



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105555784 B

(45)授权公告日 2019.03.15

(21)申请号 201480045891.0

史蒂文·L·瓦尔奈

(22)申请日 2014.06.19

戴维·J·贝尔斯 苏尼尔·沙玛
布雷特·斯蒂芬斯

(65)同一申请的已公布的文献号

(74)专利代理机构 北京聿宏知识产权代理有限公司 11372

申请公布号 CN 105555784 A

代理人 刘华联 刘烽

(43)申请公布日 2016.05.04

(51)Int.Cl.

C07D 409/12(2006.01)

(30)优先权数据

C07D 403/12(2006.01)

13/921,895 2013.06.19 US

C07D 403/14(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 401/14(2006.01)

2016.02.18

A61K 31/506(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

(56)对比文件

PCT/US2014/043179 2014.06.19

WO 2013025805 A1,2013.02.21,

(87)PCT国际申请的公布数据

WO 2007008143 A1,2007.01.18,

W02014/205213 EN 2014.12.24

CN 101137363 A,2008.03.05,

(73)专利权人 犹他大学研究基金会

审查员 冯伟

地址 美国犹他州

权利要求书1页 说明书77页

(72)发明人 哈里拉萨德·梵卡亚拉帕蒂

序列表3页

文卡塔斯瓦米·索尔纳

(54)发明名称

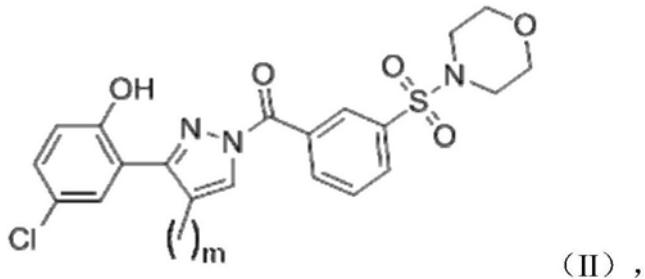
经退行性失调的试剂;(e)治疗神经退行性失调的说明;或(f)治疗与不受控制的细胞增殖相关的失调的说明。

作为组蛋白去甲基化酶抑制剂的被取代的(E)-N'-(1-苯基亚乙基)苯酰肼类似物

(57)摘要

被取代的(E)-N'-(1-苯基亚乙基)苯酰肼类似物或(3-(5-氯代-2-羟基苯基)-4-甲基-1H-吡唑-1-基)(3-(吗啉代磺酰基)苯基)甲酮、其衍生物以及相关化合物在作为包括LSD1的赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶的抑制剂方面是有用的。制备该化合物的合成方法;包括该化合物的药物组合物;使用该化合物和组合物来治疗与LSD1(赖氨酸特异性去甲基化酶)机能障碍相关的失调的方法。其药学上可接受的盐、水化物、溶剂化物或多形体,以及下列各项中的一种或多种:(a)至少一种已知增加组蛋白去甲基化酶活性的试剂;(b)至少一种已知降低组蛋白去甲基化酶活性的试剂;(c)至少一种已知治疗不受控制的细胞增殖的失调的试剂;(d)至少一种已知治疗神

1. 一种具有通式(II)所示的结构的化合物,或者其药学上可接受的盐:



其中,

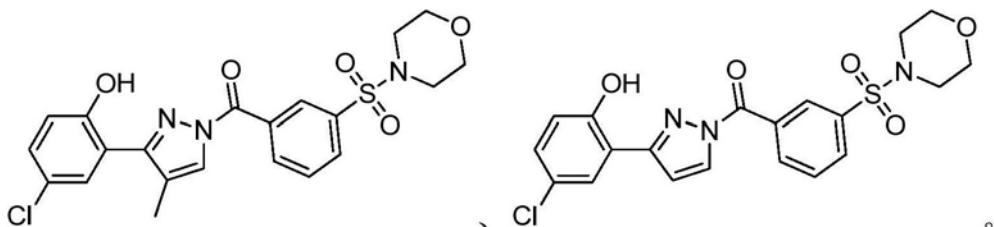
m为0或1。

2. 一种药物组合物,其包括治疗有效量的根据权利要求1所述的化合物,以及药学上可接受的载体。

3. 一种有效量的根据权利要求1所述的化合物在制备用于治疗哺乳动物中不受控制的细胞增殖的失调的药物中的应用。

4. 一种有效量的根据权利要求1所述的化合物在制备用于降低哺乳动物中组蛋白去甲基化酶活性的药物中的应用。

5. 一种选自由下列各项构成的群组中的化合物,或其药学上可接受的盐:



6. 一种药物组合物,其包括治疗有效量的根据权利要求5所述的化合物,以及药学上可接受的载体。

7. 一种有效量的根据权利要求5所述的化合物在制备用于治疗哺乳动物中不受控制的细胞增殖的失调的药物中的应用。

8. 一种有效量的根据权利要求5所述的化合物在制备用于降低哺乳动物中组蛋白去甲基化酶活性的药物中的应用。

作为组蛋白去甲基化酶抑制剂的被取代的(E)-N'-(1-苯亚乙基)苯甲酰肼类似物

背景技术

[0001] 近十年来,表观遗传变化与遗传错误共同促进癌症的发展和进展变得非常明显,所述表观遗传变化在不改变DNA序列的情况下改变基因的活性(Tsai,H.C.and Baylin,S.B.Cell Res 2011,21(3),502-17;and Fullgrabe,J.,Kavanagh,E.,and Joseph,B.Oncogene 2011)。对DNA和与DNA相关的蛋白的修饰的调节已成为令人有强烈兴趣的领域,参与了这些过程的酶已被建议作为一类新的药物开发的蛋白靶标。与DNA相关的主要蛋白为组蛋白。组蛋白的尾部为多种翻译后修饰物,例如磷酸化、乙酰化、甲基化和泛素化,并且这些修饰,特别是赖氨酸残基的乙酰化和甲基化,在基因表达调节中扮演着主要的角色,并常常在癌症中失调(Fullgrabe,J.,Kavanagh,E.,and Joseph,B.Oncogene 2011)。

[0002] 最近,被称为赖氨酸特异性的去甲基化酶1(LSD1)的酶被发现通过黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)-依赖反应催化单甲基化和二甲基化组蛋白H3的赖氨酸4(H3K4me1和H3K4me2)和赖氨酸9(H3K9me1和H3K9me2)的氧化脱甲基化(Shi,Y.,et al.Cell 2004,119(7),941-53;and Metzger,E.,et al.Nature 2005,437(7057),436-9),然而,组蛋白乙酰化与染色质疏松和基因活性有关,组蛋白甲基化没有那么简单。用由LSD1调节的赖氨酸残基作为一个示例,H3K4的甲基化通常与基因活性有关,而H3K9的甲基化与转录抑制有关。

[0003] 目前有一个已知的哺乳动物同源的LSD1,其被不同地定名为LSD2,KDM1b和AOF1的蛋白。其共有相似域的同源性,但显示出少于31%的序列一致性(Fang,R.et al.Molecular Cell 2010,39:222-233)。研究已显示LSD2为特异调节其靶标基因(ibid)的基因内区域的组蛋白H3K4甲基化的H3K4me1/2去甲基化酶。LSD1和LSD2都含有SWIRM结构域,FAD辅酶结合模序以及碳端胺氧化酶结构域都对酶活性是关键的。然而,不像LSD1,蛋白LSD2在其氮端结构域中含有CW型锌指结构域,一个LSD1中的非结构化区域。而且,LSD2缺乏LSD1的“塔域”。在细胞水平,研究表明LSD2有转录调节(ibid)的作用。如所期望的,LSD2显示出在调节DNA甲基化方面也起作用,虽然DNA甲基化作用具有发育阶段特性(ibid.;Ciccone,D.N.,et al.Nature 2009 461:415-418;Karytinos,A.,et al.J.Biol.Chem.2009 284:17775-17782;and Yang,Z.,et al.Cell Res.2010 20:276-287)。

[0004] 几条线索的证据表明LSD1作为在癌症中的可能的治疗靶标。据报道LSD1在包括成神经细胞瘤、ER阴性乳腺癌、膀胱、肺和大肠肿瘤的各种肿瘤中过量表达(Schulte,J.H.,et al.cancer Res 2009,69(5),2065-71;Lim,S.,et al.Carcinogenesis 2010,31(3),512-20;and Hayami,S.,et al.Int J cancer 2011,128(3),574-86)。允许被LSD1抑制的H3K4标记的甲基化增加已显示癌症模型中的肿瘤抑制基因恢复表达(Huang,Y.,et al.Clin cancer Res 2009,15(23),7217-28)。另外,已发现LSD1与导致抑制H3K9标记的特异甲基化的雌性激素和雄性激素有关,因此增加了靶标基因的表达(Metzger,E.,et al.Nature 2005,437(7057),436-9;and Garcia-Bassets,I.,et al.Cell 2007,128(3),505-18)。因此,依赖于辅因子结合LSD1,通过允许H3K4和抑制H3K9标记,由LSD1的脱甲基化可有助于癌症,因此,LSD1的抑制可为许多癌症类型中的表观遗传沉默肿瘤抑制基因再表达以及重要

癌症通路下调的有效策略。已报道有多种LSD1抑制剂,但是它们显示出选择性差和/或药理性质差,使得难以进一步探索LSD1生物学特性。

[0005] 单胺氧化酶(MAO)抑制剂例如反苯环丙胺和帕吉林已作为LSD1抑制剂进行过报道,还有一些关于试图获得相对于MAO增加LSD1选择性的衍生物(Mimasu,S., et al.Biochemistry 2010,49 (30),6494-503;Binda,C., et al.J Am Chem Soc 2010,132 (19),6827-33;Culhane,J.C., et al.J Am Chem Soc 2006,128 (14),4536-7;Culhane,J.C., et al.J Am Chem Soc 2010,132 (9),3164-76;and Ueda,R., et al.J Am Chem Soc 2009,131 (48),17536-7)。这些化合物通过共价结合到FAD辅因子不可逆的失活LSD1。多胺衍生物也被评价为LSD1抑制剂,其中在 μM 范围内有活性的化合物已有描述(Huang,Y., et al.Clin cancer Res 2009,15 (23),7217-28;Sharma,S.K., et al.J Med Chem 2010,53 (14),5197-212;and Huang,Y., et al.Proc Natl Acad Sci USA 2007,104 (19),8023-8)。在通常情况下,这些和其他包括的LSD1抑制剂既不具有充分的选择性也不具有与存在于LSD1中的底物结合位点的关键氨基酸残基有效的足以达到最佳的相互作用。

[0006] 总得来说,LSD蛋白在表观遗传和转录调控方面充当着关键的角色,并且它们在哺乳动物的癌症中经常被改变,因此使得他们成为用于治疗干预的有吸引力的靶标。尽管在针对识别LSD1和/或LSD2蛋白活性的抑制剂的药物研发的进展,仍然存在少量的作为LSD1或LSD2的强有力的、有效的和选择性的抑制剂的化合物。进一步地,存在在癌症和与LSD1和/或LSD2的机能障碍相关的其他疾病的治疗上有效的化合物的稀缺性。本发明满足这些和其他的需要。

发明内容

[0007] 如在本文中详细和一般性描述的,根据本发明的目的,本发明一方面涉及作为赖氨酸特异性去甲基化酶或LSD抑制剂有用的化合物。在进一步的方面,公开的方法制备的公开的化合物和产品或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物,为LSD活性的调节剂,制备相同的、包括相同的的药物组合物的方法以及用相同的治疗与LSD活性机能障碍相关的失调的方法。在更进一步的方面,本发明涉及与LSD蛋白结合并负调节LSD活性的化合物。所述公开的化合物,一方面能表现出亚型选择性。在进一步的方面,公开的化合物表现出对LSD蛋白家族的LSD1成员具有敏感性。在更进一步的方面,所述公开的化合物表现出对LSD蛋白家族的LSD2成员具有敏感性。

[0008] 本发明还公开了包括在治疗上有效量的公开的化合物以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0009] 本发明还公开了制备公开的化合物的合成方法。在进一步的方面,公开的为公开的合成方法的产品。

[0010] 本发明公开了用于在哺乳动物中用与LSD活性机能障碍相关的疾病的治疗方法,包括向哺乳动物施用在治疗上有效量的公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物的步骤。

[0011] 本发明还公开了用于在哺乳动物中抑制LSD活性的方法,包括向哺乳动物施用在治疗上有效量的至少一种公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物的步骤。

[0012] 本发明还公开了用于在至少一种细胞中抑制LSD活性的方法,包括用有效量的至少一种公开的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物接触的步骤。

[0013] 本发明还公开了公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物的用途。在进一步的方面,本发明涉及包括药学上可接受的载体和有效量的公开的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物的药物组合物。

[0014] 本发明还公开了包括至少一种公开的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物,以及(a)至少一种已知的增加组蛋白甲基化酶活性的试剂,(b)至少一种已知的降低组蛋白去甲基化酶活性的试剂,(c)至少一种已知的治疗不受制的细胞增生的疾病的试剂,(d)至少一种已知的治疗神经退行性疾病的试剂,(e)用于治疗神经退行性疾病说明,或(f)用于治疗与不受控制的细胞增生的疾病的说明中的一种或多种的试剂盒。

[0015] 本发明还公开了用于制造药物的方法,包括与药学上可接受的载体或稀释液结合的至少一种公开的化合物或至少一种公开的产品。在进一步的方面,本发明涉及公开的化合物在制备用于治疗与LSD活性机能障碍的疾病治疗的药物中的用途。而在进一步的方面,LSD活性机能障碍为LSD1活性机能障碍。甚至在进一步的方面,LSD活性机能障碍为LSD2活性机能障碍。在更进一步的方面,本发明涉及公开的化合物在制备用于治疗不受控制的细胞增生的疾病的治疗的药物中用途。

[0016] 本发明还公开了公开的化合物或公开的产品在制备用于治疗哺乳动物中与LSD机能障碍相关的疾病的药物用途。

[0017] 虽然在特定的法定等级中可描述并提出请求本发明的各个方面,例如在系统法定等级中,这仅是为了方便,并且本领域的技术人员将理解在任何法定等级中可描述并提出请求本发明的各个方面。除非另有明文规定,否则其绝不是指本文中所述的任何方法或方面被解释为其步骤在特定的顺序下执行的需要。因此,在任何方面,方法权利要求在被限定为特定顺序步骤的权利要求书和说明书中没有特别陈述,其绝不是被推断的顺序。这容纳了用于说明的任何可能的非表达基础,包括关于说明书中描述方面的步骤安排或操作流程、源于语法组织或标点符号的普遍含义,或数量或类型。

具体实施方式

[0018] 本发明通过参照下面的本发明的详细说明和包括在本文中的实施例可更容易的理解。

[0019] 在本化合物、组合物、物品、系统和/或方法被公开和描述前,其被理解为除非另有规定,他们不局限于特定的合成方法,或对特殊试剂除非另有说明,由于如此,当然可不同。还可被理解为本文中使用的专业术语仅是为了描述特定方面的目的并不旨在被限制。虽然与本文中描述的方法和材料相似或等同的任何方法和材料可用于本发明的测试实践,但现在描述的是实施例的方法和材料。

[0020] 本文提及的所有的出版物通过引用来公开和描述与被引用的出版物有关的方法和/或材料纳入到本发明中。本文仅提供了先于本申请的提交日的公开的讨论的出版物。本文没有任何事物被解释为本发明不得早于在先发明的出版物的认可。

[0021] A. 定义

[0022] 在本文使用的化合物(包括有机化合物)的命名可以使用普通名称、IUPAC、IUBMB或CAS推荐的系统命名来命名。当存在一个或多个立体化学特征时,可以使用用于立体化学的Cahn-Ingold-Prelog规则来指定立体化学的优先次序,E/Z说明等等。如果给定一个名字,本领域的技术人员通过用命名惯例系统还原化合物的结构或用商业化软件例如ChemDrawTM(剑桥软件公司,美国)可容易地确定化合物的结构。

[0023] 除非上下文另有明确说明,在说明书和所附的权利要求书中使用的单数形式“一种”、“一”和“该”包括复数指示物。因此,例如,提到“一种功能基团”、“一种烷基”或“一种残基”包括两种或多种这样的功能基团、烷基或残基等。

[0024] 本文的范围可被表达为从“约”一个特定值,和/或到“约”另一个特定值。当该范围被表达时,进一步的方面包括从一个特定值和/或到另一个特定值。相似地,当值通过使用在先的“约”被表达为近似值时,可以理解特定值形成的进一步的方面。可以进一步理解范围的每个端点显著地与另一端点以及独立的另一端点有关。还可以理解存在在本文中公开的大量值,每个值也在本文公开了除该值自身外的特定值的“约值”。例如,如果值“10”公开了,那么“约10”也公开了。还可以理解两个特定单位数之间的每个单位数也都公开了。例如,如果10和15公开了,那么11、12、13和14也公开了。

[0025] 说明书和所附的权利要求书中涉及的组合物中特定元素或组分的重量份数表示该元素或组分与组合物或重量份数表示的物品中的任何其他元素或组分之间的重量关系。因此,在包括2重量份的组分X和5重量份的组分Y的化合物中,X和Y以2:5的重量比存在,并且无论该化合物中是否包括其他组分,X和Y都以该比例存在。

[0026] 除非另有相反的具体说明,组分的重量百分比(wt%)是基于包括所述组分的制剂或组合物的总重量。

[0027] 在本文中使用的术语“LSD”是指LSD1和LSD2之一或两者的统称。

[0028] 在本文中使用的术语“LSD1”和“赖氨酸特异性的去甲基化酶1”可交换地使用,并指由KDM1A基因编码的组蛋白去甲基化酶。KDM1A基因有如Entrez基因遗传学带、Ensembl细胞遗传学带和HGNC细胞遗传学带描述的1p36.12基因图座位。术语LSD1是指具有852个氨基酸分子量约为92903Da的天然蛋白,并且为黄素单胺氧化酶中的一员。术语LSD1包括蛋白、基因产品和/或由被本领域的技术人员使用的该替代名称为:LSD1、KDM1、RP1-184J9.1、AOF2、BHC110、KIAA0601、LSD1、BRAF35-HDAC复合蛋白BHC110、FAD-结合蛋白BRAF35-HDAC复合物、110kDa亚基、胺氧化酶(含黄素)结构域2、赖氨酸特异性的组蛋白去甲基化酶1、赖氨酸特异性的组蛋白去甲基化酶1A、含黄素的含胺氧化酶结构域蛋白2、赖氨酸(K)-特异性去甲基化酶1、胺氧化酶(含黄素)结构域2以及FAD-结合蛋白BRAF35-HDAC复合物、110kDa亚基涉及的基因。

[0029] 在本文中使用的术语“LSD2”和“赖氨酸特异性的去甲基化酶2”可交换地使用,并指由KDM1B基因编码的组蛋白去甲基化酶。KDM1B基因有如Entrez基因遗传学带、Ensembl细胞遗传学带和HGNC细胞遗传学带描述的6p22.3基因图座位。术语LSD2是指具有822个氨基酸分子量约为92098Da的天然蛋白,并且为黄素单胺氧化酶中的一员。术语LSD2包括蛋白、基因产品和/或由被本领域的技术人员使用的该替代名称为:LSD2、AOF1、FLJ33898、FLJ34109、FLJ43328、C6orf193、DKFZp686I0412、OTTHUMP00000179125、bA204B7.3、dJ298J15.2、含黄素含胺氧化酶结构域蛋白1、赖氨酸特异性的组蛋白去甲基化酶2、赖氨酸

(K)-特异的去甲基化酶1B、胺氧化酶(含黄素)结构域1、胺氧化酶、结构域1、赖氨酸特异性的组蛋白去甲基化酶2、染色体6开放阅读框193以及赖氨酸特异性的组蛋白去甲基化酶1B涉及的基因。

[0030] 在本文中使用的术语“组蛋白去甲基化酶”是指从组蛋白中去除甲基基团的酶基团。该术语包括组蛋白赖氨酸去甲基化酶(例如从组蛋白中的赖氨酸残基上去除甲基的酶)和组蛋白精氨酸去甲基化酶(例如从组蛋白中的精氨酸残基上去除甲基的酶)。

[0031] 在本文中使用的术语“组蛋白赖氨酸去甲基化酶”或“赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶”可被交换地使用，并且两者均指从组蛋白的赖氨酸残基中去除甲基的酶。组蛋白赖氨酸去甲基化酶为包括下列特定形式:LSD1、LSD2、JMJD2A、JMJD2B、JMJD2C以及JMJD2D的酶的群组。

[0032] 在本文中使用的术语“任选的”或“任选地”意思是随后描述的事件或情况可能或者不可能发生，该描述包括所述事件或情况发生的情况和没有发生的情况。

[0033] 在本文中使用的术语“主体”可以为脊椎动物，例如哺乳动物、鱼、鸟、爬行动物或两栖动物。因此，本文公开的方法的主体可以为人、非人灵长类动物、马、猪、兔、狗、绵羊、山羊、牛、猫、豚鼠或啮齿目动物。该术语不指代特定的年龄或性病。因此，成年和新生的主体以及胎儿，无论雄性还是雌性，意为被涵盖其中。在一个方面，主体为哺乳动物。因此，成年和新生主体，以及胎儿，不论雄性还是雌性，意为被涵盖其中。在一方面，所述主体为哺乳动物。患者是指受疾病或失调折磨的主体。术语“患者”包括人和兽医主体。在公开的方法的一些方面，在进行给药步骤之前，在需要治疗与组蛋白赖氨酸脱甲基机能障碍相关的不受控制的细胞增生疾病的情况下主体已被诊断。在公开的方法的一些方面，在进行给药步骤之前，在需要抑制组蛋白赖氨酸去甲基化酶的情况下主体已被诊断。

[0034] 在本文中使用的术语“治疗”是指在治愈、改善、稳定，或预防疾病、病理状态或失调的目的下，病人的医疗管理。该术语包括积极疗法，即明确地定向改善疾病、病理状态或失调的治疗，还包括病因疗法，即定向去除相关疾病、病理状态或失调的治疗。此外，该术语包括缓和治疗，即设计用于缓解症状而不是治愈疾病、病理状态或失调的治疗；预防性治疗，即定向减少或部分或完全抑制相关疾病、病理状态或失调的治疗；以及支持疗法，即用来补充定向改善相关疾病、病理状态或失调的另一具体疗法的治疗。在不同的方面，该术语覆盖了包括哺乳动物(例如人)的主体的任何治疗，并包括：(i) 预防发生在易发生所述疾病但还没有作为具有该疾病被诊断出的主体中的疾病；(ii) 抑制所述疾病，例如阻止其发展；或(iii) 缓解疾病，例如导致疾病衰退。在一个方面，主体为哺乳动物，例如灵长目动物，以及在另一个方面，主体为人。术语“主体”还包括家养动物(例如猫、狗等)、家畜(例如牛、马、猪、绵羊、山羊等)以及实验室动物(例如小鼠、兔、大鼠、豚鼠、果蝇、斑马鱼等)。

[0035] 在本文中使用的术语“预防”或“防止”是指排除、避免、消除、预先阻止、停止或阻碍某事发生，特别是提前行动。可以理解本文使用的减少、抑制或预防，除非具体指出，否则另外他两个词的使用也被明确的公开了。

[0036] 在本文中使用的术语“诊断”意思是被技术人员，例如，医生，已经进行了身体检查，并发现有被诊断出或被本文公开的所述化合物、组合物或方法治疗的情况。例如，“诊断出患有不受控制的细胞增生的疾病”意思是被技术人员，例如，医生，已经进行了身体检查，并发现有被诊断出或被能抑制组蛋白赖氨酸去甲基化酶的化合物或组合物治疗的情况。作

为进一步的示例，“诊断为需要抑制去甲基化酶”是指被技术人员，例如，医生，已经进行了身体检查，并发现有组蛋白去甲基化酶功能异常的情况。这种诊断可以是关于身体机能的失调，例如如本文讨论的不受控制的细胞增生的失调和癌症等等。例如，术语“诊断为需要抑制组蛋白去甲基化酶活性”是指被技术人员，例如，医生，已经进行了身体检查，并发现有可诊断出或被抑制组蛋白去甲基化酶活性治疗的情况。例如，“诊断为需要治疗一种或多种与组蛋白去甲基化酶功能异常相关的不受控制的细胞增生的失调”意思是被技术人员，例如，医生，已经进行了身体检查，并发现有一种或多种与组蛋白去甲基化酶功能异常相关的不受控制的细胞增生的失调。

[0037] 在本文中使用的短语“确定为需要治疗失调”等是指基于需要治疗的失调的主体筛选。例如，一个主体可以被确定为需要治疗失调（例如与组蛋白去甲基化酶活性的机能障碍相关的失调）基于技术人员的早期诊断以及此后进行所述失调的治疗。可以预见的是一方面，由一个不同于做出诊断的人可以进行确定。还可以预见的是进一步的方面，由后续进行给药的人可完成给药。

[0038] 在本文中使用的术语“给药”和“施用”是指向主体提供一种药物制剂。这些方法对本领域的技术人员来讲是熟知，并且包括但不限于口服给药，这些方法对本领域的技术人员是已知的，并且包括但不限于口服给药、经皮给药、吸入给药、经鼻腔黏膜给药、局部给药、叶鞘内给药、眼部给药、内部给药、脑内给药、直肠给药、舌下给药、颊给药、尿道内给药和肠胃外给药，包括血管注射剂例如静脉注射给药、动脉内给药和皮下给药。给药可以是连续的或间歇的。在各个方面，制剂可给药治疗，即给药来治疗存在的疾病或情况。在进一步的各个方面，制剂可给药预防，即用于疾病或情况的预防来给药。

[0039] 如本文使用的术语“接触”是指以化合物能直接（例如与靶标自身互相作用）或间接（例如与靶标活性所依赖的另一分子、协同因子、因子或蛋白相互作用）影响靶标（例如受体、细胞等）活性的方式同时提供公开的化合物和细胞、靶标受体或其他生物实体。

[0040] 如本文使用的术语“有效量”和“有效剂量”是指对不受欢迎的情况足以达到期望结果或有效果的量。例如，“治疗有效量”是指对不受欢迎的症状足以达到期望治疗结果或有效果，但一般情况不足以引起不良副作用的量。对于任何特殊的病人具体的治疗有效剂量水平依赖于包括被治疗的失调和严重的失调，被使用的具体组合物，患者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食，给药时间，给药路径，被使用的化合物的排泄率，治疗的持续时间，结合使用的药物或与被使用的具体化合物巧合等医学领域熟知的因素的多样性。例如，在水平上低于那些需要达到期望治疗效果并且逐渐增加剂量直到获得期望效果的化合物的起始剂量在本领域的技术人员之内。如果希望，有效的日剂量可被分为多剂量给药。因此，单剂量组合物可包括摄入的日剂量的量或其约数。剂量可由个体医生根据任何的禁忌症事件来调节。剂量可以改变并且可以每日一次或多次剂量给药一天或几天。在文献中可找到对于给定等级的药物产品适当剂量的指导。在进一步的各个方面，制剂可以“预防有效量”给药，用于预防一种疾病或状况的有效量。

[0041] 如本文使用的“EC₅₀”意指50%的生物过程或组分过程（包括蛋白、亚基、细胞器、核蛋白等）的激动或激活需要的物质（例如化合物或药物）的浓度。一方面，EC₅₀可指在体内50%的激动或激活需要的物质浓度。在进一步的方面，EC₅₀是指引起响应在基线和最大响应之间一半的激动剂或激活剂的浓度。

[0042] 如本文使用的“IC₅₀”意指50%的生物过程或组分过程(包括蛋白、亚基、细胞器、核蛋白等)的抑制需要的物质(例如化合物或药物)浓度。例如,IC₅₀可指在体内50%的抑制需要的物质浓度或在体外测量抑制,如在本文其他地方进一步定义的那样。或者,IC₅₀是指物质的半(50%)抑制浓度(IC)。抑制可在细胞系,例如AN3CA、BT-20、BT-549、HCT 116、HER218、MCF7、MDA-MB-231、MDA-MB-235、MDA-MB-435S、MDA-MB-468、PANC-1、PC-3、SK-N-MC、T-47D和U-87MG中测量。而在进一步的方面,抑制在用例如LSD1或LSD2的突变体或野生型哺乳动物组蛋白去甲基化酶转染的例如HEK-293 or HeLa的细胞系中测量。

[0043] 术语“药学上可接受的”描述了不是生物学上或其他不良的材料,例如没有引起不可接受的水平的不良影响或以有害的方式相互作用。

[0044] 本文中使用的术语“稳定”是指当化合物经过使其生产、检查,以及在某些方面,恢复、纯化并用于本公开的一个或多个目的的用途,在大体上没有改变的化合物。

[0045] 在本文中使用的术语“衍生物”是指具有源于母体化合物(例如本公开的化合物)结构的化合物并且其结构与本公开的化合物足够相似,以及基于该相似性,将由本领域的技术人员预期到如权利要求的化合物相同或相似的活性和效用,或作为前体包括如权利要求的化合物相同或相似的活性和效用。示例性的衍生物包括盐、酯、酰胺、酯或酰胺的盐以及母体化合物的N-氧化物。

[0046] 在本文中使用的术语“药学上可接受的载体”是指无菌水或非水溶液、分散剂、悬浮剂或乳剂,以及在使用之前用于重新构建到无菌的可注射的溶液中的无菌粉剂或分散剂。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或赋形剂的示例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等等)、羟甲基化纤维素以及其适当的混合物、植物油(例如橄榄油)和可注射的有机酯例如油酸乙酯。例如,使用如卵磷脂的涂层材料,在分散的情况下通过保持所需的粒度以及通过使用表面活性剂可保持适当的流动性。这些化合物也可包括佐剂,例如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。微生物方式的预防可通过纳入各种抗细菌和抗真菌剂(例如对羟基本甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等等)来保证。包括等渗剂例如蔗糖、氯化钠等也是可取的。延长吸收的注射药物的形式可被包含剂带来,例如单硬脂酸铝和明胶,其可延迟吸收。注射贮库形式通过在例如聚乳酸-聚乙交酯、聚(原酸酯)和聚(酸酐)的生物可降解的聚合物中形成药物微胶囊矩阵来制备。依赖于药物对聚合物的比例以及使用的具体聚合物的特性,可控制药物释放的比例。贮库型注射制剂也可由将药物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备。在使用前,注射制剂可以被灭菌,例如通过细菌截留过滤器过滤或结合可溶解或分散在无菌水或其他无菌注射介质的无菌固定组合物形式的灭菌剂。合适的惰性载体可包括蔗糖例如乳糖。令人满意的是,活性组分颗粒重量的95%具有0.01到10微米范围的有效颗粒粒径。

[0047] 如在说明书和得出的权利要求中使用的化学物种(chemical species)的残留,是指在具体反应步骤或接下来的制剂或化学产品中得到的化学物种产品的部分,无论所述部分是否真的从化学物种中获得。因此,聚酯中的乙二醇残留是指聚酯中的一个或多个-OCH₂CH₂O-单元,无论乙二醇是否用来制备聚酯。相似的,聚酯中的癸二酸残基是指聚酯中的一个或多个-CO(CH₂)₈CO-部分,无论该残留是否由反应的癸二酸或其酯获得聚酯来获得。

[0048] 在本文中使用的术语“被取代的”被认为包括所有允许的有机化合物的取代基。在一个广泛的方面,允许的取代包括有机化合物的无环的和环形的,支链的和非支链的,碳环

的和杂环的，芳香和非芳香取代。说明性的取代包括例如下面描述的那些。对合适的有机化合物，允许的取代可以是一种或多种，以及相同或不同。为了本公开的目的，杂原子，例如氮，可具有满足杂原子价位的氢取代和/或本文描述的有机化合物的任何允许的取代。该公开并不旨在被有机化合物允许的取代以任何方式来限制。并且，术语“取代”或短语形式的“被……取代”包括该取代根据取代原子和取代基的许可的价位，并且该取代可获得稳定的化合物，例如不能自发进行转换(例如重排、环化、去除等)的化合物的隐含条件。还可以考虑，在某些方面，除非明确表示相反，单个取代可被进一步的任选的取代(例如进一步的被取代或未被取代)。

[0049] 在定义的多个术语中，本文中使用的“A¹”、“A²”、“A³”和“A⁴”作为表示各种具体取代的通用符合。这些符合可以是任何取代基，而不限于本文公开的那些，并且当在一个例子中其被定义为某种取代基时，它们在另一个例子中可以被定义为一些其他的取代基。

[0050] 在本文中使用的术语“烷基”为具有1-24个碳原子的支链或直链饱和碳氢化合物，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十二烷基、十四烷基、十六烷基、二十烷基、二十四烷基等等。所述烷基可以是环形或无环的。所述烷基可以是支链的或直链的。所述烷基也可以是被取代的或未被取代的。例如所述烷基可被一种或多种基团取代，包括但不限于如本文描述的烷基、环烷基、烷氧基、氨基、醚、卤化物、羟基、硝基、甲硅烷基、硫氧基或巯基。“低烷基”基团为含有从一到六个(例如从一到四)碳原子的烷基。

[0051] 例如，“C1-C3烷基”基团可以选自甲基、乙基、正丙基、i-丙基和环丙基或其子集。在某些方面，“C1-C3烷基”基团可被任选地取代。作为进一步的示例，“C1-C4烷基”基团可选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和环丁基或其子集。在某些方面，“C1-C4烷基”基团可被任选地取代。作为进一步的示例，“C1-C6烷基”基团可选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、环戊基、正己基、异己基、3-甲基戊烷、2,3-二甲基丁烷、新己烷和环己烷或其子集。在某些方面，“C1-C6烷基”基团可被任选地取代。作为进一步的示例，“C1-C8烷基”基团可选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、环戊基、正己基、异己基、3-甲基戊烷、2,3-二甲基丁烷、新己烷、环己烷、庚烷、环庚烷、辛烷和环辛烷或其子集。在某些方面，“C1-C8烷基”基团可被任选地取代。作为进一步的示例，“C1-C12烷基”基团可选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、环戊基、正己基、异己基、3-甲基戊烷、2,3-二甲基丁烷、新己烷、环己烷、庚烷、环庚烷、辛烷、环辛烷、壬烷、环壬烷、癸烷、环癸烷、十一碳烷、环十一碳烷、十二烷和环十二烷或其子集。在某些方面，“C1-C12烷基”基团可被任选地取代。

[0052] 在整个说明书中，“烷基”通常用于指未取代烷基和取代烷基，然而，取代烷基本文也具体指识别烷基上的具体取代基。例如，术语“卤化烷基”或“卤代烷基”具体指用一个或多个卤化物例如氟、氯、溴或碘来取代烷基。如下面描述的，术语“烷氧基烷基”具体是指用一个或多个烷氧基取代的烷基。如下面描述的，术语“烷氨基”具体是指用一个或多个氨基取代的烷基等等。当“烷基”在一个例子中被使用，并且具体的术语例如“烷基醇”在另一个中使用时，其意思并不是意味着术语“烷基”也不是指具体的术语例如“烷基醇”等。

[0053] 该实践也用于在本文中描述的其他基团,即,虽然术语例如“环烷基”是指未取代和取代的环烷基部分,然而除此之外,取代部分在本文中能具体的被识别,例如特别的取代烷基可被称为例如“烷基环烷基”。相似的,取代烷基可具体的被称为例如“卤化烷氧基”,特别的取代烯基可以为例如“烯基醇”等等。此外,使用一般术语的实践,例如“环烷基”和具体的术语,例如“烷基环烷基”并不意味着暗含一般术语也不包括具体的术语。

[0054] 如本文使用的术语“环烷基”为由至少三个碳原子组成的非芳香碳基环。环烷基的示例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和降冰片等等。术语“杂环烷基”为如上述定义的一类环烷基,并被包括在术语“环烷基”的含义中,其中环上的至少一个碳原子被杂原子代替,例如但不限于氮、氧、硫或磷。环烷基和杂环烷基可被取代或未被取代。环烷基和杂环烷基可被如本文描述的一种或多种包括但不限于烷基、环烷基、烷氧基、氨基、醚、卤化物、羟基、硝基、甲硅烷基、硫氧基、腈、磺胺或巯基的基团取代。

[0055] 如本文使用的术语“聚亚烷基”为具有一个或多个彼此相连的 CH_2 基的基团。聚亚烷基可由通式— $(\text{CH}_2)_a$ —表示,其中“a”为从2到500的整数。

[0056] 如本文使用的术语“烷氧基”和“烷氧基的”是指通过醚键连接的烷基或环烷基,即“烷氧基”可被定义为 $-\text{O}\text{A}^1$,其中 A^1 为如上定义的烷基或环烷基。“烷氧基”也包括如刚才描述的烷氧基聚合物,即烷氧基可以为聚醚,例如 $-\text{O}\text{A}^1-\text{O}\text{A}^2$ 或 $-\text{O}\text{A}^1-(\text{O}\text{A}^2)_a-\text{O}\text{A}^3$,其中,“a”为从1到200的整数,并且 A^1 、 A^2 和 A^3 为烷基和/或环烷基。

[0057] 如本文使用的术语“烯基”为含有至少一个碳-碳双键的结构式的从2到24碳原子的碳氢化合物。不对称结构例如 $(\text{A}^1\text{A}^2)\text{C}=\text{C}(\text{A}^3\text{A}^4)$ 是指包括E和Z两种异构体。这可以被推定为本文的结构通式,其中存在不对称的烯烃,或其可以由键符号 $\text{C}=\text{C}$ 被明确的表示出。烯基可被包括但不限于如本文描述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛基、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、硫氧基、腈、磺胺或巯基的一种或多种基团所取代。

[0058] 如本文使用的术语“环烯基”为由至少三个碳原子组成并含有至少一个碳-碳双键(例如 $\text{C}=\text{C}$)的非芳香碳基环。环烯基的示例包括但不限于环丙烯、环丁烯、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基和降冰片烯等等。术语“杂环烯基”是如上定义的环烯基的一种类型,并被包括在术语“环烯基”的含义中,其中环上的至少一个碳原子被例如但不限于氮、氧、硫或磷的杂原子代替。环烯基和杂环烯基可被取代或未被取代。环烯基和杂环烯基可被包括但不限于如本文描述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛基、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、硫氧基、腈、磺胺或巯基的一种或多种基团取代。

[0059] 如本文使用的术语“炔基”为含有至少一个碳-碳三键的结构式的2-24碳原子的碳氢化合物。炔基可被未被取代或被包括但不限于如本文描述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛基、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、硫氧基、腈、磺胺或巯基取代。

[0060] 如本文使用的术语“环炔基”为由至少七个碳原子组成并含有至少一个碳-碳三键的非芳香碳基环。环炔基的示例包括但不限于环庚炔基、环辛炔基、环壬炔基等等。术语“杂环炔基”是如上定义的环烯基的一种类型,并被包括在术语“环炔基”的含义中,其中环上的至少一个碳原子被例如但不限于氮、氧、硫或磷的杂原子代替。环炔基和杂环炔基可被取代

或未被取代。环炔基和杂环炔基可被包括但不限于如本文描述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛基、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、硫氧基、腈、磺胺或巯基的一种或多种基团取代。

[0061] 如本文使用的术语“芳基”为含有任何碳基的芳香基的基团，包括但不限于苯、萘、苯基、联苯和苯氧基苯等等。术语“芳基”还包括“杂芳基”，其被定义为包含含有并入芳香基环内的至少一个杂原子的芳香基基团。杂原子的示例包括但不限于氮、氧、硫和磷。而且，也包括在术语“芳基”内的术语“非杂芳基”定义为含有不含杂原子的芳香基基团。芳基基团可被取代或未被取代。芳基基团可被包括但不限如本文描述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛基、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、硫氧基、腈、磺胺或巯基的一个或多个基团取代。术语“联芳”是一种具体类型的芳基基团，并被包括在“芳基”的定义中。联芳是指通过稠环结构结合在一起的两个芳基，如在萘中，或通过一个或多个碳-碳键连接在一起的两个芳基，如在联苯中。

[0062] 如本文使用的术语“醛基”由通式—C(0)H表示。在整个说明书中“C(0)”为羰基例如为C=O的快速标记符号(short hand notation)。

[0063] 如本文使用的术语“胺”或“氨基”由通式—NA¹A²表示，其中A¹和A²可独立的为如本文描述的氢或烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。

[0064] 如本文使用的术语“烷氨基”由通式—NH(—烷基)表示，其中烷基为本文中描述的烷基。代表性的示例包括但不限于甲胺基、乙胺基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、异丁氨基、(仲-丁基)氨基、(叔-丁基)氨基、戊基氨基、异戊基氨基、(叔-戊基)氨基和己基氨基等等。

[0065] 如本文使用的术语“二烷基氨基”由通式—N(—烷基)₂来表示，其中烷基为本文描述的烷基。代表性的示例包括但不限于二甲胺基、二乙胺基、二丙氨基、二异丙氨基、二丁氨基、二异丁氨基、二(仲-丁基)氨基、二(叔-丁基)氨基、二戊基氨基、二异戊基氨基、二(三-戊基)氨基、二己基氨基、N-乙基-N-甲胺基、N-甲基-N-丙氨基和N-乙基-N-丙氨基等等。

[0066] 如本文使用的“羧酸”由通式—C(0)OH来表示。.

[0067] 如本文使用的术语“酯”由通式—OC(0)A¹或—C(0)OA¹来表示，其中A¹可以为本文描述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基基团。如本文使用的术语“聚酯”由通式—(A¹O(0)C-A²-C(0)O)_a—或—(A¹O(0)C-A²-OC(0))_a—来表示，其中A¹和A²可独立的为本文描述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基，并且“a”为从1到500的整数。“聚酯”作为用于描述一个基团的术语，由具有至少两个羧酸的化合物与具有至少两个羟基的化合反应产生。

[0068] 如本文使用的“醚”由通式A¹OA²来表示，其中A¹和A²可独立的为本文描述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。如本文使用的术语“聚醚”由通式—(A¹O-A²O)_a—来表示，其中A¹和A²可独立的为本文描述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基，并且“a”为从1到500的整数。聚醚基团的示例包括聚氧化乙烯、聚氧化丙烯和聚氧化丁烯。

[0069] 如本文使用的术语“卤族元素”、“卤化物”和“卤素”是指卤素氟、氯、溴和碘。还考虑到在各个方面，卤素可选自氟代、氯代、溴代和碘代。例如，卤素可选自氟代、氯代、和溴代。作为进一步的实施例，卤素可选自氟代和氯代。作为进一步的实施例，卤素可选自氯代和溴代。作为进一步的实施例，卤素可选自溴代和碘代。作为进一步的实施例，卤素可选自

氯代、溴代和碘代。一方面，卤素可为氟代。进一步的方面，卤素可为氯。更进一步的方面，卤素为溴代。而进一步的方面，卤素为碘代。

[0070] 在某些方面，还考虑到假卤素（例如三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯、对甲苯磺酸酯和对溴苯磺酸酯等）可被用来代替卤素。例如，在某些方面，卤素可被假卤素代替。作为进一步的实施例，假卤素可选自三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯、对甲苯磺酸酯和对溴苯磺酸酯。一方面，假卤素为三氟甲磺酸酯。进一步的方面，假卤素为甲磺酸酯。进一步的方面，假卤素为对甲苯磺酸酯。进一步的方面，假卤素为对溴苯磺酸酯。

[0071] 在本文中使用的术语“杂环”是指单个或多个环芳香或非芳香环系统，其中至少一个环成员不止为碳。杂环化合物包括氮杂环丁烷、二恶烷、呋喃、咪唑、异咪唑、异恶唑、吗啉、恶唑、恶唑（包括1,2,3-噁二唑、1,2,5-噁二唑和1,3,4-噁二唑）、哌嗪、哌啶、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、四氢呋喃、四氢吡喃、四嗪（1,2,4,5-四嗪）、四唑（包括1,2,3,4-四唑和1,2,4,5-四唑）、噻二唑（包括1,2,3-噻二唑、1,2,5-噻二唑和1,3,4-噻二唑）、噻唑、噻吩、三嗪（包括1,3,5-三嗪和1,2,4-三嗪）、三唑包括1,2,3-三唑和1,3,4-三唑）等等。

[0072] 如本文使用的术语“羟基”由通式—OH来表示。

[0073] 如本文使用的术语“酮”由通式A¹C(0)A²来表示，其中A¹和A²可独立地为本文描述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。

[0074] 如本文使用的术语“叠氮化物”由通式—N₃来表示。

[0075] 如本文使用的术语“硝基”由通式—NO₂来表示。

[0076] 如本文使用的术语“腈”由通式—CN来表示。

[0077] 如本文使用的术语“甲硅烷基”由通式—SiA¹A²A³来表示，其中A¹、A²和A³可独立地为本文描述的氢、或烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。

[0078] 如本文使用的术语“硫氧基(sulfo-oxo)”由通式—S(0)A¹、—S(0)₂A¹、—OS(0)₂A¹或—OS(0)₂O A¹来表示，其中A¹可为本文描述的氢、或烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。在整个说明书中，“S(0)”为S=O的快速标记符号。如本文使用的术语“磺酰基”是指由通式—S(0)₂A¹表示的硫氧基基团，其中A¹可为本文描述的氢或烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基基团。如本文使用的术语“砜”由通式A¹S(0)₂A²来表示，其中其中A¹和A²可独立地为本文描述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。如本文使用的术语“亚砜”由通式A¹S(0)A²来表示，其中其中A¹和A²可独立地为本文描述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基基团。

[0079] 在本文中使用的术语“巯基”由通式—SH来表示。

[0080] 在本文中使用的“R¹”、“R²”、“R³”、“Rⁿ”（其中n为整数）可独立地具有上述列出的一个或多个基团。例如，如果R¹为直链烷基，烷基上的一个氢原子可任选地被羟基、烷氧基、烷基、卤化物等取代。依赖于被选的基团，第一基团可被并入到第二基团内，或不然，第一基团可以是悬挂（例如连接）到第二个基团上。例如，对于短语“含有氨基的烷基”，氨基可被并入到烷基的骨架上。或者，氨基可被连接到烷基的骨架上。被选的基团的性质决定了第一基团是否被嵌入或连接到第二基团上。

[0081] 如在此描述的，本发明的化合物可含有“任选的取代”部分。通常，术语“取代”，无论前面是否有术语“任选地”，意思是指定部分的一个或多个氢由合适的取代基代替。否则

除非指明“任选地取代”基团在每个基团的合适位置可具有合适的取代基，并且当在任何给定的结构中不止一个位置可被选自具体基团的不止一个的取代基取代时，在每个位置上取代基可以相同或不同。本发明所设想的取代基的组合优选为产生稳定或化学上可行的化合物形式的那些。还考虑到，在某些方面，除非明确表示相反，单个取代基可被进一步地任选地取代（例如进一步的取代或为取代）。

[0082] 在“任选地取代的”基团的可取代的碳原子上的合适的单价取代基独立地为卤素、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circlearrowright$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circlearrowright$ 、 $-0(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circlearrowright$ 、 $-0-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)OR}^\circlearrowright$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH(OR}^\circlearrowright)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circlearrowright$ 、可被 $\text{R}^\circlearrowright$ 取代的 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$ 、可被 $\text{R}^\circlearrowright$ 取代的 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{苯基}$ 、可被 $\text{R}^\circlearrowright$ 取代的 $-\text{CH}=\text{CH}$ 苯基、可被 $\text{R}^\circlearrowright$ 取代的 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ 吡啶、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N(R}^\circlearrowright)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N(R}^\circlearrowright)\text{C(O)R}^\circlearrowright$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circlearrowright)\text{C(S)R}^\circlearrowright$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N(R}^\circlearrowright)\text{C(O)NR}^\circlearrowright_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circlearrowright)\text{C(S)NR}^\circlearrowright_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N(R}^\circlearrowright)\text{C(O)OR}^\circlearrowright$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circlearrowright)\text{N(R}^\circlearrowright)\text{C(O)R}^\circlearrowright$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circlearrowright)\text{N(R}^\circlearrowright)\text{C(O)NR}^\circlearrowright_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circlearrowright)\text{N(R}^\circlearrowright)\text{C(O)OR}^\circlearrowright$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)R}^\circlearrowright$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circlearrowright$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)OR}^\circlearrowright$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)SR}^\circlearrowright$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)OSiR}^\circlearrowright_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC(O)R}^\circlearrowright$ 、 $-\text{OC(O)(CH}_2)_{0-4}\text{SR}$ 、 $-\text{SC(S)SR}^\circlearrowright$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC(O)R}^\circlearrowright$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)NR}^\circlearrowright_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circlearrowright_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circlearrowright$ 、 $-\text{SC(S)SR}^\circlearrowright$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC(O)NR}^\circlearrowright_2$ 、 $-\text{C(O)N(OR}^\circlearrowright)\text{R}^\circlearrowright$ 、 $-\text{C(O)C(O)R}^\circlearrowright$ 、 $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}^\circlearrowright$ 、 $-\text{C(NOR}^\circlearrowright)\text{R}^\circlearrowright$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circlearrowright$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)}_2\text{R}^\circlearrowright$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)}_2\text{OR}^\circlearrowright$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS(O)}_2\text{R}^\circlearrowright$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^\circlearrowright_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)R}^\circlearrowright$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circlearrowright)\text{S(O)}_2\text{NR}^\circlearrowright_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circlearrowright)\text{S(O)}_2\text{R}^\circlearrowright$ 、 $-\text{N(OR}^\circlearrowright)\text{R}^\circlearrowright$ 、 $-\text{C(NH)NR}^\circlearrowright_2$ 、 $-\text{P(O)}_2\text{R}^\circlearrowright$ 、 $-\text{P(O)R}^\circlearrowright_2$ 、 $-\text{OP(O)R}^\circlearrowright_2$ 、 $-\text{OP(O)(OR}^\circlearrowright)_2$ 、 $\text{SiR}^\circlearrowright_3$ 、 $-(\text{C}_{1-4}\text{直链或直链亚烷基})\text{O-N(R}^\circlearrowright)_2$ 、或 $-(\text{C}_{1-4}\text{直链或支链亚烷基})\text{C(O)O-N(R}^\circlearrowright)_2$ ，其中每个 $\text{R}^\circlearrowright$ 可被下面定义的所取代，并且独立地为氢， C_{1-6} 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ 苯基、 $-\text{CH}_2-$ （5-6元杂芳基环）、或5-6元饱和的、部分不饱和的，或具有独立地选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的芳环，或尽管有上述定义，与介于其中的原子一起的两个独立发生的 $\text{R}^\circlearrowright$ 形成3-12元饱和的、部分不饱和的，或具有独立地选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的芳基单或双环，其可由下面定义的所取代。

[0083] 在 $\text{R}^\circlearrowright$ （或由两个独立发生的与介于其中的原子一起形成的环）上的合适的单价取代基独立地为卤素、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{卤素R}^\bullet)$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH(OR}^\bullet)_2$ 、 $-0(\text{卤素R}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C(O)R}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C(O)OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C(O)OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{OSiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{C(O)SR}^\bullet$ 、 $-(\text{C}_{1-4}\text{直链或直链亚烷基})\text{C(O)OR}^\bullet$ 、或 $-\text{SSR}^\bullet$ ，其中每个 R^\bullet 为未被取代的或在“氟烷”之前仅被一种或多种卤素取代，并独立地选自 C_{1-4} 脂肪族， $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ， $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ 苯基，或5-6-元饱和的、部分饱和的，或具有独立地选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的芳基环。 $\text{R}^\circlearrowright$ 的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括 $=\text{O}$ 和 $=\text{S}$ 。

[0084] “任选地取代的”基团的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括如下： $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNR}^*_2$ 、 $=\text{NNHC(O)R}^*$ 、 $=\text{NNHC(O)OR}^*$ 、 $=\text{NNHS(O)}_2\text{R}^*$ 、 $=\text{NR}^*$ 、 $=\text{NOR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{C(R}^*_2)_2)_2\text{O}-$ 或 $-\text{S}(\text{C(R}^*_2)_2)_2\text{S}-$ ，其中每个独立发生的 R^* 选自氢、可被如下定义的所取代的 C_{1-6} 脂肪族，或未取代的5-6元饱和的、部分未饱和的，或具有独立选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的芳基环。结合到邻近的可取代的碳原子的“任选地取代”的合适的二价取代基包括： $-\text{O}(\text{CR}^*_2)_2\text{O}-$ ，其中每个独立发生 R^* 的选自氢、可被如下定义的所取代的 C_{1-6} 脂肪族，或未被取代的5-6元饱和、部分不饱和，或独立地选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的芳基环。

[0085] 脂肪烃基的 R^* 上的合适的取代基包括卤素、 $-\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{卤素R}^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{卤素R}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C(O)OH}$ 、 $-\text{C(O)OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 或 $-\text{NO}_2$ ，其中每个为未被取代的或在“卤素”

之前仅被一种或多种卤素取代，并独立地为C₁₋₄脂肪族，-CH₂苯基，-O(CH₂)₀₋₁苯基，或5-6-元饱和、部分未饱和的，或具有独立地选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的芳基环。

[0086] “任选的取代”基团的取代氮上的合适的取代基包括-R[†]、-NR[†]₂、-C(O)R[†]、-C(O)OR[†]、-C(O)C(O)R[†]、-C(O)CH₂C(O)R[†]、-S(O)₂R[†]、-S(O)₂NR[†]₂、-C(S)NR[†]₂、-C(NH)NR[†]₂或-N(R[†])S(O)₂R[†]，其中每个R[†]独立地为氢、可被如下定义的所取代的C₁₋₆脂肪族、未取代的-OPh或未取代的5-6-元饱和的、部分未饱和的，或具有独立选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的芳基环，或尽管有如上定义，与介于中间的原子一起的两个独立发生的R[†]形成未被取代的3-12元饱和、部分不饱和的，或具有独立选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的芳基单或双环。

[0087] 脂肪烃基的R[†]上的合适的取代基独立地为卤素、-R[●]、-(卤素R[●])、-OH、-OR[●]、-O(卤素R[●])、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR[●]、-NH₂、-NHR[●]、-NR[●]₂或-NO₂，其中每个R[●]为未取代的或在“氟烷”之前的地方为仅被一种或多种卤素取代，独立的为C₁₋₄脂肪族，-CH₂Ph，-O(CH₂)₀₋₁Ph或5-6-元饱和、部分饱和的，或具有独立地选自氮、氧或硫的0-4个杂原子的芳基环。

[0088] 术语“离去基团”是指具有可作为稳定种(species)被移走的拉电子能力的原子(或原子基团)，带着它键合电子。合适的离去基团的示例包括卤化物——包括氯代、溴代和碘代，和类卤化物(磺酸酯)——包括三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯、对甲苯磺酸酯和对溴苯磺酸酯。还考虑到羟基部分可以通过光延反应(Mitsunobu reaction)被转换成离去基团。

[0089] 术语“可水解的基团”和“可水解的部分”是指能进行水解的功能基团，例如杂碱性或酸性条件下。水解残基的示例包括，但不构成限制，本领域已知的酸性卤化物、激活的羧酸和各种保护基(见，例如Protective Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene, P.G.M.Wuts, Wiley-Interscience, 1999)。

[0090] 术语“保护基”的意思是保护化合物的一个或多个功能基团来提高具体化合物的受保护的衍生物。通过实施例的方式，可被保护的功能基团包括氨基、羟基等等。保护基对本领域的技术人员来讲是熟知的并在例如T.W.Greene and G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1999中有描述，在这方面引用了参考文献。

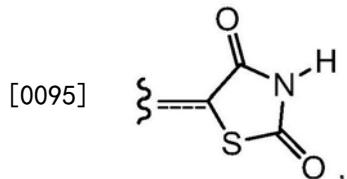
[0091] 术语“氨基保护基”的意思是在氨基上适合预防不受欢迎的反应的保护基，包括但不限于，三-哌啶酮(BOC)、三苯甲基游基(Tr)、苄氧羰基(Cbz)、9-芴基甲氧基羰基(FMOC)、甲酸基、三甲代甲硅烷基(TMS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)、苯甲基、p-甲氧苯甲基、p-氟苯甲基、p-氯苯甲基、p-溴苯甲基、二苯甲基萘基甲基和四氢呋喃(THP)等。

[0092] 术语“羟基保护基”的意思是在羟基上适合预防不受欢迎的反应的保护基。代表性的羟基-保护基包括，但不限于，包括三(1-6C)-烷基甲硅氧基的甲硅烷基(例如三甲代甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等)、包括(1-6C)-烷酰基的酯(酰基)，例如甲酸基和乙酰基等等)、芳基甲基(苯甲基(Bn)、p-甲氧苯甲基(PMB)、9-芴基甲基(Fm)、二苯甲基(二苯甲基,DPM)、四氢呋喃(THP)、甲氧基甲基(MOM)、甲硫甲基(MTM)和苄氧基甲基(BOM)等等。

[0093] 术语“有机残基”定义为含有残基的碳，即包括至少一个碳原子的残基，其包括但不限于含碳基团、残基或上述本文中定义的基团。有机残基可含有各种杂原子，或通过杂原

子(包括氧、氮、硫、磷等等)与另一个分子结合。有机残基的示例包括但不限于烷基或取代烷基、烷氧基或取代烷氧基、单或二-取代氨基、酰胺等。有机残基可优选的包括1到18个碳原子、1到15个碳原子、1到12个碳原子、1到8个碳原子、1到6个碳原子或1到4个碳原子。在进一步的方面,有机残基可包括2到18个碳原子、2到15个碳原子、2到12个碳原子、2到8个碳原子、2到4个碳原子或2到4个碳原子。

[0094] 术语“残基”的非常接近的同义词为术语“自由基(radical)”,其在该说明书中和得到的权利要求使用的所述“残基”是指本文中描述的片段、基团或分子的结构,无论分子如何制备。例如,在特定的化合物中2,4-噻唑烷二酮基具有结构:



[0096] 无论噻唑烷二酮是否被用于制备所述化合物。在一些实施例中,所述基团(例如烷基)可通过与另外一个或多个“取代基”结合被进一步修饰(即取代烷基)。在给定的基团中原子的数量对本来来讲不是关键的,除非其在本文其他地方表示相反。

[0097] 如在此定义和使用的“有机自由基”包括一个或多个碳原子。例如有机基团可以有1-26个碳原子,1-18个碳原子,1-12个碳原子,1-8个碳原子,1-6个碳原子或1-4个碳原子。在进一步的方面中,有机基团可以有2-26个碳原子,2-18个碳原子,2-12个碳原子,2-8个碳原子,2-6个碳原子或2-4个碳原子。有机自由基常常有与至少一些有机基团的碳原子键合的氢。不包括无机原子的有机基团的一个示例为5,6,7,8-四氢-2-萘基基团。在一些实施方式中,有机基团可含有在其上或其中键合的1-10个无机杂原子,包括卤素、氧、硫、氮和磷等等。有机自由基的示例包括但不限于烷基、取代烷基、环烷基、取代环烷基、单取代氨基、二取代氨基、酸基、氰基、羧基、烷氧羰基、烷基酰胺基、取代烷基酰胺基、二烷基酰胺基、取代二烷基酰胺基、烷基磺酰基、烷基亚砜、硫代烷基、硫代卤烷基、烷氧基、取代烷氧基、卤代烷基、卤烷氧基、芳基、取代芳基、杂芳基、杂环或取代杂环基,其中在本文的其他地方定义了这些术语。包括杂原子的有机自由基的一些非限制性的示例包括烷氧基、四三氟甲氧基、乙酰氧基和二甲胺基等等。

[0098] 如在此定义和使用的“无机自由基”不包括碳原子,因此仅包括除碳以外的其他原子。无机自由基包括选自氢,氮、氧、硅、磷、硫、硒和卤素(氟、氯、溴和碘)的原子键合的组合,其可单独存在或以化学上稳定的结合键合在一起。无机自由基有10个或更少,或优选地1到6个或1到4个如上列出的键合在一起的无机原子。无机自由基的示例包括,但不限于,氨基、羟基、卤素、硝基、巯基、硫酸酯、磷酸酯等熟知的无机自由基。无机自由基没有键合其中的元素周期表中的金属元素(例如碱金属、碱土金属、过渡金属元素、镧系金属或锕系金属),虽然该金属离子有时可作为阴离子型无机自由基(例如硫酸酯、磷酸酯或类阴离子型无机自由基)的药学上可接受的阳离子。无机自由基不包括例如硼、铝、镓、锗、砷、锡、铅或碲的金属元素或惰性气体元素,除非在本文的其他地方明确的指出。

[0099] 本文中所述的化合物可含有一个或多个双键,因此可能产生顺/反(E/Z)异构体,以及其他构象异构体。除非说明相反,本发明包括所有的这些可能的异构体,以及这些异构体的混合物。

[0100] 除非另有相反说明,仅显示为实线而不是楔形线或短划线的含有化学键的通式考虑接受每个可能的异构体,例如每个对映异构体和非对映异构体,以及异构体的混合物,例如外消旋或两个对映异构体的混合物。本文中描述的化合物可含有一个或多个不对称中心,因此,可能产生非对映异构体和光学异构体。除非说明相反,本发明包括所有的这些可能的非对映异构体以及它们的外消旋混合物、其基本上纯解析的对映异构体、所有的可能的几何异构体及其药学上可接受的盐。还包括立体异构体的混合物以及分离的具体的立体异构体。用于制备这些化合物的合成过程期间,或在使用本领域已知的外消旋化或差向异构化的工序中,这些工序的产品可以为立体异构体的混合物。

[0101] 许多有机化合物存在具有旋转平面偏振光的平面能力的光学活性形式。在描述中,光学活性化合物,前缀D和L或R和S被用于代表其手性中心的分子绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)被用于代表化合物的平面偏振光的旋转的迹象,用(-)或l意思是所述化合物是左旋的。用(+)或d前缀的化合物是右旋的。对于给定的化学结构,称为立体异构体的这些化合物是相同的,除非它们为彼此不重叠的镜像。具体的立体异构体也可以被称为对映异构体,这种异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。50:50对映异构体的混合物被称为外消旋混合物。

[0102] 本文中描述的许多化合物可具有一个或多个手性中心,因此可以不同的对映异构体形式存在。如果需要,手性碳可用星号(*)标记。当在公开的通式中手性碳上的键被描述为直线时,可理解(R)和(S)两种手性碳构型,两种对映异构体及其混合物包含在公式中。如在本领域中使用的,当需要明确手性碳的绝对构型时,手性碳上的一个键可被描述为楔形(高于平面的原子的键)而其他的可被描述为一系列短平行线或短平行线楔(低于平面的原子的键)。Cahn-Ingold-Prelog系统可被用于确定手性碳的(R)或(S)构型。

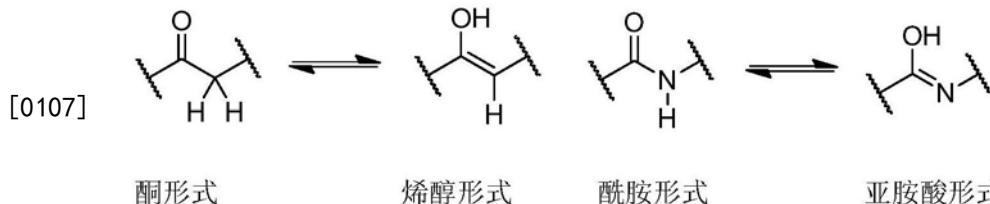
[0103] 本文中描述的化合物包括自然同位素丰度和非自然同位素丰度的原子。公开的化合物可为描述的那些的同位素标记或同位素取代化合物,但是事实是一个或多个原子被具有不同于通常发现于自然界中的原子质量或质量数的原子质量或质量数的的原子代替。可被纳入到本发明的化合物中的同位素的示例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如分别为²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。化合物进一步包括其前药和所述化合物或所述前药的药学上可接受的盐,其含有前述同位素和/或其他原子的其他同位素,并在本发明的范围内。本发明的某些同位素标记化合物,例如纳入例如³H和¹⁴C的放射性同位素的那些在药物和/或底物组织分布分析中是有用的。氟标记(即³H)和碳-14(即¹⁴C)同位素是特别优选的,因为其容易制备和检测。进一步地,用较重的同位素例如氘,即²H取代可给予一定的治疗优势,产生更大的代谢稳定性,例如增加体内半衰期或减少剂量要求以及因此在某些情况下是优选的。本发明的同位素标记化合物和其前药通常可通过容易获得的同位素标记试剂代替非同位素标记试剂通过开展下面的步骤来制备。

[0104] 本发明中描述的所述化合物可作为溶剂化物存在。在一些情况下,用于制备溶剂化物的溶剂为水性溶液,然后所述溶剂化物常被称为水合物。所述化合物可以水合物的形式存在,例如可通过从溶剂或从水溶液中晶化来获得。为此,根据本发明一、二、三或任何数量的溶剂化物或水分子可与其他化合物结合以形成溶剂化物和水合物。除非说明相反,本发明包括所有这些可能的溶剂化物。

[0105] 术语“共晶”的意思是两个或多个分子物理上的缔合,所述分子通过非共价相互作

用拥有其稳定性。该分子复合物的一个或多个组分提供了晶格的稳定的框架。在某些情况下,客体分子被纳入到晶格中作为水合物或溶剂化物,见例如“Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?”Almarasson,O.,et.al.,The Royal Society of Chemistry,1889-1896,2004。共晶的示例包括p-甲苯磺酸和苯磺酸。

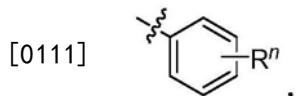
[0106] 还可以理解文中描述的某些化合物可以互变异构体平衡的形式存在。例如,含有 α -氢的酮可以平衡的酮形式和烯醇形式存在。



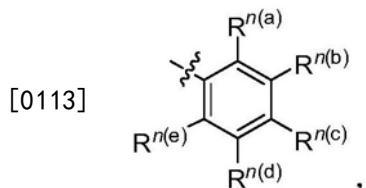
[0108] 同样地,含有N-氢的酰胺可以平衡的酰胺形式和亚氨酸形式存在。除非说明相反,本发明包括所有这些可能的互变异构体。

[0109] 已知化学物质可形成被称为多晶型物形式或变型秩序的不同状态的固体。多晶型物质不同型变在物理特性上可有很大的不同。根据本发明的化合物可以不同的多晶型物形式存在,特定的变型可能成为亚稳态。除非说明相反,本发明包括所有这些可能的多晶型物形式。

[0110] 在某些方面,化合物的结构可以如下通式表示:



[0112] 其被理解为等同于如下通式:



[0114] 其中n通常为整数。即, R^n 被理解为代表5个独立的取代基, $R^{n(a)}$ 、 $R^{n(b)}$ 、 $R^{n(c)}$ 、 $R^{n(d)}$ 、 $R^{n(e)}$ 。由于“独立的取代基”,其意思是每个R取代基可以被独立的定义。例如,如果在一个例子中 $R^{n(a)}$ 为卤素,那么在那个例子中 $R^{n(b)}$ 不必为卤素。

[0115] 本文中公开的某些材料、化合物、组合物和组分可商业化获得或用本领域的技术人员周知的技术很容易地被合成。例如,在制备公开的化合物和组合物中使用的起始材料和试剂可从例如Sigma-Aldrich Chemical Co.,(Milwaukee,WI.),Acros Organics(Morris Plains,NJ),Fisher Scientific(Pittsburgh,PA.)或Sigma(St.Louis,MO.)的供应商获得,或由本领域的技术人员已知的方法通过例如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,Volumes 1-17(John Wiley and Sons,1991),Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,Volumes 1-5 and Supplements(Elsevier Science Publishers,1989),Organic Reactions,Volumes 1-40(John Wiley and Sons,1991),March's Advanced Organic Chemistry,(John Wiley and Sons,4th Edition)和Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.,1989)的文献中提出

的下面的步骤来制备。

[0116] 除非另有明确说明,其不是指本文提出的任何方法可被解释为需要在特定的秩序中完成其步骤。据此,在任何方面,方法权利要求没有真正地引用被其步骤跟随的次序或在权利要求或说明书中其没有特别的说明所述步骤被限制为具体的次序,其不是指推断次序。这为任何可能的非表达基础来解释,包括:关于步骤或操作流程安排的逻辑问题,来自语法组织或标点符号的普通含义,以及在说明书中描述的实施方式的数量或类型。

[0117] 公开的为用于制备本发明组合物的组合物以及在本文中公开的方法中被使用的组合物自身。本文公开的这些和其他材料,并且可以理解当这些材料的组合物、子集、相互作用、群组等被公开时,而每个个体的具体参考以及集体组合这些化合物的集体的组合和互换不能明确的公开,在本文中具体地关注和描述了每一个。例如,如果公开和讨论特定的化合物,那么会讨论能制备成包括所述化合物的一些分子的一些数量的变型,具体考虑的是可能的每个以及每个结合以及化合物的互换以及变型,除非具体表示相反。因此,如果公开了分子A、B和C的类型以及分子D、E和F的类型以及组合分子A-D的示例公开了,那么即使每个没有单独地被引用,每个被单独以及集合地认为意思是组合,公开了A-E、A-F、B-D、B-E、B-F、C-D、C-E和C-F。同样,也公开了这些的任何子集或组合。因此,例如,A-E、B-F和C-E的子群将被认为被公开了。这个概念适用于于这种应用的各个方面,所述应用包括但不限于制备方法中的步骤以及使用本发明的组合物。因此,如果有可完成的各种附加的步骤,可以理解这些附加步骤中的每一步可用本发明的任何具体实施方式或实施方式组合中的方法来完成。

[0118] 可以理解本文公开的组合物具有某些功能。在本文中公开的为用于完成公开的功能的某些结构要求,可以理解有可完成相同功能的各种结构,所述功能与公开的结构相关,并且这些结构通常会取得相同的结果。

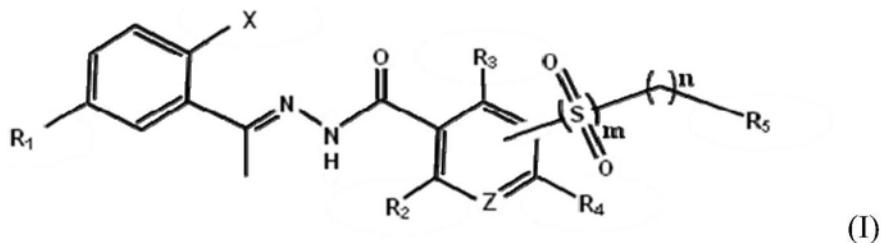
[0119] B. 化合物

[0120] 一方面,本发明涉及用作组蛋白去甲基化酶的抑制剂的化合物。进一步的方面,所述组合物作为赖氨酸特异性的组蛋白去甲基化酶(“LSD”)的抑制剂是有用的。而且,一方面,本发明的化合物在不受控制的细胞增生的失调的治疗是有用的。进一步的方面,作为本发明进一步的描述,不受控制的细胞增生的失调与LSD机能障碍有关。

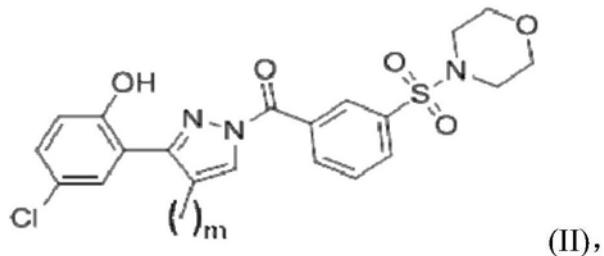
[0121] 考虑到每个公开的衍生物可被任选地进一步取代。还考虑到任何一种或多种衍生物可从本发明中任选地被删除。可以理解公开的化合物可由公开的方法来提供。哈可以理解公开的化合物可在使用的公开方法中使用。

[0122] 1. 结构

[0123] 一方面,本发明涉及具有由通式(I)或通式(II)表示的结构的化合物,或者其药学上可接受的盐:



[0124]



[0125] 其中，

[0126] m为0或1，

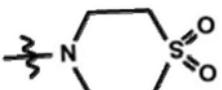
[0127] n为从0到3的整数，

[0128] X选自OH、NO₂和F构成的群组中，

[0129] Z选自N和CH构成的群组中，

[0130] R₁选自卤素、C1-C3卤代烷基和C1-C3聚卤代烷基构成的群组中，

[0131] R₂、R₃和R₄各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、C2-C6烷基烷氧基(alkalkoxy)、C1-C6烷氧基、C1-C6烷基、C1-C6聚卤代烷基和C1-C6卤代烷基构成的群组中，

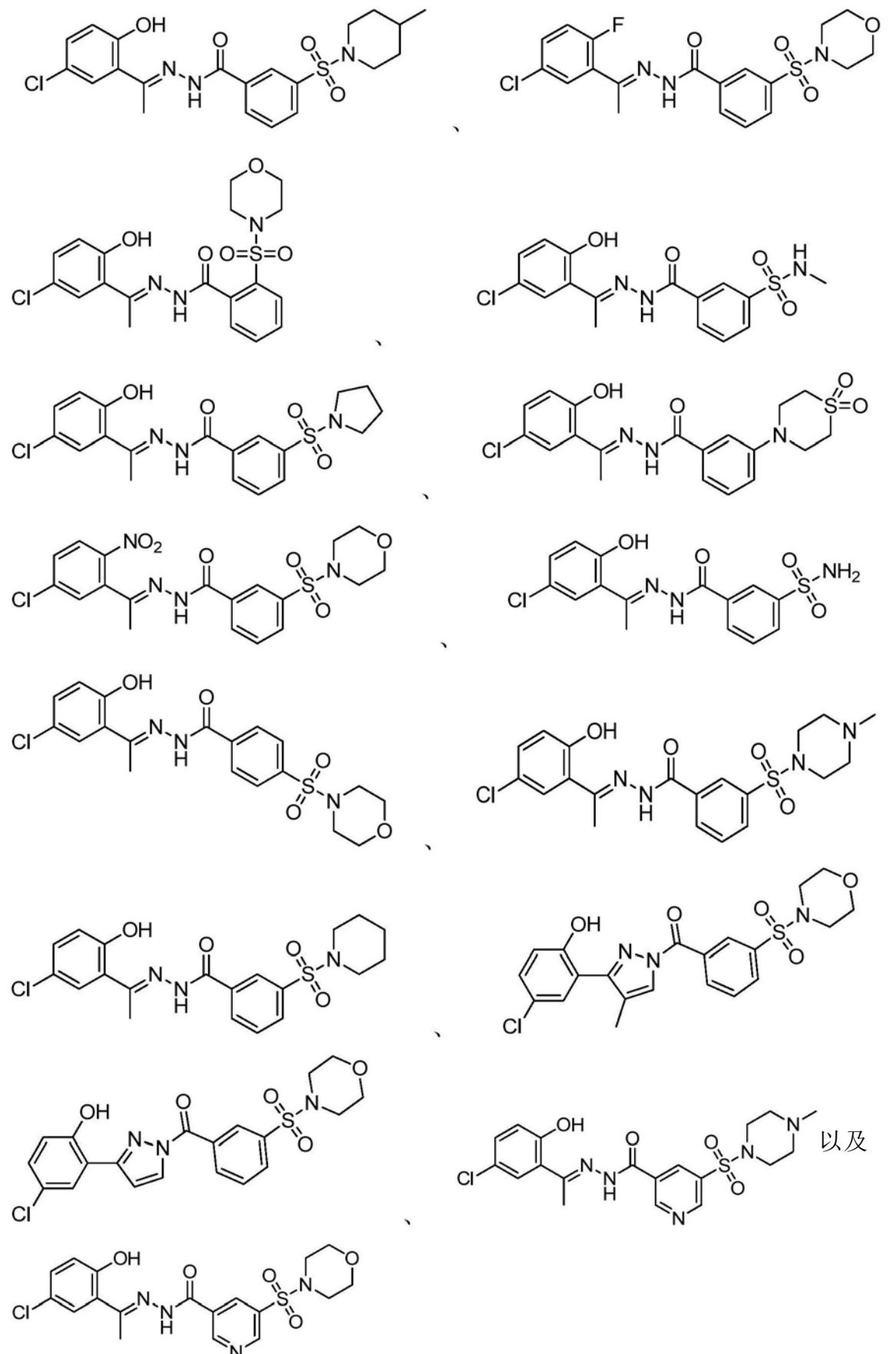
[0132] R₅选自NR₆R₇、C1-C6烷基、C3-C6环烷基、 和Cy构成的群组中，并用被0-3个独立地选自卤素、羟基、氨基、C2-C6烷基烷氧基、C1-C6烷基醇、C1-C6烷氧基、C1-C6烷基、C1-C6聚卤代烷基、C1-C6卤代烷基、C3-C6环烷基和Cy的基团取代，

[0133] Cy为选自乙烯亚氨基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚基(azepanyl)、噁唑烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌嗪基、恶嗪啉基(oxazinanyl)、吗啉基、六氢嘧啶基(hexahydrophyrimidinyl)和六氢哒嗪基构成的群组中的杂环烷基，以及

[0134] R₆和R₇各自独立地选自氢、C1-C6烷基、C3-C6环烷基和C3-C6杂环烷基构成的群组中。

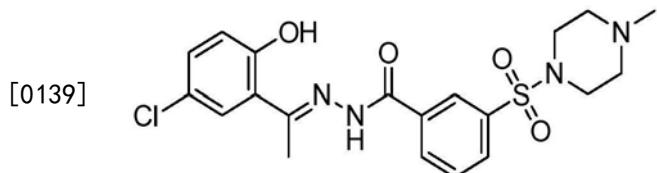
[0135] 在一些实施方式中，本发明提供了选自：

[0136]



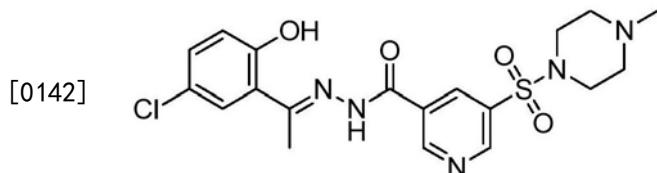
[0137] 构成的群组中的化合物或其药学上可接受的盐。

[0138] 而在其他实施方式中,本发明提供了具有由通式:



[0140] 表示的结构的化合物或其药学上可接受的盐。

[0141] 而在其他实施方式中,本发明提供了具有由通式:



[0143] 表示的结构的化合物或其药学上可接受的盐。

[0144] 本发明还提供了包括治疗有效量的任何本发明的化合物以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0145] 本发明还提供了用于哺乳动物中不受控制的细胞增殖的失调的治疗方法,所述方法包括向哺乳动物施有效量的用本发明的任何化合物的步骤。

[0146] 本发明还提供了一种用于降低哺乳动物中组蛋白去甲基酶活性的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的本发明的任何化合物的步骤。

[0147] 2. 组蛋白去甲基化酶活性的抑制

[0148] 一方面,公开的化合物显示出可抑制LSD蛋白活性。而在进一步的方面,公开的化合物显示出可选择性的抑制LSD1蛋白活性。更进一步的方面,公开的化合物显示出可选择性的抑制LSD2蛋白活性。更进一步的方面,公开的化合物抑制LSD去甲基化酶活性。更进一步的方面,公开的化合物显示出可结合LSD的FAD结构域。更进一步的方面,公开的化合物显示出可抑制在Lys4位点的组蛋白3 (H3) 的LSD介导的去甲基化。更进一步的方面,公开的化合物显示出可抑制H3K3m1和H3K4me2的LSD介导的去甲基化。而在进一步的方面,公开的化合物显示出可抑制H3K9me2和H3K9me1的LSD介导的去甲基化。

[0149] 在另一方面,公开的化合物可抑制LSD1去甲基化酶的活性。更进一步的方面,公开的化合物显示出可结合LSD1的FAD结构域。更进一步的一方面,公开的化合物显示出可抑制在Lys4位点的组蛋白3 (H3) 的LSD1介导的去甲基化。更进一步的方面,公开的化合物显示出可抑制H3K3m1和H3K4me2的LSD1介导的去甲基化。而在进一步的方面,公开的化合物显示出可抑制H3K9me2和H3K9me1的LSD1介导的去甲基化。

[0150] 在再一方面,公开的化合物可抑制LSD2去甲基化酶的活性。更进一步的一方面,公开的化合物显示出可结合LSD2的FAD结构域。更进一步的一方面,公开的化合物可抑制在Lys4位点的组蛋白3 (H3) 的LSD2介导的去甲基化。更进一步的一方面,公开的化合物可抑制H3K3m1和H3K4me2的LSD2介导的去甲基化。

[0151] 在另一方面,公开的化合物显示出对与复合物相互作用的LSD的破坏作用,所述复合物包括一种或多种HDAC1/2、CoREST、CtBP1、BRAF35和BHC80蛋白。更进一步的方面,公开的化合物破坏LSD1与一种或多种选自HDAC1/2、CoREST、CtBP1、BRAF35和BHC80蛋白的蛋白的结合。更进一步的方面,公开的化合物破坏LSD2与一种或多种选自G9a、NSD3、HDAC1/2、

CoREST、CtBP1、BRAF35和BHC80蛋白的蛋白的结合。

[0152] 抑制LSD活性可由本领域的技术人员已知的方法在体外和体内测定。例如,酶活性通过酶检测系统在体外测定。在各个方面,LSD1或LSD2的酶活性可用分光光度法来测定。简言之,所述检测基于多步酶促反应,在所述多步酶促反应中,在与组蛋白的N-末端尾部H3的前21个氨基酸相关的肽上的赖氨酸4的去甲基化期间,LSD1或LSD2首先产生H₂O₂。在辣根过氧化物酶存在的情况下,产生的H₂O₂与ADHP产生可用530–540nm激发波长和585–595nm的发射波长来分析的极高的荧光化合物试卤灵。所述检测需要从自然来源纯化、作为重组表达蛋白分离或作为整个细胞提取物的未纯化的蛋白的LSD1或LSD2酶源。一方面,公开的化合物显示出在小于约300μM,小于约100μM,小于约50μM,小于约10μM,小于约1μM,小于约500nM或小于约100nM的凝胶迁移实验(EMSA)检测中,LSD蛋白活性IC₅₀的抑制。进一步的方面,公开的化合物显示出在小于约300μM,小于约100μM,小于约50μM,小于约10μM,小于约1μM,小于约500nM或小于约100nM的凝胶迁移实验(EMSA)检测中,LSD1蛋白活性IC₅₀的抑制。更进一步的方面,公开的化合物显示出在小于约300μM,小于约100μM,小于约50μM,小于约10μM,小于约1μM,小于约500nM或小于约100nM的凝胶迁移实验(EMSA)检测中,LSD2蛋白活性IC₅₀的抑制。

[0153] 一方面,公开的化合物对LSD具有选择性。进一步的方面,选择性的抑制LSD活性用酶检测来测定。在进一步的各个方面,所述组合物在酶检测中抑制LSD活性的IC₅₀小于MAO A和/或MAO B的IC₅₀。即与MAO A和/或MAO B相比,公开的化合物可对LSD蛋白具有选择性。例如,一方面,公开的化合物可以小于MAO A约5倍,小于MAO A约10倍,小于MAO A约20倍,小于MAO A约30倍,小于MAO A约50倍,小于MAO A约100倍,小于MAO A约250倍,小于MAO A约500倍,小于MAO A约1000倍,以及大于MAO A约1000倍的IC₅₀抑制LSD。进一步的方面,公开的化合物可以小于MAO B约5倍,小于MAO B约10倍,小于MAO B约20倍,小于MAO B约30倍,小于MAO B约50倍,小于MAO B约100倍,小于MAO B约250倍,小于MAO B约500倍,小于MAO B约1000倍,以及大于MAO B约1000倍的IC₅₀抑制LSD。

[0154] 一方面,公开的化合物对LSD1具有选择性。进一步的方面,选择性的抑制LSD1活性用酶检测来测定。在进一步的各个方面,所述组合物在酶检测中抑制LSD1活性的IC₅₀小于MAO A和/或MAO B的IC₅₀。即与LSD2、MAO A和/或MAO B中的一种或多种相比,公开的化合物可对LSD1蛋白具有选择性。例如,一方面,公开的化合物可以小于LSD2约5倍,小于LSD2约10倍,小于LSD2约20倍,小于LSD2约30倍,小于LSD2约50倍的IC₅₀抑制LSD1。进一步的方面,公开的化合物可以小于MAO A约5倍,小于MAO A约10倍,小于MAO A约20倍,小于MAO A约30倍,小于MAO A约50倍,小于MAO A约100倍,小于MAO A约250倍,小于MAO A约500倍,小于MAO A约1000倍,以及大于MAO A约1000倍的IC₅₀抑制LSD1。进一步的方面,公开的化合物可以小于MAO B约5倍,小于MAO B约10倍,小于MAO B约20倍,小于MAO B约30倍,小于MAO B约50倍,小于MAO B约100倍,小于MAO B约250倍,小于MAO B约500倍,小于MAO B约1000倍,以及大于MAO B约1000倍的IC₅₀抑制LSD1。

[0155] 一方面,公开的化合物对LSD2具有选择性。进一步的方面,选择性的抑制LSD2活性用酶检测来测定。在进一步的各个方面,所述组合物在酶检测中抑制LSD2活性的IC₅₀小于MAO A和/或MAO B的IC₅₀。即与LSD1、MAO A和/或MAO B中的一种或多种相比,公开的化合物可对LSD2蛋白具有选择性。例如,一方面,公开的化合物可以小于LSD1约5倍,小于LSD1约10

倍,小于LSD1约20倍,小于LSD1约30倍,小于LSD1约50倍的IC₅₀抑制LSD2。进一步的方面,公开的化合物可以小于MAO A约5倍,小于MAO A约10倍,小于MAO A约20倍,小于MAO A约30倍,小于MAO A约50倍,小于MAO A约100倍,小于MAO A约250倍,小于MAO A约500倍,小于MAO A约1000倍,以及大于MAO A约1000倍的IC₅₀抑制LSD2。进一步的方面,公开的化合物可以小于MAO B约5倍,小于MAO B约10倍,小于MAO B约20倍,小于MAO B约30倍,小于MAO B约50倍,小于MAO B约100倍,小于MAO B约250倍,小于MAO B约500倍,小于MAO B约1000倍,以及大于MAO B约1000倍的IC₅₀抑制LSD2。

[0156] 在多个方面,公开的化合物显示出可与LSD蛋白结合。进一步的方面,公开的化合物显示出可与LSD蛋白的FAD结构域结合。进一步的方面,公开的化合物显示出可与LSD1蛋白结合。更进一步的方面,公开的化合物显示出可与LSD2蛋白结合。公开的化合物对LSD蛋白,例如LSD1蛋白的结合亲和力,可通过本领域的技术人员已知的各种方法来测定。一方面,公开的化合物显示出对LSD蛋白结合的K_D小于约50μM,小于约10μM,小于约1μM,小于约500nM或小于约100nM。进一步的方面,K_D用表面等离振子共振(SPR)方法来测定。更进一步的方面,结合用LSD1蛋白测定。而在进一步的方面,结合用LSD2蛋白测定。

[0157] 在多个其他方面,对LSD的结合是选择性的。在进一步的方面,公开的化合物显示出对LSD结合的K_D小于MAO A和/或MAO B的K_D。即与MAO A和/或MAO B蛋白相比,公开的化合物可对LSD蛋白具有选择性。例如,一方面,公开的化合物可以小于MAO A约5倍,小于MAO A约10倍,小于MAO A约20倍,小于MAO A约30倍,小于MAO A约50倍,小于MAO A约100倍,小于MAO A约250倍,小于MAO A约500倍,小于MAO A约1000倍,大于MAO A约1000倍的K_D结合LSD。进一步的方面,公开的化合物可以小于MAO B约5倍,小于MAO B约10倍,小于MAO B约20倍,小于MAO B约30倍,小于MAO B约50倍,小于MAO B约100倍,小于MAO B约250倍,小于MAO B约500倍,小于MAO B约1000倍,大于MAO B约1000倍的K_D结合LSD。

[0158] 在多个其他方面,对LSD1的结合是选择性的。在进一步的方面,公开的化合物显示出对LSD1结合的K_D小于对LSD2、MAO A和MAO B中的一种或多种的K_D。即与LSD2、MAO A和MAO B中的一种或多种相比,公开的化合物对LSD1蛋白具有选择性。例如,公开的化合物可以小于LSD2约5倍,小于LSD2约10倍,小于LSD2约20倍,小于LSD2约30倍,小于LSD2约50倍的K_D结合LSD1。公开的化合物可以小于MAO A约5倍,小于MAO A约10倍,小于MAO A约20倍,小于MAO A约30倍,小于MAO A约50倍,小于MAO A约100倍,小于MAO A约250倍,小于MAO A约500倍,小于MAO A约1000倍,大于MAO A约1000倍的K_D结合LSD1。进一步的方面,公开的化合物可以小于MAO B约5倍,小于MAO B约10倍,小于MAO B约20倍,小于MAO B约30倍,小于MAO B约50倍,小于MAO B约100倍,小于MAO B约250倍,小于MAO B约500倍,小于MAO B约1000倍,大于MAO B约1000倍的K_D结合LSD1。

[0159] 在多个其他方面,对LSD2的结合具有选择性。在进一步的方面,公开的化合物显示出对LSD2结合的K_D小于对LSD1、MAO A和MAO B中的一种或多种的K_D。即与LSD1、MAO A和MAO B中的一种或多种相比,公开的化合物对LSD2蛋白具有选择性。例如,公开的化合物可以小于LSD1约5倍,小于LSD1约10倍,小于LSD1约20倍,小于LSD1约30倍,小于LSD1约50倍的K_D结合LSD2。公开的化合物可以小于MAO A约5倍,小于MAO A约10倍,小于MAO A约20倍,小于MAO A约30倍,小于MAO A约50倍,小于MAO A约100倍,小于MAO A约250倍,小于MAO A约500倍,小于MAO A约1000倍,大于MAO A约1000倍的K_D结合LSD2。进一步的方面,公开的化合物可以小

于MAO B约5倍,小于MAO B约10倍,小于MAO B约20倍,小于MAO B约30倍,小于MAO B约50倍,小于MAO B约100倍,小于MAO B约250倍,小于MAO B约500倍,小于MAO B约1000倍,大于MAO B约1000倍的K_D结合LSD2。

[0160] 或者,STAT蛋白活性的抑制可以基于细胞的检测来测定。本领域的技术人员知道有各种基于细胞的检测适合测定LSD蛋白活性的抑制。例如细胞生长抑制或细胞捕获可用细胞(具有机能障碍活性的LSD蛋白的永久细胞系或原代细胞培养)来测定,进一步的方面,LSD蛋白为LSD1。更进一步的方面,LSD蛋白为LSD2。而在进一步的方面,LSD蛋白机能障碍为LSD蛋白已获得功能增强型突变的那种。或者,LSD蛋白机能障碍为持久性表型或组成性活性。例如,由于上游调节蛋白的机能障碍LSD蛋白可具有持久的或组成性活性,进一步的方面,由于LSD基因转录和/或翻译调节的机能障碍,LSD蛋白会过量表达。进一步的方面,细胞内有与LSD机能障碍相关的活跃的致癌基因。

[0161] 一方面,公开的方法制备的公开的化合物和产品会抑制细胞的生长。更进一步的方面,公开的方法制备的公开的化合物和产品在体外检测系统中抑制细胞的生长。更进一步的方面,体外检测系统可利用源于癌症或肿瘤的细胞系,所述癌症或肿瘤选自乳腺癌、卵巢癌、睾丸癌、肺癌、肝癌、前列腺癌、胰腺癌和肉瘤。而在进一步的方面,细胞系源于人源。而在进一步的方面,公开的化合物抑制携带持久性活性的LSD蛋白的细胞的细胞生长。更进一步的方面,细胞系中含有有活性的LSD蛋白。更进一步的方面,细胞系选自AN3CA、BT-20、BT-549、HCT 116、HER218、MCF7、MDA-MB-231、MDA-MB-235、MDA-MB-435S、MDA-MB-468、PANC-1、PC-3、SK-N-MC、T-47D和U-87MG。一方面,在体外基于细胞检测中,公开的化合物显示出抑制细胞生长活性,IC₅₀小于约500μM,小于约250μM,小于约100μM,小于约50μM,小于约10μM,小于约1μM,小于约500nM,小于约100nM,小于约10nM,小于约1nM。

[0162] 一方面,公开的方法制备的公开的化合物和产品会抑制细胞的迁移。更进一步的方面,公开的方法制备的公开的化合物和产品在体外检测系统中抑制细胞的迁移。更进一步的方面,体外检测系统可利用源于癌症或肿瘤的细胞系,所述癌症或肿瘤选自乳腺癌、卵巢癌、睾丸癌、肺癌、肝癌、前列腺癌、胰腺癌和肉瘤。而在进一步的方面,细胞系源于人源。而在进一步的方面,公开的化合物抑制携带持久性活性的LSD蛋白的细胞的细胞生长。更进一步的方面,细胞系中含有有活性的LSD蛋白。更进一步的方面,细胞系选自AN3CA、BT-20、BT-549、HCT 116、HER218、MCF7、MDA-MB-231、MDA-MB-235、MDA-MB-435S、MDA-MB-468、PANC-1、PC-3、SK-N-MC、T-47D和U-87MG。一方面,在体外基于细胞检测中,公开的化合物显示出抑制细胞的迁移,IC₅₀小于约300μM,小于约100μM,小于约50μM,小于约10μM,小于约1μM,小于约500nM,小于约100nM。

[0163] C. 制备化合物的方法

[0164] 一方面,本发明涉及用作抑制LSD的化合物的制备方法。进一步的方面,公开的方法制备的产品为LSD活性的调节剂。而在进一步的方面,公开的方法制备的产品与STAT蛋白结合并负调节LSD活性。一方面,所述化合物可显示出亚型选择性。更进一步的方面,公开的方法制备的产品显示出对LSD蛋白家族的LSD1成员的选择性。更进一步的方面,公开的方法制备的产品显示出对LSD蛋白家族的LSD2成员的选择性。

[0165] 一方面,本发明涉及用作抑制组蛋白去甲基化酶的化合物的制备方法,其在治疗不受控制的细胞增生的失调是有用的。进一步的方面,组蛋白去甲基化酶为LSD1。而在进一

步的方面,组蛋白去甲基化酶为LSD2。

[0166] 除本领域已知的其他标准操作之外,所述标准操作在实验部分示例了或是本领域技术人员清楚的,本发明的化合物可使用下面示意图显示的反应来制备。但为了清晰起见,在本发明公开的定义下有一个替代的示例显示允许多个替代的地方。

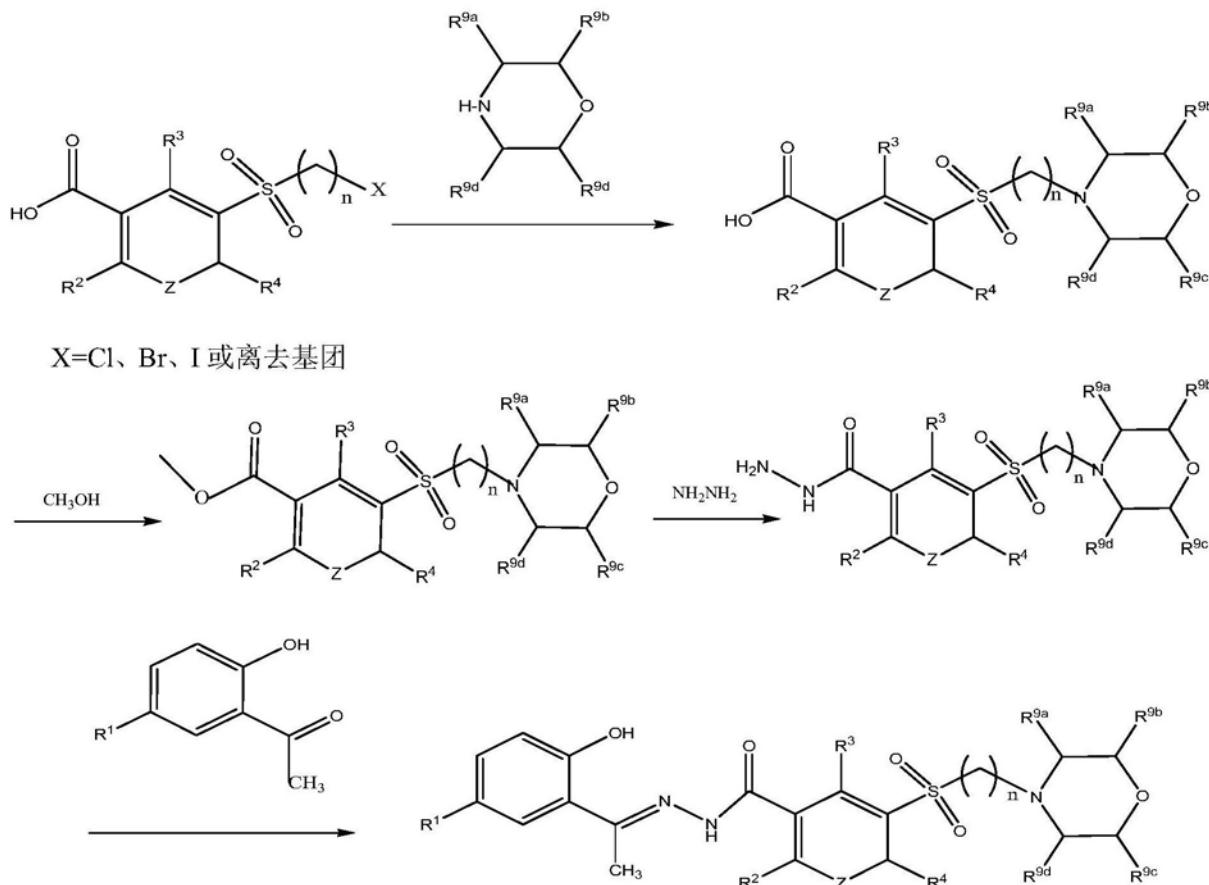
[0167] 除本领域或对本领域的技术人员已知的其他标准操作之外,用来产生本发明的化合物的反应通过使用如下面反应示意图现实的反应来制备。提供下面的实施例从而使本发明更全面的理解,仅用于说明,而不应被解释为限制。

[0168] 一方面,公开的化合物包括本发明描述的合成方法的产品。进一步的方面,公开的化合物包括由本发明描述的合成的方法产生的化合物。更进一步的方面,本发明包括包含治疗有效量的公开的方法制备的产品和药学上可接受的载体的药物组合物。更进一步的方面,本发明包括用于制备药剂的方法,所述药剂包括组合任何公开的化合物的至少一种化合物或公开的方法制备的至少一种产品以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0169] 1. 途径I

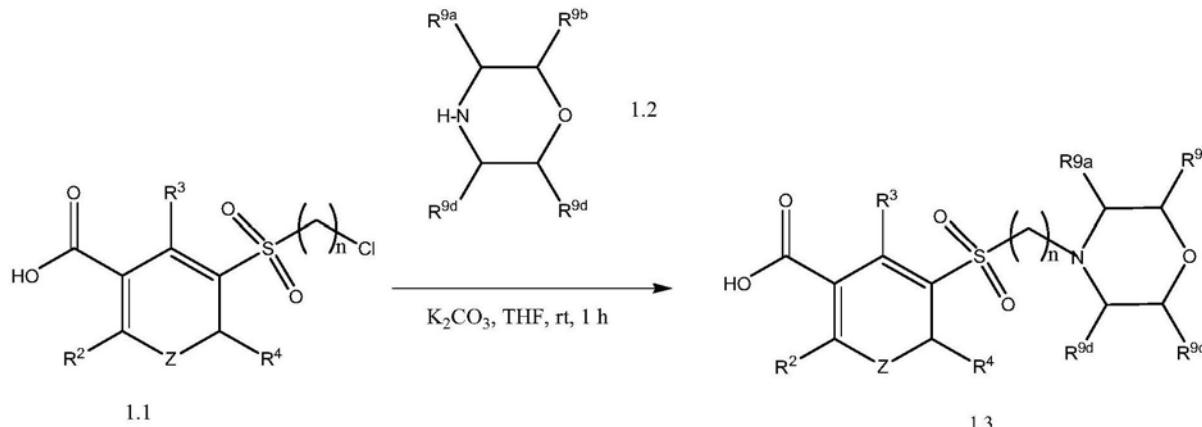
[0170] 一方面,本发明的取代(E)-N'-(1-苯基亚乙基)苯酰肼类似物通常可通过如下显示的合成示意图来制备。

[0171]

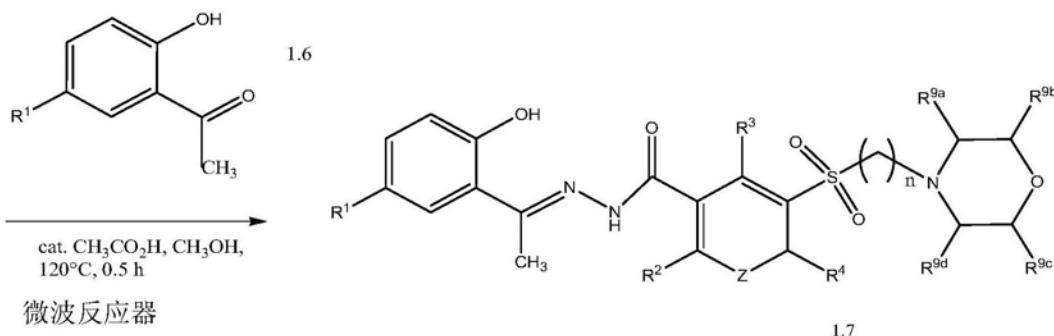
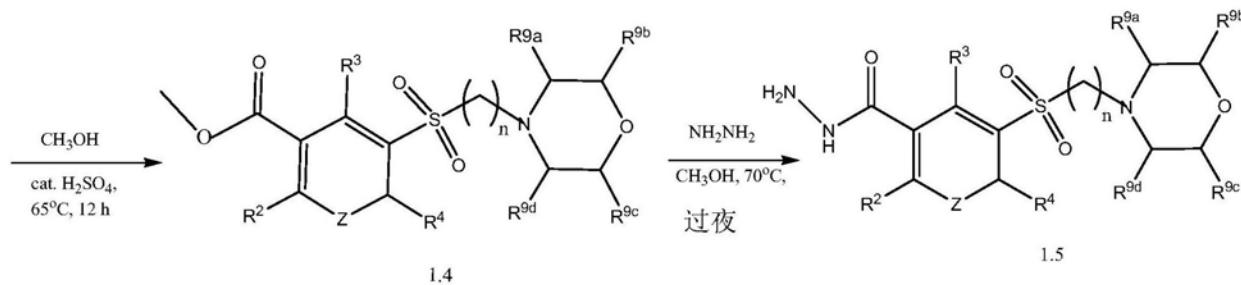


[0172] 化合物以一般形式表示,含有在本发明其他地方的化合物描述中记录的取代基。下面显示的是更多的具体的实施例。

[0173]



[0174]



[0175] 一方面,途径I以合适的取代酸衍生物(1.1)开始。合适的取代酸衍生物(1.1)可商业获得或由本领域的技术人员容易地制备。在典型的反应中,在合适的碱(例如碳酸钾)存在的情况下,在合适的溶剂例如四氢呋喃(THF)中,类型1.1的化合物被加到类型1.2的胺衍生物。所述反应在室温(约15–30℃)下搅拌足够完成反应的时间,例如约12小时。在完成反应后,在真空的条件下去除溶剂,并且类型1.3的化合物用层析法分离和纯化。

[0176] 一方面,类型1.4的化合物可通过酯化反应由类型1.3的化合物与醇的反应来制备。在典型的反应中,在酸催化剂(例如浓硫酸)存在的情况下,类型1.3的化合物在合适的醇溶剂(例如甲醇)中在合适的温度(例如在回流下,约65℃)下被加热足够完成反应的时间,例如,过夜(约8–18h)。在完成反应后,在真空条件下除去溶剂,并且类型1.4的化合物用层析法分离和纯化。

[0177] 一方面,类型1.4的化合物可通过与合适的肼的衍生物(NH₂NHR⁴)反应提供类型1.5的化合物。在典型的反应中,类型1.4的化合物被加入到合适的肼衍生物(NH₂NHR⁴)中并在合

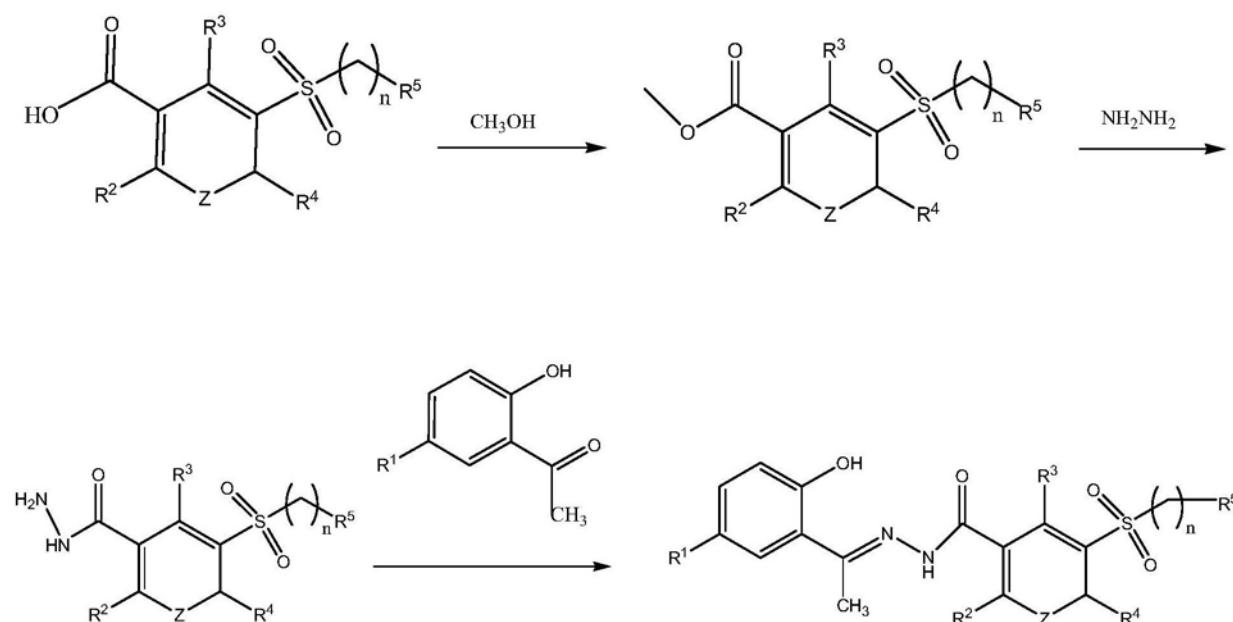
适的溶剂(例如甲醇)中在合适的温度(例如在回流下,约65°C)下被加热足够完成反应的时间(例如,约12h)。在完成反应后,在真空条件下除去溶剂,并且类型1.5的化合物用层析法分离和纯化。

[0178] 一方面,类型1.5的化合物可通过与合适的含羰基的化合物(1.6)反应提供类型1.7的化合物。在典型的反应中,在合适的酸(例如乙酸)存在的情况下,类型1.6的化合物和合适的肽衍生物(1.5)被溶解到合适的溶剂(例如甲醇)中,并且混合物用微波反应器在合适的温度,例如约120°C下,被加热足够完成反应的时间(例如,约30min)。完成反应并接下来冷却后,在真空条件下除去溶剂,并且类型1.7的化合物用层析法分离和纯化。

[0179] 2.途径II

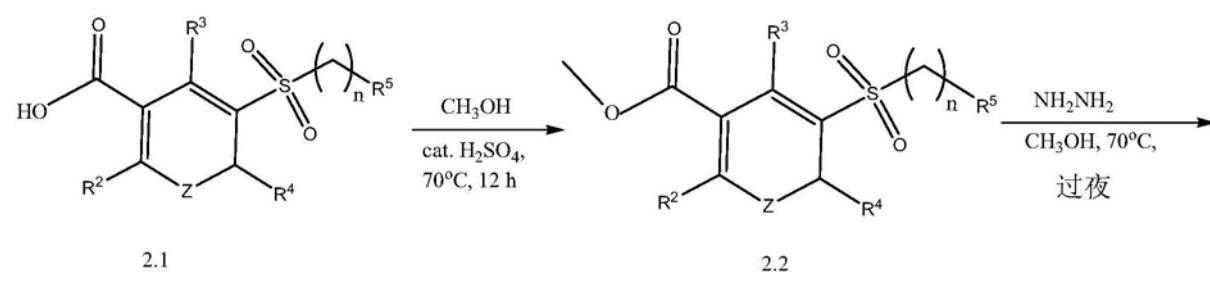
[0180] 一方面,本发明的取代(E)-N'-(1-苯基亚乙基)苯酰肼类似物通常可通过如下显示的合成示意图来制备。

[0181]

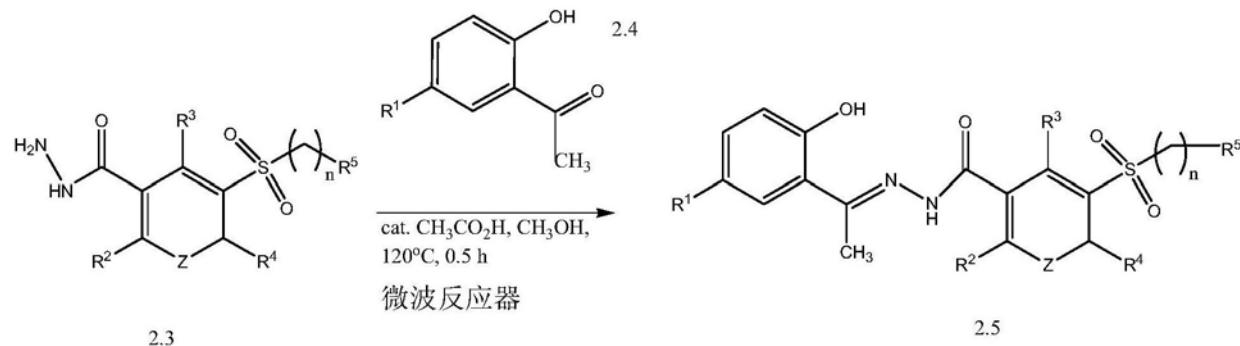


[0182] 化合物以一般形式表示,含有在本发明其他地方的化合物描述中记录的取代基。下面显示的是更多的具体的实施例。

[0183]



[0184]



[0185] 一方面,途径II以合适的取代酸衍生物(2.1)开始。合适的取代酸衍生物(2.1)可商业获得或由本领域的技术人员容易地制备。一方面,类型2.2的化合物可通过酯化反应由类型2.1的化合物与醇反应来制备。在典型的反应中,在酸催化剂(例如浓硫酸)存在的情况下,在合适的醇溶剂(例如甲醇)中,类型2.1的化合物在合适的温度(例如在回流下,约70°C)被加热足够完成反应的时间,例如过夜(约8-18h)。在完成反应后,在真空的条件下去除溶剂,并且类型2.2的化合物用层析法分离和纯化。

[0186] 一方面,类型2.2的化合物可通过与合适的肼的衍生物(NH_2NHR^4)反应提供类型2.3的化合物。在典型的反应中,类型2.2的化合物被加入到合适的肼衍生物(NH_2NHR^4)中并在合适的溶剂(例如甲醇)中在合适的温度(例如在回流下,约70℃)下被加热足够完成反应的时间例如过夜(约8-18h)。在完成反应后,在真空条件下除去溶剂,并且类型2.3的化合物用层析法分离和纯化。

[0187] 一方面,类型2.3的化合物可通过与合适的含羰基的化合物(2.4)反应用来提供类型2.5的化合物。在典型的反应中,在合适的酸(例如乙酸)存在的情况下,类型2.4的化合物和合适的肼衍生物(2.3)被溶解到合适的溶剂(例如甲醇)中,并且混合物用微波反应器在合适的温度,例如约120℃下,被加热足够完成反应的时间(例如,约30min)。完成反应并接下来冷却后,在真空条件下除去溶剂,并且类型2.5的化合物用层析法分离和纯化。

[0188] 进一步的方面,产生的化合物显示出对组蛋白去甲基化酶的抑制。更进一步的方面,组蛋白去甲基化酶为组蛋白去甲基化酶赖氨酸特异性(“LSD”)家族中的一员。而在进一步的方面,组蛋白去甲基化酶为LSD1。更进一步的方面,组蛋白去甲基化酶为LSD2。更进一步的方面,产生的化合物显示出对细胞活力的抑制。

[0189] 进一步的方面,产生的化合物显示出 IC_{50} 小于约 $1.0 \times 10^{-4}M$ 的抑制。更进一步的方面,产生的化合物显示出 IC_{50} 小于约 $1.0 \times 10^{-5}M$ 的抑制。而在进一步的方面,产生的化合物显示出 IC_{50} 小于约 $1.0 \times 10^{-6}M$ 的抑制。更进一步的方面,产生的化合物显示出 IC_{50} 小于约 $1.0 \times 10^{-7}M$ 的抑制。更进一步的方面,产生的化合物显示出 IC_{50} 小于约 $1.0 \times 10^{-8}M$ 的抑制。而在进一步的方面,产生的化合物显示出 IC_{50} 小于约 $1.0 \times 10^{-9}M$ 的抑制。

[0190] 考虑到每种公开的方法可进一步包括额外的步骤、操作和/或组分。还可以考虑可以从本发明中任性地删除任何或更多的步骤、操作和/或组分。可以理解公开的方法可用来提供公开的化合物。还可以理解公开的方法制备的产品可在使用的公开的方法种使用。

[0191] D 药物组合物

[0192] 一方面，本发明涉及包括公开化合物的药物组合物。即药物组合物可提供包括治疗有效量的公开的方法制备的至少一种公开的化合物或至少一种产品以及药学上可接受

的载体。

[0193] 又一方面,本发明涉及包括药学上可接受的载体和有效量的公开的合成方法制备的产品的药物组合物。进一步的方面,有效量为治疗有效量。进一步的方面,有效量为预防有效量。进一步的方面,化合物为公开的化合物。

[0194] 在某些方面,公开的药物组合物包括作为活性组分的公开的化合物(包括其药学上可接受的盐),以及任选地,其他治疗成分或佐剂。虽然在任何给定的情况下,最合适途径依赖于用于施用活性组分的特定主体、身体状况的性质和严重程度,但是即时组合物包括适用于口服、直肠、局部和肠胃外(包括皮下、肌肉和静脉注射)给药的那些。药物组合物可方便地以单位剂量形式存在,并由药学领域熟知的任何方法来制备。

[0195] 在本发明中使用的术语“药学上可接受的盐”是指从药学上可接受的无毒的碱或酸。当本发明的化合物为酸性时,其相关的盐可从药学上可接受的无毒碱(包括无机碱和有机碱)方便的制得。源于例如无机碱的盐包括铝、铵、钙、铜(二价铜的以及铜的)、三价铁的、亚铁的、锂、镁、锰(锰的以及二价锰的)、钾、钠、锌以及类似盐。特别优选为铵、钙、镁、钾和钠盐。源于药学上可接受的有机无毒碱的盐包括一级、二级和三级胺,以及环胺和取代胺(例如天然存在以及合成的取代胺)盐。可形成盐的其他药学上可接受的有机无毒碱包括离子交换树脂,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡碱、胆碱、N,N-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、海巴明、异丙基胺、赖氨酸、甲葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺和氨基丁三醇等等。

[0196] 在本发明中使用的术语“药学上可接受的无毒酸”包括无机酸、有机酸以及由此制备的盐,例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、谷氨酸、溴化氢、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、顺丁烯酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、含氨酸、帕莫酸、泛酸、含磷酸、琥珀酸、含硫酸、酒石酸、对甲基苯磺酸等等。优选柠檬酸、溴化氢、盐酸、顺丁烯、含磷酸、含硫酸以及酒石酸。

[0197] 在实践中,本发明的化合物或本发明的其药学上可接受的盐可作为活性组分在含有常规药物配制技术的药学上的载体的紧密混合物中组合。依赖于期望给药(例如口服或包括静脉注射的肠胃外给药)的制剂形式,所述载体可采用多种形式。因此,本发明的药物组合物可作为适合口服给药的离散单元存在,例如分别含有预定量活性组分的胶囊或片剂。进一步地,所述组合物可作为粉剂、小颗粒、溶液、水性液体的悬浮液、非水性液体、水包油乳液或油包水乳液存在。除上述提出的常规剂型外,本发明的化合物,和/或其药学上可接受的盐也可通过控制释放的方式和/或输送装置来给药。一般来讲,这些方法包括带进含有载体的相关活性组分的步骤,包括一种或多种必需组分。通常,所述组合物通过均匀以及紧密混合活性组分与液体载体或精细划分的固体载体或两者来制备。然后产品可方面地形成所需的制剂。

[0198] 因此,本发明的药物组合物可包括药学上可接受的载体和化合物或本发明所述化合物药学上可接受的盐。本发明的化合物,或其药学上可接受的盐还可包括在与一种或多种其他治疗活性化合物组合的药物组合物中。

[0199] 使用的药学上的载体可以为例如固体、液体或气体。固体载体的示例包括乳糖、硬石膏、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、胶质、阿拉伯树胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体的示例包括

蔗糖糖浆、花生油、橄榄油和水。气体载体的示例包括二氧化碳和氮。

[0200] 在制备口服剂型的组合物中,可以使用任何方便的药学上的介质。例如,水、乙二醇、油、乙醇、芳香剂、防腐剂、着色剂等等可用来形成口服液体制剂,例如悬浮剂、酏剂和溶液剂,二载体例如淀粉、蔗糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等可被用来形成口服固体制剂,例如粉剂、胶囊和片剂。由于其容易给药,通过使用固体药学上的载体,片剂和胶囊被优选为剂量单元。任选地,片剂可通过标准的水性或非水性技术来包被。

[0201] 含有本发明的组合物的片剂可通过压缩或模压来制备,任选地含有一种或多种辅助成分或佐剂。压缩片剂可通过在合适的机器中压缩以自由流动的形式(例如粉末或小颗粒),任选地与结合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂混合的活性组分来制备。模压片剂可通过在合适的机器中模压被惰性液体稀释剂湿润的粉末化合物的混合物来制备。

[0202] 本发明的药物组合物包括作为活性组分的本发明的化合物(或其药学上可接受的盐)、药学上可接受的载体以及任选地一种或多种额外的治疗剂或佐剂。虽然在任何给定的情况下,最合适的途径依赖于用于施用活性组分的特定主体、身体状况的性质和严重程度,但是即时组合物包括适用于口服、直肠、局部和肠胃外(包括皮下、肌肉和静脉注射)给药的组合物。药物组合物可方便地以单位剂量形式存在,并由药学领域熟知的任何方法来制备。

[0203] 适用于肠胃外给药的本发明的药物组合物可在水中被制成活性化合物的溶液或悬浮液。可包括合适的表面活性剂,例如羟丙纤维素。也可在甘油、液体聚乙二醇及的其混合物中在油中来制备分散剂。进一步地,可包括防腐剂来预防微生物的有害生长。

[0204] 适用于注射使用的本发明的药物组合物包括无菌水溶液或分散液。而且,所述组合物可以为这些无菌注射溶液或分散液的临时制剂的无菌粉末的形式。在所有的情况下,最终的注射形式必须是无菌的并且必须是易于注射的有效液体。在制备和储存条件下,药物组合物必须是稳定的。因此,优选应该防止微生物(例如细菌和真菌)的污染作用来保存。载体可以为含有例如水、乙醇、聚(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、植物油及其合适的混合物的溶剂或分散剂介质。

[0205] 本发明的药物组合物可为适用于局部使用的形式,例如,喷雾剂、乳霜、软膏、洗剂、隔离剂、漱口剂、含漱剂等等。进一步地,组合物可以为适用于经皮装置的形式。通过常规的工艺方法,可以用本发明的化合物或其药学上可接受的盐来制备这些制剂。作为一个示例,乳霜或软膏通过混合亲水材料和水与约5wt%到约10wt%的化合物一起来制备,从而产生具有所需浓度的乳霜或软膏。

[0206] 本发明的药物组合物可为适用于直肠给药的形式,其中载体为固体。优选混合物形成单位剂量的栓剂。合适的载体包括可缓冲液和本领域通常使用的其他材料。所述栓剂可通过首先将组合物与软化的或熔化的载体混合后接着冷却并在模具中成型来形成。

[0207] 除上述的载体组分外,以上描述的药物制剂可包括,视情况而定,一种或多种额外的载体组分例如稀释剂、缓冲液、调味剂、粘合剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂(抗氧化剂)等等。而且,可包括赋予制剂与目标接受者的血液等渗的其他佐剂。含有本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐的组合物还可以粉末或液体浓缩的形式来制备。

[0208] 在需要抑制或负调节LSD蛋白活性的治疗情况下,适当剂量水平通常为每天每千

克患者体重约0.01到500mg，并可单次或多次剂量地给药。优选地，剂量水平为每天约0.1到约250mg/kg、每天约0.05到约100mg/kg或每天约0.1到约50mg/kg。在范围内，剂量可以为每天0.05-0.5、0.5-5.0或5.0-50mg/kg。对于口服给药，优选以含有1.0-1000毫克的活性组合的形式提供所述组合物，对于对症调节被治疗患者的剂量，特别是1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900和1000毫克的活性组分。化合物可以每天1到4次的方案来给药，优选每天一次或两次。可调整这种给药方案来提供最佳的治疗应答。

[0209] 然而，可以理解，对于任何特定的患者具体的剂量水平依赖于各种因素。这些因素包括年龄、体重、一般健康、性别以及患者的饮食。其他饮食包括给药时间和途径、排泄率、药物组合以及经受治疗的特定疾病的类型和严重程度。

[0210] 本发明进一步涉及用于抑制或负调节哺乳动物中(例如人类)的LSD蛋白活性(例如不受控制的细胞增生的失调的治疗，或与LSD机能障碍相关的一种或多种神经退行性失调)的药物的制备方法，包括组合一种或多种公开的化合物、产品或含有药学上可接受的载体或稀释剂的组合物。因此，一方面，本发明涉及用于药物制备的方法，包括组合至少一种公开的化合物或至少一种公开的产品以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0211] 公开的药物组合物可进一步包括其他治疗活性化合物，所述其他治疗活性化合物通常在以上提及的病理状况下的治疗中被使用。

[0212] 可以理解公开的组合物可用公开的化合物来制备。还可以理解公开的组合物可在使用公开的方法种来使用。

[0213] E. 所述化合物和组合物的使用方法

[0214] 在治疗、预防、控制、改善前述疾病、失调以及身体状况或减少前述疾病、失调以及身体状况的风险中，公开的化合物可作为单剂或与一种或多种其他药物结合使用，制剂化合物或其他药物对所述疾病、失调以及身体状况有效，其中药物组合在一起比任何单一的药物更安全或更有效。其他药物可常规给药并以常规用量同时或顺序的与公开的化合物使用。当公开的化合物同时与一种或多种其他药物使用时，优选在含有该药物的单位制剂形式中的药物组合物以及公开的化合物。然而，联合治疗也可在重叠的时间表下给药。还设想一种或多种活性组分和公开的化合物组合将比任何单一药剂更为有效。

[0215] 本发明的药物组合物和方法可进一步包括如本发明所述的其他治疗有效量的化合物，所述其他治疗有效量的化合物通常在以上提及的病理状况的治疗中使用。

[0216] 1. 治疗方法

[0217] 本发明公开的化合物对治疗、预防、改善、控制各种失调或降低各种失调的风险是有用的，其中患者或主体通过抑制或负调节LSD蛋白获益。一方面，治疗可包括选择性的抑制LSD到对影响组蛋白去甲基化活性有效的程度。因此，失调可与组蛋白去甲基化活性有关，例如癌细胞中功能失调的基因表观遗传调控。一方面，所提供的为治疗或预防主体中失调的方法，包括以治疗主体中失调的剂量和有效量向主体施用至少一种公开的化合物、至少一种公开的药物组合物，和/或至少一种公开的产品的步骤。

[0218] 还提供了用于治疗主体中一种或多种失调的方法，LSD抑制被预计对所述失调有益，包括以治疗主体中失调的剂量和有效量向主体施用至少一种公开的化合物、至少一种公开的药物组合物，和/或至少一种公开的产品的步骤。

[0219] 一方面,所提供的为用于治疗不受控制的细胞增生的失调得方法,包括:以治疗主体中失调的剂量和有效量向主体施用至少一种公开的化合物、至少一种公开的药物组合物,和/或至少一种公开的产品。进一步的方面,所提供的为用于治疗或预防神经退行性身体机能障碍的方法,包括以治疗主体中失调的剂量和有效量向主体施用至少一种公开的化合物、至少一种公开的药物组合物,和/或至少一种公开的产品。还提供了用于治疗哺乳动物中身体机能障碍的方法,包括向哺乳动物施用至少一种公开的化合物、组合物或药物的步骤。

[0220] 本发明是针对所描述的化学组合物的使用来治疗患者(优选人类)的疾病或身体机能障碍,其中通过施用一种或多种公开的化合物或产品,LSD抑制被预计有治疗效果,例如不受控制的细胞增生(例如癌症)的失调以及神经退行性失调例如阿尔茨海默症、亨廷顿病和帕金森病。

[0221] 本发明公开的化合物对治疗、预防、改善、控制不受控制的细胞增生的各种失调或降低不受控制的细胞增生的各种失调的风险是有用的,一方面,不受控制的细胞增生的失调与组蛋白去甲基化酶功能异常有关。进一步的方面,组蛋白去甲基化酶功能异常为LSD的失调。更进一步的方面,蛋白去甲基化酶功能异常为LSD1的失调。更进一步的方面,蛋白去甲基化酶功能异常为LSD2的失调。

[0222] 还提供了一种公开的化合物、组合物或药物的使用方法。一方面,使用方法针对的上失调的治疗。进一步的方面,在治疗、预防、控制、改善前述疾病、失调或身体状况或降低前述疾病、失调或身体状况的风险中,公开的化合物可作为单一药剂或与一种或多种其他药物使用,化合物或其他药物对所述疾病、失调以及身体状况有效,其中药物组合在一起比任何单一的药物更安全或更有效。其他药物可常规给药并以常规用量同时或顺序的与公开的化合物使用。当公开的化合物同时与一种或多种其他药物使用时,优选在含有该药物的单位制剂形式中的药物组合物以及公开的化合物。然而,联合治疗也可在重叠的时间表下给药。还设想一种或多种活性组分和公开的化合物组合可比任何单一药剂更为有效。

[0223] 与组蛋白去甲基化酶功能异常有关的失调的例子包括不受控制的细胞增生的身体机能失调。而在进一步的方面,不受控制的细胞增生的身体机能失调为癌症。而在进一步的方面,所述癌症为白血病。更进一步的方面,所述癌症为肉瘤。更进一步的方面,所述癌症为实体瘤。而在进一步的方面,所述癌症为淋巴瘤。

[0224] 可以理解癌症是指或描述的是哺乳动物中为一般特点为不受调节的细胞生长的生理条件。所述癌症可为多重耐药性(MDR)或药物敏感性。癌症的示例包括但不限于恶瘤、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤和白血病。这些癌症更具体的示例包括乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、鳞状上皮细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胃肠癌、胰腺癌、子宫颈癌、卵巢癌、腹膜癌、肝癌、例如肝肿瘤、膀胱癌、大肠癌、子宫内膜癌、肾癌以及甲状腺癌。

[0225] 在多个方面,癌症进一步的示例包括基底细胞癌、胆道癌、骨癌、脑以及中枢神经系统(CNS)肿瘤、绒毛膜癌、结缔组织癌、食道癌、眼癌、头部和颈部肿瘤、胃癌、上皮内肿瘤、喉癌,包括霍奇金病和非霍奇金病,黑色素瘤、骨髓瘤、成神经细胞瘤、口腔癌(例如唇、舌、嘴和咽)、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、直肠癌、呼吸系统肿瘤、肉瘤、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、子宫癌、泌尿系统肿瘤以及恶瘤和肉瘤。

[0226] 在再一方面,癌症为血液肿瘤。更进一步的方面,血液肿瘤选自急性髓细胞性白血

病(AML)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性髓细胞样白血病(CML)、慢性淋巴细胞性白血病(CL)、毛细胞白血病、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、幼年型粒单核细胞白血病(JMML)、霍奇金、非霍奇金、多发性骨髓瘤、孤立性骨髓瘤、局限性骨髓瘤以及髓外骨髓瘤。更进一步的方面，慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞、B细胞非霍奇金以及大B细胞。

[0227] 在又一方面，所述癌症为脑癌。在更进一步的方面，脑癌选自脑胶质瘤、髓母细胞瘤、原始神经外胚肿瘤(PNET)、听神经瘤、脑胶质瘤、脑膜瘤、脑垂体瘤、神经鞘瘤、中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、原始神经外胚肿瘤、颅咽管瘤、脊索瘤、髓母细胞瘤、大脑成神经细胞瘤、中枢神经细胞瘤、松果体细胞瘤、松果体母细胞瘤、非典型畸胎样横纹肌样瘤、软骨肉瘤、软骨瘤、脉络丛乳头状瘤、脉络丛乳头状瘤、颅咽管瘤、胚胎发育不良性神经上皮瘤、神经节细胞瘤、脑生殖细胞瘤、血管母细胞瘤、血管外皮细胞瘤以及转移性脑瘤。而在进一步的方面，脑胶质瘤选自室管膜细胞瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤以及少突星形细胞瘤。更进一步的方面，脑胶质瘤选自青少年毛细胞型星形细胞瘤、室管膜下巨细胞型星形细胞瘤、节细胞胶质瘤、亚室管膜瘤、多形性黄色星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、形性成胶质细胞瘤、脑干胶质瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、少突星形细胞瘤、小脑星形细胞瘤、婴儿促纤维增生性星形细胞瘤、室管膜下巨细胞型星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、混合性脑胶质瘤、视神经胶质瘤、大脑胶质瘤、多灶性胶质瘤、多发性多形性胶质母细胞瘤、副神经节瘤以及节细胞胶质瘤。

[0228] 一方面，癌症可为选自血液、脑、泌尿生殖道、胃肠道、结肠、直肠、乳腺、肾、淋巴系统、胃、肺、胰腺和皮肤的癌症。进一步的方面，癌症选自前列腺癌、多形性胶质母细胞病、子宫内膜癌、乳腺癌以及结肠癌。进一步的方面，癌症选自乳腺、卵巢、前列腺、头、颈和肾的癌症。更进一步的方面，癌症选自血液、脑、泌尿生殖道、胃肠道、结肠、直肠、乳腺、肾、淋巴系统、胃、肺、胰腺和皮肤的癌症。而在进一步的方面，癌症选自肺癌和肝癌。更进一步的方面，癌症选自乳腺、卵巢、睾丸和前列腺的癌症。更进一步的方面，癌症为乳腺癌。而在进一步的方面，癌症为卵巢癌。更进一步的方面，癌症为前列腺癌。更进一步的方面，癌症为睾丸癌。

[0229] 在多个方面，与组蛋白去甲基化酶功能异常相关的失调包括神经退行性失调。进一步的方面，神经退行性疾病选自阿兹海默氏症、帕金森氏症和亨廷顿病。

[0230] 所述化合物进一步在用于预防、治疗、控制、改善或降低本发明提及的疾病、失调以及身体状况风险的方法种是有用的。所述化合物与其他药剂结合进一步在用于预防、治疗、控制、改善或降低本前述疾病、失调以及身体状况风险的方法种是有用的。

[0231] 本发明进一步针对用于提高上下文中不受控制的细胞增生的失调(包括癌症)的治疗结果的LSD抑制的给药。即，一方面，本发明涉及一种治病方法，包括在与癌症治疗相关中，向哺乳动物施用有效量以及剂量的本发明的至少一种化合物。

[0232] 进一步的方面，给药改善了上下文癌症治疗中的治疗结果。与癌症治疗相关的给药可以是连续的或间歇的。给药不必与治疗同时进行，其可在治疗之前、期间和/或之后。例如，可在化合物给药之前或之后的1、2、3、4、5、6、7天内提供癌症治疗。在进一步的实施例中，可在化合物给药之前或之后的1、2、3或4周内提供癌症治疗。如进一步的实施例中，可在给药之前或之后的1、2、3、4、5、6、7、8、9或10的给药化合物的半衰期的一段时间内提供认知或行为治疗。

[0233] 一方面，公开的化合物可与一种或多种其他药物在治疗、预防、控制、改善或降低

疾病或身体状况风险中联合使用,公开的化合物或其他要求可对所述疾病或身体状况有效,其中,药物组合在一起比任何单一的药物更安全或更有效。这里的其他药物可常规给药以及由此以常规用量与本发明的化合物同时或顺序的使用。当本发明的化合物同时与一种或多种其他药物使用时,优选含有这里的其他药物和公开的化合物的单位制剂形式中的药物组合物。然而,联合治疗也可包括在不同的重叠时间表上施用公开的化合物和一种或多种其他药物的治疗。还考虑到当一种或多种其他活性组分、公开的化合物和其他活性组分结合使用时可以低于分别单独使用时的剂量来使用。

[0234] 因此,药物组合物包括除本发明的化合物之外,含有一种或多种其他活性组分的那些。

[0235] 上述组合可包括公开的化合物不但与一种其他活性化合物,而且与两种或多种其他活性化合物组合。同样的,公开的化合物可与在预防、治疗、控制、改善或降低疾病或身体状况风险中使用的其他药物组合使用,公开的化合物对所述疾病或身体状况有用。这里的其他药物可常规给药并因此以常规剂量与本发明的化合物同时或顺序的使用。当本发明的化合物同时与一种或两种其他药物使用时,优选含有除公开的化合物的这里的其他药物的药物组合物。据此,药物组合物包括还含有除本发明的化合物之外的一种或多种其他活性组分的那些。

[0236] 公开的化合物与第二种活性组分的重量比可以变化并依赖于每种组分的有效剂量。通常,使用每种的有效剂量。因此,例如,当本发明的化合物与另一药剂组合时,公开的化合物与该其他药剂的重量比通常在从约1000:1到约1:1000到的范围,优选约200:1到约1:200。本发明的化合物与其他活性组分的结合通常也在前述范围内,但在每个例子中,应使用每种其他活性组分的有效剂量。

[0237] 在这样的组合中,公开的化合物和其他活性药剂可分别或联合给药。另外,一种要素的给药可先于、同时或继后其他药剂给药。

[0238] 因此,主体化合物可单独或与其他药剂或其他药物结合使用,所述其他药剂为已知的在主体指示中有益的,所述其他药物可影响增加功效、安全性、方便,或降低公开的化合物的不必要的副作用或毒性的受体或酶。

[0239] 一方面,化合物可与抗癌治疗剂或其他已知的治疗剂结合使用。

[0240] 在需要抑制或负调节LSD的身体状况的治疗中,适当的剂量水平将一般为约0.01到1000mg每千克患者体重每天,其可单剂量或多剂量给药。优选地,剂量水平为约0.1到约250mg/kg每天,更优选地约0.5到约100mg/kg每天。合适的剂量水平可为约0.01到约250mg/kg每天、0.05到约100mg/kg每天或0.1到约50mg/kg每天。在该范围内,所述剂量可以为0.05到0.5、0.5到5或5到50mg/kg每天。对于口服给药,为了对被治疗的患者的剂量进行对症调整,优选所述组合物以含有1.0到1000毫克的活性组分的片剂的形式提供,优选1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900和1000毫克的活性组分。所述化合物可以以每天1到4次的治疗方案给药,优选每天一到两次。可调整该剂量方案来提供最佳的治疗反应。然而,可以理解,对于任何特定的患者可以改变具体的剂量水平和剂量频率,并且具体的剂量水平和剂量频率依赖于包括使用的具体化合物活性、该化合物的代谢稳定性以及作用时常、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药方式和时间、排泄率、药物组合、特定身体状况的严重程度以及经受治疗的主体的各种因素。

[0241] 因此,一方面,本发明涉及用于抑制或负调节至少一种细胞中的LSD的方法,包括用以调节或激活LSD活性应答的有效量的至少一种本发明的化合物接触至少一种细胞的步骤,例如在至少一种细胞中的LSD1或LSD2。进一步的方面,细胞为哺乳动物,例如为人类。进一步的方面,所述细胞在接触步骤之前,已经从主体中被分离出来。进一步的方面,接触为通过向主体给药。

[0242] a. 不受控制的细胞增生的失调的治疗

[0243] 一方面,本发明涉及用于治疗哺乳动物中不受控制的细胞增殖的失调的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的至少一种公开的化合物或产品,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物,因此来治疗不受控制的细胞增生的失调,其中,所述公开的化合物或产品用制备化合物的公开的方法来制备。

[0244] 在更进一步的方面,有效量为治疗有效量。而在进一步的方面,有效量为预防有效量。

[0245] 在进一步的方面,哺乳动物为人类。而在进一步的方面,所述方法进一步包括确定需要治疗不受控制的细胞增生的失调的哺乳动物的步骤。更进一步的方面,在给药步骤之前,哺乳动物被诊断为需要治疗不受控制的细胞增生的失调。

[0246] 在进一步的一方面,不受控制的细胞增生的失调与组蛋白去甲基化酶功能异常有关。进一步的一方面,组蛋白去甲基化酶为赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶。而在进一步的方面,赖氨酸特异性的组蛋白去甲基化酶为LSD1。更进一步的一方面,赖氨酸特异性的组蛋白去甲基化酶为LSD2。

[0247] 在进一步的方面,不受控制的细胞增生的失调为癌症。而在进一步的方面,所述癌症为白血病。更进一步的方面,所述癌症为肉瘤。更进一步的一方面,所述癌症为实体瘤。而在进一步的方面,所述癌症为淋巴瘤。更进一步的方面,所述癌症选自慢性淋巴细胞性白血病、小淋巴细胞、B细胞非霍奇金以及大B细胞。更进一步的方面,所述癌症选自血液、脑、泌尿生殖道、胃肠道、结肠、直肠、乳腺、肝、肾、淋巴系统、胃、肺、胰腺和皮肤的癌症。而在进一步的方面,所述癌症选自肺癌和肝癌。更进一步的方面,所述癌症选自乳腺、卵巢、睾丸以及前列腺的癌症。更进一步的方面,所述癌症为乳腺癌。而在进一步的方面,所述癌症为卵巢癌。更进一步的方面,所述癌症为前列腺癌。更进一步的方面,所述癌症为睾丸癌。

[0248] b. 降低组蛋白去甲基化酶活性

[0249] 一方面,本发明涉及用于降低哺乳动物中的组蛋白去甲基化酶活性的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的至少一种公开的化合物或产品,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物,因此来降低哺乳动物中的组蛋白去甲基化酶活性,其中,所述公开的化合物或产品用制备化合物的公开的方法来制备。

[0250] 在更进一步的方面,有效量为治疗有效量。而在进一步的方面,有效量为预防有效量。

[0251] 在进一步的方面,哺乳动物为人类。而在进一步的方面,所述方法进一步包括确定需要降低组蛋白去甲基化酶活性的哺乳动物的步骤。更进一步的方面,在给药步骤之前,哺乳动物被诊断为需要降低组蛋白去甲基化酶活性。

[0252] 在进一步的方面,组蛋白去甲基化酶为赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶。而在进

一步的方面,赖氨酸特异性的组蛋白去甲基化酶为LSD1。更进一步的方面the赖氨酸特异性的组蛋白去甲基化酶为LSD2。

[0253] 在进一步的方面,降低组蛋白去甲基化酶活性的需要与组蛋白去甲基化酶功能异常有关。而在进一步的方面,组蛋白去甲基化酶功能异常与不受控制的细胞增生的失调有关。而在进一步的方面,所述方法进一步包括确定需要治疗不受控制的细胞增生的失调的哺乳动物的步骤。更进一步的方面,在给药步骤之前,哺乳动物被诊断为需要治疗不受控制的细胞增生的失调。

[0254] 在进一步的方面,不受控制的细胞增生的失调为癌症。而在进一步的方面,所述癌症为白血病。更进一步的方面,所述癌症为肉瘤。更进一步的一方面,所述癌症为实体瘤。而在进一步的方面,所述癌症为淋巴瘤。更进一步的方面,所述癌症选自慢性淋巴细胞性白血病、小淋巴细胞、B细胞非霍奇金以及大B细胞。更进一步的方面,所述癌症选自血液、脑、泌尿生殖道、胃肠道、结肠、直肠、乳腺、肝、肾、淋巴系统、胃、肺、胰腺和皮肤的癌症。而在进一步的方面,所述癌症选自肺癌和肝癌。更进一步的方面,所述癌症选自乳腺、卵巢、睾丸以及前列腺的癌症。更进一步的方面,所述癌症为乳腺癌。而在进一步的方面,所述癌症为卵巢癌。更进一步的方面,所述癌症为前列腺癌。更进一步的方面,所述癌症为睾丸癌。

[0255] c. 在细胞中降低组蛋白去甲基化酶的活性

[0256] 一方面,本发明涉及用于降低至少一种细胞中的组蛋白甲基化酶活性的方法,所述方法包括用以有效量的至少一种公开的化合物或产品,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物接触至少一种细胞的步骤,从而降低所述细胞中的组蛋白去甲基化酶活性。

[0257] 在更进一步的方面,有效量为治疗有效量。而在进一步的方面,有效量为预防有效量。

[0258] 在进一步的方面,所述细胞为哺乳动物。更进一步的方面,所述细胞为人类。而在进一步的方面,接触为通过向哺乳动物给药。进一步的方面,所述方法进一步包括确定所述哺乳动物作为具有降低细胞中的组蛋白去甲基化酶活性的需要的步骤。更进一步的方面,在给药步骤之前,所述哺乳动物被诊断为需要降低组蛋白去甲基化酶活性。

[0259] 在进一步的方面,组蛋白去甲基化酶为赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶。而在进一步的方面,赖氨酸特异性的组蛋白去甲基化酶为LSD1。更进一步的方面赖氨酸特异性的组蛋白去甲基化酶为LSD2。

[0260] 在进一步的方面,细胞中降低组蛋白去甲基化酶活性的需要与不受控制的细胞的失调有关。更进一步的方面,所述不受控制的细胞增生的失调为癌症。而在进一步的方面,所述癌症为白血病。更进一步的一方面,所述癌症为肉瘤。更进一步的方面,所述癌症为实体瘤。而在进一步的方面,所述癌症为淋巴瘤。更进一步的方面,所述癌症选自慢性淋巴细胞性白血病、小淋巴细胞、B细胞非霍奇金以及大B细胞。更进一步的方面,所述癌症选自血液、脑、泌尿生殖道、胃肠道、结肠、直肠、乳腺、肝、肾、淋巴系统、胃、肺、胰腺和皮肤的癌症。而在进一步的方面,所述癌症选自肺癌和肝癌。更进一步的方面,所述癌症选自乳腺、卵巢、睾丸以及前列腺的癌症。更进一步的方面,所述癌症为乳腺癌。而在进一步的方面,所述癌症为卵巢癌。更进一步的方面,所述癌症为前列腺癌。更进一步的方面,所述癌症为睾丸癌。

[0261] 2. 药物的制备

[0262] 一方面,本发明涉及用于制造抑制哺乳动物中组蛋白去甲基化酶活性的药物的方法,包括组合治疗有效量的公开的方法制备的公开的化合物或产品以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0263] F. 实验

[0264] 提出下面的实施例是为了为本领域的普通技术人员提供如何制备和评价发明权利要求的的化合物、组合物、制品、装置和/或方法,并且下面的实施例纯属为本发明的示例,而非意指发明人关于他们的发明的范围的限制。发明人已作出努力来确保有关数字(例如量和温度等)的准确性,但会引起一些误差和偏差。否则除非指出,组分为重量组分,温度为°C或环境温度,以及压力为在或接近大气压。

[0265] 制备本发明的化合物的几种方法在下面的实施例中进行说明。在某些情况下,起始材料和必需中间体可商业获得,或可根据文献步骤或如在本发明中说明的来制备。

[0266] 下面的本发明的示例性化合物被合成,本文提供了实施例来说明本发明,并不应以任何方式被解释为对本发明的限制。实施例通常以根据IUPAC命名法的游离碱的形式来描述。然而,一些实施例以盐的形式获得或分离。

[0267] 如指出的那样,一些实施例作为一种或多种对映异构体或非对映异构体的外消旋混合物被获得。化合物可由本领域的技术人员来分开以分离单独的对映异构。分离通过外消旋混合物与对映异构体的纯化合物连接来进行以形成非对映异构体混合物,然后通过标准方法分离单独的非对映异构体,例如分离结晶或层析法。化合物的外消旋或非对映异构体混合物也可用手性固定性通过色谱法直接分离。

[0268] 1.一般化学材料和方法

[0269] 全部分析纯或无水级试剂可从商业来源采购并可无需进一步纯化来使用。溶剂为分析纯或无水级(Sigma-Aldrich)。从多个供应商获得的专用化学品和基础材料具有最高的提供纯度(总是≥95%)。

[0270] 核磁共振波谱在Varian Unity 400仪器上使用5nm的宽带探头和标准脉冲序列来完成。化学位移(δ)以溶剂的低磁场百万分率(ppm)来报告。耦合常数(J值)以Hz表示。

[0271] 质谱法在Finnigan LCQ Duo LCMS离子阱电喷雾(ESI)质谱仪器上完成。所有的样品用正离子ESI-MS和质子化分子离子的质荷比(m/z)来报告。

[0272] 微波辅助的反应在Biotage Initiator 2.5上以各种功率完成。

[0273] 加氢反应在标准的帕尔加氢装置上完成。

[0274] 反应被HPLC或TLC监测。当被TLC监测时,反应在包覆含有荧光指示剂的200μm的硅的Baker flexible-backed plate上进行分析。预制的TLC包覆含有荧光(UV 254)指示剂的1000或2000μm的硅胶层的20cm x 20cm的Analtech Uniplate上进行。洗脱混合物以v:v来报告。用UV光可获得现场可视化。

[0275] 急骤层析在Teledyne Isco CombiFlash RF 200上用适当大小的Redisep射频金或标准的正相硅或反相C-18柱进行。粗化合物被吸附到硅胶上,70-230筛目40 Å(用于正相)或寅式盐503(用于反相)并负载到固体弹药筒中。洗脱混合物以v:v来报告。

[0276] 2.分子建模和虚拟筛选方法

[0277] 所有的计算研究使用PDB ID 2Z5U为LSD1的结构坐标。实施虚拟对接方法ICM、Glide和GOLD程序。蛋白的结构由3D质子化、水分子的缺失以及最小能量使用ICM力场和均

方根梯度为0.1的距离相关的介电电位来制备,蛋白质中的重原子保持固定,组氨酸残基被认为是中性的。虚拟筛选计算使用ICM和Glide评分分别作为评分函数的缺省参数(除非另有明确的规定)。在这两种情况下,FAD被定义为配体,活性位点区域由与LSD1复合中的受限的FAD周围的球半径12 Å来定义。

[0278] 精确确认和使用的对接程序的效率使用FAD辅因子腺嘌呤核苷酸片段和黄素片段以及已知的LSD1抑制剂(诱捕设置)作为阳性对照。两个独立的对接运行展开ICM和Glide对接程序,GOLD对接被用来重新评分。

[0279] 用Ligprep 2.1.23来制备化合物的数据(Schrödinger,LLC.,New York,New York)。采取两轮的VS(包括HTVS和标准精确对接)。保存并提交了根据Glide排名靠前的10000种化合物以用于使用ICM对接进行额外的对接实验。基于ICM得分选择最后一组2000碰撞,单独的化合物被目视检测配体和LSD1间的对接构成和相互作用。使用GOLD共同评价函数进一步对选自Glide和ICM的这2000碰撞重新评分。最后,购买(如果可以获得)或合成了用于LSD1抑制研究的121种化合物。

[0280] 3.分子动力学模拟方法

[0281] 所有的模拟,对于LSD1使用AMBER ff99SB力场(Hornak,V.,et al.Proteins 2006,65(3),712–25)来完成,对于化合物12,使用一般的Amber力场(“gaff”;see Wang,J., et al.J Comput Chem 2004,25(9),1157–74)来完成,对于水,使用TIP3P(Jorgensen,W.L.,Journal of Chemical Physics 1982,(77),4156–4163)模型来完成。使用particle-mesh Ewald method(PME)程序,模拟近似于长程静电相互作用(Essmann,U.,et al.Journal of Chemical Physics 1995,(103),8577–8593;Darden,T.,et al.Journal of Chemical Physics 1993,(98),10089–10092)。使用LEaP,从与LSD1复合的ICM对接产生的结合模型被溶剂化为中性电荷,并且复合物先用PMEMD最小化(Case,D.A.,et al.AMBER11,San Francisco,2010)。随着最小化,为了恒定压力周期边界维持1atm的压力的结合模型和以2ps的松弛时间缩放的各向同性位置,运行用9Å的非键合相互作用的临界值的200ps的自由分子动力学模拟。使用SHAKE来约束包括氢的键并且朗格文动力学被用来调节温度(Case,D.A.,et al.AMBER11,San Francisco,2010),维持在300K。比较的两个结合模型间的相对的结合能量用MMPSA.py⁹在从1ps或101ps开始进入轨道的1-ps间隔下的100快照来预测。

[0282] 4.虚拟筛选结果

[0283] LSD1的第一晶体结构后来由Stavropoulos等(Nat Struct Mol Biol 2006,13(7):626–32;Protein Data Bank or PDB ID 2H94;见<http://www.wwpdb.org/>) ,Yang等(Mol Cell 2006,23(3),377–87;PDB ID 2IW5),和Chen等(Proc Natl Acad Sci USA 2006,103(38),13956–61;PDB ID 2HKO)阐明了关键结构特征。这些2.9 Å、2.57 Å和2.8 Å的结构分别显示了足够宽敞来容纳组蛋白N-末端尾部H3的高负电荷的底物结合腔。进一步,核心催化结构域的N-端SWIRM结构域和插入,被称为塔域,被确立为酶活性的必要结构模序并与辅因子例如CoREST相互作用。对于本文所描述的研究,为了包括虚拟筛选、对接以及分子动力学的计算研究,结构PDB ID 2Z5U被用来结合LSD1抑制剂反苯环丙胺(Mimasu,S.,et al.Biochem Biophys Res Commun 2008,366(1),15–22)。为了评价反苯环丙胺和多胺衍生物的外部化学空间,HTVS使用了内部文库。所述文库使用自定义过滤器来开发内部

文库,从总数约为13亿种化合物的公共可获得的供应商文库中筛选。基于Lipinski五原则,除仅有的62,000种化合物外,化合物被过滤掉。进一步,移除结构冗余化合物以至于获得的文库包含了多样性,而可控集合约2百万种化合物。在筛选之前,使用LigPrep module of the Schrodinger Suite以及三维(3D)配体的ICM内嵌制备来制备化合物,以至使用生理相关的质子化状态。

[0284] 然后,制备的配体被停靠在LSD1上的三个不同的位点,位于氨氧化酶结构域FAD位点,以及该口袋的腺嘌呤二核苷酸和黄素片段。使用ICM和Glide的对接程序用FAD、腺嘌呤二核苷酸和黄素片段运行,并已知LSD1抑制剂来检测准确性。除对接算法排序外,目视检查的对接结果被用来评价结合位置、合适的状态以及定位。一并考虑ICM和Glide的评分函数在使用的诱捕设置为前2%内,能够正确的识别已知的抑制剂。GOLD被用来重新评分并且GOLD的适应度函数产生相似的风度。

[0285] 通过建立的对接程序和2百万种化合物的数据设置虚拟筛选来对抗LSD1的FAD结合口袋。从ICM和Glide评分函数选择出前10,000种化合物用于进一步分析。一些相同的化合物的两种算法得分相似,这种冗余被过滤掉。而且,进行目测来过滤掉相似的化合物并增加最终选择的多样性。可视化分析还允许鉴定LSD1FAD结合口袋内的关键的相互作用。这些包括与Ser289、Arg310以及Arg316键合的氢,与Val1590和Leu625范德华相互作用,与Trp756π相互作用。而且,含有羟基和疏水性吸电子基团的化合物似乎显示在初始对接结果中富集增加。LSD1的FAD结合口袋为蛋白质内部一条深窄的缝并被疏水氨基酸残基包围。因此,化合物的疏水性在随机游走的化合物进入到活性位点中起着重要的作用。

[0286] 基于以上讨论的选择标准,获得了121种结构上明显的化合物,并提交用于LSD1的生物化学筛选。如在实验部分描述的,生物化学分析测量了从肽底物氧化去甲基化产生的H₂O₂。从121种化合物中,鉴定出了显示在生物化学分析中有潜在活性的一系列的相关化合物。该系列的对接得分、排名以及伴随着生化检测结果显示在表1/2和6-9中。

[0287] 在用虚拟筛选方法发现的表1(并与提供生物化学和细胞数据的表相关,表6、8和9)中的10种活性化合物中,例如显示在LSD1的FAD结合位点相似结合模型的化合物1、2、3和5。因此,化合物1、2、4和5的对接评分与所观察到的生物化学活性相关。这些结果显示提高的针对LSD1的氨氧化酶结构域中的腺嘌呤二核苷酸的口袋的抑制剂是易感的。

[0288] Glide评分是预测的并且与具有p-OH或m-Cl芳基取代基(化合物1和5)的化合物很相关。从这些研究看,疏水性吸电子基团例如氯具有耐受性,而小的烷基取代基例如甲基(例如化合物8)或包括化合物10的稠双环具有较低的活性是清楚的。由于缺乏Gly314H键的相互作用(例如化合物6),任何供给基团的引入特别是在第二个位置的-OCH₃官能团会失去活性。化合物6的生物化学活性的缺失可从对接评分中高度预测,其中ICM和Glide分别提供了-18.39和-6.63kcal/mol的能量。在接下来的对接分析中,鉴定了的其他苯并肼的一系列化合物,以虚拟碰撞化合物9为例,其显示出IC₅₀为19nM的潜在的LSD1抑制活性。化合物9的低对接评分主要是由于2-OH芳基环位置中的位移。含有砜/吗啉取代基的化合物9,被选作进一步最佳的骨架,部分是由于其化学稳定性。

[0289] 含有砜/吗啉的化合物13的结合模型被描述为图1中由ICM预测的对接结构。在该模型中,酚基团很适合在残基Ser289、Gly314和Arg316组成的口袋中。中心砜基似乎是参与了与Arg310氨基的强的H键互作并且吗啉氧显示出与Val1590的H键互作。这些套的氢键互作

也可由Glide和GOLD对接实验观察到。其他实验显示了参与与Trp756残基π-π互作的吗啉取代芳基环,而吗啉氧保持在与Val590的H键键合。

[0290] 化学优化也集中在含有化合物12的任何一侧的杂芳基环的化合物设计。使用这些结果的计算模型产生多种化学上貌似真实的支架,从中取代吡啶被认定为能与周边残基和理想性能的Ser289、Gly314和Arg316适当互作的部分。一个代表为化合物24,其具有潜在的LSD1活性(28nM)并显示出对化合物12的那个相似的结合模型(见图2)。

[0291] 许多代表化合物含有C-烷基肼来增加这些系列的代谢稳定性。然而,庞大的基团,例如化合物21的乙基基团,不能很好被如化合物12和21不同的生物活性所示的结合口袋容纳。当与化合物11比较时,用二甲基砜(化合物25)取代芳基和用吗啉环取代(化合物12)增加生物化学功效大约一个数量级。此外仅吗啉环保持如由化合物23所示的一些生物化学活性。用砜-N-二甲基代替砜-吗啉也保持了如由化合物18所示的生物化学活性。另外,用氯代替2-OH基团发现不能很好的被容纳并且显示化合物12和16间的活性明显下降。化合物24的结果显示使用取代吡啶由酶容纳,但是各种其他取代基和杂环化合物通常导致如化合物13、14、15、17、19、20和22中所示的生物化学活性的下降。

[0292] 表2中的许多代表性的化合物含有增加该系列代谢稳定性的C-烷基肼。然而,庞大的基团,例如化合物21的乙基不太好的被如化合物12和21不同生物化学活性所示的结合口袋容纳。当与化合物11比较时,用二甲基砜(化合物25)取代芳基和用吗啉环取代(化合物12)增加生物化学功效大约一个数量级。此外,杂环化合物,,例如吗啉环保持如由化合物23所示的生物化学活性。用砜-N-二甲基代替砜-吗啉也保持了如由化合物18所示的生物化学活性。另外,用氯代替2-OH基团发现不能被容纳并且伴有化合物12和16间的活性明显下降。如上讨论的,化合物24显示使用取代吡啶由酶容纳。进一步的分析显示化合物12的羟基与增加的生物化学活性有关,例如当取代基团用氯取代(化合物16)时,活性下降了。

[0293] 表1.

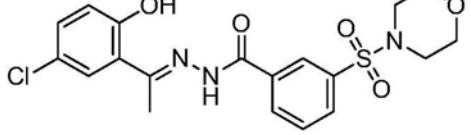
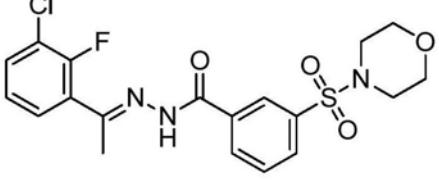
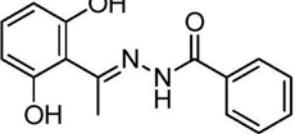
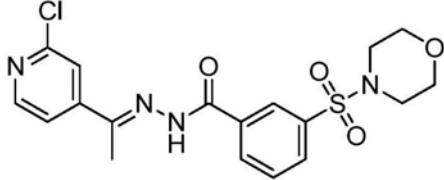
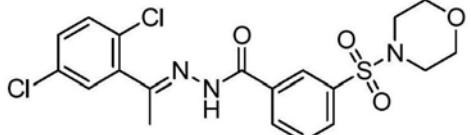
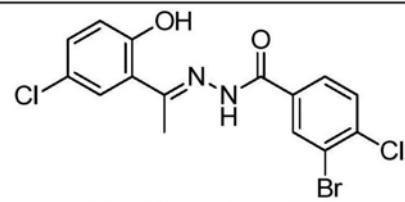
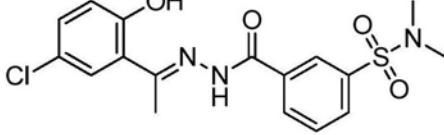
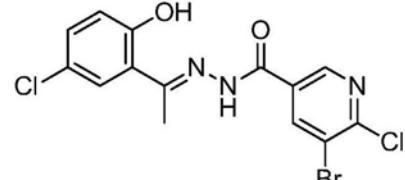
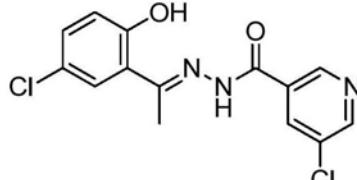
序号	结构	ICM 评分	Glide 评分	Gold 拟合度
1		-42.25	-8.14	56.26
2		-42.25	-7.92	58.21
3		-21.91	-7.87	51.29

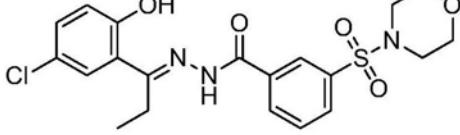
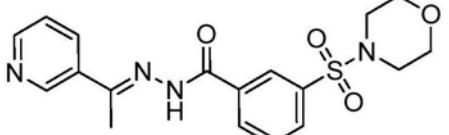
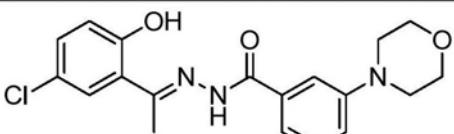
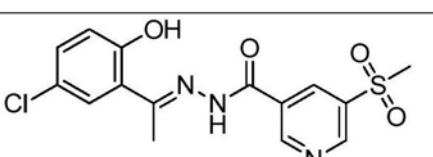
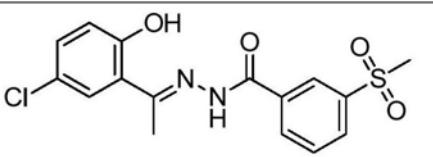
[0294]

序号	结构	ICM 评分	Glide 评分	Gold 拟合度
4		-37.77	-8.64	57.69
5		-36.3	-8.84	47.98
6		-18.39	-6.63	49.93
[0295]		-8.16	-7.21	41.86
		-8.5	-6.81	52.19
		-24	-6.26	43.26
		-20.97	-6.14	46.64

[0296] 表2.

序号	结构	ICM 评分	Glide 评分	Gold 拟合度
[0297]		-29.76	-7.89	58.21

序号	结构	ICM 评分	Glide 评分	Gold 拟合度	
12		-38.16	-8.96	58.17	
13		-36.14	-9.21	54.88	
14		-23.81	-6.75	46.21	
15		-31.24	-7.91	51.29	
[0298]	16		-41.26	-6.87	53.29
	17		-29.23	-7.93	43.29
	18		-41.96	-9.87	53.92
	19		-27.24	-6.87	43.76
	20		-21.41	-6.28	37.28

序号	结构	ICM 评分	Glide 评分	Gold 拟合度
21		-23.11	-7.21	39.84
22		-19.88	-6.97	37.24
[0299]		-38.11	-8.21	46.81
24		-37.11	-9.23	51.65
25		-39.14	-8.21	49.11

[0300] 5. 分子动力学模拟结果

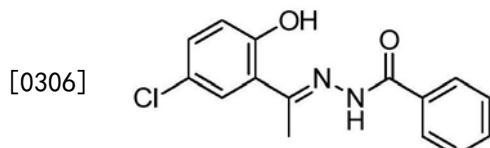
[0301] 如果有一个对接构成另一个的偏好,用化合物12的两种不同的对接构成进行分子动力学(“MD”)模拟来确定。这些数据可较好的告知哪些相互作用在从合成的化合物获得的结果中发挥作用。通过氢键与Ser289或Arg316的羟基部分直接相互作用(结合模型1,见图3和表3),化合物12结合到二核苷酸结合口袋,对接结果显示具有较高的排名状态。然而,有另外一个构成有利于得分的化合物12的吗啉环的构成。所述化合物12的吗啉环与Ser289和Arg316相互作用(结合模型2,见图3和表3)。

[0302] 使用AMBER suite的MD被用来评价预两种测结合模型的结合能量。结合模型1的模拟显示化合物12和Arg 316以及羟基与Ser289间潜在的氢键间的π共轭电子的相互作用。结合模型2的分析显示化合物12和Trp756间的潜在的π-π相互作用,与Arg310和Arg316更有利形成氢键。进一步地,结合模型1被预测具有与Val1590的氢键,而结合模型2具有包括氯的范德华互作。MMPBSA分析的最后100ps的模拟显示结合模型2被预测具有结合自由能~-40.8kcal/mol,其接近20kcal/mol,比结合模型1的~-21.0更合适。前100ps的模拟可能部分的反应了复合物的平衡以至于计算的结合自由能不合适。在对接过程中,这些结果与结合结构的排名对比。在对接和MD期间,这些不同产生于蛋白结构中的不同是可能的,所述蛋白结构带有用于增加对接程序速度的刚性结构和MD使用的柔性结构。

[0303] 表3.

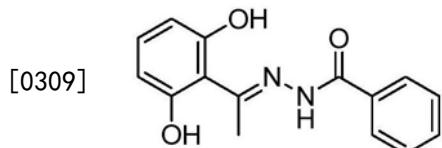
	MD	化合物 No. 12 (结合模式 1)	化合物 No. 12 (结合模式 2)
[0304]	1-100ps: ΔG-结合(kcal/mol) 101-200ps: ΔG-结合(kcal/mol)	-20.2154 -21.0263 0.394	-32.9117 -40.8046 1.560
	配体 RMSD (Å)		

[0305] 6. (E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)苯酰肼的制备



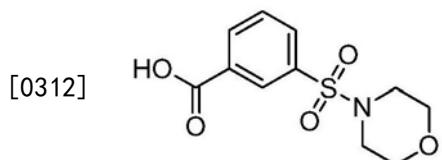
[0307] 在乙酸作为催化剂存在的情况下,1-(5-氯-2-羟苯基)乙酮(100mg,0.586mmol)和苯酰肼(80mg,0.586mmol)被溶解在甲醇(4mL)中,然后反应混合物通过微波照射被加热到120℃30分钟。接着冷却,通过真空除去溶剂,由此产生的粗物质通过急骤柱层析(2%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化得到固态的标题的化合物(90mg)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ7.95(m,2H),7.67-7.62(m,2H),7.56(m,2H),7.35(dd,1H,J=2.4&8.8Hz),6.95(d,1H,J=8.4Hz),3.35(s,3H).ESI-MS:289.0[M+H]⁺。

[0308] 7. (E)-N'-(1-(2,6-二羟苯基)亚乙基)苯酰肼的制备



[0310] 在乙酸作为催化剂存在的情况下,1-(2,6-二羟苯基)乙酮(100mg,0.657mmol)和苯酰肼(89mg,0.657mmol)被溶解在甲醇(4mL)中,然后反应混合物通过微波照射被加热到120℃30分钟。接着冷却,通过真空除去溶剂,由此产生的粗物质通过急骤柱层析(2%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化得到固态的标题的化合物(100mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ7.59(m,2H),7.49(m,1H),7.39(m,2H),7.11(t,1H,J=8.0Hz),6.45(m,2H),2.35(s,3H).ESI-MS:271.1[M+H]⁺。

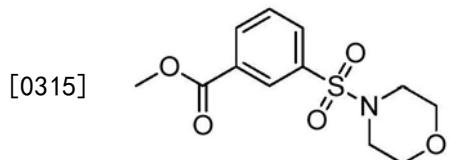
[0311] 8.3-(吗啉磺酰基)苯甲酸的制备



[0313] 在碳酸钾(313mg,2.266mmol)存在的情况下,在室温下,3-(氯代磺酰基)苯甲酸的(250mg,1.133mmol)添加到THF(5mL)中的吗啉(99mg,1.133mmol)中,室温下,允许反应混合物搅拌12小时。反应由TLC监测。完成反应后,通过真空除去溶剂,然后化合物通过柱层析(3%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化得到固态的标题的化合物(160mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ8.34(m,1H),8.32(d,1H,J=8.0Hz),7.99(m,1H),7.76(t,1H,J=8.0Hz),3.70(m,4H),2.98(m,

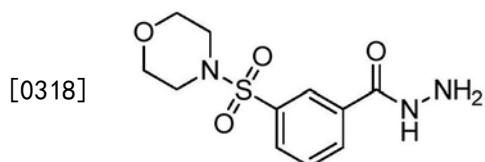
4H). ESI-MS: 272.0 [M+H]⁺。

[0314] 9. 甲基3-(吗啉磺酰基)苯甲酸酯的制备



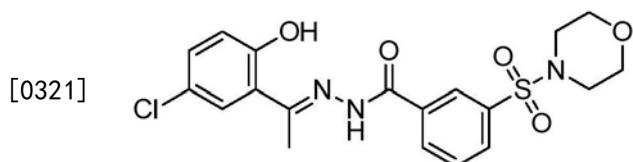
[0316] 在催化剂浓硫酸存在的情况下,在65℃下,3-(吗啉磺酰基)苯甲酸的(100mg,0.369mmol)在甲醇中回流过夜。反应由TLC监测。完成反应后,通过真空除去溶剂,然后化合物通过柱层析纯化获得类白色固态的标题化合物(60mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.38 (t, 1H, J=1.6Hz), 8.27 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.64 (t, 1H, J=8.0Hz), 3.95 (s, 3H), 3.73 (m, 4H), 3.00 (m, 4H). ESI-MS: 286.1 [M+H]⁺。

[0317] 10. 3-(吗啉磺酰基)苯酰肼的制备



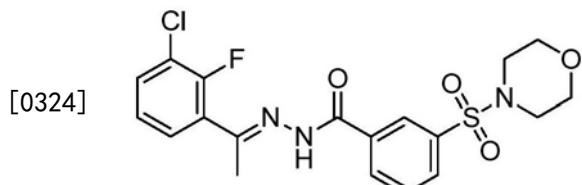
[0319] 甲基3-(吗啉磺酰基)苯甲酸酯(120mg,0.421mmol)添加到甲醇中的肼(17.52mg,0.547mmol)中,在65℃下回流12h。反应由TLC监测。反应完成后,冷去反应混合物,通过真空除去溶剂,然后化合物通过柱层析纯化获得类白色固态的标题化合物(90mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.16 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.63 (t, 1H, J=8.0Hz), 4.19 (m, 2H), 3.71 (m, 4H), 2.97 (m, 4H). ESI-MS: 286.1 [M+H]⁺。

[0320] 11. (E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)-3-(吗啉磺酰基)苯酰肼的制备



[0322] 在乙酸作为催化剂存在的情况下,1-(5-氯-2-羟苯基)乙酮(20mg,0.117mmol)和3-(吗啉磺酰基)苯酰肼(33.5mg,0.117mmol)溶解到甲醇(4mL)中,然后反应混合物通过微波照射被加热到120℃ 30min。接着冷却,通过真空除去溶剂,由此产生的粗物质通过急骤柱层析(2%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化得到固态的标题的化合物(16mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 8.26 (m, 1H), 8.17 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.92 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.72 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.48 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.22 (m, 1H), 6.91 (d, 1H, J=8.8Hz), 3.72 (m, 4H), 3.01 (m, 4H), 2.43 (s, 3H). ESI-MS: 438.1 [M+H]⁺。

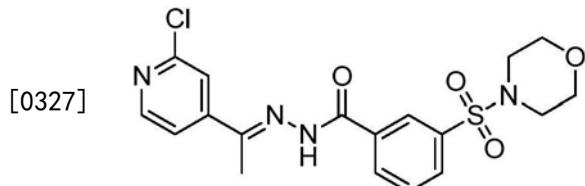
[0323] 12. (E)-N'-(1-(3-氯-2-氟苯基)亚乙基)-3-(吗啉磺酰基)苯酰肼的制备



[0325] 在乙酸作为催化剂存在的情况下,1-(3-氯-2-氟苯基)乙酮(20mg,0.116mmol)和

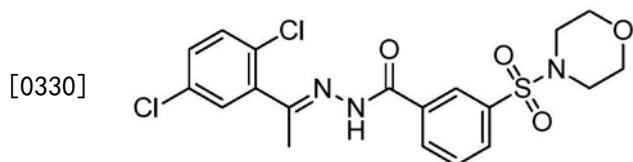
3-(吗啉磺酰基)苯酰肼(33.1mg, 0.116mmol)溶解到甲醇(4mL)中, 然后反应混合物通过微波照射被加热到120℃ 30min。接着冷却, 通过真空除去溶剂, 由此产生的粗物质通过急骤柱层析(2%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化得到固态的标题的化合物(22mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 9.43(s, 1H), 8.37(m, 1H), 8.16(m, 1H), 7.87(d, 1H, J=7.2Hz), 7.65(m, 1H), 7.41(m, 1H), 7.10(t, 1H, J=8.0Hz), 3.71(m, 4H), 2.95(m, 4H), 2.38(s, 3H). ESI-MS: 440.1 [M+H]⁺。

[0326] 13. (E)-N'-(1-(2-氯代吡啶-4-基)亚乙基)-3-(吗啉磺酰基)苯酰肼的制备



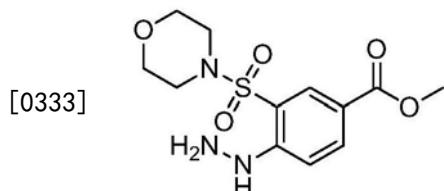
[0328] 在乙酸作为催化剂存在的情况下, 1-(2-氯代吡啶-4-基)乙酮(20mg, 0.129mmol)和3-(吗啉磺酰基)苯酰肼(36.7mg, 0.129mmol)溶解到甲醇(4mL)中, 然后反应混合物通过微波照射被加热到120℃ 30min。接着冷却, 通过真空除去溶剂, 由此产生的粗物质通过急骤柱层析纯化得到60%产量的标题的化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 9.43(m, 1H), 8.39(m, 2H), 8.15(d, 1H, J=8.0Hz), 7.93(d, 1H, J=7.6Hz), 7.70(t, 1H, J=7.6Hz), 7.52(m, 1H), 3.73(m, 4H), 3.02(m, 4H), 2.35(s, 3H). ESI-MS: 423.1 [M+H]⁺。

[0329] 14. (E)-N'-(1-(2,5-二氯苯基)亚乙基)-3-(吗啉磺酰基)苯酰肼的制备



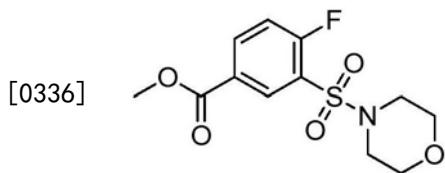
[0331] 在乙酸作为催化剂存在的情况下, 1-(2,5-二氯苯基)乙酮(20mg, 0.106mmol)和3-(吗啉磺酰基)苯酰肼(30.2mg, 0.106mmol)溶解到甲醇(4mL)中, 然后反应混合物通过微波照射被加热到120℃ 30min。接着冷却, 通过真空除去溶剂, 由此产生的粗物质通过急骤柱层析纯化得到10mg产量的标题的化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.29(m, 1H), 8.09(m, 1H), 7.81(m, 1H), 7.57(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.26(m, 2H), 3.52(m, 4H), 2.91(m, 4H), 2.28(s, 3H). ESI-MS: 456.1 [M+H]⁺。

[0332] 15. 甲基4-肼基-3-(吗啉磺酰基)苯甲酸酯的制备

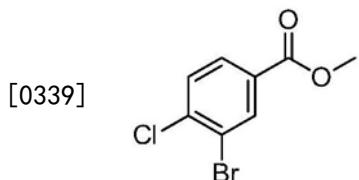


[0334] 甲基4-氟代-3-(吗啉磺酰基)苯甲酸酯(30mg, 0.099mmol)添加到甲醇(8mL)中的肼(4.44mg, 0.138mmol), 在65℃下回流5h。反应由TLC监测。完成反应后冷却, 通过真空除去溶剂, 化合物通过柱层析纯化得到标题的化合物(20mg)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 8.15(d, 1H, J=2.0Hz), 8.03(dd, 1H, J=2.4&9.2Hz), 7.48(d, 1H, J=9.2Hz), 3.86(s, 3H), 3.67(m, 4H), 3.04(m, 4H). ESI-MS: 316.1 [M+H]⁺。

[0335] 16. 甲基4-氟代-3-(吗啉磺酰基)苯甲酸酯的制备

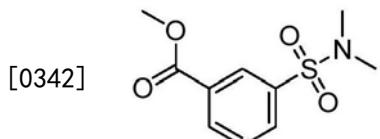


[0338] 17. 甲基3-溴代-4-氯代苯甲酸酯的制备



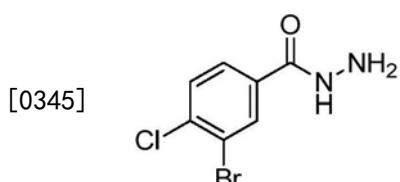
[0340] 在浓硫酸 (5.49mg, 0.042mmol) 存在的情况下, 在70℃下, 3-溴代-4-氯代苯甲酸 (200mg, 0.849mmol) 在甲醇 (10ml) 中被回流过夜。反应由TLC监测。完成反应后, 通过真空除去溶剂, 化合物通过柱层析纯化得到标题的化合物 (130mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.29 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.91 (dd, 1H, J=2.0&8.4Hz), 7.52 (d, 1H, J=8.4Hz), 3.92 (s, 3H). ESI-MS: 250.9 [M+H]⁺。

[0341] 18. 甲基3-(N,N-二甲基氨基磺酰基) 苯甲酸酯的制备



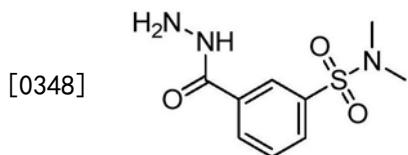
[0343] 在浓硫酸 (5.64mg, 0.044mmol) 存在的情况下, 在70℃下, 3-(N,N-二甲基氨基磺酰基) 苯甲酸 (200mg, 0.872mmol) 在甲醇 (10mL) 中回流过夜。反应由TLC监测。完成反应后, 通过真空除去溶剂, 然后化合物通过柱层析纯化得到标题的化合物 (125mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 88.42 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.97 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.65 (t, 1H, J=8.0Hz), 3.96 (s, 3H), 2.74 (s, 6H). ESI-MS: 244.0 [M+H]⁺。

[0344] 19. 3-溴代-4-氯代苯酰肼的制备



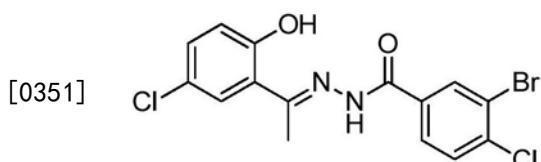
[0346] 甲基3-溴代-4-氯代苯甲酸酯 (120mg, 0.481mmol) 添加到甲醇 (8mL) 中的肼 (23.12mg, 0.721mmol) 中, 并在70℃下回流12h。反应由TLC监测。完成反应后, 通过真空除去溶剂, 然后化合物通过柱层析纯化得到标题的化合物 (30mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 88.02 (d, 1H, J=1.6Hz), 7.60 (dd, 1H, J=2.0&8.0Hz), 7.52 (d, 1H, J=8.0Hz). ESI-MS: 250.9 [M+H]⁺。

[0347] 20. 3-(肼羰基)-N,N-二甲基苯磺酰胺的制备



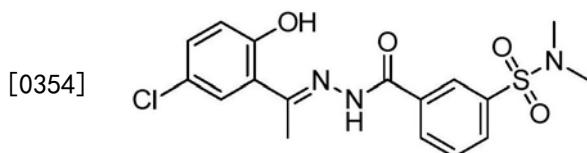
[0349] 甲基3-(N,N-二甲磺酰氨基)苯甲酸酯(150mg, 0.617mmol)添加到甲醇(10ml)中的肼(29.6mg, 0.925mmol)中，并在65°C下回流8h。接着冷却，反应由TLC监测。完成反应后，通过真空除去溶剂，然后化合物通过柱层析纯化得到标题的化合物(60mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 88.11 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.92 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.65 (t, 1H, J=8.0Hz), 2.73 (s, 6H). ESI-MS: 244.0 [M+H]⁺。

[0350] 21. (E)-3-溴代-4-氯-N-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)苯酰肼的制备



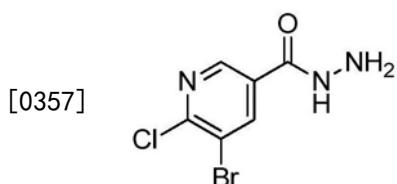
[0352] 在乙酸作为催化剂存在的情况下，3-溴代-4-氯代苯酰肼(30mg, 0.120mmol)和1-(5-氯-2-羟苯基)乙酮(20.51mg, 0.120mmol)溶解在甲醇(4mL)中，然后反应混合物通过微波照射被加热到120°C 30min。反应由TLC监测。完成反应以及冷却后，通过真空除去溶剂，由此产生的粗物质通过急骤柱层析(2%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化得到标题的化合物(15mg)。¹H NMR (400MHz,丙酮-d₆) : δ 88.30 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.73 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.61 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.29 (dd, 1H, J=2.4&8.4Hz), 6.93 (d, 1H, J=8.8Hz), 2.55 (s, 3H). ESI-MS: 402.9 [M+H]⁺。

[0353] 22. (E)-3-(2-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)肼羰基)-N,N-二甲基苯磺酰基-酰胺。



[0355] 在乙酸作为催化剂存在的情况下，3-(肼羰基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(50mg, 0.206mmol)和1-(5-氯-2-羟苯基)乙酮(35.1mg, 0.206mmol)溶解在甲醇(4mL)中，然后反应混合物通过微波照射被加热到120°C 30min。反应由TLC监测。完成反应以及接着冷却之后，通过真空除去溶剂，由此产生的粗物质通过急骤柱层析(2%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化得到固态的标题的化合物(15mg)。¹H NMR (400MHz, 丙酮-d₆) : δ 88.29 (m, 2H), 8.01 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.83 (t, 1H, J=8.4Hz), 7.62 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.32 (dd, 1H, J=2.4&8.8Hz), 6.96 (d, 1H, J=8.8Hz), 2.73 (s, 6H), 2.58 (s, 3H). ESI-MS: 396.0 [M+H]⁺。

[0356] 23. 5-溴代-6-氯烟酸酰肼



[0358] 甲基5-溴代-6-氯烟酸盐(100mg, 0.399mmol)添加到甲醇(8ml)中的肼(19.19mg,

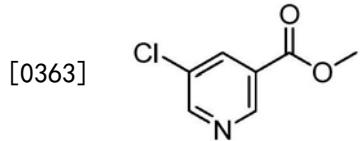
0.599mmol) 中被在70℃下加热过夜。反应由TLC监测。完成反应后,通过真空除去溶剂,化合物通过柱层析得到标题的化合物(20mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 8.33 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.01 (d, 1H, J=2.4Hz)。

[0359] 24. (E)-5-溴代-6-氯-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)烟酸酰肼的制备.



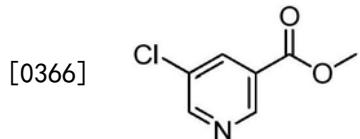
[0361] 在乙酸作为催化剂存在的情况下,5-溴-6-氯烟酸酰肼(15mg,0.060mmol)和1-(5-氯-2-羟苯基)乙酮(10.22mg,0.060mmol)溶解在甲醇(4mL)中,然后反应混合物通过微波照射被加热到120℃ 30min。反应由TLC监测。完成反应以及接着冷却之后,通过真空除去溶剂,由此产生的粗物质通过急骤柱层析(2%CH₃OH/CH₂C₁₂)纯化得到固态的标题的化合物(8mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.39 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.28 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.32 (dd, 1H, J=2.4&8.8Hz), 7.06 (d, 1H, J=6.8Hz), 6.92 (d, 1H, J=9.2Hz), 6.81 (d, 1H, J=6.8Hz), 2.47 (s, 3H). ESI-MS: 404.0 [M+H]⁺。

[0362] 25. 甲基5-氯烟酸盐的制备



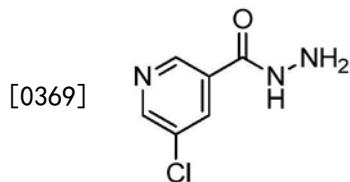
[0364] 在浓硫酸(8.20mg,0.063mmol)存在的情况下,在70℃下,5-氯烟酸(200mg,1.269mmol)在甲醇(10mL)中回流过夜。反应由TLC监测。完成反应后,通过真空除去溶剂,化合物通过柱层析纯化得到标题的化合物(120mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 89.07 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.72 (d, 1H, J=2.0Hz), 8.26 (m, 1H), 3.95 (s, 1H)。

[0365] 26. 甲基5-氯烟酸盐的制备



[0367] 在浓硫酸(8.20mg,0.063mmol)存在的情况下,在70℃下,5-氯烟酸(200mg,1.269mmol)在甲醇(8mL)中回流过夜。反应由TLC监测。完成反应后,通过真空除去溶剂,化合物通过柱层析纯化得到标题的化合物(120mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 89.07 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.72 (d, 1H, J=2.0Hz), 8.26 (m, 1H), 3.95 (s, 1H)。

[0368] 27. 5-氯烟酸酰肼的制备



[0370] 酰肼(17.93mg,0.560mmol)添加到甲醇(8mL)中的甲基5-氯烟酸盐(80mg,

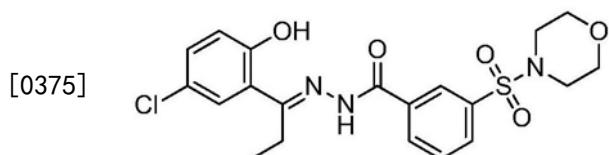
0.466mmol) 并在70℃下加热过夜。反应由TLC监测。完成反应后,通过真空除去溶剂,化合物通过柱层析纯化得到标题的化合物(40mg)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 8.85 (d, 1H, J=2.0Hz), 8.70 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.22 (t, 1H, J=2.0Hz). ESI-MS: 172.0 [M+H]⁺。

[0371] 28. (E)-5-氯-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)烟酸酰肼的制备



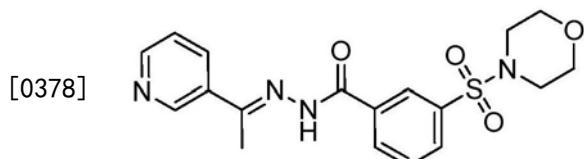
[0373] 在乙酸作为催化剂存在的情况下,5-氯烟酸酰肼(30mg, 0.175mmol)和1-(5-氯-2-羟苯基)乙酮(29.8mg, 0.175mmol)溶解在甲醇(4mL)中,然后反应混合物通过微波照射被加热到120℃ 30min。反应由TLC监测。完成反应并接着冷却之后,通过真空除去溶剂,由此产生的粗物质通过急骤柱层析(2%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化得到固态的标题的化合物(20mg)。¹H NMR(400MHz,丙酮-d₆): δ 9.06 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, J=2.8Hz), 7.31 (dd, 1H, J=2.0&8.4Hz), 6.95 (d, 1H, J=8.8Hz), 2.58 (s, 3H). ESI-MS: 324.0 [M+H]⁺。

[0374] 29. (E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚丙基)-3-(吗啉磺酰基)苯酰肼的制备



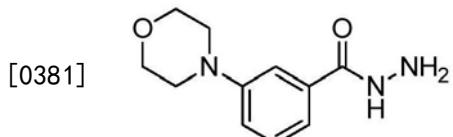
[0376] 在乙酸作为催化剂存在的情况下,3-(吗啉磺酰基)苯酰肼(40mg, 0.140mmol)和1-(5-氯-2-羟苯基)丙基-1-酮(25.9mg, 0.140mmol)溶解在甲醇(4mL)中,然后反应混合物通过微波照射被加热到120℃ 30min。反应由TLC监测。完成反应并接着冷却之后,通过真空除去溶剂,由此产生的粗物质通过急骤柱层析(2%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化得到固态的标题的化合物(20mg)。¹H NMR(400MHz,丙酮-d₆): δ 8.26 (m, 2H), 8.00 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.84 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.64 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.33 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, J=9.2Hz), 3.69 (m, 4H), 3.10 (q, 2H, J=7.6Hz), 2.99 (m, 4H), 1.26 (t, 3H, J=7.6Hz). ESI-MS: 452.1 [M+H]⁺。

[0377] 30. (E)-3-(吗啉磺酰基)-N'-(1-(哌啶-3-基)亚乙基)苯酰肼的制备



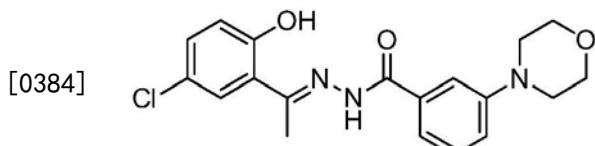
[0379] 在乙酸作为催化剂存在的情况下,3-(吗啉磺酰基)苯酰肼(40mg, 0.140mmol)和1-(哌啶-3-基)乙酮(16.98mg, 0.140mmol)溶解在甲醇(4mL)中,然后反应混合物通过微波照射被加热到120℃ 30min。反应由TLC监测。完成反应并接着冷却之后,通过真空除去溶剂,由此产生的粗物质通过急骤柱层析(2%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化得到固态的标题的化合物(15mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 9.53 (bs, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.89 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.67 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.32 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 2.39 (s, 3H). ESI-MS: 389.0 [M+H]⁺。

[0380] 31. 3-吗啉苯酰肼的制备



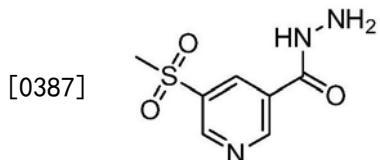
[0382] 甲基3-吗啉苯甲酸酯(100mg, 0.452mmol)添加到在甲醇(10mL)中的肼(14.48mg, 0.452mmol)中并在65℃下回流12h。反应由TLC监测。完成反应并接着冷却之后,通过真空除去溶剂,化合物通过柱层析(2%CH₃OH/CH₂C₁₂)纯化得到固态的标题的化合物(52mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 89.69 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 4.45 (bs, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.14 (m, 4H). ESI-MS: 222.1 [M+H]⁺。

[0383] 32. (E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)-3-吗啉苯酰肼的制备



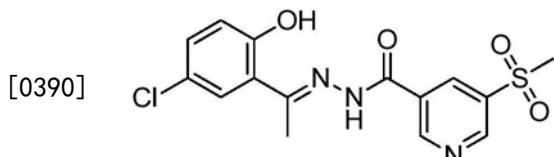
[0385] 在乙酸作为催化剂存在的情况下,1-(5-氯-2-羟苯基)乙酮(40mg, 0.234mmol)和3-吗啉苯酰肼(51.9mg, 0.234mmol)溶解在甲醇(4mL)中,反应混合物通过微波照射被加热到120℃ 30min。反应由TLC监测。完成反应并接着冷却之后,通过真空除去溶剂,由此产生的粗物质通过急骤柱层析(2%CH₃OH/CH₂C₁₂)纯化得到固态的标题的化合物(60mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 87.65 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.42-7.32 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 6.94 (d, 1H, J=8.8Hz), 3.77 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 2.48 (s, 3H). ESI-MS: 374.1 [M+H]⁺。

[0386] 33.5-(甲基磺酰基)烟酸酰肼的制备



[0388] 甲基5-(甲基磺酰基)烟酸盐(100mg, 0.465mmol)添加到在甲醇(10mL)中的肼(17.87mg, 0.558mmol)中,并在70℃下回流12h。反应由TLC监测。完成反应并接着冷却之后,通过真空除去溶剂,化合物通过急骤柱层析(3%CH₃OH/CH₂C₁₂)纯化得到固态的标题的化合物(83mg, 80%的产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 89.20 (d, 1H, J=2.0Hz), 9.17 (d, 1H, J=2.0Hz), 8.61 (s, 1H), 3.11 (s, 3H). ESI-MS: 216.1 [M+H]⁺。

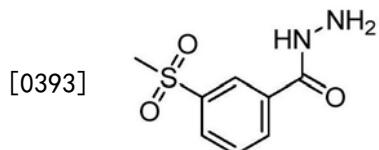
[0389] 34. (E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)-5-(甲基磺酰基)烟酸酰肼的制备



[0391] 在乙酸作为催化剂存在的情况下,1-(5-氯-2-羟苯基)乙酮(50mg, 0.293mmol)和5-(甲基磺酰基)烟酸酰肼(63.1mg, 0.293mmol)溶解在甲醇(4mL)中,反应混合物通过微波照射被加热到120℃ 30min。反应由TLC监测。完成反应并接着冷却之后,通过真空除去溶剂,由此产生的粗物质通过急骤柱层析(3%CH₃OH/CH₂C₁₂)纯化得到固态的标题的化合物(70mg, 63%的产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 811.86 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.27 (s, 1H),

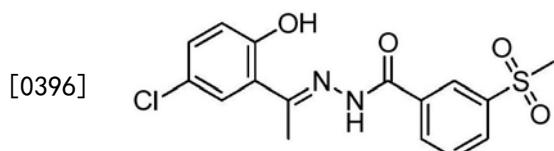
8.76 (s, 1H) , 7.68 (s, 1H) , 7.36 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$) , 6.97 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$) , 3.42 (s, 3H) , 2.53 (s, 3H) . ESI-MS: 368.8 [M+H]⁺。

[0392] 35. 3-(甲基磺酰基) 苯酰肼的制备



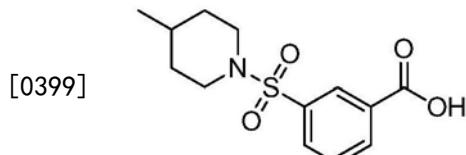
[0394] 甲基3-(甲基磺酰基) 苯甲酸酯 (100mg, 0.467mmol) 添加到在甲醇 (10mL) 中的肼 (22.44mg, 0.700mmol) 中, 并在70°C下回流12h。反应由TLC监测。完成反应并接着冷却之后, 通过真空除去溶剂, 化合物通过急骤柱层析 (3%CH₃OH/CH₂Cl₂) 纯化得到固态的标题的化合物 (80mg, 80%的产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ8.28 (s, 1H) , 8.07 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$) , 8.01 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.62 (t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$) , 3.04 (s, 3H) . ESI-MS: 215.1 [M+H]⁺。

[0395] 36. (E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基) 亚乙基)-3-(甲基磺酰基) 苯酰肼的制备



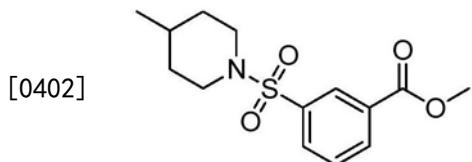
[0397] 在乙酸作为催化剂存在的情况下, 1-(5-氯-2-羟苯基) 乙酮 (55mg, 0.322mmol) 和3-(甲基磺酰基) 苯酰肼 (69.1mg, 0.322mmol) 溶解在甲醇 (5mL) 中, 反应混合物通过微波照射被加热到120°C 30min。反应由TLC监测。完成反应并接着冷却之后, 通过真空除去溶剂, 由此产生的粗物质通过急骤柱层析 (3%CH₃OH/CH₂Cl₂) 纯化得到固态的标题的化合物 (70mg, 63.4%的产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ8.49 (s, 1H) , 8.26 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$) , 8.18 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.80 (t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.60 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$) , 7.27 (m, 1H) , 6.93 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$) , 3.19 (s, 3H) , 2.49 (s, 3H) . ESI-MS: 367.8 [M+H]⁺。

[0398] 37. 3-((4-甲基哌啶-1-基) 磺酰基) 苯甲酸的制备



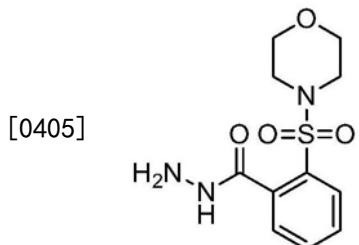
[0400] 在碳酸钾 (251mg, 1.813mmol) 存在的情况下, 在室温下, 4-甲基哌啶 (180mg, 1.813mmol) 添加到在四氢呋喃 (THF) (5mL的体积) 中的3-(氯磺酰基) 苯甲酸 (200mg, 0.906mmol), 在室温下, 搅拌反应混合物12h。反应由TLC监测。完成反应后, 通过真空除去溶剂, 化合物通过柱层析 (3%CH₃OH/CH₂Cl₂) 纯化得到固态的标题的化合物。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) : δ8.32 (m, 1H) , 8.27 (m, 1H) , 7.96 (m, 1H) , 7.72 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$) , 3.72 (m, 2H) , 2.27 (m, 2H) , 1.68 (m, 2H) , 1.29 (m, 1H) , 1.21 (m, 2H) , 0.88 (d, 3H, $J=6.4\text{Hz}$) . ESI-MS: 284.1 [M+H]⁺。

[0401] 38. 甲基3-((4-甲基哌啶-1-基) 磺酰基) 苯甲酸酯的制备



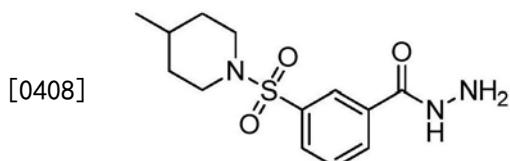
[0403] 在浓硫酸 (2.74mg, 0.021mmol) 存在的情况下, 在70℃下, 3-((4-甲基哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酸 (120mg, 0.424mmol) 在甲醇中回流过夜。反应由TLC监测。完成反应后, 通过真空除去溶剂, 然后化合物通过急骤层析纯化得到甲基3-((4-甲基哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酸酯 (100mg, 0.319mmol, 75%产率)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 8.39 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.62 (t, 1H, J = 7.6Hz), 3.95 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.29 (m, 3H), 0.90 (d, 3H, J = 4.8Hz). ESI-MS: 298.1 [M+H]⁺。

[0404] 39.2-(吗啉磺酰基)苯甲酰肼制备



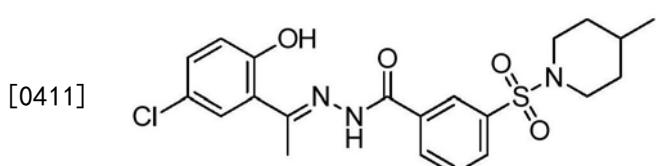
[0406] 肼 (22.46mg, 0.701mmol) 添加到在甲醇中的甲基2-(吗啉磺酰基)苯甲酸酯 (100mg, 0.350mmol) 中并在70℃下回流12h。接着冷却, 反应由TLC监测。完成反应后, 通过真空除去溶剂, 然后化合物通过急骤层析纯化得到固态的标题的化合物2-(吗啉磺酰基)苯甲酰肼 (40mg, 0.129mmol, 36.8%产率)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 87.86 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H, J = 1.2&7.6Hz), 7.40 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.15 (m, 4H). ESI-MS: 286.1 [M+H]⁺。

[0407] 40.3-((4-甲基哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰肼的制备



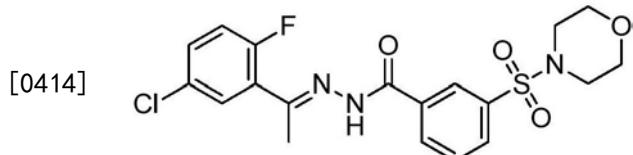
[0409] 甲基3-((4-甲基哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酸酯 (100mg, 0.336mmol) 添加到在甲醇中的肼 (21.55mg, 0.673mmol) 中, 并在65℃下回流8h。接着冷却, 反应由TLC监测。完成反应后, 通过真空除去溶剂, 然后化合物通过柱层析纯化产生3-((4-甲基哌啶-1-基)磺酰基)苯酰肼 (70mg, 0.217mmol, 64.4%产率)。¹H NMR (CD3OD, 400MHz) : δ 88.16 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.70 (t, 1H, J = 7.6Hz), 3.74 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.32-1.16 (m, 3H), 0.90 (d, 3H, J = 6.0Hz). ESI-MS: 298.1 [M+H]⁺。

[0410] 41. (E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)-3-((4-甲基哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰肼的制备



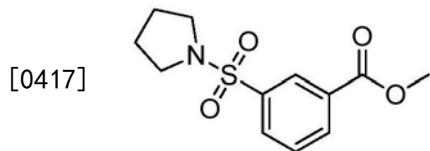
[0412] 在乙酸作为催化剂存在的情况下,3-((4-甲基哌啶-1-基)磺酰基)苯酰肼(70mg,0.235mmol)和1-(5-氯-2-羟苯基)乙酮(40.2mg,0.235mmol)溶解在甲醇(4ml的体积)中,然后反应混合物通过微波照射被加热到120℃ 30min。反应由TLC监测。完成反应,接着冷却后,通过真空除去溶剂,由此得到的粗物质通过急骤柱层析(2%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化得到固态的标题的化合物(E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)-3-((4-甲基哌啶-1-基)磺酰基)苯酰肼(15mg,0.032mmol,13.60%产率)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz):δ8.11(m,2H),7.81(m,1H),7.59(m,1H),7.39(m,1H),7.19(m,1H),6.89(m,1H),3.69(m,2H),2.41(m,2H),2.24(m,2H),1.63(m,2H),1.24(m,4H),0.87(d,3H,J=4.4Hz)。质量[M+H]⁺:450.2。

[0413] 42. (E)-N'-(1-(5-氯-2-氟苯基)亚乙基)-3-(吗啉磺酰基)苯酰肼的制备



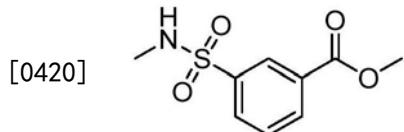
[0415] 在乙酸作为催化剂存在的情况下,1-(5-氯-2-氟苯基)乙酮(20mg,0.116mmol)和3-(吗啉磺酰基)苯酰肼(33.1mg,0.116mmol)溶解在甲醇(4ml的体积),然后反应混合物通过微波照射被加热到120℃ 30min。反应由TLC监测。完成反应,接着冷却后,通过真空除去溶剂,由此得到的化合物通过急骤柱层析(2%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化得到固态的标题的化合物(E)-N'-(1-(5-氯-2-氟苯基)亚乙基)-3-(吗啉磺酰基)苯酰肼(10mg,0.022mmol,19.22%产率)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz):δ8.26(m,1H),8.09(m,1H),7.80(d,1H,J=7.6Hz),7.58(t,1H,J=7.6Hz),7.37(m,1H),7.21(m,1H),6.95(m,1H),3.61(m,4H),2.90(m,4H),2.29(s,3H)。质量[M+H]⁺:440.1。

[0416] 43. 甲基3-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯甲酸酯的制备



[0418] 在浓硫酸(5.06mg,0.039mmol)存在的情况下,在70℃下,3-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯甲酸(200mg,0.783mmol)在甲醇中回流过夜。反应由TLC监测。完成反应,接着冷却后,通过真空除去溶剂,然后化合物通过急骤层析纯化得到甲基3-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯甲酸酯(150mg,0.535mmol,68.3%产率)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz):δ8.47(m,1H),8.25(d,1H,J=7.6Hz),8.02(dt,1H,J=1.2&8.0Hz),7.63(t,1H,J=7.6Hz),3.96(s,3H),3.27(m,4H),1.77(m,4H)。质量[M+H]⁺:270.1。

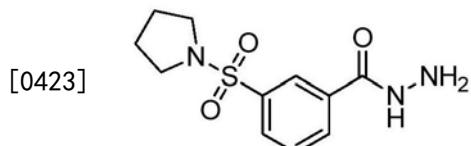
[0419] 44. 甲基3-(N-甲磺酰氨基)苯甲酸酯的制备



[0421] 在浓硫酸(6.01mg,0.046mmol)存在的情况下,在70℃下,3-(N-甲磺酰氨基)苯甲酸(200mg,0.929mmol)在甲醇中回流过夜。反应由TLC监测。完成反应后,通过真空除去溶剂,然后化合物通过急骤层析纯化得到甲基3-(N-甲磺酰氨基)苯甲酸酯(120mg,

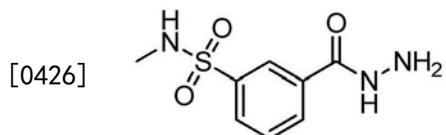
0.497mmol, 53.5%产率)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 8.51 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.06 (dt, 1H, J=1.2&8.0Hz), 7.63 (t, 1H, J=7.6Hz), 3.96 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)。质量 [M+H]⁺: 230.1。

[0422] 45. 3-(吡咯烷-1-基磺酰基) 苯酰肼的制备



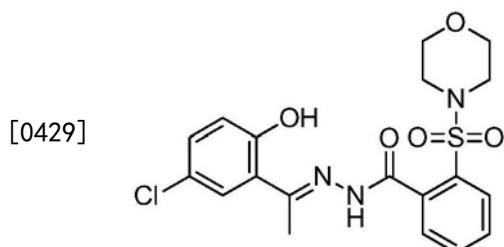
[0424] 甲基3-(吡咯烷-1-基磺酰基) 苯甲酸酯 (150mg, 0.557mmol) 添加到在甲醇中的肼 (35.7mg, 1.114mmol) 中, 并在65℃下回流12h。接着冷却, 反应由TLC监测。完成反应后, 通过真空除去溶剂, 然后化合物通过柱层析纯化得到3-(吡咯烷-1-基磺酰基) 苯酰肼 (110mg, 0.396mmol, 71.1%产率)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 8.18 (m, 1H), 8.03 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.97 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.78 (bs, 1H), 7.63 (t, 1H, J=7.6Hz), 4.17 (bs, 2H), 3.25 (m, 4H), 1.77 (m, 4H)。质量 [M+H]⁺: 270.1。

[0425] 46. 3-(肼羰基)-N-甲苯磺酰胺的制备



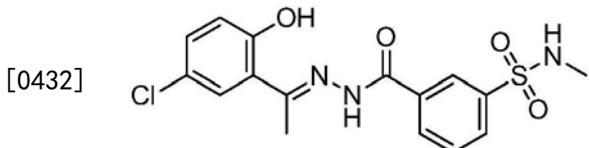
[0427] 肼 (43.3mg, 1.352mmol) 添加到在甲醇中的甲基3-(N-甲磺酰氨基) 苯甲酸酯 (155mg, 0.676mmol) 中, 并在65℃下回流12h。接着冷却, 反应由TLC监测。完成反应后, 通过真空除去溶剂, 然后化合物通过柱层析纯化得到3-(肼羰基)-N-甲苯磺酰胺 (120mg, 0.502mmol, 74.3%产率)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 8.25 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 2.69 (d, 3H, J=5.2Hz)。ESI-MS: 230.0 [M+H]⁺。

[0428] 47. (E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)-2-(吗啉磺酰基) 苯酰肼的制备



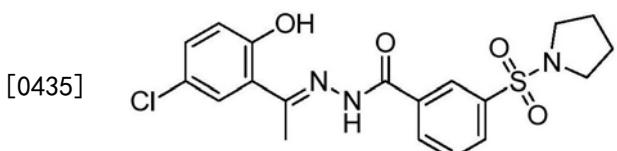
[0430] 在乙酸作为催化剂存在的情况下, 2-(吗啉磺酰基) 苯酰肼 (30mg, 0.105mmol) 和1-(5-氯-2-羟苯基) 乙酮 (17.94mg, 0.105mmol) 溶解在甲醇 (4ml的体积) 中, 然后反应混合物通过微波照射被加热到120℃ 30min。反应由TLC监测。完成反应, 接着冷却后, 通过真空除去溶剂, 由此产生的粗物质通过急骤柱层析 (2%CH₃OH/CH₂Cl₂) 纯化得到固态的标题化合物 (E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基) 亚乙基)-2-(吗啉磺酰基) 苯酰肼 (10mg, 0.022mmol, 21.28%产率)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) : δ 7.95 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.95-7.70 (m, 2H), 7.66 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.56 (d, 1H, J=2.8Hz), 7.25 (dd, 1H, J=2.8&8.8Hz), 6.91 (d, 1H, J=8.4Hz), 3.66 (m, 4H), 3.2 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)。质量 [M+H]⁺: 438.1。

[0431] 48. (E)-3-(2-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)肼羰基-N-甲基苯磺酰胺的制备



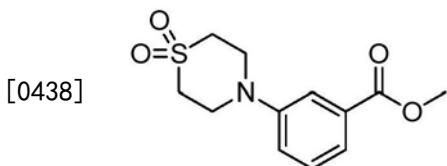
[0433] 在乙酸作为催化剂存在的情况下,3-(肼羰基)-N-甲苯磺酰胺(120mg,0.523mmol)和1-(5-氯-2-羟苯基)乙酮(89mg,0.523mmol)溶解在甲醇(4ml的体积)中,然后反应混合物通过微波照射被加热到120℃ 30min。反应由TLC监测。完成反应,接着冷却后,通过真空中除去溶剂,由此产生的粗物质通过急骤柱层析(2%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化得到固态的标题化合物(E)-3-(2-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)肼羰基)-N-甲苯磺酰胺(75mg,0.192mmol,36.8%产率)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz):δ8.21(m,1H),8.06(m,1H),7.95(d,1H,J=7.6Hz),7.59(t,1H,J=8.0Hz),7.39(d,1H,J=2.4Hz),7.18(m,1H),6.90(d,1H,J=8.0Hz),2.56(s,3H),2.36(s,3H)。质量[M+H]⁺:382.1。

[0434] 49. (E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)-3-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯酰肼的制备



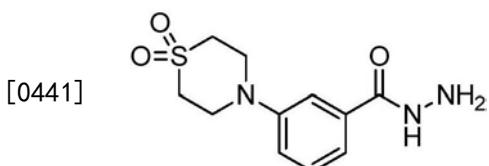
[0436] 在乙酸作为催化剂存在的情况下,3-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯酰肼(105mg,0.390mmol)和1-(5-氯-2-羟苯基)乙酮(66.5mg,0.390mmol)溶解在甲醇(4ml的体积)中,然后反应混合物通过微波照射被加热到120℃ 30min。反应由TLC监测。完成反应,接着冷却后,通过真空除去溶剂,由此产生的粗物质通过急骤柱层析(2%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化得到固态的标题化合物(E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)-3-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯酰肼(70mg,0.163mmol,41.7%产率)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz):δ8.18(m,1H),8.13(m,1H),7.95(d,1H,J=7.6Hz),7.65(t,1H,J=7.6Hz),7.41(m,1H),7.21(m,1H),6.93(d,1H,J=8.8Hz),3.23(m,4H),2.39(s,3H),1.75(m,4H)。质量[M+H]⁺:422.1。

[0437] 50. 甲基3-(1,1-二氧硫吗啉)苯甲酸酯的制备



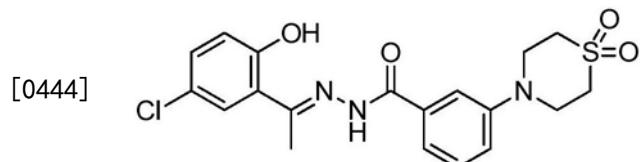
[0439] 在浓硫酸(2.53mg, 0.020mmol)存在的情况下,在70℃下,3-(1,1-二氧化硫吗啉)苯甲酸(100mg, 0.392mmol)在甲醇(5ml)中回流过夜。反应由TLC监测。完成反应后,通过真空除去溶剂,然后化合物通过急骤层析纯化得到甲基3-(1,1-二氧化硫吗啉)苯甲酸酯(99mg, 0.353mmol, 90%产率)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 7.58 (m, 2H), 7.36 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.09 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (m, 4H), 3.11 (m, 4H)。质量 [M+H]⁺: 270.1。

[0440] 51. 3-(1,1-二氧硫吗啉) 苯酰肼的制备



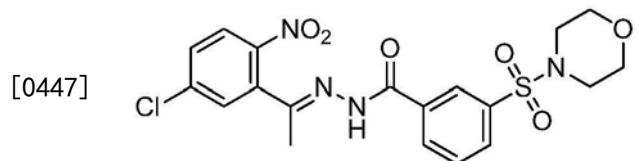
[0442] 甲基3-(1,1-二氧硫吗啉)苯甲酸酯(95mg,0.353mmol)添加到在甲醇中的肼(22.61mg,0.705mmol)中,并在65℃下回流12h。接着冷却,反应由TLC监测。完成反应后,通过真空除去溶剂,然后化合物通过柱层析(2%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化得到固态的标题化合物3-(1,1-二氧硫吗啉)苯酰肼(32mg,0.109mmol,31.0%产率)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz):δ7.34(m,1H),7.29(t,1H,J=8.4Hz),7.18(d,1H,J=7.6Hz),6.70(dd,1H,J=4.8&8.0Hz),3.85(m,4H),3.05(m,4H)。质量[M+H]⁺:270.1。

[0443] 52.(E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)-3-(1,1-二氧硫吗啉)苯酰肼的制备



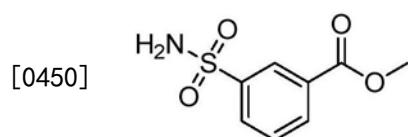
[0445] 在乙酸作为催化剂存在的情况下,3-(1,1-二氧硫吗啉)苯酰肼(30mg,0.111mmol)和1-(5-氯-2-羟苯基)乙酮(19.00mg,0.111mmol)溶解在甲醇(4ml的体积)中,然后反应混合物通过微波照射被加热到120℃ 30min。反应由TLC监测。完成反应,接着冷却后,通过真空除去溶剂,由此产生的粗物质通过柱层析(2%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化得到固态的标题化合物(E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)-3-(1,1-二氧硫吗啉)苯酰肼(15mg,0.035mmol,31.3%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz):δ7.65(d,1H,J=2.0Hz),7.47(m,1H),7.41(t,1H,J=7.6Hz),7.36-7.27(m,3H),6.94(d,1H,J=8.8Hz),3.87(m,4H),3.17(m,4H),2.48(s,3H)。质量[M+H]⁺:422.2。

[0446] 53.(E)-N'-(1-(5-氯-2-硝基苯基)亚乙基)-3-(吗啉磺酰基)苯酰肼的制备



[0448] 在乙酸作为催化剂存在的情况下,1-(5-氯-2-硝基苯基)乙酮(30mg,0.150mmol)和3-(吗啉磺酰基)苯甲酰肼(42.9mg,0.150mmol)溶解在甲醇(4ml的体积)中,然后反应混合物通过微波照射被加热到120℃ 30min。反应由TLC监测。完成反应,接着冷却后,通过真空除去溶剂,由此产生的粗物质通过急骤柱层析(2%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化得到固态的产品(E)-N'-(1-(5-氯-2-硝基苯基)亚乙基)-3-(吗啉磺酰基)苯酰肼(15mg,0.030mmol,20.09%产率)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz):δ8.20(m,1H),8.07(m,1H),7.88(m,1H),7.66(m,1H),7.51(m,2H),7.39(m,1H),3.69(m,4H),2.99(m,4H),2.29(s,3H)。质量[M+H]⁺:468.0。

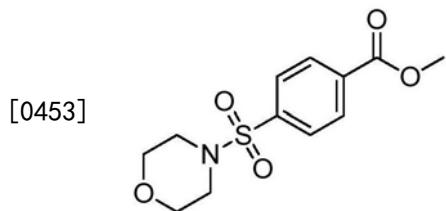
[0449] 54.甲基3-氨基磺酰基苯甲酸酯的制备



[0451] 在浓硫酸(4.82mg,0.037mmol)存在的情况下,在70℃下,3-氨基磺酰基苯甲酸(150mg,0.746mmol)在甲醇(5mL)中回流过夜。反应由TLC监测。完成反应后,通过真空除去溶剂,然后化合物通过急骤层析纯化得到固态的甲基3-氨基磺酰基苯甲酸酯(115mg,0.524mmol,70.2%产率)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz):δ8.53(m,1H),8.18(d,1H,J=8.0Hz),

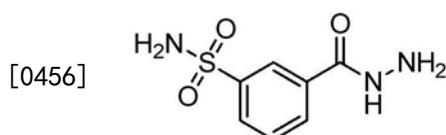
8.08 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.57 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$) , 3.92 (s, 3H) . 质量 $[\text{M}+\text{H}]^+ : 216.0$ 。

[0452] 55. 甲基4-(吗啉磺酰基) 苯甲酸酯的制备



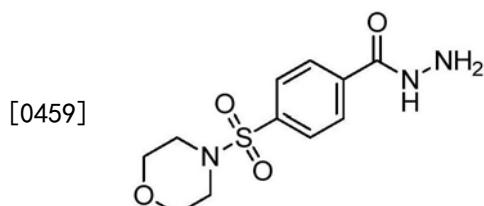
[0454] 在浓硫酸 (3.57mg, 0.028mmol) 存在的情况下, 在70°C下, 4-(吗啉磺酰基) 苯甲酸 (150mg, 0.553mmol) 在甲醇中回流过夜。反应由TLC监测。完成反应后, 通过真空除去溶剂, 然后化合物通过急骤层析纯化得到甲基4-(吗啉磺酰基) 苯甲酸酯 (135mg, 0.464mmol, 84% 产率)。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) : \delta 8.21 (\text{m}, 2\text{H}), 7.82 (\text{m}, 2\text{H}), 3.97 (\text{s}, 3\text{H}), 3.4 (\text{m}, 4\text{H}), 3.02 (\text{m}, 4\text{H})$. 质量 $[\text{M}+\text{H}]^+ : 286.0$ 。

[0455] 56. 3-(肼羰基) 苯磺酰胺的制备



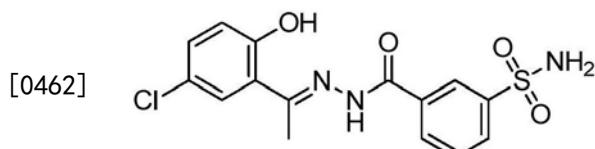
[0457] 甲基3-氨基磺酰基苯甲酸酯 (110mg, 0.511mmol) 添加到甲醇中的肼 (32.8mg, 1.022mmol) 中并在65°C下回流8h。接着冷却, 反应由TLC监测。完成反应后, 通过真空除去溶剂, 然后化合物通过急骤层析 (5% 甲醇/DCM) 纯化得到白色固态的3-(肼羰基) 苯磺酰胺 (57mg, 0.260mmol, 50.8% 产率)。 $^1\text{H NMR} (\text{CD3OD}, 400\text{MHz}) : \delta 8.32 (\text{m}, 1\text{H}), 8.04 (\text{d}, 1\text{H}, J=7.6\text{Hz}), 7.97 (\text{d}, 1\text{H}, J=7.6\text{Hz}), 7.63 (\text{t}, 1\text{H}, J=8.0\text{Hz})$. 质量 $[\text{M}+\text{H}]^+ : 216.0$ 。

[0458] 57. 4-(吗啉磺酰基) 苯酰肼的制备



[0460] 甲基4-(吗啉磺酰基) 苯甲酸酯 (135mg, 0.473mmol) 添加到甲醇中的肼 (30.3mg, 0.946mmol) 中, 并在65°C下回流8h。接着冷却, 反应由TLC监测。完成反应后, 通过真空除去溶剂, 然后化合物通过急骤层析 (3% 甲醇/DCM) 纯化得到白色固态的4-(吗啉磺酰基) 苯酰肼 (102mg, 0.350mmol, 74.0% 产率)。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) : \delta 7.94 (\text{m}, 2\text{H}), 7.79 (\text{m}, 2\text{H}), 3.72 (\text{m}, 4\text{H}), 2.99 (\text{m}, 4\text{H})$. 质量 $[\text{M}+\text{H}]^+ : 286.0$ 。

[0461] 58. (E)-3-(2-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)肼羰基) 苯磺酰胺的制备



[0463] 在乙酸作为催化剂存在的情况下, 3-(肼羰基) 苯磺酰胺 (50mg, 0.232mmol) 和1-(5-氯-2-羟苯基) 乙酮 (39.6mg, 0.232mmol) 溶解在甲醇 (体积: 4ml) 中, 然后反应混合物通过微波照射被加热到120°C 30min。反应由TLC监测。完成反应, 接着冷却后, 通过真空除去

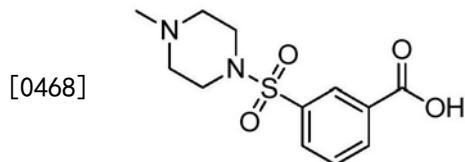
溶剂,由此产生的粗物质通过急骤柱层析 (2%CH₃OH/CH₂Cl₂) 纯化得到产品 (E)-3-(2-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)肼酰基) 苯磺酰胺 (36mg, 0.094mmol, 40.4%产率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 8.34 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J=7.6Hz), 8.02 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.73 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.64 (m, 1H), 7.51 (bs, 2H), 7.32 (dd, 1H, J=2.4&8.4Hz), 6.92 (d, 1H, J=8.4Hz), 2.49 (s, 3H)。质量 [M+H]⁺: 368.0。

[0464] 59. (E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)-4-(吗啉磺酰基)苯酰肼的制备



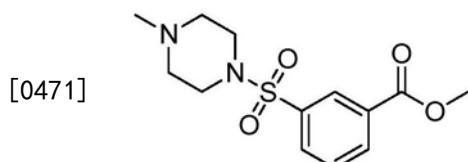
[0466] 在乙酸作为催化剂存在的情况下,4-(吗啉磺酰基)苯酰肼 (100mg, 0.350mmol) 和 1-(5-氯-2-羟苯基)乙酮 (59.8mg, 0.350mmol) 溶解在甲醇 (体积: 4ml) 中,然后反应混合物通过微波照射被加热到120℃ 30min。反应由TLC监测。完成反应,接着冷却后,通过真空除去溶剂,由此产生的粗物质通过急骤柱层析 (2%CH₃OH/CH₂Cl₂) 纯化得到固态产品 (E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)-4-(吗啉磺酰基)苯酰肼 (80mg, 0.177mmol, 50.6%产率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 8.16 (m, 2H), 7.89 (m, 2H), 7.67 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.35 (dd, 1H, J=2.4&8.8Hz), 6.95 (d, 1H, J=8.4Hz), 3.64 (m, 4H), 2.92 (m, 4H), 2.49 (s, 3H)。质量 [M+H]⁺: 438.0。

[0467] 60. 3-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯甲酸的制备



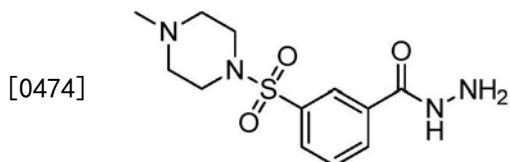
[0469] 在碳酸钾 (251mg, 1.813mmol) 存在的情况下,在室温下,3-(氯代磺酰基)苯甲酸 (200mg, 0.906mmol) 添加到THF (体积: 5ml) 中1-甲基哌嗪e (100mg, 0.997mmol) 中并在室温下搅拌混合物12h。反应由TLC监测。完成反应后,通过真空除去溶剂,然后化合物通过柱层析 (3%CH₃OH/CH₂Cl₂) 纯化得到固态产品3-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯甲酸 (100mg, 0.320mmol, 35.3%产率)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 7.77 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.31 (s, 3H)。质量 [M+H]⁺: 285.1。

[0470] 61. 甲基3-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯甲酸酯的制备



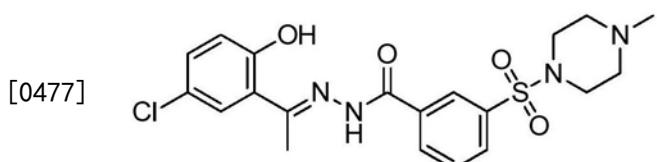
[0472] 在浓硫酸 (5.68mg, 0.044mmol) 存在的情况下,在70℃下,3-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯甲酸 (250mg, 0.879mmol) 在甲醇中回流过夜。反应由TLC监测。完成反应后,通过真空除去溶剂,然后粗物质被用于进一步的反应而没有纯化。

[0473] 62. 3-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯酰肼的制备



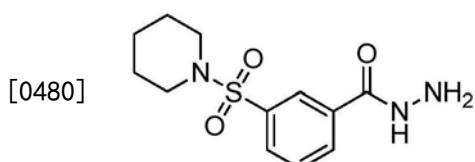
[0475] 甲基3-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯甲酸酯(200mg, 0.670mmol)添加到在甲醇中的肼(43.0mg, 1.341mmol)中, 并在65℃下回流8h。接着冷却, 反应由TLC监测。完成反应后, 通过真空除去溶剂, 然后化合物通过急骤层析(3%甲醇/DCM)纯化得到白色固态的3-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯酰肼(125mg, 0.406mmol, 60.6%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ10.08(s, 1H), 8.12(m, 2H), 7.84(d, 1H, J=7.6Hz), 7.72(t, 1H, J=7.6Hz), 4.57(m, 1H), 2.88(m, 4H), 2.32(m, 4H), 2.10(s, 3H)。质量[M+H]⁺: 298.9。

[0476] 63. (E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)-3-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯酰肼的制备



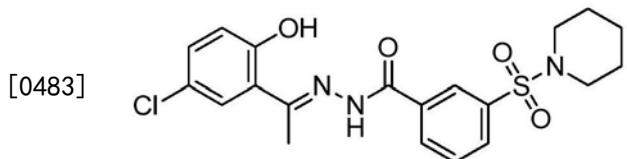
[0478] 在乙酸作为催化剂存在的情况下, 3-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯酰肼(85mg, 0.285mmol)和1-(5-氯-2-羟苯基)乙酮(48.6mg, 0.285mmol)溶解在甲醇(体积: 4ml)中, 然后反应混合物通过微波照射被加热到120℃ 30min。反应由TLC监测。完成反应, 接着冷却后, 通过真空除去溶剂, 由此产生的粗物质通过急骤柱层析(2%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化得到固态的产品(E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)-3-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯酰肼(70mg, 0.152mmol, 53.4%产率)。¹H NMR(CD3OD, 400MHz): δ8.29(s, 1H), 8.21(d, 1H, J=7.2Hz), 7.99(d, 1H, J=8.0Hz), 7.78(t, 1H, J=7.6Hz), 7.59(d, 1H, J=2.4Hz), 7.27(dd, 1H, J=2.4&9.2Hz), 6.92(d, 1H, J=8.8Hz), 3.09(m, 4H), 2.54(m, 4H), 2.48(s, 3H), 2.28(s, 3H)。质量[M+H]⁺: 450.9。

[0479] 64. 3-(哌啶-1-基磺酰基)苯酰肼的制备



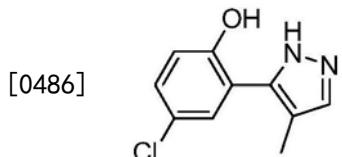
[0481] 甲基3-(哌啶-1-基磺酰基)苯甲酸酯(150mg, 0.529mmol)添加到在甲醇中的肼(50.9mg, 1.588mmol)中, 并在65℃下回流8h。接着冷却, 反应由TLC监测。完成反应后, 通过真空除去溶剂, 然后化合物通过急骤层析(3%甲醇/DCM)纯化得到白色固态的3-(哌啶-1-基磺酰基)苯酰肼(70mg, 0.245mmol, 46.2%产率)。¹H NMR(CD3OD, 400MHz): δ8.17(t, 1H, J=1.2Hz), 8.05(dt, 1H, J=1.2&8.0Hz), 7.90(dt, 1H, J=1.2&8.0Hz), 7.69(t, 1H, J=7.6Hz), 2.99(m, 4H), 1.62(m, 4H), 1.43(m, 2H)。质量[M+H]⁺: 284.1。

[0482] 65. (E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)-3-(哌啶-1-基磺酰基)苯酰肼的制备



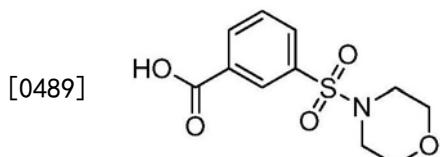
[0484] 在乙酸作为催化剂存在的情况下,3-(哌啶-1-基磺酰基)苯酰肼(65mg,0.229mmol)和1-(5-氯-2-羟苯基)乙酮(39.1mg,0.229mmol)溶解在甲醇(体积:4ml)中,然后反应混合物通过微波照射被加热到120℃ 30min。反应由TLC监测。完成反应,接着冷却后,通过真空除去溶剂,由此产生的粗物质通过急骤柱层析(2%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化得到固态产品(E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)-3-(哌啶-1-基磺酰基)苯酰肼(55mg,0.124mmol,53.9%产率)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz):δ8.09(m,2H),7.85(d,1H,J=8.0Hz),7.62(t,1H,J=8.0Hz),7.41(d,1H,J=2.4Hz),7.22(d,1H,J=8.0Hz),6.93(d,1H,J=8.8Hz),2.97(m,4H),2.41(s,3H),1.61(m,4H),1.40(m,2H)。质量[M+H]⁺:436.9。

[0485] 66. 4-氯-2-(4-甲基-1H-吡唑-5-基)苯酚的制备



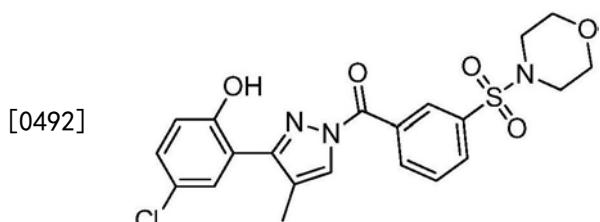
[0487] 在室温下,(E)-3-(5-氯-2-羟苯基)-2-甲基丙烯醛(40mg,0.203mmol)和4-甲基苯磺酰肼(41.7mg,0.224mmol)的混合物在乙腈(3mL)中被搅拌3h,然后加入乙腈(2ml)和氢氧化钠(8.95mg,0.224mmol)并且混合物在回流下被加热。产品被进一步用于反应而没有纯化。

[0488] 67. 3-(吗啉磺酰基)苯甲酸的制备



[0490] 在碳酸钾(313mg,2.266mmol)存在的情况下,在室温下3-(氯代磺酰基)苯甲酸(250mg,1.133mmol)添加到在THF(体积:5ml)中的吗啉(99mg,1.133mmol)中,允许反应混合物在室温下搅拌12h。反应由TLC监测。完成反应后,通过真空除去溶剂,然后化合物通过柱层析(3%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化得到固态的标题化合物(160mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ8.34(m,1H),8.32(d,1H,J=8.0Hz),7.99(m,1H),7.76(t,1H,J=8.0Hz),3.70(m,4H),2.98(m,4H)。ESI-MS:272.0[M+H]⁺。

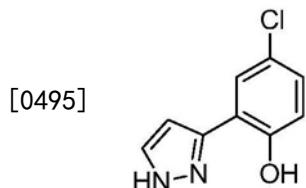
[0491] 68. (3-(5-氯-2-羟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-1-基)(3-(吗啉磺酰基)苯基)甲酮的制备



[0493] 室温下,在乙腈(3mL)中搅拌(E)-3-(5-氯-2-羟苯基)-2-甲基丙烯醛(40mg,

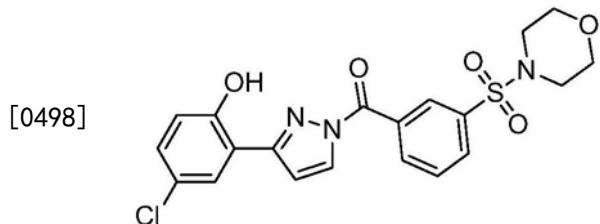
0.203mmol) 和4-甲基苯磺酰肼(41.7mg, 0.224mmol) 3小时, 然后加入乙腈(2mL) 和氢氧化钠(8.95mg, 0.224mmol), 混合物在回流下加热16小时, 然后接着加入umhydroxide(12.21mg, 0.305mmol) 和3-(吗啉磺酰基) 苯甲酰氯(88mg, 0.305mmol) (由3-(吗啉磺酰基) 苯甲酸制得), 混合物在室温下搅拌2h。反应由TLC监测。完成反应后, 产品用EtOAc提取, 而有机层用卤水洗涤, 用无水Na2SO4干燥, 过滤, 然后通过真空除去溶剂, 由此产生的粗材料通过急骤柱层析(2%CH3OH/CH2Cl2) 纯化得到固态的期望的产品(3-(5-氯-2-羟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-1-基)(3-(吗啉磺酰基) 苯基) 甲酮(30mg, 0.064mmol, 31.3%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl3): δ 8.28(m, 2H), 8.20(d, 1H, J=8.0Hz), 7.95(d, 1H, J=8.4Hz), 7.70(t, 1H, J=7.6Hz), 7.59(d, 1H, J=2.4Hz), 7.18(dd, 1H, J=2.8&8.8Hz), 6.87(d, 1H, J=8.4Hz), 3.68(m, 4H), 3.02(m, 4H), 2.40(s, 3H). ESI-MS: 462.0[M+H]⁺。

[0494] 69. 4-氯-2-(1H-吡唑-3-基) 苯酚的制备



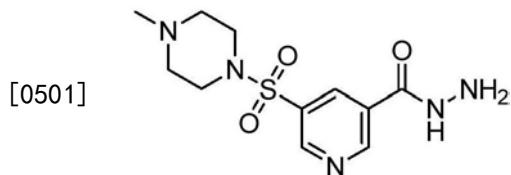
[0496] 在室温下, (E)-3-(5-氯-2-羟苯基)-2-甲基丙烯醛(40mg, 0.203mmol) 和4-甲基苯磺酰肼(41.7mg, 0.224mmol) 的混合物在乙腈(3mL) 中搅拌3h, 然后加入乙腈(2mL) 和氢氧化钠(8.95mg, 0.224mmol), 混合物在回流下加热16h。产品被用于进一步的反应而没有纯化。

[0497] 70. (3-(5-氯-2-羟苯基)-1H-吡唑-1-基)(3-(吗啉磺酰基) 苯基) 甲酮的制备



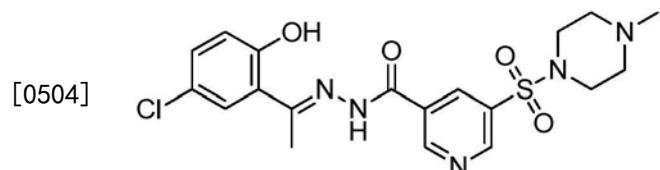
[0499] 3-(吗啉磺酰基) 苯甲酸(50mg, 0.184mmol), 1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑-1-醇(37.4mg, 0.276mmol)、EDC(53.0mg, 0.276mmol) 和Sodium bicarbonate(17.03mg, 0.203mmol) 溶解在THF(10mL) 中, 然后在室温下加入4-氯-2-(1H-吡唑-3-基) 苯酚(35.9mg, 0.184mmol), 允许反应混合物在室温下搅拌过夜。反应由TLC监测。完成反应后, 通过真空除去溶剂, 由此产生的粗物质通过急骤柱层析(2%CH3OH/CH2Cl2) 纯化得到固态的标题的化合物(3-(5-氯-2-羟苯基)-1H-吡唑-1-基)(3-(吗啉磺酰基) 苯基) 甲酮(43mg, 0.094mmol, 51.0%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl3): δ 8.68(s, 1H), 8.39(d, 1H, J=7.6Hz), 8.01(d, 1H, J=7.6Hz), 7.80(d, 1H, J=2.4Hz), 7.70(t, 1H, J=7.6Hz), 7.53(d, 1H, J=2.4Hz), 7.38(dd, 1H, J=2.4&8.4Hz), 7.27(d, 1H, J=8.4Hz), 6.52(s, 1H), 3.75(m, 4H), 3.05(m, 4H). ESI-MS: 448.0[M+H]⁺。

[0500] 71. 5-((4-甲基哌嗪-1-基) 磺酰基) 烟酸酰肼的制备



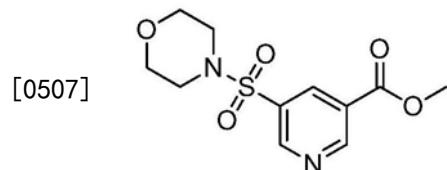
[0502] 肼 (11.78mg, 0.367mmol) 添加到在甲醇 (10mL) 中的甲基5-((4-甲基哌嗪-1-基) 磺酰基) 烟酸盐 (55mg, 0.184mmol), 并回流过夜。反应由TLC监测。完成反应后, 通过真空除去溶剂, 然后化合物通过柱层析 (3% 甲醇/DCM) 纯化得到固态的标题化合物5-((4-甲基哌嗪-1-基) 磺酰基) 烟酸酰肼 (45mg, 0.147mmol, 80% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 9.07 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.46 (bs, 1H), 4.09 (bs, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.43 (m, 4H), 2.21 (s, 3H). ESI-MS: 300.1 [M+H]⁺。

[0503] 72. (E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基) 亚乙基)-5-((4-甲基哌嗪-1-基) 磺酰基) 烟酸酰肼的制备



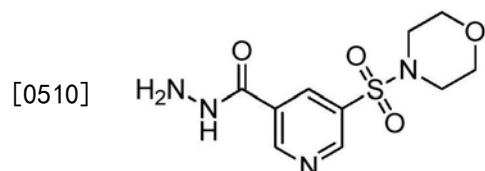
[0505] 在乙酸作为催化剂存在的情况下, 1-(5-氯-2-羟苯基) 乙酮 (25.07mg, 0.147mmol) 和5-((4-甲基哌嗪-1-基) 磺酰基) 烟酸酰肼 (40mg, 0.134mmol) 溶解在甲醇 (10ml) 中, 然后反应混合物在70℃下回流反应12h。反应由TLC监测。完成反应, 接着冷却后, 通过真空除去溶剂, 由此产生的粗物质通过急骤柱层析 (2% CH₃OH/CH₂Cl₂) 纯化得到固态的标题的化合物 (E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基) 亚乙基)-5-((4-甲基哌嗪-1-基) 磺酰基) 烟酸酰肼。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 9.21 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.41 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.20 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.90 (d, 1H, J=8.4Hz), 3.08 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). ESI-MS: 452.0 [M+H]⁺。

[0506] 73. 甲基5-(吗啉磺酰基) 烟酸盐的制备



[0508] 在碳酸钾 (41.1mg, 0.297mmol) 存在的情况下, 在室温下, 甲基5-(氯代磺酰基) 烟酸盐 (35mg, 0.149mmol) 添加到在THF (8mL) 中的吗啉 (25.9mg, 0.297mmol), 并且反应混合物在室温下搅拌12h。反应由TLC监测。完成反应后, 通过真空除去溶剂, 然后化合物通过柱层析 (2% 甲醇/DCM) 纯化得到固态产品甲基5-(吗啉磺酰基) 烟酸盐 (26mg, 0.090mmol, 60.5% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 9.41 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J=2.0Hz), 4.01 (s, 3H), 3.76 (m, 4H), 3.07 (m, 4H)。

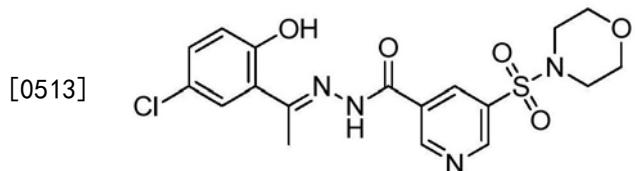
[0509] 74. 5-(吗啉磺酰基) 烟酸酰肼的制备



[0511] 肼 (5.60mg, 0.175mmol) 添加到在甲醇 (10mL) 中的甲基5-(吗啉磺酰基) 烟酸盐 (25mg, 0.087mmol) 中, 并回流过夜。反应由TLC监测。完成反应后, 通过真空除去溶剂, 然后化合物通过柱层析 (3% 甲醇/DCM) 纯化得到固态的标题化合物5-(吗啉磺酰基) 烟酸酰肼。

1HNMR (400MHz, CDCl₃) : δ9.15 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.02 (m, 4H)。

[0512] 75. (E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)-5-(吗啉磺酰基)烟酸酰肼的制备



[0514] 在乙酸作为催化剂存在的情况下,1-(5-氯-2-羟苯基)乙酮(6.55mg,0.038mmol)和5-(吗啉磺酰基)烟酸酰肼(10mg,0.035mmol)溶解在甲醇(3ml)中,然后反应混合物在70℃下回流12h。反应由TLC监测。完成反应,接着冷却后,通过真空除去溶剂,由此产生的粗物质通过急骤柱层析(2%CH₃OH/CH₂Cl₂)纯化得到固态的标题化合物(E)-N'-(1-(5-氯-2-羟苯基)亚乙基)-5-(吗啉磺酰基)烟酸酰肼(10mg,0.023mmol,65.2%产率)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ11.82 (bs, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.94 (d, 1H, J=8.8Hz), 3.63 (m, 4H), 2.99 (m, 4H), 2.50 (s, 3H). ESI-MS: 439.1 [M+H]⁺。

[0515] 76.一般生物化学和细胞材料及方法

[0516] 用从Cayman Chemical公司(安娜堡,密歇根州)购买的LSD1抑制剂筛选检测试剂盒(Cayman Chemical项目号700120)测定LSD1的活性。重组(在感染BTI昆虫细胞的杆状病毒种表达)单胺氧化酶A和单胺氧化酶B(目录编号分别为M7316和M7441)从Sigma-Aldrich Co.LLC.(圣路易斯,密苏里州)购买。MAO-GloTM Assay Kit从Promega Corporation(麦迪逊,威斯康星州)购买。ATPliteTM Luminescence Assay System(例如目录编号V1401)从PerkinElmer Inc.(沃尔瑟姆,马萨诸塞州)购买。

[0517] 77.细胞培养

[0518] 癌症细胞系从ATCC获得。根据提供的程序培养细胞。使用的细胞系引入显示在下面表4中的那些。除了表4所示的补充,培养基还辅以1%的青霉素/链霉素(100IU/mL青霉素和100μg/mL链霉素)。细胞在37℃和5%CO₂下培养。ATCC为美国模式培养物保藏所(马纳萨斯,维吉尼亚)。

[0519] 表4.

[0520]

细胞系	ATCC®序号	器官/组织/病变*	培养基
AN3 CA	HTB-111™	子宫/子宫内膜/腺癌	伊格尔最小基本培养基补加 10% FCS**
BT-20	HTB-19™	乳腺/恶瘤	伊格尔最小基本培养基补加 10% FCS
BT-549	HTB-122™	乳腺/导管恶瘤	RPMI-1640 培养基补加 0.023 IU/ml 胰岛素和 10% FCS
HCT 116	CCL-247™	结肠/结肠恶瘤	McCoy's 5a 改良培养基补加 10% FCS
HER218***	Not applicable	乳腺/腺癌	RPMI-1640 培养基补加 10% FCS
MCF7	HTB-22™	乳腺/腺癌	伊格尔最小基本培养基补加 0.01 mg/ml 牛胰岛素和 10% FCS.
MDA-MB-231	HTB-26™	乳腺/腺癌	Leibovitz's L-15 培养基补加 10% FCS
MDA-MB-435S	HTB-129™	胸腔积液, 可能的黑色素瘤	Leibovitz's L-15 培养基补加 0.01mg/ml 牛胰岛素、•0.01mg/ml 谷胱甘肽和 10% FCS
MDA-MB-468	HTB-132™	乳腺/腺癌	Leibovitz's L-15 培养基补加 10% FCS
PANC-1	CRL-1469™	胰腺/导管/上皮样恶瘤	达尔伯克改良伊格尔培养基补加 10% FCS
PC-3	CRL-1435™	前列腺腺癌	F-12K 培养基补加 10% FCS
SK-N-MC	HTB-10™	脑/神经上皮瘤	伊格尔最小基本培养基补加 10% FCS
T-47D	HTB-133™	乳腺/导管恶瘤	RPMI-1640 培养基补加 0.2 units/ml 牛胰岛素和 10% FCS
U-87 MG	HTB-14™	脑/胶质母细胞瘤, 星形细胞瘤	伊格尔最小基本培养基补 10% FCS

[0521] *所有的器官/组织来源为人源。

[0522] **FCS为胎牛血清

[0523] ***MCF7细胞系衍生物具有非核雌激素受体和高水平的HER2 (Massarweh S, et al. (2008) cancer Research 68:826-33)。

[0524] 78.LSD1组蛋白去甲基化酶检测

[0525] 化合物抑制活性的初步检测为LSD1抑制剂筛选检测试剂盒 (Cayman Chemical公司, 安娜堡, 密歇根州, Cayman Chemical项目号700120) T。简言之, 测试的化合物在100% DMSO中被稀释到20X期望的测试浓度, 2.5μL的稀释药物样品被加入到黑色的384-孔板中。LSD1酶制剂用检测缓冲液稀释17倍, 并且40μM的稀释LSD1酶加入到适当的孔中。然后包括辣根过氧化物酶和二甲基K4肽(与组蛋白的N-末端尾部H3的第21个氨基酸相关)以及10-乙酰基-3,7-二羟基吩嗪的反应混合物加入到孔中。产生的卤灵(与反应中产生的H₂O₂反应产生)在Envision酶标仪上用530nm的激发波长和595nm的发射波长。

[0526] 79.单胺氧化酶(“MAO”)检测

[0527] 单胺氧化酶活性抑制用MAO-Glo™ Assay Kit根据制造商建议的步骤展开。简言之,

6.25 μ L测试的化合物加入到384孔板的每个孔中。加入酶(MAO A或B)(12.5 μ L加入到2x的含有1 μ g蛋白的缓冲液中)并允许孵育5分钟。最后,6.25 μ L的4x MAO底物加入到每个孔中。孵育一小时后,25 μ L的荧光素检测试剂加入到每个孔中,孵育20分钟。在Envision酶标仪测量发光。用来确定每个MAO同工型抑制的IC₅₀的代表性数据在图4中提供,并且几个化合物的代表性数据总结在下面的表8中。

[0528] 80. 细胞活力测定

[0529] 用ATPlite™ Luminescence Assay System(PerkinElmer Inc., 沃尔瑟姆, 马萨诸塞州)用上述和表4中的各种细胞系测定细胞活力。简言之,细胞被接种到96孔板中,然后用不同浓度的抑制剂(最后0.1%的DMSO的浓度)处理。孵育96小时后,ATPlite detection reagent直接加入到培养孔中。5分钟后在Envision酶标仪读取发光。下面的表6、7和9提供了各种细胞系的抑制细胞生长的代表性IC₅₀数据。

[0530] 81. 实时PCR

[0531] 简言之,T-47D被接种到96孔板中并如所示的抑制剂浓度处理。用Cells-to-Ct kit(Life Technologies)进行细胞裂解、反转录和单一颜色的syber green实时荧光定量PCR。血红素加氧酶(HMOX)的转录水平归一化到次黄嘌呤磷酸核糖转移酶(HPRT)和 β -actin。实时荧光定量PCR中使用的引物显示在表5中,在HMOX上表达的公开的化合物效果的代表性数据提供在表6和7中。

[0532] 表5.

[0533]

引物名称	扩增靶标	序列
HMOX_F	血红素加氧酶	AACTTTCAGAAGGCCAGGT
HMOX_R	血红素加氧酶	GTAGACAGGGCGAAGACTG

[0534]

引物名称	扩增靶标	序列
HPRT_F	次黄嘌呤磷酸核糖转移酶	TGCTGAGGATTGGAAAGGGTG
HPRT_R	次黄嘌呤磷酸核糖转移酶	CCTTGAGCACACAGAGGGCTAC
B-Actin_F	β -肌动蛋白	CTGGAACGGTGAAGGTGACA
B-Actin_R	β -肌动蛋白	AAGGGACTTCCTGTAACAAACGCA

[0535] 82. IC₅₀计算

[0536] IC₅₀值用GraphPad Prism 5来确定。药物每个浓度的抑制百分率的数据以X-Y绘图键入到软件中。药物的浓度值为变型的对数,非线性回归用“反曲剂量-响应(可变斜率)”选项在GraphPad软件中进行来模拟数据并计算IC₅₀值。报告的IC₅₀值为药物在达到50%抑制时的浓度。

[0537] 83. 化合物活性

[0538] 代表性的公开的化合物调节各种生物化学和细胞活性的能力用上述检测来测定。结果显示在下面的表中。使用T-47D细胞对LSD1活性或细胞生长的抑制的IC₅₀(μ M)显示在表6和7中。此外,代表性化合物对血红素加氧酶(HMOX)表达的效果也显示在表6和7中。与对照化合物,反苯环丙胺相比,被代表性化合物抑制的单胺氧化酶A(“MAO A”)和B(“MAO B”)的IC₅₀显示在表8中。化合物No.12(参照表7中使用的化合物序号,或(E)-N’-(1-(5-氯-2-羟苯

基)亚乙基)-3-(吗啉磺酰基)苯酰肼)对各种细胞系的细胞生长的影响显示在表9中。如果IC₅₀或其他分析结果被显示为“n.d.”,则在指定的检测中没有测定。

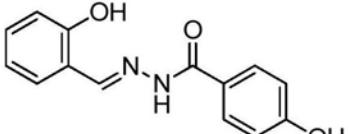
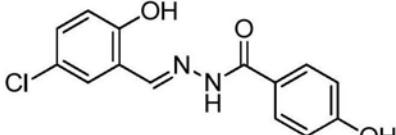
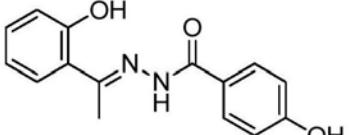
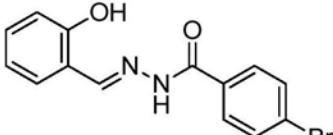
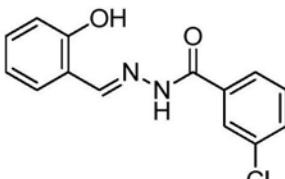
[0539] 化合物12在癌症细胞系板中被用来评价敏感性(表9)。化合物12的细胞系的敏感性在活力检测中有一个对数的变化,IC₅₀值约300nM到刚刚在3μM以下。为了进行代表性化合物间的比较,在T-47D细胞中测定了IC₅₀值(见表6和7)。有几个例外,观察到T-47D细胞对在LSD1生物化学检测中有活性的测试的化合物是敏感的,并小于在LSD1检测中显示较低活性的化合物的敏感性。

[0540] 为了增加这些化合物对在细胞培养中的LSD1抑制的分析水平,进行了表达阵列实验来评估油化合物12诱导的转录变化(数据未显示)。随着用这些化合物的治疗,这些数据表明血红素加氧酶1(HMOX1)在多个细胞系中是最持续上调的基因之一。因为已知HMOX1在启动子中被H3甲基化调节(Krieg,A.J.,et al.Mol Cell Biol 2010,30(1),344-53),测定了测试的化合物对HMOX1在T-47D细胞中的表达的效果(见表6和7)。数据显示与上调HMOX1表达相关的所述代表性的化合物也与LSD1检测和细胞活力测定中的抑制活性有关。

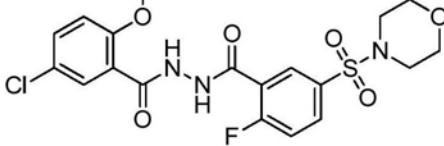
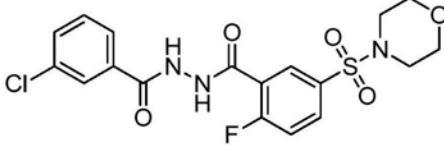
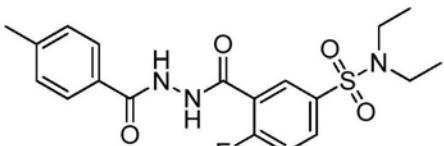
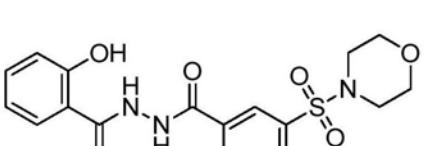
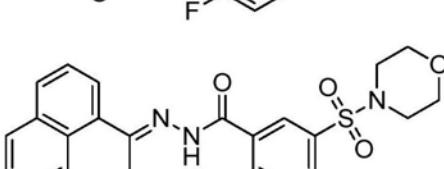
[0541] LSD1具有酶的单胺氧化酶家族的高的结构同源性(对于单胺氧化酶A和B,MAO A和B,分别为17.6%。例如见,Gooden,D.M.,et al.Bioorg Med Chem Lett 2008,18(10),3047-51)。代表性的化合物对LSD1的选择性活性与MAO A或MAO B相比,对靶标为LSD1的治疗化合物来说具有期望的特性。化合物1和化合物12的特异性在本发明描述的MAO的生物化学检测中被测试(见在表8中总结的代表性结果的图3)。在该检测中,已知的MAO抑制剂反苯环丙胺显示出抗MAO A和B的活性。相反,化合物1显示出对比得上反苯环丙胺的抗MAO B活性,但显示对MAO A没有活性。然而,化合物12也没有显示出抗MAO酶有活性(>300μM)。化合物18和24也被进行了测试,显示出对MAO A或B没有活性,结果提供在表8中。这些结果显示代表性的化合物对LSD1具有显著降低对MAO酶效果的特异性。应该注意MAO A和B与LSD1不同,FAD为通过硫醚键与分别Cys406和Cys397结合的酶的共价键(Kearney,E.B.,et al.European Journal of Biochemistry 1971,(24),321-327;and Bach,A.W.,et al.Proc Natl Acad Sci USA 1988,(85),4934-4938)。

[0542] 表6.

[0543]

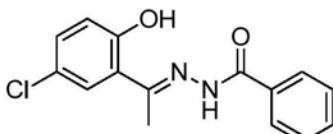
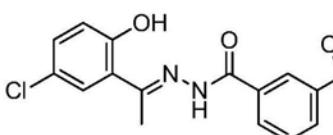
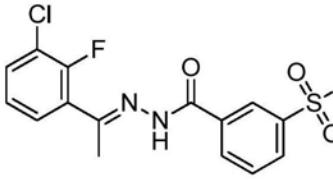
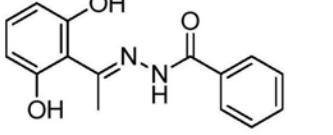
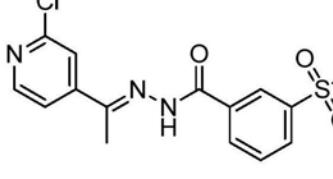
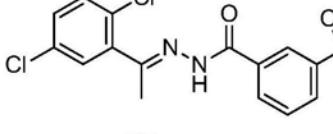
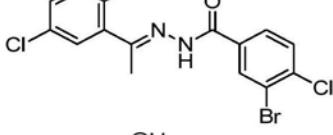
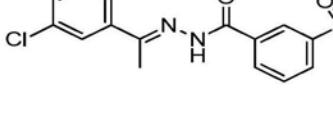
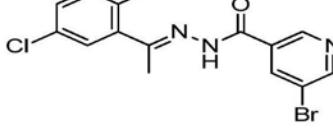
序号.	结构	LSD1 性,IC ₅₀ (μM)	活 细 胞 生 长 , IC ₅₀ (μM)	HMOX 表达(双重 诱导)
1		0.218	2.7	2.3
2		0.275	0.821	13
3		0.291	0.971	15.1
4		0.196	0.096	20.3
5		0.333	0.615	31.5

[0544]

序号.	结构	LSD1 活性, IC ₅₀ (μM)	活 细 胞 生 长 , IC ₅₀ (μM)	HMOX 表达(双重 诱导)
6		> 3	> 10	1.9
7		> 3	> 10	1.1
8		> 3	> 10	0.9
9		0.013	0.524	31.7
10		> 10	> 10	1.0

[0545] 表7.

[0546]

No.	结构	LSD1 活性, IC ₅₀ (μM)	细胞生长, IC ₅₀ (μM)	HMOX 表达 (双重 诱导)
11		0.128	0.352	31.3
12		0.013	0.649	26.9
13		> 3	> 10	ND
14		> 3	> 10	1.1
15		> 3	> 10	ND
16		> 3	> 10	0.9
17		> 3	1.700	ND
18		0.013	0.565	56.4
19		> 3	1.375	ND

[0547]

No.	结构	LSD1 活性, IC ₅₀ (μM)	细胞生长, IC ₅₀ (μM)	HMOX 表达 (双重 诱导)
20		> 3	0.270	ND
21		> 3	0.616	ND
22		> 3	ND	ND
23		0.519	ND	ND
24		0.028	ND	ND
25		0.049	ND	50.3
26		0.0095	ND	ND
27		> 3	ND	ND
28		> 3	ND	ND

[0548]

No.	结构	LSD1 活性, 细胞生长, HMOX 表达 (双重诱导)		
		IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	
29		0.0087	ND	ND
30		ND	ND	ND
31		ND	ND	ND
32		> 3	ND	ND
33		ND	ND	ND
34		ND	ND	ND
35		<0.01	ND	ND
36		ND	ND	ND

[0549]

No.	结构	LSD1 活性, IC ₅₀ (μM)	细胞生长, IC ₅₀ (μM)	HMOX 表达 (双重 诱导)
37		> 3	ND	ND
38		> 3	ND	ND
39		ND	ND	ND
40		ND	ND	ND

[0550] 表8

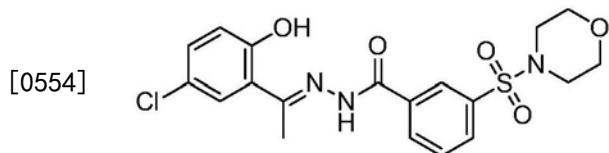
[0551]

序号	结构	MAO A, IC ₅₀ (μM)	MAO B , IC ₅₀ (μM)
---		2.1	3.6
1		88.5	1.3
12		> 300	> 300
18		> 300	> 300

[0552]

序号	结构	MAO A, IC50(μM)	MAO B ,	IC50 (μM)
24		>300		> 300

[0553] 表9.



细胞系	细胞生长 IC50 (μM)
AN3 Ca	0.356
BT-20	0.489
BT-549	1.010
HCT 116	0.614
HER218	0.612
Hs-578-T	1.700
HT29	0.429
MCF-7	0.637
[0555] MDA-MB-231	1.040
MDA-MB-235	0.728
MDA-MB-435	1.440
MDA-MB-468	2.730
MIA PaCa-2	0.468
PANC-1	1.104
PC-3	2.160
SK-N-MC	0.329
T-47D	0.649
U87	1.160

[0556] 84. 体内抗肿瘤作用的预言:细胞系异种移植模型

[0557] 下面的实施例是对公开化合物在体内的效果的预言。包括组蛋白去甲基化酶抑制剂的调节染色质的调节的一般试剂显示出癌症临床前模型的效果。前述实施例描述的化合物在体内的效果被期望显示在本领域技术人员已知的癌症的各种动物模型中,例如肿瘤异种移植模型。这些模型通常在啮齿类动物中进行,常常是在小鼠中,但为了研究的目的,可在其他动物物种进行。本发明公开的化合物、产品和组合物被期望显示出本领域技术人员已知的癌症模型的各种动物模型的体内效果,例如小鼠肿瘤异种移植模型。

[0558] 化合物的体内效果可用小鼠肿瘤异种移植研究进行评价,一个可能的研究程序在这里进行描述。简言之,细胞(在100mL的培养基中 $2\text{--}5\times10^6$)通过皮下移植,例如,在无胸腺的nu/nu裸鼠的右后肋中(5到6周龄,18-22g),通过皮下注射。为了测试本发明的化合物,用

于肿瘤异种移植研究的常规细胞系为AN3CA或BT-20。其他适合这些研究的细胞系为BT-549、HCT 116、HER218、MCF7、MDA-MB-231、MDA-MB-235、MDA-MB-435S、MDA-MB-468、PANC-1、PC-3、SK-N-MC、T-47D和U-87MG细胞。为了如在这里描述的该程序，在收获之前培养所述细胞。

[0559] 移植后，在将动物随机分为治疗组(例如，赋形剂、阳性对照和各自剂量水平下的测试化合物)之前，肿瘤被允许生长到约 100mm^3 ，通常为移植后约6-18天，每组动物的数量通常为8-12。研究第1天为动物接受其第一次药剂的那天。测试化合物的功效可在依赖于该研究目的的研究的各种长度来确定。通常研究时间段为14、21和28天。剂量频率(例如不论动物每天、每隔一天、每三天或其他频率服用测试的化合物)由依赖于测试化合物的毒性和效力每项研究来确定。通常的研究设计包括在周末用测试化合物恢复的日常剂量(M-F)。在整个研究中，每周测量肿瘤体积和体重两次。在研究末，动物被安乐死，并且收获并冷冻肿瘤用于进一步的研究。或者，肿瘤可及时用于分析，例如固定在缓冲的福尔马林中、包埋在石蜡中，并切片用于苏木精/伊红染色以及进一步的期望的肿瘤标志物的免疫组织化学分析。

[0560] 例如，本发明的化合物，或药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、水合物以及其立体化学异构形式，被期望显示这样的体内效果。

[0561] 85. 体内抗肿瘤作用的预言：肿瘤移植模型

[0562] 或者，可理想的评价肿瘤移植或肿瘤移植动物模型中的公开化合物的体内功效(例如见，Rubio-Viqueira B., et al. Clin cancer Res. (2006) 12:4652-4661; Fiebig, H.H., Maier, A. and Burger, A.M. Eur. J. Canc. (2004) 40:802-820; and DeRose, Y.S., et al. "Patient-derived tumor grafts authentically reflect tumor pathology, growth, metastasis and disease outcomes." (2011) Nat. Med., 在出版)。这些模型可提供较治疗化合物的体内效果的高质量的信息。It is believed肿瘤移植模型被认为是对许多类型癌症的可信的体内模型，例如人类乳腺癌症，用其来测定肿瘤的生物学和它们如何转移。实际患者的肿瘤组织移植到免疫缺陷的小鼠中(术语“肿瘤移植”)通过细胞系植入根据人类肿瘤的拟表型和患者对预测药物的反应提供改善(Clarke, R. Breast癌症Res (2009) 11 Suppl 3, S22; Press, J.Z., et al. Gynecol Oncol (2008) 110:56-264; Kim, M.P., et al. Nat Protoc (2009) 4:670-1680; Daniel, V.C., et al. cancer Res (2009) 69:3364-3373; and Ding, L., et al. Nature (2010) 464:999-1005)。

[0563] 简言之，在经批准的IRB协议下，组织样品将从在亨斯迈癌症医院/犹他大学的被告知同意的患者中收集。在用于植入获得的之前，收集样品并由亨斯迈癌症研究所组织资源和应用中心的设备鉴定。可以预见的是在组织收集之前，所有的初级肿瘤将来自没有接受过化疗的个体，并且所有的转移性积液将来源于已经进行过化疗、激素治疗和/或放射治疗的个体。犹他大学动物护理机构和使用委员会会审查和批准所有的小鼠实验。可以预见每个实验组将使用最少3只小鼠，并仅使用雌性小鼠用于研究乳腺癌症肿瘤。基质胶中的新鲜的或冷冻的肿瘤($\sim 8\text{mm}^3$)的单个片段或约 10^6 个细胞被移植到被清除腹股沟乳腺脂肪垫的3-4周龄的雌性NOD/SCID小鼠。同时，肩胛间的雌激素沉淀被皮下移植到带有ER+肿瘤的小鼠中。用卡钳每周测量肿瘤生长。当肿瘤达到约 $150-2,000\text{mm}^3$ 时，小鼠被安乐死，组织片段被重新移植到另一个相同的小鼠中，冷冻备用和/或用于组织学、基因表达以及DNA拷贝

数的分析。肿瘤体积用公式 $0.5 \times \text{长} \times (\text{宽})^2$ 计算。对于确定雌激素依赖性的实验,ER⁺肿瘤被移植到如上面描述的小鼠中,在肩胛雌激素沉淀存在或缺乏的情况下,以及有或没有并行的外科手术来移除卵巢的情况下,其根据标准方法进行。

[0564] 从患者或小鼠中新鲜收获的肿瘤组织被切成约~8mm³的小块并在95%的FBS和5%的DMSO的溶液中储存在液氮中以用于后续的移植。或者,将组织用胶原酶溶液(在补加2.5%FBS、10mM HEPES和10μg/mL青霉素-链霉素的RPMI 1640中的1mg/ml的胶原酶[类型IV,Sigma])在37°C下消化40-60min,同时在250rpm下震荡。消化的组织被过滤以除去碎片并在人乳腺上皮细胞(HBEC)培养基(DMEM F/12补加10mM HEPES、5%FBS、1mg/ml BSA、0.5μg/ml氢化可的松、50μg/mL庆大霉素和1μg/mL ITS-X100)洗涤三次。沉淀在冷冻培养基(在HBEC培养基中含有5%FBS和10%DMSO)中重悬并在液氮中储存。

[0565] 为了评价公开的化合物的效果,在动物被随机分为处理组(例如,赋形剂、阳性对照和各种剂量水平的测试化合物)之前,允许小鼠中的肿瘤生长到约100mm³,通常为移植后约6-18天,每组动物的数量通常为8-12。研究第1天为动物接受其第一次药剂的那天。测试化合物的功效可在依赖于该研究目的的研究的各种长度来确定。通常研究时间段为14、21和28天。剂量频率(例如不论动物每天、每隔一天、每三天或其他频率服用测试的化合物)由依赖于测试化合物的毒性和效力每项研究来确定。通常的研究设计包括在周末用测试化合物恢复的日常剂量(M-F.)在整个研究中,每周测量肿瘤体积和体重两次。在研究末,动物被安乐死,并且收获并冷冻肿瘤用于进一步的研究。或者,肿瘤可及时用于分析,例如固定在缓冲的福尔马林中、包埋在石蜡中,并切片用于苏木精/伊红染色以及进一步的期望的肿瘤标志物的免疫组织化学分析。

[0566] 例如,本发明的化合物,或药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、水合物以及其立体化学异构形式,被期望显示这样的体内效果。

[0567] 86.药物组合物示例的预言

[0568] 在这些实施例中使用的“活性组分”涉及一种或多种本发明的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、水合物以及立体化学异构体形式。下面的实施例的本发明片剂、悬浮剂、注射剂和软膏的化合物制剂是可预先知道的。

[0569] 用于本发明制剂的食谱的典型示例如下面所给出的。各种其他剂量形式可以在这里使用,例如根据本发明使用公开的化合物以期望剂量作为填充明胶囊、液体乳液/悬浮液、药膏、栓剂或咀嚼片剂形式。用于制备合适药剂形式的各种常规技术可用于制备预言的药物组合物,例如在这里公开的以及在标准参考文本的那些,例如英国和美国药典、雷明顿制药科学(Mack Publishing Co.)以及马丁代尔额外药典(伦敦制药出版社)。

[0570] 本公开的该参考资料在此通过引用并入到本发明中。

[0571] A.口服给药的药物组合物

[0572] 片剂可制备如下:

组分		用量
[0573]	活性组分	10-500 mg
	乳糖	100 mg
	晶状纤维素	60 mg
	硬脂酸镁	5
	淀粉 (例如马铃薯淀粉)	产生总重量需要的量显示如下
总计 (每个胶囊)		1000 mg

[0574] 或者,每片片剂使用约100mg的公开的化合物、50mg的乳糖(单水合物)、50mg的玉米淀粉(天然的)、10mg的聚乙烯吡咯烷酮(PVP 25)(例如购自BASF,路德维希港,德国)和2mg的硬脂酸镁。活性组分的混合物、乳糖和淀粉与5%的PVP溶液(m/m)在水中形成颗粒。干燥后,小颗粒与硬脂酸镁混合5min。该混合物用常规的压片机被压模(例如片剂形式:直径8mm,曲率半径12mm)。使用的压模力一般约为15kN。

[0575] 或者,公开的化合物可制备成用于口服使用的悬浮剂来给药。例如,约100-5000mg的公开的化合物、1000mg的乙醇(96%)、400mg的黄原胶以及99g的水通过搅拌混合。根据期望的化合物的约10-500mg的单剂量可由10ml的口服悬浮剂提供。

[0576] 在这些实施例中,活性组分可由相同量的根据本发明任何所述化合物代替,特别是由相同量的任何示例性的化合物代替。在一些情况下,使用胶囊可能是可取的,例如填充明胶胶囊而不是片剂形式。片剂或胶囊的选择部分地将依赖于使用的特定公开的化合物的理化特性。

[0577] 用于制备口服制剂选择性的有用载体的示例为乳糖、蔗糖、淀粉、滑石、硬脂酸镁、晶状纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲纤维素、丙三醇、海藻酸钠、阿拉伯树胶等。由于期望的溶解性、吸附性和制备特性,在需要时,这些选择性的载体可被上述给出的代替。

[0578] 在用于人类使用的药物组合物中的用于使用的每片片剂的公开化合物的量由在合适的动物模型(例如至少一种非啮齿类动物物种)中获得的毒理学和药代动力学数据确定,并基于人的临床试验数据来调整。例如,可以理解公开的化合物以每片剂量单位约10到1000mg的水平存在。

[0579] B. 注射用药物组合物

[0580] 肠胃外组合物可制备如下:

组分		用量
[0581]	活性组分	10 -500 mg
	碳酸钠	560 mg*
	氢氧化钠	80 mg*
	蒸馏无菌水	足够制备总体积的质量显示如下
总计 (每个胶囊)		每安瓿 10 ml

[0582] *在上下文中的活性组分的量,活性组分的形式,例如特别是活性组分盐的形式,调节需要维持生理pH的量。

[0583] 或者,可使用用于静脉注射的药物组合物,所述组合物包括约100-5000mg的公开的化合物、15g的聚乙二醇400以及250g的盐水,和任性地直到约15%的聚氧乙烯蓖麻油和任选地直到2个当量的药学上合适的酸,例如可使用柠檬酸或盐酸。该注射组合物的制剂可根据如下完成:公开的化合物和聚乙二醇400在搅拌下溶解在水中,溶液被无菌过滤(孔径0.22μm)并在无菌条件下装满热的无菌的输液瓶中。输液瓶用橡胶密封件密封。

[0584] 在进一步的实施例中,可使用用于静脉注射的药物组合物,所述组合物包括约10-500mg的公开的化合物、标准的盐溶液、任选地直到15%重量份的聚氧乙烯蓖麻油,以及任选地直2个当量的药学上合适的酸,例如柠檬酸或盐酸。制剂可根据如下完成:在搅拌下期望的公开的化合物溶解在盐溶液中。任选地加入聚氧乙烯蓖麻油、乙基醇或酸。溶液被无菌过滤(孔径0.22μm)并在无菌条件下装满热的无菌的输液瓶中。输液瓶用橡胶密封件密封。

[0585] 在该实施例中,活性组分可被相同量的根据本发明的任何化合物来代替,特别是由相同量的任何示例性的化合物来代替。

[0586] 用于使用的用于人类使用的药物组合物中每安瓿公开的化合物的量由在合适的动物模型(例如大鼠和至少一种非啮齿类动物物种)中获得的毒理学和药代动力学数据确定,并基于人的临床试验数据来调整。例如,可以理解公开的化合物以每片剂量单位约10到1000mg的水平存在。

[0587] 适用于肠胃外制剂的载体为例如,水、生理盐溶液等,其可与作为增溶剂或pH调节剂的三(羟甲基)氨基甲烷、碳酸钠、氢氧化钠等等一起使用。所述肠胃外制剂包括优选的每个剂量单位50到1000mg的公开的化合物。

[0588] 本领域的技术人员可以理解在没有脱离本发明的范围或精神的情况下,可对本发明进行各种修改和变形。本从这里公开的本发明的说明书和实践考虑,发明的其他实施方式对本领域的技术人员来讲是显而易见的。在由如下权利要求指出的本发明的真正的范围和精神内,说明书和实施例仅被认为具有典型性。

[0001]

序列表

<110> 哈里拉萨德·梵卡亚拉帕蒂

文卡塔斯瓦米·索尔纳

史蒂文·L·瓦尔奈

布雷特·斯蒂芬斯

戴维·J·贝尔斯

苏尼尔·沙玛

<120> 作为组蛋白去甲基化酶抑制剂的被取代的(E)-N'-(1-苯亚乙基)苯甲酰肼类似物

<130> SAL10804P00011US

<140> US 13/586,603

<141> 2012-08-15

<150> 61/523,801

<151> 2011-08-15

<160> 6

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> HMOX_F 引物

<400> 1

aactttcaga agggccaggt

20

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> HMOX_R 引物

<400> 2

[0002] gtagacaggg gcgaagactg

20

<210> 3

<211> 22

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> HPRT_F 引物

<400> 3

tgctgaggat ttggaaaggg tg

22

<210> 4

<211> 22

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> HPRT_R 引物

<400> 4

ccttgagcac acagagggt ac

22

<210> 5

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0003] <223> B-Actin_F 引物

<400> 5

ctggaacgggt gaagggtgaca

20

<210> 6

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> B-Actin_R 引物

<400> 6

aagggacttc ctgtaacaac gca

23