



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201514135 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：103109418

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 14 日

(51)Int. Cl.：

C07C259/08 (2006.01)

C07D213/56 (2006.01)

C07D213/61 (2006.01)

C07D231/12 (2006.01)

C07D231/56 (2006.01)

C07D239/26 (2006.01)

C07D241/12 (2006.01)

C07D241/42 (2006.01)

C07D261/20 (2006.01)

C07D275/04 (2006.01)

C07D277/62 (2006.01)

C07D333/60 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/16 (2006.01)

A61K31/381 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P25/14 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/14

美國

61/785,413

(71)申請人：CHDI 基金會股份有限公司 (美國) CHDI FOUNDATION, INC. (US)

美國

(72)發明人：多明格斯 賽莉亞 DOMINGUEZ, CELIA (US)；穆諾茨 桑裘安 艾格納西歐 (ES)；梅拉德 米歇爾 MAILLARD, MICHEL (US)；路克赫斯特 克里斯多夫 LUCKHURST, CHRISTOPHER A. (GB)；賈維斯 雷貝卡 JARVIS, REBECCA E. (GB)；布爾里 羅蘭 BUEHLI, ROLAND W. (CH)；亞倫 丹尼爾 ALLEN, DANIEL R. (GB)；豪漢 亞蘭 HAUGHAN, ALAN F. (GB)；布瑞西亞 佩拉 BRECCIA, PERLA (IT)；瓦特 胡 VATER, HUW D. (GB)；斯托特 安德魯 STOTT, ANDREW J. (GB)；潘羅絲 史蒂芬 PENROSE, STEPHEN D. (GB)；沃爾 麥克 WALL, MICHAEL (IE)；薩維爾 史東斯 伊莉莎白 SAVILLE-STONES, ELIZABETH A. (GB)；威許哈特 葛蘭特 WISHART, GRANT (GB)；休斯 莎曼莎 HUGHES, SAMANTHA J. (GB)

(74)代理人：賴經臣；宿希成

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：36 項 圖式數：0 共 159 頁

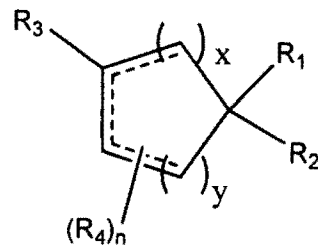
(54)名稱

組蛋白去乙酰酶抑制劑及組成物，暨其使用之方法

HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS AND COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

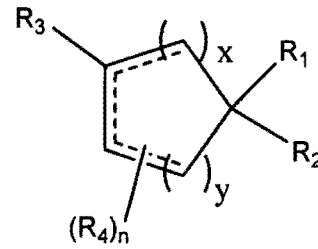
(57)摘要

本申請提供了某些式 I 的組蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制劑、其組成物以及它們的使用方法。

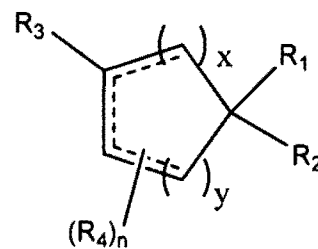


式 I

Provided are certain histone deacetylase (HDAC) inhibitors of Formula I. compositions thereof, and methods of their use.



Formula I



式I

發明摘要

※ 申請案號：103109418

※ 申請日：103/03/14

※ I P C 分類：

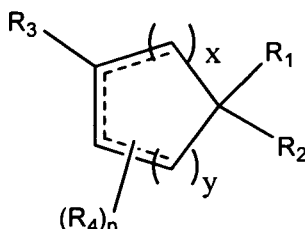
【發明名稱】(中文/英文)

組蛋白去乙醯酶抑制劑及組成物，暨其使用之方法
HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS AND
COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

C07C 259/08 (2006.01)
C07D 213/56 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01)
C07D 241/12 (2006.01)
C07D 241/42 (2006.01)
C07D 261/20 (2006.01)
C07D 275/04 (2006.01)
C07D 277/62 (2006.01)
C07D 333/60 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)

【中文】

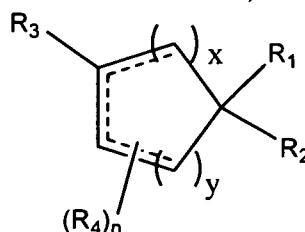
本申請提供了某些式I的組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑、其組成物以及它們的使用方法。



式 I

【英文】

Provided are certain histone deacetylase (HDAC) inhibitors of Formula I, compositions thereof, and methods of their use.



Formula I

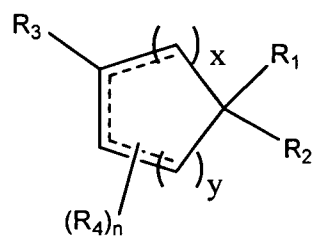
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式I

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

組蛋白去乙醯酶抑制劑及組成物，暨其使用之方法
HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS AND COMPOSITIONS
AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本申請要求於2013年3月14日提交的美國臨時申請61/785,413的優先權，在此將其全部內容引入作為參考。

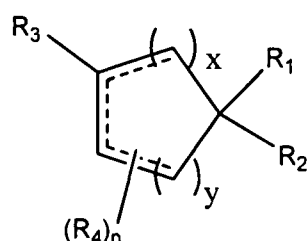
【0002】 本申請提供了某些組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑、其組成物以及它們的使用方法。

【先前技術】

【0003】 組蛋白去乙醯酶(HDAC)是含鋅的酶，其催化移除位於接近核小體組蛋白氨基末端簇生的賴氨酸殘基的 ϵ -氨基末端的乙醯基。有11種已知的金屬依賴性人類組蛋白去乙醯酶，根據其輔結構域的結構分為四類。第I類包括HDAC1、HDAC2、HDAC3及HDAC8，它們與酵母RPD3有同源性。HDAC4、HDAC5、HDAC7及HDAC9屬第IIa類，與酵母HDAC1有同源性。HDAC6及HDAC10含有兩個催化位點，被歸類為第IIb類，而HDAC11在其催化中心有保守性殘基，該保守性殘基為第I類和第II類去乙醯酶所共享，有時被放在第IV類。

【發明內容】

【0004】 本發明提供了式I化合物或者其醫藥上可接受之鹽，



式 I

其中：

每條虛線表示單或雙鍵，條件是所述環含有一個或兩個不相鄰的雙鍵；

R^1 選自 $-C(O)NH(OH)$ 和 $-N(OH)C(O)R^5$ ，其中 R^5 選自氫、低級烷基和鹵代低級烷基；

R^2 是芳基、雜芳基和雜環烷基，其中的每個任選被 1-3 個獨立地選自下述的取代基取代：鹵素、烷基、環烷基、鹵代烷基、羥基、烷氧基和腈(nitrile)；以及

R^3 選自氫、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基和雜芳烷基，其中的每個任選被 1-3 個獨立地選自下述的取代基取代：鹵素、 $-CONR^bR^c$ 、烷基、被 $-NR^bR^c$ 取代的烷基、環烷基、鹵代烷基、羥基、烷氧基、被 $-NR^bR^c$ 取代的烷氧基、芳基、雜芳基和腈；

每次出現時， R^4 獨立地選自鹵素、低級烷基、鹵代低級烷基和羥基；

x 和 y 獨立地選自 1、2 和 3，條件是 $x + y$ 的和 ≤ 4 ，

n 選自 0、1、2 和 3；

R^b 選自 H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和雜芳基；以及

R^c 選自氫和 C_1 - C_4 烷基；或者

R^b 和 R^c 與和它們連接的氮形成雜環烷基；以及

其中對於 R^b 和 R^c ，每個 C_1 - C_6 烷基、環烷基、芳基、雜環烷基和雜芳基未被取代或者被一個或多個獨立地選自下述的取代基取代：
 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、芳基、雜芳基、芳基- C_1 - C_4 烷基-、雜芳基- C_1 - C_4 烷基-、 C_1 - C_4 鹵代烷基-、 $-OC_1$ - C_4 烷基-、 $-OC_1$ - C_4 烷基苯基-、 $-C_1$ - C_4

烷基-OH、-C₁-C₄ 烷基-O-C₁-C₄ 烷基、-OC₁-C₄ 鹵代烷基、鹵素、-OH、-NH₂、-C₁-C₄ 烷基-NH₂、-N(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-NH(C₁-C₄ 烷基)、-N(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基苯基)、-NH(C₁-C₄ 烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作為雜芳基的取代基)、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄ 烷基、-CON(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-CONH(C₁-C₄ 烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄ 烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₄ 烷基)C(O)(C₁-C₄ 烷基)、-N(C₁-C₄ 烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-C(O)C₁-C₄ 苯基、-C(O)C₁-C₄ 鹵代烷基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-SO₂(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₄ 鹵代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄ 烷基)、-NHSO₂(苯基)和-NHSO₂(C₁-C₄ 鹵代烷基)。

【0005】 本發明還提供了一種醫藥組成物，其中包含本文所述的化合物或其醫藥上可接受之鹽和至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【0006】 本發明還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由至少一種組蛋白去乙醯酶介導的病症或障礙的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的本申請所述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0007】 在本說明書中使用時，下述字、詞及符號通常旨在具有下面給定的含義，除非它們所用的上下文另有說明。

【0008】 不是在兩個字母或符號之間的破折號(「-」)用於表示取代基的連接點。例如，-CONH₂通過碳原子來連接。

【0009】 「任選的」或「任選地」是指隨後描述的事件或情況可能發生或可能不發生，該描述包括所述事件或情況發生的狀態及所述事件或情況不發生的狀態。例如，「任選被取代的烷基」包括下述的「烷基」和「被取代的烷基」。就含有一個或多個取代基的任意基團而言，

本領域技術人員應該理解的是，所述基團沒有預期引入在立體上不切實際的、在合成上不可行的和/或內在不穩定的任意取代或取代模式。

【0010】 「烷基」包括具有所示碳原子數的直鏈和支鏈，通常為1-20個碳原子，例如1-8個碳原子，諸如1-6個碳原子。例如， C_1 - C_6 烷基包括具有1-6個碳原子的直鏈和支鏈烷基。烷基的實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、3-甲基戊基等。亞烷基是另一亞組烷基，是指與烷基相同的殘基，但是具有兩個連接點。亞烷基通常具有2-20個碳原子，例如2-8個碳原子，諸如2-6個碳原子。例如， C_0 亞烷基是指共價鍵， C_1 亞烷基為亞甲基。當提到具有具體碳數的烷基殘基時，旨在包括具有該碳數的所有幾何異構體；因此，例如「丁基」旨在包括正丁基、第二丁基、異丁基和第三丁基；「丙基」包括正丙基和異丙基。

【0011】 「環烷基」表示具有所示碳原子數的非芳族、完全飽和的碳環，例如3-10個或3-8個或3-6個環碳原子。環烷基可為單環或多環的(例如二環、三環)。環烷基的實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基和環己基及橋接環基團和籠形環基團(例如降埃烷、二環[2.2.2]辛烷)。另外，多環環烷基中的一個環可為芳族，條件是所述多環環烷基通過非芳族碳與母體結構連接。例如，1,2,3,4-四氫萘-1-基(其中所述部分通過非芳族碳原子與母體結構連接)為環烷基，而1,2,3,4-四氫萘-5-基(其中所述部分通過芳族碳原子與母體結構連接)不被認為是環烷基。

【0012】 「烷氧基」是指通過氧橋連接的具有所示碳原子數的烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、2-戊基氧基、異戊氧基、新戊氧基、己氧

基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基等。烷氧基通常具有通過氧橋連接的1-6個碳原子。

【0013】 「芳基」是指具有所示碳原子數例如6-12個或6-10個碳原子的芳族碳環。芳基可為單環或多環的(例如二環、三環)。在一些情況下，多環芳基中的兩個環為芳族的(例如萘基)。在其它情況下，多環芳基可包括與芳族環稠合的非芳族環(例如環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基)，條件是所述多環芳基通過芳族環中的原子與母體結構連接。因此，1,2,3,4-四氫萘-5-基(其中所述部分通過芳族碳原子與母體結構連接)被認為是芳基，而1,2,3,4-四氫萘-1-基(其中所述部分通過非芳族碳原子與母體結構連接)不被認為是芳基。類似地，1,2,3,4-四氫喹啉-8-基(其中所述部分通過芳族碳原子與母體結構連接)被認為是芳基，而1,2,3,4-四氫喹啉-1-基(其中所述部分通過非芳族氮原子與母體結構連接)不被認為是芳基。然而，本申請定義的術語「芳基」不包括「雜芳基」或不與「雜芳基」重疊而不論連接點在哪裏(例如喹啉-5-基和喹啉-2-基都是雜芳基)。在一些情況下，芳基為苯基或萘基。在一些情況下，芳基為苯基。

【0014】 由取代的苯衍生物形成並在環原子處具有自由價的二價基團被命名為取代的亞苯基。由具有自由價的碳原子通過除去一個氫原子而衍生自其名稱以「-基」結尾的單價多環烴基的二價基團通過向相應單價基團的名稱中加入「-亞基」來命名，例如具有兩個連接點的萘基被稱為亞萘基。

【0015】 術語「鹵代」包括氟代、氯代、溴代和碘代，術語「鹵素」包括氟、氯、溴和碘。

【0016】 「雜芳基」是指含有所示原子數的芳族環(例如5-12元或

5-10元雜芳基)，其含有一個或多個選自N、O和S的雜原子(例如1、2、3或4個雜原子)且其餘環原子為碳。雜芳基不含有相鄰的S和O原子。在一些具體例中，雜芳基中S和O原子的總數不多於2個。在一些具體例中，雜芳基中S和O原子的總數不多於1個。除非另有說明，在化合價允許的情況下，雜芳基可通過碳或氮原子與母體結構連接。例如，「吡啶基」包括2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基且「吡咯基」包括1-吡咯基、2-吡咯基和3-吡咯基。當氮存在於雜芳基環中時，在相鄰原子和基團的性質允許的情況下，所述氮可按氧化態(即 N^+-O^-)存在。另外，當硫存在於雜芳基環中時，在相鄰原子和基團的性質允許的情況下，所述硫可按氧化態(即 S^+-O^- 或 SO_2)存在。雜芳基可為單環或多環的(例如二環、三環)。

【0017】 在一些情況下，雜芳基為單環的。實例包括吡咯、吡唑、咪唑、三唑(例如1,2,3-三唑、1,2,4-三唑)、四唑、呋喃、異噁唑、噁唑、噁二唑(例如1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑)、噻吩、異噻唑、噻唑、噻二唑(例如1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑)、吡啶、嗒吡、嘧啶、吡嗪、三嗪(例如1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪)和四嗪。

【0018】 在一些情況下，多環雜芳基中的兩個環為芳族的。實例包括吲哚、異吲哚、吲唑、苯并咪唑、苯并三唑、苯并呋喃、苯并噁唑、苯并異噁唑、苯并噁二唑、苯并噻吩、苯并噻唑、苯并異噻唑、苯并噻二唑、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、3H-咪唑并[4,5-c]吡啶、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶、1H-吡唑

并[4,3-c]吡啶、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶、呋喃并[2,3-b]吡啶、噁唑并[5,4-b]吡啶、異噁唑并[5,4-b]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[5,4-b]吡啶、呋喃并[3,2-b]吡啶、噁唑并[4,5-b]吡啶、異噁唑并[4,5-b]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[4,5-b]吡啶、呋喃并[2,3-c]吡啶、噁唑并[5,4-c]吡啶、異噁唑并[5,4-c]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[5,4-c]吡啶、呋喃并[3,2-c]吡啶、噁唑并[4,5-c]吡啶、異噁唑并[4,5-c]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[4,5-c]吡啶、噻吩并[2,3-b]吡啶、噻唑并[5,4-b]吡啶、異噻唑并[5,4-b]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[5,4-b]吡啶、噻吩并[3,2-b]吡啶、噻唑并[4,5-b]吡啶、異噻唑并[4,5-b]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[4,5-b]吡啶、噻吩并[2,3-c]吡啶、噻唑并[5,4-c]吡啶、異噻唑并[5,4-c]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[5,4-c]吡啶、噻吩并[3,2-c]吡啶、噻唑并[4,5-c]吡啶、異噻唑并[4,5-c]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[4,5-c]吡啶、喹啉、異喹啉、噌啉、喹唑啉、喹噁啉、酞吡、二氮雜萘(例如1,8-二氮雜萘、1,7-二氮雜萘、1,6-二氮雜萘、1,5-二氮雜萘、2,7-二氮雜萘、2,6-二氮雜萘)、咪唑并[1,2-a]吡啶、1H-吡唑并[3,4-d]噻唑、1H-吡唑并[4,3-d]噻唑和咪唑并[2,1-b]噻唑。

【0019】 在其它情況下，多環雜芳基可包括與雜芳基環稠合的非芳族環(例如環烷基、環烯基、雜環烷基、雜環烯基)，條件是所述多環雜芳基通過芳族環中的原子與母體結構連接。例如，4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基(其中所述部分通過芳族碳原子與母體結構連接)被認為是雜芳基，而4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-5-基(其中所述部分通過非芳族碳原子與母體結構連接)不被認為是雜芳基。

【0020】 「雜環烷基」是指具有所示原子數的非芳族的完全飽和的環(例如3-10元或3-7元雜環烷基)，其包含一個或多個選自N、O和S

的雜原子(例如1、2、3或4個雜原子)且其餘環原子為碳。雜環烷基可為單環或多環的(例如二環、三環)。

【0021】 單環雜環烷基的實例包括環氧乙烷基、氮丙啶基、氮雜環丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基和硫嗎啉基。

【0022】 當氮存在於雜環烷基環中時，在相鄰原子和基團允許的情況下，所述氮可按氧化態(即 N^+-O^-)存在。實例包括哌啶基N-氧化物和嗎啉基N-氧化物。另外，當硫存在於雜環烷基環中時，在相鄰原子和基團允許的情況下，所述硫可按氧化態(即 S^+-O^- 或 $-SO_2-$)存在。實例包括硫嗎啉S-氧化物和硫嗎啉S,S-二氧化物。

【0023】 另外，多環雜環烷基中的一個環可為芳族的(例如芳基或雜芳基)，條件是所述多環雜環烷基通過非芳族碳或氮原子與母體結構連接。例如，1,2,3,4-四氫喹啉-1-基(其中所述部分通過非芳族氮原子與母體結構連接)被認為是雜環烷基，而1,2,3,4-四氫喹啉-8-基(其中所述部分通過芳族碳原子與母體結構連接)不被認為是雜環烷基。

【0024】 「雜環烯基」是指具有所示原子數的非芳族環(例如3-10元或3-7元雜環烯基)，其含有一個或多個選自N、O和S的雜原子(例如1、2、3或4個雜原子)且其餘環原子為碳且具有至少一個通過由相應雜環烷基中的相鄰碳原子、相鄰氮原子或相鄰碳和氮原子除去一分子氫而得到的雙鍵。雜環烯基可為單環或多環的(例如二環、三環)。當氮存在於雜環烯基環中時，在相鄰原子和基團允許的情況下，所述氮可按氧化態(即 N^+-O^-)存在。另外，當硫存在於雜環烯基環中時，在相鄰原子和基團允許的情況下，所述硫可按氧化態(即 S^+-O^- 或 $-SO_2-$)存在。雜環烯基的實例包括二氫呋喃基(例如2,3-二氫呋喃基、2,5-二氫呋喃

基)、二氫噻吩基(例如2,3-二氫噻吩基、2,5-二氫噻吩基)、二氫吡咯基(例如2,3-二氫-1H-吡咯基、2,5-二氫-1H-吡咯基)、二氫咪唑基(例如2,3-二氫-1H-咪唑基、4,5-二氫-1H-咪唑基)、吡喃基、二氫吡喃基(例如3,4-二氫-2H-吡喃基、3,6-二氫-2H-吡喃基)、四氫吡啶基(例如1,2,3,4-四氫吡啶基、1,2,3,6-四氫吡啶基)和二氫吡啶(例如1,2-二氫吡啶、1,4-二氫吡啶)。另外，多環雜環烯基中的一個環可為芳族的(例如芳基或雜芳基)，條件是所述多環雜環烯基通過非芳族碳或氮原子與母體結構連接。例如，1,2-二氫喹啉-1-基(其中所述部分通過非芳族氮原子與母體結構連接)被認為是雜環烯基，而1,2-二氫喹啉-8-基(其中所述部分通過芳族碳原子與母體結構連接)不被認為是雜環烯基。

【0025】 本申請使用的術語「取代」是指所述原子或基團上的任意一個或多個氫用從指定組中選擇的基團代替，條件是不超過所述原子的正常化合價。當取代基為氧代(即=O)時，原子上的2個氫被代替。僅當取代基和/或變量的組合得到穩定的化合物或有用的合成中間體時，這樣的組合才是允許的。穩定的化合物或穩定的結構預示化合物足夠穩定以經歷從反應混合物中分離和隨後配製成具有至少一種實際用途的藥物。除非另有說明，將取代基命名到核心結構中。例如應該理解，當將(環烷基)烷基列為可能的取代基時，該取代基與核心結構的連接點在烷基部分中。

【0026】 除非另有明確定義，術語「取代的」烷基(包括但不限於C₁-C₄烷基)、環烷基、芳基、雜環烷基和雜芳基分別是指其中一個或多個(例如最多5個且例如最多3個)氫原子被獨立選自下述的取代基代替的烷基、環烷基、芳基、雜環烷基和雜芳基：

-R^a、-OR^b、-O(C₁-C₂ 烷基)O-(例如亞甲基二氧基)、-SR^b、胍基

(-NHC(=NH)NH₂)、胍上的一個或多個氫被 C₁-C₄ 烷基代替的胍基、
-NR^bR^c、鹵素、氰基、氧代(作為雜環烷基的取代基)、硝基、-COR^b、
-CO₂R^b、-CONR^bR^c、-OCOR^b、-OCO₂R^a、-OCONR^bR^c、-NR^cCOR^b、
-NR^cCO₂R^a、-NR^cCONR^bR^c、-SOR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^bR^c和-NR^cSO₂R^a，

其中 R^a 選自 C₁-C₆ 烷基、環烷基、芳基、雜環烷基和雜芳基；

R^b 選自 H、C₁-C₆ 烷基、芳基和雜芳基；和

R^c 選自氫和 C₁-C₄ 烷基；或

R^b 和 R^c 與它們所連接的氮形成雜環烷基；以及

其中每個 C₁-C₆ 烷基、環烷基、芳基、雜環烷基和雜芳基任選被一個或多個例如一個、兩個或三個獨立選自下述的取代基取代：C₁-C₄ 烷基、C₃-C₆ 環烷基、芳基、雜芳基、芳基-C₁-C₄ 烷基-、雜芳基-C₁-C₄ 烷基-、C₁-C₄ 鹵代烷基-、-OC₁-C₄ 烷基、-OC₁-C₄ 烷基苯基、-C₁-C₄ 烷基-OH、-C₁-C₄ 烷基-O-C₁-C₄ 烷基、-OC₁-C₄ 鹵代烷基、鹵素、-OH、-NH₂、-C₁-C₄ 烷基-NH₂、-N(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-NH(C₁-C₄ 烷基)、-N(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基苯基)、-NH(C₁-C₄ 烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作為雜芳基的取代基)、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄ 烷基、-CON(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-CONH(C₁-C₄ 烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄ 烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₄ 烷基)C(O)(C₁-C₄ 烷基)、-N(C₁-C₄ 烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-C(O)C₁-C₄ 烷基苯基、-C(O)C₁-C₄ 鹵代烷基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-SO₂(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₄ 鹵代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NH₂SO₂(C₁-C₄ 烷基)、-NH₂SO₂(苯基)和-NH₂SO₂(C₁-C₄ 鹵代烷基)。

【0027】 本申請所述化合物包括但不限於它們的光學異構體、外消旋體和它們的其它混合物。在這些情況下，單一的對映異構體或非



對映異構體即光學活性形式可通過不對稱合成或通過對外消旋體進行拆分來得到。外消旋體可例如通過常規方法(例如在拆分劑(resolving agent)存在下進行結晶)或色譜法(例如使用對掌性高壓液相色譜(HPLC)柱)來拆分。另外，上述化合物包括具有碳-碳雙鍵的化合物的Z-形式和E-形式(或順式形式和反式形式)。當本申請所述化合物以多種互變異構形式存在時，術語「化合物」旨在包括所述化合物的所有互變異構形式。上述化合物還包括晶體形式，包括多晶型物和包合物。類似地，術語「鹽」旨在包括所述化合物的所有互變異構形式和晶體形式。

【0028】 「醫藥上可接受之鹽」包括但不限於與無機酸的鹽，例如鹽酸鹽、磷酸鹽、焦磷酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、硝酸鹽等；及與有機酸的鹽，例如蘋果酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、枸橼酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、甲磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、2-羥基乙基磺酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、烷酸鹽例如乙酸鹽、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_p-\text{COOH}$ (其中p為0-4)鹽等。類似地，醫藥上可接受之陽離子包括但不限於鈉、鉀、鈣、鋁、鋰和銨。

【0029】 另外，若以酸加成鹽形式得到本申請所述化合物，則游離鹼可通過對所述酸加成鹽的溶液進行鹼化來得到。相反地，若產物為游離鹼，則加成鹽特別是醫藥上可接受之加成鹽可如下得到：按照由鹼化合物製備酸加成鹽的常規操作，將所述游離鹼溶解在適當的有機溶劑中並使用酸處理溶液。本領域技術人員知曉可用於製備無毒醫藥上可接受之加成鹽的各種合成方法學。

【0030】 本申請使用的術語「基團」、「殘基」或「片段」具有相同含義，旨在表示分子中可與分子中的鍵或其它片段連接的官能團或片段。

【0031】術語「活性劑」用於表示具有生物學活性的化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些具體例中，「活性劑」為具有藥物用途的化合物或其醫藥上可接受之鹽。例如，活性劑可為抗神經變性治療劑。

【0032】術語「治療有效量」是指當給藥於人類或非人類患者以有效提供治療益處例如緩解症狀、減緩疾病進展或預防疾病的量，例如治療有效量可以為足以減少對抑制HDAC活性有響應的疾病的症狀的用量。

【0033】本申請使用的術語「組蛋白去乙醯酶」和「HDAC」旨在表示以下酶的家族中的任意一員，所述酶從蛋白質(例如組蛋白或微管蛋白)的賴氨酸殘基的 ϵ -氨基中除去 N^ϵ -乙醯基。除非上下文另有說明，術語「組蛋白」旨在表示任意組蛋白蛋白質，包括來自任意物種的H1、H2A、H2B、H3、H4和H5。在一些具體例中，所述組蛋白去乙醯酶為人類HDAC，包括但不限於HDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7、HDAC-9和HDAC-10。在一些具體例中，至少一種組蛋白去乙醯酶選自HDAC-4、HDAC-5、HDAC-7和HDAC-9。在一些具體例中，所述組蛋白去乙醯酶為IIa類HDAC。在一些具體例中，所述組蛋白去乙醯酶為HDAC-4。在一些具體例中，所述組蛋白去乙醯酶為HDAC-5。在一些具體例中，所述組蛋白去乙醯酶來自原生動物來源或真菌來源。

【0034】術語「組蛋白去乙醯酶抑制劑」和「組蛋白去乙醯酶的抑制劑」旨在表示本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽，所述化合物或其醫藥上可接受之鹽能夠與組蛋白去乙醯酶相互作用並抑制其酶活性。

【0035】本申請使用的術語「由HDAC介導的病症或障礙」或「由組蛋白去乙醯酶介導的病症或障礙」是指以下病症或障礙，其中HDAC

和/或HDAC的作用例如對於該病症的發作、進展、表達等是重要或必需的，或是指已知可通過HDAC抑制劑(例如曲古抑菌素A)來治療的病症。

【0036】 術語「作用」描述了細胞表型或細胞增殖的變化或細胞表型或細胞增殖的不再變化。「作用」也可描述HDAC催化活性的變化或HDAC催化活性的不再變化。「作用」也可描述HDAC和天然結合配偶體之間相互作用的變化或HDAC和天然結合配偶體之間相互作用的不再變化。

【0037】 術語「抑制組蛋白去乙醯酶的酶活性」旨在表示降低組蛋白去乙醯酶從蛋白質(例如但不限於組蛋白或微管蛋白)中除去乙醯基的能力。抑制劑使組蛋白去乙醯酶的活性降至未受抑制的所述酶的活性的50%的濃度被確定為 IC_{50} 值。在一些具體例中，組蛋白去乙醯酶活性的這種降低為至少50%，例如至少約75%，例如至少約90%。在一些具體例中，組蛋白去乙醯酶活性被降低至少95%，例如被降低至少99%。在一些具體例中，本申請描述的化合物及其醫藥上可接受之鹽具有小於100 nM的 IC_{50} 值。在一些具體例中，本申請描述的化合物及其醫藥上可接受之鹽具有100 nM至1 μ M的 IC_{50} 值。在一些具體例中，本申請描述的化合物及其醫藥上可接受之鹽具有1至25 μ M的 IC_{50} 值。

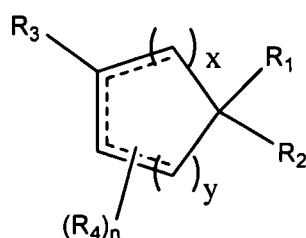
【0038】 在一些具體例中，所述抑制為特異性的，即所述組蛋白去乙醯酶抑制劑當濃度低於產生另一種不相關的生物作用所需要的抑制劑濃度時使組蛋白去乙醯酶從蛋白質中除去乙醯基的能力得以降低。在一些具體例中，與產生不相關的生物作用所需要的濃度相比，組蛋白去乙醯酶抑制活性所需要的抑制劑濃度低至少2倍，例如低至少5倍，例如低至少10倍，例如低至少20倍。

【0039】 「治療」是指在患者中對疾病進行的任意治療，包括：

- a)預防所述疾病，也就是說，使所述疾病的臨床症狀不再發展；
- b)抑制所述疾病；
- c)減緩或阻止臨床症狀的發展；和/或
- d)緩解所述疾病，也就是說，使臨床症狀消退。

【0040】 「受試者」或「患者」是指已經或者即將作為治療、觀察或實驗對象的動物，例如哺乳動物。本申請描述的方法可用於人類療法和獸醫應用。在一些具體例中，所述受試者為哺乳動物；在一些具體例中，所述受試者為人類。

【0041】 本發明提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，



式 I

其中：

每條虛線表示單或雙鍵，條件是所述環含有一個或兩個不相鄰的雙鍵；

R^1 選自 $-C(O)NH(OH)$ 和 $-N(OH)C(O)R^5$ ，其中 R^5 選自氫、低級烷基和鹵代低級烷基；

R^2 是芳基、雜芳基和雜環烷基，其中的每個任選被 1-3 個獨立地選自下述的取代基取代：鹵素、烷基、環烷基、鹵代烷基、羥基、烷氧基和腈(nitrile)；以及

R^3 選自氫、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基和

雜芳烷基，其中的每個任選被 1-3 個獨立地選自下述的取代基取代：
 鹵素、 $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、烷基、被 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 取代的烷基、環烷基、鹵代烷基、
 羥基、烷氧基、被 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 取代的烷氧基、芳基、雜芳基和腈；

每次出現時， R^4 獨立地選自鹵素、低級烷基、鹵代低級烷基和羥基；

x 和 y 獨立地選自 1、2 和 3，條件是 $x + y$ 的和 ≤ 4 ，

n 選自 0、1、2 和 3；

R^b 選自 H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和雜芳基；以及

R^c 選自氫和 C_1 - C_4 烷基；或者

R^b 和 R^c 與和它們連接的氮形成雜環烷基；以及

其中對於 R^b 和 R^c ，每個 C_1 - C_6 烷基、環烷基、芳基、雜環烷基和雜芳基未被取代或者被一個或多個獨立地選自下述的取代基取代：
 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、芳基、雜芳基、芳基- C_1 - C_4 烷基-、雜芳基- C_1 - C_4 烷基-、 C_1 - C_4 鹵代烷基-、 $-\text{OC}_1$ - C_4 烷基、 $-\text{OC}_1$ - C_4 烷基苯基、 $-\text{C}_1$ - C_4 烷基-OH、 $-\text{C}_1$ - C_4 烷基-O- C_1 - C_4 烷基、 $-\text{OC}_1$ - C_4 鹵代烷基、鹵素、-OH、
 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_1$ - C_4 烷基- NH_2 、 $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、 $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 烷基)、
 $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基苯基)、 $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 烷基苯基)、氰基、硝基、
 氧代(作為雜芳基的取代基)、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1$ - C_4 烷基、 $-\text{CON}(\text{C}_1$ - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、 $-\text{CONH}(\text{C}_1$ - C_4 烷基)、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1$ - C_4 烷基)、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{苯基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 烷基) $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1$ - C_4 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 烷基) $\text{C}(\text{O})(\text{苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - C_4 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - C_4 苯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - C_4 鹵代烷基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1$ - C_4 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1$ - C_4 烷基)、 $-\text{SO}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1$ - C_4 鹵代烷基)、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 烷基)、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{苯基})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1$ - C_4 烷基)、 $-\text{NHSO}_2(\text{苯基})$ 和 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1$ - C_4 鹵代烷基)。

【0042】 在一些具體例中， R^1 是 $-C(O)NH(OH)$ 。

【0043】 在一些具體例中， R^1 是 $-N(OH)C(O)R^5$ 。在一些具體例中， R^5 選自氫和低級烷基。在一些具體例中， R^5 是低級烷基。

【0044】 在一些具體例中， R^2 是任選被1-3個獨立地選自下述的取代基取代的苯基：鹵素、烷基、環烷基、鹵代烷基、羥基、烷氧基和腈。在一些具體例中， R^2 是任選被1-3個獨立地選自鹵素、低級烷基和鹵代烷基中的取代基取代的苯基。在一些具體例中， R^2 選自苯基、2-氟苯基、2-甲基, 3-氟-2-甲基苯基, 3,4-二氟-2-甲基苯基和2-甲基苯基。在一些具體例中， R^2 選自苯基、2-氟苯基、2-甲基, 3-氟-2-甲基苯基和2-甲基苯基。在一些具體例中， R^2 是3-氟-2-甲基苯基。

【0045】 在一些具體例中， R^2 是任選被1-3個獨立地選自下述的取代基取代的雜芳基：鹵素、低級烷基和鹵代烷基。在一些具體例中， R^2 是任選被1-3個獨立地選自下述的取代基取代的吡啶基：鹵素、低級烷基和鹵代烷基。在一些具體例中， R^2 是2-甲基吡啶-3-基。

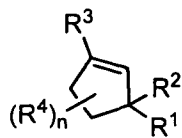
【0046】 在一些具體例中， x 是1。在一些具體例中， x 是2。在一些具體例中， x 是3。

【0047】 在一些具體例中， x 是1以及 y 選自1、2和3。在一些具體例中， x 是2以及 y 選自1和2。在一些具體例中， x 是3以及 y 是1。

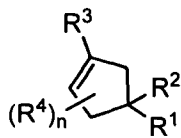
【0048】 在一些具體例中， y 是1。在一些具體例中， y 是2。在一些具體例中， y 是3。

【0049】 在一些具體例中， y 是1以及 x 選自1、2和3。在一些具體例中， y 是2以及 x 選自1和2。在一些具體例中， y 是3以及 x 是1。

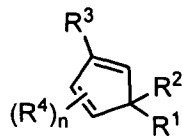
【0050】 在一些具體例中，式I化合物選自式II、式III和式IV化合物。



式 II

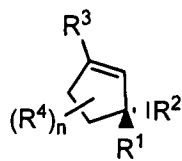


式 III

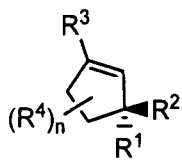


式 IV

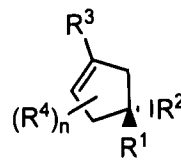
【0051】 在一些具體例中，式I化合物選自式V-X化合物。



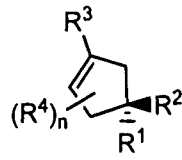
式 V



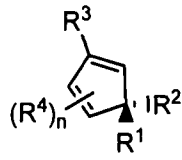
式 VI



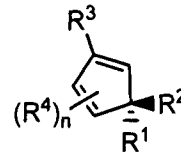
式 VII



式 VIII

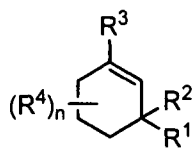


式 IX

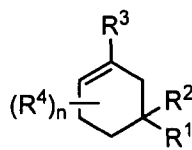


式 X

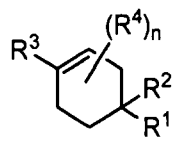
【0052】 在一些具體例中，式I化合物選自式XI-XIII化合物。



式 XI



式 XII



式 XIII

【0053】 在一些具體例中，R³選自氫、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基和雜芳烷基，其中的每個任選被1-3個獨立地選自下述的取代基取代：鹵素、烷基、環烷基、鹵代烷基、羥基、烷氧基以及腈。

【0054】 在一些具體例中，R³選自氫和任選被1-3個獨立地選自下述的取代基取代的烷基：鹵素、環烷基、鹵代烷基、羥基、烷氧基和腈。在一些具體例中，R³選自氫和被1-3個獨立地選自鹵素、羥基和烷氧基中的取代基取代的烷基。

【0055】 在一些具體例中，R³是任選被1-3個獨立地選自下述的取

代基的芳基：鹵素、烷基、環烷基、鹵代烷基、羥基、烷氧基和腈。在一些具體例中， R^3 選自苯基、2-甲基苯基、3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘔咩-6-基、4,4-二氟-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基和4,4,8-三氟-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基。

【0056】 在一些具體例中， R^3 是任選被1-3個獨立地選自下述的取代基取代的雜芳基：鹵素、烷基、環烷基、鹵代烷基、羥基、烷氧基和腈。在一些具體例中， R^3 選自6-甲基吡啶-3-基、6-三氟甲基吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、5-(三氟甲基)嘧啶-2-基、5-甲基嘧啶-2-基、嘧啶-2-基、2-(三氟甲基)嘧啶-5-基、2-甲基嘧啶-5-基、嘧啶-5-基、2-(三氟甲基)嘧啶-4-基、2-甲基嘧啶-4-基、嘧啶-4-基、6-(三氟甲基)嗒咩-4-基、6-甲基嗒咩-4-基、嗒咩-4-基、6-環丙基嗒咩-4-基、吡咩-2-基、5-(三氟甲基)吡咩-2-基、5-甲基吡咩-2-基、3-環丙基吡咩-2-基、1H-吡啶-1-基、1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基、嘔啶-2-基、2-環丙基嘔啶-5-基、噻啶-2-基、2-環丙基噻啶-5-基、1,3,4-噻二啶-2-基、2-甲基苯并[d]嘔啶-5-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基、咪啶并[1,2-a]吡啶-7-基、1H-吡啶-6-基以及2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-基。

【0057】 在一些具體例中， R^3 是任選被1-3個獨立地選自下述的取代基取代的雜環烷基：鹵素、烷基、環烷基、鹵代烷基、羥基、烷氧基、芳基、雜芳基和腈。在一些具體例中， R^3 選自1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2(3H)-基、3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基、4-環丙基哌咩-1-基、1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基和1-環丙基哌啶-4-基。

【0058】 在一些具體例中， n 是0。在一些具體例中， n 是1。在一些具體例中， n 是2。在一些具體例中， n 是3。

【0059】 在一些具體例中，每次出現時， R^4 獨立地選自鹵素和低

級烷基。

【0060】 還提供了選自下述的化合物或其醫藥上可接受之鹽：

(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-苯基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-苯基環戊-2-烯甲醯胺；

(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(鄰甲苯基)環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(鄰甲苯基)環戊-2-烯甲醯胺；

(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(吡咩-2-基)環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(吡咩-2-基)環戊-2-烯甲醯胺；

(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-3-(5-氯吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(喹啉-6-基)環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(嘧啶-5-基)環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-2-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-3-(2-環丙基-5-氟吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-(三氟甲基)喹啉-6-基)環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(3-甲基苯并[d]異喹啉-5-基)環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-3-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(6-甲基吡啶-3-基)環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-3-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環戊-2-烯甲醯胺；



(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-3-(苯并[d]異噻唑-7-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

N-羥基-1-苯基環戊-3-烯甲醯胺；以及

1-(2-氟苯基)-N-羥基環戊-3-烯甲醯胺。

【0061】 還提供了選自下述的化合物或其醫藥上可接受之鹽：

(S)-3-(1-(2-(二乙氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-3-(1-(3-(二乙氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-3-(1-(2-(二乙氨基)乙基)-1H-吡唑-6-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(1S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(3-氟-5-(1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-3-(3-(2-(二乙氨基)乙氧基)-5-氟苯基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-3-(3-((二乙氨基)甲基)-5-氟苯基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-3-(2-(2-(二乙氨基)乙氧基)吡啶-4-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-3-(5-(2-(二乙氨基)乙氧基)吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；以及

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟-6-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)吡啶-3-

基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺。

【0062】 還提供了選自下述的化合物或其醫藥上可接受之鹽：

(S)-3-環丙基-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-N-羥基-1,3-二苯基環戊-2-烯甲醯胺；

(R)-N-羥基-1,3-二苯基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-3-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基-1-苯基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-甲基吡啶-3-基)環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-6-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-3-(苯并[d]噻唑-5-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-3-(苯并[b]噻吩-2-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)環戊-2-烯甲醯胺；

4-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-甲醯胺；

3'-氟-4-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基-2'-甲基-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-甲醯胺；以及

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(喹啉-6-基)環戊-2-烯甲醯胺。

【0063】 得到本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽的方法對於本領域技術人員是顯而易見的，其中適當的操作參見例如以下實施例和本申請引用的參考文獻。

【0064】 本申請還提供了一種抑制至少一種組蛋白去乙醯酶的方法。在一些具體例中，所述至少一種組蛋白去乙醯酶為IIa類HDAC。在一些具體例中，所述至少一種組蛋白去乙醯酶選自HDAC-4、HDAC-5、HDAC-7和HDAC-9。在一些具體例中，所述抑制是在細胞中。在一些具體例中，本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽就抑制至少一種II類組蛋白去乙醯酶而言為選擇性的。在一些具體例中，本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽為HDAC-4和/或HDAC-5的選擇性抑制劑。

【0065】 本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由HDAC介導的病症或障礙的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0066】 在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙涉及神經變性病理。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由HDAC介導的神經變性病理的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0067】 在一些具體例中，所述神經變性病理選自阿茲海默症、帕金森氏病、神經元核內包涵體病(NIID)、齒狀核紅核蒼白球丘腦下核萎縮(DRPLA)、弗裏德賴希共濟失調(Friedreich's ataxia)、魯賓斯坦-陶比症候群(Rubenstein-Taubi Syndrome)和聚麩醯胺酸病例如亨廷頓氏病、脊髓小腦共濟失調1 (SCA 1)、脊髓小腦共濟失調7 (SCA 7)、癲癇

發作、紋狀體黑質變性、進行性核上性麻痹、變形性肌張力不全、痙攣性斜頸、運動障礙、家族性震顫、抽動穢語症候群(Gilles de la Tourette syndrome)、彌散性盧伊體病、進行性核上性麻痹、匹克氏病、原發性側索硬化、進行性神經性肌萎縮、脊髓性肌萎縮、肥大性間質性多神經病、視網膜色素變性、遺傳性視神經萎縮、遺傳性痙攣性截癱、夏-德症候群(Shy-Drager syndrome)、肯尼迪氏病、與蛋白質聚集相關的神經變性、馬-約病(Machado-Joseph's disease)、海綿狀腦病、與朊病毒相關的疾病、多發性硬化症(MS)、進行性核上性麻痹(斯-理-奧病(Steel-Richardson-Olszewski disease))、哈-施病(Hallervorden-Spatz disease)、進行性家族性肌陣攣性癲癇、小腦變性、運動神經元病、韋-霍病(Werdnig-Hoffman disease)、沃-庫-韋病(Wohlfart-Kugelberg-Welander disease)、沙-馬-圖病(Charcot-Marie-Tooth disease)、德-索病(Dejerine-Sottas disease)、色素性視網膜炎(retinitis pigmentosa)、萊伯氏病、進行性全身性硬化症、皮膚炎和混合型結締組織病。

【0068】 在一些具體例中，所述神經變性病理為眼部急性或慢性變性疾病。眼部急性或慢性變性疾病包括青光眼、乾性年齡相關黃斑變性、視網膜色素變性和其它形式的遺傳性變性視網膜病、視網膜脫落、黃斑皺褶、影響外部視網膜的缺血、與糖尿病性視網膜病和視網膜缺血相關的細胞損傷、與激光療法相關的損傷、眼部新生血管、糖尿病性視網膜病、虹膜紅變、葡萄膜炎、富克斯異色性虹膜睫狀體炎(Fuch's heterochromatic iridocyclitis)、新生血管性青光眼、角膜新血管形成、視網膜缺血、脈絡膜血管功能不全、脈絡膜性血栓症、頸動脈缺血、挫傷性眼外傷、早產兒視網膜病、視網膜靜脈閉塞、增殖性玻

璃體視網膜病、角膜血管發生、視網膜微血管病和視網膜水腫。

【0069】 在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙包括纖維化疾病例如肝纖維化、囊性纖維化、肝硬化和纖維化皮膚病例如肥厚性瘢痕、瘢痕疙瘩和杜普伊特倫攣縮(Dupuytren's contracture)。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由HDAC介導的纖維化疾病的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0070】 在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙包括心理障礙，例如抑鬱症、雙相性精神障礙和痴呆。在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙包括抑鬱症。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由HDAC介導的心理障礙例如抑鬱症的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些具體例中，所述抑鬱症選自重症抑鬱性障礙(major depressive disorder)和雙相性精神障礙。

【0071】 在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙包括焦慮症。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由HDAC介導的焦慮症的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0072】 在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙包括精神分裂症。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由HDAC介導的精神分裂症的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0073】 在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙包括運動神經元病、肌萎縮/肌肉萎縮症(muscle wasting disorder)或肌萎縮性側索

硬化(amyotrophic lateral sclerosis)(ALS)。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由HDAC介導的運動神經元病、肌萎縮/肌肉萎縮症或肌萎縮性側索硬化(ALS)的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0074】 在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙包括心血管病症。因此，本申請還提供在需要所述治療的受試者中治療由HDAC介導的心血管病症的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些具體例中，所述心血管病症選自心肌病、心臟肥大、心肌缺血、心力衰竭、心臟再狹窄和動脈硬化。

【0075】 在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙包括癌症。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由HDAC介導的癌症的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些具體例中，所述癌症選自淋巴瘤、胰腺癌、結腸直腸癌、肝細胞癌、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血(Waldenstrom macroglobulinemia)、激素抵抗性前列腺癌和白血病、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、頭頸癌、腎癌、胃癌、腦癌、B-細胞淋巴瘤、外周T-細胞淋巴瘤和皮膚T-細胞淋巴瘤。在一些進一步的具體例中，所述癌症選自以下癌症類型。心臟：肉瘤(血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤)、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂肪瘤和畸胎瘤；肺：支氣管癌(鱗狀上皮細胞癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌)、肺泡(細支氣管)癌、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟骨瘤性錯構瘤(chondromatous hamartoma)、間皮瘤；胃

腸：食道(鱗狀上皮細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(導管腺癌、胰島素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤、舒血管腸肽瘤(vipoma))、小腸(腺癌、淋巴瘤、類癌瘤、卡波西肉瘤(Karposi's sarcoma)、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)；泌尿生殖道：腎臟(腺癌、威爾姆斯瘤(Wilm's tumor)[腎胚細胞瘤(nephroblastoma)]、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(鱗狀上皮細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睪丸(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣瘤、脂肪瘤)；肝臟：肝癌、膽管癌、肝毒細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管瘤；骨：成骨肉瘤(osteogenic sarcoma)(骨肉瘤(osteosarcoma))、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤因瘤(Ewing's sarcoma)、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤(malignant giant cell tumor)、脊索瘤(chordoma)、成軟骨細胞瘤(osteochondroma)(骨軟骨外生骨疣(osteochondromatous exostose))、良性軟骨瘤、成軟骨細胞瘤、軟骨黏液樣纖維瘤(chondromyxofibroma)、骨樣骨瘤和巨細胞瘤；神經系統：顱骨(骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃色瘤、畸形性骨炎(osteitis deformans))、腦膜(腦膜瘤、腦膜肉瘤(meningiosarcoma)、神經膠質瘤)、腦(星形細胞瘤、髓母細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、生殖細胞瘤[松果體瘤]、多型性膠質母細胞瘤、少突神經膠質瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤)、脊髓神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)；婦科：子宮(子宮內膜癌)、宮頸(宮頸癌、瘤前宮頸非典型增生(pre-tumor cervical dysplasia))、卵巢(卵巢癌[漿液性囊腺癌(serous cystadenocarcinoma)、黏液性囊腺癌

(mucinous cystadenocarcinoma)、未分類癌(unclassified carcinoma)]、粒層-泡膜細胞瘤(granulosa-thecal cell tumor)、Sertoli-Leydig細胞瘤、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、外陰(鱗狀上皮細胞癌、上皮內癌(intraepithelial carcinoma)、腺癌、纖維肉瘤、黑素瘤)、陰道(透明細胞癌、鱗狀上皮細胞癌、葡萄狀肉瘤(胚胎橫紋肌肉瘤)、輸卵管(癌)；血液：血(髓細胞性白血病 [急性髓細胞性白血病和慢性髓細胞性白血病]、急性成淋巴細胞性白血病、慢性成淋巴細胞性白血病、骨髓增生性疾病、多發性骨髓瘤、骨髓增生異常症候群)、霍奇金病(Hodgkin's disease)、非霍奇金淋巴瘤[惡性淋巴瘤]；皮膚：惡性黑素瘤、基底細胞癌、鱗狀上皮細胞癌、卡波西肉瘤、moles dysplastic nevi、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤、癬痕疙瘩、銀屑病；和腎上腺：成神經細胞瘤；和通過在對所述腫瘤進行照射來治療癌症之前、過程中或之後施用本發明化合物來使腫瘤對放射療法增敏。

【0076】 在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙包括可通過免疫調節治療的病症或障礙。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療可通過免疫調節來治療的由HDAC介導的病症或障礙的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些具體例中，可通過免疫調節來治療的病症或障礙選自哮喘、腸易激症候群、克羅恩病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、腸運動障礙(bowel motility disorder)、高血壓、類風濕性關節炎、骨關節炎、青少年慢性關節炎、移植物抗宿主病、銀屑病、脊椎關節病、炎症性腸病、酒精性肝炎、斯耶格倫氏症候群(Sjogren's syndrome)、強直性脊柱炎、膜性腎小球病、椎間盤性疼痛(discogenic pain)、全身性紅斑狼瘡、過敏性腸病、

腹部疾病、支氣管炎、囊性纖維化病、類風濕性脊椎炎、骨關節炎、葡萄膜炎、虹膜炎和結膜炎、缺血性腸病、銀屑病、濕疹、皮炎、膿毒性關節炎、痛風、假痛風、幼年型關節炎、斯蒂爾病(Still's disease)、亨-舍紫癍(Henoch-Schonlein purpura)、銀屑病關節炎、肌痛、反應性關節炎(萊特氏症候群(Reiter's syndrome))、血色素沉著病(hemochromatosis)、韋格肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、家族性地中海熱(familial Mediterranean fever)(FMF)、HBDS(高免疫球蛋白血症D(hyperimmunoglobulinemia D)和周期性發熱症候群(periodic fever syndrome))、TRAPS (TNF- α 受體相關的周期性發熱症候群)、慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease)、新生兒期發病的多系統疾病(neonatal-onset multisystem inflammatory disease) (NOMID)、冷吡啉相關周期性症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome) (CAPS)和家族性寒冷性自身炎症性症候群(familial cold autoinflammatory syndrome) (FCAS)。

【0077】 在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙包括過敏性疾病。因此，本發明提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由HDAC介導的過敏性疾病的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。過敏性疾病包括但不限於呼吸性過敏性疾病如過敏性鼻炎、超敏性肺病(hypersensitivity lung disease)、超敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis)、嗜酸性粒細胞性肺炎(eosinophilic pneumonias)、呂弗勒氏症候群(Loeffler's syndrome)、慢性嗜酸性粒細胞性肺炎、遲髮型超敏反應、間質性肺病(ILD)、特發性肺纖維化、多肌炎、皮肌炎、全身性過敏反應(systemic anaphylaxis)、藥物過敏(例如對青黴素或頭孢菌素

過敏)和昆蟲叮咬性過敏。

【0078】 在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙包括傳染性疾病例如真菌感染、細菌感染、病毒感染和原蟲感染，例如瘧疾、賈第蟲病、利什曼病、查加斯病(Chaga's disease)、痢疾、弓形體病和球蟲病。在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙包括瘧疾。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由HDAC介導的傳染性疾病例如瘧疾的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0079】 在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙包括自閉症或雷特症候群(Rett syndrome)。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由HDAC介導的自閉症或雷特症候群的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0080】 在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙包括血液障礙例如地中海貧血、貧血和鐮狀細胞貧血。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由HDAC介導的血液障礙的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0081】 在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙包括代謝疾病例如前驅糖尿病或糖尿病(I型或II型)。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由HDAC介導的代謝疾病例如前驅糖尿病或糖尿病(I型或II型)的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0082】 在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙包括也可

通過基於祖細胞/幹細胞的療法治療的障礙，例如：與糖尿病有關的障礙(器官衰竭、肝硬化和肝炎)；與腦中的祖細胞失調相關的中樞神經系統(CNS)障礙(例如創傷後應激障礙(PTSD)；腫瘤(例如視網膜母細胞瘤)；影響少突膠質細胞祖細胞的障礙(例如星形細胞瘤和室管膜細胞瘤)；多發性硬化症；脫髓鞘障礙例如腦白質營養不良；與白質丟失相關的神經病；和小腦障礙例如共濟失調；和嗅覺祖細胞障礙(olfactory progenitor disorder)(例如嗅覺缺失症(anosmic condition))。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由HDAC介導的障礙的方法，所述方法包括在用基於祖細胞/幹細胞的療法治療前、治療過程中或治療後向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0083】 在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙包括與上皮和間充質細胞的增生有關的障礙(例如腫瘤、傷口愈合和外科手術)。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由HDAC介導的與上皮和間充質細胞的增生有關的障礙的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0084】 在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙包括與骨祖細胞(例如成骨細胞和破骨細胞)的增生有關的障礙、與毛髮祖細胞和表皮祖細胞有關的障礙(例如脫髮、皮膚腫瘤、皮膚再生、燒傷和整形手術)；和與絕經期間的骨丟失有關的障礙。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由HDAC介導的與骨祖細胞增殖、與毛髮祖細胞和表皮祖細胞有關的障礙或與骨丟失有關的障礙的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的

化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0085】 在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙為病毒性障礙，對於所述病毒性障礙，在向受試者施用治療有效量的本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽後，血液細胞在HDAC抑制後變得對其它處理敏感。

【0086】 在一些具體例中，由HDAC介導的所述病症或障礙為免疫障礙，在向受試者施用治療有效量的本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽後，所述免疫障礙可用TNF α 或其它免疫調節劑共治療。

【0087】 在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙包括移植排斥或移植排斥。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療由HDAC介導的與移植排斥或移植排斥有關的障礙的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0088】 在一些具體例中，由HDAC介導的病症或障礙包括與氧化氮(NO)的調節有關的血壓障礙(例如高血壓、勃起機能障礙、哮喘；和眼部障礙如青光眼)。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療與由HDAC介導的與氧化氮(NO)調節有關的血壓障礙的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些具體例中，所述病症或障礙為心臟肥大障礙。因此，本申請還提供了一種在需要所述治療的受試者中治療與由HDAC介導的心臟肥大障礙的方法，所述方法包括向所述受試者施用治療有效量的至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0089】 本申請還提供一種治療方法，其中將本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽作為唯一的活性劑給藥於受試者。本申請還提供一種治療方法，其中將本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種或多種其它活性劑聯合給藥於受試者。

【0090】 通常，本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽將以治療有效量通過就具有類似用途的藥物而言的任意公認給藥模式來給藥。化合物即活性成分的實際量將取決於多種因素例如待治療的疾病的嚴重程度、受試者的年齡和相對健康、所使用的化合物的效力、給藥途徑和形式及本領域技術人員公知的其它因素。藥物可每天給藥至少一次，例如每天給藥一次或兩次。

【0091】 在一些具體例中，本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽以醫藥組成物形式來給藥。因此，本發明提供醫藥組成物，其包含本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽及至少一種選自載體、輔料和賦形劑的醫藥上可接受之媒介物。

【0092】 醫藥上可接受之媒介物必須具有足夠高的純度和足夠低的毒性以使它們適於給藥於待治療的動物。媒介物可為惰性的或其可具有藥學益處。為了在每個單位劑量中給藥所述化合物或其醫藥上可接受之鹽，與所述化合物或其醫藥上可接受之鹽一起使用的媒介物的量足以提供實用量的物質。

【0093】 示例性的醫藥上可接受之載體或其組分為糖，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；澱粉，例如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和甲基纖維素；西黃蓍膠粉；麥芽；明膠；滑石；固體潤滑劑，例如硬脂酸和硬脂酸鎂；硫酸鈣；合成油；植物油，例如花生油、棉籽油、芝麻油、橄欖油和玉米

油；多元醇，例如丙二醇、甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；海藻酸；磷酸鹽緩衝溶液；乳化劑，例如吐溫(TWEENS)；潤濕劑，例如月桂基硫酸鈉；著色劑；矯味劑；壓片劑；穩定劑；抗氧化劑；防腐劑；無熱原水；等滲鹽水；和磷酸鹽緩衝溶液。

【0094】 任選的活性劑可包含在醫藥組成物中，所述任選的活性劑基本不干擾本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽的活性。

【0095】 將有效濃度的本申請所述至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽與適當的醫藥上可接受之媒介物混合。當所述化合物或其醫藥上可接受之鹽表現出不足的溶解度時，可使用使化合物增溶的方法。上述方法為本領域技術人員已知的且包括但不限於使用共溶劑例如二甲基亞砷(DMSO)、使用表面活性劑例如吐溫或溶解在碳酸氫鈉水溶液中。

【0096】 當對本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽進行混合時或當加入本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽時，所得混合物可為溶液、懸浮液、乳液等。所得混合物的形式取決於多種因素，包括所預期的給藥模式和所述化合物或其醫藥上可接受之鹽在所選媒介物中的溶解度。足以緩解所治療的疾病的症狀的有效濃度可憑經驗來確定。

【0097】 本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽可如下以劑量單位制劑形式來給藥：口服、局部、胃腸外、靜脈內、肌內注射、吸入或噴霧、舌下、透皮、含服、直腸、眼用溶液劑或其它方式。

【0098】 可將醫藥組成物配製成用於口服，例如片劑、糖錠劑、錠劑、水性或油性懸浮劑、可分散的粉末劑或顆粒劑、乳劑、硬膠囊劑或軟膠囊劑、糖漿劑或酏劑。旨在用於口服的醫藥組成物可根據本

領域已知的用於製備醫藥組成物的任意方法來製備且上述組成物可含有一種或多種試劑例如甜味劑、矯味劑、著色劑和防腐劑以提供藥學上美觀和適口的製劑。在一些具體例中，口服醫藥組成物含有0.1%至99%的本申請所述至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些具體例中，口服醫藥組成物含有至少5% (重量%)的本申請所述至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽。一些具體例含有25%至50%或5%至75%的本申請所述至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0099】 口服給藥的醫藥組成物還包括液體溶液劑、乳劑、懸浮劑、粉末劑、顆粒劑、酞劑、酞劑、糖漿劑等。適於製備上述組成物的醫藥上可接受之載體為本領域公知的。口服醫藥組成物可含有防腐劑、矯味劑、甜味劑(例如蔗糖或糖精)、掩味劑和著色劑。

【0100】 用於糖漿劑、酞劑、乳劑和懸浮劑的常見載體組分包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液體蔗糖、山梨醇和水。糖漿劑和酞劑可用甜味劑例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配製。上述醫藥組成物還可含有緩和劑。

【0101】 例如，可將本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽引入到口服液體製劑例如水性或油性懸浮劑、溶液劑、乳劑、糖漿劑或酞劑中。另外，含有上述至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物可按乾燥產品形式來提供，其在使用前用水或其它適當的媒介物複溶。上述液體製劑可含有常規添加劑，例如助懸劑(例如山梨醇糖漿、甲基纖維素、葡萄糖/糖、糖漿、明膠、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁凝膠和氫化食用脂)、乳化劑(例如卵磷脂、脫水山梨醇單油酸酯或阿拉伯膠)、非水性媒介物[其可包括食用油(例如杏仁油、分級椰子油、矽酯、丙二醇和乙醇)]和防腐劑(例如對羥基苯甲酸

甲酯或對羥基苯甲酸丙酯和山梨酸)。

【0102】 對於懸浮劑，常見的助懸劑包括甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、AVICEL RC-591、西黃蓍膠和海藻酸鈉；常見的潤濕劑包括卵磷脂和聚山梨酯80；且常見的防腐劑包括對羥基苯甲酸甲酯和苯甲酸鈉。

【0103】 水性懸浮劑含有活性物質(一種或多種)及適於製備水性懸浮劑的賦形劑。上述賦形劑為助懸劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烷基吡咯烷酮、西黃蓍膠和阿拉伯膠；分散劑或潤濕劑；上述賦形劑可為天然存在的磷脂例如卵磷脂或氧化烯與脂肪酸的縮合產物例如聚氧乙烯硬脂酸酯或氧化乙烯與長鏈脂肪醇的縮合產物例如十七烯氧基鯨蠟醇或氧化乙烯與衍生自脂肪酸和己糖醇的部分酯的縮合產物例如聚氧乙烯山梨醇代替物或氧化乙烯與衍生自脂肪酸和己糖醇酐的部分酯的縮合產物例如聚乙烷脫水山梨醇代替物。水性懸浮劑還可含有一種或多種防腐劑，例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯。

【0104】 油性懸浮劑可如下製備：將活性成分混懸在植物油例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油中或混懸在礦物油例如液體石蠟中。油性懸浮劑可含有增稠劑，例如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。可加入甜味劑例如上述那些甜味劑和矯味劑以提供適口的口服製劑。這些醫藥組成物可通過加入抗氧化劑例如抗壞血酸來防腐。

【0105】 醫藥組成物還可呈水包油型乳劑形式。油相可為植物油例如橄欖油或花生油或礦物油例如液體石蠟或這些油的混合物。適當的乳化劑可為天然存在的膠類例如阿拉伯膠或西黃蓍膠、天然存在的磷脂例如大豆磷脂或卵磷脂、衍生自脂肪酸和己糖醇或己糖醇酐的酯

或部分酯例如脫水山梨醇單油酸酯和所述部分酯與氧化乙烯的縮合產物例如聚氧乙烯脫水山梨醇單油酸酯。

【0106】 適於通過加入水來製備水性懸浮劑的可分散的粉末劑和顆粒劑為活性成分與分散劑或潤濕劑、助懸劑和一種或多種防腐劑的混合物。分散劑或潤濕劑和助懸劑的適當實例如上所述。

【0107】 片劑通常包含常規醫藥上可接受之輔料，例如惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、碳酸鈉、甘露醇、乳糖和纖維素；黏合劑，例如澱粉、明膠和蔗糖；崩解劑，例如澱粉、海藻酸和交聯羧甲纖維素；潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸和滑石。助流劑例如二氧化矽可用於改善粉末混合物的流動性。為了美觀，可加入著色劑例如FD&C染料。甜味劑和矯味劑例如阿司帕坦、糖精、薄荷醇、薄荷和水果香料可為用於咀嚼片的有用輔料。膠囊劑(包括定時釋放和持續釋放製劑)通常包含一種或多種上述固體稀釋劑。對載體組分的選擇通常取決於次級考慮因素例如味道、成本和貯存穩定性。

【0108】 上述醫藥組成物還可通過常規方法通常用pH依賴性包衣或時間依賴性包衣來包衣，從而使所述化合物或其醫藥上可接受之鹽在胃腸道中在所期望的局部給藥部位附近釋放或使所述化合物或其醫藥上可接受之鹽在不同的時間釋放以延長所期望的作用。上述劑型通常包含但不限於一種或多種乙酸鄰苯二甲酸纖維素、聚乙烯基乙酸鄰苯二甲酸酯、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素、丙烯酸樹脂包衣、蠟和蟲膠。

【0109】 口服醫藥組成物還可按硬明膠膠囊劑(其中將活性成分與惰性固體稀釋劑例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土混合)或軟明膠膠囊劑(其中將活性成分與水或油性介質例如花生油、液體石蠟或橄欖油混合)

形式來提供。

【0110】 醫藥組成物可呈無菌注射用水性或油性懸浮劑形式。該懸浮劑可根據已知技術使用上述那些適當的分散劑或潤濕劑和助懸劑來配製。無菌注射劑還可為在胃腸外可接受的無毒媒介物中的無菌注射用溶液劑或懸浮劑，例如在1,3-丁二醇中的溶液劑。可使用且可接受的媒介物包括水、林格溶液(Ringer's solution)和等滲氯化鈉溶液。另外，通常使用無菌不揮發性油作為溶劑或混懸介質。出於該目的，可使用任意溫和的不揮發性油，包括合成性甘油一酯或甘油二酯。另外，脂肪酸例如油酸可用於製備注射劑。

【0111】 本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽可在無菌介質中來胃腸外給藥。胃腸外給藥包括皮下注射、靜脈內注射、肌內注射、鞘內注射或輸注技術。可將本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽混懸或溶解在媒介物中，這取決於所使用的媒介物和濃度。有利地，可將輔料例如局部麻醉劑、防腐劑和緩衝劑溶解在媒介物中。在用於胃腸外給藥的多種醫藥組成物中，載體占組成物總重量的至少90%。在一些具體例中，用於胃腸外給藥的載體選自丙二醇、油酸乙酯、吡咯烷酮、乙醇和芝麻油。

【0112】 本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽還可按用於藥物直腸給藥的栓劑形式來給藥。這些醫藥組成物可如下製備：將藥物與適當的非刺激性賦形劑混合，所述賦形劑在常溫為固體，但在直腸溫度為液體，因此將在直腸中融化以釋放藥物。上述物質包括可可脂和聚乙二醇。

【0113】 可將本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽配製成用於局部施用，例如局部施用於皮膚和黏膜，例如局部施用在眼中，

呈凝膠劑、乳膏劑和洗劑形式及用於施用於眼。局部用醫藥組成物可呈任意形式，包括例如溶液劑、乳膏劑、軟膏劑、凝膠劑、洗劑、乳劑、清潔劑、增濕劑、噴霧劑、皮膚貼劑等。

【0114】 可將上述溶液劑與適當的鹽一起配製成濃度為0.01%-10%的等滲溶液(pH 5-7)。還可將本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽配製成透皮貼劑以供透皮給藥。

【0115】 可將包含本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽的局部用醫藥組成物與本領域公知的多種載體物質混合，所述載體物質為例如水、醇、蘆薈凝膠、尿囊素、甘油、維生素A和E油、礦物油、丙二醇、PPG-2丙酸肉豆蔻酯等。

【0116】 適於用在局部用載體中的其它物質包括例如潤滑藥、溶劑、保濕劑、增稠劑和粉末物質。這些類型的物質可單獨使用或以一種或多種物質的混合物形式來使用，所述物質的實例各自如下所述。

【0117】 代表性的潤滑藥包括硬脂醇、單蓖麻油酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、丙烷-1,2-二醇、丁烷-1,3-二醇、貂油、鯨蠟醇、異硬脂酸異丙酯、硬脂酸、棕櫚酸異丁酯、硬脂酸異鯨蠟酯、油醇、月桂酸異丙酯、月桂酸己酯、油酸癸酯、十八烷-2-醇、異鯨蠟醇、棕櫚酸鯨蠟酯、二甲基聚矽氧烷、癸二酸二正丁酯、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸異丙酯、硬脂酸丁酯、聚乙二醇、三甘醇、羊毛脂、芝麻油、椰子油、花生油、蓖麻油、乙醯化羊毛脂醇、石油、礦物油、肉豆蔻酸丁酯、異硬脂酸、棕櫚酸、亞油酸異丙酯、乳酸月桂酯、乳酸肉豆蔻酯、油酸癸酯和肉豆蔻酸肉豆蔻酯；推進劑，例如丙烷、丁烷、異丁烷、二甲醚、二氧化碳和一氧化二氮；溶劑，例如乙醇、二氯甲烷、異丙醇、蓖麻油、乙二醇單乙醚、二甘醇單丁醚、二甘醇單

乙醚、二甲基亞砷、二甲基甲醯胺和四氫呋喃；保濕劑，例如甘油、山梨醇、吡咯烷-2-酮-5-甲酸钠、可溶性膠原、鄰苯二甲酸二丁酯和明膠；和粉末物質，例如白堊、滑石、漂白土、高嶺土、澱粉、膠類、膠體二氧化矽、聚丙烯酸钠、蒙脫石四烷基銨、蒙脫石三烷基芳基銨、經化學改性的矽酸鎂鋁、經有機改性的蒙脫石黏土、水合矽酸鋁、烟霧矽膠、羧基乙烯基聚合物、羧甲基纖維素鈉和乙二醇單硬脂酸酯。

【0118】 本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽還可按脂質體給藥系統形式來局部給藥，所述脂質體給藥系統為例如小單層囊泡、大單層囊泡和多層囊泡。脂質體可由多種磷脂例如膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼來形成。

【0119】 可用於實現全身給藥所述化合物或其醫藥上可接受之鹽的其它醫藥組成物包括舌下、含服和經鼻劑型。上述醫藥組成物通常包含一種或多種可溶性填充劑物質(例如蔗糖、山梨醇和甘露醇)和黏合劑(例如阿拉伯膠、微晶纖維素、羧甲基纖維素和羥丙基甲基纖維素)。還可包含上述助流劑、潤滑劑、甜味劑、著色劑、抗氧化劑和矯味劑。

【0120】 用於吸入的醫藥組成物通常可按溶液劑、懸浮劑或乳劑形式來提供，其可按乾粉或氣霧劑形式來給藥，其中使用常規推進劑(例如二氯二氟甲烷或三氯氟甲烷)。

【0121】 醫藥組成物還可任選含有活性增強劑。活性增強劑可選自很多種分子，所述分子以不同方式發揮作用以提高本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽的治療作用或獨立於本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽的治療作用。具體類型的活性增強劑包括透皮促進劑和吸收促進劑。

【0122】 醫藥組成物還可含有其它活性劑，所述其它活性劑可選自很多種分子，所述分子以不同方式發揮作用以提高本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽的治療作用。這些任選的其它活性劑當存在時通常以範圍為0.01%至15%的水平用在醫藥組成物中。一些具體例按組成物的重量計含有0.1%至10%的其它活性劑。其它具體例按組成物的重量計含有0.5%至5%的其它活性劑。

【0123】 本申請還提供了經包裝的醫藥組成物。上述經包裝的組成物含有包含本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物和使用所述組成物對受試者(通常為人類患者)進行治療的說明書。在一些具體例中，所述說明書指出使用所述醫藥組成物對患有由HDAC介導的病症或障礙的受試者進行治療。經包裝的醫藥組成物可例如以經包裝的醫藥組成物中的標籤形式向患者或護理人員提供處方信息。處方信息可包括例如與所述醫藥組成物相關的效力、劑量、給藥、禁忌症和副反應信息。

【0124】 在所有上述內容中，所述化合物或其醫藥上可接受之鹽可單獨給藥或以與其它活性劑的混合物形式給藥或與其它活性劑聯合給藥。

【0125】 本申請描述的方法包括治療亨廷頓氏病的方法，包括治療與亨廷頓氏病相關的記憶和/或認知缺損的方法，所述方法包括向受試者同時或先後給藥本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽和一種或多種用於治療亨廷頓氏病的其它藥物，所述其它藥物為例如但不限於阿米替林、伊米帕明、地昔帕明、去甲替林、帕羅西汀、氟西汀、舍曲林、丁苯那吡、氟哌啶醇、氯丙吡、硫利達吡、舒必利、喹硫平、氯氮平和利培酮。在使用同時給藥的方法中，所述藥物可存

在於所組合的組成物中或可分開給藥。因此，本申請還提供了醫藥組成物，其包含本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽和一種或多種用於治療亨廷頓氏病的其它藥物，所述其它藥物為例如但不限於阿米替林、伊米帕明、地昔帕明、去甲替林、帕羅西汀、氟西汀、舍曲林、丁苯那吡、氟哌啶醇、氯丙吡、硫利達吡、舒必利、喹硫平、氯氮平和利培酮。類似地，本申請還提供了經包裝的醫藥組成物，其含有包含本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物和包含一種或多種用於治療亨廷頓氏病的其它藥物的另一種組成物，所述其它藥物為例如但不限於阿米替林、伊米帕明、地昔帕明、去甲替林、帕羅西汀、氟西汀、舍曲林、丁苯那吡、氟哌啶醇、氯丙吡、硫利達吡、舒必利、喹硫平、氯氮平和利培酮。

【0126】 本申請還提供了針對阿茲海默症(包括治療與阿茲海默症相關的記憶和/或認知缺損)的方法，所述方法包括向受試者同時或先後給藥本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽和一種或多種用於治療阿茲海默症的其它藥物，所述其它藥物為例如但不限於加蘭他敏、他克林、多奈哌齊、利凡斯的明、美金剛、新托平、司來吉蘭、雌激素和氯碘喹啉。在使用同時給藥的方法中，所述藥物可存在於所組合的組成物中或可分開給藥。本申請還提供了醫藥組成物，其包含本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽和一種或多種用於治療阿茲海默症的其它藥物，所述其它藥物為例如但不限於加蘭他敏、他克林、多奈哌齊、利凡斯的明、美金剛、新托平、司來吉蘭、雌激素和氯碘喹啉。類似地，本申請還提供了經包裝的醫藥組成物，其含有包含本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物和包含一種或多種用於治療阿茲海默症的其它藥物的

另一種組成物，所述其它藥物為例如但不限於加蘭他敏、他克林、多奈哌齊、利凡斯的明、美金剛、新托平、司來吉蘭、雌激素和氯碘喹啉。

【0127】 本申請還提供了治療癌症的方法，所述方法包括向受試者同時或先後施用本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽和一種或多種用於治療癌症的其它藥物，所述其它藥物為例如但不限於以下種類的抗腫瘤藥：

【0128】 (i)通過與本申請上述那些機理相同或不同的機理來發揮作用的其它細胞周期抑制劑，例如周期素依賴性蛋白激酶(CDK)抑制劑，特別是CDK2抑制劑；

【0129】 (ii)細胞生長抑制劑，例如抗雌激素藥(例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、碘多昔芬)、孕激素(例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制劑(例如阿那曲唑、來曲唑、氟氯唑、依西美坦)、抗孕激素藥、抗雄激素藥(例如氟他胺、尼魯米特、比卡魯胺、醋酸環丙孕酮)、LHRH激動劑和拮抗劑(例如醋酸戈舍瑞林、亮丙瑞林)、甾酮5 α -二氫還原酶抑制劑(例如非那雄胺)、抗侵入藥(例如金屬蛋白酶抑制劑例如馬立馬司他和尿激酶纖維蛋白溶解酶原激活劑受體功能抑制劑)和生長因子功能抑制劑(所述生長因子包括例如血管內皮生長因子、上皮生長因子、血小板源性生長因子和肝細胞生長因子且所述抑制劑包括生長因子抗體、生長因子受體抗體、酪氨酸激酶抑制劑和絲氨酸/蘇氨酸激酶抑制劑)；

【0130】 (iii)用在醫學腫瘤學中的抗增殖/抗腫瘤藥及其組合，例如抗代謝藥(例如抗葉酸劑例如甲氨蝶呤、氟嘧啶例如5-氟尿嘧啶、嘌呤和腺苷類似物、阿糖胞苷)；抗腫瘤性抗生素(例如蒽環類抗生素例如

多柔比星、柔紅黴素、表柔比星和伊達比星、絲裂黴素C、放線菌素D、光輝黴素)；鉑衍生物(例如順鉑、卡鉑)；烷化劑(例如氮芥、美法侖、苯丁酸氮芥、白消安、環磷醯胺、異環磷醯胺、亞硝基脲、塞替派)；抗有絲分裂藥(例如長春花生物鹼類例如長春新鹼和紫杉烷類例如紫杉醇、多西紫杉醇)；拓撲異構酶抑制劑(例如鬼臼乙叉甙類例如依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶、托泊替康)；

【0131】 (iv)通過與本申請上述那些機理不同的機理來發揮作用的抗血管生成劑(例如受體酪氨酸激酶例如Tie-2、整聯蛋白 $\alpha 5 \beta 3$ 功能抑制劑、血管緊張素、雷佐生、沙利度胺)且包括血管靶向藥物；和

【0132】 (v)分化劑(例如維A酸和維生素D)。

【0133】 在使用同時給藥的方法中，所述藥物可存在於所組合的組成物中或可分開給藥。因此，本申請還提供了醫藥組成物，其包含本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽和一種或多種本申請描述的抗腫瘤藥。類似地，本申請還提供了經包裝的醫藥組成物，其含有包含本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物和包含一種或多種本申請描述的抗腫瘤藥的另一種組成物。當與一種或多種其它藥物聯用時，可在給藥所述其它藥物(一種或多種)前、與所述其它藥物(一種或多種)同時或在給藥所述其它藥物(一種或多種)後給藥本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0134】 在一些具體例中，本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽可與外科手術或放射療法聯用，任選與一種或多種用於治療癌症的其它藥物聯用。

【0135】 本申請所述化合物的劑量取決於多種因素，包括待治療的具體症狀、所述症狀的嚴重程度、給藥途徑、劑量間隔頻率、所使

用的具體化合物、所述化合物的效力、毒理學分布和藥物代謝動力學分布及是否存在任意有害副作用等。

【0136】 本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽通常以就HDAC抑制劑而言常用的劑量水平和方式來給藥。例如，所述化合物或其醫藥上可接受之鹽可按一次或多次劑量來口服給藥，其中劑量水平通常為0.001-100 mg/kg/日，例如0.01-100 mg/kg/日，例如0.1-70 mg/kg/日，例如0.5-10 mg/kg/日。單位劑量形式通常可含有0.01-1000 mg本申請描述的至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽，例如0.1-50 mg至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。所述化合物可按一次或多次劑量來靜脈內給藥，其中劑量水平為例如0.001-50 mg/kg/日，例如0.001-10 mg/kg/日，例如0.01-1 mg/kg/日。單位劑量形式可含有例如0.1-10 mg至少一種本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0137】 呈標記形式的本申請所述化合物或其醫藥上可接受之鹽可用作診斷劑以鑒別和/或得到具有本申請所述功能即調節HDAC活性的化合物。本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽還可用於對生物學測定進行驗證、優化和歸一化。

【0138】 本申請使用的「標記」是指化合物用能够提供可檢測的信號的標記物進行直接或間接標記，所述標記物為例如放射性同位素、螢光標籤、酶、抗體、粒子例如磁性粒子、化學發光標籤或特異性結合分子等。特異性結合分子包括配對體，例如生物素和鏈黴抗生物素、地高辛和抗地高辛等。對於特異性結合成員，互補成員通常可按照已知方法用上述用於檢測的分子進行標記。標記物可直接或間接提供可檢測的信號。

【0139】 在實施本申請所述方法的過程中應該理解，當提到具體

的緩衝劑、介質、試劑、細胞、培養條件等時，不是旨在進行限制而是使其能够被閱讀以包括所有相關物質，本領域技術人員可認識到的是，這些相關物質在進行上述討論的具體背景下是重要的或是有價值的。例如，一種緩衝劑系統或培養基通常可用另一種緩衝劑系統或培養基代替並仍實現類似(若不相同)的結果。本領域技術人員將具有就上述系統和方法學而言足够的知識以在不進行過度實驗的情況下就能够進行上述代替，在使用本申請描述的方法和操作中，這樣的代替將最佳地用於其目的。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

實施例

【0140】 通過以下非限制性實例來進一步說明本申請描述的化合物或其醫藥上可接受之鹽、組成物和方法。

縮寫

- aq.: 水溶液
- DCM: 二氯甲烷
- DCE: 二氯乙烷
- DIPEA: 二異丙基乙基胺
- DME: 二甲氧乙烷
- DMF: 二甲基甲醯胺
- DMSO: 二甲亞砜
- ee: 對映異構體過量
- ES+: 電噴霧正離子化



ES-:	電噴霧負離子化
Et ₂ O:	二乙醚
EtOAc:	乙酸乙酯
h:	小時
HPLC:	高效液相色譜法
LCMS:	液相色譜質譜法
LiHMDS:	二(三甲基矽烷基)胺化鋰
M:	質量
MeCN:	乙腈
MeOH:	甲醇
NaHMDS:	雙(三甲基甲矽烷基)胺化鈉
NMP:	N-甲基吡咯烷酮
o-tolyl:	2-甲基苯基
Pd/C:	鈀/碳
Pd ₂ (dba) ₃ :	三(二亞苺基丙酮)二鈀(0)
Pd(dppf)Cl ₂ :	與 DCM 絡合的[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)
Pd(PPh ₃) ₄ :	四(三苯基膦)鈀(0)
RT:	保留時間
r.t.:	室溫
sat.:	飽和的
TFFH:	四甲基氟代甲脒六氟磷酸酯
THF:	四氫呋喃
TM:	目標物質
Xantphos:	4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽

分析條件

分析條件	方法	描述																		
10cm_ESI_Formic_ MeCN, 10cm_ESCI_Formic_ MeCN	1	溶劑: 含有 0.1% (v/v)甲酸的乙腈(遠紫外線級)。含有 0.1% (v/v)甲酸的水(高純度，經 PureLab Option unit 處理)。 柱: Phenomenex Luna 5 μm C18 (2),100 x 4.6 mm (加保護筒) 流速: 2 mL/min 梯度: A: 水/甲酸 B: MeCN/甲酸 <table><tr><th>時間</th><th>A%</th><th>B%</th></tr><tr><td>0.00</td><td>95</td><td>5</td></tr><tr><td>3.50</td><td>5</td><td>95</td></tr><tr><td>5.50</td><td>5</td><td>95</td></tr><tr><td>5.60</td><td>95</td><td>5</td></tr><tr><td>6.50</td><td>95</td><td>5</td></tr></table> 常規注射量 2-7 μL (濃度 ~ 0.2-1.0 mg/mL)	時間	A%	B%	0.00	95	5	3.50	5	95	5.50	5	95	5.60	95	5	6.50	95	5
時間	A%	B%																		
0.00	95	5																		
3.50	5	95																		
5.50	5	95																		
5.60	95	5																		
6.50	95	5																		



15cm_Formic_Ascentis_HPLC_MeCN	2	溶劑: 含有 0.1% (v/v)甲酸的乙腈(遠紫外線級)。含有 0.1% (v/v)甲酸的水(高純度，經 PureLab Ultra unit 處理)。 柱: Supelco, Ascentis® Express C18 或 Hichrom Halo C18, 2.7 µm C18, 150 x 4.6mm. 流速: 1mL/min 梯度: A: 水/甲酸 B: MeCN/甲酸 <table><tr><td>時間</td><td>A%</td><td>B%</td></tr><tr><td>0.00</td><td>96</td><td>4</td></tr><tr><td>3.00</td><td>96</td><td>4</td></tr><tr><td>9.00</td><td>0</td><td>100</td></tr><tr><td>13.6</td><td>0</td><td>100</td></tr><tr><td>13.7</td><td>96</td><td>4</td></tr><tr><td>15</td><td>96</td><td>4</td></tr></table> 常規注射量 2-7 µL (濃度 ~ 0.2-1 mg/mL)	時間	A%	B%	0.00	96	4	3.00	96	4	9.00	0	100	13.6	0	100	13.7	96	4	15	96	4
時間	A%	B%																					
0.00	96	4																					
3.00	96	4																					
9.00	0	100																					
13.6	0	100																					
13.7	96	4																					
15	96	4																					
10cm_Formic_ACE-AR_HPLC_CH3CN, 10cm_Formic_ACE 3 C18 AR_HPLC_CH3CN	3	溶劑: 含有 0.1% (v/v)甲酸的乙腈(遠紫外線級)。含有 0.1% (v/v)甲酸的水(高純度，經 PureLab Ultra unit 處理)。 柱: Hichrom ACE 3 C18-AR 混合模式柱 100 x 4.6 mm 流速: 1 mL/min 梯度: A: 水/甲酸 B: MeCN/甲酸 <table><tr><td>時間</td><td>A%</td><td>B%</td></tr><tr><td>0.00</td><td>98</td><td>2</td></tr><tr><td>3.00</td><td>98</td><td>2</td></tr><tr><td>12.00</td><td>0</td><td>100</td></tr><tr><td>15.4</td><td>0</td><td>100</td></tr><tr><td>15.5</td><td>98</td><td>2</td></tr><tr><td>17</td><td>98</td><td>2</td></tr></table> 常規注射量 0.2-10 µL	時間	A%	B%	0.00	98	2	3.00	98	2	12.00	0	100	15.4	0	100	15.5	98	2	17	98	2
時間	A%	B%																					
0.00	98	2																					
3.00	98	2																					
12.00	0	100																					
15.4	0	100																					
15.5	98	2																					
17	98	2																					

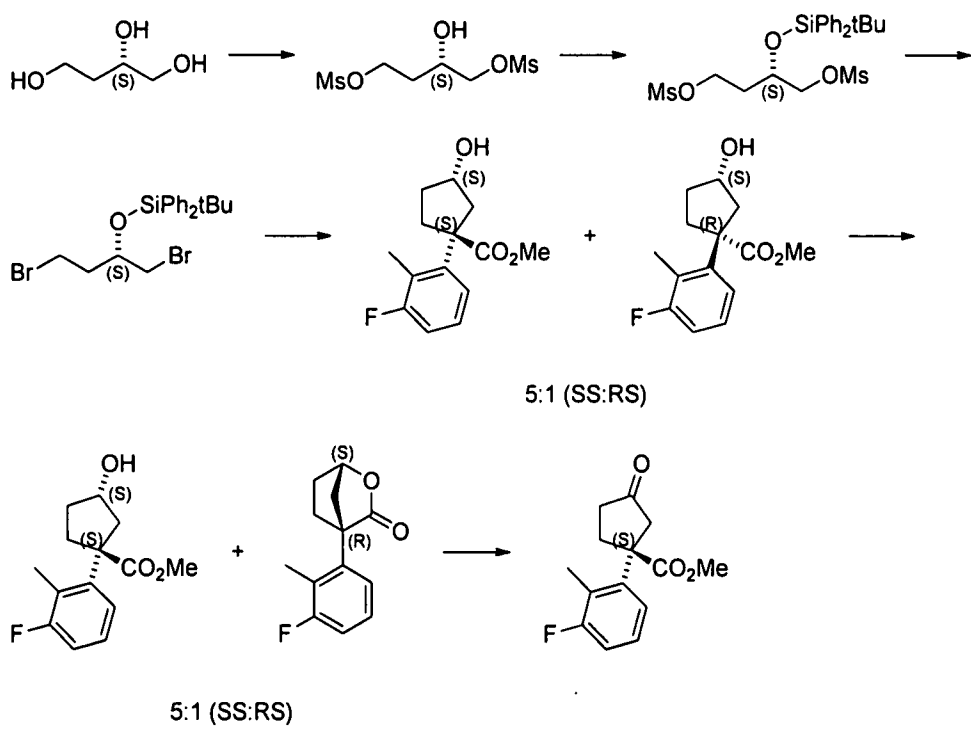
【0141】 借助Cambridgesoft Chemistry Cartridge (v. 12.0.3.1212) 軟件對化合物進行命名。

【0142】 所有涉及空氣-或濕氣-敏感性試劑的反應在氮氣氛下使用乾燥溶劑和玻璃器皿來進行。

製備中間體

製備中間體 1: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-氧代環戊烷-羧酸甲基酯

方法 1



步驟 1: (S)-2-羥基丁-1,4-二基 二甲磺酸酯

【0143】 將(S)-丁-1,2,4-三醇(20.0 g, 0.19 mol)溶解於無水吡啶 (85 mL)。反應混合物迅速攪拌，同時冷卻至-10℃ (NaCl/冰浴)。隨後逐滴加入甲磺醯氯(44.3 g, 30 mL, 0.40 mol)，同時保持燒瓶內部溫度<4℃ (~3 h)。加料完成後，反應混合物在室溫下繼續攪拌1 h。此後，反應冷卻至4℃，在20 min內加入2 M aq. HCl (200 mL)。所得到的溶液與EtOAc (300 mL)分配，再用2 M aq. HCl (200 mL)洗滌，乾燥，過濾(相

分離筒)並濃縮得到黃色油狀物，將其靜置後部分固化。殘餘物溶解於少許熱乙酸乙酯，在-20℃下放置16 h。沉澱析出的固體過濾後用冷Et₂O/異己烷(1:9, 50 mL)洗滌得到標題化合物，為無色結晶(26.8 g, 55%)。[還可以通過快速矽膠柱色譜法完成純化(二乙醚至EtOAc) – 由此得到封閉運行的雜質(close running impurity)，後者在接下來的步驟中很容易分離。] $R_f = 0.2$ (66% EtOAc/異己烷); MS (ES+)符合目標 $(M+H)^+$; ¹H NMR δ (ppm): (DMSO-d₆): 5.33 (1 H, s), 4.35-4.23 (2 H, m), 4.19-3.99 (2 H, m), 3.89-3.81 (1 H, m), 3.19 (3 H, s), 3.18 (3 H, s), 1.94-1.84 (1 H, m), 1.77-1.66 (1 H, m)。

步驟 2: (S)-2-((第三丁基二苯基甲矽烷基)氧基)丁-1,4-二基 二甲磺酸酯

【0144】 向4℃的(S)-2-羥基丁-1,4-二基 二甲磺酸酯(23.2 g, 0.09 mol)的無水DMF (75 mL)溶液先後加入第三丁基氯代二苯基矽烷(36.5 g, 34.5 mL, 0.11 mol)和咪唑(10.0 g, 0.15 mol)。反應混合物在4℃下攪拌1 h，然後在室溫下再攪拌16 h。反應混合物使用冰水(200 mL)淬滅，同時迅速攪拌30 min。將所得到的溶液與EtOAc (300 mL)分配，先後用水(2 x 200 mL)和飽和NaCl溶液(250 mL)洗滌。合併的有機層乾燥，過濾(相分離筒)並濃縮得到黃色油狀物。通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至50% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色玻璃(42.0 g, 93%)。 $R_f = 0.55$ (66% EtOAc/異己烷); MS (ES+)符合目標 $(M+H)^+$; ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 7.67-7.63 (4 H, m), 7.52-7.41 (6 H, m), 4.31-4.16 (2 H, m), 4.13-4.01 (3 H, m), 3.08 (3 H, s), 3.02 (3 H, s), 1.92 (2 H, dd, $J = 12.2, 6.1$ Hz), 1.02 (9 H, s)。

步驟 3:(S)-第三丁基((1,4-二溴丁-2-基)氧基)二苯基矽烷

【0145】 向(S)-2-((第三丁基二苯基甲矽烷基)氧基)丁-1,4-二基二甲磺酸酯(42.0 g, 0.08 mol)的無水DMF (320 mL)溶液加入溴化鋰(22.0 g, 0.25 mol)。反應混合物在105℃下攪拌1.5 h。反應混合物冷卻至室溫，在EtOAc (500 mL)和水(300 mL)之間分配。有機層繼續用水(2 x 300 mL)和飽和NaCl水溶液(400 mL)洗滌。合併的有機層乾燥，過濾(相分離筒)並濃縮得到黃色油狀物。通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至10% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色油狀物，靜置後變暗(30.0 g, 80%)。R_f = 0.80 (60% EtOAc/異己烷); MS (ES⁺)符合目標(M+H)⁺; ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 7.69-7.63 (4 H, m), 7.52-7.41 (6 H, m), 4.07-3.99 (1 H, m), 3.53-3.40 (4 H, m), 2.10 (2 H, dd, J = 13.0, 6.5 Hz), 1.04 (9 H, s)。

步驟 4: (3S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-羥基環戊烷羧酸甲基酯

【0146】 向(S)-第三丁基((1,4-二溴丁-2-基)氧基)二苯基矽烷(6.43 g, 0.014 mol)和2-(3-氟-2-甲基苯基)乙酸甲酯(2.0 g, 0.011 mol)的無水DMF (80 mL)溶液加入18-冠醚-6 (0.2 g, 催化)。反應混合物在室溫下攪拌10 min，然後在1.5 h內分批加入氫化鈉(在礦物油中的60%分散液, 1.05 g, 0.03 mol)。反應混合物在室溫下繼續攪拌16 h。反應混合物冷卻至4℃，通過逐滴加入5% NaH₂PO₄溶液(15 mL)淬滅。上述溶液隨後在EtOAc (250 mL)和水(200 mL)之間分配。有機層繼續用水(2 x 150 mL)、飽和NaCl溶液(200 mL)洗滌，然後乾燥，過濾(相分離筒)並濃縮得到黃色油狀物。將所得到的油狀物溶解於無水THF (80 mL)，加入TBAF (1 M THF溶液, 0.03 mol, 30 mL)。反應混合物隨後在室溫下攪拌3 h。此後，反應混合物減壓濃縮，通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至33% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色油狀

物(2.10 g, 78%, 5:1異構體混合物)。R_f = 0.1 (20% EtOAc/異己烷); MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 5: 內酯化為(1S,4R)-4-(3-氟-2-甲基苯基)-2-氧雜二環[2.2.1]庚烷-3-酮

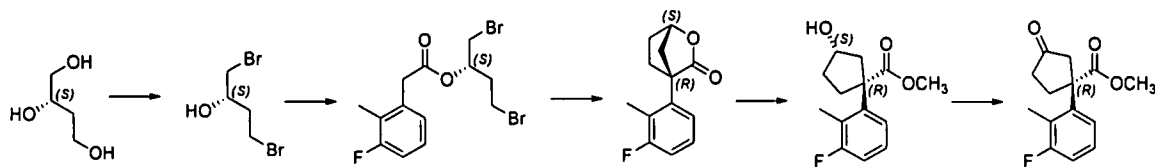
【0147】 向(1S,3S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-羥基環戊烷羧酸甲基酯(5:1 (1S, 3S):(1R:3S)異構體混合物, 2.10 g, 0.0086 mol)的無水乙腈(100 mL)溶液加入DBU (1.44 g, 1.42 mL, 0.0095 mol)。反應混合物在80 °C下攪拌20 h。反應混合物冷卻至室溫，在CH₂Cl₂ (125 mL)和1 M HCl (100 mL)之間分配。有機層萃取，用水(100 mL)洗滌，然後乾燥，過濾(相分離筒)並濃縮得到黃色油狀物。殘餘物通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至40% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物(1S,4R)-4-(3-氟-2-甲基苯基)-2-氧雜二環[2.2.1]庚烷-3-酮，為無色油狀物(256 mg); R_f = 0.3 (33% EtOAc/異己烷); MS (ES+)符合目標(M+H)⁺; ¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 7.18-7.10 (1 H, m), 7.09-6.98 (2 H, m), 5.00 (1 H, d, J = 2.1 Hz), 2.81 (1 H, dd, J = 10.4, 2.4 Hz), 2.39-2.32 (1 H, m), 2.32 (3 H, d, J = 2.8 Hz), 2.30-2.21 (1 H, m), 2.15-2.07 (2 H, m), 1.93 (1 H, d, J = 10.3 Hz); ¹⁹F NMR: -114.43; 以及未反應的起始原料(1S,3S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-羥基環戊烷羧酸甲基酯，為無色油狀物(1.63 g); R_f = 0.15 (33% EtOAc/異己烷); MS (ES+)符合目標(M+H)⁺; ¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 7.24 (1 H, d, J = 8.03 Hz), 7.19-7.11 (1 H, m), 6.97-6.90 (1 H, m), 4.56-4.49 (1 H, m), 3.62 (3 H, s), 3.07 (1 H, dd, J = 13.8, 6.6 Hz), 2.47-2.42 (2 H, m), 2.11 (3 H, d, J = 2.8 Hz), 2.10-2.01 (1 H, m), 1.92 (1 H, ddd, J = 13.9, 4.5, 1.1 Hz), 1.79-1.70 (1 H, m), 1.38 (1 H, d, J = 4.2 Hz); ¹⁹F NMR: -114.83。

步驟 6: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-氧代環戊烷羧酸甲基酯(中間體 1)

【0148】 向(1S,3S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-羥基環戊烷羧酸甲基酯(1.60 g, 6.5 mmol)的無水二氯甲烷(100 mL)溶液加入戴斯-馬丁氧化劑(Dess-Martin Periodinane) (3.32 g, 7.8 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌4 h。反應混合物使用含有10% Na₂S₂O₃和飽和NaHCO₃溶液的混合物(1:1, 100 mL)淬滅,然後迅速攪拌30 min。有機層再用CH₂Cl₂萃取(2 x 50 mL),然後乾燥,過濾(相分離筒)並濃縮得到淺黃色油狀物。殘餘物通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫:異己烷至20% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物,為無色固體(1.42 g, 84%)。R_f = 0.25 (33% EtOAc/異己烷); ¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 7.28-7.19 (1 H, m), 7.17-7.02 (2 H, m), 3.76 (3 H, s), 3.28 (1 H, d, J = 17.9 Hz), 2.88-2.79 (1 H, m), 2.69-2.33 (4 H, m), 2.19 (3 H, d, J = 2.7 Hz); SFC (分析用) (CHIRALPAK IA 5/95 IPA / CO₂, 5.0 ml/min, 120bar, 40°C) RT 2.1 min (>99.5% ee); Chiral HPLC (Chiralpak IC 10/90 IPA/MeOH (50/50/0.1% 蟻酸)/庚烷, 1.0 ml/min) RT 9.48 min。

製備中間體 2: (R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-氧代環戊烷-羧酸甲基酯

方法 2



步驟 1: (S)-1,4-二溴丁-2-醇

【0149】 向攪拌後的(S)-丁-1,2,4-三醇(2 g, 18.9 mmol)和三苯基膦(9.9 g, 37.7 mmol)的DCM (100 mL)溶液在0°C下分批加入N-溴代琥珀醯亞胺(6.7 g, 37.7 mmol)。混合物放溫至室溫,攪拌17 h。反應混合物用水(2 x 100 mL)和飽和鹽水溶液(100 mL)洗滌,有機層通過相分離

器，然後真空濃縮。殘餘物溶解於DCM (10 mL)，加入至快速攪拌後的Et₂O (200 mL)。所得到的固體通過真空過濾除去。過濾過程中在濾液中沉澱析出另外的固體，因此重複上述步驟數次以除去殘餘的三苯基膦氧化物。濾液濃縮，所得到的油狀物通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫：5% EtOAc的異己烷至10% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色油狀物(1.5 g, 35%)。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 4.09-4.01 (1 H, m), 3.61-3.50 (3 H, m), 3.42 (1 H, dd, J = 10.4, 6.7 Hz), 2.18 (1 H, dd, J = 5.4, 0.8 Hz), 2.13-2.01 (2 H, m)。

步驟 2: (S)-1,4-二溴丁-2-基 2-(3-氟-2-甲基苯基)乙酸酯

【0150】 向攪拌後的(S)-1,4-二溴丁-2-醇(1.43 g, 6.16 mmol)的DCM (30 mL)溶液加入2-(3-氟-2-甲基苯基)乙酸(941 mg, 5.60 mmol)、二環己基碳二亞胺(1.27 g, 6.16 mmol)和DMAP (20 mg, 催化)，混合物在室溫下攪拌17 h。反應過濾，白色固體通過過濾除去，用DCM洗滌(3 x 25 mL)。濾液收集，用1 M HCl_(aq) (30 mL)、飽和鹽水溶液(30 mL)洗滌，有機層通過相分離器並濃縮。通過快速矽膠色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至20% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為白色結晶固體(2.06 g, 96%)。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 7.15-7.07 (1 H, m), 7.02-6.93 (2 H, m), 5.20-5.12 (1 H, m), 3.70 (2 H, s), 3.58 (1 H, dd, J = 11.1, 4.7 Hz), 3.45 (1 H, dd, J = 11.1, 4.3 Hz), 3.34 (1 H, ddd, J = 10.3, 6.6, 5.5 Hz), 3.25 (1 H, ddd, J = 10.3, 8.4, 6.1 Hz), 2.35-2.26 (1 H, m), 2.24 (3 H, d, J = 2.7 Hz), 2.26-2.12 (1 H, m)。

步驟 3: (1S,4R)-4-(3-氟-2-甲基苯基)-2-氧雜二環[2.2.1]庚烷-3-酮

【0151】 向攪拌後的(S)-1,4-二溴丁-2-基2-(3-氟-2-甲基苯基)乙酸酯(2.05 g, 5.37 mmol)的1,4-二噁烷(50 mL)溶液在室溫下加入

LiHMDS (11.8 mL, 11.8 mmol, 1 M THF溶液), 速率為1 mL/min。加料完成後, 混合物攪拌1 h, 用1 M HCl_(aq) (20 mL)淬滅, 然後用EtOAc萃取(3 x 50 mL)。合併的有機層用水(50 mL)和飽和鹽水溶液(50 mL)洗滌, 分離, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。通過快速矽膠色譜法純化(梯度洗脫: 異己烷至5% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物, 為白色結晶固體(890 mg, 75%)。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 7.17-7.08 (1 H, m), 7.07-6.97 (2 H, m), 5.00 (1 H, d, J = 2.10 Hz), 2.81 (1 H, dd, J = 10.4, 2.4 Hz), 2.40-2.18 (2 H, m), 2.30 (3 H, d, 2.3 Hz), 2.13-2.07 (2 H, m), 1.93 (1 H, d, J = 10.3 Hz)。

步驟 4: (1R,3S)-甲基-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-羥基環戊烷羧酸酯

【0152】 向攪拌後的(1R,4S)-4-(3-氟-2-甲基苯基)-2-氧雜二環[2.2.1]庚烷-3-酮 (890 mg, 4.05 mmol)的MeOH (30 mL)溶液加入4 M HCl的二噁烷溶液(1 mL)。混合物加熱至60°C持續17 h, 隨後濃縮。通過快速矽膠色譜法純化(梯度洗脫: 異己烷至30% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物, 為白色結晶固體(766 mg, 75% [95%, 基於回收的起始原料計算])。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 7.18-7.06 (2 H, m), 6.98-6.89 (1 H, m), 4.42-4.37 (1 H, m), 3.66 (3 H, s), 2.74-2.69 (1 H, m), 2.66-2.58 (1 H, m), 2.55 (1 H, d, J = 7.85 Hz), 2.29-2.13 (3 H, m), 2.13 (3 H, d, J = 2.7 Hz), 1.83-1.72 (1 H, m)。

步驟 5: (R)-甲基-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-氧代環戊烷羧酸酯(中間體 2)

【0153】 向(1S,3R)-甲基-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-羥基環戊烷羧酸酯(766 mg, 3.04 mmol)的無水二氯甲烷(20 mL)溶液加入戴斯-馬丁氧化劑(1.55 g, 3.64 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌4 h。反應混合物使用10% Na₂S₂O₃和飽和NaHCO₃溶液的混合物(1:1, 50 mL)淬滅, 然後迅速

攪拌30 min。有機層再用CH₂Cl₂萃取(2 x 50 mL)，然後乾燥，過濾(相分離筒)並濃縮得到淺黃色油狀物。殘餘物通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至20% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色固體(656 mg, 86%)。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 7.28-7.19 (1 H, m), 7.17-7.02 (2 H, m), 3.76 (3 H, s), 3.23 (1 H, d, J = 17.9 Hz), 2.88-2.79 (1 H, m), 2.69-2.33 (4 H, m), 2.19 (3 H, d, J = 2.7 Hz)。SFC (分析用) (CHIRALPAK IA 5/95 IPA / CO₂, 5.0mL/min, 120bar, 40°C) RT 2.4 min; Chiral HPLC (Chiralpak IC 10/90 IPA/MeOH (50/50/0.1%蟻酸)/庚烷, 1.0 mL/min) RT 10.35 min (95.7% ee)。

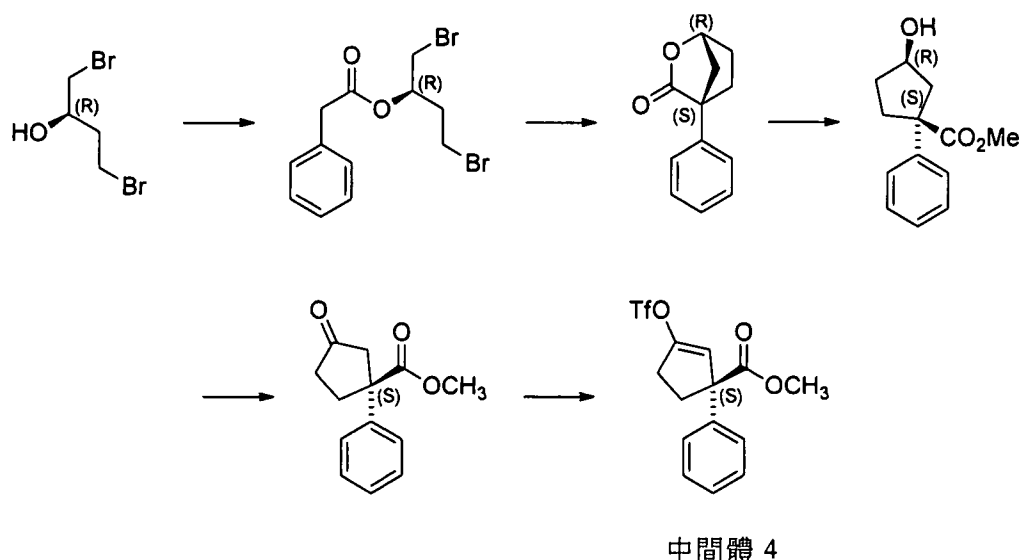
步驟 6: 中間體 2 的重結晶

【0154】 將中間體2 (1.8 g, Chiral HPLC: (Chiralpak IC 10/90 IPA/MeOH (50/50/0.1%蟻酸)/庚烷, 1.0 mL/min) 97.4% ee)溶解於少許熱庚烷，溶液放冷。形成結晶，上清液使用吸液管移出。重複上述步驟。該固體結晶真空乾燥得到標題化合物(1.5 g)。Chiral HPLC (Chiralpak IC 10/90 IPA/MeOH (50/50/0.1%蟻酸)/庚烷, 1.0 mL/min) >99.5% ee)。

製備中間體 3: (±)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-氧代環戊烷羧酸甲基酯

【0155】 由(±)-丁-1,2,4-三醇按照方法1所述製備中間體1的步驟製備，僅僅是省去DBU調節的內酯化步驟(步驟5)。LCMS (ES+) 251 (M+H)⁺, RT 3.80 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 7.28-7.19 (1 H, m), 7.17-7.02 (2 H, m), 3.76 (3 H, s), 3.28 (1 H, d, J = 17.9 Hz), 2.88-2.79 (1 H, m), 2.69-2.33 (4 H, m), 2.19 (3 H, d, J = 2.7 Hz)。

製備中間體 4:(S)-1-苯基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯



(R)-1,4-二溴丁-2-基 2-苯乙酸酯

【0156】 向攪拌後的(R)-1,4-二溴丁-2-醇(2.70 g, 11.6 mmol) (按照方法2步驟1使用(R)-丁-1,2,4-三醇替代(S)-丁-1,2,4-三醇製備)的DCM (50 mL)溶液加入苯乙酸(1.44 g, 10.6 mmol)、二環己基碳二亞胺(2.18 g, 10.6 mmol)和DMAP (20 mg, 催化)，混合物在室溫下攪拌17 h。白色固體過濾後，用DCM洗滌(3 x 25 mL)。濾液收集，用1 M HCl_(aq) (30 mL)、飽和鹽水溶液(30 mL)洗滌，有機層通過相分離器並濃縮。通過快速矽膠色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至20% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為白色結晶固體(3.95 g, >99 %)。

(1R,4S)-4-苯基-2-氧雜二環[2.2.1]庚烷-3-酮

【0157】 向攪拌後的(R)-2-苯基乙酸 1,4-二溴丁-2-基酯(3.54 g, 10.1 mmol)的1,4-二噁烷(150 mL)溶液在室溫下加入LiHMDS (24 mL, 1 M THF溶液, 24 mmol)，速率為1 mL/min。加料完成後，混合物攪拌1 h，用1 M HCl_(aq) (20 mL)淬滅，然後用EtOAc萃取(3 x 50 mL)。合併的有機層用水(50 mL)和飽和鹽水溶液(50 mL)洗滌，分離，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。通過快速矽膠色譜法純化(梯度洗脫, 0-30% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為白色結晶固體(1.01 g, 53 %)。

(1S,3R)-3-羥基-1-苯基環戊烷羧酸甲基酯

【0158】 向攪拌後的(1R,4S)-4-苯基-2-氧雜二環[2.2.1]庚烷-3-酮(1.01 g, 5.37 mmol)的MeOH (25 mL)溶液加入4 M HCl的二噁烷溶液(6 mL)。混合物在室溫下攪拌17 h，隨後濃縮。通過快速矽膠色譜法純化(梯度洗脫, 0-35% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為白色結晶固體(699 mg, 59%)。

(S)-3-氧代-1-苯基環戊烷羧酸甲基酯

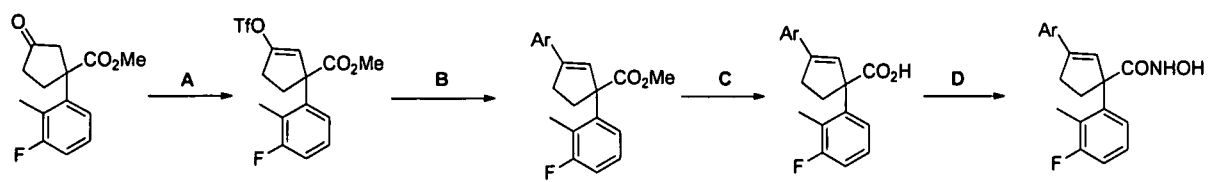
【0159】 向(1S,3R)-3-羥基-1-苯基環戊烷羧酸甲基酯(699 mg, 3.18 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液加入戴斯-馬丁氧化劑(1.62 g, 3.81 mol)。反應混合物在室溫下攪拌3 h。反應混合物使用10% Na₂S₂O₃和飽和NaHCO₃水溶液的混合物(1:1, 50 mL)淬滅，然後迅速攪拌30分鐘。有機層再用CH₂Cl₂萃取(2x 50 mL)，然後乾燥，過濾(相分離筒)並濃縮得到淺黃色油狀物。殘餘物通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫, 0-20% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色固體(656 mg, 86%)。

(S)-甲基 1-苯基-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸酯(中間體 4)

【0160】 將(S)-甲基 3-氧代-1-苯基環戊烷羧酸酯(630 mg, 2.89 mmol)和THF (25 mL)在氮氣氛下合併，用冰浴冷卻。逐滴加入NaHMDS (1 M THF溶液) (5.2 mL, 5.2 mmol)，20分鐘後加入N-(5-氯吡啶-2-基)-1,1,1-三氟-N-((三氟甲基)磺醯基)甲磺醯胺(1.59 g, 4.05 mmol)。反應混合物放溫至室溫，攪拌3小時。反應混合物隨後用CH₂Cl₂稀釋，用水洗滌，在矽膠上蒸發至乾，通過快速色譜法純化得到標題化合物，為澄清油狀物(590 mg, 58%)。

製備實施例

一般合成方法



方法 A (形成乙烯基三氟甲磺酸酯)

【0161】 在0℃下，向1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-氧代環戊烷羧酸甲酯 (1.30 g, 5.20 mmol)的無水THF (10 mL)溶液逐滴加入NaHMDS (1 M THF溶液, 5.80 mL, 5.80 mmol)。反應混合物在0℃下攪拌1 h。此後，分批加入N-苯基雙(三氟甲磺醯亞胺)(2.23 g, 6.24 mmol)，繼續攪拌2 h。反應混合物通過加入飽和NH₄Cl (5 mL)淬滅，快速攪拌10 min。反應混合物在EtOAc (50 mL)和水(50 mL)之間分配。有機層萃取，用鹽水(50 mL)洗滌後乾燥，使用相分離筒過濾並濃縮得到黃色油狀物。

【0162】 Comins'試劑(N,N-雙(三氟甲磺醯基)-5-氯-2-吡啶基胺)也可用於上述方法中替代N-苯基雙(三氟甲磺醯亞胺)。

方法 B (鈴木偶聯)

【0163】 向1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲酯(0.5 g, 1.31 mmol)的1,2-二甲氧乙烷(8 mL)的溶液加入硼酸(1.31 mmol)、碳酸鉀(0.362 g, 2.62 mmol)和水(4 mL)。反應混合物加熱至60℃，此後形成無色溶液。加入與二氯甲烷(0.06 g, 0.07 mmol)絡合的[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II)，反應混合物在N₂下加熱至80℃持續2 h。此後，反應混合物冷卻至室溫，通過Celite過濾，用EtOAc洗滌(3 x 10 mL)。合併的有機層先後用水(15 mL)和鹽水(20 mL)萃取。EtOAc層隨後乾燥，過濾(相分離筒)並濃縮。

方法 B (ii) (鈴木偶聯)

【0164】 向甲基-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸酯(0.2 g, 0.5 mmol)的1,2-二甲氧乙烷(8 mL)溶液加入

雙(頻那醇合)二硼(0.15 g, 0.6 mmol)、醋酸鉀(0.060 g, 0.6 mmol)、與二氯甲烷(0.03 g, 0.02 mmol)絡合的[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II)以及水(2 mL)。反應混合物在N₂下加熱至80°C持續2 h。此後，反應混合物冷卻至室溫，加入芳基溴(0.57 mmol)、碳酸鉀(0.036 g, 1.31 mmol)和四(三苯基膦)鈣(0) (0.03 g, 0.026 mmol)，反應混合物在N₂下加熱至110°C持續2 h。反應混合物冷卻至室溫，通過Celite過濾，用EtOAc洗滌(3 x 10 mL)。合併的有機層先後用水(15 mL)和鹽水(20 mL)萃取。EtOAc層隨後乾燥，過濾(相分離筒)並濃縮。

方法 B (iii) (鈴木偶聯)

【0165】 向甲基-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)環戊-2-烯羧酸酯(0.3 g, 0.78 mmol)的1,4-二噁烷(8 mL)溶液加入雙(頻那醇合)二硼(0.298 g, 1.17 mmol)、醋酸鉀(0.154 g, 1.56 mmol)、三(二亞苺基丙酮)鈣(0) (0.215 g, 0.24 mmol)和S-Phos (0.038 g, 0.094 mmol)。反應混合物在N₂下加熱至80°C持續2 h。此後，反應混合物冷卻至室溫，加入芳基溴(0.86 mmol)、碳酸鉀(0.51 g, 1.57 mmol)和四(三苯基膦)鈣(0.045 g, 0.039 mmol)，反應混合物在N₂下加熱至110°C持續1 h。反應混合物冷卻至室溫，通過Celite過濾，用EtOAc洗滌(3 x 10 mL)。合併的有機層先後用水(15 mL)和鹽水(20 mL)洗滌。EtOAc層隨後乾燥，過濾(相分離筒)並濃縮。

方法 C (酯水解)

【0166】 向鈴木產物的甲醇(7 mL)溶液加入15% w/v氫氧化鈉溶液(3 mL)。反應混合物戴帽後在60°C下加熱18 h。此後，反應物冷卻至室溫，減壓除去甲醇。水殘餘物在EtOAc (40 mL)和1 M HCl水溶液(20 mL)之間分配。有機層萃取，用鹽水(40 mL)洗滌，乾燥，過濾(相分離

筒)並濃縮。

方法 C (ii) (酯水解)

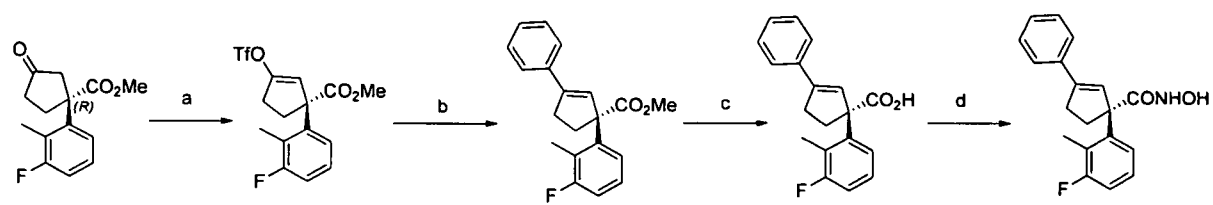
【0167】 向酯(0.14 mmol)的THF/甲醇/水(1:1:0.5, 2.5 mL)溶液加入氫氧化鋰水合物(0.03 g, 0.70 mmol)。反應混合物戴帽後在65°C下加熱18 h。此後，反應物冷卻至室溫，減壓除去甲醇。水殘餘物在EtOAc (15 mL)和1 M HCl水溶液(15 mL)之間分配。有機層萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥，過濾(相分離筒)並濃縮。

方法 D (形成羧酸)

【0168】 在0°C下，向羧酸(0.08 g, 0.27 mmol)、三乙胺(0.08 g, 115 μ L, 0.81 mmol)的無水DMF (3 mL)溶液加入四甲基氟代甲醯胺六氟磷酸鹽(0.09 g, 0.35 mmol)。反應混合物在上述溫度下攪拌15 min，然後加入單份O-(四氫-2H-吡喃-2-基)羧酸(0.05 g, 0.41 mmol)。反應混合物隨後在室溫下攪拌24 h。此後，反應混合物通過加入1 M HCl溶液(5 mL)淬滅。反應在EtOAc (30 mL)和1 M HCl (15 mL)之間分配。有機層分離，用鹽水(40 mL)洗滌，乾燥，過濾(相分離筒)並濃縮得到粗產物THP保護的羧酸，為淺黃色油狀物。向上述油狀物加入無水甲醇(3 mL)和4 M HCl的二噁烷溶液(2 mL)。反應混合物在室溫下攪拌30 min。此後，減壓除去溶劑得到粗羧酸，將其通過製備性HPLC純化。

【0169】 在單個異構體已經由外消旋混合物分離得到時，則(R)和(S)構型已經根據與由純的(R)或(S)中間體制得的樣本相對照或者通過單個對映異構體的生化效力來進行命名。

實施例 1: (R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羧基-3-苯基環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0170】 按照方法A，由中間體2(1.30 g, 5.20 mmol)製備。殘餘物通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至30% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色半固體(2.23 g, 112重量%；含有殘餘的PhN(Tf)₂)。MS (ES⁺)符合目標(M+H)⁺。

步驟 2: (R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-苯基環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0171】 按照方法B，由(R)-甲基1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸酯(0.5 g, 1.31 mmol)和苯基硼酸(0.16 g, 1.31 mmol)製備。粗產物通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至25% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色油狀物(0.23 g, 82%)。MS (ES⁺)符合目標(M+H)⁺。

步驟 3: (R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-苯基環戊-2-烯羧酸

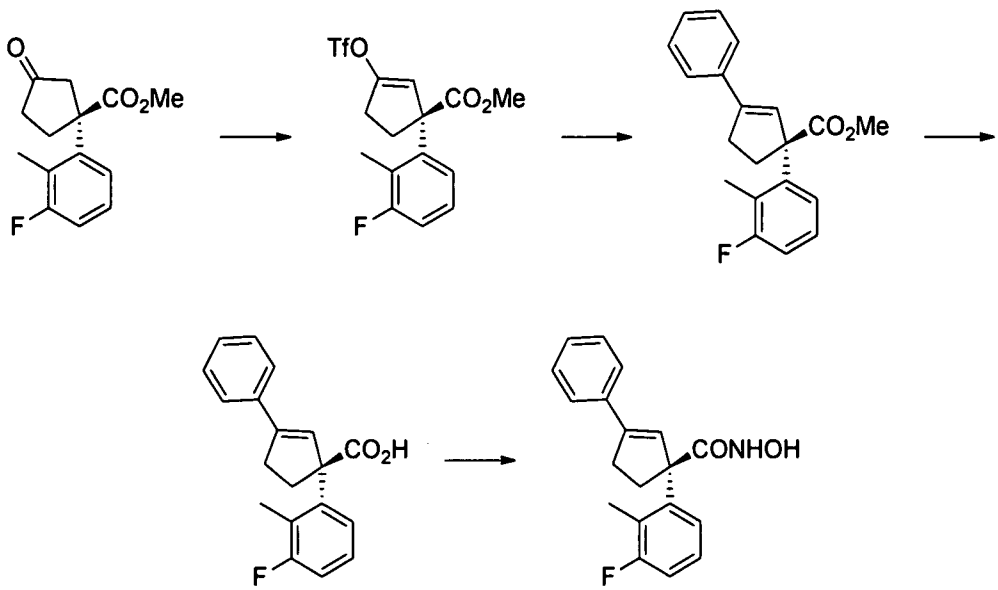
【0172】 按照方法C，由(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-苯基環戊-2-烯-羧酸甲基酯(0.23 g)製備，其直接使用不再純化(0.194 g, 92%)。MS (ES⁺)符合目標(M+H)⁺。

步驟 4: (R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-苯基環戊-2-烯甲醯胺

【0173】 按照方法D，由(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-苯基環戊-2-烯羧酸(0.08 g, 0.27 mmol)製備，通過製備性HPLC純化得到標題化合物，為乳狀固體(44 mg, 52%)。LCMS (ES⁺) 312 (M+H)⁺, RT 3.89 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.12 (1 H, s), 8.73 (1 H, s), 7.58

(2 H, d, J = 1.6 Hz), 7.54-7.28 (3 H, m), 7.18 (2 H, q, J = 1.6 Hz), 7.14 (1 H, t, J = 1.6 Hz), 6.49 (1 H, s), 3.31-3.23 (1 H, m), 2.90-2.84 (1 H, m), 2.75-2.69 (1 H, m), 2.14 (3 H, d, J = 2.4 Hz), 1.88-1.81 (1 H, m)。

實施例 2: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-苯基環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0174】 按照方法A，由中間體1 (1.50 g, 6.00 mmol)製備。殘餘物通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至30% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色油狀物(1.73 g, 75%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺; ¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 7.14 (1 H, q, J=1.6 Hz), 6.97 (2 H, dd, J=1.6 Hz), 5.96 (1 H, s), 3.69 (3 H, s), 3.62-3.30 (1 H, m), 2.88-2.84 (1 H, m), 2.69-2.64 (1 H, m), 2.08 (3 H, d, J = 2.4 Hz), 2.02-1.95 (1 H, m)。

步驟 2: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-苯基環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0175】 按照方法B，由(S)-甲基1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸酯(0.2 g, 0.52 mmol)和苯基硼酸製備。粗產物通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至25% EtOAc的異



己烷溶液)得到標題化合物，為無色油狀物(0.112 g, 70%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 3: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-苯基環戊-2-烯羧酸

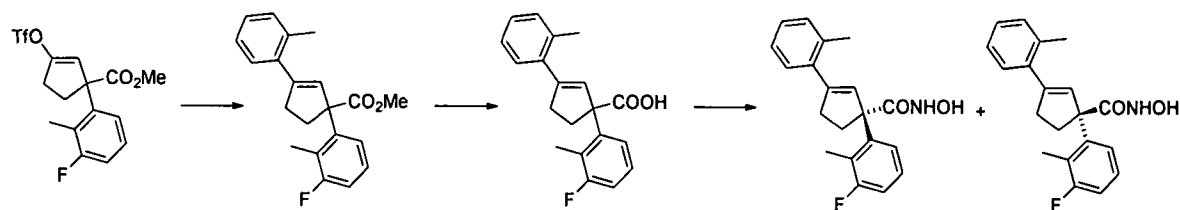
【0176】 按照方法C，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-苯基環戊-2-烯-羧酸甲基酯(0.112 g, 0.36 mmol)製備，其直接使用不再純化(0.1 g, 94%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 4: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-苯基環戊-2-烯甲醯胺

【0177】 按照方法D，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-苯基環戊-2-烯羧酸(0.08 g, 0.27 mmol)製備，通過製備性HPLC純化得到標題化合物，為奶油狀固體(0.02 g, 24%)。LCMS (ES+) 312 (M+H)⁺, RT 3.98 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.12 (1 H, s), 8.74 (1 H, s), 7.58 (2 H, d, J = 1.6 Hz), 7.54-7.28 (3 H, m), 7.18 (2 H, q, J = 1.6 Hz), 7.14 (1 H, t, J = 1.6 Hz), 6.49 (1 H, s), 3.31-3.23 (1 H, m), 2.90-2.84 (1 H, m), 2.75-2.69 (1 H, m), 2.14 (3 H, d, J = 2.4 Hz), 1.88-1.81 (1 H, m)。

實施例 3: (R)-1-(3-氟-2-甲基-苯基)-N-羥基-3-(鄰甲苯基)環戊-2-烯-1-甲醯胺

實施例 4: (S)-1-(3-氟-2-甲基-苯基)-N-羥基-3-(鄰甲苯基)環戊-2-烯-1-甲醯胺



步驟 1: (±)-1-(3-氟-2-甲基-苯基)-3-(鄰甲苯基)環戊-2-烯-1-羧酸甲基酯

【0178】 由(±)-1-(3-氟-2-甲基-苯基)-3-(三氟甲磺酰氧基)環戊-2-烯-1-羧酸甲基酯和2-甲基苯基硼酸按照方法B製備得到標題化合物，為

澄清油狀物。MS (ES+)符合(M-CO₂Me)⁺。

步驟 2: (±)-1-(3-氟-2-甲基-苯基)-3-(鄰甲苯基)環戊-2-烯-1-羧酸

【0179】 由(±)-1-(3-氟-2-甲基-苯基)-3-(鄰甲苯基)環戊-2-烯-1-羧酸甲基酯按照方法C製備得到標題化合物，為棕褐色油狀物。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 3: (R)-1-(3-氟-2-甲基-苯基)-N-羥基-3-(鄰甲苯基)環戊-2-烯-1-甲醯胺和(S)-1-(3-氟-2-甲基-苯基)-N-羥基-3-(鄰甲苯基)環戊-2-烯-1-甲醯胺

【0180】 按照方法D，由(±)-1-(3-氟-2-甲基-苯基)-3-(鄰甲苯基)環戊-2-烯-1-羧酸製備，接著通過製備性HPLC再由對掌性HPLC分離得到標題化合物，為灰白色固體；對映異構體1 (R) (15 mg, 100% ee) (Chiralpak IC 10/90 IPA/MeOH (50/50/0.1%蟻酸)/庚烷, 5.0 mL/min), 1000 psi); RT 7.4 min (Chiralpak IC 10/90 IPA/MeOH (50/50/0.1%蟻酸)/庚烷, 1.0 mL/min); LCMS (ES+) 326 (M+H)⁺, RT 4.14 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.07 (1 H, s), 8.73 (1 H, s), 7.27-7.16 (6 H, m), 7.09-7.04 (1 H, m), 6.08 (1 H, s), 3.32-3.25 (1 H, m), 2.91-2.83 (1 H, m), 2.68-2.61 (1 H, m), 2.41 (3 H, s), 2.14 (3 H, d, J = 2.5 Hz), 1.83-1.76 (1 H, m)。

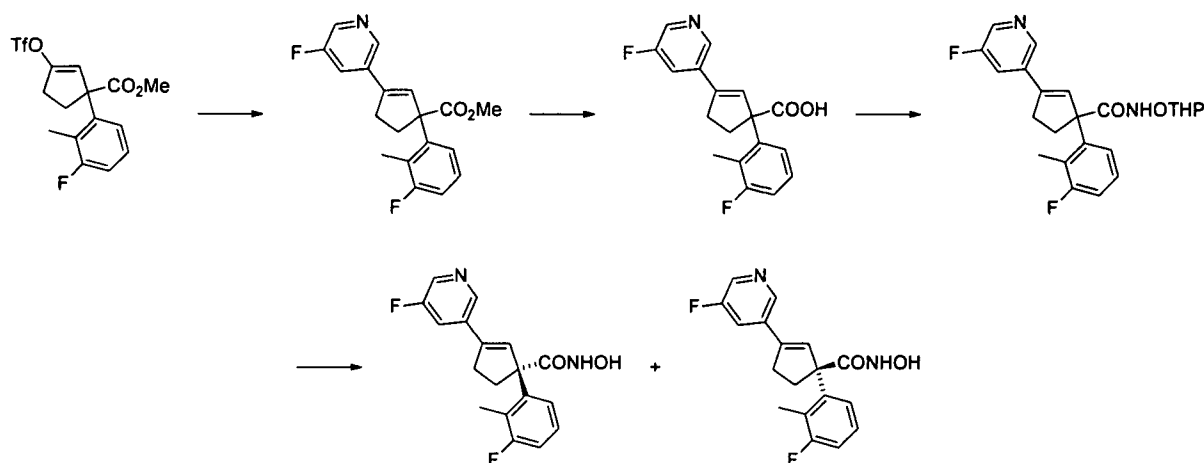
對映異構體 2 (S) (15 mg, 100% ee) (Chiralpak IC 10/90 IPA/MeOH (50/50/0.1%蟻酸)/庚烷, 5.0 mL/min), 1000 psi); RT 8.5 mins (Chiralpak IC 10/90 IPA/MeOH (50/50/0.1%蟻酸)/庚烷, 1.0 mL/min); LCMS (ES+) 326 (M+H)⁺, RT 4.15 min (分析方法 1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.07 (1 H, s), 8.73 (1 H, s), 7.27-7.16 (6 H, m), 7.09-7.04 (1 H, m), 6.08 (1 H, s), 3.32-3.25 (1 H, m), 2.91-2.83 (1 H, m), 2.68-2.61 (1 H, m), 2.41

(3 H, s), 2.14 (3 H, d, J = 2.5 Hz), 1.83-1.76 (1 H, m)。

實施例 5: (R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺

實施例 6: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺

由中間體 3 出發：



步驟 1: (±)-1-(3-氟-2-甲基-苯基)-3-(5-氟吡啶-3-基)環戊-2-烯-1-羧酸甲基酯

【0181】 將(±)-1-(3-氟-2-甲基-苯基)-3-(三氟甲磺醯氧基)環戊-2-烯-1-羧酸甲基酯(使用方法A由中間體3製備，1.01 g, 2.64 mmol)、3-氟吡啶-5-硼酸(376 mg, 2.67 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (153 mg, 0.13 mmol)和CsF (597 mg, 3.93 mmol)在4:1 v/v DME:MeOH (8.7 mL)中的懸浮液在120 °C、微波輻射下攪拌1 h。混合物在矽膠上濃縮，通過矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫, 0-100% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為白色粉末(760 mg, 87%)。MS (ES⁺)符合目標(M+H)⁺。

步驟 2: (±)-1-(3-氟-2-甲基-苯基)-3-(5-氟吡啶-3-基)環戊-2-烯-1-羧酸

【0182】 由(±)-1-(3-氟-2-甲基-苯基)-3-(5-氟吡啶-3-基)環戊-2-烯-1-羧酸甲基酯(760 mg, 2.31 mmol)使用方法C製備。冷卻至室溫後，混

合物濃縮至乾，在水(20 mL)和EtOAc (20 mL)之間分配。混合物使用乙酸酸化至pH 6，然後分離兩相。水相用EtOAc萃取(20 mL)；合併的有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫： CH_2Cl_2 至10% MeOH的 CH_2Cl_2 溶液)得到標題化合物，為亮白色棱柱物(503 mg, 69%)。

步驟 3: (±)-1-(3-氟-2-甲基-苯基)-3-(5-氟吡啶-3-基)-N-四氫吡喃-2-基氧基-環戊-2-烯-1-甲醯胺

【0183】 將攪拌後的(±)-1-(3-氟-2-甲基-苯基)-3-(5-氟-3-吡啶基)環戊-2-烯-1-羧酸(104 mg, 0.33 mmol)的DMF (2.3 mL)溶液在20°C下使用 Et_3N (0.13 mL, 0.93 mmol)和TFFH (106 mg, 0.40 mmol)處理。混合物攪拌15 min，然後加入O-(四氫吡喃基)羧胺(45.2 mg, 0.39 mmol)，此後繼續攪拌19 h。反應傾入水(50 mL)，用EtOAc萃取(3 x 25 mL)。合併的有機萃取物用水(3 x 25 mL)和鹽水(25 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至100% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色油狀物(81 mg, 59%)。MS (ES+)符合目標 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

步驟 4: (R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺和(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺

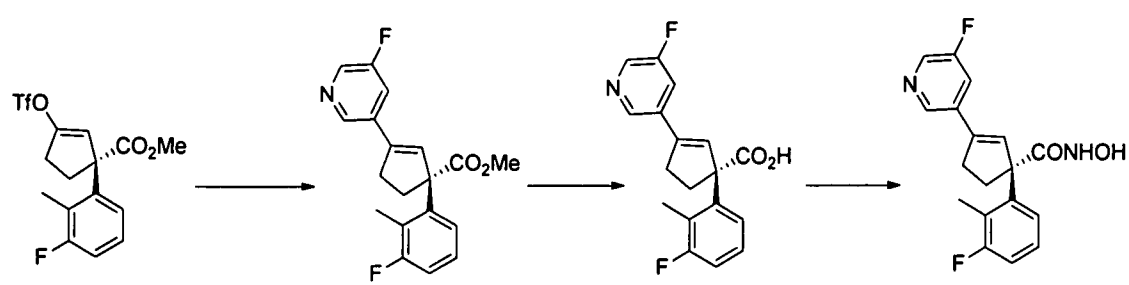
【0184】 將(±)-1-(3-氟-2-甲基-苯基)-3-(5-氟吡啶-3-基)-N-四氫吡喃-2-基氧基-環戊-2-烯-1-甲醯胺(81 mg, 0.20 mmol)的2:1 v/v THF:水(8.6 mL)溶液在20°C下使用PTSA單水合物(26.5 mg, 0.14 mmol)處理。混合物在50°C下、密閉試管中攪拌6 h。冷卻至室溫後，加入MP-碳酸鹽珠(227 mg)，混合物攪拌50 min。混合物過濾除去固體，用EtOAc洗

滌(5 x 5 mL)。濾液濃縮，製備性HPLC純化得到外消旋產物，為無色固體白色固體(35 mg, 54%)。製備性對掌性純化得到標題化合物，為白色固體：(R) 對映異構體(14 mg, 22%收率, 100% ee); (Chiralpak IA 40/60 EtOH (0.1%蟻酸)/庚烷, 5.0 mL/min), 1400 psi); RT 13.15 min (Chiralpak IA 40/60 EtOH (0.1%蟻酸)/庚烷, 1.0 mL/min); LCMS (ES+) 331 (M+H)⁺, RT 3.32 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.21 (1 H, s), 8.82 (1 H, s), 8.70 (1 H, 明顯t, J = 1.6 Hz), 8.55 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 7.97 (1 H, ddd, J = 8.8, 4.0, 3.3 Hz), 7.24-7.19 (2 H, m), 7.13-7.06 (1 H, m), 6.78 (1 H, s), 3.30-3.23 (1 H, m), 2.99-2.90 (1 H, m), 2.83-2.70 (1 H, m), 2.17 (3 H, d, J = 2.5 Hz), 1.94 (1 H, ddd, J = 13.1, 9.1, 6.1 Hz);

(S) 對映異構體(13 mg, 20%收率, 100% ee); (Chiralpak IA 40/60 EtOH (0.1%蟻酸)/庚烷, 5.0 mL/min), 1400 psi); RT 9.46 min (Chiralpak IA 40/60 EtOH (0.1%蟻酸)/庚烷, 1.0 mL/min); LCMS (ES+) 331 (M+H)⁺, RT 3.32 min (分析方法 1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.21 (1 H, s), 8.82 (1 H, s), 8.70 (1 H, 明顯 t, J = 1.6 Hz), 8.55 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 7.97 (1 H, ddd, J = 8.8, 4.0, 3.3 Hz), 7.24-7.19 (2 H, m), 7.13-7.06 (1 H, m), 6.78 (1 H, s), 3.30-3.23 (1 H, m), 2.99-2.90 (1 H, m), 2.83-2.70 (1 H, m), 2.17 (3 H, d, J = 2.5 Hz), 1.94 (1 H, ddd, J = 13.1, 9.1, 6.1 Hz)。

實施例 5: (R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺

由中間體 2 出發：



步驟 1: (R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0185】 按照方法B，由(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(0.4 g, 1.05 mmol)和3-氟吡啶-5-硼酸製備。粗產物通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫, 0-33% EtOAc 的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色油狀物(0.23 g, 65%)。MS (ES+) 符合目標(M+H)⁺; ¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 8.61 (1 H, t, J = 1.7 Hz), 8.41 (1 H, d, J = 2.7 Hz), 7.53-7.47 (1 H, m), 7.17-7.09 (1 H, m), 7.07-6.92 (2 H, m), 6.45 (1 H, t, J = 1.9 Hz), 3.70 (3 H, s), 3.37 (1 H, ddd, J = 13.3, 8.8, 4.3 Hz), 3.08-2.97 (1 H, m), 2.83 (1 H, dddd, J = 16.1, 9.3, 4.5, 1.9 Hz), 2.14 (3 H, d, J = 2.5 Hz), 2.06 (1 H, ddd, J = 13.2, 9.3, 6.0 Hz)。

步驟 2: (R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸

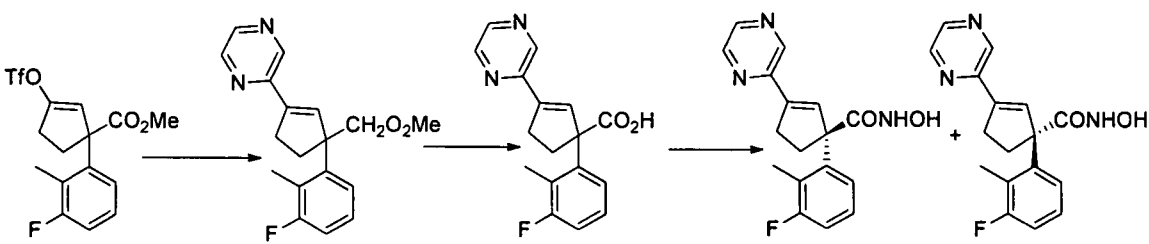
【0186】 按照方法C，由(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸(0.20 g)製備，其直接使用不再純化(0.196 g, 97%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺; ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 12.66 (1 H, s), 8.68 (1 H, s), 8.48 (1 H, d, J = 2.7 Hz), 8.01 (1 H, d, J = 10.5 Hz), 7.18-7.10 (2 H, m), 7.05-6.98 (1 H, m), 6.80 (1 H, s), 3.14 (1 H, ddd, J = 13.0, 8.9, 4.5 Hz), 2.99-2.88 (1 H, m), 2.80-2.70 (1 H, m), 2.12 (3 H, d, J = 2.5 Hz), 1.90 (1 H, ddd, J = 13.0, 9.3, 5.9 Hz)。

步驟 3:(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺

【0187】 按照方法D，由(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸(0.18 g, 0.57 mmol)製備，通過製備性HPLC純化(130 mg, 69%)。LCMS (ES+) 331 (M+H)⁺; RT 3.41 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.21 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.70 (1H, 明顯t, J = 1.6 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.97 (1H, ddd, J = 8.8, 4.0, 3.3 Hz), 7.24-7.19 (2H, m), 7.13-7.06 (1H, m), 6.78 (1H, s), 3.30-3.23 (1H, m), 2.99-2.90 (1H, m), 2.83-2.70 (1H, m), 2.17 (3H, d, J = 2.5 Hz), 1.94 (1H, ddd, J = 13.1, 9.1, 6.1 Hz)。

實施例 7: (R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(吡啶-2-基)環戊-2-烯甲醯胺

實施例 8: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(吡啶-2-基)環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1:(±)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(吡啶-2-基)環戊-2-烯-1-羧酸甲基酯

【0188】 按照方法B (ii)，由(±)-甲基1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸酯(0.1 g, 0.26 mmol)和2-溴吡啶製備。粗產物通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至25% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為淺黃色油狀物(55 mg, 72%)。MS

(ES+)符合目標(M+H)⁺; ¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 8.77 (1 H, s), 8.58 (1 H, d, J = 1.6 Hz), 8.48 (1 H, d, J = 1.6 Hz), 7.14-7.06 (2 H, m), 6.97 (1 H, t, J = 2.6 Hz), 6.87 (1 H, s), 3.71 (3 H, s), 3.40-3.36 (1 H, m), 3.12-3.09 (1 H, m), 2.98-2.94 (1 H, m), 2.15 (3 H, d, J = 2.4 Hz), 2.12-2.06 (1 H, m)。

步驟 2:(±)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(吡咩-2-基)環戊-2-烯-羧酸

【0189】 按照方法C，由(±)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(吡咩-2-基)環戊-2-烯-1-羧酸甲基酯(0.055 g, 0.18 mmol)製備，其直接使用不再純化(0.049 g, 94%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

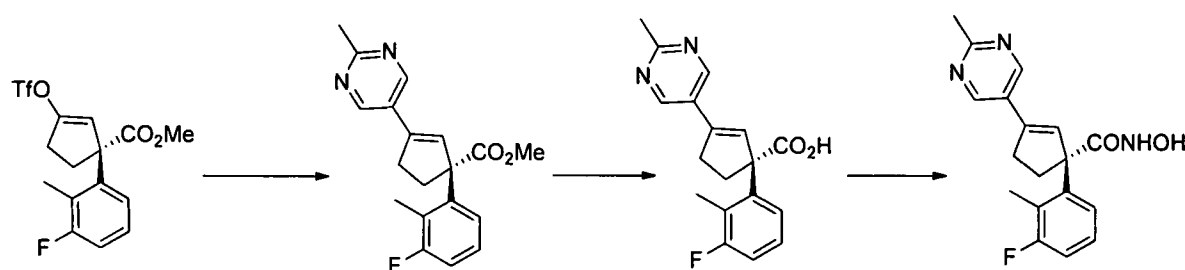
步驟 3: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(吡咩-2-基)環戊-2-烯甲醯胺和(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(吡咩-2-基)環戊-2-烯甲醯胺

【0190】 按照方法D，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(吡咩-2-基)環戊-2-烯羧酸(0.1 g, 0.33 mmol)製備，通過製備性HPLC純化得到外消旋產物，為奶油狀固體(43 mg, 35%)。通過製備性對掌性純化得到標題化合物，為白色固體; (S) 對映異構體(12 mg, 20%, >99.5% ee) (Chiralpak IA 50/50 IPA/MeOH (0.1%蟻酸)/庚烷, 5.0 mL/min), r.t., 1400 psi); LCMS (ES+) 331 (M+H)⁺, RT 3.03 min (分析方法1); RT 18.0 min, (Chiralpak IA 40/60 EtOH (0.1%蟻酸)/庚烷, 1.0 mL/min, r.t.); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.22 (1 H, s), 8.92 (1 H, s), 8.78 (1 H, s), 8.65 (1 H, d, J = 1.6 Hz), 8.55 (1 H, d, J = 1.6 Hz), 7.19-7.04 (3 H, m), 7.02 (1 H, s), 3.30-3.26 (1 H, m), 2.97-2.91 (1 H, m), 2.84-2.82 (1 H, m), 2.14 (3 H, d, J = 2.4 Hz), 1.94-1.87 (1 H, m)。

(R) 對映異構體(11.5 mg, 19%, >99.5% ee) (Chiralpak IA 50/50 IPA/MeOH (0.1%蟻酸)/庚烷, 5.0 mL/min), r.t., 1400 psi)。LCMS (ES+) 331 (M+H)⁺, RT 3.03 min (分析方法 1); RT 11.8 min (Chiralpak IA 40/60

EtOH (0.1%蟻酸)/庚烷, 1.0 mL/min); ^1H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 10.22 (1 H, s), 8.92 (1 H, s), 8.78 (1 H, s), 8.65 (1 H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.55 (1 H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.19-7.04 (3 H, m), 7.02 (1 H, s), 3.30-3.26 (1 H, m), 2.97-2.91 (1 H, m), 2.84-2.82 (1 H, m), 2.14 (3 H, d, $J = 2.4$ Hz), 1.94-1.87 (1 H, m)。

實施例 9: (R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0191】 按照方法B，由(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(0.5 g, 1.31 mmol)製備。粗產物通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫, 0-50% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為棕色油狀物(0.14 g, 33%); MS (ES+)符合目標($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ^1H NMR δ (ppm) (CDCl_3): 8.76 (2 H, s), 7.16-7.09 (1 H, m), 7.06-6.91 (2 H, m), 6.46-6.40 (1 H, m), 3.71 (3 H, s), 3.37 (1 H, ddd, $J = 13.3, 8.8, 4.4$ Hz), 3.07-2.96 (1 H, m), 2.83 (1 H, dddd, $J = 16.1, 9.3, 4.4, 1.9$ Hz), 2.76 (3 H, s), 2.14 (3 H, d, $J = 2.5$ Hz), 2.10-1.99 (1 H, m)。

步驟 2: (R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)環戊-2-烯羧酸

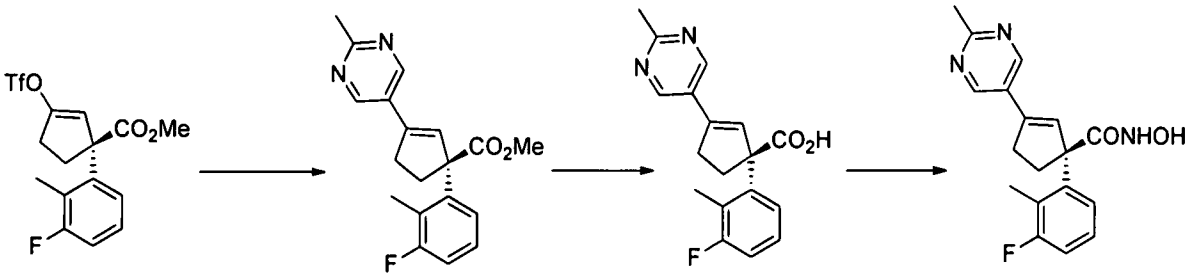
【0192】 按照方法C，由(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(0.14 g)製備，其直接使用不再純化(0.12 g,

90%); MS (ES+)符合目標(M+H)⁺; ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 12.70 (1 H, s), 8.94 (2 H, s), 7.20-7.11 (2 H, m), 7.08-7.02 (1 H, m), 6.79 (1 H, s), 3.16 (1 H, ddd, J = 13.23, 8.77, 4.30 Hz), 2.98-2.87 (1 H, m), 2.81-2.71 (1 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.13 (3 H, d, J = 2.46 Hz), 1.95-1.85 (1 H, m)。

步驟 3:(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)環戊-2-烯甲醯胺

【0193】 按照方法D，由(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)環戊-2-烯羧酸(0.12 g, 0.38 mmol)製備，通過製備性HPLC純化(41 mg, 37%); LCMS (ES+) 328 (M+H)⁺, RT 3.03 min (分析方法1);¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.17 (1 H, s), 8.89 (2 H, s), 8.78 (1 H, s), 7.19-7.05 (3 H, m), 6.70 (1 H, s), 3.31-3.26 (1 H, m), 2.91-2.87 (1 H, m), 2.78-2.72 (1 H, m), 2.64 (3 H, s), 2.14 (3 H, d, J = 2.4 Hz), 1.93-1.86 (1 H, m)。

實施例 10: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)環戊-2-烯羧酸甲酯

【0194】 按照方法B (ii)，由(S)-甲基-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸酯(0.2 g, 0.5 mmol)製備。粗產物通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至100% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為淺黃色油狀物(0.108 g, 63%)。MS (ES+)符合目



標(M+H)⁺; ¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 8.62 (2 H, s), 7.14-6.97 (3 H, m), 6.76 (1 H, s), 3.71 (3 H, s), 3.40-3.36 (1 H, m), 3.12-3.09 (1 H, m), 2.98-2.94 (1 H, m), 2.68 (3 H, s) 2.15 (3 H, d, J = 2.4 Hz), 2.12-2.06 (1 H, m)。

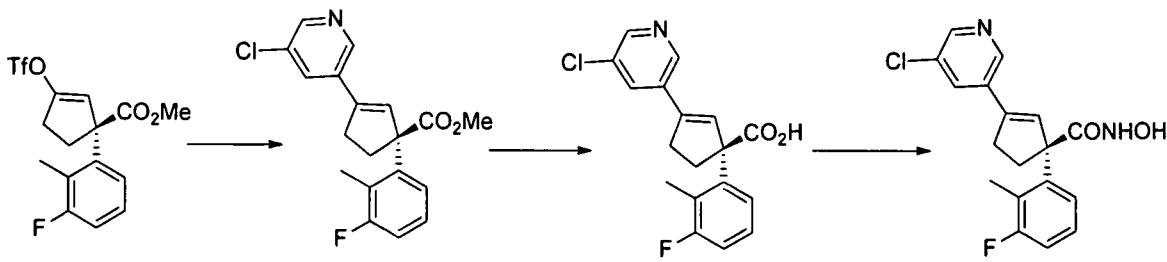
步驟 2: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)環戊-2-烯羧酸

【0195】 按照方法C，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)環戊-2-烯-羧酸甲基酯(0.108 g, 0.33 mmol)製備，其直接使用不再純化(0.074 g, 72%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 3: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)環戊-2-烯甲醯胺

【0196】 按照方法D，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)環戊-2-烯羧酸(0.074 g, 0.24 mmol)製備，通過製備性HPLC純化得到標題化合物，為奶油狀固體(0.02 g, 28%)。LCMS (ES+) 328 (M+H)⁺, RT 2.93 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.17 (1 H, s), 8.89 (2 H, s), 8.78 (1 H, s), 7.19-7.05 (3 H, m), 6.70 (1 H, s), 3.31-3.26 (1 H, m), 2.91-2.87 (1 H, m), 2.78-2.72 (1 H, m), 2.64 (3 H, s), 2.14 (3 H, d, J = 2.4 Hz), 1.93-1.86 (1 H, m)。

實施例 11: (S)-3-(5-氯吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氯吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸甲基

酯

【0197】 按照方法B，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(700 mg, 1.83 mmol)和3-氯吡啶-5-硼酸，使用CsF、DME、MeOH和四(三苯基磷)鈀在120°C下製備。粗產物通過快速柱色譜法純化得到標題化合物，為透明膠狀物(354 mg, 56%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

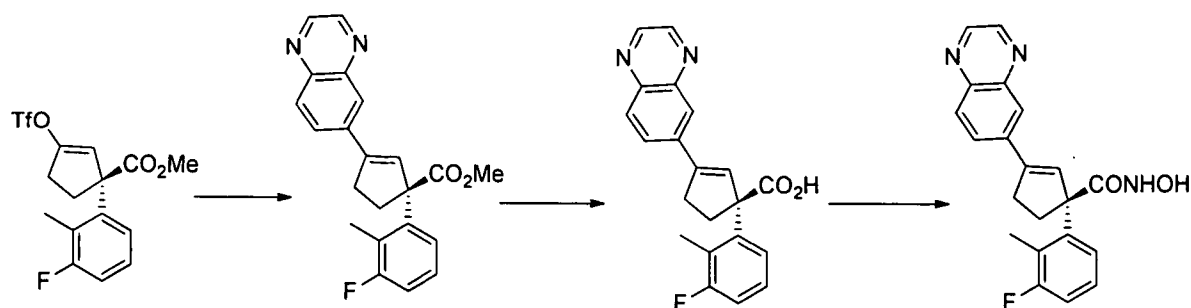
步驟 2: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氯吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸

【0198】 按照方法C，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氯吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(350 mg)製備，其直接使用不再純化(332 mg, 100%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 3: (S)-3-(5-氯吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺

【0199】 按照方法D，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氯吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸(332 mg, 1 mmol)製備，通過製備性HPLC純化得到標題化合物，無色固體白色固體為白色固體(144 mg, 42%)。LCMS (ES+) 347/349 (M+H)⁺; RT 3.47 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.17 (1 H, s), 8.78 (1 H, s), 8.74 (1 H, d, J = 2 Hz), 8.56 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 8.13 (1 H, t, J = 2 Hz), 7.20-7.17 (2 H, m), 7.09-7.05 (1 H, m), 6.76 (1 H, s), 3.35-3.20 (1 H, m), 2.95-2.88 (1 H, m), 2.79-2.72 (1 H, m), 2.14 (3 H, d, J = 2.4 Hz), 1.95-1.88 (1 H, m)。

實施例 12: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(喹啉-6-基)環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(喹啉-6-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0200】 按照方法B，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(330 mg, 0.86 mmol)和喹啉-5-硼酸，使用CsF、DME、MeOH和四(三苯基膦)鈀在120°C下製備。粗產物通過快速柱色譜法純化得到標題化合物，為透明膠狀物(299 mg, 96%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 2: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(喹啉-6-基)環戊-2-烯羧酸

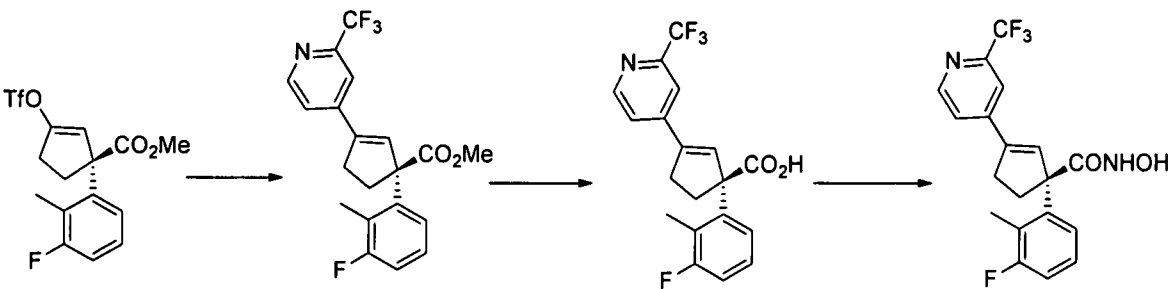
【0201】 按照方法C，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(喹啉-6-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(290 mg)製備，其直接使用不再純化(201 mg)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 3: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(喹啉-6-基)環戊-2-烯甲醯胺

【0202】 按照方法D，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(喹啉-6-基)環戊-2-烯羧酸(200 mg, 0.57 mmol)製備，通過製備性HPLC純化得到標題化合物，為棕褐色固體(109 mg, 53%)。LCMS (ES+) 364 (M+H)⁺; RT 3.41 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.21 (1 H, s), 8.97 (1 H, d, J = 1.6 Hz), 8.93 (1 H, d, J = 2 Hz), 8.80 (1 H, s), 8.22 (1 H, dd, J = 8.8, 1.6 Hz), 8.11 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 8.05 (1 H, d, J = 1.6 Hz), 7.25-7.15 (2 H, m), 7.11-7.06 (1 H, m), 6.86 (1 H, s), 3.35-3.25 (1 H, m), 3.08-3.01 (1 H, m), 2.94-2.89 (1 H, m), 2.17 (3 H, d, J = 2.4 Hz),

1.99-1.92 (1 H, m)。

實施例 13: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0203】 按照方法B，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(310 mg, 0.81 mmol)和2-三氟甲基-吡啶-4-硼酸，使用CsF、DME、MeOH和四(三苯基膦)鈰在120℃下製備。粗產物通過快速柱色譜法純化得到標題化合物，為透明膠狀物(194 mg, 63%)。

步驟 2: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)環戊-2-烯羧酸

【0204】 按照方法C，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(190 mg)製備，其直接使用不再純化(141 mg, 77%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

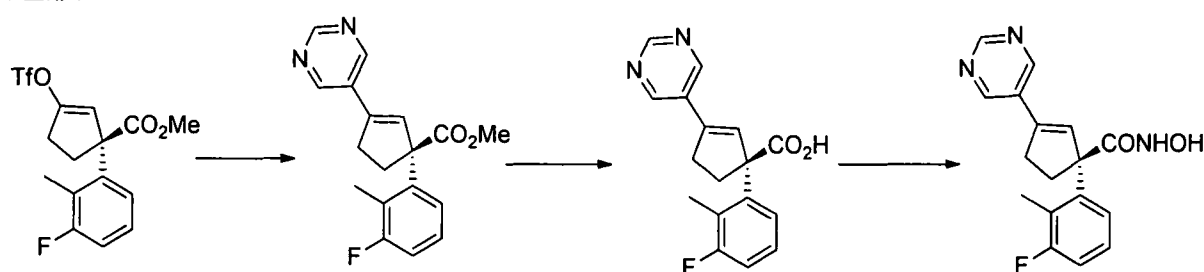
步驟 3:(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)環戊-2-烯甲醯胺

【0205】 按照方法D，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)環戊-2-烯羧酸(141 mg, 0.39 mmol)製備，通過製備性HPLC純化得到標題化合物，為棕褐色固體(35 mg, 24%)。LCMS (ES+) 381



(M+H)⁺; RT 10.5 min (分析方法3); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.20 (1 H, s), 8.82 (1 H, s), 8.77 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 8.15 (1 H, s), 7.80 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 7.20-7.04 (4 H, m), 3.35-3.20 (1 H, m), 2.97-2.92 (1 H, m), 2.83-2.76 (1 H, m), 2.15 (3 H, d, J = 2.4 Hz), 2.09-1.93 (1 H, m)。

實施例 14: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(嘧啶-5-基)環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(嘧啶-5-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0206】 按照方法B，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(380 mg, 1 mmol)和嘧啶-5-硼酸，使用CsF、DME、MeOH和四(三苯基膦)鈦在120℃下製備。粗產物通過快速柱色譜法純化得到標題化合物，為透明膠狀物(327 mg, 100%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 2: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(嘧啶-5-基)環戊-2-烯羧酸

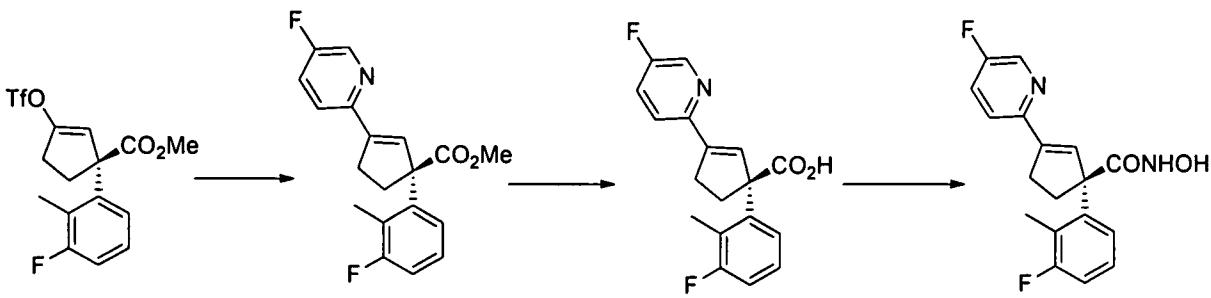
【0207】 按照方法C，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(嘧啶-5-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(320 mg)製備，其直接使用不再純化(296 mg, 97%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 3: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(嘧啶-5-基)環戊-2-烯甲醯胺

【0208】 按照方法D，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(嘧啶-5-基)環戊-2-烯羧酸(262 mg, 0.88 mmol)製備，通過製備性HPLC純化得到標題化合物，為棕褐色固體(144 mg, 52%)。LCMS (ES+) 314 (M+H)⁺; RT 3.02

min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.19 (1 H, s), 9.15 (1 H, s), 9.03 (2 H, s), 8.78 (1 H, s), 7.21-7.17 (2 H, m), 7.15-7.04 (1 H, m), 6.86 (1 H, s), 3.35-3.21 (1 H, m), 2.97-2.90 (1 H, m), 2.81-2.74 (1 H, m), 2.14 (3 H, d, J = 2 Hz), 2.09-1.93 (1 H, m)。

實施例 15: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-2-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-2-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0209】 按照方法B (iii)，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(0.3 g, 0.78 mmol)製備。粗產物通過快速柱色譜法純化得到標題化合物，為淺黃色膠狀物(217 mg, 84%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 2: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-2-基)環戊-2-烯羧酸

【0210】 按照方法C，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-2-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(217 mg)製備，其直接使用不再純化(187 mg, 72%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

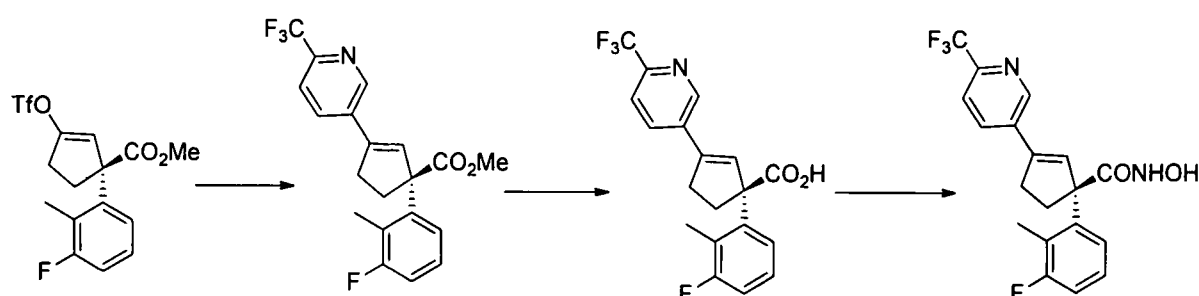
步驟 3: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-2-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺

【0211】 按照方法D，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-2-基)環戊-2-烯羧酸(187 mg, 0.59 mmol)製備，通過製備性HPLC純化得到



標題化合物，為灰白色固體(89 mg, 45%)。LCMS (ES+) 331 (M+H)⁺; RT 3.53 min (分析方法1)。¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.16 (1 H, s), 8.73 (1 H, s), 8.57 (1 H, d, J = 2.9 Hz), 7.77-7.64 (2 H, m), 7.22-7.00 (3 H, m), 6.79 (1 H, s), 3.29-3.22 (1 H, m), 2.93-2.82 (1 H, m), 2.80-2.70 (1 H, m), 2.12 (3 H, d, J = 2.4 Hz), 1.90-1.79 (1 H, m)。

實施例 16: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0212】 按照方法B，由(S)-甲基1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸酯(0.25 g, 0.65 mmol)、(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸，使用CsF、DME、MeOH和四(三苯基磷)鈣在120℃的微波條件下持續1 h製備。粗產物用二乙醚研磨得到標題化合物，為橙色固體(274 mg)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 2: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸

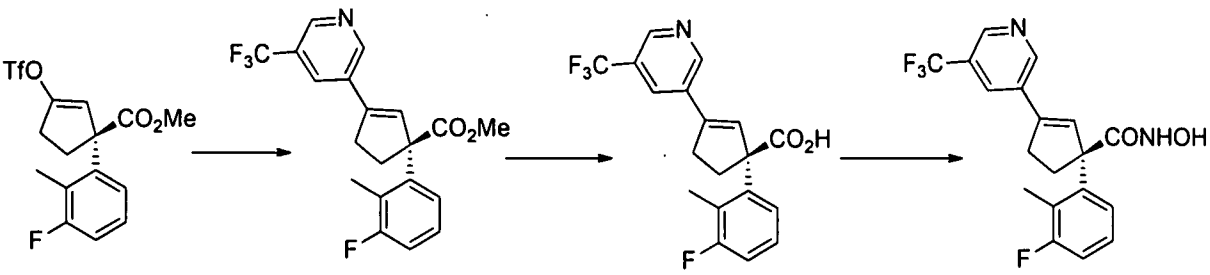
【0213】 按照方法C，由(S)-甲基1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸酯(274 mg)製備，其直接使用不再純化(193 mg, 兩步80%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 3: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊

-2-烯甲醯胺

【0214】 按照方法D，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸(193 mg, 0.53 mmol)製備，通過由DCM重結晶純化得到標題化合物，為灰白色固體(91 mg, 45%)。LCMS (ES+) 381 (M+H)⁺; RT 10.7 min (分析方法3)。¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.19 (1 H, s), 8.98 (1 H, s), 8.78 (1 H, s), 8.19 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.90 (1 H, d, J = 8.2Hz), 7.22-7.11 (2 H, m), 7.12-7.02 (1 H, m), 6.82 (1 H, s), 3.25 (1 H, ddd, J = 13.2, 8.8, 4.4 Hz), 2.98-2.87 (1 H, m), 2.82-2.73 (1 H, m), 2.13 (3 H, d, J = 2.5 Hz), 1.97-1.86 (1 H, m)。

實施例 17: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1:(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0215】 按照方法B，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(0.25 g, 0.65 mmol)和(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸，使用CsF、DME、MeOH和四(三苯基膦)鈰在120℃的微波條件下持續1 h製備。粗產物(340 mg)直接用於接下來的步驟中不再純化。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 2: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸

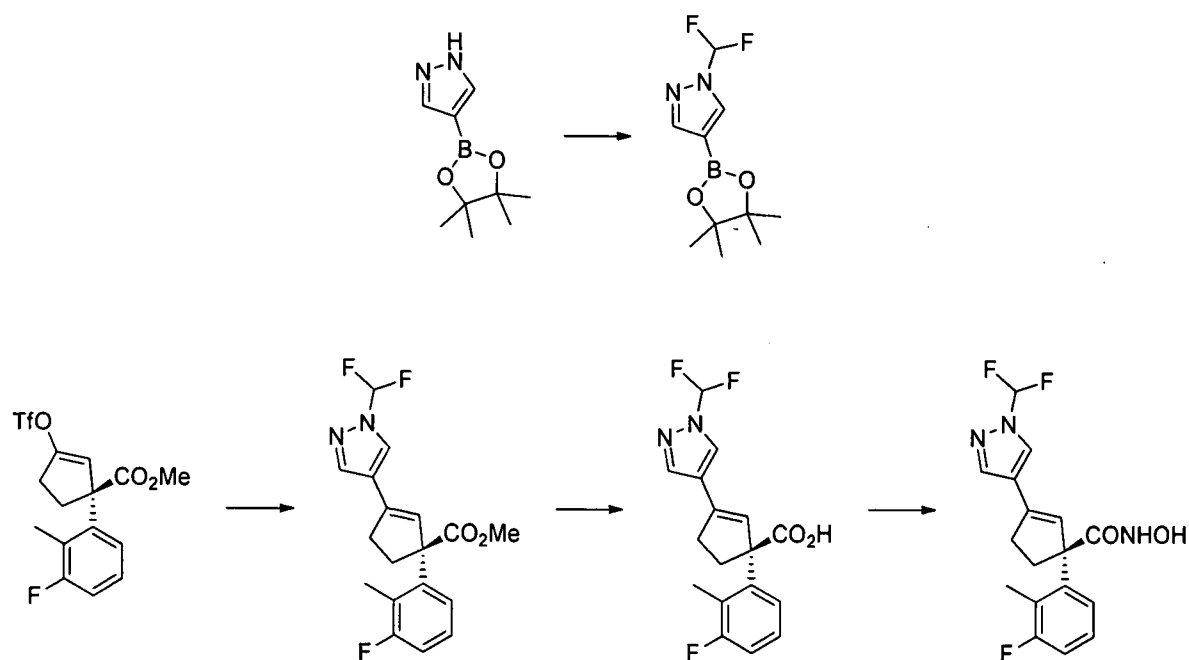


【0216】 按照方法C，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(340 mg)製備，其直接使用不再純化(262 mg, 兩步92%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 3: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊-2-烯甲醯胺

【0217】 按照方法D，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸(193 mg, 0.53 mmol)製備，通過由DCM重結晶純化得到標題化合物，為灰白色固體(91 mg, 45%)。LCMS (ES+) 381 (M+H)⁺; RT 10.4 min (分析方法3); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.17 (1 H, s), 9.07 (1 H, s), 8.91 (1 H, s), 8.79 (1 H, s), 8.37 (1 H, s), 7.24-7.14 (2 H, m), 7.12-7.04 (1 H, m), 6.88 (1 H, s), 3.29-3.19 (1 H, m), 3.04-2.92 (1 H, m), 2.87-2.77 (1 H, m), 2.16 (3 H, d, J = 2.5 Hz), 2.01-1.90 (1 H, m)。

實施例 18: (S)-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: 1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1H-

吡唑

【0218】 在100 mL圓底燒瓶中加料入4-吡唑硼酸頻那醇酯(1.0 g, 5.15 mmol), 18-冠醚-6 (0.27 g, 1.03 mmol)和無水乙腈(25 mL)。上述試劑攪拌直到形成無色溶液，然後加入氯代二氟乙酸鈉(0.94 g, 6.18 mmol)，反應混合物加熱回流18 h。此後，反應混合物冷卻至室溫，沉澱析出的固體通過celite過濾除去，用EtOAc洗滌(3 x 20 mL)。合併的有機層通過疏水性玻璃料過濾器過濾並濃縮得到淺黃色油狀物。粗產物通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至33% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色固體(1.06 g, 84%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 2: (S)-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0219】 按照方法B，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(0.15 g, 0.40 mmol)和1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑(0.10 g, 0.41 mmol)製備。粗產物通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至33% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色油狀物(0.12 g, 77%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 3: (S)-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸

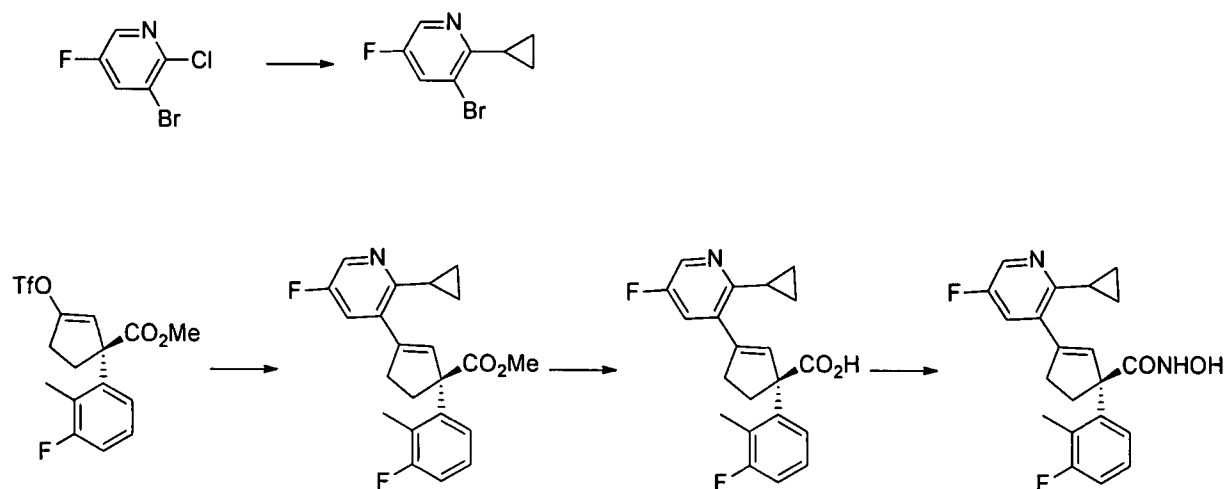
【0220】 按照方法C (ii)，由(S)-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(0.05 g, 0.14 mmol)製備得到無色殘餘物，靜置結晶(0.43 g, 89%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 4: (S)-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基

環戊-2-烯甲醯胺

【0221】 按照方法D，由(S)-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸(0.04 g, 0.12 mmol)製備，通過製備性HPLC純化(22 mg, 52%)。LCMS (ES+) 352 (M+H)⁺; RT 3.57 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.17 (1 H, s), 8.78 (1 H, s), 8.42 (1 H, s), 8.15 (1 H, s), 7.85 (1 H, t, J = 59.2 Hz), 7.23-7.07 (3 H, m), 6.33 (1 H, s), 3.27-3.20 (1 H, m), 2.84-2.78 (1 H, m), 2.68-2.59 (1 H, m), 2.16 (3 H, d, J = 2.4 Hz), 1.88-1.83 (1 H, m)。

實施例 19: (S)-3-(2-環丙基-5-氟吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: 3-溴-2-環丙基-5-氟吡啶

【0222】 向3-溴-2-氯-5-氟吡啶(760 mg, 3.62 mmol)的THF (3 mL)溶液加入環丙基溴化鋅的THF (0.5 M, 8 mL, 4 mmol)溶液和Pd(PPh₃)₄ (125 mg)，反應混合物在20℃下攪拌過夜。需要加入另外的環丙基溴化鋅(0.5 M, 4 mL, 2 mmol)和Pd(PPh₃)₄ (65 mg)以消耗掉所有起始原料。反應混合物在20℃下繼續攪拌6 h，然後將其在EtOAc (30 mL)和1 M HCl (15 mL)之間分配。有機層分離，用鹽水(40 mL)洗滌，乾燥，過濾(相分離筒)並濃縮。通過快速柱色譜法純化(SNAP柱25 g, 異己烷

-EtOAc: 0-25%)得到標題化合物，為黃色油狀物(401 mg, 51%)。

步驟 2: (S)-甲基-3-(2-環丙基-5-氟吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸酯

【0223】 按照方法B (iii)，由(S)-甲基-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸酯(0.54 g, 1.4 mmol)和3-溴-2-環丙基-5-氟吡啶(0.40 g, 1.86 mmol)製備。粗產物通過快速柱色譜法純化得到標題化合物，為淺黃色油狀物(301 mg, 58%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 3: (S)-3-(2-環丙基-5-氟吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸

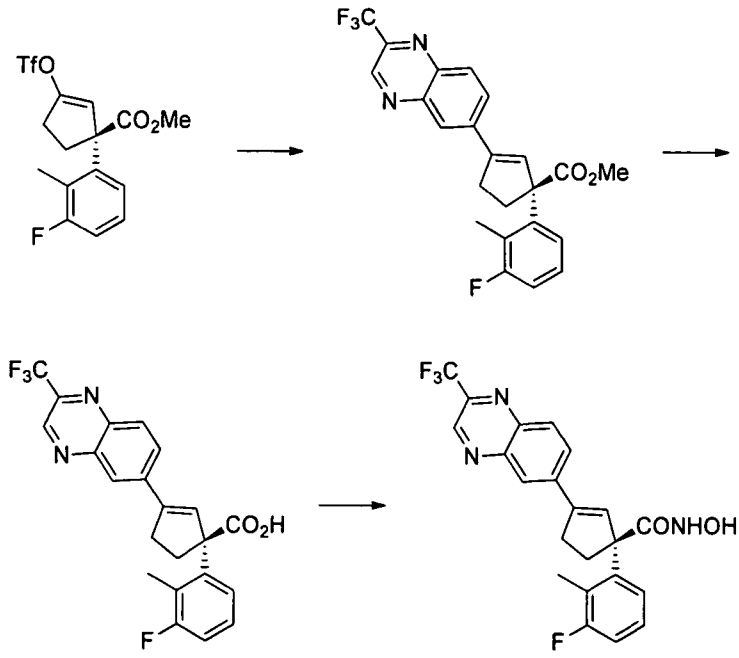
【0224】 按照方法C，由(S)-甲基-3-(2-環丙基-5-氟吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸酯(300 mg, 0.81 mmol)製備。得到粗產物(250 mg)，其直接使用不再純化。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 4: (S)-3-(2-環丙基-5-氟吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺

【0225】 按照方法D，由(S)-3-(2-環丙基-5-氟吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸(250 mg, 0.70 mmol)製備，通過製備性HPLC純化得到標題化合物，為無色固體白色固體(62 mg, 24%)。LCMS (ES+) 371 (M+H)⁺; RT 10.6 min (分析方法3); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.07 (1 H, s), 8.65 (1 H, d, J = 1.5 Hz), 8.31 (1 H, d, J = 2.7 Hz), 7.34 (1 H, dd, J = 10.3, 2.8 Hz), 7.16-6.95 (3 H, m), 6.51 (1 H, s), 3.18 (1 H, m), 2.98-2.88 (1 H, m), 2.78-2.69 (1 H, m), 2.12-2.05 (4 H, m), 1.71 (1 H, m), 1.03-0.97 (2 H, m), 0.82-0.71 (2 H, m)。

實施例 20: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-(三氟甲基)喹啉-6-

基)環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (S)-甲基-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-(三氟甲基)喹啉-6-基)環戊-2-烯羧酸酯

【0226】 按照方法B (iii)，由(S)-甲基-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸酯(0.65 g, 1.7 mmol)和7 & 6-溴-2-(三氟甲基)喹啉的混合物(0.53 g, 1.88 mmol)製備。粗產物通過快速柱色譜法純化得到標題化合物，為淺黃色油狀物(230 mg, 57%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 2: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-(三氟甲基)喹啉-6-基)環戊-2-烯羧酸

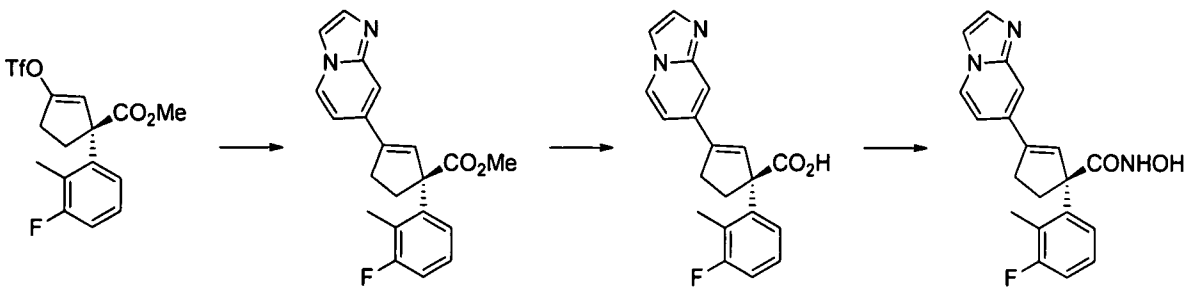
【0227】 按照方法C，由(S)-甲基-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-(三氟甲基)喹啉-6-基)環戊-2-烯羧酸酯(230 mg, 0.53 mmol)製備，其直接使用不再純化(210 mg)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 3: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-(三氟甲基)喹啉-6-基)環戊-2-烯甲醯胺

【0228】 按照方法D，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-(三氟甲基)

喹啉-6-基)環戊-2-烯羧酸(210 mg, 0.51 mmol)製備，通過製備性HPLC純化得到標題化合物，為灰白色固體(60 mg, 28%)。LCMS (ES+) 432 (M+H)⁺; RT 4.23 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.28 (1 H, s), 9.46 (1 H, s), 8.85 (1 H, s), 8.49 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 8.31 (1 H, d, J = 8.9 Hz), 8.25 (1 H, s), 7.28-7.22 (2 H, m), 7.16-7.09 (1 H, m), 7.01 (1 H, s), 3.41-3.32 (1 H被水掩蓋), 3.15-3.02 (1 H, m), 3.01-2.88 (1 H, m), 2.22 (3 H, s), 2.06-1.96 (1 H, m)。

實施例 21: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0229】 按照方法B (iii)，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(0.3 g, 0.78 mmol)和7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(0.169 g, 0.86 mmol)製備。粗產物通過快速柱色譜法純化得到標題化合物，為淺黃色膠狀物(157 mg, 57%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 2: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)環戊-2-烯羧酸

【0230】 按照方法C，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(217 mg)製備。得到粗產物，為灰白色

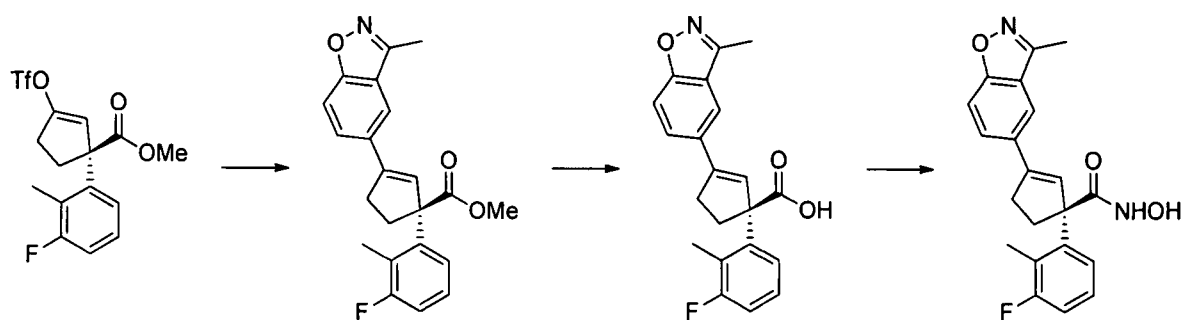


固體(156 mg)，其直接使用不再純化。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 3: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)環戊-2-烯甲醯胺

【0231】 按照方法D，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)環戊-2-烯羧酸(156 mg, 0.46 mmol)製備，通過製備性HPLC純化得到標題化合物，為灰白色固體(52 mg, 31%)。LCMS (ES+) 352 (M+H)⁺; RT 2.39 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.16 (1 H, s), 8.78 (1 H, s), 8.52 (1 H, d, J = 7.1 Hz), 7.95 (1 H, s), 7.58 (1 H, d, J = 1.2 Hz), 7.49 (1 H, s), 7.28-7.14 (3 H, m), 7.10-7.02 (1 H, m), 6.65 (1 H, s), 3.29-3.22 (1 H, m), 2.97-2.86 (1 H, m), 2.83-2.73 (1 H, m), 2.15 (3 H, d, J = 2.5 Hz), 1.94-1.84 (1 H, m)。

實施例 22: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(3-甲基苯并[d]異噁唑-5-基)環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(3-甲基苯并[d]異噁唑-5-基)環戊-2-烯 羧酸甲基酯

【0232】 按照方法B，由(S)-甲基-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸酯(0.15 g, 0.40 mmol)和3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯并[d]異噁唑(0.11 g, 0.42 mmol)製備。粗產物通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫：異己

烷至20% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色油狀物(0.12 g, 82%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

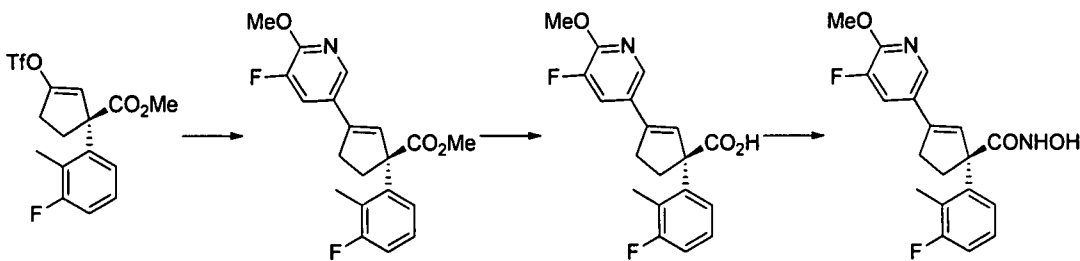
步驟 2: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(3-甲基苯并[d]異噁唑-5-基)環戊-2-烯羧酸

【0233】 按照方法C (ii)，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(3-甲基苯并[d]異噁唑-5-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(0.12 g, 0.33 mmol)製備，得到無色固體(0.09 g, 81%)。MS (ES⁺)符合目標(M+H)⁺。

步驟 3: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(3-甲基苯并[d]異噁唑-5-基)環戊-2-烯甲醯胺

【0234】 按照方法D，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(3-甲基苯并[d]異噁唑-5-基)環戊-2-烯羧酸(0.09 g, 0.26 mmol)製備，通過製備性 HPLC 純化得到標題化合物，為無色固體白色固體(0.06 g, 63%)。LCMS (ES+) 367 (M+H)⁺; RT 3.82 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.14 (1 H, s), 8.75 (1 H, s), 7.95 (1 H, s), 7.89 (1 H, dd, J = 8.8, 1.7 Hz), 7.69 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 7.18-7.14 (2 H, m), 7.08-7.01 (1 H, m), 6.54 (1 H, s), 3.30-3.22 (1 H, m), 2.97-2.87 (1 H, m), 2.82-2.72 (1 H, m), 2.57 (3 H, s), 2.13 (3 H, d, J = 2.4 Hz), 1.87 (1 H, ddd, J = 13.0, 9.1, 6.1 Hz)。

實施例 23: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0235】 按照方法B，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(500 mg, 1.31 mmol)和2-甲氧基-3-氟吡啶-5-硼酸，使用CsF、DME、MeOH和四(三苯基膦)鈰在120°C下製備。粗產物通過快速柱色譜法純化得到標題化合物，為透明膠狀物(385 mg, 82%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

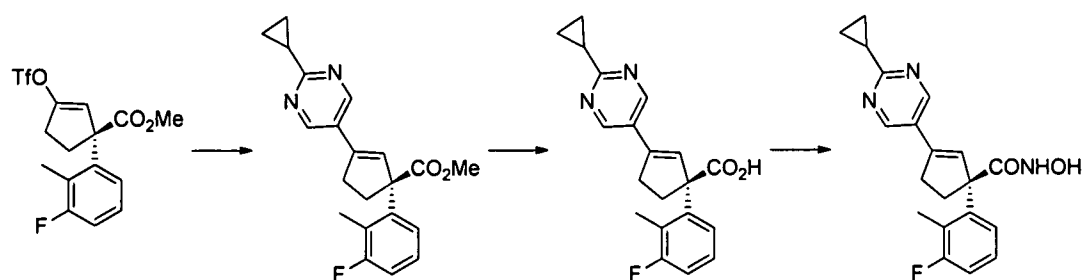
步驟 2: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸

【0236】 按照方法C，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(190 mg)製備，其直接使用不再純化(149 mg)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 3: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺

【0237】 按照方法D，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸(148 mg, 0.43 mmol)製備，通過製備性HPLC純化得到標題化合物，為無色固體白色固體(76 mg, 49%)。LCMS (ES+) 361 (M+H)⁺; RT 3.75 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.17 (1 H, s), 8.79 (1 H, s), 8.15 (1 H, d, J = 1.6 Hz), 8.03 (1 H, dd, J = 1.6 Hz, J = 11.6 Hz), 7.22-7.18 (2 H, m), 7.15-7.05 (1 H, m), 6.57 (1 H, s), 4.02 (3 H, s), 3.35-3.25 (1 H, m), 2.95-2.85 (1 H, m), 2.80-2.65 (1 H, m), 2.18 (3 H, d, J = 2.4 Hz), 1.99-1.92 (1 H, m)。

實施例 24: (S)-3-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (S)-3-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸
甲基酯

【0238】 按照方法B，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(300 mg, 0.79 mmol)和2-環丙基嘧啶-5-硼酸，使用CsF、DME、MeOH和四(三苯基磷)鈰在120℃下製備。粗產物通過快速柱色譜法純化得到標題化合物，為澄清油狀物(191 mg, 69%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 2: (S)-3-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸

【0239】 按照方法C，由(S)-3-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(190 mg)製備，其直接使用不再純化(160 mg)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 3:(S)-3-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺

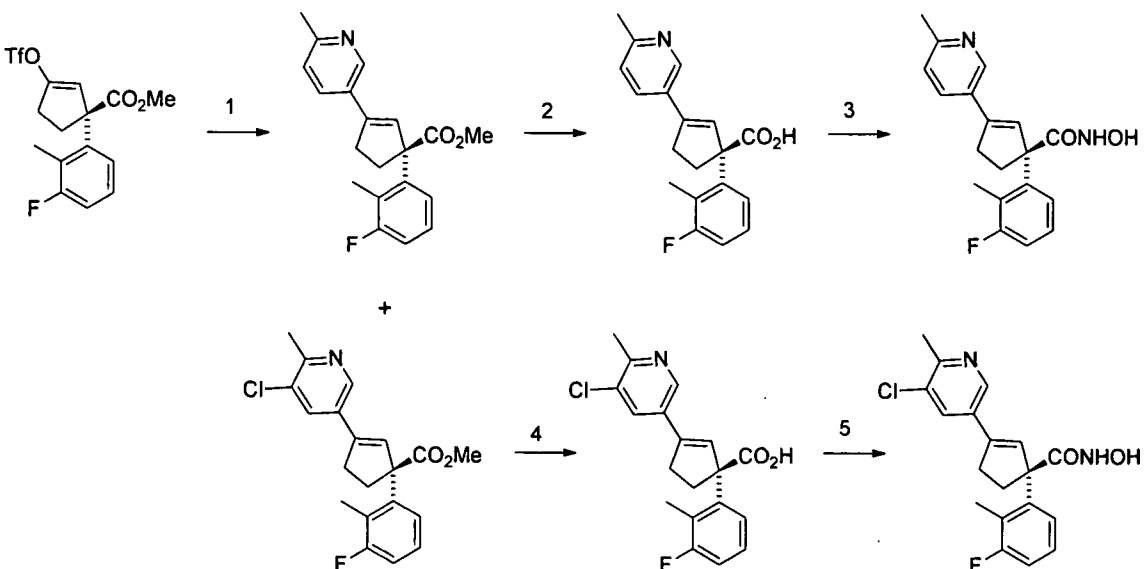
【0240】 按照方法D，由(S)-3-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸(154 mg, 0.46 mmol)製備，通過製備性HPLC純化得到標題化合物，為無色固體白色固體(93 mg, 58%)。LCMS (ES+) 354 (M+H)⁺; RT 3.51 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.16 (1 H, s), 8.82 (2 H, s), 8.77 (1 H, s), 7.18-7.14 (2 H, m), 7.08-7.05 (1 H, m), 6.65 (1 H, s), 3.30-3.20 (1 H, m), 2.95-2.85 (1 H, m), 2.80-2.65 (1 H, m), 2.27-2.19 (1 H, m), 2.20 (3 H, d, J = 2.3 Hz), 1.95-1.85 (1 H, m),



1.1-0.98 (4 H, m)。

實施例 25: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-經基-3-(6-甲基吡啶-3-基)環戊-2-烯甲醯胺

實施例 26: (S)-3-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-經基環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1:(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(6-甲基吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯和(S)-3-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0241】 按照方法B，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(300 mg, 0.79 mmol)和2-甲基-3-氯吡啶-5-硼酸，使用CsF、DME、MeOH和四(三苯基膦)鈰在120℃下製備。粗產物通過快速柱色譜法純化得到標題化合物，為澄清油狀物(24 mg和180 mg)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 2: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(6-甲基吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸

【0242】 按照方法C，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(6-甲基吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(170 mg)製備，其直接使用不再純化(172 mg)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 3:(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(6-甲基吡啶-3-基)環戊-2-烯甲醯胺

【0243】 按照方法D，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(6-甲基吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸(172 mg, 0.46 mmol)製備，通過製備性HPLC純化得到標題化合物，無色固體白色固體為白色固體(72 mg, 48%)。LCMS (ES+) 327 (M+H)⁺; RT 2.53 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.14 (1 H, s), 8.75 (1 H, s), 8.57 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.14 (1 H, s), 7.25-7.05 (3 H, m), 6.61 (1 H, s), 3.30-3.20 (1 H, m), 2.95-2.85 (1 H, m), 2.75-2.65 (1 H, m), 2.31 (3 H, s), 2.16 (3 H, d, J = 2.8 Hz), 1.95-1.80 (1 H, m)。

步驟 4: (S)-3-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸

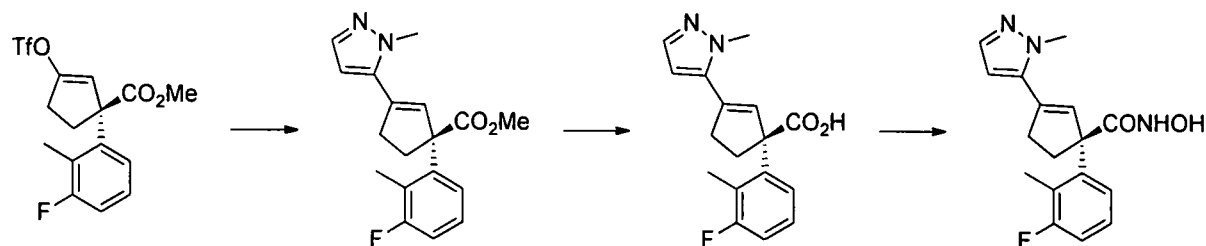
【0244】 按照方法C，由(S)-3-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(350 mg)製備，其直接使用不再純化(199 mg)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 5:(S)-3-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺

【0245】 按照方法D，由(S)-3-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸(199 mg, 0.58 mmol)製備，通過製備性HPLC純化得到標題化合物，無色固體白色固體為白色固體(137 mg, 66%)。LCMS (ES+) 361/363 (M+H)⁺, RT 10.6 min (分析方法3); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.16 (1 H, s), 8.76 (1 H, s), 8.41 (1 H, s), 8.03 (1 H, s), 7.25-7.05 (3 H, m), 6.65 (1 H, s), 3.30-3.20 (1 H, m), 2.95-2.85 (1 H, m), 2.75-2.65 (1 H, m), 2.38 (3 H, s), 2.16 (3 H, d, J = 2.8 Hz), 1.95-1.80

(1 H, m)。

實施例 27: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環戊-2-烯羧酸甲酯

【0246】 按照方法B，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲酯(300 mg, 0.79 mmol)和(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸，使用CsF、DME、MeOH和四(三苯基磷)鈰在120°C下製備。粗產物通過快速柱色譜法純化得到標題化合物，為澄清油狀物(221 mg)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 2: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環戊-2-烯羧酸

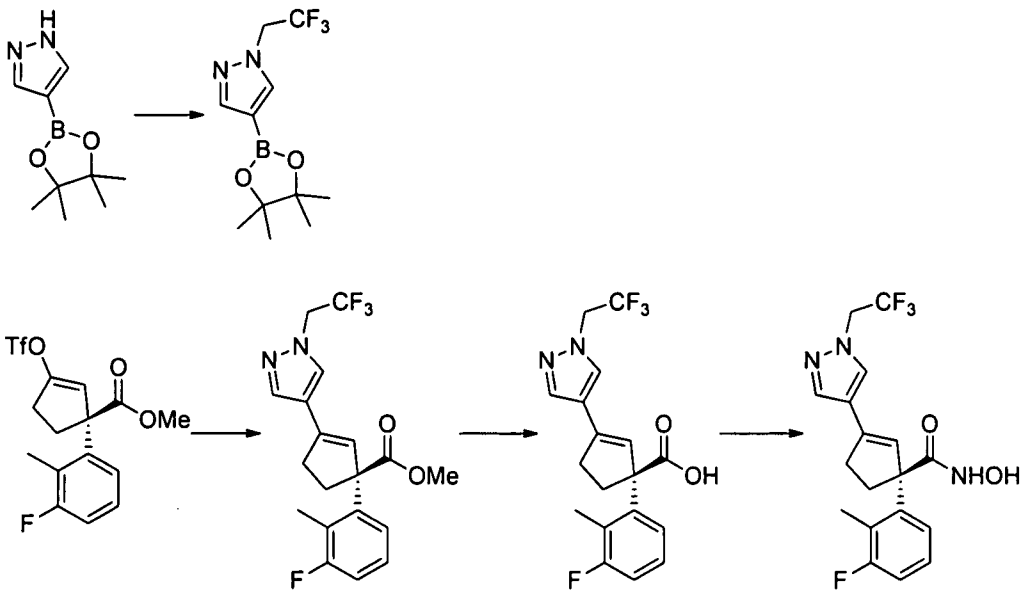
【0247】 按照方法C，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環戊-2-烯羧酸甲酯(220 mg)製備，該不純粗產物直接使用不再純化(313 mg)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 3: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環戊-2-烯甲醯胺

【0248】 按照方法D，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環戊-2-烯羧酸(200 mg, 0.66 mmol)製備，通過製備性HPLC純化得到標題化合物，無色固體白色固體為白色固體(16 mg, 8%)。LCMS (ES+) 316 (M+H)⁺, RT 3.15 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm)

(DMSO- d_6): 10.13 (1 H, s), 8.76 (1 H, s), 7.40 (1 H, s), 7.25-7.05 (3 H, m), 6.34 (1 H, s), 4.00 (3 H, s), 3.30-3.20 (1 H, m), 2.95-2.85 (1 H, m), 2.75-2.65 (1 H, m), 2.18 (3 H, d, $J = 2.8$ Hz), 1.85-1.75 (1 H, m) 。 1 H被DMSO掩蓋。

實施例 28: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑

【0249】 在25 mL特氟龍帽試管中加料入4-吡唑硼酸頻那醇酯(0.94 g, 4.87 mmol)、碳酸鉀(2.58 g, 7.31 mmol)、甲磺酸2,2,2 三氟乙基酯(1.30 g, 0.86 mL, 7.31 mmol)和無水DMF (8 mL)。上述試劑在 N_2 下戴帽後，在100 °C下微波輻射1 h。此後，反應混合物冷卻至室溫，在EtOAc (60 mL)和水(100 mL)之間分配。有機層萃取，用鹽水洗滌(2 x 65 mL)，然後乾燥並過濾(相分離器)得到淺黃色油狀物。粗產物通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至33% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色油狀物(0.37 g, 35% - 目標產物與甲磺酸2,2,2 三氟乙基



酯的1:2混合物)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 2: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0250】 按照方法B，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(0.15 g, 0.40 mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑(0.33 g, 1.2 mmol, 30%純度)製備。粗產物通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至33% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色油狀物(0.32 g, 77%, TM和甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯的1:1混合物)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 3: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)環戊-2-烯羧酸

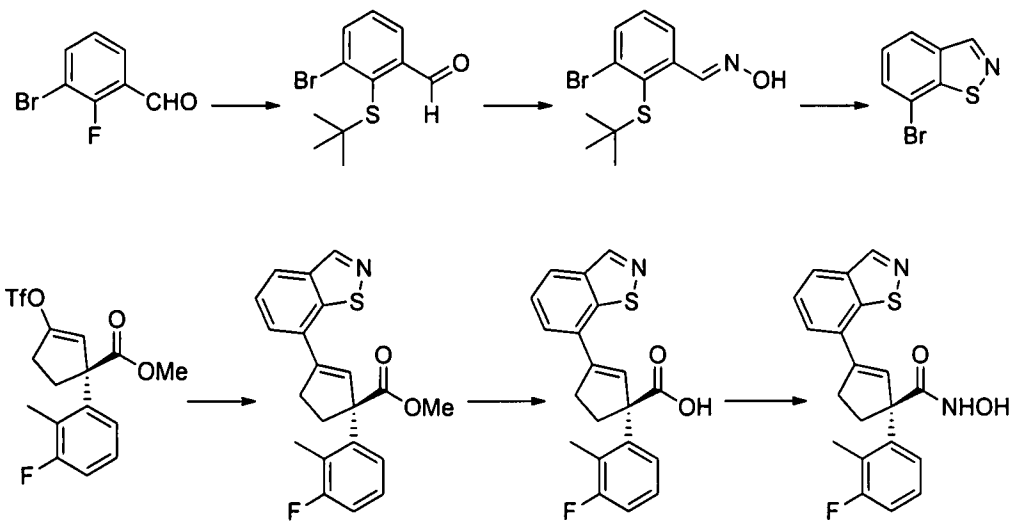
【0251】 按照方法C (ii)，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(0.32 g, 0.84 mmol, 50%純度)製備，直到減壓除去甲醇。水殘餘物然後在CH₂Cl₂ (15 mL)和水(15 mL)之間分配。有機層捨棄，鹼性水層酸化至pH = 3 (1 M HCl)。酸性水層然後與EtOAc (20 mL)分配。有機層萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥，過濾(相分離筒)並濃縮得到無色油狀物(0.13 g, 82%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 4: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)環戊-2-烯甲醯胺

【0252】 按照方法D，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)環戊-2-烯羧酸(0.12 g, 0.33 mmol)製備，通過製備性HPLC純化(70 mg, 52%)。LCMS (ES+) 384 (M+H)⁺; RT 10.0 min (分

析方法3); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.06 (1 H, s), 8.69 (1 H, s), 7.97 (1 H, s), 7.84 (1 H, s), 7.21-7.09 (2 H, m), 7.04 (1 H, t, J = 8.9 Hz), 6.16 (1 H, s), 5.13 (2 H, q, J = 9.1 Hz), 3.20 (1 H, ddd, J = 13.2, 8.7, 4.4 Hz), 2.76-2.65 (1 H, m), 2.62-2.53 (1 H, m), 2.12 (3 H, d, J = 2.5 Hz), 1.83-1.75 (1 H, m)。

實施例 29: (S)-3-(苯并[d]異噻唑-7-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: 3-溴-2-(第三丁基硫基)苯甲醛

【0253】 在25 mL螺帽試管中加料入3-溴-2-氟苯甲醛(4.0 g, 19.7 mmol)、碳酸鉀(5.44 g, 39.4 mmol)、2-甲基-2-丙硫醇(2.13 g, 2.70 mL, 23.6 mmol)和無水DMF (15 mL)。試管戴帽後，反應混合物在80 °C下加熱18 h。此後，僅消耗掉50%的起始原料，因此將反應在110 °C下繼續加熱24 h。一旦完成後，反應混合物冷卻至室溫，將固體溶解於水(15 mL)。溶液隨後在Et₂O (75 mL)和水(125 mL)之間分配。合併的有機層用鹽水(120 mL)洗滌，然後乾燥並過濾(相分離器)得到黃色油狀物。粗產物通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至20% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為淺黃色半固體(4.70 g, 88%)。MS (ES+)



符合目標(M+H)⁺。

步驟 2: (E)-3-溴-2-(第三丁基硫基)苯甲醛肟

【0254】 在250 mL圓底燒瓶中加料入3-溴-2-(第三丁基硫基)苯甲醛(4.75 g, 18.2 mmol)。向其中加入預先混合的羥胺鹽酸鹽(5.70 g, 82.0 mmol)的異丙醇/水(130 mL/25 mL)溶液。反應隨後在70 °C下加熱6 h。此後，混合物冷卻至室溫，減壓除去揮發物。向所得到的殘餘物先後加入水(50 mL)和飽和NaHCO₃水溶液(40 mL) -pH變為8.5。水層隨後用EtOAc萃取(2 x 100 mL)。合併的有機層先後用水(100 mL)和鹽水(150 mL)洗滌，然後乾燥，過濾並減壓濃縮得到黃色油狀物。由異己烷/Et₂O研磨得到無色固體，將其過濾並風乾得到標題化合物(3.70 g, 71%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 3: 7-溴苯并[d]異噻唑

【0255】 在100 mL圓底燒瓶中加料入(E)-3-溴-2-(第三丁基硫基)苯甲醛肟(3.50 g, 12.1 mmol)、pTSA.H₂O (0.46 g, 2.42 mmol)和無水1-丁醇(40 mL)。反應混合物隨後回流36 h。此後，減壓除去揮發物，所得到的殘餘物在EtOAc (120 mL)和飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)之間分配。有機層萃取，用鹽水(50 mL)洗滌，然後乾燥，過濾並減壓濃縮得到淺棕色殘餘物。粗產物通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至20% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色固體(2.41 g, 93%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 4: (S)-3-(苯并[d]異噻唑-7-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0256】 按照方法B (iii)，由甲基-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)環戊-2-烯羧酸酯(0.2 g, 0.52 mmol)和7-溴苯并[d]異

噻唑(0.1 g, 0.52 mmol)製備。反應混合物冷卻至室溫，通過矽膠過濾，用CH₂Cl₂洗滌(3 x 10 mL)。合併的有機層隨後濃縮得到橙色殘餘物。粗產物通過快速矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至20% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為淺黃色油狀物(0.15 g, 79%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

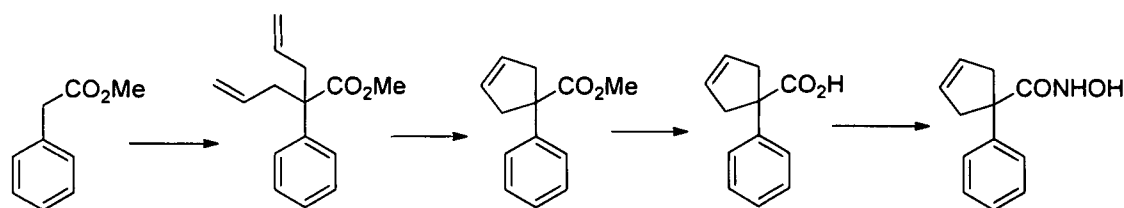
步驟 5: (S)-3-(苯并[d]異噻唑-7-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸

【0257】 按照方法C (ii)，由(S)-3-(苯并[d]異噻唑-7-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(0.15 g, 0.4 mmol)製備，直到減壓除去甲醇。水殘餘物在CH₂Cl₂ (15 mL)和水(15 mL)之間分配。有機層捨棄，鹼性水層使用1 M HCl酸化至pH 3。酸性水層隨後與EtOAc (20 mL)分配。有機層萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，通過經疏水性玻璃料過濾器過濾乾燥並濃縮得到無色油狀物(0.12 g, 89%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 6: (S)-3-(苯并[d]異噻唑-7-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺

【0258】 按照方法D，由(S)-3-(苯并[d]異噻唑-7-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸(0.12g, 0.34mmol)製備，通過製備性HPLC純化(40 mg, 47%)。LCMS (ES+) 369 (M+H)⁺; RT 10.8 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.30 (1 H, s), 9.27 (1 H, s), 8.79 (1 H, d, J = 1.5 Hz), 8.25 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 7.70 (1 H, d, J = 7.2 Hz), 7.62 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.26-7.22 (1 H, m), 7.12-7.05 (1 H, m), 6.58 (1 H, s), 3.43-3.33 (1 H, m), 3.19-3.08 (1 H, m), 2.94-2.83 (1 H, m), 2.68 (1 H, d, J = 4.4 Hz), 2.17 (3 H, d, J = 2.5 Hz), 1.92-1.84 (1 H, m)。

實施例 30: N-羥基-1-苯基-環戊-3-烯甲醯胺



步驟 1: 2-烯丙基-2-苯基戊-4-烯酸甲酯

【0259】 將苯乙酸甲酯(2 mL, 13.9 mmol)、烯丙基溴(2.42 mL, 28 mmol)、DMF (20 mL)和NaH (在油中的60%分散液, 1.12 g, 28 mmol)在氮氣和室溫下合併，攪拌18 h。反應混合物隨後用EtOAc (50 mL)稀釋，用水洗滌(3 x 20 mL)，在矽膠上蒸發至乾。通過快速色譜法純化得到澄清油狀物(2.92 g)。

步驟 2: 1-苯基環戊-3-烯羧酸甲酯

【0260】 將來自步驟1的澄清油狀物(1.49 g, 6.48 mmol)、二氯甲烷(300 mL)和Grubbs第二代催化劑(50 mg)合併，攪拌12天。反應混合物隨後在矽膠上蒸發至乾，通過快速色譜法純化得到澄清油狀物(1.34 g)。

步驟 3: 1-苯基環戊-3-烯羧酸

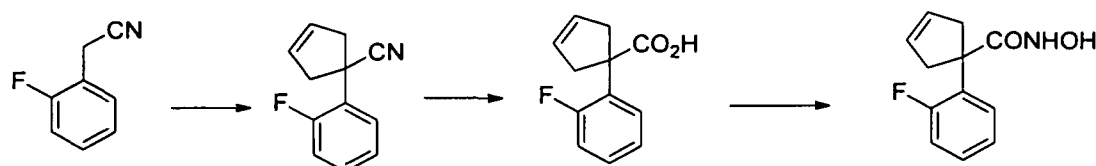
【0261】 將來自步驟2的澄清油狀物(425 mg, 2.1 mmol)、MeOH (5 mL)和15% aq. NaOH (1 mL)合併於密閉試管中，加熱至120°C持續36 h。反應混合物隨後在EtOAc (20 mL)和1 N aq. HCl (20 mL)之間分配。有機層乾燥(MgSO₄)，在矽膠上蒸發至乾。通過快速色譜法純化得到灰白色固體(235 mg)。

步驟 4: N-羥基-1-苯基-環戊-3-烯甲醯胺

【0262】 將來自步驟3的灰白色固體(235 mg, 1.25 mmol)、二氯甲烷(10 mL)和草醯氯(0.21 mL, 2.5 mmol)合併，在室溫和氮氣下攪拌18 h。反應混合物蒸發至乾。加入二氯甲烷 (10 mL)和50%羥胺水溶液(1.5

mL), 混合物在室溫下攪拌2 h。反應混合物隨後蒸發至乾, 通過製備性HPLC純化得到標題化合物, 為無色固體白色固體(160 mg); LCMS (ES+) 204 (M+H)⁺, RT 2.97 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.49 (1 H, s), 8.68 (1 H, s), 7.31-7.20 (5 H, m), 5.74 (2 H, s), 3.26-3.22 (2 H, m), 2.61-2.57 (2 H, m)。

實施例 31: 1-(2-氟苯基)-N-羥基-環戊-3-烯甲醯胺



步驟 1: 1-(2-氟苯基)環戊-3-烯甲腈

【0263】 將1-(2-氟苯基)乙腈(803 mg, 5.95 mmol)、cis-1,4-二氯-2-丁烯(0.63 mL, 5.95 mmol)、DMF (20 mL)和NaH (在油中的60%分散液, 595 mg, 14.87 mmol)在氮氣和室溫下合併, 攪拌3天。反應混合物隨後用EtOAc (50 mL)稀釋, 用水洗滌(4 x 25 mL), 在矽膠上蒸發至乾。通過快速色譜法純化得到無色固體(746 mg)。

步驟 2: 1-(2-氟苯基)環戊-3-烯羧酸

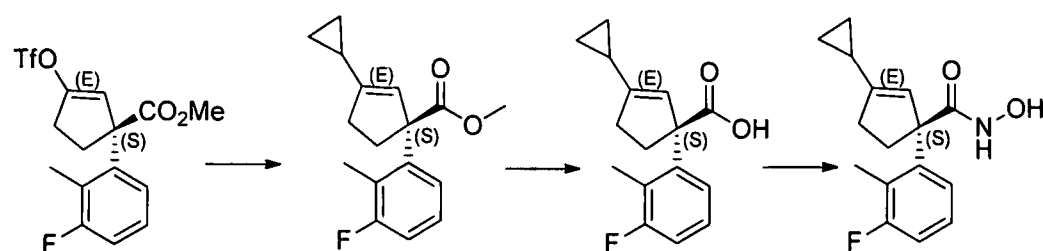
【0264】 將來自步驟1的無色固體(706 mg)與KOH (500 mg)、水(2 mL)和MeOH (10 mL)合併。反應混合物加熱至90°C持續10天, 然後在1 N aq. HCl (20 mL)和EtOAc (50 mL)之間分配。有機層在矽膠上蒸發至乾, 通過快速色譜法純化得到白色固體(313 mg)。

步驟 3: 1-(2-氟苯基)-N-羥基-環戊-3-烯甲醯胺

【0265】 將來自步驟2的白色固體(204 mg)、DCM (10 mL)和草醯氯(0.17 mL, 2 mmol)合併, 在室溫和氮氣下攪拌18 h。反應混合物蒸發至乾。加入DCM (20 mL)和50%羥胺水溶液(2 mL), 混合物在室溫下攪拌2 h。反應混合物隨後蒸發至乾, 通過製備性HPLC純化得到標題化

物，為灰白色固體(38 mg)。LCMS (ES+) 222 (M+H)⁺, RT 7.94 min (分析方法2); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.20 (1 H, s), 8.65 (1 H, s), 7.33-7.27 (2 H, m), 7.16-7.10 (2 H, m), 5.69 (2 H, s), 3.21-3.17 (2 H, m), 2.65-2.61 (2 H, m)。

實施例 32: (S)-3-環丙基-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1:(S)-甲基-3-環丙基-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸酯

【0266】 按照方法B，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(100 mg, 0.26 mmol)和環丙基硼酸使用Cs₂CO₃、二噁烷、水和四(三苯基膦)鈦在100°C下製備。粗產物通過快速柱色譜法純化得到標題化合物，為透明膠狀物(65 mg)。

步驟 2: (S)-3-環丙基-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸

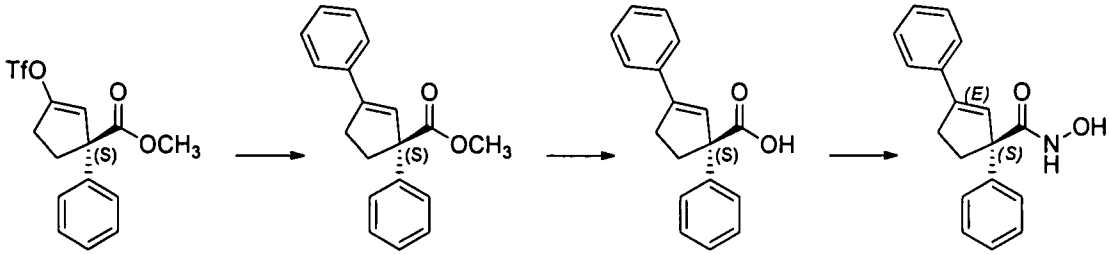
【0267】 按照方法C，由(S)-甲基-3-環丙基-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸酯(65 mg, 0.24 mmol)得到標題化合物，為奶油狀固體(50 mg)。

步驟 3:(S)-3-環丙基-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺

【0268】 按照方法D，由(S)-3-環丙基-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸(50 mg, 0.19 mmol)製備，通過製備性HPLC純化得到標題化合物，為無色固體白色固體(10 mg, 20%)。LCMS (ES+) 276 (M+H)⁺, RT 3.64 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 9.91 (1 H, s), 8.62 (1 H, s), 7.18-7.12 (1 H, m), 7.08-6.96 (2 H, m), 5.65 (1 H, s), 3.15-3.08 (1

H, m), 2.51-2.43 (1 H, m), 2.18-2.11 (1 H, m), 2.17 (3 H, d, $J = 2.4$ Hz), 1.78-1.61 (2 H, m), 0.77-0.70 (2 H, m), 0.61-0.54 (2 H, m)。

實施例 33: (S)-N-羥基-1,3-二苯基環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (S)-1,3-二苯基環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0269】 按照方法B，由中間體4(190 mg, 0.54 mmol)和苯基硼酸(65 mg)製備，使用 Cs_2CO_3 (352 mg)替代 K_2CO_3 。粗產物通過快速柱色譜法純化(梯度洗脫, 0-5% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為結晶固體(115 mg)。

步驟 2: (S)-1,3-二苯基環戊-2-烯羧酸

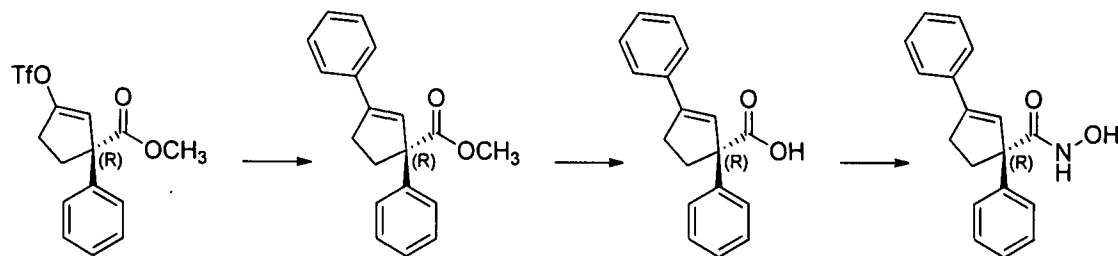
【0270】 按照方法C，由(S)-1,3-二苯基環戊-2-烯羧酸甲基酯(115 mg, 0.41 mmol)製備，使用KOH替代NaOH，加熱2 h得到標題化合物，無色固體白色固體為白色固體(100 mg)。

步驟 3: (S)-N-羥基-1,3-二苯基環戊-2-烯甲醯胺

【0271】 按照方法D，由(S)-1,3-二苯基環戊-2-烯羧酸(100 mg, 0.38 mmol)製備，反應在室溫下進行。通過矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫, 0-50% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色固體白色固體(20 mg, 49%)。LCMS (ES+) 280 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, RT 3.66 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) ($\text{DMSO}-d_6$): 10.35 (1 H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.71 (1 H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.49-7.44 (2 H, m), 7.34-7.19 (7 H, m), 7.17-7.12 (1 H, m), 6.67 (1 H, s), 2.92 (1 H, dt, $J = 13.0, 6.4$ Hz), 2.66-2.60 (2 H, m), 2.03 (1 H, dt, $J =$

13.0, 7.5 Hz)。

實施例 34: (R)-N-羥基-1,3-二苯基環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (R)-1,3-二苯基環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0272】 按照方法B，由中間體4 (110 mg, 0.31 mmol)和苯基硼酸 (42 mg)製備，使用Cs₂CO₃ (195 mg) 替代K₂CO₃。粗產物通過快速柱色譜法純化(梯度洗脫, 0-50% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為結晶固體(50 mg)。

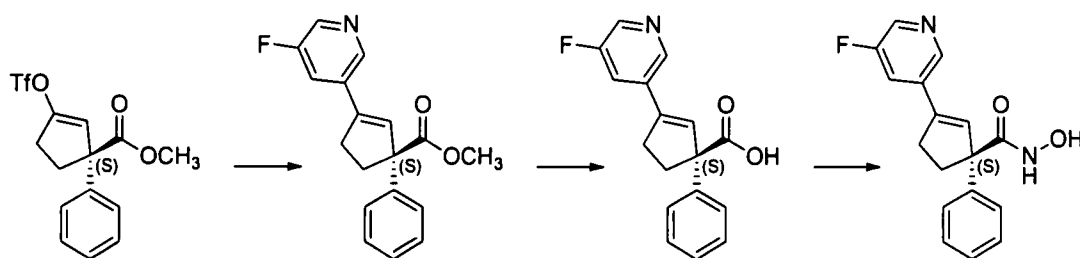
步驟 2: (R)-1,3-二苯基環戊-2-烯羧酸

【0273】 按照方法C (ii)，由(R)-1,3-二苯基環戊-2-烯羧酸甲基酯 (50 mg, 0.18 mmol)製備，反應在室溫下進行16 h。得到標題化合物，無色固體白色固體為白色固體(48 mg)。

步驟 3: (R)-N-羥基-1,3-二苯基環戊-2-烯甲醯胺

【0274】 按照方法D，由(R)-1,3-二苯基環戊-2-烯羧酸(45 mg, 0.17 mmol)製備。得到標題化合物，無色固體白色固體為白色固體(37 mg, 78%)。LCMS (ES+) 280 (M+H)⁺, RT 3.67 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.35 (1 H, d, J = 1.7 Hz), 8.71 (1 H, d, J = 1.6 Hz), 7.49-7.44 (2 H, m), 7.34-7.19 (7 H, m), 7.17-7.12 (1 H, m), 6.67 (1 H, s), 2.92 (1 H, dt, J = 13.0, 6.4 Hz), 2.66-2.60 (2 H, m), 2.03 (1 H, dt, J = 13.0, 7.5 Hz)。

實施例 35: (S)-3-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基-1-苯基環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1:(S)-3-(5-氟吡啶-3-基)-1-苯基環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0275】 按照方法B，由中間體4(400 mg, 1.14 mmol)和(5-氟吡啶-3-基)硼酸(160 mg)製備，使用Cs₂CO₃ (743 mg)替代K₂CO₃。粗產物通過快速柱色譜法純化(梯度洗脫，0-50% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為結晶固體(300 mg)。

步驟 2:(S)-3-(5-氟吡啶-3-基)-1-苯基環戊-2-烯羧酸

【0276】 按照方法C，由(S)-3-(5-氟吡啶-3-基)-1-苯基環戊-2-烯羧酸甲基酯(300 mg, 1.01 mmol)製備，使用KOH替代NaOH，加熱2 h，得到標題化合物，無色固體白色固體為白色固體(276 mg)。

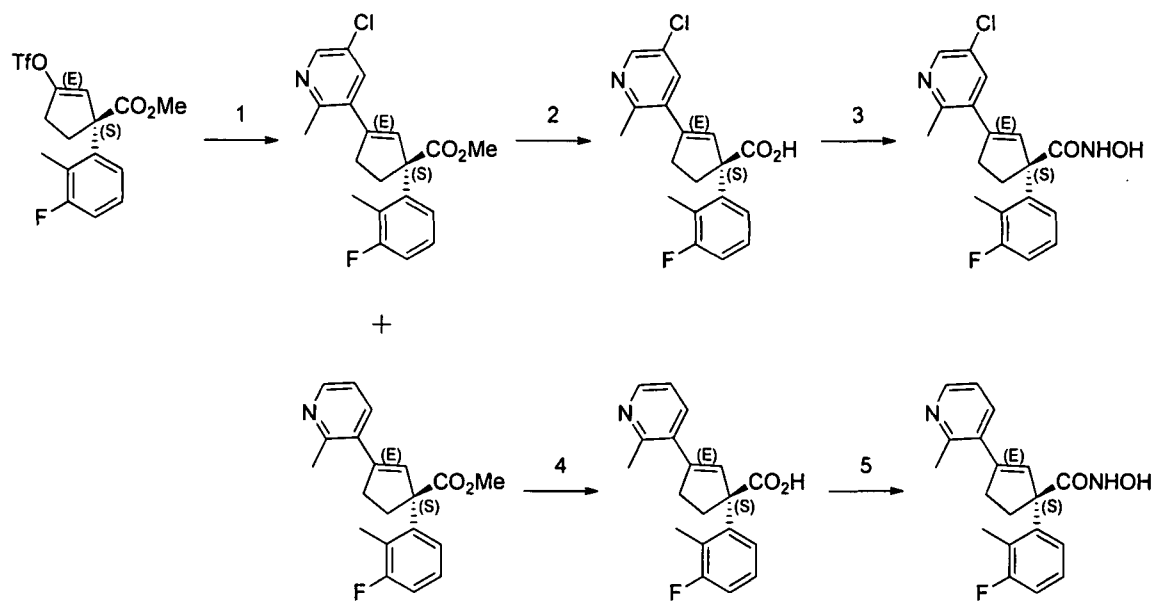
步驟 3:(S)-3-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基-1-苯基環戊-2-烯甲醯胺

【0277】 按照方法D，由(S)-3-(5-氟吡啶-3-基)-1-苯基環戊-2-烯羧酸(276 mg, 0.98 mmol)製備。得到標題化合物，無色固體白色固體為白色固體(52 mg, 18%)。LCMS (ES⁺) 299 (M+H)⁺, RT 3.20 min(分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆):10.47 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.69 (1H, t, J=1.6 Hz), 8.54 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.93-7.88 (1H, m), 7.43-7.34 (4H, m), 7.30-7.24 (1H, m), 7.00 (1H, s), 3.05-2.97 (1H, m), 2.82-2.76 (2H, m), 2.24-2.16 (1H, m)。

實施例 36: (S)-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺

實施例 37: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-甲基吡啶-3-基)環戊

-2-烯甲醯胺



步驟 1: (S)-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸甲基酯和(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-甲基吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0278】 將(S)-甲基 1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺基)氧基)環戊-2-烯羧酸酯(400 mg, 1.05 mmol)、5-氯-2-甲基吡啶-3-硼酸(179 mg, 1.05 mmol)、CsF (200 mg)、DME (15 mL)、MeOH (2 mL)和四(三苯基磷)鈹(10 mg)合併於密閉試管中，微波加熱至120℃持續2 h。反應混合物隨後在矽膠上蒸發至乾，通過快速色譜法純化得到：

(S)-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(266 mg)，為透明膠狀物。

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-甲基吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(75 mg)，為透明膠狀物。

步驟 2: (S)-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸

【0279】 將(S)-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環

戊-2-烯羧酸甲基酯(265 mg, 0.737 mmol)、MeOH (10 mL)和15% NaOH水溶液(2 mL)合併於密閉試管中，加熱至65°C持續2天。反應混合物真空蒸發後在EtOAc和H₂O/AcOH之間分配。有機層乾燥(MgSO₄)並真空蒸發得到標題化合物，為灰白色固體(200 mg, 79%)。

步驟 3: (S)-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺

【0280】 將(S)-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸(200 mg, 0.58 mmol)、TFFH (214 mg, 0.81 mmol)、DMF (2 mL)和Et₃N (0.28 mL, 2 mmol)合併後在室溫和氮氣氛下攪拌。18小時後加入O-(四氫-2H-吡喃-2-基)羥胺(117 mg, 1 mmol)，混合物攪拌3天。加入MeOH (2 mL)和2N HCl的二乙醚溶液(2 mL)，混合物攪拌5小時。真空除去揮發性溶劑，粗產物通過製備性HPLC純化得到標題化合物，為棕褐色固體(139 mg)。LCMS (ES+) 361/363 (M+H)⁺, RT 3.71 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.16 (1 H, s), 8.76 (1 H, br s), 8.19 (1 H, dd, J = 2.4, 0.8 Hz), 7.74 (1 H, d, J = 1.6 Hz), 7.25-7.15 (2 H, m), 7.10-7.05 (1 H, m), 6.53 (1 H, s), 3.40-3.25 (1 H, m), 3.05-2.95 (1 H, m), 2.75-2.65 (1 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.14 (3 H, d, J = 2.4 Hz), 1.85-1.75 (1 H, m)。

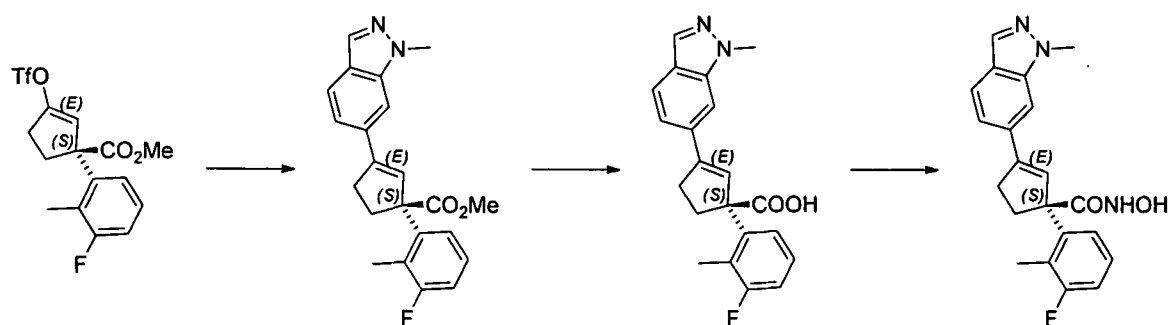
步驟 4: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-甲基吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸

【0281】 將(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-甲基吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(75 mg)、MeOH (10 mL)和15% NaOH水溶液(2 mL)合併於密閉試管中，加熱至65°C持續1天。反應混合物真空蒸發後在EtOAc和H₂O/AcOH之間分配。有機層乾燥(MgSO₄)並真空蒸發得到標題化合物，為灰白色固體(70 mg)。

步驟 5: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-甲基吡啶-3-基)環戊-2-烯甲醯胺

【0282】 將(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(2-甲基吡啶-3-基)環戊-2-烯羧酸(70mg, 0.23 mmol)、TFFH (130 mg, 0.5 mmol)、DMF (1 mL)和Et₃N (0.21 mL, 1.5 mmol)合併後在室溫和氮氣氛下攪拌。30分鐘後加入O-(四氫-2H-吡喃-2-基)羥胺(100 mg, 0.85 mmol)，混合物攪拌1天。加入MeOH (2 mL)和2 N HCl的二乙醚溶液(2 mL)，混合物攪拌1 h。真空除去揮發性溶劑，粗產物通過製備性HPLC純化得到標題化合物，為淺黃色固體 (37 mg)。LCMS (ES+) 327 (M+H)⁺, RT 2.47 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.14 (1 H, s), 8.77 (1 H, br s), 8.57 (1 H, d, J = 1.6 Hz), 8.35 (1 H, d, J = 1.2 Hz), 7.79 (1 H, s), 7.25-7.00 (3 H, m), 6.61 (1 H, s), 3.40-3.25 (1 H, m), 2.95-2.85 (1 H, m), 2.80-2.65 (1 H, m), 2.34 (3 H, s), 2.14 (3 H, d, J = 2.4 Hz), 1.95-1.85 (1 H, m)。

實施例 38: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0283】 將(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(300 mg, 0.79 mmol)、(1-甲基-1H-吡啶-6-基)硼酸

(139 mg, 0.79 mmol)、CsF (200 mg)、DME (15 mL)、MeOH (3 mL)和四(三苯基膦)鈣(20 mg)合併於密閉試管中，微波加熱至120℃持續2 h。反應混合物隨後在矽膠上蒸發至乾，通過快速色譜法純化(梯度洗脫，0-100% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色膠狀物(176 mg)。

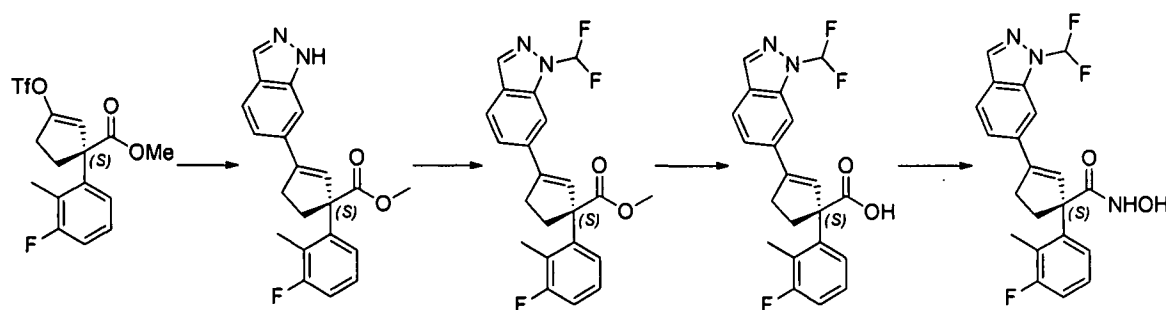
步驟 2: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)環戊-2-烯羧酸

【0284】 按照方法C，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(170 mg)製備。得到標題化合物，為棕褐色固體(150 mg)。

步驟 3: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)環戊-2-烯甲醯胺

【0285】 按照方法D，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)環戊-2-烯羧酸(150 mg)製備。得到標題化合物，為無色固體(59 mg, 38%)。LCMS (ES+) 366 (M+H)⁺, RT 10.2 min (分析方法3); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.17 (1H, s), 8.78 (1H, d, J=1.1 Hz), 8.06 (1H, d, J=0.8 Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.6, 0.5 Hz), 7.72 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J=8.5, 1.1 Hz), 7.24-7.20 (2H, m), 7.13-7.07 (1H, m), 6.64 (1H, s), 4.11 (3H, s), 3.34-3.30 (1H, m), 3.06-2.97 (1H, m), 2.90-2.82 (1H, m), 2.19 (3H, d, J=2.4 Hz), 1.96-1.88 (1H, m)。

實施例 39: (S)-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-6-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(1H-吡啶-6-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0286】 按照方法B，由(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(0.30 g, 0.79 mmol)和6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1H-吡啶(0.26 g, 0.16 mmol)製備。粗產物通過矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫, 0-25% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色固體(0.15 g, 56%)。

步驟 2: (S)-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-6-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0287】 在 25 mL 圓底燒瓶中加料入(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(1H-吡啶-6-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(0.14 g, 0.48 mmol)、18-冠醚-6 (0.02 g, 0.09 mmol)和無水乙腈(10 mL)。上述試劑攪拌直到形成無色溶液，然後加入氯代二氟乙酸鈉(0.08 g, 0.48 mmol)，反應混合物回流 18 h。此後，加入另一份18-冠醚-6 (0.02 g, 0.09 mmol)和氯代二氟乙酸鈉(0.08 g, 0.48 mmol)，反應混合物繼續回流20 h。此後，反應冷卻至室溫，沉澱析出的固體通過Celite過濾，用EtOAc洗滌(3 x 20 mL)。合併的有機層隨後乾燥，過濾(相分離器)得到黃色殘餘物。粗產物通過矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫, 0-20% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色油狀物(0.07 g, 28%)。

步驟 3: (S)-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-6-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸

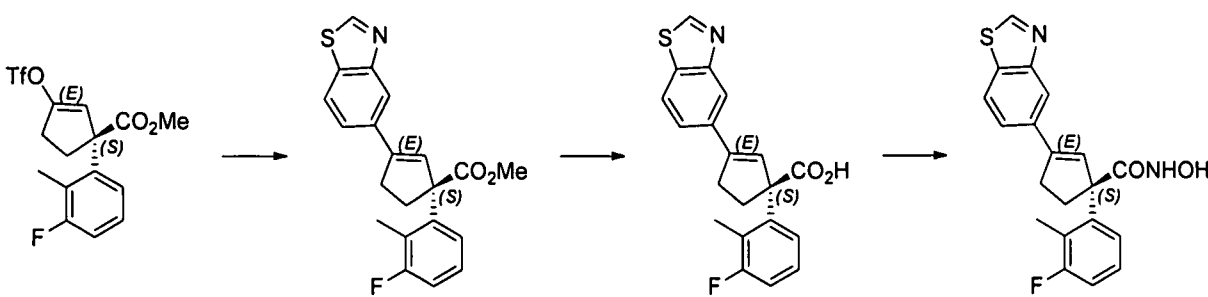
【0288】 按照方法C (ii)，由(S)-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-6-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(0.06 g, 0.16 mmol)製備。除去甲醇後，含水殘餘物在CH₂Cl₂ (15 mL)和水(15 mL)之間分配。有機層捨棄，鹼性水層使用1 M HCl酸化至pH 3。酸性水層隨後與EtOAc

(20 mL)分配；有機層萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥，過濾(相分離筒)並濃縮得到標題化合物，為無色固體(0.04 g, 70%)。

步驟 4: (S)-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-6-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺

【0289】 按照方法D，由(S)-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-6-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸(0.04 g, 0.26 mmol)製備，通過製備性 HPLC 純化(0.007 g, 18%)。LCMS (ES+) 402 (M+H)⁺; RT 10.5 min (分析方法3); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.19 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=0.9 Hz), 8.80 (1H, s), 8.17 (1H, t, J=59.1 Hz), 7.83 (1H, dd, J=9.0, 0.6 Hz), 7.68 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J=9.0, 1.2 Hz), 7.24-7.18 (2H, m), 7.13-7.06 (1H, m), 6.68 (1H, s), 3.34-3.29 (1H, m), 3.03-2.95 (1H, m), 2.88-2.81 (1H, m), 2.19 (3H, d, J=2.4 Hz), 1.96-1.88 (1H, m)。

實施例 40: (S)-3-(苯并[d]噻唑-5-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (S)-3-(苯并[d]噻唑-5-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0290】 將(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(250 mg, 0.65 mmol)、苯并噻唑-5-硼酸(170 mg, 0.65 mmol)、CsF (200 mg)、DME (15 mL)、MeOH (2 mL)和四(三苯基磷)鈣(10 mg)合併於密閉試管中，微波加熱至120℃持續2 h。反應混合



物隨後在矽膠上蒸發至乾，通過快速色譜法純化得到標題化合物，為透明膠狀物(204 mg, 86%)。LCMS (ES+) 368 (M+H)⁺。

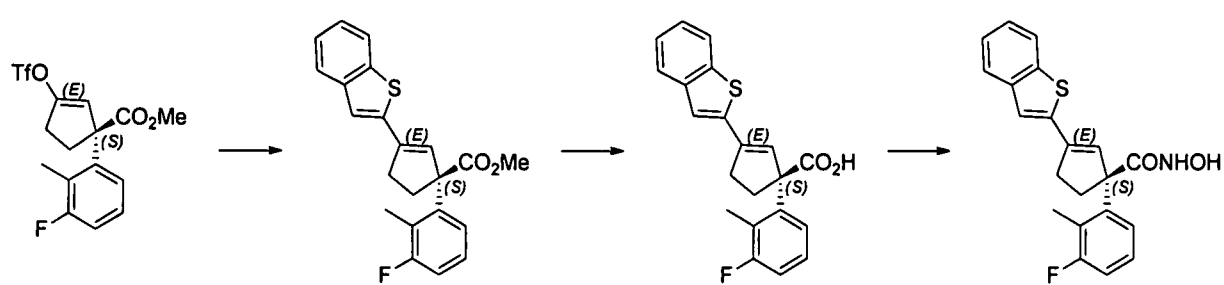
步驟 2: (S)-3-(苯并[d]噻唑-5-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸

【0291】 將(S)-3-(苯并[d]噻唑-5-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(200 mg)、MeOH (10 mL)和15% NaOH水溶液(2 mL)合併於密閉試管中，加熱至65°C持續4天。反應混合物真空蒸發後在EtOAc和H₂O/AcOH之間分配。有機層乾燥(MgSO₄)並真空蒸發得到粗標題化合物，為棕色固體(239 mg)。LCMS (ES+) 354 (M+H)⁺。

步驟 3: (S)-3-(苯并[d]噻唑-5-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺

【0292】 將(S)-3-(苯并[d]噻唑-5-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸(239 mg)、TFFH (201 mg, 0.76 mmol)、DMF (3 mL)和Et₃N (0.42 mL, 3 mmol)合併後在室溫和氮氣氛下攪拌。16小時後加入O-(四氫-2H-吡喃-2-基)羥胺(117 mg, 1 mmol)，混合物攪拌3天。同時加入MeOH (2 mL)和2 N HCl的二乙醚溶液(2 mL)，混合物攪拌4 h。真空除去揮發性溶劑，殘餘的粗產物通過製備性HPLC純化得到標題化合物，為棕色固體(16 mg)。LCMS (ES+) 369 (M+H)⁺, RT 3.67 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.15 (1 H, s), 9.42 (1 H, s), 8.75 (1 H, br s), 8.25-8.15 (2 H, m), 7.80-7.70 (1 H, m), 7.25-7.15 (2 H, m), 7.15-7.00 (1 H, m), 6.50 (1 H, s), 3.40-3.35 (1 H, m), 3.05-2.95 (1 H, m), 2.85-2.75 (1 H, m), 2.16 (3 H, d, J = 2.4 Hz), 1.95-1.85 (1 H, m)。

實施例 41: (S)-3-(苯并[b]噻吩-2-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1:(S)-3-(苯并[b]噻吩-2-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0293】 將(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(550 mg, 1.44 mmol)、苯并噻吩-2-硼酸(256 mg, 1.44 mmol)、CsF (300 mg)、DME (15 mL)、MeOH (2 mL)和四(三苯基膦)鈦(10 mg)合併於密閉試管中，微波加熱至120℃持續2 h。反應混合物隨後在矽膠上蒸發至乾，通過快速色譜法純化得到標題化合物，為白色固體(392 mg, 74%)。

步驟 2:(S)-3-(苯并[b]噻吩-2-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸

【0294】 將(S)-3-(苯并[b]噻吩-2-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(390 mg, 1.06 mmol)、MeOH (15 mL)和15% NaOH水溶液(3 mL)合併於密閉試管中，加熱至65℃持續3天。反應混合物真空蒸發後在EtOAc和H₂O/AcOH之間分配。有機層乾燥(MgSO₄)並真空蒸發得到標題化合物，為灰白色固體(351 mg, 94%)。MS (ES-)符合目標(M-CO₂H)⁻。

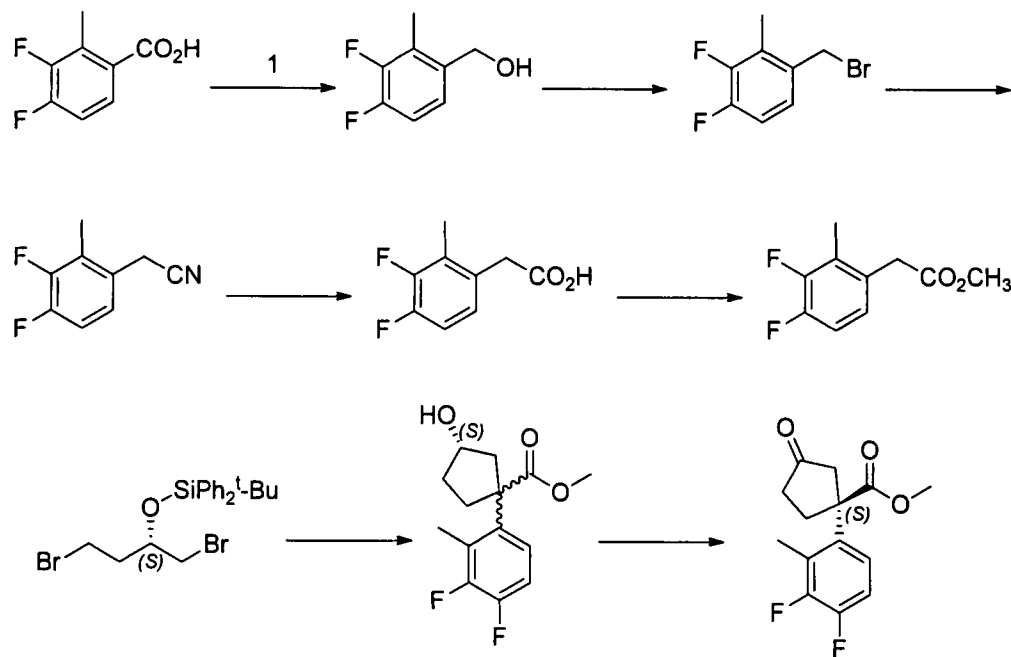
步驟 3:(S)-3-(苯并[b]噻吩-2-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺

【0295】 將(S)-3-(苯并[b]噻吩-2-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)環戊-2-烯羧酸(350 mg, 0.99 mmol)、TFFH (370 mg, 1.4 mmol)、DMF (2 mL)和Et₃N (0.42 mL, 3 mmol)合併，在室溫和氮氣氛下攪拌。16小時後加



入O-(四氫-2H-吡喃-2-基)羥胺(117 mg, 1 mmol)，混合物攪拌3天。同時加入MeOH (2 mL)和2N HCl的二乙醚溶液(2 mL)，混合物攪拌5 h。真空除去揮發性溶劑，殘餘的粗產物通過製備性HPLC純化得到標題化合物，為棕褐色固體(113 mg)。LCMS (ES+) 368 (M+H)⁺, RT 4.30 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.18 (1 H, s), 8.80 (1 H, s), 8.00-7.90 (1 H, m), 7.85-7.78 (1 H, m), 7.44 (1 H, s), 7.40-7.30 (2 H, m), 7.25-7.15 (1 H, m), 7.15-7.00 (2 H, m), 6.39 (1 H, s), 3.45-3.30 (1 H, m), 3.00-2.85 (1 H, m), 2.85-2.75 (1 H, m), 2.14 (3 H, d, J = 2.4 Hz), 1.95-1.80 (1 H, m)。

實施例 42: (S)-1-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)環戊-2-烯甲醯胺



步驟 1: (3,4-二氟-2-甲基苯基)甲醇

【0296】 向3,4-二氟-2-甲基苯甲酸(9.50 g, 55.2 mmol)的無水二氯甲烷(200 mL)溶液加入草醯氯(8.57 g, 67.5 mmol, 6 mL)和DMF (0.1 mL, 催化)，反應混合物在室溫下攪拌1 h，然後繼續回流1.5 h。此後，反應混合物冷卻至室溫，減壓濃縮得到粗醯基氯，為黃色油狀物。將

該粗混合物溶解於無水THF (150 mL)，在0 °C下分批加入硼氫化鈉(6.26 g, 166 mmol)。該淺黃色懸浮液在0 °C下攪拌1 h，然後在室溫下繼續攪拌20 h。此後，反應使用冰-水(25 mL)小心淬滅，減壓除去揮發性溶劑。殘餘物在EtOAc (200 mL)和水(150 mL)之間分配。有機層萃取，用鹽水(150 mL)洗滌，然後乾燥，過濾(相分離筒)並濃縮得到無色油狀物。該油狀物由異己烷/二乙醚研磨得到標題化合物，為無色固體(7.2 g, 82%)。

步驟 2: 1-(溴甲基)-3,4-二氟-2-甲基苯

【0297】 向4 °C的(3,4-二氟-2-甲基苯基)甲醇(7.0 g, 44.2 mmol)和四溴化碳(17.6 g, 53.2 mmol)的無水二氯甲烷(100 mL)溶液逐滴加入三苯基膦(14.0 g, 53.2 mmol)的DCM (25 mL)溶液。反應混合物溫熱至室溫，攪拌20 h。此後，反應混合物減壓濃縮，粗殘餘物通過矽膠墊(洗脫：異己烷/二乙醚)。將含有目標產物的餾分減壓濃縮得到淺黃色油狀物。該粗反應物通過快速矽膠色譜法純化(梯度洗脫：異己烷至20% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為淺黃色油狀物(11.8 g)，與溴仿的比例大約為5:1。

步驟 3: 2-(3,4-二氟-2-甲基苯基)乙腈

【0298】 向4 °C的1-(溴甲基)-3,4-二氟-2-甲基苯(10.0 g, 45.2 mmol)和氰化鈉(3.32 g, 67.8 mmol)的DMF (65 mL)溶液加入水(8 mL)。反應混合物在4 °C下攪拌3小時。此後，反應混合物在飽和NaHCO₃水溶液/水(1:1, 300 mL)和二乙醚(200 mL)之間分配。水層用二乙醚萃取(2 x 200 mL)；合併的有機層用鹽水(150 mL)洗滌，然後乾燥，過濾(相分離筒)並濃縮得到棕色油狀物。該粗反應物通過快速矽膠色譜法純化(梯度洗脫：0-33% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為黃色油狀物(6.2 g, 83%)。



步驟 4: 2-(3,4-二氟-2-甲基苯基)乙酸

【0299】 向2-(3,4-二氟-2-甲基苯基)乙腈(6.20 g, 37.1 mmol)的乙酸(30 mL)溶液加入c.H₂SO₄/水(1:1, 25 mL)，反應混合物回流24 h。此後，反應混合物冷卻至室溫，使用固體Na₂CO₃調節至pH 3。該含水反應混合物隨後用二氯甲烷萃取(3 x 50 mL)。合併的有機層用水(65 mL)和鹽水(65 mL)洗滌，然後乾燥，過濾(相分離筒)並濃縮得到淺黃色固體。該固體由異己烷/二乙醚研磨得到標題化合物，為無色固體(6.5 g, 94%)。

步驟 5: 2-(3,4-二氟-2-甲基苯基)乙酸甲酯

【0300】 向2-(3,4-二氟-2-甲基苯基)乙酸(6.52 g, 35.0 mmol)的甲醇(100 mL)溶液加入c.H₂SO₄ (0.1 mL, 催化)，反應混合物回流20 h。此後，反應混合物冷卻至室溫，減壓濃縮。粗殘餘物在EtOAc (75 mL)和飽和NaHCO₃水溶液/水(1:1, 50 mL)之間分配。水層用EtOAc萃取(2 x 50 mL)；合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥，過濾(相分離筒)並濃縮得到淺黃色油狀物。該粗反應物通過快速矽膠色譜法純化(梯度洗脫, 0-15% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色油狀物(7.12 g, 95%)。

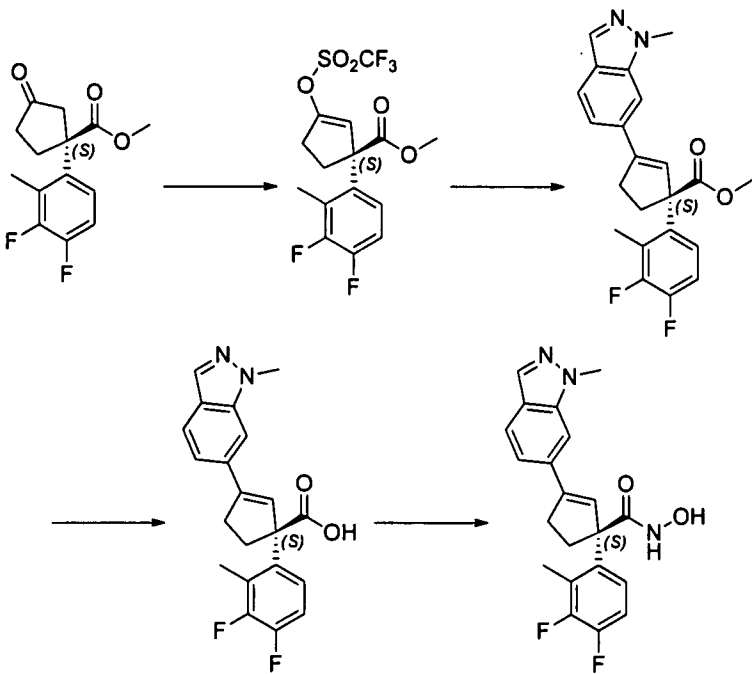
步驟 6: (1S,3S)-1-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-3-羥基環戊烷羧酸甲基酯

【0301】 向(S)-第三丁基((1,4-二溴丁-2-基)氧基)二苯基矽烷(4.70 g, 0.010 mol)和2-(3,4-二氟-2-甲基苯基)乙酸甲酯(2.0 g, 0.010 mol)的無水DMF (90 mL)溶液加入18-冠醚-6 (0.1 g, 催化)。反應混合物在室溫下攪拌10 min，然後在1.5 h內分批加入氫化鈉(在礦物油中的60%分散液, 0.96 g, 0.025 mol)。反應混合物在室溫下繼續攪拌1.5 h。反應混合物冷卻至4°C，通過逐滴加入飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)淬滅，減壓除去殘餘的DMF。殘餘物隨後在Et₂O (240 mL)和水(100 mL)之間分配。有機層再用水(150 mL)和鹽水(200 mL)洗滌，然後乾燥，過濾(相分離筒)並濃

縮得到黃色油狀物。將上述油狀物溶解於無水THF (75 mL)，加入TBAF (1 M THF溶液, 0.02 mol, 20 mL)。反應混合物隨後在室溫下攪拌2 h。此後，反應混合物減壓濃縮，通過矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫, 0-40% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色油狀物(2.30 g, 83%, 與 (1R,3S)-1-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-3-羥基環戊烷羧酸甲基酯形成8:1混合物)。由異構體混合物分離得到625 mg標題化合物。 $R_f=0.1$ (20% EtOAc/異己烷); MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 7: (S)-1-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-3-氧代環戊烷羧酸甲基酯

【0302】 向(1S,3S)-1-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-3-羥基環戊烷羧酸甲基酯(0.60 g, 2.2 mmol)的無水二氯甲烷(30 mL)溶液加入戴斯-馬丁氧化劑(1.20 g, 2.76 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌20 h。反應混合物使用含有10% Na₂S₂O₃和飽和NaHCO₃水溶液的混合物(1:1, 100 mL)淬滅，然後迅速攪拌30 min。有機層再用CH₂Cl₂萃取(2 x 50 mL)，然後乾燥，過濾(相分離筒)並濃縮得到淺黃色油狀物。殘餘物通過矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫, 0-20% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色油狀物(0.58 g, 92%, >99.5% ee)。



步驟 8: (S)-1-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0303】 按照方法A，使用(S)-1-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-3-氧代環戊烷羧酸甲基酯(0.62 g, 2.32 mmol)製備。殘餘物通過矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫, 0-25% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色油狀物(0.64 g, 81%)。

步驟 9: (S)-1-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯

【0304】 按照方法B (ii)，使用(S)-1-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(0.62 g, 1.55 mmol)和(1-甲基-1H-吡啶-6-基)硼酸(0.34 g, 1.90 mmol)製備。殘餘物通過矽膠柱色譜法純化(梯度洗脫, 0-35% EtOAc的異己烷溶液)得到標題化合物，為無色油狀物(0.58 g, 97%)。

步驟 10: (S)-1-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)環戊-2-烯羧酸

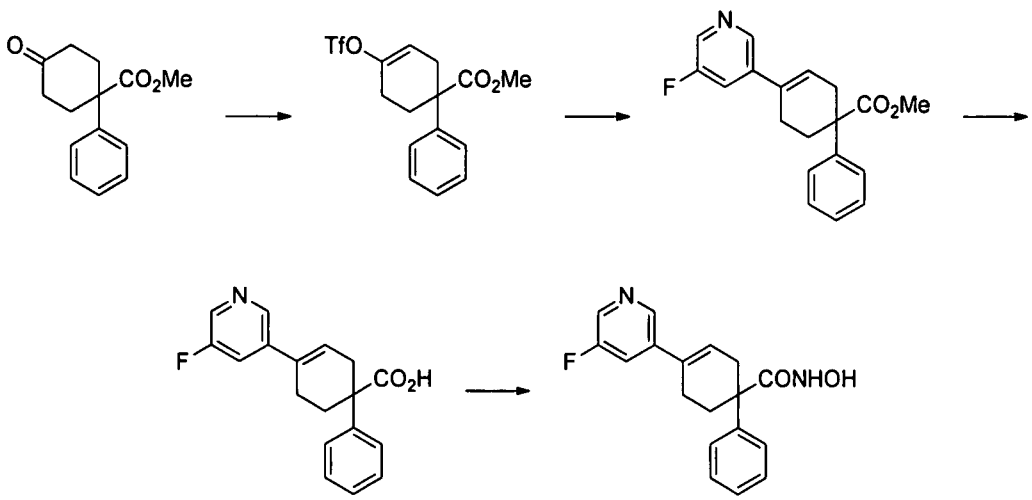
【0305】 按照方法C (ii)，使用(S)-1-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)環戊-2-烯羧酸甲基酯(0.57 g, 1.55 mmol)製備。該粗反應物與CHCl₃共沸得到標題化合物，為無色泡沫(0.55 g, 95%)。

步驟 11: (S)-1-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)環戊-2-烯甲醯胺

【0306】 按照方法D，使用(S)-1-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)環戊-2-烯羧酸(0.10 g, 0.27 mmol)製備。粗殘餘物通過製備性HPLC純化得到標題化合物，為無色固體(65 mg, 64%)。LCMS (ES+) 384 (M+H)⁺, RT 3.73 min (分析方法1); ¹H NMR δ (ppm)

(DMSO-d₆): 10.13 (1 H, s), 8.74 (1 H, s), 8.00 (1 H, d, J = 0.9 Hz), 7.72 (1 H, d, J = 8.47 Hz), 7.68 (1 H, s), 7.43 (1 H, dd, J = 8.5, 1.4 Hz), 7.20-7.10 (2 H, m), 6.54 (1 H, s), 4.05 (3 H, s), 3.28-3.21 (1 H, m), 3.02-2.91 (1 H, m), 2.84-2.75 (1 H, m), 2.17 (3 H, d, J = 2.7 Hz), 1.89-1.81 (1 H, m)。

實施例 43: 4-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-甲醯胺



步驟 1: 4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-羧酸甲酯

將 4-氧代-1-苯基環己烷羧酸甲酯(993 mg, 4.28 mmol)和 THF (30 mL)在氮氣和室溫下合併。反應混合物用冰浴冷卻，逐滴加入 NaHMDS (1 M THF 溶液, 5.64 mL, 5.64 mmol)。30 mins 後加入 N-(5-氯-2-吡啶基)雙(三氟甲磺醯亞胺) (1.68 g, 4.28 mmol)，反應混合物放溫至室溫，同時攪拌 4 h。反應混合物用 CH₂Cl₂ 稀釋，用水洗滌，有機層在矽膠上蒸發至乾，通過快速色譜法純化得到標題化合物，為澄清油狀物(445 mg, 29%)。

步驟 2: 4-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-羧酸甲酯

將 4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-羧酸甲酯(445 mg, 1.22 mmol)、3-氟吡啶-5-硼酸(171 mg, 1.22 mmol)、CsF (200



mg)、DME (12 mL)、MeOH (3 mL)和四(三苯基膦)鈾(20 mg)合併於密閉試管中，微波加熱至 120°C 持續 4 h。反應混合物放冷至室溫，在矽膠上蒸發至乾，通過快速色譜法純化得到標題化合物，無色固體白色固體為白色固體(216 mg, 57%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

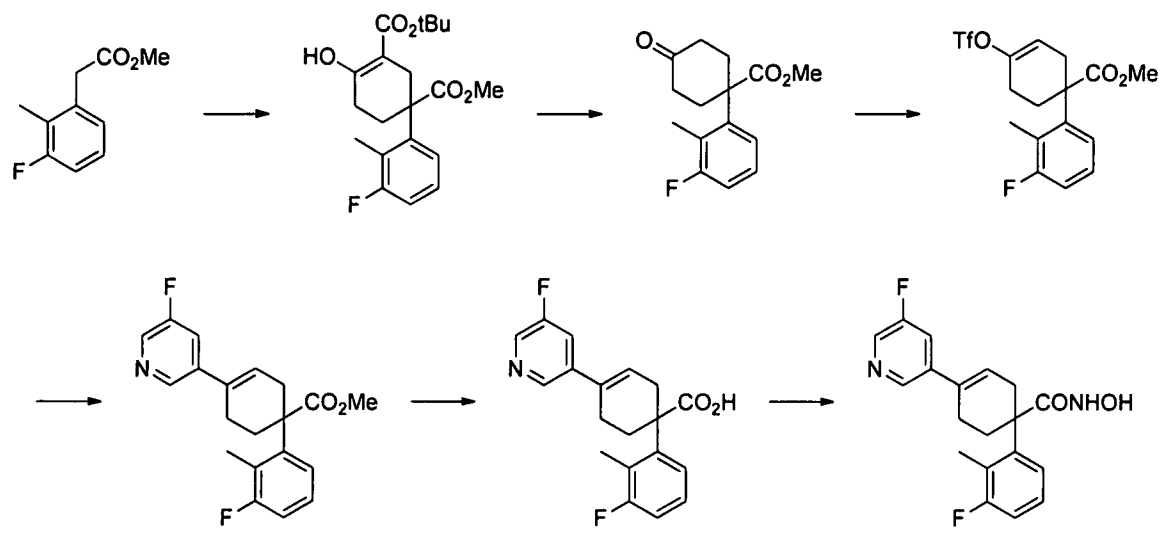
步驟 3: 4-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-羧酸

將 4-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-羧酸甲酯(215 mg, 0.69 mmol)、MeOH (20 mL)、15% NaOH 水溶液(2 mL)合併於密閉試管中，加熱至 65°C 持續 24 小時。反應混合物蒸發至乾後在 EtOAc 和 H₂O/AcOH 之間分配。有機層乾燥(MgSO₄)並蒸發至乾得到標題化合物，為無色固體白色固體(176 mg, 86%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 4: 4-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-甲醯胺

將 4-(5-氟吡啶-3-基)-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-羧酸(176 mg, 0.57 mmol)、DMF (3 mL)、Et₃N (0.24 mL, 1.7 mmol)和 TFFH (225 mg, 0.855 mmol)合併後在室溫和氮氣氛下攪拌。30 min 後加入 H₂NOTHP (94 mg, 0.8 mmol)，反應攪拌 18 h。然後加入 MeOH (3 mL)和 2 N HCl 的二乙醚溶液(2 mL)，反應攪拌 2 h。真空除去揮發性溶劑，殘餘物通過製備性 HPLC 純化得到標題化合物，為無色固體白色固體(136 mg, 76%)。LCMS (ES+) 313 (M+H)⁺, RT 3.20 min (分析方法 1); ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.49 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.56 (1H, t, J=2.0 Hz), 8.46 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.79-7.74 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.37 (2H, t, J=7.7 Hz), 7.27 (1H, t, J=7.2 Hz), 6.56 (1H, t, J=4.0 Hz), 3.06-2.97 (1H, m), 2.70-2.62 (1H, m), 2.52-2.46 (2H, m), 2.31-2.22 (2H, m)。

實施例 44: 3'-氟-4-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基-2'-甲基-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-甲醯胺



步驟 1: 3'-氟-4-羥基-2'-甲基-1,2,5,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1,3-二羧酸 3-第三丁基酯 1-甲基酯

將 2-(3-氟-2-甲基苯基)乙酸甲酯(3.13 g, 17.2 mmol)、DMF (30 mL) 和第三丁基丙烯酸酯(5.22 mL, 36.12 mmol)在室溫和氮氣氛下合併。反應混合物用冰浴冷卻，分批加入 NaH (60%油溶液) (3.44 g, 86 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌 20 h，然後使用飽和 NH₄Cl 水溶液小心淬滅，同時用冰浴冷卻。反應混合物用 EtOAc 萃取，然後用水和鹽水洗滌，在矽膠上蒸發至乾後通過快速色譜法純化。得到標題化合物，為無色固體白色固體(2.14 g, 34%)。

步驟 2: 1-(3-氟-2-甲基苯基)-4-氧代環己烷羧酸甲酯

將 3'-氟-4-羥基-2'-甲基-1,2,5,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1,3-二羧酸 3-第三丁基酯 1-甲基酯(2.14 g, 5.88 mmol)和 TFA (10 mL)合併後在室溫下攪拌 20 h。真空蒸發除去 TFA，殘餘物與甲苯共沸。加入甲苯(100 mL)、MeOH (10 mL)和 NaHCO₃ (200 mg)，混合物加熱至 105°C 持續 20 h。反應混合物隨後在矽膠上蒸發至乾，通過快速色譜法純化得到標題化合物，為無色固體白色固體(799 mg, 52%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 3: 3'-氟-2'-甲基-4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯

苯]-1-羧酸甲酯

將 1-(3-氟-2-甲基苯基)-4-氧代環己烷羧酸甲酯(790 mg, 2.99 mmol) 和 THF (20 mL)在氮氣氛下合併後用冰浴冷卻。逐滴加入 NaHMDS (1 M THF 溶液, 4.5 mL, 4.5 mmol), 20 分鐘後再逐滴加入 N-(5-氟吡啶-2-基)-1,1,1-三氟-N-((三氟甲基)磺醯基)甲磺醯胺(1.38 g, 3.5 mmol)。反應混合物放溫至室溫, 同時攪拌 3 h。反應混合物隨後用 CH₂Cl₂ 稀釋, 用水洗滌, 在矽膠上蒸發至乾, 通過快速色譜法純化得到標題化合物, 為無色油狀物(730 mg, 62%)。

步驟 4: 3'-氟-4-(5-氟吡啶-3-基)-2'-甲基-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-羧酸甲酯

將 3'-氟-2'-甲基-4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-羧酸甲酯(326 mg, 0.82 mmol)、5-氟吡啶-3-硼酸(116 mg, 0.82 mmol)、CsF (120 mg)、DME (12 mL)、MeOH (2 mL)和四(三苯基磷)鈦(10 mg)合併於密閉試管中, 微波加熱至 120°C 持續 2 h。反應混合物隨後在矽膠上蒸發至乾, 通過快速色譜法純化得到標題化合物, 為結晶固體(234 mg, 83%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 5: 3'-氟-4-(5-氟吡啶-3-基)-2'-甲基-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-羧酸

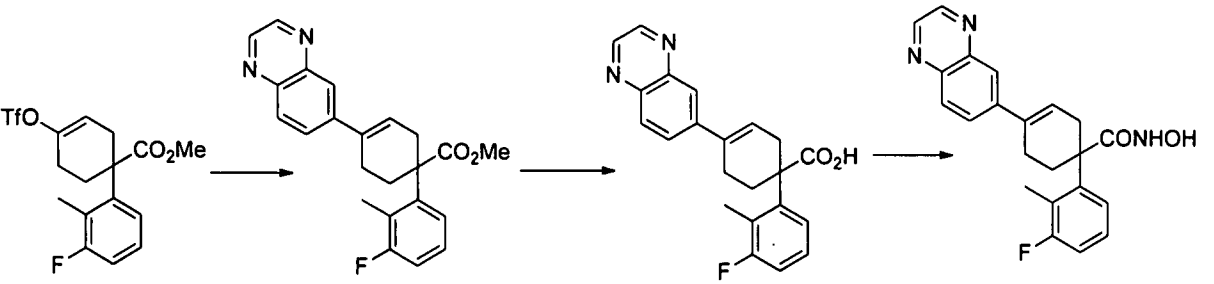
將 3'-氟-4-(5-氟吡啶-3-基)-2'-甲基-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-羧酸甲酯(230 mg, 0.67 mmol)、MeOH (15 mL)和 15% NaOH 水溶液(2 mL)合併於密閉試管中, 加熱至 65°C 持續 13 天。反應混合物隨後真空蒸發後在 EtOAc 和 H₂O/AcOH 之間分配。有機層乾燥(MgSO₄)並真空蒸發得到標題化合物, 為奶油狀固體(181 mg, 82%)。MS (ES+)符合目標(M+H)⁺。

步驟 6: 3'-氟-4-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基-2'-甲基-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯

苯]-1-甲醯胺

將 3'-氟-4-(5-氟吡啶-3-基)-2'-甲基-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-羧酸 (180 mg, 0.547 mmol)、TFFH (188 mg, 0.71 mmol)、DMF (3 mL)和 Et₃N (0.35 mL, 2.5 mmol)合併後在室溫和氮氣氛下攪拌。1 h 後加入 O-(四氫-2H-吡喃-2-基)脛胺(117 mg, 1 mmol)，混合物攪拌 4 天。同時加入 MeOH (2 mL)和 2 N HCl 的二乙醚溶液(2 mL)，混合物攪拌 17 h。真空除去揮發性溶劑，粗產物通過製備性 HPLC 純化得到標題化合物，為無色固體白色固體(92 mg, 49%)。LCMS (ES+) 345 (M+H)⁺, RT 3.27 min (分析方法 1);¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.15 (1 H, s), 8.71 (1 H, br s), 8.51 (1 H, t, J = 1.6 Hz), 8.42 (1 H, d, J = 2.8 Hz), 7.71 (1 H, dt, J = 10.8, 2.4 Hz), 7.20-7.00 (3 H, m), 6.54 (1 H, s), 2.80-2.20 (5 H, m), 2.17 (3 H, d, J = 2.8 Hz), 1.88-1.75 (1 H, m)。

實施例 45:3'-氟-N-羥基-2'-甲基-4-(喹啉-6-基)-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-甲醯胺



步驟 1: 3'-氟-2'-甲基-4-(喹啉-6-基)-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-羧酸甲酯

將 3'-氟-2'-甲基-4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-羧酸甲酯(399 mg, 1 mmol)、喹啉-6-硼酸.HCl (211 mg, 1 mmol)、CsF (200 mg)、DME (15 ml)、MeOH (2 ml)和四(三苯基磷)鈦(10 mg)合併於密閉試管中，微波加熱至 120℃持續 2 h。反應混合物隨後



在矽膠上蒸發至乾，通過快速色譜法純化得到標題化合物，為棕褐色膠狀物(213 mg, 57%)。LCMS (ES+) 377 (M+H)⁺。

步驟 2: 3'-氟-2'-甲基-4-(喹啉-6-基)-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-羧酸

將 3'-氟-2'-甲基-4-(喹啉-6-基)-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-羧酸甲酯(210 mg, 0.56 mmol)、MeOH (15 ml)和 15% NaOH 水溶液(2 ml)合併於密閉試管中，加熱至 65°C 持續 20 天。反應混合物隨後真空蒸發後在 EtOAc 和 H₂O/AcOH 之間分配。有機層乾燥(MgSO₄)並真空蒸發得到標題化合物，為棕色固體(140 mg, 69%)。LCMS (ES+) 363 (M+H)⁺。

步驟 3: 3'-氟-N-羥基-2'-甲基-4-(喹啉-6-基)-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-甲醯胺

將 3'-氟-2'-甲基-4-(喹啉-6-基)-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-羧酸(140 mg, 0.39 mmol)、TFFH (143 mg, 0.54 mmol)、DMF (2 mL)和 Et₃N (0.17 mL, 1.2 mmol)合併，在室溫和氮氣氛下攪拌。40 分鐘後加入 O-(四氫-2H-吡喃-2-基)羥胺(117 mg, 1 mmol)，混合物攪拌 4 天。加入 MeOH (2 mL)和 2N HCl 的二乙醚溶液(2 mL)，混合物攪拌 4 h。真空除去揮發性溶劑，殘餘物通過製備性 HPLC 純化得到標題化合物，為淺黃色固體(64 mg, 44%)。LCMS (ES+) 378 (M+H)⁺; ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 10.18 (1 H, s), 8.91 (1 H, d, J = 1.6 Hz), 8.87 (1 H, d, J = 1.6 Hz), 8.72 (1 H, s), 8.08-8.00 (2 H, m), 7.89 (1 H, s), 7.20-7.00 (3 H, m), 6.68 (1 H, s), 2.85-2.25 (5 H, m), 2.20 (3 H, d, J = 2.8 Hz), 2.05-1.90 (1 H, m)。

實施例 46: 分析 IIa 類組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑對 HDAC4 的抑制。

【0307】 通過使用螢光基質即Boc-Lys(Tfa)-AMC對組蛋白去乙醯酶4 (HDAC4)的催化域酶活性進行測量來量化IIa類組蛋白去乙醯酶

(HDAC)抑制劑的效力。所述底物被HDAC4去乙醯化為Boc-Lys-AMC。通過胰蛋白酶進行的裂解使螢光團AMC從去乙醯化的底物中釋放。樣品的螢光與樣品中組蛋白去乙醯酶的活性直接相關。

【0308】 連續稀釋HDAC抑制劑化合物。HDAC抑制劑和參照化合物(1-(5-(3-((4-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙酮)的連續稀釋液通過首先將凍乾的化合物在100%二甲基亞砜(DMSO)中重新混懸至最終濃度為10 mM來製備。製備原液即10 mM化合物/DMSO的60 µl等分液並貯存在-20 °C。根據表1，使用125 µl 16通道Matrix多通道移液管(Matrix Technologies Ltd)由待測試的每種化合物的一份原液等分液和參照化合物的一份原液等分液來製備16點連續稀釋液。

表 1: 化合物的連續稀釋

稀釋溶液	孔	濃度(µM)	稀釋比例	體積
濃度 1	A	10000	-	60 µl 10mM 測試化合物/參考對照物
濃度 2	B	5000	1:2	30 µl A + 30 µl DMSO
濃度 3	C	2500	1:2	30 µl B + 30 µl DMSO
濃度 4	D	1000	1:2.5	30 µl C + 45 µl DMSO
濃度 5	E	500	1:2	30 µl D + 30 µl DMSO
濃度 6	F	250	1:2	30 µl E + 30 µl DMSO
濃度 7	G	125	1:2	30 µl F + 30 µl DMSO
濃度 8	H	62.5	1:2	30 µl G + 30 µl DMSO
濃度 9	I	31.25	1:2	30 µl H + 30 µl DMSO
濃度 10	J	15.63	1:2	30 µl I + 30 µl DMSO
濃度 11	K	7.81	1:2	30 µl J + 30 µl DMSO
濃度 12	L	3.91	1:2	30 µl K + 30 µl DMSO
濃度 13	M	1.95	1:2	30 µl L + 30 µl DMSO
濃度 14	N	0.98	1:2	30 µl M + 30 µl DMSO
濃度 15	O	0.49	1:2	30 µl N + 30 µl DMSO
濃度 16	P	0.24	1:2	30 µl O + 30 µl DMSO

【0309】 使用Bravo (384孔頭, Agilent)或12.5 µl 16-通道Matrix多通道移液管(Matrix Technologies Ltd)將2µl (200×)每種稀釋液和每種對



照品(完全活性為單獨的100% DMSO或完全抑制為1 mM)按壓到V形底聚丙稀384孔化合物板中。通過添加38 μ l測定緩衝液+DMSO (10.5%DMSO、45mM Tris-HCl、123mM NaCl、2.4mM KCl和0.9mM MgCl₂ (pH 8.0)並平衡至室溫)將具有200 $\times$ 化合物溶液的每個孔以1:20稀釋。

【0310】 製備HDAC4催化域酶(0.2 μ g/ml)。HDAC4催化域酶是由BioFocus生產的具有C-末端6x組氨酸標記的人類催化域HDAC4蛋白(氨基酸648-1032)。酶的工作溶液由HDAC4催化域的500 μ g/ml原液等分液(在冰上解凍)來製備，在即將將所述酶加入至測定之前用測定緩衝液(50mM Tris-HCl、137mM NaCl、2.7mM KCl和1mM MgCl₂ (pH 8)並平衡至室溫)將所述原液等分液稀釋至0.2 μ g/ml。

【0311】 製備5 $\times$ (50 μ M) Boc-Lys(Tfa)-AMC底物。在即將加入至測定前製備5 $\times$ (50 μ M)底物。1 mM底物原液如下製備：通過將100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC在DMSO中的溶液滴加到測定緩衝液(平衡至室溫)中同時低速渦動以防止析出，以1:100對100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC在DMSO中的溶液進行稀釋。5 $\times$ 底物如下製備：通過將1 mM底物溶液滴加到測定緩衝液(平衡至室溫)中同時低速渦動以防止析出，以1:20對1 mM底物溶液進行稀釋。

【0312】 製備3 $\times$ (30 μ M)顯色劑/終止溶液。3 $\times$ (30 μ M)顯色劑/終止溶液在即將加到板中前如下製備：在25 mg/ml胰蛋白酶(PAA Laboratories Ltd.)(平衡至室溫)中以1:333對10 mM參照化合物的原液溶液進行稀釋。

【0313】 測定。使用Bravo或Janus(384孔MDT頭, Perkin Elmer)將上述每種以1:20稀釋的化合物的溶液(5 μ l)轉移到透明底黑色384孔測

定板中。使用16通道Matrix多通道移液管將HDAC4催化域酶的35 μ l工作溶液(0.2 μ g/ml於測定緩衝液中)轉移到測定板中。然後測定如下開始：使用Bravo、Janus或16通道Matrix多通道移液管將10 μ l 5 $\times$ (50 μ M)底物加到測定板中。然後將測定板在定軌震搖器上以900 rpm(每分鐘轉數)震搖兩分鐘。然後將板在37 $^{\circ}$ C 孵育15分鐘。反應如下終止：使用Bravo、Janus或16通道Matrix多通道移液管向測定板中添加25 μ l 3 $\times$ (30 μ M)顯色劑/終止溶液。然後將測定板在定軌震搖器上以1200 rpm震搖5分鐘。然後將測定板在組織培養箱中在37 $^{\circ}$ C 孵育1小時。最後使用PerkinElmer EnVision以頂端讀數模式對螢光進行測量(激發波長為355 nm且發射波長為460 nm)。

實施例 47：分析 IIa 類組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑對 HDAC5 的抑制。

【0314】 通過使用螢光基質即Boc-Lys(Tfa)-AMC對組蛋白去乙醯酶5(HDAC5)的酶活性進行測量來量化IIa類組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑的效力。所述底物被HDAC5去乙醯化為Boc-Lys-AMC。通過胰蛋白酶進行的裂解使螢光團AMC從去乙醯化的底物中釋放。樣品的螢光與樣品中組蛋白去乙醯酶的活性直接相關。

【0315】 連續稀釋HDAC抑制劑化合物。HDAC抑制劑和參照化合物(1-(5-(3-((4-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙酮)的連續稀釋液通過首先將凍乾的化合物在100% DMSO中重新混懸至最終濃度為10 mM來製備。製備原液即10 mM化合物/DMSO的60 μ l等分液並貯存在-20 $^{\circ}$ C。根據表1，使用125 μ l 16通道Matrix多通道移液管由待測試的每種化合物的一份原液等分液和參照化合物的一份原液等分液來製備16點連續稀釋液。

【0316】 使用Bravo、Janus或12.5 μl 16通道Matrix多通道移液管將2 μl (200 $\times$)每種稀釋液和每種對照品(完全活性為單獨的100% DMSO或完全抑制為1 mM)按壓到V形底聚丙烯384孔化合物板中。通過添加38 μl 測定緩衝液+DMSO (10.5% DMSO、45 mM Tris-HCl、123 mM NaCl、2.4 mM KCl和0.9 mM MgCl_2 (pH 8.0)並平衡至37 $^{\circ}\text{C}$)將具有所按壓的2 μl 200 $\times$ 化合物溶液的每個孔以1:20稀釋。

【0317】 製備HDAC5催化域酶(0.57 $\mu\text{g/ml}$)。HDAC5催化域酶為人類HDAC5催化域(GenBank登記號為NM_001015053)即具有C末端His標記的氨基酸657-1123且可得自BPS BioScience。所述蛋白質為51 kDa且在桿狀病毒表達系統中表達。酶的工作溶液由HDAC5催化域的1.65 mg/ml原液等分液(在冰上解凍)來製備，在即將將所述酶加到測定中前用測定緩衝液(50 mM Tris-HCl、137 mM NaCl、2.7 mM KCl和1 mM MgCl_2 (pH 8)並平衡至37 $^{\circ}\text{C}$)將所述原液等分液稀釋至0.57 $\mu\text{g/ml}$ 。

【0318】 製備5 $\times$ (40 μM) Boc-Lys(Tfa)-AMC底物。在即將加到測定中前製備5 $\times$ (40 μM)底物。5 $\times$ 底物如下製備：通過將100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC在DMSO中的溶液滴加到測定緩衝液(平衡至37 $^{\circ}\text{C}$)中同時低速渦動以防止析出，以1:2500對100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC在DMSO中的溶液進行稀釋。

【0319】 製備3 $\times$ (30 μM)顯色劑/終止溶液。3 $\times$ (30 μM)顯色劑/終止溶液在即將加到板中前如下製備：在25 mg/ml胰蛋白酶(平衡至37 $^{\circ}\text{C}$)中以1:333對10 mM參照化合物的原液溶液進行稀釋。

【0320】 測定。使用Bravo或Janus將上述每種以1:20稀釋的化合物和對照品的溶液(5 μl)轉移到透明底黑色384孔測定板中。使用16通道Matrix多通道移液管將HDAC5催化域酶的35 μl 工作溶液(0.57 $\mu\text{g/ml}$ 於

測定緩衝液中)轉移到測定板中。然後測定如下開始：使用Bravo、Janus或16通道Matrix多通道移液管將10 μ l 5 $\times$ (40 μ M)底物加到測定板中。然後將測定板在定軌震搖器上以900 rpm震搖一分鐘。然後將板在37°C 孵育15分鐘。反應如下終止：使用Bravo、Janus或16通道Matrix多通道移液管向測定板中添加25 μ l 3 $\times$ (30 μ M)顯色劑/終止溶液。然後將測定板在定軌震搖器上以900 rpm震搖2分鐘。然後將測定板在組織培養箱中在37°C 孵育1小時，然後在定軌震搖器上以最大rpm震搖1分鐘，然後用EnVision讀數。最後使用PerkinElmer EnVision以頂端讀數模式對螢光進行測量(激發波長為355 nm且發射波長為460 nm)。

實施例 48：分析 IIa 類組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑對 HDAC7 的抑制。

【0321】 通過使用螢光基質即Boc-Lys(Tfa)-AMC對組蛋白去乙醯酶7 (HDAC7)的酶活性進行測量來量化IIa類組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑的效力。所述底物被HDAC7去乙醯化為Boc-Lys-AMC。通過胰蛋白酶進行的裂解使螢光團AMC從去乙醯化的底物中釋放。樣品的螢光與樣品中組蛋白去乙醯酶的活性直接相關。

【0322】 連續稀釋HDAC抑制劑化合物。HDAC抑制劑和參照化合物(1-(5-(3-((4-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙酮)的連續稀釋液通過首先將凍乾的化合物在100% DMSO中重新混懸至最終濃度為10 mM來製備。製備原液即10 mM化合物/DMSO的60 μ l等分液並貯存在-20°C。根據表1，使用125 μ l 16通道Matrix多通道移液管由待測試的每種化合物的一份原液等分液和參照化合物的一份原液等分液來製備16點連續稀釋液。

【0323】 使用Bravo、Janus或12.5 μ l 16通道Matrix多通道移液管

將2 μ l (200 $\times$)每種稀釋液和每種對照品(完全活性為單獨的100% DMSO或完全抑制為1 mM)按壓到V形底聚丙烯酸384孔化合物板中。通過添加38 μ l測定緩衝液+DMSO (10.5% DMSO、45 mM Tris-HCl、123 mM NaCl、2.4 mM KCl和0.9 mM MgCl₂(pH 8.0)並平衡至37 $^{\circ}$ C)將具有200 $\times$ 化合物溶液的每個孔以1:20稀釋。

【0324】 製備HDAC7酶(71 ng/ml)。HDAC7酶為人類HDAC7 (GenBank登記號為AY302468)即具有N末端谷胱甘肽S-轉移酶(GST)標記的氨基酸518-末端且可得自BPS BioScience。所述蛋白質為78kDa且在桿狀病毒表達系統中表達。酶的工作溶液由HDAC7的0.5 mg/ml原液等分液(在冰上解凍)來製備，在即將將所述酶加到測定中前用測定緩衝液(50mM Tris-HCl、137mM NaCl、2.7mM KCl和1mM MgCl₂ (pH 8)並平衡至37 $^{\circ}$ C)將所述原液等分液稀釋至71 ng/ml。

【0325】 製備5 $\times$ (50 μ M) Boc-Lys(Tfa)-AMC底物。在即將加到測定中前製備5 $\times$ (50 μ M)底物。5 $\times$ 底物如下製備：通過將100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC在DMSO中的溶液滴加到測定緩衝液(平衡至37 $^{\circ}$ C)中同時低速渦動以防止析出，以1:2000對100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC在DMSO中的溶液進行稀釋。

【0326】 製備3 $\times$ (30 μ M)顯色劑/終止溶液。3 $\times$ (30 μ M)顯色劑/終止溶液在即將加到板中前如下製備：在25 mg/ml胰蛋白酶(平衡至37 $^{\circ}$ C)中以1:333對10 mM參照化合物的原液溶液進行稀釋。

【0327】 測定。使用Bravo或Janus將上述每種以1:20稀釋的化合物的溶液(5 μ l)轉移到透明底黑色384孔測定板中。使用16通道Matrix多通道移液管將HDAC7酶的35 μ l工作溶液(71 ng/ml於測定緩衝液中)轉移到測定板中。然後測定如下開始：使用Bravo、Janus或16通道Matrix

多通道移液管將10 μ l 5 $\times$ (50 μ M)底物加到測定板中。然後將測定板在定軌震搖器上以900 rpm震搖一分鐘。然後將板在37 $^{\circ}$ C 孵育15分鐘。反應如下終止：使用Bravo、Janus或16通道Matrix多通道移液管向測定板中添加25 μ l 3 $\times$ (30 μ M)顯色劑/終止溶液。然後將測定板在定軌震搖器上以900 rpm震搖2分鐘。然後將測定板在組織培養箱中在37 $^{\circ}$ C 孵育1小時，然後在定軌震搖器上以最大rpm震搖1分鐘。最後使用PerkinElmer EnVision以頂端讀數模式對螢光進行測量(激發波長為355 nm且發射波長為460 nm)。

實施例 49：分析 IIa 類組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑對 HDAC9 的抑制。

【0328】 通過使用螢光基質即Boc-Lys(Tfa)-AMC對組蛋白去乙醯酶9 (HDAC9)的酶活性進行測量來量化IIa類組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑的效力。所述底物被HDAC9去乙醯化為Boc-Lys-AMC。通過胰蛋白酶進行的裂解使螢光團AMC從去乙醯化的底物中釋放。樣品的螢光與樣品中組蛋白去乙醯酶的活性直接相關。

【0329】 連續稀釋HDAC抑制劑化合物。HDAC抑制劑和參照化合物(1-(5-(3-((4-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙酮)的連續稀釋液通過首先將凍乾的化合物在100% DMSO中重新混懸至最終濃度為10 mM來製備。製備原液即10 mM化合物/DMSO的60 μ l等分液並貯存在-20 $^{\circ}$ C。根據表1，使用125 μ l 16通道Matrix多通道移液管由待測試的每種化合物的一份原液等分液和參照化合物的一份原液等分液來製備16點連續稀釋液。

【0330】 使用Bravo、Janus或12.5 μ l 16通道Matrix多通道移液管將2 μ l (200 $\times$)每種稀釋液和每種對照品(完全活性為單獨的100%DMSO

或完全抑制為1mM)按壓到V形底聚丙稀384孔化合物板中。通過添加38 μ l測定緩衝液+DMSO (10.5% DMSO、45mM Tris-HCl、123mM NaCl、2.4mM KCl和0.9mM $MgCl_2$ (pH 8.0)並平衡至37℃)將具有所按壓的200×化合物溶液的每個孔以1:20稀釋。

【0331】 製備HDAC9酶(0.57 μ g/ml)。HDAC9酶為人類HDAC9 (GenBank 登記號為NM_178423)即具有C末端His標記的氨基酸604-1066且可得自BPS BioScience。所述蛋白質為50.7kDa且在桿狀病毒表達系統中表達。酶的工作溶液由HDAC9的0.5 mg/ml原液等分液(在冰上解凍)來製備，在即將將所述酶加到測定中前用測定緩衝液(50mM Tris-HCl、137mM NaCl、2.7mM KCl和1mM $MgCl_2$ (pH 8)並平衡至37℃)將所述原液等分液稀釋至0.57 μ g/ml。

【0332】 製備5×(125 μ M) Boc-Lys(Tfa)-AMC底物。在即將加到測定中前製備5×(125 μ M)底物。5×底物如下製備：通過將100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC在DMSO中的溶液滴加到測定緩衝液(平衡至37℃)中同時低速渦動以防止析出，以1:800對100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC在DMSO中的溶液進行稀釋。

【0333】 製備3×(30 μ M)顯色劑/終止溶液。3×(30 μ M)顯色劑/終止溶液在即將加到板中前如下製備：在25 mg/ml胰蛋白酶(平衡至37℃)中以1:333對10 mM參照化合物的原液溶液進行稀釋。

【0334】 測定。使用Bravo或Janus將上述每種以1:20稀釋的化合物的溶液(5 μ l)轉移到透明底黑色384孔測定板中。使用16通道Matrix多通道移液管將HDAC9酶的35 μ l工作溶液(0.57 μ g/ml於測定緩衝液中)轉移到測定板中。然後測定如下開始：使用Bravo、Janus或16通道Matrix多通道移液管將10 μ l 5×(125 μ M)底物加到測定板中。然後將測定板在

定軌震搖器上以900 rpm震搖一分鐘。然後將板在37°C 孵育15分鐘。反應如下終止：使用Bravo、Janus或16通道Matrix多通道移液管向測定板中添加25µl 3×顯色劑/終止溶液。然後將測定板在定軌震搖器上以900 rpm震搖2分鐘。然後將測定板在組織培養箱中在37°C 孵育1小時，然後在定軌震搖器上以最大rpm震搖1分鐘，然後用EnVision讀數。最後使用PerkinElmer EnVision以頂端讀數模式對螢光進行測量(激發波長為355 nm且發射波長為460 nm)。

實施例 50: 分析 IIa 類組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑對細胞 HDAC 活性的抑制。

【0335】 通過使用螢光基質即Boc-Lys(Tfa)-AMC對細胞組蛋白去乙醯酶的酶活性進行測量來量化IIa類組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑的效力。所述底物在滲入到Jurkat E6.1細胞中後被去乙醯化為Boc-Lys-AMC。使細胞溶解且通過胰蛋白酶進行裂解後，螢光團AMC僅從去乙醯化的底物中釋放。樣品的螢光與樣品中組蛋白去乙醯酶的活性直接相關。

【0336】 Jurkat E6.1細胞的培養和鋪板。按照標準細胞培養方案在Jurkat E6.1生長介質(不含有酚紅的RPMI、10% FBS、10mM HEPES和1mM丙酮酸鈉)中培養Jurkat E6.1細胞。使用Coulter計數器對Jurkat E6.1細胞進行計數並以75,000個細胞/35µl的濃度重新混懸在Jurkat E6.1生長介質中。將35 µl或75,000個細胞接種到Greiner微滴定測定板中。然後將板在37°C和5% CO₂的條件下孵育同時準備其它測定組分。

【0337】 連續稀釋HDAC抑制劑化合物。HDAC抑制劑和參照化合物(1-(5-(3-((4-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯氧基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙酮)的連續稀釋液通過首先將凍乾的化合物在

100% DMSO中重新混懸至最終濃度為10 mM來製備。製備原液即10 mM化合物/DMSO的70 μ l等分液並貯存在-20°C。根據表1，使用125 μ l 16通道Matrix多通道移液管由待測試的每種化合物的一份原液等分液和參照化合物的一份原液等分液來製備16點連續稀釋液。

【0338】 使用Bravo、Janus或12.5 μ l 16通道Matrix多通道移液管將2 μ l (200 $\times$)每種稀釋液和每種對照品(完全活性為單獨的100% DMSO或完全抑制為1 mM)按壓到V形底聚丙烯384孔化合物板中。通過添加38 μ l Jurkat測定緩衝液+DMSO (9.5% DMSO、不含有酚紅的RPMI、0.09% FBS、9 mM Hepes和0.9 mM丙酮酸鈉(平衡至室溫))將具有200 $\times$ 化合物溶液的每個孔以1:20稀釋。

【0339】 製備5 $\times$ (500 μ M) Boc-Lys(Tfa)-AMC底物。在即將加到測定中前製備5 $\times$ (500 μ M)底物。5 $\times$ 底物如下製備：通過將100mM Boc-Lys(Tfa)-AMC在DMSO中的溶液滴加到Jurkat測定介質(不含有酚紅的RPMI、0.1% FBS、10 mM Hepes和1 mM丙酮酸鈉(平衡至37°C))中同時低速渦動以防止析出，以1:200對100 mM Boc-Lys(Tfa)-AMC在DMSO中的溶液進行稀釋。

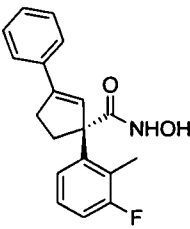
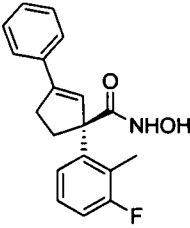
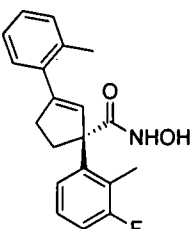
【0340】 製備3 $\times$ 溶胞緩衝液。10ml 3 $\times$ 溶胞緩衝液用8.8ml 3 $\times$ 原液溶胞緩衝液(50 mM Tris-HCl(pH 8.0)、137 mM NaCl、2.7 mM KCl、1 mM MgCl₂和1% Nonidet P40代替物(平衡至室溫))和1.2 ml 3mg/ml胰蛋白酶(平衡至室溫)製備。

【0341】 測定。使用Bravo將上述每種以1:20稀釋的化合物的溶液(5 μ l)轉移到含有75,000個細胞/孔的Greiner微滴定測定板中。然後將細胞在37°C和5% CO₂的條件下孵育2小時。然後測定如下開始：使用Bravo或16通道Matrix多通道移液管將10 μ l 5 $\times$ (500 μ M)底物加到測定板中。

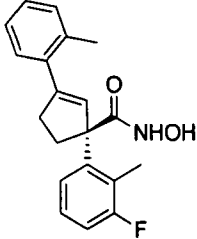
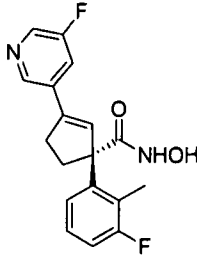
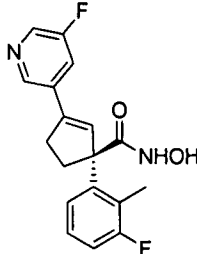
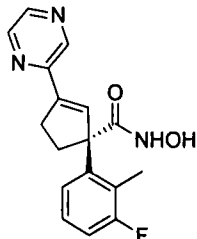
然後將細胞在37℃和5%CO₂的條件下孵育3小時。然後使用125 μl 16通道移液管或Bravo向每個孔中加入25μl 3×溶胞緩衝液。然後將測定板在37℃和5% CO₂的條件下孵育過夜(15-16小時)。第二天將板在定軌震搖器上以900 rpm震搖1分鐘。最後使用PerkinElmer EnVision對頂部讀數的螢光進行測量(激發波長為355 nm且發射波長為460 nm)。

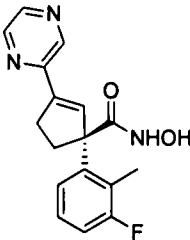
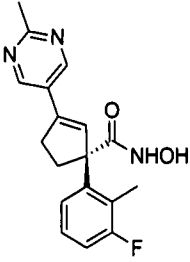
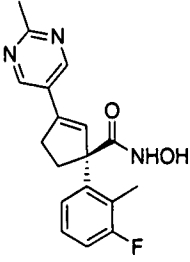
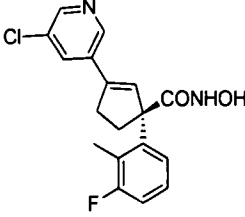
實施例 51

【0342】 採用類似於上述的合成方法和測試方案，合成並測試以下化合物。

實施例#	化學名稱	結構	生物化學 HDAC-4 IC ₅₀ (μM)	細胞 IC ₅₀ (μM)
1	(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-苯基環戊-2-烯甲醯胺		7.6	>50
2	(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-苯基環戊-2-烯甲醯胺		0.02	0.17
3	(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(鄰甲苯基)環戊-2-烯甲醯胺		0.23	4.6

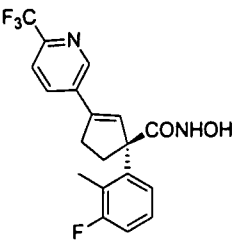
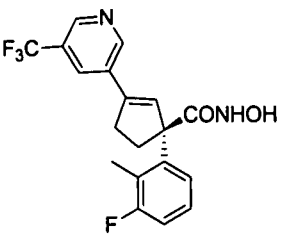
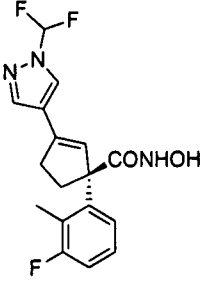
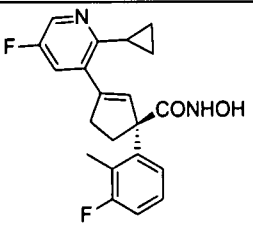


實施例#	化學名稱	結構	生物化學 HDAC-4 IC ₅₀ (μM)	細胞 IC ₅₀ (μM)
4	(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(鄰甲苯基)環戊-2-烯甲醯胺		0.02	0.36
5	(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺		0.67	6.8
6	(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺		0.01	0.16
7	(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(吡啶-2-基)環戊-2-烯甲醯胺		>50	>50

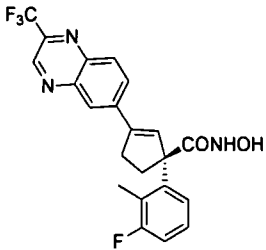
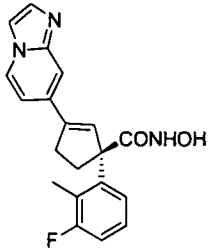
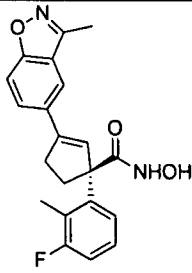
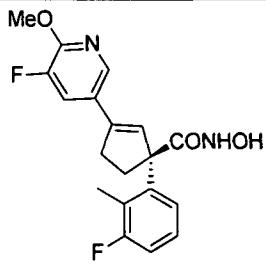
實施例#	化學名稱	結構	生物化學 HDAC-4 IC ₅₀ (μM)	細胞 IC ₅₀ (μM)
8	(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(吡啶-2-基)環戊-2-烯甲醯胺		2.4	15.7
9	(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)環戊-2-烯甲醯胺		26.8	>50
10	(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)環戊-2-烯甲醯胺		0.04	0.38
11	(S)-3-(5-氯吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺		0.02	0.12



實施例#	化學名稱	結構	生物化學 HDAC-4 IC ₅₀ (μM)	細胞 IC ₅₀ (μM)
12	(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(喹啉-6-基)環戊-2-烯甲醯胺		0.01	0.02
13	(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)環戊-2-烯甲醯胺		0.04	0.27
14	(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(嘧啶-5-基)環戊-2-烯甲醯胺		0.03	0.36
15	(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-2-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺		0.04	0.31

實施例#	化學名稱	結構	生物化學 HDAC-4 IC ₅₀ (μM)	細胞 IC ₅₀ (μM)
16	(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊-2-烯甲醯胺		0.02	0.10
17	(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊-2-烯甲醯胺		0.03	0.20
18	(S)-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺		0.02	0.16
19	(S)-3-(2-環丙基-5-氟吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺		0.04	0.50

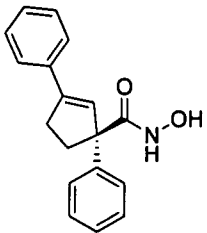
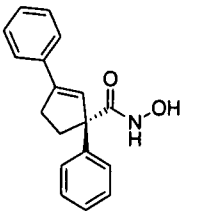
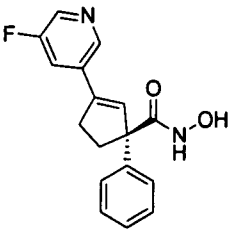
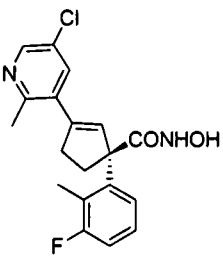
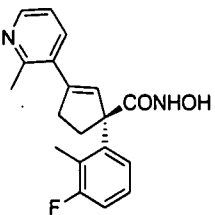


實施例#	化學名稱	結構	生物化學 HDAC-4 IC ₅₀ (μM)	細胞 IC ₅₀ (μM)
20	(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-(三氟甲基)喹啉-6-基)環戊-2-烯甲醯胺		0.07	0.14
21	(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)環戊-2-烯甲醯胺		0.01	0.06
22	(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(3-甲基苯并[d]異噁唑-5-基)環戊-2-烯甲醯胺		0.03	0.06
23	(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺		0.04	0.22

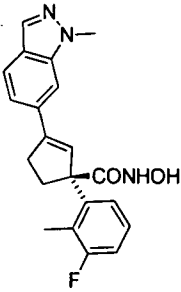
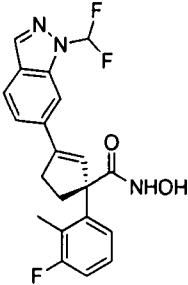
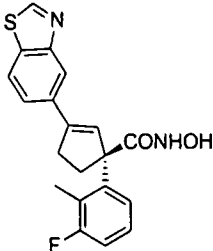
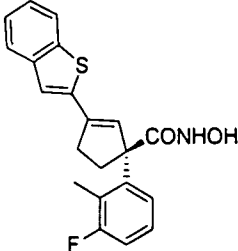
實施例#	化學名稱	結構	生物化學 HDAC-4 IC ₅₀ (μM)	細胞 IC ₅₀ (μM)
24	(S)-3-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺		0.02	0.08
25	(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(6-甲基吡啶-3-基)環戊-2-烯甲醯胺		0.01	0.12
26	(S)-3-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺		0.01	0.08
27	(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環戊-2-烯甲醯胺		0.02	0.33

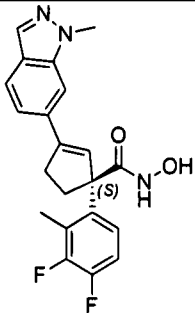
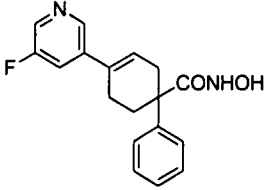
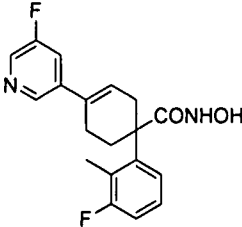
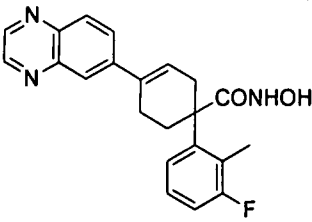


實施例#	化學名稱	結構	生物化學 HDAC-4 IC ₅₀ (μM)	細胞 IC ₅₀ (μM)
28	(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)環戊-2-烯甲醯胺		0.02	0.16
29	(S)-3-(苯并[d]異噻唑-7-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺		0.03	0.20
30	N-羥基-1-苯基環戊-3-烯甲醯胺		12.3	>50
31	1-(2-氟苯基)-N-羥基環戊-3-烯甲醯胺		8.3	44.5
32	(S)-3-環丙基-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺		0.04	0.73

實施例#	化學名稱	結構	生物化學 HDAC-4 IC ₅₀ (μM)	細胞 IC ₅₀ (μM)
33	(S)-N-羥基-1,3-二苯基環戊-2-烯甲醯胺		0.19	2.5
34	(R)-N-羥基-1,3-二苯基環戊-2-烯甲醯胺		31	>50
35	(S)-3-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基-1-苯基環戊-2-烯甲醯胺		0.34	3.1
36	(S)-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺		0.02	0.12
37	(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-甲基吡啶-3-基)環戊-2-烯甲醯胺		0.01	0.09



實施例#	化學名稱	結構	生物化學 HDAC-4 IC ₅₀ (μM)	細胞 IC ₅₀ (μM)
38	(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(1-甲基-1H-吡唑-6-基)環戊-2-烯甲醯胺		0.01	0.01
39	(S)-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-6-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺		0.03	0.03
40	(S)-3-(苯并[d]噻唑-5-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺		0.01	0.05
41	(S)-3-(苯并[b]噻吩-2-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺		0.02	0.04

實施例#	化學名稱	結構	生物化學 HDAC-4 IC ₅₀ (μM)	細胞 IC ₅₀ (μM)
42	(S)-1-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)環戊-2-烯甲醯胺		0.01	0.02
43	4-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-甲醯胺		3.6	39
44	3'-氟-4-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基-2'-甲基-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-甲醯胺		0.49	0.67
45	(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(喹啉-6-基)環戊-2-烯甲醯胺		0.55	0.52

【0343】 儘管本申請已經公開並描述了一些具體例，但是可以對這些具體例進行各種變形和替代，只要不違背本發明主旨和範圍即可。例如，出於構建申請專利範圍之目的，本申請所述申請專利範圍



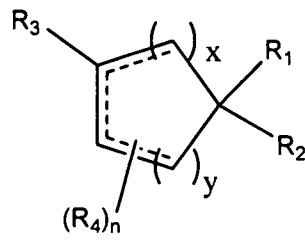
不應該被理解成比其字面語言窄，因此說明書中的示例性具體例不應該被閱讀到申請專利範圍中。因此，應該理解本發明已經得到了示例性的描述，但這並不構成對申請專利範圍的限制。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽，



式 I

其中：

每條虛線表示單或雙鍵，條件是所述環含有一個或兩個不相鄰的雙鍵；

R¹ 選自 -C(O)NH(OH) 和 -N(OH)C(O)R⁵，其中 R⁵ 選自氫、低級烷基和鹵代低級烷基；

R² 是芳基、雜芳基和雜環烷基，其中的每個任選被 1-3 個獨立地選自下述的取代基取代：鹵素、烷基、環烷基、鹵代烷基、羥基、烷氧基和腈；以及

R³ 選自氫、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基和雜芳烷基，其中的每個任選被 1-3 個獨立地選自下述的取代基取代：鹵素、-CONR^bR^c、烷基、被 -NR^bR^c 取代的烷基、環烷基、鹵代烷基、羥基、烷氧基、被 -NR^bR^c 取代的烷氧基、芳基、雜芳基和腈；每次出現時，R⁴ 獨立地選自鹵素、低級烷基、鹵代低級烷基和羥基；

x 和 y 獨立地選自 1、2 和 3，條件是 x + y 的和 ≤ 4，

n 選自 0、1、2 和 3；

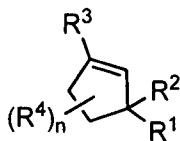
R^b 選自 H、C₁-C₆ 烷基、芳基和雜芳基；以及

R^c 選自氫和 C₁-C₄ 烷基；或者

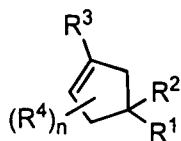
R^b 和 R^c 與和它們連接的氮形成雜環烷基；以及

其中對於 R^b 和 R^c ，每個 C_1 - C_6 烷基、環烷基、芳基、雜環烷基和雜芳基未被取代或者被一個或多個獨立地選自下述的取代基取代：
 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、芳基、雜芳基、芳基- C_1 - C_4 烷基-、雜芳基- C_1 - C_4 烷基-、 C_1 - C_4 鹵代烷基-、- OC_1 - C_4 烷基、- OC_1 - C_4 烷基苯基、- C_1 - C_4 烷基-OH、- C_1 - C_4 烷基-O- C_1 - C_4 烷基、- OC_1 - C_4 鹵代烷基、鹵素、-OH、- NH_2 、- C_1 - C_4 烷基- NH_2 、- $N(C_1$ - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、- $NH(C_1$ - C_4 烷基)、- $N(C_1$ - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基苯基)、- $NH(C_1$ - C_4 烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作為雜芳基的取代基)、- CO_2H 、- $C(O)OC_1$ - C_4 烷基、- $CON(C_1$ - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、- $CONH(C_1$ - C_4 烷基)、- $CONH_2$ 、- $NHC(O)(C_1$ - C_4 烷基)、- $NHC(O)($ 苯基)、- $N(C_1$ - C_4 烷基) $C(O)(C_1$ - C_4 烷基)、- $N(C_1$ - C_4 烷基) $C(O)($ 苯基)、- $C(O)C_1$ - C_4 烷基、- $C(O)C_1$ - C_4 苯基、- $C(O)C_1$ - C_4 鹵代烷基、- $OC(O)C_1$ - C_4 烷基、- $SO_2(C_1$ - C_4 烷基)、- $SO_2($ 苯基)、- $SO_2(C_1$ - C_4 鹵代烷基)、- SO_2NH_2 、- $SO_2NH(C_1$ - C_4 烷基)、- $SO_2NH($ 苯基)、- $NHSO_2(C_1$ - C_4 烷基)、- $NHSO_2($ 苯基)和- $NHSO_2(C_1$ - C_4 鹵代烷基)。

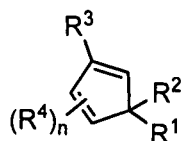
2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，式 I 化合物選自式 II、式 III 和式 IV 化合物



式 II

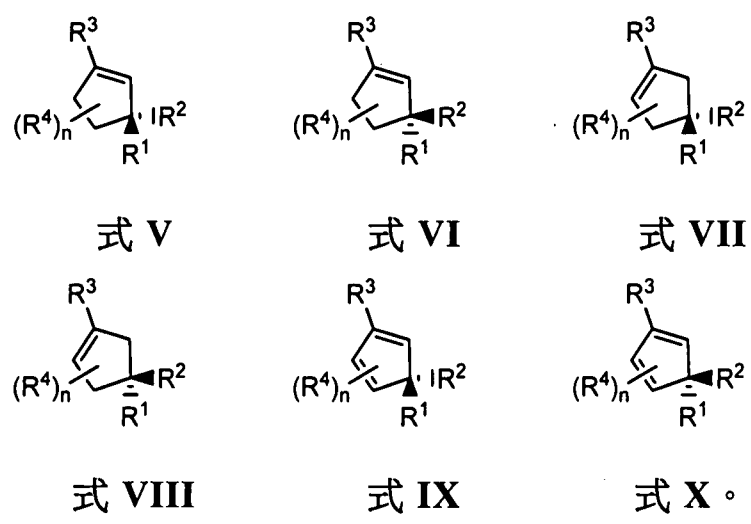


式 III

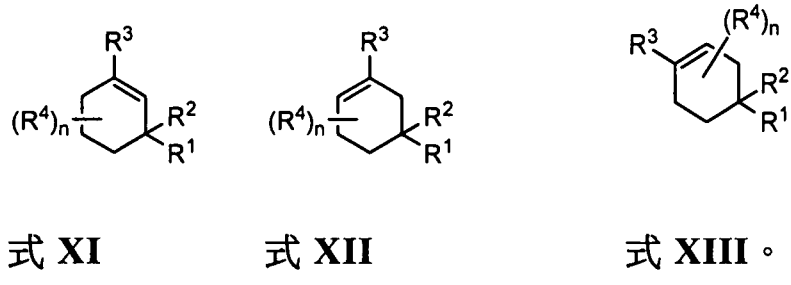


式 IV。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，式 I 化合物選自式 V-X 化合物



4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，式 I 化合物選自式 XI-XIII 化合物



- 5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R^1 是 $-C(O)NH(OH)$ 。
- 6. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R^1 是 $-N(OH)C(O)R^5$ 。
- 7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R^5 選自氫和低級烷基。
- 8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R^5 是低級烷基。
- 9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， n 是 1。
- 10. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， n 是 2。

- 11.如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， n 是 3。
- 12.如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，每次出現時， R^4 獨立地選自鹵素和低級烷基。
- 13.如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， n 是 0。
- 14.如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R^2 是任選被 1-3 個獨立地選自下述的取代基取代的苯基：鹵素、烷基、環烷基、鹵代烷基、羥基、烷氧基和腈。
- 15.如申請專利範圍第 14 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R^2 是任選被 1-3 個獨立地選自鹵素、低級烷基和鹵代烷基中的取代基取代的苯基。
- 16.如申請專利範圍第 15 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R^2 選自苯基、2-氟苯基、2-甲基、3-氟-2-甲基苯基和 2-甲基苯基。
- 17.如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R^2 是任選被 1-3 個獨立地選自下述的取代基取代的雜芳基：鹵素、低級烷基和鹵代烷基。
- 18.如申請專利範圍第 17 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R^2 是任選被 1-3 個獨立地選自下述的取代基取代的吡啶基：鹵素、低級烷基和鹵代烷基。
- 19.如申請專利範圍第 18 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R^2 是 2-甲基吡啶-3-基。
- 20.如申請專利範圍第 1 至 19 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R^3 選自氫、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、

- 芳烷基和雜芳烷基，其中的每個任選被 1-3 個獨立地選自下述的取代基取代：鹵素、烷基、環烷基、鹵代烷基、羥基、烷氧基以及腈。
- 21.如申請專利範圍第 20 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，
 R^3 選自氫和任選被 1-3 個獨立地選自下述的取代基取代的烷基：鹵素、環烷基、鹵代烷基、羥基、烷氧基和腈。
- 22.如申請專利範圍第 21 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，
 R^3 選自氫和任選被 1-3 個獨立地選自鹵素、羥基和烷氧基中的取代基取代的烷基。
- 23.如申請專利範圍第 20 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，
 R^3 是任選被 1-3 個獨立地選自下述的取代基取代的芳基：鹵素、烷基、環烷基、鹵代烷基、羥基、烷氧基和腈。
- 24.如申請專利範圍第 23 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，
 R^3 選自苯基、2-甲基苯基、3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘔咩-6-基、4,4-二氟-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基和 4,4,8-三氟-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基。
- 25.如申請專利範圍第 20 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，
 R^3 是任選被 1-3 個獨立地選自下述的取代基取代的雜芳基：鹵素、烷基、環烷基、鹵代烷基、羥基、烷氧基和腈。
- 26.如申請專利範圍第 25 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，
 R^3 選自 6-甲基吡啶-3-基、6-三氟甲基吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、5-(三氟甲基)嘧啶-2-基、5-甲基嘧啶-2-基、嘧啶-2-基、2-(三氟甲基)嘧啶-5-基、2-甲基嘧啶-5-基、嘧啶-5-基、2-(三氟甲基)嘧啶-4-基、2-甲基嘧啶-4-基、嘧啶-4-基、6-(三氟甲基)嗒咩-4-基、6-甲基嗒咩-4-基、嗒咩-4-基、6-環丙基嗒咩-4-基、吡咩-2-基、5-(三氟甲基)吡咩-2-基、5-甲基吡咩-2-基、3-環丙基吡咩-2-基、1H-吡啶-1-基、

1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基、噁唑-2-基、2-環丙基噁唑-5-基、噻唑-2-基、2-環丙基噻唑-5-基、1,3,4-噻二唑-2-基、2-甲基苯并[d]噁唑-5-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基、1H-呋唑-6-基以及 2-氧代-1,2-二氫吡啶-3-基。

- 27.如申請專利範圍第 20 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R^3 是任選被 1-3 個獨立地選自下述的取代基取代的雜環烷基：鹵素、烷基、環烷基、鹵代烷基、羥基、烷氧基、芳基、雜芳基和腈。
- 28.如申請專利範圍第 27 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R^3 選自 1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2(3H)-基、3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基、4-環丙基哌啶-1-基、1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基和 1-環丙基哌啶-4-基。

- 29.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，式 I 化合物選自：

(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-苯基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-苯基環戊-2-烯甲醯胺；

(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(鄰甲苯基)環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(鄰甲苯基)環戊-2-烯甲醯胺；

(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(吡啶-2-基)環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(吡啶-2-基)環戊-2-烯甲醯胺；

(R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)環戊-2-烯甲醯

胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)環戊-2-烯甲醯

胺；

(S)-3-(5-氯吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯

胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(喹啉-6-基)環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)環戊-2-

烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(嘧啶-5-基)環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟吡啶-2-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯

胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊-2-

烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊-2-

烯甲醯胺；

(S)-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環

戊-2-烯甲醯胺；

(S)-3-(2-環丙基-5-氟吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-

烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-(三氟甲基)喹啉-6-基)環戊

-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)環戊-2-

烯甲醯胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(3-甲基苯并[d]異噁唑-5-基)環戊

- 2-烯甲醯胺；
- (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；
- (S)-3-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；
- (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(6-甲基吡啶-3-基)環戊-2-烯甲醯胺；
- (S)-3-(5-氯-6-甲基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；
- (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)環戊-2-烯甲醯胺；
- (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)環戊-2-烯甲醯胺；
- (S)-3-(苯并[d]異噻唑-7-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；
- N-羥基-1-苯基環戊-3-烯甲醯胺；
- 1-(2-氟苯基)-N-羥基環戊-3-烯甲醯胺；
- (S)-3-環丙基-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；
- (S)-N-羥基-1,3-二苯基環戊-2-烯甲醯胺；
- (R)-N-羥基-1,3-二苯基環戊-2-烯甲醯胺；
- (S)-3-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基-1-苯基環戊-2-烯甲醯胺；
- (S)-3-(5-氯-2-甲基吡啶-3-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；
- (S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(2-甲基吡啶-3-基)環戊-2-烯甲醯

胺；

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-6-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-3-(苯并[d]噻唑-5-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-3-(苯并[b]噻吩-2-基)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基環戊-2-烯甲醯胺；

(S)-1-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)環戊-2-烯甲醯胺；

4-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-甲醯胺；

3'-氟-4-(5-氟吡啶-3-基)-N-羥基-2'-甲基-1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-1-甲醯胺；以及

(S)-1-(3-氟-2-甲基苯基)-N-羥基-3-(喹啉-6-基)環戊-2-烯甲醯胺。

30.一種醫藥上可接受之組成物，其包括醫藥上可接受之載體和至少一種申請專利範圍第 1 至 29 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

31.如申請專利範圍第 30 項之醫藥組成物，其中，所述組成物被配製成選自片劑、膠囊劑、散劑、液體製劑、懸浮劑、栓劑和氣霧劑中的形式。

32.一種在需要所述治療的患者中治療由至少一種組蛋白去乙醯酶介導的病症或障礙的方法，所述方法包括向該患者施用治療有效量的至少一種申請專利範圍第 1 至 29 項中任一項之化合物或其醫藥上可

接受之鹽。

33.一種在需要所述治療的患者中治療對抑制至少一種組蛋白去乙醯酶有響應的病症或障礙的方法，所述方法包括向該患者施用治療有效量的至少一種申請專利範圍第 1 至 29 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

34.如申請專利範圍第 32 或 33 項之方法，其中，所述至少一種組蛋白去乙醯酶是 HDAC-4。

35.如申請專利範圍第 32 或 33 項之方法，其中，所述病症或障礙涉及神經變性病理。

36.如申請專利範圍第 32 或 33 項之方法，其中，所述病症或障礙是亨廷頓氏病。