50079 的 HDAC-1、GenBank 登记号 U31814 的 HDAC-2 和 GenBank 登记号 U75697 的 HDAC-3)中的一种或多种的 RNA 或双链 DNA 区域互补。

[0301] 组蛋白脱乙酰酶的抑制

[0302] 在另一方面,本发明提供了抑制一种或多种组蛋白脱乙酰酶活性的方法,该方法包括使所述一种或多种组蛋白脱乙酰酶与抑制有效量的本发明化合物或其组合物相接触。本发明的另一方面提供了抑制细胞中的组蛋白脱乙酰酶的方法,该方法包括使需要抑制组蛋白脱乙酰酶的细胞与抑制有效量的上述式(1)化合物或其组合物相接触。由于本发明化合物抑制组蛋白脱乙酰酶,因此是用于生物过程中的组蛋白脱乙酰酶作用的体外研究的有效研究工具。因此,在本发明的一个方面,使所述细胞接触的步骤在体外进行。

[0303] 术语“抑制有效量”意思是指足以在细胞中引起对一种或多种组蛋白脱乙酰酶活性的抑制的剂量,该细胞可位于多细胞生物体中。所述多细胞生物体可以是植物、真菌或动物,优选哺乳动物,更优选人。所述真菌可感染植物或哺乳动物,优选人,因此可以位于植物或哺乳动物体内和/或其上。如果所述组蛋白脱乙酰酶位于多细胞生物体中,则根据本发明这一方面的方法包括对所述生物体施用本发明的化合物或组合物。如果例如所述组蛋白脱乙酰酶是真菌组蛋白脱乙酰酶,且所述真菌感染了植物或哺乳动物(优选人),那么所述方法包括对所述植物或哺乳动物施用本发明的化合物或组合物。施用可通过任何适当的途径进行,包括但不限于肠胃外、口服、舌下、透皮、局部、鼻内、气管内或直肠内。在某些特别

优选的实施方式中,本发明化合物在医院场所内通过静脉内施用。在某些其它优选实施方式中,施用可优选通过口服途径进行。

[0304] 在本发明这些方面的某些优选实施方式中,所述方法还包括使组蛋白脱乙酰酶或表达组蛋白脱乙酰酶活性的细胞与额外的抑制剂接触,或对所述生物体施用额外的抑制剂。多种独立试剂的组合使用产生了增强的抑制作用,从而与在任一者单独使用时所需的剂量相比降低了获得指定抑制作用所需的各抑制剂的量。这类多种独立试剂的施用可以先后或同时进行。当联合施用,所述多种独立试剂优选协同作用产生治疗作用。

[0305] 组蛋白脱乙酰酶活性的测量可使用公知的方法来实现。例如, Yoshida 等在 J. Biol. Chem., 265 :17174-17179(1990) 中描述了通过检测用曲古菌素 A 处理的细胞中的乙酰化组蛋白的量来评估组蛋白脱乙酰酶的 酶活性。Taunton 等在 Science, 272 : 408-411(1996) 中类似地描述了使用内源和重组 HDAC-1 检测组蛋白脱乙酰酶活性的方法。其它方法包括例如 US 2006/0063210 中描述的那些。

[0306] 在某些优选的实施方式中,式 (1) 化合物与细胞中所有组蛋白脱乙酰酶反应并降低其活性。在本发明这一方面的某些其它优选实施方式中,式 (1) 化合物与细胞中的部分组蛋白脱乙酰酶反应并降低其活性。在某些优选实施方式中,所述化合物与一种组蛋白脱乙酰酶(如 HDAC-1) 或组蛋白脱乙酰酶亚族(sub-group)(如 HDAC-1、HDAC-2 和 HDAC-3) 反应并降低其活性的程度高于其它组蛋白脱乙酰酶。当所述化合物优选地降低了组蛋白脱乙酰酶亚族的活性时,所述亚族中每一成员的活性降低率可相同或不同。如以下所论述的,式 (1) 的某些特别优选的化合物是那些与参与肿瘤发生的组蛋白脱乙酰酶反应并降低其酶活性的化合物。式 (1) 的某些其它化合物与真菌组蛋白脱乙酰酶反应,并降低其酶活性。

[0307] 优选地,根据本发明这一方面的方法导致对所接触细胞的细胞增殖的抑制。表述“对细胞增殖的抑制或抑制细胞增殖”用于指与未接触细胞相比式 (1) 化合物延缓了与该抑制剂相接触的细胞的生长能力。对细胞增殖的评估可通过使用 Coulter Cell Counter(Coulter, Miami, FL) 或血球计来对接触和未接触细胞进行计数来进行。当所述细胞处于实体生长(solid growth)(例如实体肿瘤或器官)时,对细胞增殖的评估可通过用测径器(calipers)检测生长并比较接触细胞和未接触细胞的生长尺寸来进行。

[0308] 优选地,与未接触细胞的生长相比,与所述化合物接触的细胞的生长被延迟了至少 50%。更优选地,细胞增殖被 100% 抑制(即接触细胞的数量不增长)。最优选地,表述“抑制细胞增殖”包括与未接触细胞相比降低了接触细胞的数量或减小其尺寸。因此,在接触细胞中抑制细胞增殖的式 (1) 化合物可诱导接触细胞发生生长延迟、发生生长停止、发生编程性细胞死亡(即细胞凋亡)、或发生坏死性(necrotic)细胞死亡。

[0309] 式 (1) 化合物的细胞增殖抑制能力使得异步生长细胞的种群实现同步。例如,本发明式 (1) 化合物可用于在细胞周期的 G1 或 G2 阶段中阻止体外生长的非肿瘤细胞种群。这种同步使得能够例如鉴定在细胞周期的 G1 或 G2 阶段中表达的基因和 / 或基因产物。培养细胞的这种同步也可用于测试 新转染方案的效力,其中转染效力不断变化,并且取决于待转染细胞的具体细胞周期阶段。式 (1) 化合物的使用能实现细胞种群的同步,从而辅助对增强的转染效力的检测。

[0310] 在某些优选实施方式中,所述接触的细胞是赘生性细胞。术语“赘生性细胞”用于指显示异常细胞生长的细胞。优选地,赘生性细胞的异常细胞生长是增强的细胞生长。赘

生性细胞可以是增生性细胞、显示缺少体外生长的接触性抑制的细胞、不能体内转移的良性肿瘤细胞,或能体内转移以及可能在试图去除之后重生的癌细胞。术语“肿瘤发生”用于指对能导致肿瘤生长的发展的细胞增殖的诱导。在某些实施方式中,式(1)的化合物诱导接触细胞中的细胞分化。因此,当与组蛋白脱乙酰酶抑制剂接触时,增生性细胞可被诱导分化,导致非肿瘤子细胞的产生,所述子细胞在系统发育上比接触细胞更为高级。

[0311] 在某些优选实施方式中,所述接触细胞位于动物中。因此,本发明提供了治疗动物的真菌感染或细胞增殖性疾病或不良状态的方法,包括对需要这类治疗的动物施用治疗有效量的式(1)化合物或其组合物。优选地,所述动物是哺乳动物,更优选家养哺乳动物。最优选地,所述动物是人。

[0312] 术语“细胞增殖性疾病或不良状态”意指任何特征为异常细胞生长(优选异常提升的细胞增殖)的不良状态。这类细胞增殖性疾病或不良状态的例子包括但不限于癌症、再狭窄(restenosis)和牛皮癣。在特别优选的实施方式中,本发明提供了抑制动物的增生性细胞增殖的方法,包括对体内存在至少一种增生性细胞的动物施用治疗有效量的式(1)化合物或其组合物。

[0313] 可以预期,本发明的某些化合物对原生动物来源的组蛋白脱乙酰酶具有抑制活性。因而,本发明还提供了治疗或预防原生动物疾病或感染的方法,该方法包括对需要这种治疗的动物施用治疗有效量的式(1)化合物。优选地,所述动物是哺乳动物,更优选为人。优选地,根据本发明这一实施方式所用的化合物对原生动物组蛋白脱乙酰酶的抑制程度高于其对哺乳动物组蛋白脱乙酰酶(特别是人组蛋白脱乙酰酶)的抑制。

[0314] 本发明还提供了治疗真菌性疾病或感染的方法,该方法包括对需要这种治疗的动物施用治疗有效量的式(1)化合物。优选地,所述动物是哺乳动物,更优选人。优选地,根据本发明这一实施方式所用的化合物对真菌组蛋白脱乙酰酶的抑制程度高于其对哺乳动物组蛋白脱乙酰酶(特别是人组蛋白脱乙酰酶)的抑制。

[0315] 在本文中,术语“治疗有效量”指产生所需治疗作用的剂量。治疗作用取决于所治疗的疾病和所需的结果。因此,所述治疗作用可以是所述疾病相关症状严重性的减轻、和/或所述疾病进程的抑制(部分或完全)或所述疾病状态的逆转(reversal)或退行(regression),优选消除或治愈所述疾病。在其它实施方式中,所述治疗作用可以是预防所述疾病状态的发生,特别是当动物倾向于产生该疾病状态但是还未诊断出患有该疾病。此外,所述治疗作用可以是抑制细胞中的组蛋白脱乙酰酶活性,该细胞优选位于多细胞生物体中。所述多细胞生物体可以是植物、真菌或动物,优选哺乳动物,更优选人。产生所述治疗作用所需的剂量可根据患者的年龄、体质、尺寸和性别来确定。最佳剂量也可根据对患者对治疗的响应的监测来确定。施用可通过任何途径,包括但不限于肠胃外、口服、舌下、透皮、局部、鼻内、气管内或直肠内。在某些特别优选的实施方式中,本发明化合物在医院场所中通过静脉内施用。在某些其它优选实施方式中,施用可优选通过口服进行。

[0316] 当全身施用时,所述化合物优选以足够获得约 $0.01\ \mu\text{M}$ 到约 $100\ \mu\text{M}$ 的抑制剂血液水平的剂量施用,更优选约 $0.05\ \mu\text{M}$ 到约 $50\ \mu\text{M}$,进一步优选约 $0.1\ \mu\text{M}$ 到约 $25\ \mu\text{M}$,更进一步优选约 $0.5\ \mu\text{M}$ 到约 $25\ \mu\text{M}$ 。对于局部施用,比此低得多的浓度也可能有效,而高得多的浓度也可能被耐受。本领域技术人员可以理解,产生治疗作用所需的组蛋白脱乙酰酶抑制剂的剂量根据待治疗的疾病、组织、器官或具体的动物或患者可能有很大变化。

[0317] 在用于治疗具体疾病或不良状态的方法的某些优选实施方式中,所述方法还包括对需要治疗的生物体施用额外的治疗剂。多种独立试剂的组合使用产生了增强的治疗作用,从而与在任一者单独使用时所需的剂量相比降低了获得指定治疗作用所需的各抑制剂的量。这种多种独立试剂的施用可以先后或同时进行。当联合施用时,所述多种独立试剂优选协同作用产生治疗作用。

[0318] 在本发明这一方面的某些优选实施方式中,所述额外的治疗剂是能抑制组蛋白脱乙酰酶表达的反义寡核苷酸。核酸水平的抑制剂(如反义寡核苷酸)和蛋白水平的抑制剂(即组蛋白脱乙酰酶酶活性的抑制剂)的组合使用产生了增强的抑制作用,从而与在任一者单独使用时所需的剂量相比降低了获得指定抑制作用所需的抑制剂量。根据本发明这一方面的反义寡核苷酸与编码 HDAC-1、HDAC-2、HDAC-3、HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7、HDAC-8、HDAC-9、HDAC-10、HDAC-11、SirT1、SirT2、SirT3、SirT4、SirT5、SirT6 和 / 或 SirT7(参见例如 GenBank 登记号 U50079 的 HDAC-1、GenBank 登记号 U31814 的 HDAC-2 和 GenBank 登记号 U75697 的 HDAC-3) 的 RNA 或双链 DNA 区域互补。

[0319] 为本发明的目的,术语“寡核苷酸”包括两个或更多个脱氧核糖核苷、核糖核苷或 2'-取代的核糖核苷残基或其任意组合的聚合物。优选地,这类寡核苷酸具有约 6 到约 100 个核苷残基,更优选约 8 到约 50 个核苷残基,最优选约 12 到约 30 个核苷残基。所述核苷残基可通过众多公知的核苷间键中的任意方式彼此连接。这类核苷间键(internucleoside linkage)包括但不限于硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、烷基膦酸酯、烷基硫代膦酸酯、磷酸三酯、氨基磷酸酯、硅氧烷、碳酸酯、羧甲基酯、亚氨逐乙酸酯(acetamidate)、氨基甲酸酯、硫醚、桥接氨基磷酸酯、桥接亚甲基膦酸酯、桥接硫代磷酸酯和砜核苷间键。在某些优选实施方式中,这些核苷间键可以是磷酸二酯、磷酸三酯、硫代磷酸酯或氨基磷酸酯键或其组合。术语寡核苷酸还涵盖了例如具有化学修饰的碱基或糖和 / 或具有包括但不限于亲脂基团、插入剂(intercalating agent)、二胺类和金刚烷的其它取代基的聚合物。

[0320] 为本发明的目的,术语“2'-取代的核糖核苷”包括戊糖部分 2' 位的羟基基团被取代形成 2'-O-取代核糖核苷的核糖核苷。优选地,这种取代是被包含 1-6 个饱和或不饱和碳原子的低级烷基基团或具有 2-6 个碳原子的芳基或烯丙基所取代,其中这类烷基、芳基或烯丙基基团可以是未取代的或可以是取代的,例如被卤素、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、酰基、酰氧基、烷氧基、羧基、烷氧羰基(carbalkoxyl)或氨基基团所取代。术语“2'-取代的核糖核苷”还包括 2'-羟基基团被氨基或卤素(优选氟)替代的核糖核苷。

[0321] 本发明这一方面采用的特别优选的反义核苷酸包括嵌合(chimeric)寡核苷酸和杂合(hybrid)寡核苷酸。

[0322] 为本发明的目的,“嵌合寡核苷酸”指具有一种以上类型的核苷间键的寡核苷酸。这种嵌合寡核苷酸的一个优选的例子是包含硫代磷酸酯、磷酸二酯或二硫代磷酸酯区域的嵌合寡核苷酸,优选包含约 2 到约 12 个核苷和烷基膦酸酯或烷基硫代膦酸酯区域(参见例如 Pederson 等的美国专利 5,635,377 和 5,366,878)。优选地,这类嵌合寡核苷酸包含至少三个选自磷酸二酯和硫代磷酸酯键或其组合的连续的核苷间键。

[0323] 为本发明的目的,“杂合寡核苷酸”指具有一种以上类型的核苷的寡核苷酸。这种杂合寡核苷酸的一个优选例子包括核糖核酸或 2'-取代的核糖核酸区域,优选包含约 2 到约 12 个 2'-取代的核苷和脱氧核糖核酸区域。优选地,这种杂合寡核苷酸包含至少三个连

续的脱氧核糖核苷,并且还包含核糖核苷、2'-取代的核糖核苷(优选 2'-O-取代的核糖核苷)或其组合(参见例如 Metelev 和 Agrawal,美国专利 5,652,355)。

[0324] 本发明中采用的反义寡核苷酸的具体核苷序列和化学结构可以不同,只要该寡核苷酸保留其抑制所关注基因的表达的能力。这可通过测试具体的反义寡核苷酸是否具有活性而容易地确定。用于这一目的的可用分析方法包括对编码所述基因产物的 mRNA 进行定量、对所述基因产物的蛋白质印迹法分析试验(Western blotting analysis assay)、对酶活性基因产物的活性分析、或软琼脂生长试验、或报道基因(reporter gene)构造分析、或体内肿瘤生长试验,所有上述方法均在本说明书中或由 Ramchandani 等在(1997)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:684-689 中具体描述。

[0325] 本发明中采用的反义寡核苷酸可便利地在适合的固体载体上使用公知的化学方法合成,所述方法包括 H-磷酸酯化学、亚磷酰胺化学或 H-磷酸酯化学与亚磷酰胺化学的组合(即对某些周期为 H-磷酸酯化学,且对其它周期为亚磷酰胺化学)。适合的固体载体包括用于固相寡核苷酸合成任何标准固体载体,例如具有受控孔隙的玻璃(controlled-pore glass, CPG)(参见例如 Pon, R. T. (1993)Methods in Molec. Biol. 20:465-496)。

[0326] 特别优选的寡核苷酸具有约 13 到约 35 个核苷的核苷序列,其中包括在例如 US 2003/0078216 和 US 2002/0061860 中描述的核苷序列,本文将这两篇文献引入作为参考。更进一步特别优选的寡核苷酸具有约 15 到约 26 个核苷的核苷序列。

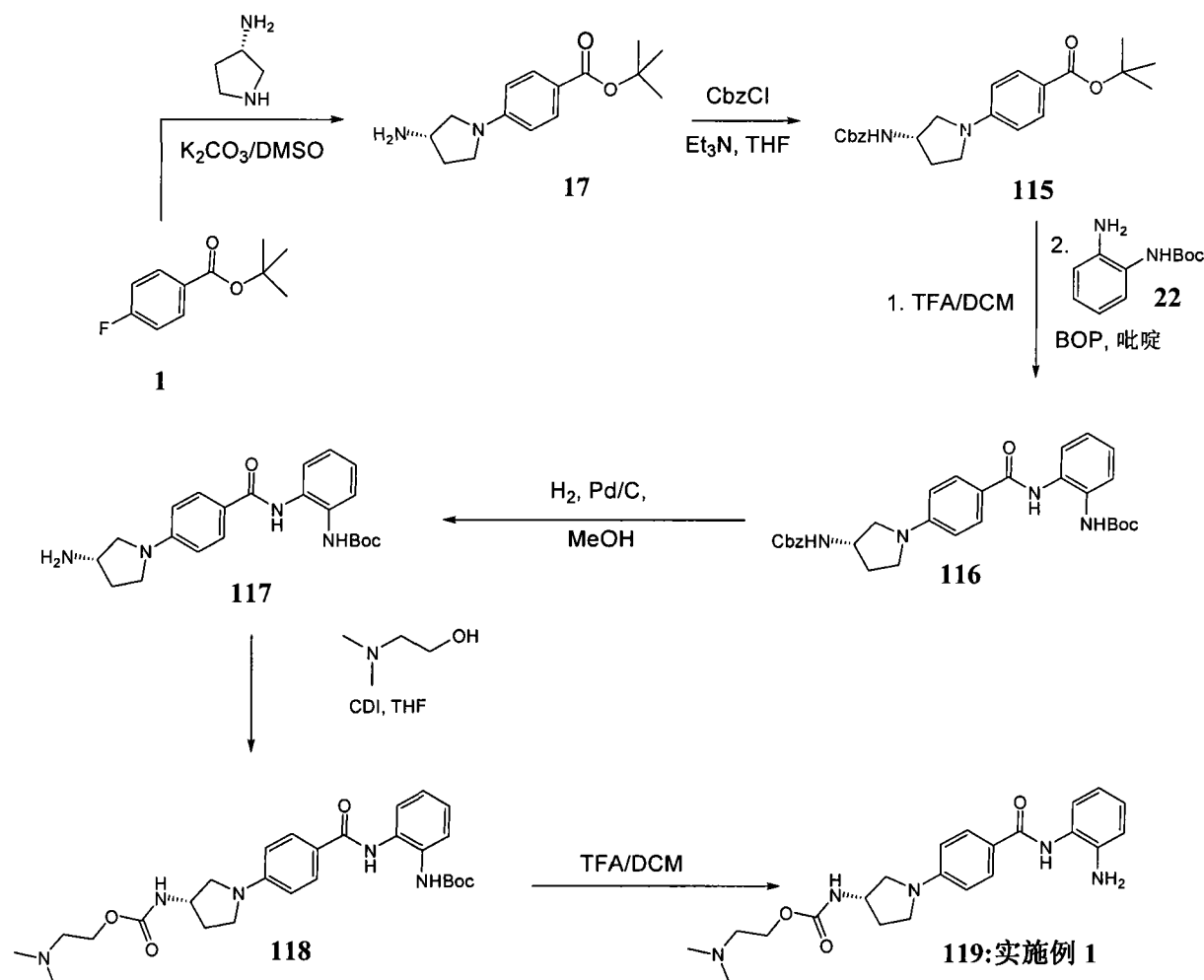
[0327] 前述仅仅对本发明的各个方面及其例子进行了概述,并且不是限制性的。在以下实施例中对本发明的某些方面和实施方式进行了更具体的描述。

[0328] 实施例

[0329] 合成实施例

[0330] 方案 1

[0331]



[0332] 实施例 1

[0333] (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)-苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯 (119)

[0334] 起始材料: (S)-4-(3-氨基吡咯烷-1-基)苯甲酸叔丁酯 (17)

[0335] 将 4-氟苯甲酸叔丁酯 (1, 1.00g, 5.1mmol)、(S)-3-氨基吡咯烷 (1.5 当量) 和 K₂CO₃ (0.84g, 6.1mmol, 1.2 当量) 的混合物悬浮在 4mL 无水 DMSO 中。在 N₂ 气氛中, 在密闭的烧瓶中将该悬浮液于 135℃ 搅拌 16 小时, 冷却至室温, 用二氯甲烷 (300mL) 稀释, 并依次用饱和 NaHCO₃ 水溶液和水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到标题化合物 17 (1.22g, 91% 收率)。

[0336] ¹H NMR: (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.65 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.47 (d, J = 9.0Hz, 2H), 3.65 (quint, J = 5.3Hz, 1H), 3.40 (t, J = 9.8Hz, 1H), 3.38 (t, J = 9.8Hz, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.91 (dd, J = 9.8, 4.7Hz, 1H), 2.03 (sext, J = 5.9Hz, 1H), 1.74-1.63 (m, 3H), 1.48 (s, 9H)。m/z: 263.1 (MH⁺)。

[0337] 步骤 1: (S)-4-(3-(苄氧基羰基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酸叔丁酯 (115)

[0338] 将化合物 17 (4.37g, 16.72mmol) 在 THF (30mL) 中的溶液冷却至 0℃, 并依次用 Et₃N (4.6mL, 3.38g, 33mmol) 和氯甲酸苄酯 (2.8mL, 3.42g, 20mmol) 处理。将反应混合物在 0℃ 搅拌 2 小时, 加入饱和 NH₄Cl 水溶液 (30mL) 淬灭, 并用 EtOAc 萃取。萃取物用 Na₂SO₄ 干燥、过滤并浓缩。使用在己烷中的 30% EtOAc 为洗脱剂, 通过快速色谱对粗产物进行纯化,

得到标题化合物 115 (3g, 45% 收率)。

[0339] LRMS(ESI) : (计算值 (calc)) 396. 20 (检测值 (found)) 397. 2 (MH)+。

[0340] 步骤 2 : (S)-2-(2-(4-(3-(苄氧基羰基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 (116)

[0341] 向化合物 115 (3g, 7. 57mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的悬浮液中加入三氟乙酸 (30mL)。溶液于室温搅拌 1. 5 小时并真空浓缩。残余物溶解在吡啶 (20mL) 中, 并加入 BOP (3. 67g, 8. 32mmol)。混合物搅拌 10 分钟, 用 (2-氨基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯 (22) (Seto, C. T. ; Mathias, J. P. ; Whitesides, G. M. ; J. Amer. Chem. Soc. , (1993), 115, 1321-1329.) (1. 73g, 8. 38mmol) 处理, 并于室温搅拌过夜。减压除去吡啶, 以在己烷内的 50-100% 的梯度 EtOAc 作为洗脱剂, 通过快速色谱纯化所述粗产物, 得到标题化合物 116 (2. 2g, 55% 收率)。

[0342] LRMS(ESI) : (计算值) 530. 25 (检测值) 531. 4 (MH)+。

[0343] 步骤 3 : (S)-2-(4-(3-氨基吡咯烷-1-基)苯甲酰氨基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (117)

[0344] 将 116 (2. 2g, 4. 15mmol) 和 Pd/C (300mg, 10% 负载在碳上) 在 MeOH (10mL) 中的溶液在氢气氛围中搅拌 5 小时。将反应混合物通过 Celite® 垫过滤并浓缩, 得到标题化合物 117 (1. 5g, 91% 收率), 其直接用于下一步而无需进一步纯化。

[0345] ¹H NMR (MeOH-d₄) δ (ppm) : 7. 82 (d, 2H, J = 8. 8Hz), 7. 55 (m, 1H), 7. 40 (m, 1H), 7. 18 (m, 2H), 6. 56 (d, 2H, J = 9. 0Hz), 3. 63 (m, 1H), 3. 50 (m, 2H), 3. 08 (dd, 1H, J = 4. 8Hz, J = 10. 0Hz), 2. 21 (m, 1H), 1. 85 (m, 1H), 1. 48 (s, 9H), (因为与溶剂的信号相交叠, 对应于 1H 的信号缺失)。LRMS(ESI) (计算值) 396. 22 (检测值) 397. 2 (MH)+。

[0346] 步骤 4 : S-2-(2-(4-(3-((2-(二甲基氨基)乙氧基)羰基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 (118)

[0347] 将 2-(二甲基氨基)乙醇 (57 μ L, 55mg, 0. 52mmol) 在 THF (1. 5mL) 中的溶液冷却至 0°C, 用羰基二咪唑 (84mg, 0. 52mmol) 处理, 并在 0°C 搅拌 1 小时。随后向反应混合物中加入化合物 117 (50mg, 0. 13mmol)。反应混合物于室温搅拌过夜、浓缩, 残余物通过快速色谱 (在二氯甲烷中的 5-10% MeOH) 纯化, 得到标题化合物 118 (52mg, 76% 收率)。LRMS(ESI) : (计算值) 511. 28 (检测值) 512. 3 (MH)+。

[0348] 可选择地, 在化合物 118 类似物的合成中, 使用市售的氯甲酸酯或硫羰基二咪唑, 最终得到表 2 中所示的目标化合物。

[0349] 步骤 5 : (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯 (119)

[0350] 将化合物 118 (92mg, 0. 18mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 和 TFA (2mL) 中的溶液于室温搅拌 1 小时并浓缩。残余物用 tOAc (5mL) 稀释, 用饱和 NaHCO₃ 溶液 (5mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥、过滤并浓缩。粗产物以在二氯甲烷中的 30% MeOH 为洗脱剂通过快速色谱纯化, 得到标题化合物 119 (44mg, 59% 收率)。

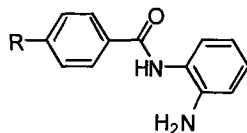
[0351] ¹H NMR (MeOH-d₄) δ (ppm) : 7. 86 (d, 2H, J = 8. 8Hz), 7. 68 (s, 1H), 7. 15 (d, 1H, J = 7. 8Hz), 7. 05 (m, 2H), 6. 89 (d, 1H, J = 8. 0Hz), 6. 75 (t, 1H, J = 7. 6Hz), 6. 60 (d, 2H, J = 9. 0Hz), 4. 29 (m, 1H), 4. 17 (m, 2H), 3. 61 (m, 1H), 3. 41 (m, 1H), 3. 23 (dd, 1H, J = 4. 3Hz, J =

10.2 Hz), 2.62 (m, 2H), 2.32 (m, 7H), 2.01 (m, 1H), (因为与溶剂的信号相交叠, 对应于 1H 的信号缺失)。LRMS (ESI): (计算值) 411.23 (检测值) 412.2 (MH)⁺。

[0352] 使用与以上对化合物 119 所述的方法类似的方法制备表 2 中的化合物,

[0353] 表 2

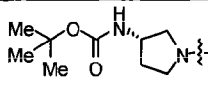
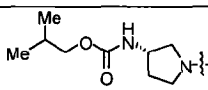
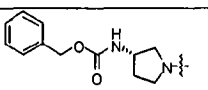
[0354]



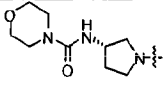
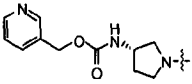
[0355]

实 施 例	化 合 物	R	名 称	表 征
	120		(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸甲酯	¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ (ppm): 8.08 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.41 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.29 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.10 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.02 (t, 1H, J=7.6 Hz), 6.79 (d, 2H, J=9.0 Hz), 4.55 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.6-3.8 (m, 3H), 3.46 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), m/z 355.1 (MH ⁺).
	121		(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸乙酯	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.35 (s, 1H), 8.85 (d, J = 8.8 2H), 7.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.59 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.20 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 4.0 (q, J = 7.0, 2H), 3.54 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 3.44 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H, 与水交叠), 3.15 (q, J = 5.0, Hz 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H). MS: 468.2 (计算值), 469.3 (观察值) (MH ⁺).

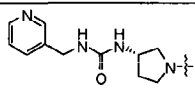
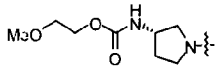
[0356]

实施例	化合物	R	名称	表征
	122		(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯	¹ H NMR: (CDCl ₃) δ (ppm): 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.24 (d, 1H, J=10.5 Hz), 7.03 (t, 1H, J=7.6 Hz), 6.79 (m, 2H), 6.48 (d, 2H, J=8.6 Hz), 4.93 (d, 1H, J=7.4 Hz), 4.34 (br.s, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), m/z: 397.2 (MH ⁺).
	123		(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸异丁酯	¹ H NMR: (CDCl ₃) δ (ppm): 7.79 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.74 (s, 1H), 7.26 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.05 (t, 1H, J=7.6 Hz), 6.82 (m, 2H), 6.53 (d, 2H, J=9.0 Hz), 4.96 (m, 1H), 4.40 (br.s, 1H), 3.88 (m, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 0.92 (d, 6H, J=6.5 Hz), m/z: 397.1 (MH ⁺).
	124		(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸苄酯	¹ H NMR: (MeOH-d ₄) δ (ppm): 8.16 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.82 (m, 5H), 7.51 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.38 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.18 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.11 (t, 1H, J=7.8 Hz), 6.88 (d, 2H, J=9.0 Hz), 5.41 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.6-3.9 (m, 5H), 3.57 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), m/z: 431.1 (MH ⁺).

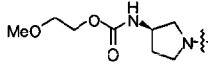
[0357]

实施例	化合物	R	名称	表征
	126		(S)-N-(1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基)吗啉-4-酰胺	¹ H NMR: (MeOH- <i>d</i> ₄) δ (ppm): 7.83 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.15 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.04 (t, 1H, J=7.8 Hz), 6.86 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.76 (t, 1H, J=7.6 Hz), 6.56 (d, 2H, J=8.8 Hz), 4.42 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.49 (m, 1H), 3.36 (m, 5H), 3.20 (dd, 1H, J=5.7 Hz, J=10.0 Hz), 2.30 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), m/z : 410.1 (MH ⁺).
	127		((S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸吡啶-3-基甲酯	¹ H NMR: (MeOH- <i>d</i> ₄) δ (ppm): 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, J=4.7 Hz), 7.80 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.77 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.12 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.01 (t, 1H, J=7.4 Hz), 6.82 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.74 (t, 1H, J=7.8 Hz), 6.53 (d, 2H, J=9.0 Hz), 5.09 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.20 (dd, 1H, J=5.7 Hz, J=10.0 Hz), 2.26 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), m/z : 432.2 (MH ⁺).

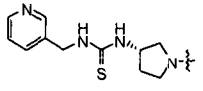
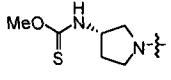
[0358]

实施例	化合物	R	名称	表征
	128		(S)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-(3-(吡啶-3-基甲基)脲基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺	¹ H NMR: (MeOH- <i>d</i> ₄) δ (ppm): 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, J=4.1 Hz), 7.84 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.73 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.67 (s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.15 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.04 (m, 3H), 6.86 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.76 (t, 1H, J=7.8 Hz), 6.57 (d, 2H, J=9.0 Hz), 4.40 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H, J=4.4 Hz, J=10.2 Hz), 2.29 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), m/z : 431.2 (MH ⁺).
0	129		(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸 2-甲氧基乙酯	¹ H NMR: (MeOH- <i>d</i> ₄) δ (ppm): 7.86 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.15 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.05 (t, 1H, J=7.8 Hz), 6.89 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.76 (t, 1H, J=7.5 Hz), 6.60 (d, 2H, J=9.0 Hz), 4.30 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.3-3.7 (m, 7H), 3.24 (dd, 1H, J=4.7 Hz, J=10.0 Hz), 2.28 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), m/z : 399.1 (MH ⁺).

[0359]

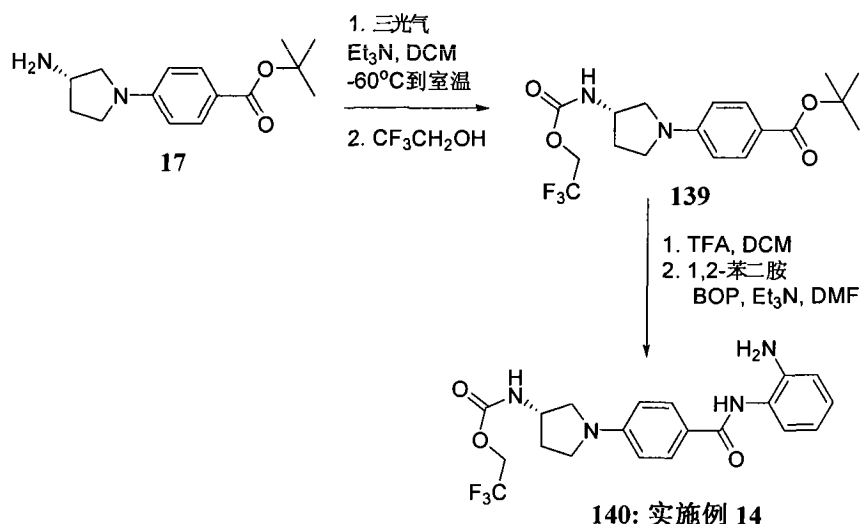
实施例	化合物	R	名称	表征
1	130		(R)-1-(5-(2-氨基苯基氨基甲酰基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸 2-甲氧基乙酯	¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.35 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.08, 2H), 7.65 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.80, 1.4 Hz, 1H), 6.59 (td, J = 7.6, 1.42 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.19 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.54 (dd, J = 10.0, 6.5 Hz, 1H), 3.49 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 与水交叠, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.16 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.979-1.89 (m, 1H). MS: 398.2 (计算值), 399.3 (观察值(obs)) (MH^+).

[0360]

实施例	化合物	R	名称	表征
2	131		(S)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-(3-(吡啶-3-基甲基)硫脲基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺	¹ H NMR: (MeOH- <i>d</i> 4) δ (ppm): 8.50 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, J=3.8 Hz), 7.78 (m, 3H), 7.39 (dd, 1H, J=5.0 Hz, J=8.0 Hz), 7.15 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.05 (t, 1H, J=7.8 Hz), 6.89 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.76 (t, 1H, J=7.6 Hz), 6.59 (d, 2H, J=8.8 Hz), 4.49 (dd, 2H, J=15.7 Hz, J=27.2 Hz), 4.29 (m, 1H), 3.49 (dd, 1H, J=7.5 Hz, J=10.8 Hz), 3.20 (t, 1H, J=7.0 Hz), 3.10 (dd, 1H, J=6.0 Hz, J=10.8 Hz), 1.8-2.0 (m, 2H), m/z : 447.1 (MH ⁺).
3	135		(S)-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基硫代氨基甲酸甲酯	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.52 (d, 1H, J=6.9 Hz), 9.35 (s, 1H), 7.84 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.12 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.92 (t, 1H, J=8.4 Hz), 6.75 (d, 1H, 8.0 Hz), 6.5-6.6 (m, 3H), 4.81 (s, 2H), 4.67 (m, 0.78), 4.4 (m, 0.22H), 3.94 (s, 0.6H), 3.85 (s, 2.4 H), 3.3-3.7 (m, 4H), 2.0-2.4 (m, 2H), m/z : 371.0 (MH ⁺).

[0361] 方案 2

[0362]



[0363] 实施例 14 : (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)-吡咯烷-3-基氨基甲酸 2,2,2-三氟乙酯 (140)

[0364] 步骤 1 : (S)-4-(3-((2,2,2-三氟乙氧基)羰基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酸叔丁酯 (139)

[0365] 在 -60°C , 将化合物 17 (400mg, 1.52mmol) 和 Et_3N (850ml, 6.10mmol) 加入到搅拌中的三光气 (181mg, 0.61mmol) 在二氯甲烷 (8mL) 中的溶液中。使反应混合物升温至室温, 并额外搅拌 2 小时。加入 2,2,2-三氟乙醇 (133 μL , 1.82mmol), 并将反应混合物搅拌 16 小时, 用二氯甲烷稀释, 用饱和的 NH_4Cl 溶液、 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥、过滤并真空浓缩。通过快速色谱 (洗脱剂 0.5-1% MeOH-二氯甲烷) 对固体残余物进行纯化, 得到白色固体状的标题化合物 139 (375mg, 64% 收率)。

[0366] ^1H NMR : (DMSO) δ (ppm) : 8.09 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 6.52 (d, $J = 8.8$, 2H), 4.66 (q, $J = 9.1\text{Hz}$, 2H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H, 与水交叠), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.50 (s, 9H). LRMS (ESI) : (计算值) 388.2 ; (实际获得值) 389.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0367] 步骤 2 和 3 : (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸 2,2,2-三氟乙酯 (140)

[0368] 将 139 (0.404g, 0.95mmol) 在二氯甲烷-三氟乙酸混合物中的溶液 (每 0.95mmol 139 使用 5mL) 于室温搅拌 16 小时, 浓缩以得到相应的中间体羧酸 (作为其三氟乙酸盐) (结构未在方案 2 中示出), 将该中间体羧酸真空储存并且直接使用无需进一步纯化 (假设定量收率)。

[0369] 将该羧酸在吡啶 (4mL)、1,2-苯二胺 (1.7 当量) 和 BOP 试剂 (1.4 当量) 中的溶液于室温搅拌 24 小时, 用水处理 (1mL) 并继续搅拌 20 分钟。所得混合物用乙酸乙酯稀释、用碳酸氢钠水溶液洗涤、经 MgSO_4 干燥并浓缩。残余物通过在硅胶上进行快速柱层析 (洗脱剂: 在二氯甲烷中的 3% -7% 的异丙醇梯度溶液), 随后进行反相制备 HPLC (Aquasil C18 柱, 以在水中的 15% -95% 的 MeOH 梯度溶液洗脱) 来纯化, 以 61% 的收率得到灰白色固体状的标题化合物 140。

[0370] ^1H NMR : (DMSO) δ (ppm) : 9.37 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J = 8.8$, 2H), 7.14 (dd, $J = 7.6, 1.4\text{Hz}$, 1H), 6.94 (td, $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J =$

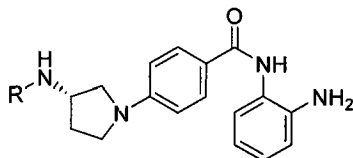
8.0, 1.4Hz, 1H), 6.61-6.56 (m, 3H), 4.83 (s, 2H), 4.67 (q, $J = 9.1\text{Hz}$, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.56 (q, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.39 (m, 1H, 与水交叠), 3.19 (q, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 1H)。LRMS (ESI): (计算值) 422.2; (实际获得值) 423.0 (M+H)⁺。

[0371] 本领域技术人员可以理解, 如果加入了适合的碱 (如三乙胺), 则可以用其它溶剂如 DMF 来替代吡啶。

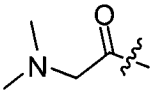
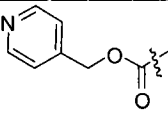
[0372] 使用与以上对化合物 140 所述的方法类似的方法制备表 3 的化合物。

[0373] 表 3

[0374]



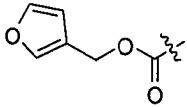
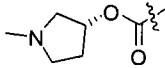
[0375]

实施例	化合物	R	名称	表征
15	141		(S)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-(2-(二甲基氨基)乙酰胺基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺	¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.33 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.0, 2H), 7.14 (dd, J = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.61-6.56 (m, 3H), 4.83 (s, 2H), 4.45 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.39-3.29 (m, 1H, 与水交叠), 3.21-3.17 (m, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.19-2.16 (m, 7H), 2.02-1.99 (m, 1H). MS: 381.1 (计算值), 382.2 (观察值) (MH^+).
16	142		(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸吡啶-4-基甲酯	¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.37 (s, 1H), 8.56 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.87-7.85 (m, 3H), 7.33 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.61-6.56 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.3 (m, 与水交叠, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.24-2.19 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H). MS: 431.1 (计算值), 432.1 (观察值) (MH^+).

[0376]

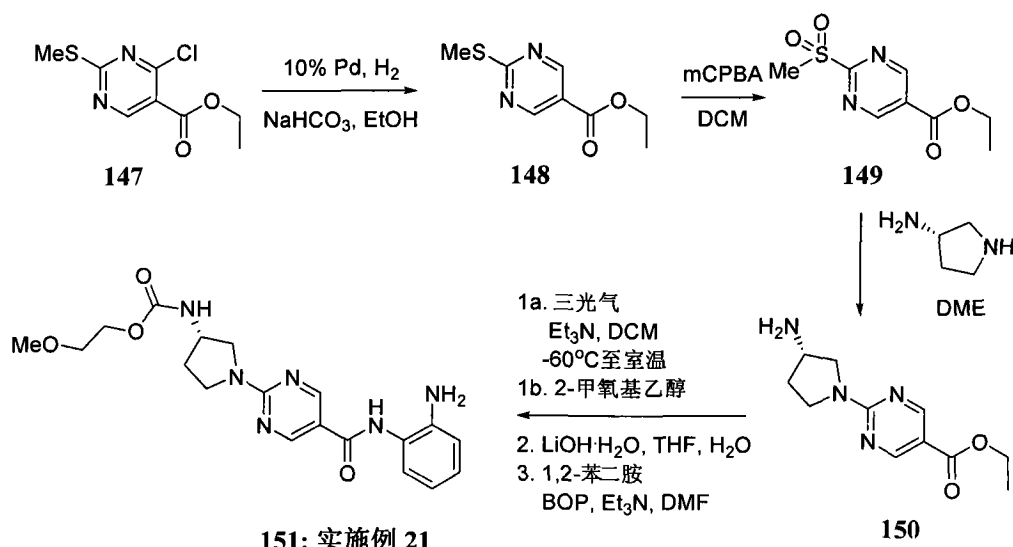
实施例	化合物	R	名称	表征
17	143		(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸吡啶-2-基甲酯	¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.37 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.3, 1H), 7.87-7.80 (m, 4H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.4, 4.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.61-6.56 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.3 (m, 与水交叠, 1H), 3.21-3.18 (m, 1H), 2.24-2.19 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 1H). MS: 431.1 (计算值), 432.1 (观察值) (MH⁺).
18	144		(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸 3-(二甲基氨基)丙酯	¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.39 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.4, 2H), 7.64 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 7.56, 1.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.61-6.56 (m, 3H), 4.84 (s, 2H), 4.23-4.19 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.35 (m, 1H, 与水交叠), 3.19 (m, 1H, overlap with MeOH), 2.97 (m, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 3H). MS: 425.2 (计算值), 425.1 (观察值) (MH⁺).

[0377]

实施例	化合物	R	名称	表征
19	145		(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸呋喃-3-基甲酯	¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.36 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 6.5, 3.5 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.61-6.51 (m, 4H), 4.89 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.3 (m, 与水交叠, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H). MS: 420.2 (计算值), 421.0 (观察值) (MH^+).
20	146		(S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸(R)-1-甲基吡咯烷-3-酯	¹H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.37 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.61-6.55 (m, 3H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.15-3.13 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.89-2.56 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.27-2.12 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H). MS: 424.2 (计算值), 424.1 (观察值) (MH^+).

[0378] 方案 3

[0379]



[0380] 实施例 21 : (S)-1-(5-(2-氨基苯基氨基甲酰基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸-2-甲氧基乙酯 (151)

[0381] 步骤 1 : 2-(甲硫基)吡啶-5-甲酸乙酯 (148)

[0382] 将 147 (3.00g, 12.9mmol) 和 NaHCO_3 (1.08g, 12.9mmol) 在 EtOH (60ml) 中的溶液在 Pd/C 10% (2.3g, 11.6mmol) 上氢化 2 天。将悬浮液通过 **Celite®** 垫过滤 (过滤后用 MeOH 漂洗)。收集滤液和洗涤液、蒸发, 粗产物通过快速色谱 (洗脱剂 5-85 (AcOEt/ 己烷)) 纯化, 得到透明油状的标题化合物 148 (1.79g, 70% 收率)。LRMS (ESI) : (计算值) 198.1 ; (实际获得值) 199.1 (M+H)⁺。

[0383] 步骤 2 : 2-(甲基磺酰基)吡啶-5-甲酸乙酯 (149)

[0384] 于 0 °C, 向 mCPBA (5.47g, 31.68mmol) 在二氯甲烷 (30ml) 中的悬浮液中加入 148 (1.57g, 7.92mmol) 在二氯甲烷 (20ml) 中的溶液。使反应混合物升温至室温, 继续搅拌 3 小时, 并用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液淬灭。混合物用二氯甲烷萃取, 萃取液用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥、过滤并真空浓缩。固体残余物通过快速色谱 (洗脱剂 0.5-1% MeOH/ 二氯甲烷) 纯化, 得到白色固体状的标题化合物 149 (1.23g, 67% 收率)。

[0385] ^1H NMR : (DMSO) δ (ppm) : 9.48 (s, 2H), 4.42 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H)。LRMS (ESI) : (计算值) 230.0 ; (实际获得值) 231.0 (M+H)⁺。

[0386] 步骤 3 : (S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)吡啶-5-甲酸乙酯 (150)

[0387] 将甲基磺 149 (450mg, 1.95mmol) 加入到 3-(S) (-) 氨基吡咯烷 (253mg, 2.93mmol) 在 DME (10ml) 的溶液中。反应混合物于室温搅拌 10 分钟, 并蒸发溶剂。将残余固体溶解在二氯甲烷中, 溶液用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥、过滤并真空浓缩, 得到黄色固体状的标题化合物 150 (416mg, 90% 收率)。

[0388] ^1H NMR : (DMSO) δ (ppm) : 8.76 (s, 2H), 4.26 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.70-3.53 (m, 4H), 3.26 (dd, $J = 11.3, 3.9\text{Hz}$, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 3H), 1.29 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H)。LRMS (ESI) : (计算值) 236.1 ; (实际获得值) 237.2 (M+H)⁺。

[0389] 步骤 4-6 : (S)-1-(5-(2-氨基苯基氨基甲酰基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸 2-甲氧基乙酯 (151)

[0390] 遵循以上对化合物 140 的合成 (实施例 14, 方案 2) 所述的方法, 但是以化合物 150

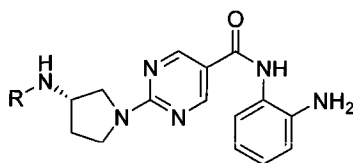
替代化合物 17 并以 2- 甲氧基乙醇替代 2,2- 三氟乙醇,得到标题化合物 151。

[0391] ^1H NMR : (DMSO) δ (ppm) : 9.49 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 7.67 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.96 (td, $J = 7.5, 1.4\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.57 (td, $J = 7.4, 1.2\text{Hz}$, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.16 (q, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 4.07 (t, $J = 4.5\text{Hz}$, 2H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.212-2.134 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H)。LRMS (ESI) : (计算值) 400.2 ; (实际获得值) 401.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0392] 使用与以上对化合物 151 所述的方法类似的方法制备表 4 的化合物。

[0393] 表 4

[0394]

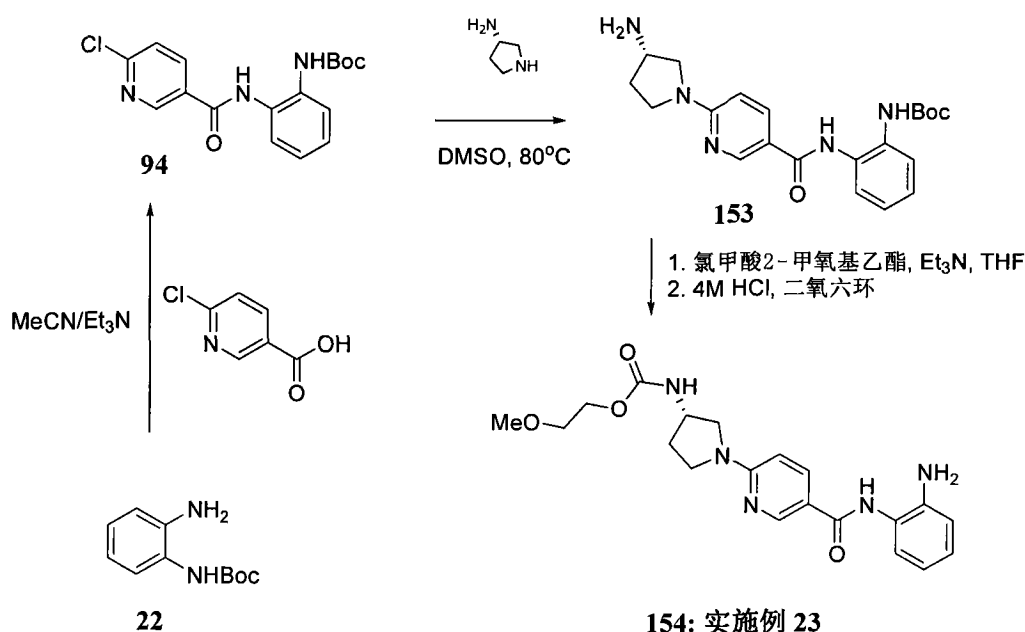


[0395]

实施例	化合物	R	名称	表征
22	152		(S)-1-(5-(2-氨基苯基1-氨基甲酰基)嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸甲酯	^1H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.49 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.57 (d, $J = 5.7$, 1H), 7.13 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H), 6.57 (t, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.77-72 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.47-3.44 (m, 3H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H). MS: 356.2 (计算值), 356.2 (观察值) (MH^+).

[0396] 方案 4

[0397]



[0398] 实施例 23 : (S)-1-(5-(2-氨基苯基氨基甲酰基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸 2-甲氧基乙酯 (154)

[0399] 步骤 1 : 2-(6-氯代烟酰胺)苯基氨基甲酸叔丁酯 (94)

[0400] 向 (2-氨基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯 (22) (Seto, C. T.; Mathias, J. P.; Whitesides, G. M.; J. Amer. Chem. Soc., (1993), 115, 1321-1329.) (1.56g, 7.49mmol) 在 MeCN (40mL) 的溶液中加入三乙胺 (2.60mL, 18.7mmol) 和 6-氯代烟酸 (1.42g, 8.99mmol)。混合物于室温搅拌 18 小时。反应完成后, 真空除去溶剂, 所得残余物在 EtOAc 和 NH_4Cl 溶液之间分配。收集有机相, 水层随后用 EtOAc 萃取; 合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥并蒸发。残余物以 EtOAc/己烷 (20 : 80 到 50 : 50 梯度) 作为洗脱剂通过快速色谱进行纯化, 得到标题化合物 94 (2.39g, 92% 收率)。

[0401] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) : 10.01 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.22 (td, $J = 7.8, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.13 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 1.44 (s, 9H)。LRMS (ESI) : (计算值) 347.10 (检测值) 370.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$)。

[0402] 步骤 2 : (S)-2-(6-(3-氨基吡咯烷-1-基)烟酰胺基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (153)

[0403] 将化合物 94 (1.00g, 2.88mmol) 和 3-(S)-(-) 氨基吡咯烷 (495mg, 5.75mmol) 在 DMSO (5mL) 中的溶液加热至 80°C 并保持 3 小时。反应混合物冷却至室温, 并继续搅拌 16 小时, 用水稀释。水溶液用 AcOEt/二氯甲烷混合物萃取, 用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥、过滤并真空浓缩, 得到橙色固体状的标题化合物 153 (981mg, 86% 收率)。

[0404] ^1H NMR : (DMSO) δ (ppm) : 8.76 (s, 2H), 4.26 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.70-3.53 (m, 4H), 3.26 (dd, $J = 11.3, 3.9\text{Hz}$, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 3H), 1.29 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H)。LRMS (ESI) : (计算值) 397.2 ; (实际获得值) 398.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0405] 步骤 3 和 4 : (S)-1-(5-(2-氨基苯基氨基甲酰基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸 2-甲氧基乙酯 (154)

[0406] 遵循以上对化合物 119 的合成所述的方法 (方案 1, 实施例 1, 步骤 4 和 5), 但是以化合物 153 替代化合物 117, 并以 HCl/二氧六环替代 TFA, 得到浅褐色固体状的标题化合物

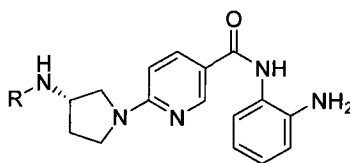
154。

[0407] ^1H NMR : (DMSO) δ (ppm) : 9.42 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.95 (td, $J = 7.6, 1.4\text{Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.58 (td, $J = 7.5, 1.4\text{Hz}$, 1H), 6.49 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.17 (q, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 4.08 (t, $J = 4.6\text{Hz}$, 2H), 3.67 (q, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 3H), 3.3 (m, 与水交叠, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H)。LRMS (ESI) : (计算值) 399.2 ; (实际获得值) 400.3 (M+H) $^+$ 。

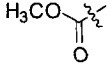
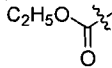
[0408] 使用与以上对化合物 154 所述的方法类似的方法制备表 5 的化合物。

[0409] 表 5

[0410]

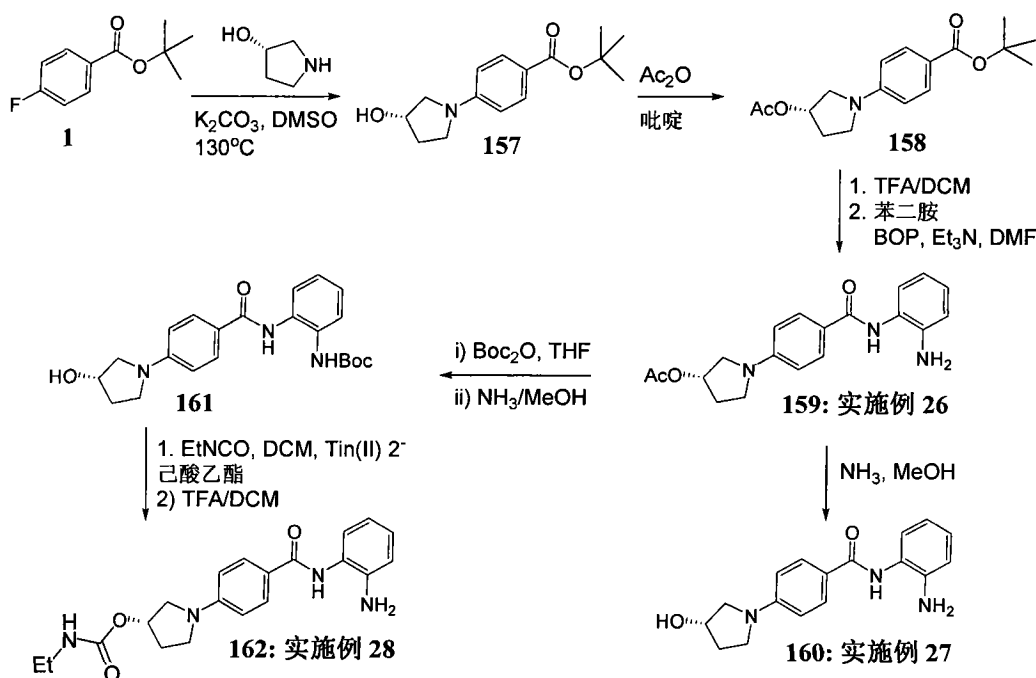


[0411]

实施例	化合物	R	名称	表征
24	155		(S)-1-(5-(2-氨基苯基氨基甲酰基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸甲酯	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.42 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.2, 1H), 8.05 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.70-65 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 5H), 3.33-3.31 (m, 与水交叠, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H). MS: 355.1 (计算值), 356.2 (观察值) (MH ⁺).
25	156		(S)-1-(5-(2-氨基苯基氨基甲酰基)吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸乙酯	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.42 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.3, 1H), 8.05 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.59 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.17 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.3 (m, 与水交叠, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS: 369.2 (计算值), 370.1 (观察值) (MH ⁺).

[0412] 方案 5

[0413]



[0414] 实施例 26 : (S)-乙酸-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-酯 (159)

[0415] 实施例 27 : (S)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)苯甲酰胺 (160)

[0416] 实施例 28 : (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基-氨基甲酸乙酯 (162)

[0417] 步骤 1 : (S)-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)苯甲酸叔丁酯 (157)

[0418] 向 4-氟苯甲酸叔丁酯 (1g, 5.1mmol) 和 (S)-吡咯烷-3-醇 (462mg, 5.3mmol) 在 DMSO (10mL) 的溶液中加入碳酸钾粉末 (705mg, 5.1mmol)。混合物在 $130^\circ C$ 搅拌 4 小时, 并使其冷却至室温。混合物用 EtOAc (300mL) 稀释, 溶液用水 ($2 \times 100mL$) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩, 得到标题化合物 157 (1.23g, 88% 收率), 其直接用于下一步无需进一步纯化。

[0419] LRMS (ESI) : (计算值) 263.15 (检测值) 264.1 (MH^+)。

[0420] 步骤 2 : (S)-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)苯甲酸叔丁酯 (158)

[0421] 向 157 (1.23g, 4.67mmol) 在吡啶 (20mL) 中的溶液中加入乙酸酐 (10mL), 反应混合物于室温搅拌 2.5 小时。混合物随后真空浓缩, 残余物再次溶解在甲苯中。甲苯溶液真空蒸发, 得到标题化合物 158 (1.47g, 定量收率), 其直接用于下一步而无需进一步纯化。

[0422] LRMS (ESI) : (计算值) 305.16 (检测值) 306.1 (MH^+)。

[0423] 步骤 3 : (S)-乙酸-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-酯 (159)

[0424] 遵循以上对化合物 116 的合成所述的方法 (方案 1, 实施例 1, 步骤 2), 但是以化合物 158 替代化合物 115, 并以苯-1,2-二胺替代化合物 22, 得到标题化合物 159。

[0425] 1H NMR : ($CDCl_3$) δ (ppm) : 7.81 (d, 2H, $J = 8.8Hz$), 7.74 (s, 1H), 7.25 (d, 1H, $J = 8.2Hz$), 7.05 (t, 1H, $J = 8.0Hz$), 6.84 (d, 2H, $J = 7.4Hz$), 6.56 (d, 2H, $J = 9.0Hz$), 5.43 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 4H), 2.23 (m, 2H), 2.06 (s, 3H)。LRMS (ESI) : (计算值) 339.16 (检测值) 340.1 (MH^+)。

[0426] 步骤 4 : (S)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)苯甲酰胺 (160)

[0427] 于 $0^\circ C$, 将氨气鼓泡入化合物 159 (300mg, 0.88mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液中, 持续 5 分钟。随后将反应混合物于室温搅拌 3 小时并浓缩。残余物以在己烷中的 75-100% 梯

度 EtOAc 作为洗脱剂通过快速色谱进行纯化,得到标题化合物 160 (135mg, 51% 收率)。

[0428] ^1H NMR : (MeOH-d₄) δ (ppm) : 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, 2H, J = 7.0Hz), 7.16 (d, 1H, J = 7.8Hz), 7.05 (t, 1H, J = 7.2Hz), 6.89 (d, 1H, J = 8.0Hz), 6.76 (t, 1H, J = 7.6Hz), 6.62 (d, 2H, J = 9.0Hz), 4.56 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.05 (m, 1H)。LRMS (ESI) : (计算值) : 297.15 (检测值) 298.1 (MH⁺)。

[0429] 步骤 5 : (S)-2-(4-(3-羟基吡咯烷-1-基)苯甲酰氨基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (161) :

[0430] 室温下将 159 (3.7g, 10.9mmol) 和 Boc 酸酐 (3.6g, 16.4mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液搅拌 1 小时。将反应混合物浓缩,粗产物以在己烷中的 60% EtOAc 为洗脱剂通过快速色谱来纯化。将所得材料溶解在 MeOH (20mL) 中,并向其中鼓入氨气。将反应化合物搅拌过夜,浓缩得到标题化合物 161 (2.5g, 57% 收率),其直接用于下一步而无需进一步纯化。

[0431] LRMS (ESI) : (计算值) 397.20 (检测值) 398.1 (MH⁺)。

[0432] 步骤 6 : (S)-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸乙酯 (162)

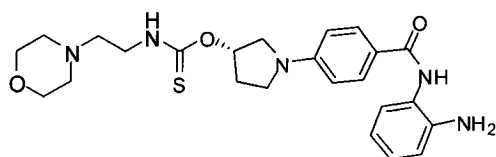
[0433] 用 2-乙基己酸锡 (II) (44 μ L, 55mg, 0.135mmol) 处理 161 (100mg, 0.25mmol) 和异氰酸乙酯 (29 μ L, 28mg, 0.375mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液。在氮气氛围中,将反应混合物于室温搅拌过夜、浓缩,残余物以溶于己烷的 70-90% 的梯度 EtOAc 为洗脱剂通过快速色谱进行纯化。随后将所得材料溶解在二氯甲烷和 TFA (3mL) 的 2 : 1 混合物中,搅拌 30 分钟并浓缩。随后将残余物溶解在 EtOAc (5mL) 中,并用饱和 NaHCO₃ 溶液 (5mL) 洗涤, Na₂SO₄ 干燥、过滤并浓缩,得到标题化合物 162 (39mg, 42% 收率)。

[0434] ^1H NMR : CDCl₃ δ (ppm) : 7.7 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.2 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.0 (t, J = 8.8Hz, 1H), 6.8 (t, J = 7.8Hz, 2H), 6.5 (d, J = 8.8Hz, 2H), 5.3 (s, 1H), 4.6 (s, 1H), 3.9 (s, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.4 (m, 3H), 3.1 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.2 (s, 1H), 1.1 (m, 3H)。LRMS (ESI) : (计算值) 368.18 (检测值) 369.1 (MH⁺)。

[0435] 表 6

[0436] 使用与对化合物 162 所述相同的方法制备化合物 163 (实施例 29)。

[0437]

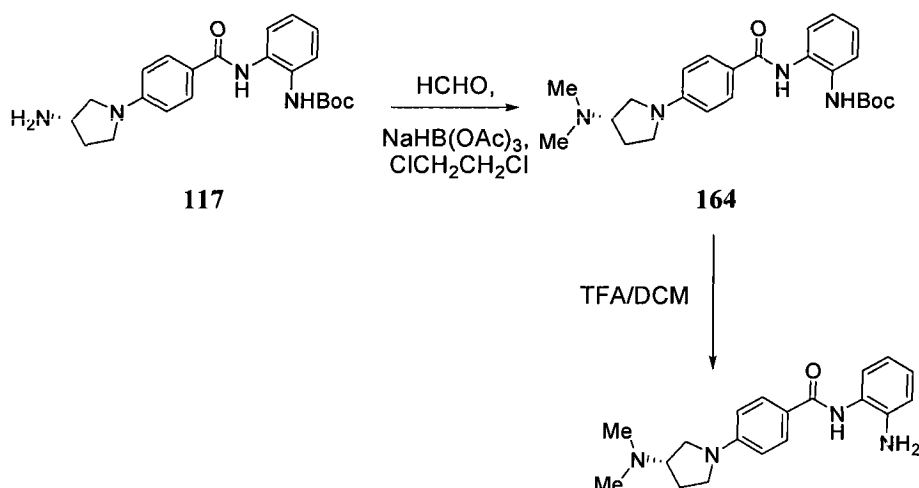


[0438]

实施例	化合物	名称	表征
29	163	(S)-硫代氨基甲酸-0-1-(4-(2-氨基苯基氨基甲酰基)苯基)吡咯烷-3-基-2-吗啉基乙酯	^1H NMR : (MeOH-d ₄) δ (ppm) : 7.87 (d, 2H, J = 8.8Hz), 7.15 (d, 1H, J = 7.8Hz), 7.05 (t, 1H, J = 8.0Hz), 6.89 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.76 (t, 1H, J = 7.8Hz), 6.62 (d, 2H, J = 9.0Hz), 4.30 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.67 (m, 5H), 3.50 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.52 (br. s, 4H), 2.31 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), m/z : 454.1 (MH ⁺).

[0439] 方案 6

[0440]



[0441] 实施例 30 : (S)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺 (165)

[0442] 步骤 1 : (S)-2-(4-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰氨基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (164)

[0443] 用 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (82mg, 0.39mmol) 处理 117 (方案 1) (50mg, 0.13mmol) 和 甲醛 (40 μ L 37% 的水溶液, 0.50mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (1mL) 中的溶液进行处理, 并于室温搅拌 1 小时。加入饱和 NaHCO_3 溶液 (5mL) 对反应混合物进行淬灭, 随后用二氯甲烷 (2 $\times$ 5mL) 萃取。有机萃取液用 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。残余物以在二氯甲烷中的 5% MeOH 为洗脱剂通过快速色谱进行纯化, 得到标题化合物 164 (40mg, 75% 收率)。

[0444] LRMS (ESI) : (计算值) 424.25 (检测值) 425.2 (MH^+)。

[0445] 步骤 2 : (S)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺 (165)

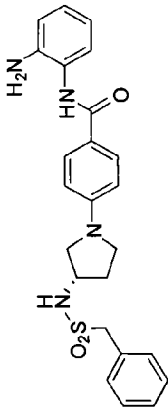
[0446] 遵循以上对化合物 119 的合成所述的同一方法 (方案 1, 实施例 1, 步骤 5) 以 46% 的收率得到标题化合物 165。粗产物以在二氯甲烷中的 5% MeOH 为洗脱剂通过快速色谱进行纯化。

[0447] ^1H NMR : (MeOH- d_4) δ (ppm) : 7.87 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.15 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.05 (t, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.89 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.76 (t, 1H, $J = 7.4\text{Hz}$), 6.63 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 3.62 (t, 1H, $J = 7.6\text{Hz}$), 3.54 (t, 1H, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.36 (m, 1H), 3.20 (t, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 2.96 (m, 1H), 2.35 (m, 7H), 2.17 (m, 1H), 1.95 (m, 1H)。LRMS (ESI) : (计算值) 324.2 (检测值) : 325.1 (MH^+)。

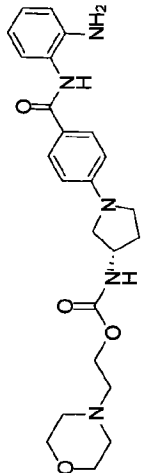
[0448] 使用与上述方法类似的方法还制备了表 7 的化合物。

[0449]

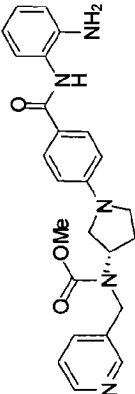
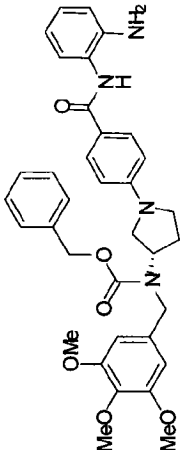
表 7

实 施 例	化 合 物	名 称	结 构	参 照 方 案	表 征
31	194	(S)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-(苯基甲基磺胺基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺		1 和 3	¹ H NMR: (DMSO) δ (ppm): 9.38 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.417.35 (m, 5H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.61-6.551 (m, 3H), 4.83 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.24-2.19(m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H). MS: 450.2 (计算值), 451.0 (检测值) (MH ⁺).

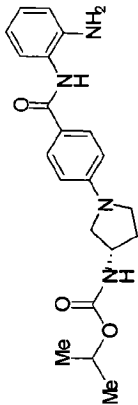
[0450]

32	195	(S)-1-(4-(2-氨基苯基 氨基甲酰基)-苯基) 吡咯烷-3-基氨基甲 酸 2-吗啉基乙酯		1	¹ H NMR: (MeOH-d ₄) δ (ppm): 7.86 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.15 (dd, 1H, J=1.4 Hz, J=7.9 Hz), 7.05 (m, 1H), 6.89 (dd, 1H, J=1.4 Hz, J=8.0 Hz), 6.76 (dt, 1H, 1.4 Hz, J=7.8 Hz), 6.61 (d, 2H, J=9.0 Hz), 4.29 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.2-3.7 (m, 10H), 2.63 (m, 2H), 2.52 (br.s, 4H), 2.30 (m, 1H), 2.03 (m, 1H). MS 453.2 (计算值), 454.1 (检测值) (MH ⁺)
----	-----	---	--	---	---

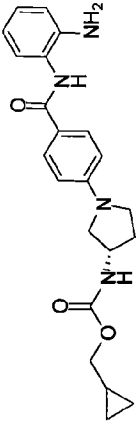
[0451]

33	196	(S)-1-(4-(2-氨基苯基)- 氨基甲酰基)苯基)- 吡咯烷-3-基(吡啶-3- 基甲基)氨基甲酸甲 酯		1	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.34 (s, 1H), 8.45 (d, J=1.6 Hz, 2H), 7.82 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J=7.8, 2.9, 0.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.4, 1.4 Hz, 1H), 6.92 (td, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.57 (td, J=7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.75 (quint, J=9.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.50 (d, J=16.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.48 (dd, J=9.6, 8.0 Hz, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H). MS. 445.52 (计算值), 446.1 (检测值) (MH ⁺).
34	197	(S)-1-(4-(2-氨基苯基)- 氨基甲酰基)苯基)- 吡咯烷-3-基(3,4,5- 三甲氧基苄基)氨基 甲酸苄酯		1	MS. 610.3 (计算值), 611.4 (检测值) (MH ⁺).

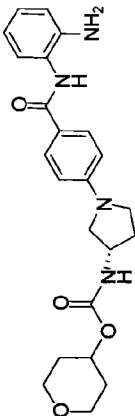
[0452]

35	198	(S)-1-(4-(2-氨基苯基)- 氨基甲酰基)苯基)- 吡咯烷-3-基氨基甲 酸异丙酯		1	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.36 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.94 (td, J=7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.59 (td, J=7.5, 1.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.82 (bs, 2H), 4.77 (pent, J=6.3 Hz, 1H), 4.19 (q, J=5.9 Hz, 1H), 3.54 (dd, J=10.0, 6.4 Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.13 (dd, J=10.0, 4.8 Hz, 1H), 2.18 (sext, J=6.6 Hz, 1H), 1.92 (sext, J=6.5 Hz, 1H), 1.17 (dd, J=6.2, 3.4 Hz, 6H). (计算值) MS. (计算值) 382.20, (检测值) 383.3 (MH) ⁺
----	-----	--	--	---	--

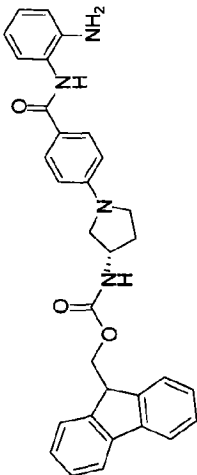
[0453]

36	199	(S)-1-(4-(2-氨基苯基)- 氨基甲酰基)苯基)- 吡咯烷-3-基氨基甲 酸环丙基甲酯		1	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.36 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (td, J=7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.60 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.20 (sext, J=6.0 Hz, 1H), 3.79 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.45 (dd, J=10.0, 6.4 Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.16 (dd, J=10.0, 5.2 Hz, 1H), 2.19 (sext, J=6.5 Hz, 1H), 1.93 (sext, J=6.4 Hz, 1H), 1.05 (m, 1H), 0.49 (m, 2H), 0.25 (m, 2H). MS. (计算值) 394.20 (检测值) 395.3 (MH) ⁺
----	-----	--	--	---	--

[0454]

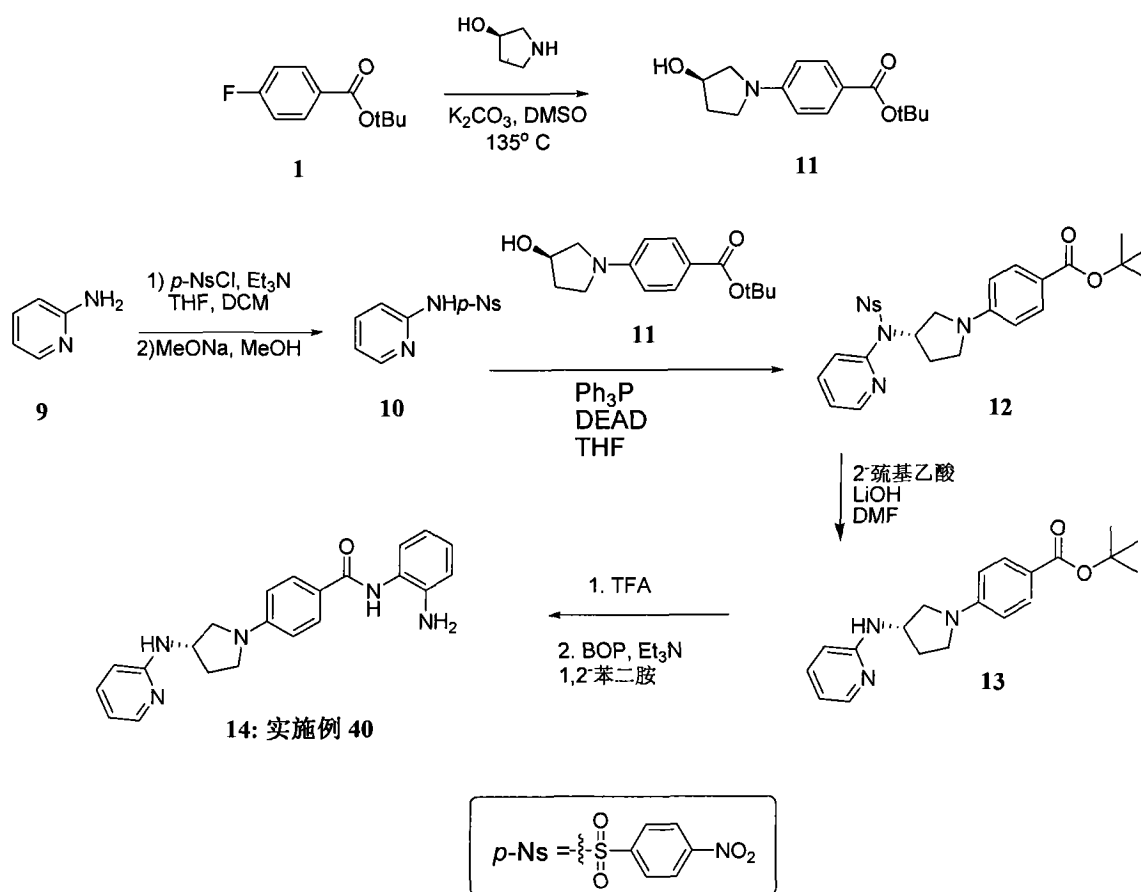
37	200	(S)-1-(4-(2-氨基苯基- 氨基甲酰基)苯基)- 吡咯烷-3-基氨基甲 酸四氢-2H-吡喃-4- 酯		1	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9.36 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (td, J=7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.59 (td, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.71 (sept, J=4.4 Hz, 1H), 4.20 (sext, J=6.0 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.55 (dd, J=10.0, 6.4 Hz, 1H), 3.44 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.15 (dd, 10.0, 4.8 Hz, 1H), 2.19 (sext, 6.6 Hz, 1H), 1.93 (sext, J=6.5 Hz, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 2H). MS (计算值) 424.21, (检测值) 425.2 (MH) ⁺
----	-----	--	--	---	--

[0455]

38	201	(S)-1-(4-(2-氨基苯基)氨基甲酰基)-苯基吡咯烷-3-基氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯		¹ H NMR: (MeOH-d ₄) δ (ppm): 7.87 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.77 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.38 (d, J=5.9 Hz, 2H), 4.29-4.26 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.20-1.97 (m, 1H). MS (计算值) 518.61, (检测值) 519.3(MH) ⁺
----	-----	---	--	---

[0456] 方案 7

[0457]



[0458] 实施例 40

[0459] (S)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-(吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺 (14)

[0460] 步骤 1a: (R)-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)苯甲酸叔丁酯 (11)

[0461] 遵循以上对化合物 157 的合成所述的方法 (方案 5, 步骤 1), 但是以 (R)-3-羟基吡咯烷替代 (S)-3-羟基吡咯烷, 以 91% 收率获得了标题化合物 11。

[0462] 1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.40 (bs, 1H), 3.43 (dd, $J = 10.6, 4.6$ Hz, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.14 (d, $J = 10.8$, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)。LRMS (ESI): (计算值) 263.15 (检测值) 264.1 (MH^+)。

[0463] 步骤 1: 4-硝基-N-(吡啶-2-基)苯磺酰胺 (10)

[0464] 向搅拌中的 2-氨基吡啶 9 (2.00g, 21.3mmol) 在 THF (45mL) 中的溶液中依次加入二氯甲烷 (88mL)、4-硝基苯磺酰氯 (9.89g, 44.6mmol) 和三乙胺 (6.51mL, 46.75mmol)。所述溶液加热回流 2 小时, 通过过滤收集所得浅黄色固体。将该材料悬浮在 200mL 甲醇中, 并加入大大过量 (> 10 当量) 的甲醇钠。混合物于室温搅拌 6 小时, 用 HCl 1N (2mL) 处理, 并在 $80^\circ C$ 真空浓缩至 50mL 体积。将该溶液转移到 Erlenmeyer 烧瓶中, 并用 1N HCl 进一步中和。通过过滤收集所得沉淀, 用水洗涤并干燥, 得到标题化合物 10 (2.8g, 47% 收率)。[0465] 1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 8.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.92 (bs, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.26 (bs, 1H), 6.85 (bs, 1H)。LRMS (ESI): (计算值) 279.03 (检测值) 280.0 (MH^+)。

[0466] 步骤 2: (S)-4-(3-(4-硝基-N-(吡啶-2-基)苯磺胺基)吡咯烷-1-基)苯甲

酸叔丁酯 (12)

[0467] 向化合物 10 (2.54g, 9.11mmol) 在 THF (45mL) 中的悬浮液中依次加入化合物 11 (2.64g, 10.03mmol)、三苯基膦 (3.11g, 11.84mmol) 和偶氮二甲酸二乙酯 (1.72mL, 10.93mmol)。混合物在 0℃ 搅拌 2 小时, 并于室温继续搅拌 2 小时, 随后用过量的三苯基膦 (3.11g, 11.84mmol) 和偶氮二甲酸二乙酯 (1.72mL, 10.93mmol) 处理。搅拌 16 小时后, 加入另一部分的偶氮二甲酸二乙酯 (1.72mL, 10.93mmol), 所得溶液于室温下搅拌 4 小时。真空除去溶剂, 残余物在 EtOAc 和 H₂O 之间分配。收集有机层, 经 MgSO₄ 干燥并真空浓缩。残余物以 EtOAc/己烷 (30 : 70) 洗脱通过快速色谱进行纯化, 得到标题化合物 12 (1.60g, 33% 收率)。

[0468] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 8.50 (d, J = 9.0Hz, 2H), 8.46 (dd, J = 3.5, 1.2Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6, 2.0Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 7.4, 4.9, 1.0Hz, 1H), 6.41 (d, J = 9.0Hz, 2H), 4.95 (quint, J = 5.7Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 10.6, 7.2Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 10.6, 5.9Hz, 1H), 3.18 (q, J = 8.0Hz, 1H), 2.96 (sext, J = 5.7 Hz, 1H), 2.25 (sext, J = 7.0Hz, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.63 (s, 9H)。LRMS (ESI) : (计算值) 524.17 (检测值) 525.0 (MH⁺)。

[0469] 步骤 3 : (S)-4-(3-(吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酸叔丁酯 (13)

[0470] 向化合物 12 (1.41g, 2.68mmol) 在 DMF (13mL) 中的溶液中依次加入氢氧化锂 (382mg, 9.09mmol) 和巯基乙酸 (274 μL, 3.94mmol)。混合物于室温搅拌 18 小时, 在 80℃ 真空除去溶剂, 残余物在 EtOAc 和 H₂O 之间分配。收集有机层, 用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥并真空浓缩。残余物以 EtOAc/己烷 (40 : 60) 为洗脱剂通过快速色谱进行纯化, 得到浅黄色油状的标题化合物 13 (511mg, 47% 收率)。

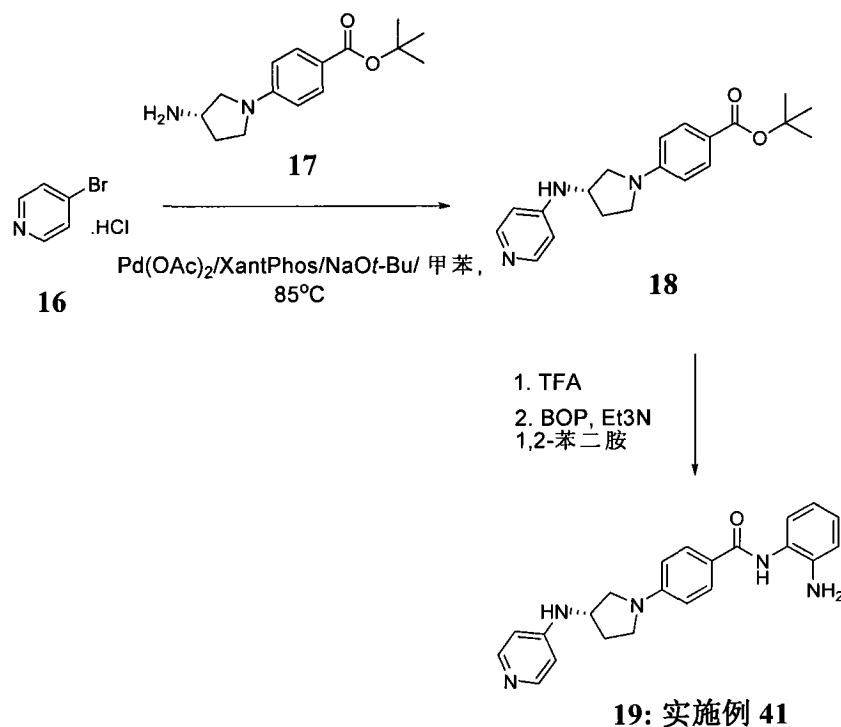
[0471] ¹H NMR : (DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.98 (dd, J = 5.5, 1.6Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.35 (td, J = 7.0, 2.0Hz, 1H), 6.80 (d, J = 6.3Hz, 1H), 6.52 (d, J = 9.0Hz, 2H), 6.49-6.46 (m, 2H), 4.52-4.49 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 10.5, 6.5Hz, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 10.0, 4.5Hz, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.00-2.19 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。LRMS (ESI) : (计算值) 339.19 ; (检测值) 340.1 (MH⁺)。

[0472] 步骤 4 和 5 : (S)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-(吡啶-2-基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺 (14)

[0473] 遵循与方案 2 实施例 14 (步骤 2 和 3) 中描述的方法, 但是以化合物 13 替代化合物 139, 以 36% 的收率得到标题化合物 14。

[0474] ¹H NMR : (DMSO-d₆) δ (ppm) : 9.33 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 4.3, 0.4Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.37 (td, J = 7.6, 2.2Hz, 1H), 7.13 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.92 (t, J = 6.8Hz, 1H), 6.81 (bs, 1H), 6.75 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.58 (d, J = 5.5Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.49 (d, J = 7.6Hz, 2H), 4.81 (bs, 2H), 4.51 (sext, J = 4.7Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 10.2, 6.3Hz, 1H), 3.49 (q, J = 8.8Hz, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 10.0, 4.1Hz, 1H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H)。LRMS (ESI) : (计算值) 373.19 (检测值) 374.1 (MH⁺)。

[0475] 方案 8[0476]



[0477] 实施例 41

[0478] (S)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-(吡啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺

[0479] 步骤 1: (S)-4-(3-(吡啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酸叔丁酯 (18)

[0480] 以 4-溴吡啶盐酸盐 (16) (356mg, 1.83mmol) 和化合物 17 (400mg, 1.52mmol) 为原料, 根据已知方法 (Harris, M. C.; Geis, O.; Buchwald, S. L. *; J. Org. Chem., 1999, 64, 6019-6022) 得到标题化合物 18 (398mg, 77% 收率)。

[0481] ^1H NMR: (DMSO- d_6) δ (ppm): 8.58 (d, J = 6.5Hz, 1H), 8.18 (d, J = 6.5Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.91 (d, J = 6.8Hz, 2H), 6.58 (d, J = 9.0Hz, 2H), 4.46-4.40 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 10.6, 6.3Hz, 1H), 3.48 (dt, J = 9.6, 7.6Hz, 1H), 4.42 (td, J = 9.8, 4.9Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 10.4, 3.3Hz, 1H), 2.35 (sext, J = 7.2Hz, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)。LRMS (ESI): (计算值) 339.19 (检测值) 340.2 (MH^+)。

[0482] 步骤 2 和 3: (S)-N-(2-氨基苯基)-4-(3-(吡啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺 (19)

[0483] 遵循在方案 7 实施例 40 (步骤 4 和 5) 中所述的方法, 但是以化合物 18 替代化合物 13 得到标题化合物 19。

[0484] ^1H NMR: (DMSO- d_6) δ (ppm): 9.36 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.4Hz, 1H), 6.81 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.61-6.55 (m, 5H), 4.82 (s, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 10.2, 5.3Hz, 1H), 3.52-3.36 (m, 2H), 3.19 (d, J = 6.3Hz, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H)。LRMS (ESI): (计算值) 373.19 (检测值) 374.1 (MH^+)。

[0485] 根据方案 8 与化合物 19 (实施例 41) 类似, 还可以得到化合物 14 (实施例 40)。

[0486] 分析实施例

[0487] 分析实施例 I

[0488] 组蛋白脱乙酰酶酶活性的抑制

[0489] 组蛋白脱乙酰酶酶 (HDAC-1) 活性的抑制

[0490] 使用以下方案来分析本发明的化合物。在该分析中,所用的缓冲液是 25mM HEPES, pH 8.0, 137mM NaCl, 2.7mM KCl, 1mM MgCl₂, 且底物是在 DMSO 中的在 50mM 储备溶液中的 Boc-Lys(Ac)-AMC。酶储备溶液在缓冲液中为 4.08 μg/mL。

[0491] 所述化合物于室温用酶 (20 μl, 4.08 μg/ml) 预温育 (pre-incubated) (在 DMSO 中的 2 μl 溶液稀释至在缓冲液中的 13 μl, 以转移至分析板) 10 分钟 (35 μl 预温育体积)。混合物于室温预温育 5 分钟。通过将温度升至 37℃ 并加入 15 μl 底物来启动反应。总反应体积为 50 μl。20 分钟后通过加入 50 μl 展开剂 (developer) 来终止反应, 该展开剂按照 Biomol (Fluor-de-Lys 展开剂, Cat. #KI-105) 的指导制得。将板于室温在黑暗中温育 10 分钟, 随后进行读数 ($\lambda_{\text{Ex}} = 360\text{nm}$, $\lambda_{\text{Em}} = 470\text{nm}$, 截止滤光片为 435nm)。进行类似的分析来检测 HDAC-2 抑制活性。

[0492] 分析实施例 II

[0493] MTT 分析

[0494] 在化合物处理前 1 天将 HCT116 细胞 (2000/孔) 铺板到 96-孔组织培养板上。向细胞中加入各种浓度的代表性化合物。细胞在 37℃ 在 5% CO₂ 温育器中温育 72 小时。以 0.5mg/ml 的最终浓度加入 MTT (3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5 二苯基四唑溴化物, Sigma), 并与细胞一同温育 4 小时, 随后向培养的细胞上加入 1 体积的增溶缓冲剂 (50% N, N-二甲基甲酰胺, 20% SDS, pH 4.7)。温育过夜后, 以 630nm 为参照通过 570nm 处的色度读数来对溶解染料定量。根据相关细胞系的标准生长曲线来将 OD 值转化为细胞数量。能够将细胞数量降至溶剂处理细胞的 50% 的浓度确定为 MTT IC₅₀。在 HEMC 细胞上进行类似的分析。

[0495] 这些分析的 IC₅₀ 值如表 8 所示。在表 8 中, “a”表示活性 ≤ 0.1 μM, “b”表示活性 ≤ 0.5 μM, “c”表示活性 ≤ 1 μM, “d”表示活性 ≤ 5 μM, “e”表示活性 ≤ 10 μM, “f”表示活性 ≤ 50 μM, 且 “g”表示活性 > 50 μM。

[0496]

实施例	化合物	IC ₅₀ HDAC-1	IC ₅₀ HDAC-2	IC ₅₀ MTT HCT116	IC ₅₀ MTT HMEC
1	119	b	b	c	g
2	120	b	b	-	g
3	121	b	b	c	f
4	122	b	b	c	f
5	123	b	d	b	f
6	124	b	a	-	d
7	126	b	c	c	g
8	127	c	d	d	g
9	128	d	c	d	f
10	129	-	-	c	f
11	130	d	d	d	-
12	131	b	d	c	-
13	135	a	b	b	e
14	140	b	b	c	e
15	141	b	d	d	g
16	142	a	b	c	f
17	143	b	b	c	f
18	144	b	b	c	-

[0497]

实施例	化合物	IC ₅₀ HDAC-1	IC ₅₀ HDAC-2	IC ₅₀ MTT HCT116	IC ₅₀ MTT HMEC
19	145	a	b	b	f
20	146	b	b	d	—
21	151	c	—	f	—
22	152	c	—	e	—
23	154	b	d	d	—
24	155	b	d	d	f
25	156	b	c	c	f
26	159	b	c	—	—
27	160	c	c	—	—
28	162	b	d	d	g
29	163	b	d	d	f
30	165	c	d	—	—
32	195	b	c	d	—
33	196	b	b	d	—
34	197	b	b	c	g
35	198	b	b	c	f
36	199	a	b	b	f
37	200	b	b	b	g
38	201	a	b	—	—

[0498] 尽管已结合具体实施方式对本发明进行了描述,但是应理解可对其进行进一步的改变,且本发明意图涵盖大体上遵循本发明原则并包含从本发明公开出发落入本发明所属领域的公知或惯用实践和可应用于前文给出的本质特征和以下所附权利要求范围内的本发明的任何变型、使用或改编。