

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480014196.4

[51] Int. Cl.

C07D 209/42 (2006.01)

C07D 307/85 (2006.01)

C07D 333/70 (2006.01)

C07D 277/56 (2006.01)

C07D 215/48 (2006.01)

C07D 239/70 (2006.01)

[43] 公开日 2006年6月28日

[11] 公开号 CN 1795175A

[51] Int. Cl. (续)

C07C 259/10 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.8.19

[21] 申请号 200480014196.4

[30] 优先权

[32] 2003.8.20 [33] US [31] 60/496,638

[86] 国际申请 PCT/US2004/027053 2004.8.19

[87] 国际公布 WO2005/019174 英 2005.3.3

[85] 进入国家阶段日期 2005.11.23

[71] 申请人 AXYS 药物公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 马丁·森齐克

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

代理人 樊卫民 杨青

权利要求书9页 说明书87页

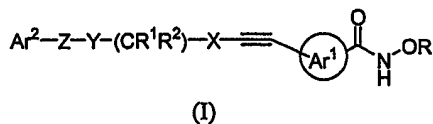
[54] 发明名称

作为组蛋白脱乙酰基酶抑制剂的乙炔衍生物

[57] 摘要

本发明涉及作为组蛋白脱乙酰基酶抑制剂并因此可用于治疗与组蛋白脱乙酰基酶活性有关的疾病的某些异羟肟酸酯衍生物。还公开了药学组合物和制备这些化合物的方法。

1. 下式(1)所示化合物；及其单独的立体异构体、单独的几何异构体、或其混合物；或其可药用盐，条件是异羟肟酸和炔基彼此不相邻：



其中：

R为氢、烷基、或烷基羰基；

Ar¹为亚芳基或亚杂芳基，其中所述Ar¹选择性地被一个或两个独立地选自烷基、卤代、烷氧基、卤代烷氧基、或卤代烷基的取代基取代；

X和Y独立地选自键或亚烷基，其中亚烷基选择性地被卤代、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、或二烷基氨基取代；

R¹为氢或烷基；

R²为氢、烷基、卤代、卤代烷基、杂烷基、取代的杂烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、羟烷基、烷氧基烷基、或氨基烷基；或

R¹和R²与它们所连接的碳原子一起形成亚环烷基或亚杂环烷基；

Z为-CONR³-、-NR⁴CO-、-SO₂NR⁵-、-NR⁶SO₂-、-NR⁷CONR⁸-、-NR⁹SO₂NR¹⁰-、-OCONR¹¹-、或-NR¹²COO-，其中R³-R¹²独立地选自氢、烷基、羟烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、芳烷基、或杂芳烷基；和

Ar²为芳基、芳烷基、芳烯基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳烯基、杂环烷基、或杂环烷基烷基。

2. 权利要求1的化合物，其中Z为-CONH-，且R为氢。

3. 权利要求1的化合物，其中Z为-CONH-，R为氢，且Ar¹为选择性地被一个或两个独立地选自烷基、卤代、或卤代烷基的取代基取代的亚芳基。

5 4. 权利要求1的化合物，其中Z为-CONH-，R为氢，且Ar¹为其中与苯环连接的三键位于-CONHOH的对位的亚苯基。

5. 权利要求1的化合物，其中Z为-CONH-，R为氢，且Ar¹为亚杂芳基。

10

6. 权利要求2-5中任一项的化合物，其中X和Y为键，且R¹和R²为氢。

15

7. 权利要求2-5中任一项的化合物，其中X和Y中的一个为键，另一个为亚烷基，且R¹和R²为氢。

8. 权利要求2-5中任一项的化合物，其中X和Y为键，且R¹和R²为烷基。

20

9. 权利要求2-5中任一项的化合物，其中X和Y中的一个为键，另一个为亚烷基，且R¹和R²为烷基。

10. 权利要求2-9中任一项的化合物，其中Ar²为芳基。

25

11. 权利要求2-9中任一项的化合物，其中Ar²为杂芳基。

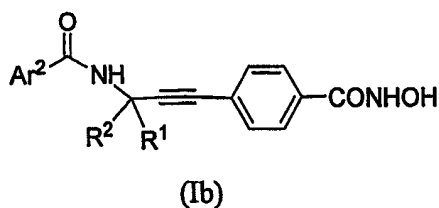
30

12. 权利要求2-9中任一项的化合物，其中Ar²为选择性地被一个或两个独立地选自烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、羟基烷基、羟基烷氧基、氨基烷基、氨基烷氧基、烷氧基烷氧基、选择性取代的苯基、选择性

取代的杂芳基、选择性取代的苯氧基烷基、选择性取代的杂芳基烷氧基、选择性取代的杂芳基氧基烷基、选择性取代的杂环烷基烷氧基、或选择性取代的杂环烷基烷基的取代基取代的噻吩基、吡啶基、喹啉基、噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、吡咯基、吲哚基、异氮茛基、或异喹啉基。

13. 权利要求 2-9 中任一项的化合物，其中 Ar^2 为选择性地被选自卤代、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、选择性取代的杂环烷基氧基、选择性取代的杂环烷基烷氧基、或选择性地被-(亚烷基)NRR'取代的苯基的取代基取代的噻唑基、喹啉基、咪唑基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、或苯并咪唑基，其中 R 和 R'独立地为氢或烷基。

14. 下式(Ib)所示化合物：



其中：

R^1 和 R^2 独立地为氢或烷基；和

Ar^2 为杂芳基。

15. 权利要求14的化合物，其中 Ar^2 为选择性地被选自卤代、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、选择性取代的杂环烷基氧基、选择性取代的杂环烷基烷氧基、或选择性地被-(亚烷基)NRR'取代的苯基的取代基取代的噻唑基、喹啉基、咪唑基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、或苯并咪唑基，其中R和R'独立地为氢或烷基。

16. 权利要求15的化合物，其中Ar²为4-苯基噻唑-2-基、4-MeO-噻啉-2-基、2-(4-H₂NCH₂苯基)-噻唑-5-基、苯并噻吩-2-基、5-Cl-苯并呋喃-2-基、5-Cl-1H-吡啶-2-基、苯并呋喃-2-基、1H-吡啶-2-基、3-(CF₃CH₂OCH₂)-苯并呋喃-2-基、苯并噻唑-2-基、4-CF₃-苯并噻吩-2-基、
 5 苯并咪唑-2-基、5-F-苯并噻吩-2-基、3-(CH₃)₂NCH₂-苯并呋喃-2-基、1-(CH₃)₂N(CH₂)₂-苯并咪唑-2-基、4-MeO-苯并呋喃-2-基、4-(CH₃)₂N(CH₂)₂O-苯并呋喃-2-基、4-MeO-1H-吡啶-2-基、4-(CH₃)₂N(CH₂)₂O-1H-吡啶-2-基、5-MeO-1H-吡啶-2-基、5-
 10 (CH₃)₂N(CH₂)₂O-1H-吡啶-2-基、3-CH₃O(CH₂)₂OCH₂-苯并呋喃-2-基、5-CH₃O(CH₂)₂O-1H-吡啶-2-基、5-(四氢吡喃-4-基氧基)-苯并呋喃-2-基、5-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯并呋喃-2-基、5-CH₃O(CH₂)₂O-苯并呋喃-2-基、5-(1-CF₃CH₂-哌啶-4-基氧基)苯并呋喃-2-基、5-(1-环丙基哌啶-4-基氧基)-苯并呋喃-2-基、5-四氢吡喃-4-基甲氧基-1H-吡啶-2-基、
 15 或5-(2-吗啉-4-基乙氧基)-苯并呋喃-2-基。

17. 选自以下的化合物或其可药用盐：

N-羟基-4-[3-(3-苯基丙烯酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；
 N-羟基-4-[3-(4-苯基噻唑-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；
 20 N-羟基-4-[3S-(3-苯基丙烯酰胺基)-丁-1-炔基]-苯甲酰胺；
 N-羟基-4-[3-(4-甲氧基噻啉-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；
 N-羟基-4-{3-[2-(4-氨基甲基苯基)噻唑-5-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-
 苯甲酰胺盐酸盐；
 N-羟基-4-[3S-(4-苯基噻唑-2-基甲酰胺基)丁-1-炔基]-苯甲酰胺；
 25 N-羟基-4-[3-(苯甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；
 N-羟基-4-{3-[甲基-(3-苯基丙烯酰基)氨基]丙-1-炔基}苯甲酰胺；
 N-羟基-4-{3-[甲基-(4-苯基噻唑-2-基羰基)氨基]丙-1-炔基}-苯甲
 酰胺；
 N-羟基-4-[3-(苯并噻吩-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；
 30 N-羟基-4-[3-(5-氯苯并呋喃-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；

- N-羟基-4-[3-(5-吡啶-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；
N-羟基-4-[3-(苯并呋喃-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；
N-羟基-4-[3S-(苯并噻吩-2-基甲酰胺基)丁-1-炔基]-苯甲酰胺；
N-羟基-4-[3-(吡啶-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；
5 N-羟基-4-{3-[3-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)苯并呋喃-2-基-甲酰胺基]丙-1-炔基}-苯甲酰胺；
N-羟基-4-[3-(苯并噻唑-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；
N-羟基-4-[3-(4-三氟甲基苯并噻吩-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；
10 N-羟基-4-[3-(苯并咪唑-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；
N-羟基-4-{3-[甲基-(苯并噻吩-2-基羰基)氨基]丙-1-炔基}-苯甲酰胺；
N-羟基-4-[3-(5-氟苯并噻吩-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；
N-羟基-4-[3-(3-N,N-二甲基氨基甲基苯并呋喃-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺盐酸盐；
15 N-羟基-4-{3-[1-(2-N,N-二甲基氨基乙基)苯并咪唑-2-基甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺；
N-羟基-4-[3-(4-甲氧基苯并呋喃-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；
20 N-羟基-4-[3-(4-N,N-二甲基氨基乙氧基苯并呋喃-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺盐酸盐；
N-羟基-4-[3-(4-甲氧基吡啶-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；
N-羟基-4-[3-(4-N,N-二甲基氨基乙氧基吡啶-2-基-甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；
25 N-羟基-4-[3-(5-甲氧基吡啶-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；
N-羟基-4-[3-(5-N,N-二甲基氨基乙氧基吡啶-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺盐酸盐；
N-羟基-4-{3-[3-(2-甲氧基乙氧基甲基)苯并呋喃-2-基-甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺；
30 N-羟基-4-{3-[3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基-甲酰胺基]丙-1-炔基}-

苯甲酰胺；

N-羟基-4-[3-(5-四氢吡喃-4-基氧基苯并呋喃-2-基-甲酰胺基)丙-1-炔基]苯甲酰胺；

5 N-羟基-4-{3-[5-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯并呋喃-2-基-甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺盐酸盐；

N-羟基-4-{3-[5-(2-甲氧基乙氧基)苯并呋喃-2-基-甲酰胺基]丙-1-炔基}-苯甲酰胺；

N-羟基-4-{3-[4-(N,N-二甲基氨基乙氧基)喹啉-2-基-甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺盐酸盐；

10 N-羟基-4{3-[5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基氧基)苯并呋喃-2-基甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺；

N-羟基-4-{3-[5-(1-环丙基哌啶-4-基氧基)苯并呋喃-2-基-甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺盐酸盐；

15 N-羟基-4-{3-[5-(四氢吡喃-4-基甲氧基)苯并呋喃-2-基甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺；

N-羟基-4-{3-[5-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯并呋喃-2-基-甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺盐酸盐；

N-羟基-4-{3-[3-(4-氯苯基)脲基]丙-1-炔基}苯甲酰胺；

N-羟基-4-{3-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]丙-1-炔基}苯甲酰胺；

20 N-羟基-4-{3-[3-(苯基)脲基]丙-1-炔基}苯甲酰胺；

N-羟基-4-{3-[3-(2-三氟甲氧基苯基)脲基]丙-1-炔基}苯甲酰胺；

N-羟基-4-[3-(苯基磺酰基氨基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；

N-羟基-4-[3-甲基-3-(3-苯基丙烯酰胺基)丁-1-炔基]-苯甲酰胺；

25 N-羟基-4-[3-甲基-3-(4-苯基噻唑-2-基甲酰胺基)丁-1-炔基]-苯甲酰胺；

N-羟基-4-[3-甲基-3-(苯并噻唑-2-基甲酰胺基)丁-1-炔基]-苯甲酰胺；

N-羟基-4-[3-甲基-3-(苯并呋喃-2-基甲酰胺基)丁-1-炔基]-苯甲酰胺；

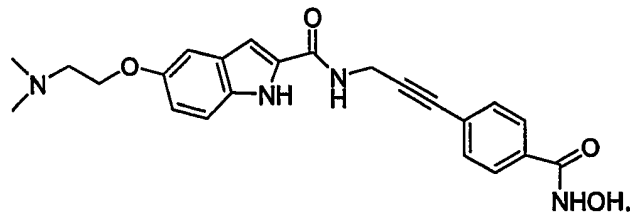
30 N-羟基-4-[1-(苯并呋喃-2-基-甲酰胺基)-环丙-1-基乙炔基]-苯甲酰胺

- 胺；
N-羟基-4-[1-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)-环丙-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺；
胺；
N-羟基-4-[1-(苯并呋喃-2-基甲酰胺基)-环丁-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺；
5 胺；
N-羟基-4-[1-(苯并呋喃-2-基-甲酰胺基)-环庚-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺；
胺；
N-羟基-4-[1-(苯并呋喃-2-基-甲酰胺基)-环己-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺；
10 胺；
N-羟基-4-[1-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)-环己-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺；
胺；
N-羟基-4-[1-(苯并呋喃-2-基-甲酰胺基)-环庚-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺；
胺；
N-羟基-4-[1-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)-环庚-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺；
15 胺；
N-羟基-4-[1-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)-环戊-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺；
胺；
N-羟基-4-[1-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)-环丁-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺；
胺；
N-羟基-4-[1-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)-环丁-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺；
20 胺；
N-羟基-4-[1-(苯并噻吩-2-基-甲酰胺基)-环丙-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺；
胺；
N-羟基-4-[4-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)四氢呋喃-4-基-乙炔基]-苯甲酰胺；
胺；
N-羟基-4-[1-(4-甲氧基吡啶-2-基-甲酰胺基)-环丙-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺；
25 胺；
N-羟基-4-[1-(5-甲氧基吡啶-2-基-甲酰胺基)-环丙-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺；
胺；
N-羟基-4-[4-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)哌啶-4-基-乙炔基]-苯甲酰胺；
胺；
N-羟基-4-[4-(苯并呋喃-2-基-甲酰胺基)哌啶-4-基-乙炔基]-苯甲酰胺；
30

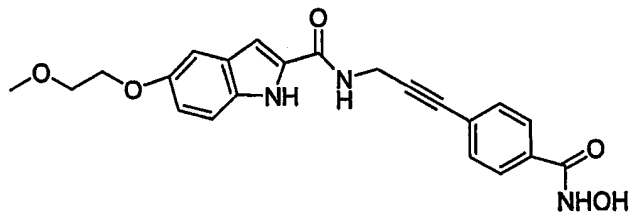
胺盐酸盐；和

N-羟基-4-[4-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基-乙炔基]-苯甲酰胺。

- 5 18. 下式的N-羟基-4-[3-(5-N,N-二甲基氨基乙氧基吡啶-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；或其可药用盐：



- 10 19. 下式的N-羟基-4-[3-(5-(2-甲氧基乙氧基甲基)吡啶-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；或其可药用盐：



- 15 20. 药学组合物，其包括治疗有效量的权利要求1-19中任一项的化合物和可药用赋形剂。

22. 权利要求1-19中任一项的化合物在制备用于治疗由HDAC介导的疾病的药物中的应用。

20

23. 权利要求1-19中任一项的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的应用。

24. 权利要求1-19中任一项的化合物与一种或多种独立地选自以

下的化合物组合在制备用于治疗癌症的药物中的应用：雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、类视黄醇受体调节剂、细胞毒性药物、另一种抗增殖剂、含异戊二烯基蛋白质转移酶抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、HIV蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂、或血管生成抑制剂。

5

25. 权利要求 1-19 中任一项的化合物与放射治疗以及一种或多种独立地选自以下的化合物组合在制备用于治疗癌症的药物中的应用：雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、类视黄醇受体调节剂、细胞毒性药物、另一种抗增殖剂、含异戊二烯基蛋白质转移酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HIV 蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂、或血管生成抑制剂。

10

作为组蛋白脱乙酰基酶抑制剂的乙炔衍生物

5 发明背景

发明领域

本发明涉及某些乙炔衍生物，其作为组蛋白脱乙酰基酶抑制剂因此，其可用于治疗与组蛋白脱乙酰基酶活性有关的疾病。还公开了药学组合物和制备这些化合物的方法。

10

背景领域

15

对组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)作为药物开发目标的研究集中在HDAC在调节与细胞周期进展和癌症的发展和进展有关的基因中的作用(在Kramer et. al. Trends Endocrinol. Metab. 12,294-300, (2001)中综述)。几种研究已经表明用HDAC抑制剂治疗多种细胞系引起G1相后期或G2/M过渡期的组蛋白蛋白质的过度乙酰化和细胞周期停滞。已经表明由HDAC抑制剂向上调节的细胞周期涉及的基因包括p21、p27、p53和细胞周期蛋白E。已经报导了细胞周期蛋白A和细胞周期蛋白D被HDAC抑制剂向下调节。在肿瘤细胞系中，几种研究已经表明用HDAC抑制剂治疗可以引起生长抑制、生长停滞、终末分化和/或细胞程序死亡。体内试验已经证明了由HDAC抑制剂治疗引起的肿瘤生长抑制和肿瘤转移的减少。

20

25

异常的 HDAC 活性和癌症之间的最明确联系存在于急性早幼粒细胞白血病中。在这种条件下，染色体易位引起视黄酸受体 RAR α 与早幼粒细胞性白血病(PML)或早幼粒细胞性白血病锌指(PLZF)蛋白质的融合。PML-RAR α 和 PLZF-RAR α 都通过 SMRT-mSin3-HDAC 复合体的异常募集抑制视黄酸调节的基因而促进白血病的进展(Lin et. al. Nature 391,811-814(1998)); Grignani et al. Nature 391,815-818(1998))。尽管该疾病的 PML-RAR α 形式可由视黄酸治疗，但 PLZF-RAR α 形式

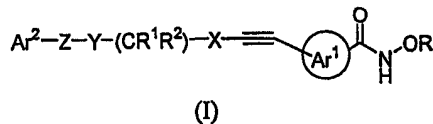
30

对这种治疗有耐受性。对于患有该疾病的抗视黄酸形式的患者，向剂量给药方案中加入 HDAC 抑制剂丁酸钠引起彻底的临床和细胞形成症状缓解(Warrell et al. J. NatL Cancer. Inst. 90,1621-1625,(1998))。HDAC 还与亨廷顿病有关(Steffan, et al., Nature 413 : 739-744,“Histone deacetylase inhibitors arrest polyglutamine-dependent neurodegeneration in Drosophila”)。

总之，HDAC活性增加有助于多种疾病的病理学和/或症候学。因此，抑制HDAC活性的分子可用作治疗这种疾病的治疗剂。

发明内容

第一方面，本发明提供式下(I)的化合物，及其单独的立体异构体、单独的几何异构体、或其混合物；或其可药用盐，条件是异羟肟酸和炔基彼此不相邻：



其中：

R为氢、烷基、或烷基羰基；

Ar¹为亚芳基或亚杂芳基，其中所述Ar¹选择性地被独立地选自烷基、卤代、烷氧基、卤代烷氧基、或卤代烷基的一个或两个取代基取代；

X和Y独立地选自键或亚烷基，其中亚烷基选择性地被卤代、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、或二烷基氨基取代；

R¹为氢或烷基；

R²为氢、烷基、卤代、卤代烷基、杂烷基、取代的杂烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、羟烷基、烷氧基烷基、或氨基烷基；或

R¹和R²与它们所连接的碳原子一起形成亚环烷基或亚杂环烷基；

Z为 $-\text{CONR}^3-$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^7\text{CONR}^8-$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{OCONR}^{11}-$ 、或 $-\text{NR}^{12}\text{COO}-$ ，其中 R^3 - R^{12} 独立地选自氢、烷基、羟烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基烷基、芳烷基、或杂芳烷基；和

5 Ar^2 为芳基、芳烷基、芳烯基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳烯基、杂环烷基、或杂环烷基烷基。

第二方面，本发明涉及药学组合物，其包括治疗有效量的式(I)所示化合物或其可药用盐和可药用赋形剂。

10

第三方面，本发明涉及治疗动物中由 HDAC 介导的疾病的方法，该方法包括对动物给药包括治疗有效量的式(I)所示化合物或其可药用盐和可药用赋形剂的药学组合物。优选地，疾病为增生性病征如癌症和两极病征，动物为人。优选地，癌症为前列腺癌、乳腺癌、肺黑素瘤、胃癌、成神经细胞瘤、结肠癌、胰腺癌、卵巢癌、AML、MML、和 T 细胞淋巴瘤。

15

第四方面，本发明涉及治疗动物癌症的方法，该方法包括对动物给药包括治疗有效量的式(I)所示化合物或其可药用盐和可药用赋形剂的药学组合物与放射治疗结合，并选择性地与独立地选自雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、类视黄醇受体调节剂、细胞毒药物、另一种抗增殖剂、含异戊二烯基蛋白质 (prenyl-protein) 转移酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HIV 蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂、或血管生成抑制剂的一种或多种化合物组合。最优选地，与类视黄醇受体调节剂组合。

20

25

第五方面，本发明涉及式(I)所示化合物或其可药用盐在生产药物中的应用。优选地，该药物用于治疗由HDAC介导的疾病。更优选地，该疾病为癌症。

30

发明详述

定义:

除非另作说明,说明书和权利要求中使用的以下术语规定用于本申请目的,其具有以下含义:

5 “烷基”是指具有一到六个碳原子的直链饱和单价烃基或具有三到六个碳原子的支链饱和单价烃基,如甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基(包括所有的异构体)、戊基(包括所有的异构体)等。

10 除非另作说明,“亚烷基”是指具有一到六个碳原子的直链饱和二价烃基或具有三到六个碳原子的支链饱和二价烃基,如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚-1-甲基丙基、亚-2-甲基丙基、亚丁基、亚戊基等。

15 “亚烯基”是指包含一个或两个双键的、具有二到六个碳原子的直链二价烃基或具有三到六个碳原子的支链单价烃基,如亚乙烯基、亚丙烯基、亚-2-丙烯基、亚丁烯基(包括所有的异构体)等。

“烷硫基”是指-SR基团,其中R为如上定义的烷基,如甲硫基、乙硫基、丙硫基(包括所有的异构体)、丁硫基(包括所有的异构体)等。

20 “烷基磺酰基”是指-SO₂R基团,其中R为如上定义的烷基,如甲基磺酰基、乙基磺酰基等。

“烷氧羰基”是指-C(O)OR基团,其中R为如上定义的烷基,如甲氧羰基、乙氧羰基等。

25

“氨基”是指-NH₂、或其N-氧化物衍生物。

30 “烷基氨基”是指-NHR基团,其中R为如上定义的烷基,如甲氨基、乙氨基、正丙氨基、异丙氨基、正丁氨基、异丁氨基、叔丁氨基等。

“烷氧基”是指-OR基团，其中R为如上定义的烷基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、或2-丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、或叔丁氧基等。

5 “烷氧基烷基”是指被至少一个如上定义的烷氧基、优选一个或两个烷氧基取代的、具有一到六个碳原子的直链单价烃基或具有三到六个碳的支链单价烃基，如2-甲氧基乙基、1-甲氧基丙基、2-甲氧基丙基或3-甲氧基丙基、2-乙氧基乙基等。

10 “烷氧基烷氧基”是指-OR基团，其中R为如上定义的烷氧基烷基，如甲氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基等。

“烷氧基烷氧基烷基”是指-(亚烷基)-R基团，其中R为如上定义的烷氧基烷氧基，如甲氧基乙氧基甲基、2-乙氧基乙氧基甲基等。

15

“烷氧羰基”是指-C(O)OR基团，其中R为如上定义的烷基，如甲氧羰基、乙氧羰基等。

“氨基羰基”是指-CONH₂基团。

20

“氨基烷基”是指被至少一个，优选一个或两个-NRR'取代的、具有一到六个碳原子，优选具有二到六个碳原子的直链单价烃基、或具有三到六个碳的支链单价烃基，其中R为氢、烷基、或COR^a，其中R^a为烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、或杂芳烷基，优选为烷基、选择性取代的苯基、选择性取代的苯基烷基、选择性取代的杂芳基、选择性取代的杂芳烷基，R'独立地选自氢、烷基、选择性取代的苯基、选择性取代的苯基烷基、选择性取代的杂芳基、选择性取代的杂芳烷基、或卤代烷基，如氨基甲基、甲氨基乙基、2-乙氨基-2-甲基乙基、1,3-二氨基丙基、二甲基氨基甲基、二乙基氨基乙基、乙酰胺基丙基等。

30

“氨基烷氧基”是指-OR基团，其中R为如上定义的氨基烷基，如2-氨基乙氧基、2-二甲基氨基丙氧基等。

“芳基”是指具有6到12个环原子的单价的单环或二环芳香烃基团，如苯基、萘基、或蒽基，其选择性地被一个、两个、或三个独立地选自以下的取代基取代：烷基、烷氧基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、羟烷基、羟基烷氧基、羟基烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、选择性取代的苯基、选择性取代的杂芳基、环烷基氧基、环烯氧基、选择性取代的苯基甲酰胺基、选择性取代的杂芳基氧基、选择性取代的杂芳基烷氧基、氨基烷基、氨基烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、亚甲二氧基、卤代烷氧基烷基、选择性取代的苯氧基烷基、选择性取代的杂芳基氧基烷基、选择性取代的杂环烷基氧基烷基、选择性取代的杂环烷基烷基、选择性取代的杂环烷基烷氧基、选择性取代的杂环烷基氧基、-亚烷基-S(O)_n-R^a(其中n为0到2，R^a为烷基、卤代烷基、选择性取代的苯基、选择性取代的苯基烷基、选择性取代的杂芳基、或选择性取代的杂芳基烷基)、-亚烷基-NHSO₂-R^b(其中R^b为烷基、卤代烷基、选择性取代的苯基、选择性取代的苯基烷基、选择性取代的杂芳基、选择性取代的杂芳基烷基、或选择性取代的杂环烷基)、或-亚烷基-NHCO-R^c(其中R^c为烷基、卤代烷基、选择性取代的苯基、选择性取代的苯基烷基、选择性取代的杂芳基、选择性取代的杂芳基烷基、或选择性取代的杂环烷基)，其中卤代烷氧基烷基、选择性取代的苯氧基烷基、选择性取代的杂芳基氧基烷基、或氨基烷基中的烷基链选择性地被一个或两个氟取代。优选地，甲氧基、甲基、乙基、氯、三氟甲基、氟、2-甲氧基乙氧基、2-(吗啉-4-基)乙氧基、吡啶-3-基甲氧基、2-羟基乙氧基、2-(N,N-二甲基氨基)乙氧基、甲氧基甲基、苯氧基甲基、2-吗啉-4-基乙基、吗啉-4-基甲基、N,N-二甲基氨基甲基、异丙氧基甲基、或苯氧基甲基。

在本申请中，当芳环为二价时，其称为亚芳基。

“芳烷基”是指-(亚烷基)-R基团，其中R为如上定义的芳基。

“芳烯基”是指-(亚烯基)-R基团，其中R为如上定义的芳基。

5 “环烷基”是指具有三到十个碳原子的环状饱和单价烃基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或金刚烷基。环烷基选择性地被选择性取代的苯基取代。

10 “亚环烷基”是指是指具有三到八个碳原子的环状饱和二价烃基，如亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基或亚环己基。

“环烯基”是指具有三到六个碳原子的环状不饱和单价烃基，如环丙烯基、环丁烯基、环己烯基等。

15 “环烷基烷基”是指-(亚烷基)-R基团，其中R为如上定义的环境基，如环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基乙基、或环己基甲基等。

“环烷基氧基”是指-OR基团，其中R为如上定义的环境基，如环丙基氧基、环己基氧基等。

20

“环烯基氧基”是指-OR基团，其中R为如上定义的环境基，如环丙烯基氧基、环己烯基氧基等。

25 “二烷基氨基”是指-NRR'基团，其中R和R'独立地为如上定义的烷基，如二甲氨基、二乙氨基、甲基丙基氨基、甲基乙基氨基、正丁基氨基、异丁基氨基、或叔丁基氨基等。

“卤代”是指氟代、氯代、溴代、和碘代，优选氟代或氯代。

30 “卤代烷基”是指被一个和多个卤素原子取代的如上定义的烷

基，优选被一到五个卤素原子取代，优选氟和氯，包括被不同卤素取代的那些，如-CH₂Cl、-CF₃、-CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、-CF(CH₃)₃等。

5 “卤代烷氧基”是指-OR基团，其中R为如上定义的卤代烷基，如-OCF₃、-OCHF₂等。

“卤代烷氧基烷基”是指-(亚烷基)-OR基团，其中R为如上定义的卤代烷基，如三氟甲氧基甲基、2,2,2-三氟乙氧基甲基、2-三氟甲氧基乙基等。

10

“羟基烷基”是指被一个或两个羟基取代的具有一到六个碳原子的直链单价烃基或具有三到六个碳原子的支链单价烃基，条件是如果存在两个羟基，它们不在同一碳原子上。代表性的例子包括但不限于羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-甲基丙基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2,3-二羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-羟基乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基和2-(羟基甲基)-3-羟基丙基，优选2-羟基乙基、2,3-二羟基丙基、和1-(羟基甲基)-2-羟基乙基。

15

20

“羟基烷氧基”是指-OR基团，其中R为如上定义的羟基烷基。

“羟基烷氧基烷基”是指-(亚烷基)-OR基团，其中R为如上定义的羟基烷基，如羟基甲氧基甲基、羟基乙氧基甲基等。

25

“杂环烷基”是指具有3到8个环原子的饱和单价单环基团，其中一个或两个环原子为选自-N-、-O-或-S(O)_n-的杂原子，其中n为0到2的整数，其余的环原子为C。更具体地，术语杂环烷基包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、吗啉代、哌嗪基、四氢吡喃基、和硫代吗啉代。杂环烷基环可选择性地在环内包含酮基并选择性地被一个、两个

30

或三个取代基取代，所述取代基独立地选自烷基、烷氧基、烷基磺酰基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、羟基烷基、羟基烷氧基、羟基烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、选择性取代的苯基、选择性取代的杂芳基、环烷基氧基、环烯基氧基、选择性取代的苯基甲酰胺基、选择性取代的杂芳基烷氧基、氨基烷基、氨基烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、亚甲二氧基、卤代烷氧基烷基、选择性取代的苯氧基烷基、选择性取代的杂芳基氧基烷基、选择性取代的杂环烷基氧基烷基、选择性取代的杂环烷基烷基、选择性取代的杂环烷基烷氧基、选择性取代的杂环烷基氧基、-亚烷基-S(O) n -R^a(其中 n 为 0 到 2, R^a 为烷基、卤代烷基、选择性取代的苯基、选择性取代的苯基烷基、选择性取代的杂芳基、或选择性取代的杂芳烷基)、-亚烷基-NHSO₂-R^b(其中 R^b 为烷基、卤代烷基、选择性取代的苯基、选择性取代的苯基烷基、选择性取代的杂芳基、或选择性取代的杂芳烷基)、或-亚烷基-NHCO-RC(其中 R^c 为烷基、卤代烷基、选择性取代的苯基、选择性取代的苯基烷基、选择性取代的杂芳基、或选择性取代的杂芳烷基)，其中卤代烷氧基烷基中的烷基链、选择性取代的苯氧基烷基、选择性取代的杂芳基氧基烷基、或氨基烷基选择性地被一个或两个氟取代。优选地，甲氧基、甲基、乙基、氯、三氟甲基、氟、2-甲氧基乙氧基、2-(吗啉-4-基)乙氧基、吡啶-3-基甲氧基、2-羟基乙氧基、2-(N,N-二甲基氨基)乙氧基、甲氧基甲基、苯氧基甲基、2-吗啉-4-基乙基、吗啉-4-基甲基、N,N-二甲基氨基甲基、异丙氧基甲基、或苯氧基甲基。

“杂环烷基烷基”是指-(亚烷基)-R 基团，其中 R 为如上定义的杂环烷基如四氢呋喃基甲基、哌嗪基甲基、吗啉基乙基等。

“亚杂环烷基”是指具有 3 到 8 个环原子的饱和二价环状基团，其中一个或两个环原子为选自 N、O 或 S(O) n 的杂原子，其中 n 为 0 到 2 的整数，其余的环碳原子为 C，并且在环内选择性地包含酮基。亚杂环烷基环选择性地被一个或两个取代基取代，所述取代基独立地

选自烷基、卤代、卤代烷基、羟基、烷氧基，并且当亚杂环烷基为吡咯烷基或哌啶基时，这些环的氮原子选择性地被除了上述取代基之外的选择性取代的苯基、选择性取代的苯基烷基、选择性取代的杂芳基、选择性取代的杂芳烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、或氨基烷基取代。

5 优选地，亚杂环烷基为未被取代的。

“杂烷基”是指具有一到六个碳原子的直链饱和二价烃基或具有三到六个碳原子的支链饱和单价烃基，其中一个或两个碳原子被独立地选自-CONH-、-NHCO-、-N-、-O-或-S(O)_n-的杂原子代替，其中 n

10 为 0 到 2。其代表性的例子包括但不限于-O(CH₂)₂-、-(CH₂)₂O-、-CH₂O(CH₂)₂-、-S(CH₂)₂-、-(CH₂)₂S-、-CH₂SO₂(CH₂)₂-等。

“杂芳基”是指包含一个或多个、优选一个、两个、或三个选自 N、O、或 S 的环杂原子的具有 5 到 10 个环原子的单价的单环或二环芳基，其余的环原子为碳。更具体地，术语杂芳基包括但不限于吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、喹啉基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、异噁唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并吡喃基、和噻唑基。杂芳基环选择性地被一个、两个、或三个取代基取代，所述取代基独立地选自烷基、烷氧基、

15 烷基磺酰基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、羟基烷基、羟基烷氧基、羟基烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、选择性取代的苯基、选择性取代的杂芳基、环烷基氧基、环烯基氧基、选择性取代的苯基甲酰胺基、选择性取代的杂芳基烷氧基、氨基烷基、氨基烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、亚甲二氧基、

20 卤代烷氧基烷基、选择性取代的苯氧基烷基、选择性取代的杂芳基氧基烷基、选择性取代的杂环烷基氧基烷基、选择性取代的杂环烷基烷基、选择性取代的杂环烷基烷氧基、选择性取代的杂环烷基氧基、

25 -亚烷基-S(O)_n-R^a(其中 n 为 0 到 2，R^a 为烷基、卤代烷基、选择性取代的苯基、选择性取代的苯基烷基、选择性取代的杂芳基、或选择性取代的杂芳烷基)、-亚烷基-NHSO₂-R^b(其中 R^b 为烷基、卤代烷基、选

30

选择性取代的苯基、选择性取代的苯基烷基、选择性取代的杂芳基、选择性取代的杂芳烷基、或选择性取代的杂环烷基)、或-亚烷基-NHCO-R^c(其中 R^c 为烷基、卤代烷基、选择性取代的苯基、选择性取代的苯基烷基、选择性取代的杂芳基、选择性取代的杂芳烷基、或选择性取代的杂环烷基), 其中卤代烷氧基烷基中的烷基链、选择性取代的苯氧基烷基、选择性取代的杂芳基氧基烷基、或氨基烷基选择性地被一个或两个氟取代, 条件是杂芳基不是噻吩并[2,3-b]吡啶、噻吩并[3,2-b]吡啶、噻吩并[3,2-d]嘧啶、或噻吩并[2,3-d]嘧啶。优选地, 甲氧基、甲基、乙基、氯代、三氟甲基、氟代、2-甲氧基乙氧基、2-(吗啉-4-基)-乙氧基、吡啶-3-基甲氧基、2-羟基乙氧基、2-(N,N-二甲基氨基)乙氧基、甲氧基甲基、苯氧基甲基、2-吗啉-4-基乙基、吗啉-4-基甲基、N,N-二甲基氨基甲基、异丙氧基甲基、或苯氧基甲基。

在本申请中, 当杂芳基环为二价时, 其称为亚杂芳基。

“杂芳烷基”是指-(亚烷基)-R 基团, 其中 R 为如上定义的杂芳基。

“杂芳基烯基”是指-(亚烯基)-R 基团, 其中 R 为如上定义的杂芳基。

“酮基”是指-C=O 基团。

“亚甲二氧基”是指-O-CH₂-O-。

本发明还包括式(I)所示化合物的前药。术语前药是用来表示共价键结合的载体, 其能够在将前药对哺乳动物主体给药时释放式(I)的活性成分。活性成分的释放在体内发生。可通过本领域技术人员已知的技术制备前药。这些技术通常对给定化合物内的适当官能团进行修饰。然而, 这些修饰后的官能团通过常规操作或在体内再生为原来的

官能团。式(I)所示化合物的前药包括其中羟基、脒基、胍基、氨基、羧基、或类似基团被修饰的化合物。前药的例子包括但不限于酯(如乙酸酯、甲酸酯、和苯甲酸酯衍生物)、式(I)所示化合物中羟基或氨基官能团的氨基甲酸酯(如N,N-二甲基氨基羰基)、酰胺(如三氟乙酰胺基、乙酰胺基等)等。式(I)所示化合物的前药也在本发明的范围内。

本发明还包括式(I)所示化合物的N-氧化物衍生物和保护后的衍生物。例如，当式(I)所示化合物包含可氧化的氮原子时，可通过本领域公知的方法将氮原子转化为N-氧化物。此外，当式(I)所示化合物包含基团如羟基、羧基、硫醇或任何含氮原子的基团时，这些基团可被适当的保护基保护。适当的保护基的一览表可在T.W.Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1999中找到，其公开被全文并入本文作为参考。式(I)所示化合物的保护后的衍生物可通过本领域技术人员公知的方法制备。

化合物的“可药用盐”是指可药用并且具有母体化合物的所需药理学活性的盐。这种盐包括：

与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的酸加成盐；或与有机酸如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基-双(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、四丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等形成的酸加成盐；

或当母体化合物存在有酸性质子时被金属离子如碱金属离子、碱土金属离子、或铝离子代替而形成的盐；或与有机碱如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、三羟甲基氨基甲烷、N-甲基葡糖胺等配位形成的盐。应该理解，可药用盐为无毒的。对于适当的可药用盐的另外的信息可在 Rerraingto's *Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing

Company,Easton,PA,1985 中找到，其被并入本文作为参考。

5 本发明的化合物可具有不对称中心。包含不对称取代的原子的本
发明的化合物可分离为光学活性形式或外消旋形式。本领域中公知如
何制备光学活性形式，如通过物质的拆分。除非具体说明特定的立体
化学或同分异构的形式，所有手性的、非对映的、外消旋的形式都在
本发明的范围内。

10 某些式(I)所示化合物可作为互变异构体存在。所有可能的互变异
构体都在本发明的范围内。另外，如本文中使用的，术语烷基、亚烷
基、亚烯基、和亚炔基包括所述烷基的所有可能的同分异构形式，即
使只说明了少数例子。此外，当环状基团如芳基、杂芳基、杂环烷基
被取代时，它们包括所有的位置异构物，即使只说明了少数例子。

15 “选择性取代的苯基”是指选择性地被一个、两个、或三个取代
基取代的苯环，所述取代基独立地选自烷基、卤代、烷氧基、烷硫基、
卤代烷基、卤代烷氧基、杂芳基(其选择性地被一个或两个独立地选自
烷基、卤代、羟基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、或二烷基氨基
的取代基取代)、杂环烷基(其选择性地被一个或两个独立地选自烷基、
20 卤代、羟基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、或二烷基氨基的取代
基取代)、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、氰基、硝基、亚甲二
氧基、氨基羰基、羟基烷基、烷氧基羰基、氨基烷基(优选地，-(亚烷
基)NRR'，其中 R 和 R'独立地为氢或烷基)、或羧基；或选择性地被五
个氟原子取代。在本文中，当苯基被取代时，其被称为“取代的苯基”。

25

“选择性取代的苯基甲酰胺基”是指-NHCOR 基团，其中 R 为如
上定义的选择性取代的苯基，如苯甲酰胺基等。

30 “选择性取代的苯基烷基”是指-(亚烷基)-R 基团，其中 R 为如
上定义的选择性取代的苯基，如苄基、苯基乙基等。

“选择性取代的苯氧基烷基”或“选择性取代的苯基氧基烷基”是指-(亚烷基)-OR基团，其中R为如上定义的选择性取代的苯基，如苯氧基甲基、苯氧基乙基等。

5

“选择性取代的杂芳基”是指包含一个或多个、优选一个、两个、或三个选自N、O、或S的环杂原子的具有5到10个环原子的单价的单环或二环芳基，其余的环原子为碳。杂芳基环选择性地被一个、两个、或三个取代基取代，所述取代基独立地选自烷基、卤代、烷氧基、卤代烷基(优选三氟甲基)、卤代烷氧基(优选三氟甲氧基)、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、氰基、硝基、氨基羰基、羟基烷基、烷氧基羰基、氨基烷基(优选地，-(亚烷基)NRR')，其中R和R'独立地为氢或烷基)、选择性取代的苯基、选择性取代的苯氧基、羧基、或选择性地被烷基、卤代、羟基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、或二烷基氨基取代的杂芳基。更具体地，术语“选择性取代的杂芳基”包括但不限于吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、吲哚基、喹啉基、吡嗪、嘧啶、哒嗪、噁唑、异噁唑基、苯并噁唑、喹啉、异喹啉、苯并吡喃基、和噻唑基。在本文中，当杂芳基被取代时，其称为“取代的杂芳基”。

20

“选择性取代的杂芳基氧基”是指-OR基团，其中R为如上定义的选择性取代的杂芳基。

“选择性取代的杂芳基烷氧基”是指-OR基团，其中R为如以下定义的选择性取代的杂芳烷基环。

25

“选择性取代的杂芳基氧基烷基”是指-(亚烷基)-OR基团，其中R为如上定义的选择性取代的杂芳基环。

30

“选择性取代的杂芳烷基”是指-(亚烷基)-OR基团，其中R为如上

定义的选择性取代的杂芳基环。

“选择性取代的杂环烷基”是指选择性地被一个、两个、或三个取代基取代的如上定义的杂环烷基，所述取代基独立地选自烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、氰基、硝基、选择性取代的苯基烷基、选择性取代的杂芳烷基、氨基羰基、羟基烷基、烷氧基羰基、氨基烷基、或羧基。优选地，选择性地被一个、两个、或三个独立地选自烷基、卤代、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、氰基、硝基、选择性取代的苯基烷基、选择性取代的杂芳烷基、氨基羰基、羟基烷基、烷氧基羰基、氨基烷基(优选-(亚烷基)NRR')，其中 R 和 R'独立地为氢或烷基)、或羧基的取代基取代。在本文中，当杂环烷基被取代时，其称为“取代的杂环烷基”。

“选择性取代的杂环烷基氧基”是指-OR 基团，其中 R 为如上定义的选择性取代的杂环烷基环。

“选择性取代的杂环烷基烷基”是指-(亚烷基)-R 基团，其中 R 为如上定义的选择性取代的杂环烷基环。

“选择性取代的杂环烷基烷氧基”是指-OR 基团，其中 R 为如上定义的选择性取代的杂环烷基烷基环。

“选择性取代的杂环烷基氧基烷基”是指-(亚烷基)-OR 基团，其中 R 为如上定义的选择性取代的杂环烷基，如哌啶基氧甲基、吡咯烷基氧乙基等。

“选择性的”或“选择性地”是指随后描述的情况或现象可能但不一定发生，并且该描述包括其中情况或现象发生及情况或现象没有发生的场合。例如，“选择性地被烷基单取代或双取代的杂环烷基”是指烷

基可能但不一定存在，该描述包括其中杂环烷基被烷基单取代或双取代的情况和其中杂环烷基没有被烷基取代的情况。

5 “可药用载体和赋形剂”是指可用于制备药学组合物的载体或赋形剂，其通常为安全的、无毒的、并且不是生物学或其它方面不期望的，其包括适用于兽医应用以及人药学应用的载体或赋形剂。用于说明书和权利要求中的“可药用载体/赋形剂”既包括一种也包括多种赋形剂。

10 “取代的杂烷基”是指被独立地选自羟基、氨基、烷基氨基、或二烷基氨基的一个或两个基团取代的如上定义的杂烷基。

疾病的“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括：

- 15 (1)预防疾病，即，在可能暴露于疾病或易感染疾病但仍没有经历或表现出疾病症状的哺乳动物中不引起疾病的临床症状的发展；
- (2)抑制疾病，即，使疾病或其临床症状的发展停滞或减少；或
- (3)解除疾病，即，引起疾病或其临床症状消退。

20 “治疗癌症”或“癌症的治疗”是指对患有癌性状况的哺乳动物给药和通过杀死癌细胞而减轻癌性状况的作用，而且还指引起抑制癌症生长和/或转移的效果的作用。

25 “治疗有效量”是指当对哺乳动物给药用于治疗疾病时，式(I)所示化合物的量足以产生对疾病的这种治疗。“治疗有效量”随着化合物、疾病及其严重程度、和要治疗的哺乳动物的年龄、体重等的不同而不同。

优选实施方案

虽然在发明内容中阐述了本发明的最广泛的定义，但优选某些式(I)所示化合物，例如：

- 30 1. 优选的化合物的组为其中 Z 为 $-\text{CONR}^3-$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5-$ 、

-NR⁶SO₂-、-NR⁷CONR⁸-、或-NR⁹SO₂NR¹⁰，其中 R³-R¹⁰ 独立地选自氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳烷基、或杂芳烷基，优选 R³-R¹⁰ 为氢。更优选地，Z 为-CONH-、-SO₂NH-、或-NHCONH-。更优选地，Z 为-CONH-。

5

(a)在上述优选的组(1)及其中包含的更优选的组中，更优选的化合物的组为其中：

R 为氢；

Ar¹ 为选择性地被一个或两个取代基取代的亚芳基，所述取代基独立地选自烷基、卤代、或卤代烷基，优选 Ar¹ 为具有独立地选自甲基、氟代或三氟甲基的一个或两个取代基的亚苯基。更优选地，Ar¹ 为亚苯基，并且与 Ar¹ 连接的三键位于-CONHOH 基团的对位。

(b)在上述优选的组(1)及其中包含的更优选的组中，另一个更优选的化合物的组为其中：

R 为氢；

Ar¹ 为选择性地被一个或两个取代基取代的亚杂芳基，所述取代基独立地选自烷基、卤代、或卤代烷基。优选地，Ar¹ 为噻吩基。

(i)在上述优选的、更优选的组和甚至更优选的组中，即(1)、(a)和(b)及其中包含的优选的组中，特别优选的化合物的组为其中：

X和Y为键；和

R¹ 和 R² 独立地为氢或烷基，优选为氢或甲基，更优选为氢。

(ii)在上述优选的、更优选的组和甚至更优选的组中，即(1)、(a)和(b)及其中包含的优选的组中，另一个特别优选的化合物的组为其中：

X 和 Y 独立地为键或亚烷基，条件是两者不同时为键，优选为键、亚甲基、亚乙基、或亚丙基，更优选为键或亚甲基；和

R¹ 和 R² 独立地为氢或烷基，优选氢或甲基，更优选氢。

(iii)在上述优选的、更优选的组和甚至更优选的组中，即(1)、(a)和(b)及其中包含的优选的组中，另一个特别优选的化合物的组为其中：

5 X和Y为键；和

R¹和R²与它们所连接的碳原子一起形成亚环烷基，优选亚环丙基、亚环戊基、亚环己基、或亚环庚基。

(iv)在上述优选的、更优选的组和甚至更优选的组中，即(1)、(a)和(b)及其中包含的优选的组中，另一个特别优选的化合物的组为其中：

X和Y为键；和

15 R¹和R²与它们所连接的碳原子一起形成亚杂环烷基，优选选择性地被烷基和卤代烷基、优选选择性地被甲基、乙基、或2,2,2-三氟乙基取代的哌啶-4-基。

(v)在上述优选的、更优选的组和甚至更优选的组中，即(1)、(a)和(b)及其中包含的优选的组中，另一个特别优选的化合物的组为其中：

20 X和Y独立地为键或亚烷基，条件是两者不同时为键，优选为键、亚甲基、亚乙基、或亚丙基，更优选为键或亚甲基；和

R¹和R²与它们所连接的碳原子一起形成亚环烷基，优选亚环丙基、亚环戊基、亚环己基、或亚环庚基。

(vi)在上述优选的、更优选的组和甚至更优选的组中，即(1)、(a)和(b)及其中包含的优选的组中，另一个特别优选的化合物的组为其中：

25 X和Y独立地为键或亚烷基，条件是两者不同时为键，优选为键、亚甲基、亚乙基、或亚丙基，更优选为键或亚甲基；和

30 R¹和R²与它们所连接的碳原子一起形成亚杂环烷基，优选选择

性地被烷基和卤代烷基、优选选择性地被甲基、乙基、或 2,2,2-三氟乙基取代的哌啶-4-基。

在上述优选的、更优选的、甚至更优选的、和特别优选的化合物
5 即(1)、(a)、(b)和(i)-(vi)的组中及其中包含的优选的组中，特别优选的化合物的组为其中：

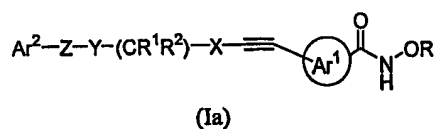
Ar² 为芳基。优选地，Ar² 为选择性地被一个、两个、或三个取代
基取代的苯基，所述取代基独立地选自烷基、烷氧基、烷氧基烷基、
卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、羟基
10 烷基、羟基烷氧基、氨基烷基、氨基烷氧基、烷氧基烷氧基、选择性
取代的苯氧基烷基、选择性取代的杂芳基烷氧基、选择性取代的杂芳
基氧基烷基、选择性取代的杂环烷基烷氧基、或选择性取代的杂环烷
基烷基。优选地，一个、两个、或三个取代基独立地选自甲基、乙基、
甲氧基、氯代、三氟甲基、氟代、2-甲氧基乙氧基、2-(吗啉-4-基)乙
15 氧基、吡啶-3-基甲氧基、2-羟基乙氧基、2-(N,N-二甲基氨基)乙氧基、
甲氧基甲基、2-吗啉-4-基乙基、吗啉-4-基甲基、N,N-二甲基氨基甲基、
异丙氧基甲基、或苯氧基甲基。

在上述优选的、更优选的、甚至更优选的、和特别优选的化合物
20 即(1)、(a)、(b)和(i)-(vi)的组及其中包含的优选的组中，另一个特别优
选的化合物的组为其中：

Ar²为杂芳基。优选地，Ar²为选择性地被一个或两个取代基取代
的噻吩基、吡啶基、喹啉基、噻唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咪
喃基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、吡咯基、吲哚基、异氮茛基、或异
25 喹啉基，所述取代基独立地选自烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代、
卤代烷基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、羟基烷基、
羟基烷氧基、氨基烷基、氨基烷氧基、烷氧基烷氧基、选择性取代的
苯基、选择性取代的杂芳基、选择性取代的苯氧基烷基、选择性取代
的杂芳基烷氧基、选择性取代的杂芳基氧基烷基、选择性取代的杂环
30 烷基烷氧基、或选择性取代的杂环烷基烷基。优选地，一个或两个取

代基独立地选自甲基、乙基、甲氧基、氯代、三氟甲基、氟代、2-甲
 氧基乙氧基、2-(吗啉-4-基)乙氧基、吡啶-3-基甲氧基、2-羟基乙氧基、
 2-(N,N-二甲基氨基)乙氧基、甲氧基甲基、2-吗啉-4-基乙基、吗啉-4-
 基甲基、N,N-二甲基氨基-甲基、2-N,N-二甲基氨基乙基、氨基甲基、
 5 异丙氧基甲基、苯基、或苯氧基甲基。更优选地，Ar²为4-苯基噻唑-2-
 基、2-(4-H₂NCH₂苯基)噻唑-5-基、苯并噻吩-2-基、5-Cl-苯并呋喃-2-
 基、5-Cl-吡啶-2-基、苯并呋喃-2-基、吡啶-2-基、3-(CF₃CH₂OCH₂)苯
 并呋喃-2-基、苯并噻唑-2-基、4-CF₃-苯并噻吩-2-基、苯并咪唑-2-基、
 10 5-F-苯并噻吩-2-基、3-(CH₃)₂N(CH₂)₂-苯并呋喃-2-基、1-(CH₃)₂N(CH₂)₂-
 苯并咪唑-2-基、4-(CH₃)₂N(CH₂)₂O-喹啉-2-基、或4-CH₃O-喹啉-2-基。

2. 另一个优选的式(I)所示化合物的组由下式(Ia)表示:



15 其中:

Ar² 为芳基或杂芳基, 其它基团基于如上述发明内容中的定义。

(a)在上述优选的组(2)中, 甚至更优选的化合物的组为其中:

R 为氢;

20 Z 为-CONH-; 和

Ar¹ 为选择性地被一个或两个取代基取代的亚芳基, 所述取代基
 独立地选自烷基、卤代、或卤代烷基, 优选 Ar¹ 为具有一个或两个取
 代基的亚苯基, 所述取代基独立地选自甲基、氟或三氟甲基。更优选
 地, Ar¹ 为亚苯基并且与 Ar¹ 连接的三键位于-CONHOH 基团的对位。

25

(b)在上述优选的组(2)中, 另一个甚至更优选的化合物的组为其中:

R 为氢;

Z 为-CONH-; 和

Ar¹ 为选择性地被一个或两个取代基取代的亚杂芳基, 所述取代基独立地选自烷基、卤代、或卤代烷基, 更优选甲基、氟代、或三氟甲基。

5

(i)在上述优选的、更优选的、甚至更优选的组即(2)、(a)和(b)的组及其中包含的优选的组中, 特别优选的化合物的组为其中:

X 和 Y 为键; 和

R¹ 和 R² 独立地为氢或烷基, 优选氢或甲基, 更优选氢。

10

(ii)在上述优选的、更优选的、甚至更优选的组即(2)、(a)和(b)及其中包含的优选的组中, 另一个特别优选的化合物的组为其中:

X 和 Y 独立地为键或亚烷基, 条件是两者不同时为键, 优选为键、亚甲基、亚乙基、或亚丙基, 更优选为键或亚甲基; 和

15

R¹ 和 R² 独立地为氢或烷基, 优选氢或甲基, 更优选氢。

(iii)在上述优选的、更优选的、和甚至更优选的组即(2)、(a)和(b)及其中包含的优选的组中, 另一个特别优选的化合物的组为其中:

X 和 Y 为键; 和

20

R¹ 和 R² 与它们所连接的碳原子一起形成亚环烷基, 优选亚环丙基、亚环戊基、亚环己基、或亚环庚基。

(iv)在上述优选的、更优选的、和甚至更优选的组即(2)、(a)和(b)及其中包含的优选的组中, 另一个特别优选的化合物的组为其中:

25

X 和 Y 为键; 和

R¹ 和 R² 与它们所连接的碳原子一起形成亚杂环烷基。

(v)在上述优选的、更优选的组、和甚至更优选的组即(2)、(a)和(b)及其中包含的优选的组中, 另一个特别优选的化合物的组为其中:

30

X 和 Y 独立地为键或亚烷基, 条件是两者不同时为键, 优选为键、

亚甲基、亚乙基、或亚丙基，更优选为键或亚甲基；和

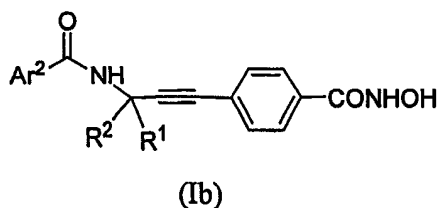
R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子一起形成亚环烷基，优选亚环丙基、亚环戊基、亚环己基、或亚环庚基。

5 (vi)在上述优选的、更优选的、和甚至更优选的组即(2)、(a)和(b)及其中包含的优选的组中，另一个特别优选的化合物的组为其中：

X 和 Y 独立地为键或亚烷基，条件是两者不同时为键，优选键、亚甲基、亚乙基、或亚丙基，更优选为键或亚甲基；和

10 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子一起形成亚杂环烷基，优选选择性地被烷基和卤代烷基、优选选择性地被甲基、乙基、或 2,2,2-三氟乙基取代的哌啶-4-基。

(3)另一个优选的式(I)所示化合物的组由下式(Ib)表示：



15

其中：

R^1 和 R^2 独立地为氢或烷基，优选氢或甲基，更优选为氢；和

20 Ar^2 为杂芳基。优选地，杂芳基为选择性地被取代基取代的噻唑基、喹啉基、噁唑基、苯并噁吩基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、或苯并咪唑基，所述取代基选自卤代、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、选择性取代的杂环烷基氧基、选择性取代的杂环烷基烷氧基，或选择性地被-(亚烷基)NRR'取代的苯基，其中 R 和 R'独立地为氢或烷基，更优选为氨基烷氧基、氨基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、选择性取代的杂环烷基氧基、或选择性地被取代的杂环烷基烷氧基。更优选地， Ar^2 为 4-苯基噻唑-2-基、4-MeO-喹啉-2-基、2-(4-H₂NCH₂苯基)-噁唑-5-基、苯并噁吩-2-基、5-Cl-苯并呋喃-2-基、5-Cl-1H-吲哚-

25

2-基、苯并呋喃-2-基、1H-吡啶-2-基、3-(CF₃CH₂OCH₂)-苯并呋喃-2-基、
 苯并噻唑-2-基、4-CF₃-苯并噻吩-2-基、苯并咪唑-2-基、5-F-苯并噻吩-
 2-基、3-(CH₃)₂NCH₂-苯并呋喃-2-基、1-(CH₃)₂N(CH₂)₂-苯并咪唑-2-基、
 4-MeO-苯并呋喃-2-基、4-(CH₃)₂N(CH₂)₂O-苯并呋喃-2-基、4-MeO-1H-
 5 吡啶-2-基、4-(CH₃)₂N(CH₂)₂O-1H-吡啶-2-基、5-MeO-1H-吡啶-2-基、
 5-(CH₃)₂N(CH₂)₂O-1H-吡啶-2-基、3-CH₃O(CH₂)₂OCH₂-苯并呋喃-2-基、
 5-CH₃O(CH₂)₂OCH₂-1H-吡啶-2-基、5-(四氢呋喃-4-基氧基)-苯并呋喃-2-
 基、5-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯并呋喃-2-基、5-CH₃O(CH₂)₂O-苯并呋
 喃-2-基、5-(1-CF₃CH₂-哌啶-4-基氧基)苯并呋喃-2-基、5-(1-环丙基哌
 啶-4-基氧基)-苯并呋喃-2-基、5-四氢吡喃-4-基甲氧基-1H-吡啶-2-基、
 10 或 5-(2-吗啉-4-基乙氧基)-苯并呋喃-2-基。

参考上述优选实施方案意味着包括特定和优选的组的所有组合。

15 以下表 I-III 中公开代表性的式(1)所示化合物。

其中R和R¹为氢、Ar¹为亚苯基、X和Y为键、Z为-CONR³，其中R³
 定义如以下表I中所示，R²和Ar²定义如以下表I中所示的式(I)化合物
 为：

20

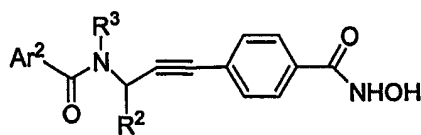


表 I

化合物编号	Ar ² -	R ²	R ³	
1	反式苯基-CH=CH	H	H	
2	4-苯基噻唑-2-基	H	H	
3	反式苯基-CH=CH	(S)-CH ₃	H	
4	4-MeO-噻啉-2-基	H	H	
5	2-(4-H ₂ NCH ₂ -苯基)-噻唑-5-基	H	H	HCl

6	4-苯基噻唑-2-基	(S)-CH ₃	H	
7	苯基	H	H	
8	反式苯基-CH=CH	H	CH ₃	
9	4-苯基噻唑-2-基	H	CH ₃	
10	苯并噻吩-2-基	H	H	
11	5-Cl-苯并呋喃-2-基	H	H	
12	5-Cl-1H-吲哚-2-基	H	H	
13	苯并呋喃-2-基	H	H	
14	苯并噻吩-2-基	(S)-CH ₃	H	
15	1H-吲哚-2-基	H	H	
16	3-(CF ₃ CH ₂ OCH ₂)-苯并呋喃-2-基	H	H	
17	苯并噻唑-2-基	H	H	
18	4-CF ₃ -苯并噻吩-2-基	H	H	
19	苯并咪唑-2-基	H	H	
20	苯并噻吩-2-基	H	CH ₃	
21	5-F-苯并噻吩-2-基	H	H	
22	3-(CH ₃) ₂ NCH ₂ -苯并呋喃-2-基	H	H	HCl
23	1-(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ -苯并咪唑-2-基	H	H	
24	4-MeO-苯并呋喃-2-基	H	H	
25	4-(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ O-苯并呋喃-2-基	H	H	HCl
26	4-MeO-1H-吲哚-2-基	H	H	
27	4-(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ O-1H-吲哚-2-基	H	H	
28	5-MeO-1H-吲哚-2-基	H	H	
29	5-(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ O-1H-吲哚-2-基	H	H	HCl
30	3-CH ₃ O(CH ₂) ₂ OCH ₂ -苯并呋喃-2-基	H	H	
31	5-CH ₃ O(CH ₂) ₂ O-1H-吲哚-2-基	H	H	
32	5-(四氢吡喃-4-基氧基)-苯并呋喃-2-基	H	H	
33	5-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯并呋喃-2-基	H	H	HCl
34	5-CH ₃ O(CH ₂) ₂ O-苯并呋喃-2-基	H	H	
35	4-(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ O-噻啉-2-基	H	H	HCl

36	5-(1-CF ₃ CH ₂ -哌啶-4-基氧基)苯并呋喃-2-基	H	H	
37	5-(1-环丙基哌啶-4-基氧基)-苯并呋喃-2-基	H	H	HCl
38	5-四氢吡喃-4-基甲氧基-1H-吡啶-2-基	H	H	
39	5-(2-吗啉-4-基乙氧基)-苯并呋喃-2-基	H	H	HCl

并命名为:

N-羟基-4-[3-(3-苯基丙烯酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺;

N-羟基-4-[3-(4-苯基噻唑-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺;

5 N-羟基-4-[3S-(3-苯基丙烯酰胺基)-丁-1-炔基]-苯甲酰胺;

N-羟基-4-[3-(4-甲氧基喹啉-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺;

N-羟基-4-{3-[2-(4-氨基甲基苯基)噁唑-5-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-
苯甲酰胺盐酸盐;

N-羟基-4-[3S-(4-苯基噻唑-2-基甲酰胺基)丁-1-炔基]-苯甲酰胺;

10 N-羟基-4-[3-(苯甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺;

N-羟基-4-{3-[甲基-(3-苯基丙烯酰胺基)氨基]丙-1-炔基}苯甲酰胺;

N-羟基-4-{3-[甲基-(4-苯基噻唑-2-基羰基)氨基]-丙-1-炔基}-苯甲
酰胺;

N-羟基-4-[3-(苯并噻吩-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺;

15 N-羟基-4-[3-(5-氯苯并呋喃-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺;

N-羟基-4-[3-(5-吡啶-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺;

N-羟基-4-[3-(苯并呋喃-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺;

N-羟基-4-[3S-(苯并噻吩-2-基甲酰胺基)丁-1-炔基]-苯甲酰胺;

N-羟基-4-[3-(吡啶-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺;

20 N-羟基-4-{3-[3-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)苯并呋喃-2-基-甲酰胺基]
丙-1-炔基}-苯甲酰胺;

N-羟基-4-[3-(苯并噻唑-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺;

N-羟基-4-[3-(4-三氟甲基苯并噻吩-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲
酰胺;

25 N-羟基-4-[3-(苯并咪唑-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺;

N-羟基-4-{3-[甲基-(苯并噻吩-2-基羰基)氨基]丙-1-炔基}-苯甲酰

胺；

N-羟基-4-[3-(5-氟苯并噁吩-2-基甲酰胺基丙-1-炔基]-苯甲酰胺；

N-羟基-4-[3-(3-N,N-二甲基氨基甲基苯并呋喃-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺盐酸盐；

5 N-羟基-4-{3-[1-(2-N,N-二甲基氨基乙基)苯并咪唑-2-基甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺；

N-羟基-4-[3-(4-甲氧基苯并呋喃-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；

10 N-羟基-4-[3-(4-N,N-二甲基氨基乙氧基苯并呋喃-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺盐酸盐；

N-羟基-4-[3-(4-甲氧基吡啶-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；

N-羟基-4-[3-(4-N,N-二甲基氨基乙氧基吡啶-2-基-甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；

N-羟基-4-[3-(5-甲氧基吡啶-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺；

15 N-羟基-4-[3-(5-N,N-二甲基氨基乙氧基吡啶-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺盐酸盐；

N-羟基-4-{3-[3-(2-甲氧基乙氧基甲基)苯并呋喃-2-基-甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺；

20 N-羟基-4-{3-[3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基-甲酰胺基]丙-1-炔基}-苯甲酰胺；

N-羟基-4-[3-(5-四氢吡喃-4-基氧基苯并呋喃-2-基-甲酰胺基)丙-1-炔基]苯甲酰胺；

N-羟基-4-{3-[5-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯并呋喃-2-基-甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺盐酸盐；

25 N-羟基-4-{3-[5-(2-甲氧基乙氧基)苯并呋喃-2-基-甲酰胺基]丙-1-炔基}-苯甲酰胺；

N-羟基-4-{3-[4-(N,N-二甲基氨基乙氧基)喹啉-2-基-甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺盐酸盐；

30 N-羟基-4{3-[5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基氧基)苯并呋喃-2-基甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺；

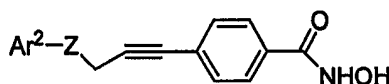
N-羟基-4-{3-[5-(1-环丙基哌啶-4-基氧基)苯并呋喃-2-基-甲酰胺基]-丙-1-炔基}苯甲酰胺盐酸盐;

N-羟基-4-{3-[5-(四氢吡喃-4-基甲氧基)苯并呋喃-2-基甲酰胺基]-丙-1-炔基}苯甲酰胺; 和

5 N-羟基-4-{3-[5-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯并呋喃-2-基-甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺盐酸盐。

其中Ar¹为亚苯基, X和Y为键, R、R¹和R²为氢, Z和Ar²的定义如以下表II中所示的式(I)化合物为:

10



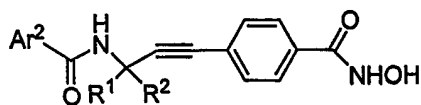
表II

化合物编号	Ar ² -	Z
1	4-氯-苯基	-NHCONH-
2	4-CF ₃ -苯基	-NHCONH-
3	苯基	-NHCONH-
4	2-CF ₃ O-苯基	-NHCONH-
5	苯基	-SO ₂ NH-

并命名为:

15 N-羟基-4-{3-[3-(4-氯苯基)脲基]丙-1-炔基}苯甲酰胺;
 N-羟基-4-{3-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]丙-1-炔基}苯甲酰胺;
 N-羟基-4-{3-[3-(苯基)脲基]丙-1-炔基}苯甲酰胺;
 N-羟基-4-{3-[3-(2-三氟甲氧基苯基)脲基]丙-1-炔基}苯甲酰胺;
 和
 20 N-羟基-4-[3-(苯基磺酰基氨基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺。

其中Ar¹为亚苯基、X和Y为键、R为氢、Z为-CONH-、R¹、R²和Ar²的定义如以下表III中所示的式(I)化合物为:



表III

化合物编号	Ar ² -	>CR ¹ R ²	
1	反式苯基-CH=CH	>C(CH ₃) ₂	
2	4-苯基噻唑-2-基	>C(CH ₃) ₂	
3	苯并噻吩-2-基	>C(CH ₃) ₂	
4	苯并呋喃-2-基	>C(CH ₃) ₂	
5	苯并呋喃-2-基	亚环丙基	
6	1H-吡啶-2-基	亚环丙基	
7	苯并呋喃-2-基	亚环丁基	
8	苯并呋喃-2-基	亚环戊基	
9	苯并呋喃-2-基	亚环己基	
10	1H-吡啶-2-基	亚环己基	
11	苯并呋喃-2-基	环亚庚基	
12	1H-吡啶-2-基	环亚庚基	
13	1H-吡啶-2-基	亚环戊基	
14	1H-吡啶-2-基	亚环丁基	
15	苯并噻吩-2-基	亚环丙基	
16	1H-吡啶-2-基	四氢吡喃-4-基	
17	4-CH ₃ O-1H-吡啶-2-基	亚环丙基	
18	5-CH ₃ O-1H-吡啶-2-基	亚环丙基	
19	1H-吡啶-2-基	哌啶-4-基	
20	苯并呋喃-2-基	哌啶-4-基	HCl
21	1H-吡啶-2-基	1-CF ₃ CH ₂ 哌啶-4-基	

5

并命名为:

N-羟基-4-[3-甲基-3-(3-苯基丙烯酰胺基)丁-1-炔基]-苯甲酰胺;

- N-羟基-4-[3-甲基-3-(4-苯基噻唑-2-基甲酰胺基)丁-1-炔基]-苯甲酰胺;
- N-羟基-4-[3-甲基-3-(苯并噻唑-2-基甲酰胺基)丁-1-炔基]-苯甲酰胺;
- 5 N-羟基-4-[3-甲基-3-(苯并呋喃-2-基甲酰胺基)丁-1-炔基]-苯甲酰胺;
- N-羟基-4-[1-(苯并呋喃-2-基-甲酰胺基)-环丙-1-基乙炔基]-苯甲酰胺;
- N-羟基-4-[1-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)-环丙-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺;
- 10 N-羟基-4-[1-(苯并呋喃-2-基甲酰胺基)-环丁-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺;
- N-羟基-4-[1-(苯并呋喃-2-基-甲酰胺基)-环庚-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺;
- 15 N-羟基-4-[1-(苯并呋喃-2-基-甲酰胺基)-环己-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺;
- N-羟基-4-[1-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)-环己-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺;
- N-羟基-4-[1-(苯并呋喃-2-基-甲酰胺基)-环庚-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺;
- 20 N-羟基-4-[1-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)-环庚-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺;
- N-羟基-4-[1-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)-环戊-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺;
- 25 N-羟基-4-[1-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)-环丁-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺;
- N-羟基-4-[1-(苯并噻吩-2-基-甲酰胺基)-环丙-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺;
- 30 N-羟基-4-[4-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)四氢呋喃-4-基-乙炔基]-苯甲酰胺;

N-羟基-4-[1-(4-甲氧基吡啶-2-基-甲酰胺基)-环丙-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺;

N-羟基-4-[1-(5-甲氧基吡啶-2-基-甲酰胺基)-环丙-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺;

5 N-羟基-4-[4-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)哌啶-4-基-乙炔基]-苯甲酰胺;

N-羟基-4-[4-(苯并咪唑-2-基-甲酰胺基)哌啶-4-基-乙炔基]-苯甲酰胺盐酸盐; 和

10 N-羟基-4-[4-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基-乙炔基]-苯甲酰胺。

通用合成方法

可通过以下所示反应图解中所述的方法制备本发明的化合物。

15 用于制备这些化合物的起始材料和试剂得自商业供应商如Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.)、Bachem(Torrance, Calif.)、或Sigma(St. Louis, Mo.)，或根据参考文献如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 Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 20 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) 和 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc. ,1989)中所述方法通过本领域技术人员已知的方法制备。这些图解只是可合成本发明的化合物的一些方法的示例性说明，25 本领域技术人员可参考本公开形成或提出对这些图解的多种改进。

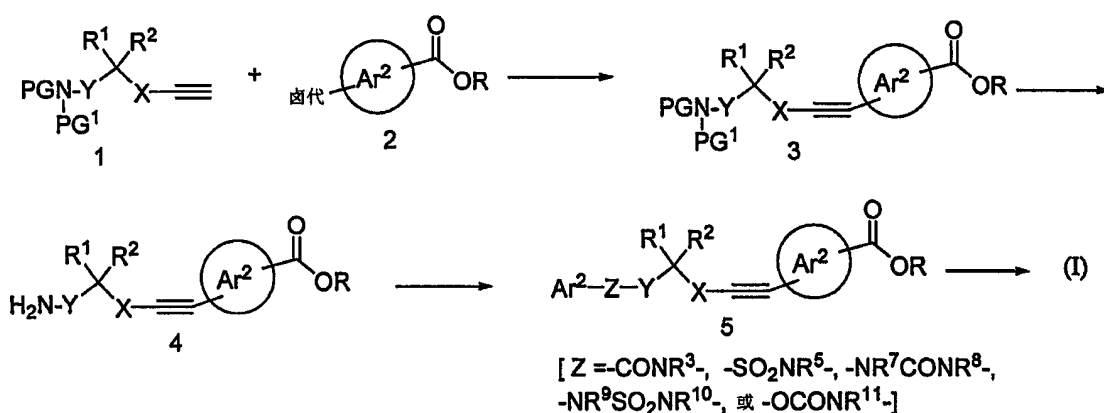
如果需要，可使用常规技术分离和纯化反应的起始材料和中间体，所述常规技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等。可通过常规方法表征这种材料，包括物理常数和光谱数据。

30

除非另外有相反说明，本文中描述的反应在大气压力下在约-78℃到约150℃的温度范围内进行，更优选约0℃到约125℃，更优选在约室温(或环境温度)，如约20℃的温度。

- 5 可通过以下图解A中说明和描述的方法制备其中Z为 $-\text{CONR}^3-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NR}^7\text{CONR}^8-$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^{10}-$ 或 $-\text{OCONR}^{11}$ 以及其它基团的定义如上述发明内容中所述的式(I)所示化合物。

图解 A



10

式1的炔(其中PG为适当的氨基保护基, PG¹为氢或适当的氨基保护基如叔丁氧羰基、苄氧羰基等, 更优选为叔丁氧羰基)与式2的化合物(其中R为烷基, 优选甲基或乙基, 卤代基团优选为碘代)的反应产生式3的化合物。反应在有机碱如三乙胺等和适当的催化剂如

15 $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ 等的存在下在适当的有机溶剂如二甲基甲酰胺中进行。

20

式1所示化合物可通过本领域中公知的方法从市售的起始材料制备。例如, 可通过在碱如三乙胺、乙基异丙基胺的存在下使市售的炔丙胺与叔丁氧羰基酸酐反应制备N-叔丁氧羰基-炔丙胺。也可从N-保护的氨基酸制备式1所示化合物, 首先通过本领域中公知的方法还原酸基得到相应的醛, 然后使醛与Ohira试剂(参见Ohira, S. Synth. Commun., 19, 561-564, (1989))反应得到式1所示化合物。在以下制备例3中提供通过上述方法从2-氨基异丁酸得到其中X和Y为键、R¹和R²为甲基、和PG为叔丁氧羰基、PG¹为氢的式1化合物的详细合成。适用于

制备式1化合物的氨基酸为市售的。例如，1-氨基-环丁基羧酸、高丙氨酸、天冬氨酸、 γ -正丁酸、3-氨基-3-苯基丙酸、4-氨基-2,2-二甲基丁酸、哌啶-3-羧酸、4-氨基哌啶-4-羧酸、4-氨基-4-羧基四氢吡喃、2-氨基环戊烷乙酸、和2-氨基-1-环戊烷羧酸为市售的。 α 和 β 氨基酸也可通过Duthaler, R. O. *Tetrahedron*, 50, 1539-1650 (1994)和Cole, D. C. *Tetrahedron*, 50,9517-9582, (1994)中所述的方法制备，其公开被全文并入本文作为参考。

也可在Mitsunobu反应条件下从市售的醇制备其中PG¹为氨基保护基的式1所示化合物。在以下制备例2中提供通过该方法合成式1所示化合物的详细说明。

除去氨基保护基得到式4所示化合物。使用的反应条件取决于保护基的性质。例如，如果氨基保护基为叔丁氧羰基，则通过在适当的有机溶剂如二氧杂环己烷、四氢呋喃、甲醇、二氯甲烷等中用酸如三氟乙酸、盐酸等处理式3的化合物将氨基保护剂除去。

式2的化合物为市售的，或者它们可以通过本领域中公知的方法制备。例如4-碘代苯甲酸甲酯为市售的。可从市售的4-碘代-2-噻吩羧酸在标准的酯化反应条件下制备4-碘代-2-噻吩羧酸甲酯。

然后通过本领域中公知的方法将化合物4转化为其中Z为-CONR³-、-SO₂NR⁵-、-NR⁷CONR⁸-、-NR⁹SO₂NR¹⁰-、或-OCOR¹¹的式5所示化合物。一些这种方法如下所述。

(a)通过使式4所示化合物分别与式Ar²COL或Ar²SO₂L的酰化试剂或磺酰化试剂反应制备其中Z为-CONH-或-SO₂NH-的式5所示化合物，其中L为在酰化反应条件或磺酰化反应条件下的离去基团，如卤代(特别是氯代或溴代)。适合用于反应的溶剂包括有机溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃、二氧杂环己烷、二甲基甲酰胺等。反应在有机碱如三乙胺、

吡啶等的存在下进行。式 Ar^2COL 或 Ar^2SO_2L 的酰化试剂或磺酰化试剂为市售的，或者它们可以通过本领域中公知的方法容易地制备。例如，可通过使相应的酸与卤化试剂如草酰氯、亚硫酸氯等制备 Ar^2COL 。

5 或者，可通过将 4 与酸酐一起加热制备 Z 为-CONH-的式(I)所示化合物。适合反应的溶剂为四氢呋喃、二氧杂环己烷等。

或者，可通过在适当的偶合剂如苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷基磷六氟磷酸盐(PyBOP®)、O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基-脲阳离子六氟磷酸盐(HBTU)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基-脲阳离子六氟磷酸盐(HATU)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)、或 1,3-二环己基碳二亚胺(DCC)，选择性地在 1-羟基苯并三唑水合物(HOBT·H₂O)的存在下，使式 Ar^2-COOH 所示的酸与碱如 N,N-二亚丙基乙基胺、三乙胺、N-甲基吗啉等反应制备其中 Z 为-CONH-的式(I)所示化合物。反应典型地在 20 到 30°C 进行，优选在约 25°C 进行，反应完成需要 2 到 24 h。适合的反应溶剂为惰性的有机溶剂如卤代有机溶剂(如二氯甲烷、氯仿等)、乙腈、二甲基甲酰胺；醚类溶剂如四氢呋喃、二氧杂环己烷等。式 Ar^2-COOH 所示的酸如苯甲酸、肉桂酸、苯基乙酸、烟酸、异烟酸、和苯并呋喃-2-羧酸为市售的。其它如 3-苯氧基甲基苯并呋喃-2-羧酸可容易地从市售的 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸制备，首先将其转化为 2-溴甲基苯并呋喃-2-羧酸(在本领域公知的条件下用 N-溴代琥珀酰亚胺溴化)随后与苯酚反应。

25 (b)使式 4 所示化合物与活化剂如羰基二咪唑反应、随后用式 Ar_2NHR^7 的伯胺或仲胺置换咪唑基制备其中 Z 为-NR⁷CONH-的式 5 所示化合物。适当的反应溶剂包括四氢呋喃、二氧杂环己烷等。

30 或者，通过在本领域公知的条件下使化合物 4 与式 Ar_2NR^7COL 的氨基甲酰基卤或式 $Ar_2N=C=O$ 的异氰酸酯反应制备其中 Z 为-NR⁷CONH-的式 5 所示化合物。

(c)通过使式 4 所示化合物与式 $\text{Ar}_2\text{NR}^9\text{SO}_2\text{L}$ 的氨磺酰卤在上述方法(a)中所述反应条件下反应制备其中 Z 为 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NH}-$ 的式 5 所示化合物。氨磺酰卤为市售的或者可通过例如在 Graf, R., German Patent 5 931225 和 Catt, J. D.和 Matler, W. L., J. Org, Chem., 1974, 39, 577-568 中所述的方法制备

(d)通过使式4所示化合物与式 $\text{Ar}^2\text{OC}(\text{O})\text{L}$ 的酰化剂在上述反应条件下反应制备其中Z为 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 的式5所示化合物。

10

然后通过与含水的羟胺在碱如氢氧化钠和有机溶剂的混合物如四氢呋喃和甲醇的存在下反应将化合物5转化为式(I)所示化合物。

式(I)所示化合物可转化为其它的式(I)所示化合物。例如,也可通过使其中 R^3-R^{11} 中任一个为氢的式(I)所示化合物在本领域公知的条件下与烷化剂反应制备其中 R^3-R^{11} 中任一个为烷基的式(I)所示化合物。从化合物5制备式(I)所示化合物的其它方法类似于美国专利5,998,412 中公开的方法,其公开被全文并入本文作为参考。

也可通过上述方法,使用起始材料如 3-丁炔-2-醇、3-丁炔-1-醇和 4-戊炔-2-醇制备其中 Z 为 $-\text{NR}^{12}\text{COO}-$ 的式(I)所示化合物。

20

应用

本发明的化合物为组蛋白脱乙酰基酶的抑制剂,因此可用于治疗增生性疾病,如癌症,如肺癌、结肠癌、皮肤癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌、脑癌和皮肤癌、牛皮癣;纤维增生性病如肝脏纤维化;平滑肌增生性病如动脉粥样硬化和再狭窄;炎症性疾病如关节炎;涉及血管生成的疾病如癌症;糖尿病性视网膜病;造血紊乱如贫血症;真菌感染、寄生虫感染和细菌感染;病毒感染;自身免疫疾病如关节炎、多发性硬化、狼疮、变态反应、哮喘、过敏性鼻炎、和器官移植;

30

和两极病症。

试验

5 可通过以下生物试验例1和2中描述的体外和体内试验检验本发明的化合物抑制组蛋白脱乙酰基酶的能力。

给药和药学组合物

10 通常，本发明的化合物以治疗有效量通过用于类似应用的药物的任何接受的给药方式给药。本发明的化合物即活性成分的实际量取决于多种因素，如要治疗的疾病的严重程度、主体的年龄和相对健康、使用的化合物的效力、给药的途径和形式、和其它因素。

15 式(I)所示化合物的治疗有效量为可每公斤接受者体重每天为约0.1-50 mg，优选约0.5-20 mg/kg/天。因此，为了对70 kg的人给药，剂量范围更优选为约每天35 mg到1.4 g。

20 通常，本发明的化合物作为药学组合物通过以下途径中的任一项给药：口服给药、系统给药(如经皮、鼻内或通过栓剂)、或肠胃外给药(如肌内、静脉内或皮下)。优选的给药方式为使用可根据痛苦程度调节的方便日常给药方案的口服给药或肠胃外给药。口服组合物可为片剂、丸剂、胶囊剂、半固体、粉末、持续释放制剂、溶液、悬浮液、酏剂、气雾剂、或任何其它适当的组合物的形式。

25 剂型的选择取决于多种因素，如给药方式(如，对于口服给药，优选片剂、丸剂或胶囊剂的剂型)和药物物质的生物利用度。近来，已经基于可以通过增加表面积即减小粒径以增加生物利用度的原理开发了特别用于生物利用度表现差的药物的药制剂。例如，美国专利4,107,288描述了其中活性物质被支持在交联的大分子基质上的颗粒尺寸为10到1,000 nm的药制剂。美国专利5,145,684描述了药制剂
30 的生产，其中在表面调节剂的存在下将药物物质粉碎为纳米粒子(平均

粒径 400 nm)然后分散在液体介质中以得到表现出显著高的生物利用度的药制剂。

5 组合物通常包括式(I)所示化合物与至少一种可药用赋形剂的组合。可接受的赋形剂为无毒的、有助于给药、并且不会不利地影响式(I)所示化合物的治疗优点。这种赋形剂可为任何固体、液体、半固体、或在气雾剂组合物的情况中为本领域技术人员通常可得到的气态赋形剂。

10 固体药学赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、凝胶、麦芽、米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、氯化钠、脱脂奶粉等。液体和半固体赋形剂可选自甘油、丙二醇、水、乙醇和多种油，包括石油、动物油、植物油、或合成来源的油，如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油、等。优选的液体载体，
15 特别是用于可注射溶液的载体，包括水、盐水、葡萄糖水溶液、和二
醇。

压缩气体可用于将本发明的化合物以气雾剂形式分散。适用于这种目的惰性气体为氮气、二氧化碳等。

20

其它适合的药学赋形剂及其制剂在 Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990)中描述。

25

制剂中化合物的量可在本领域技术人员使用的全量程内变化。典型地，以重量百分数计，制剂包含相对于总制剂为约 0.01-99.99 重量%的式(I)所示化合物，余量为一种或多种适合的药学赋形剂。优选地，化合物存在的水平为约 1-80 重量%。代表性的包含式(I)所示化合物的药制剂如下所述。

30

如前所述，本发明的化合物可与已知的抗癌药组合给药。这种已知的抗癌药包括以下：雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、类视黄醇受体调节剂、细胞毒性药物、抗增殖剂、含异戊二烯基蛋白质转移酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HIV 蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂、和其它血管生成抑制剂。当与放射治疗组合时，本发明的化合物特别有用。优选的血管生成抑制剂选自酪氨酸激酶抑制剂、表皮由来的生长因子的抑制剂、成纤维细胞由来的生长因子的抑制剂、血小板由来的生长因子的抑制剂、MMP(基质金属蛋白酶)抑制剂、整联蛋白阻断剂、干扰素- α 、白细胞介素-12、戊聚糖多硫酸酯、环氧化酶抑制剂、羧酰胺基三唑、康普瑞汀 A-4、鲨烯胺、6-O-(氯乙酰基-氨甲酰基)烟曲霉醇、镇静剂、制管张素、肌钙蛋白-1、和 VEGFR 的抗体。

优选的雌激素受体调节剂为它莫昔芬和雷洛昔芬。

“雌激素受体调节剂”是指干涉或抑制雌激素与受体结合的化合物，无论机理如何。雌激素受体调节剂的例子包括但不限于它莫昔芬、雷洛昔芬、艾多昔芬、LY353381、LY117081、托瑞米芬、氟维司群、4-[7-(2,2-二甲基-1-氧代丙氧基-4-甲基-2-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-2H-1-苯并吡喃-3-基]-苯基-2,2-二甲基丙酸酯、4,4'-二羟基二苯酮-2,4-二硝基苯胺、和SH646。

“雄激素受体调节剂”是指干涉或抑制雄激素与受体结合的化合物，无论机理如何。雄激素受体调节剂的例子包括非那雄胺和其它 5 α -还原酶抑制剂、尼鲁米特、氟他胺、比卡鲁胺、利阿唑和阿比特龙乙酸酯。

“类视黄醇受体调节剂”是指干涉或抑制类视黄醇与受体结合的化合物，无论机理如何。这种类视黄醇受体调节剂的例子包括蓓萨罗丁、维甲酸、13-顺式-视黄酸、9-顺式视黄酸、 α -二氟甲基鸟氨酸、

ILX23-7553、反式-N-(4'-羟基苯基)维胺脂、和 N-4-羧基苯基维胺脂。

“细胞毒性药物”是指主要通过直接干涉细胞功能或抑制或妨碍细胞有丝分裂而引起细胞死亡的化合物，包括烷化剂、肿瘤坏死因子、
5 嵌入剂(intercalators)、微管蛋白抑制剂、和拓扑异构酶抑制剂。

细胞毒性药物的例子包括但不限于 tirapazimine、sertenef、恶液质素、异环磷酰胺、tasonermin、氯尼达明、卡铂、六甲蜜胺、松龙苯芥、二溴卫矛醇、雷莫司汀、福莫司汀、奈达铂、奥沙利铂、替莫唑胺、庚铂、雌氮芥、英丙舒凡甲磺酸酯、氯乙环磷酰胺、嘧啶亚硝脒、二溴螺氯铵、嘌啉替派、络铂、satraplatin、profiromycin、顺铂、
10 irofulven、右异环磷酰胺、顺式-胺二氯(2-甲基吡啶)铂、苄基鸟嘌呤、glufosfamide、GPX100、(trans,trans,trans)-bis-mu-(正己烷-1,6-二胺)-mu-[二胺-铂(II)]双[二胺(氯)铂(II)]四氯化物、diarizidinylspermine、三氧化二砷、1-(11-十二烷基氨基-10-羟基十一烷基)-3,7-二甲基黄嘌呤、
15 佐柔比星、伊达比星、柔红霉素、比生群、米托蒽醌、吡柔比星、吡萘非特、valrubicin、氨柔比星、antineoplaston、3'-脱氨基-3'-吗啉代-13-脱氧-10-羟基洋红霉素、安那霉素、galarubicin、依利奈法德、MEN10755、和 4-脱甲氧基-3-脱氨基-3-氮杂环丙烯基-4-甲基磺酰基柔
20 红霉素(参见 WO 00/50032)。

微管蛋白抑制剂的例子包括紫杉醇、去乙酰长春酰胺硫酸盐、3',4'-二脱氢-4'-脱氧-8'-norvincal leukoblastine(长春瑞宾)、多西他赛、利索新、
25 dolastatin、mivobulin isethionate、auristatin、西马多丁、RPR109881、BMS184476、长春氟宁、隐藻素、2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺酰胺、anhydrovinblastine、N,N-二甲基-L-缬氨酰-L-缬氨酰-N-甲基-L-缬氨酰-L-脯氨酰-L-脯氨酸-叔丁基胺、TDX258、和 BMS188797。

30 拓扑异构酶抑制剂的一些例子为拓扑替康、hycaptamine、伊立替

康、鲁比替康、6-乙氧基丙酰基-3',4'-O-外-苯亚甲基教酒菌素、9-甲氧基-N,N-二甲基-5-硝基吡唑并[3,4,5-k]吡啶-2-(6H)丙胺、1-氨基-9-乙基-5-氟-2,3-二氢-9-羟基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':b,7]-中氮茛并[1,2b]喹啉-10,13(9H,15H)二酮、勒托替康、7-[2-(N-异丙基氨基)-乙基]-(20S)喜树碱、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、鬼白亚乙苷磷酸盐、表鬼白毒噻吩糖苷、索布佐生、2'-二甲基氨基-2'-脱氧鬼白亚乙苷、GL331、N-[2-(二甲基氨基)乙基]-9-羟基-5,6-二甲基-6H-吡啶并[4,3-b]咪唑-1-羧酰胺、asulacrine、6,9-双[(2-氨基乙基)-氨基]苯并[g]isoguinoline-5,10-二酮、5-(3-氨基丙基氨基)-7,10-二羟基-2-(2-羟基乙基氨基甲基)-6H-吡啶并[4,5,1-de]吡啶-6-酮、N-[1-[2(二乙基氨基)乙基氨基]-7-甲氧基-9-氧代-9H-硫杂蒽-4-基甲基]甲酰胺、N-(2-(二甲基氨基)乙基)吡啶-4-羧酰胺、6-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-3-羟基-7H-茛并[2,1-c]喹啉-7-酮、和地美司钠。

15 抗增殖剂包括反义 RNA 和 DNA 低聚核苷酸如 G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231、和 INX3001；和抗代谢物如依诺他滨、卡莫氟、替加氟、喷司他丁、去氧氟尿苷、三甲曲沙、氟达拉滨、卡培他滨、加洛他滨、阿糖胞苷 ocfosfate、fosteabine sodium hydrate、雷替曲塞、paltitrexid、乙嘧替氟、噻唑咪啉、地西他滨、诺拉曲特、培美曲唑、nelzarabine、2'-脱氧-2'-亚甲基胞苷、2'-氟亚甲基-2'-脱氧胞苷、N-[5-(2,3-二氢苯并咪唑基)磺酰基]-N'-(3,4-二氯苯基)脲、N6-[4-脱氧-4-[N2-[2(E),4(E)-十四烷二烯酰基]甘氨酸基]-L-甘油基-B-L-甘露庚糖基吡喃糖苷基]腺嘌呤、aplidin、海鞘素-743、曲沙他滨、4-[2-氨基-4-氧代-4,6,7,8-四氢-3H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪-6-基-(S)-乙基]-2,5-噻吩酰基-L-谷氨酸、氨基喋呤、5-氟脲嘧啶、亚硝基羟基丙氨酸、11-乙酰基-8-(氨基甲酰基氧甲基)-4-甲酰基-6-甲氧基-14-氧杂-1,11-二氮杂四环(7.4.1.0.0)-十四-2,4,6-三烯-9-基乙酸酯、苦马豆素、洛美曲索、右雷佐生、methioninase、2'-氟基-2'-脱氧-N4-棕榈酰-1-B-D-阿拉伯咪喃糖基胞嘧啶、和 3-氨基吡啶-2-醛硫代缩氨基脲。“抗增殖剂”还包括不同于列在“血管生成抑制剂”下的生长因子的单克隆抗体，如曲妥珠单抗、

和肿瘤抑制基因，如 p53，其可以通过重组病毒介导的基因转移递送(参见美国专利 6,069,134)。

“HMG-CoA还原酶抑制剂”是指3-羟基-3-甲基戊二酰-CoA还原酶的抑制剂。具有HMG-CoA还原酶抑制活性的化合物可以使用本领域中公知的试验容易地鉴定。例如，参见在美国专利4,231,938第6栏和WO 84/02131第30-33页中描述或引用的试验。术语“HMG-CoA还原酶抑制剂”和“HMG-CoA还原酶的抑制剂”在本文中具有相同的含义。据报道(Int. J. Cancer, 20, 97(6):746-50,(2002))使用洛伐他汀(一种HMG-CoA还原酶抑制剂)与丁酸盐(一种细胞程序死亡的诱导剂)的联合治疗在小鼠的莱维肺癌模型中表现出增强的抗癌作用。

可使用的HMG-CoA还原酶抑制剂的例子包括但不限于洛伐他汀(MEVACOR®; 参见美国专利4,231,938、4,294,926、和4,319,039)、辛伐他汀(ZOCOR®; 参见美国专利4,444,784、4,820,850、和4,916,239)、普伐他汀(PRAVACHOL®; 参见美国专利4,346,227、4,537,859、4,410,629、5,030,447、和5,180,589)、氟伐他汀(LESCOL®; 参见美国专利5,354,772、4,911,165、4,929,437、5,189,164、5,118,853、5,290,946和5,356,896)、阿托伐他汀(LIPITOR®; 参见美国专利5,273,995、4,681,893、5,489,691和5,342,952)和西立伐他汀(又名立伐他汀和BAYCHOL®; 参见美国专利5,177,080)。可用于本发明方法的这些和HMG-CoA还原酶抑制剂的结构式在M. Yalpani, “Cholesterol Lowering Drugs”, Chemistry & Industry, pp. 85-89, Feb. 5,1996)的第87页和美国专利4,782,084和4,885,314中描述。本文中使用的术语HMG-CoA还原酶抑制剂包括所有的可药用内酯和开环酸的形式(即其中内酯环打开形成游离酸)以及具有HMG-CoA还原酶抑制活性的化合物的盐和酯的形式，并且这种盐、酯、开环酸和内酯形式都包括在本发明的范围内。

在其中可存在开环酸形式的 HMG-CoA 还原酶抑制剂中，可优选由开环酸形成盐和酯的形式，并且所有的这种形式都包括在本文中使

用的术语“HMG-CoA 还原酶抑制剂”中。优选地，HMG-CoA 还原酶抑制剂选自洛伐他汀和辛伐他汀，更优选辛伐他汀。

5 在本文中，与 HMG-CoA 还原酶抑制剂有关的术语“可药用盐”是指通常通过游离酸与适合的有机碱或无机碱反应制备的用于本发明中的化合物的无毒的盐，特别是由阳离子如钠、钾、铝、钙、锂、镁、锌、和四甲基铵形成的那些，以及由胺如氨、乙二胺、N-甲基葡糖胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、1-对氯苄基-2-吡咯烷-1'-基甲基苯并咪唑、二乙胺、哌嗪、和三(羟基甲基)氨基甲烷形成的那些盐。由 HMG-CoA 还原酶抑制剂形成的盐的另外的例子可包括但不限于乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、钙乙二胺四乙酸盐、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、枸橼酸盐、二盐酸化物、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰阿散酸盐、己基间苯二酸盐、海巴明盐 (Hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、异硫代羟酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、硫酸甲酯盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、pamaote、棕榈酸盐、核黄素苷酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、多聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、8-氯茶碱盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘、和戊酸盐。

10

15

20

25 所述 HMG-CoA 还原酶抑制剂化合物的酯衍生物可起到前药的作用，其当在被吸收到温血动物的血流中时分离，分离行为为释放药物形式并可使药物提供改善的治疗效能。

“含异戊二烯基蛋白质转移酶抑制剂”是指抑制含异戊二烯基蛋白质转移酶的任何组合的化合物，包括法呢基蛋白质转移酶(FPTase)、香叶基香叶基蛋白质转移酶I型(GGPTase-I、和香叶基香叶基蛋白质转

30

移酶II型(GGPTase-II, 也称为RabGGPTase)。含异戊二烯基蛋白质转移酶抑制化合物的例子包括(±)-6-[氨基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮、(-)-6-[氨基(4-氯苯基)(1-甲基-1H咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮、(+)-6-[氨基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮、5(S)-正丁基-1-(2,3-二甲基苯基)-4-[1-(4-氰基苄基)-5-咪唑基甲基]-2-哌嗪酮、(S)-1-(3-氯苯基)-4-[1-(4-氰基苄基)-5-咪唑基甲基]-5-[2-(乙烷磺酰基)-甲基]-2-哌嗪酮、5(S)-正丁基-1-(2-甲基苯基)-4-[1-(4-氰基苄基)-5-咪唑基甲基]-2-哌嗪酮、1-(3-氯苯基)-4-[1-(4-氰基苄基)-2-甲基-5-咪唑基甲基]-2-哌嗪酮、1-(2,2-二苯基乙基)-3-[N-(1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-5-基乙基)氨基甲酰基]哌啶、4-{5-[4-羟基甲基-4-(4-氯吡啶-2-基甲基)-哌啶-1-基甲基]-2-甲基咪唑-1-基甲基}苄腈、4-{5-[4-羟基-甲基-4-(3-氯苄基)-哌啶-1-基甲基]-2-甲基咪唑-1-基甲基}-苄腈、4-{3-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苄基]-3H-咪唑-4-基甲基}-苄腈、4-{3-[4-(5-氯-2-氧代-2H-[1,2']联吡啶-5'-基甲基]-3H-咪唑-4-基甲基}苄腈、4-{3-[4-(2-氧代-2H-[1,2']联吡啶-5'-基甲基]-3H-咪唑-4-基甲基}苄腈、4-[3-(2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-4-基甲基)-3H-咪唑-4-基甲基}苄腈、18,19-二氢-19-氧代-5H,17H-6,10:12,16-二桥亚甲基-1H-咪唑并[4,3-c][1,11,4]二氧杂氮杂环十九炔-9-腈、(±)-19,20-二氢-19-氧代-5H-18,21-桥亚乙基-12,14-桥亚乙烯基-6,10-亚甲基-22H-苯并[d]咪唑并[4,3-k][1,6,9,12]-氧杂三氮杂-环十八炔-9-腈、19,20-二氢-19-氧代-5H,17H-18,21-桥亚乙基-6,10:12,16-二桥亚甲基-22H-咪唑并[3,4-h][1,8,11,14]氧杂三氮杂环二十炔-9-腈、和(±)-19,20-二氢-3-甲基-19-氧代-5H-18,21-桥亚乙基-12,14-桥亚乙烯基-6,10-桥亚甲基-22H-苯并[d]咪唑并[4,3-k][1,6,9,12]氧杂-三氮杂环十八炔-9-腈。

含异戊二烯基蛋白质转移酶抑制剂的其它例子可在以下的公开和专利中找到：WO 96/30343、WO 97/18813、WO 97/21701、WO 97/23478、WO 97/38665、WO 98/28980、WO 98/29119、WO 95/32987、美国专利5,420,245、5,523,430、5,532,359、5,510,510、5,589,485、

5,602,098、欧洲专利公开0618221、欧洲专利公开0675112、欧洲专利
公开0604181、欧洲专利公开0696593、WO 94/19357、WO 95/08542、
WO 95/11917、WO 95/12612、WO 95/12572、WO 95/10514、美国专
利5,661,152、WO 95/10515、WO 95/10516、WO 95/24612、WO
5 95/34535、WO 95/25086、WO 96/05529、WO 96/06138、WO 96/06193、
WO 96/16443、WO 96/21701、WO 96/21456、WO 96/22278、WO
96/24611、WO 96/24612、WO 96/05168、WO 96/05169、WO 96/00736、
美国专利5,571,792、WO 96/17861、WO 96/33159、WO 96/34850、WO
96/34851、WO 96/30017、WO 96/30018、WO 96/30362、WO 96/30363、
10 WO 96/31111、WO 96/31477、WO 96/31478、WO 96/31501、WO
97/00252、WO 97/03047、WO 97/03050、WO 97/04785、WO 97/02920、
WO 97/17070、WO 97/23478、WO 97/26246、WO 97/30053、WO
97/44350、WO 98/02436，和美国专利5,532,359。含异戊二烯基蛋白
质转移酶抑制剂对血管生成的作用的例子参见J. of Cancer, Vol. 35, No.
15 9, pp. 1394-1401(1999)。

HIV 蛋白酶抑制剂的例子包括安普那韦、阿巴卡韦、CGP-73547、
CGP-61755、DMP-450、茚地那韦、奈非那韦、替拉那韦、利托那韦、
沙奎那韦、ABT-378、AG 1776、和 BMS-232,632。逆转录酶抑制剂
20 的例子包括 delaviridine、依发韦仑、GS-840、HB Y097、拉米夫定、
奈韦拉平、AZT、3TC、ddC、和 ddI。据报道((Nat. Med. 8(3):225-
32,(2002)), HIV 蛋白酶抑制剂如茚地那韦或沙奎那韦具有有效的抗生
血管活性并促进卡波西肉瘤消退。

25 “血管生成抑制剂”是指抑制新血管形成的化合物，无论机理如
何。血管生成抑制剂的例子包括但不限于酪氨酸激酶抑制剂如酪氨酸
激酶受体Flt-1(VEGFR1)和Flk-1/KDR(VEGFR20)的抑制剂、表皮由来的
、成纤维细胞由来的、或血小板由来的生长因子的抑制剂、MMP(基
质金属蛋白酶)抑制剂、整联蛋白阻断剂、干扰素- α 、白细胞介素-12、
30 戊聚糖多硫酸酯、环氧化酶抑制剂，包括非甾体抗炎药(NSAIDs)如阿

斯匹林和布洛芬以及选择性的环氧化酶-2-抑制剂如塞来昔布、
varecoxib、和罗非考昔(PNAS, Vol. 89, p. 7384 (1992); JNCI. Vol. 69, p.
475 (1982); Arch. Ophthalmol. Vol. 108, p. 573 (1990); Anat. Rec. Vol. 238,
p. 68 (1994); FEBS Letters, Vol. 372, p. 83 (1995); Clin., Orthop. Vol. 313,
5 p. 76 (1995); J. Mol. Endocrinol., Vol. 16, p. 107 (1996); Jpn. J.
Pharmacol., Vol. 75, p. 105 (1997); Cancer Res., Vol. 57, p. 1625 (1997);
Cell, Vol. 93, p. 705 (1998); Intl. J. Mol. Med., Vol. 2, p. 715 (1998); J.
Biol. Chem., Vol. 274, p. 9116 (1999))、羧酰胺基三唑、combretastatin
A-4、鲨烯胺、6-O-(氯乙酰-羰基)烟曲霉醇、镇静剂、制管张素、肌
10 钙蛋白-1、血管紧张素II拮抗剂(canjian Fernander et al. J. Lab. Clin. Med.
105:141-145(1985)), 和VEGF抑制剂(参见Nature Biotechnology, Vol. 17,
pp. 963-968(October 1999); Kim et al., Nature, 362,841-844 (1993); WO
00/44777; 和WO 00/61186)。

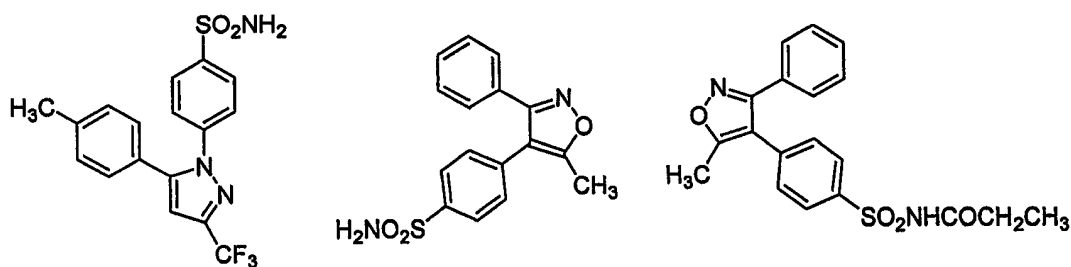
15 如上所述, 与 NSAID 的组合涉及使用作为有效的 COX-2 抑制剂的
NSAID。对于本说明书的目的, 如果 NSAID 具有根据本领域中已知
的细胞或微粒体试验测量的对 COX-2 的 IC_{50} 为 $1 \mu M$ 或更小, 则其
为有效的。

20 本发明还包括与作为选择性的COX-2抑制剂的NSAID的组合。对于
本说明书的目的, 作为选择性的COX-2抑制剂的NSAID定义为通过
以下公开的细胞或微粒体试验评价的对COX-2的 IC_{50} 与对COX-1的 IC_{50}
的比测量的抑制COX-2的特异性为COX-1的至少100倍的那些。这种化
合物包括但不限于在美国专利5,474,995、5,861,419、6,001,843、
25 6,020,343、5,409,944、5,436,265、5,536,752、5,550,142、5,604,260、
5,698,584、5,710,140、5,344,991、5,134,142、5,380,738、5,393,790、
5,466,823、5,633,272、6,313,138、和5,932,598、和WO 94/15932中公
开的那些, 其全部被并入本文作为参考。COX-2的特异性抑制剂的其
它例子包括在美国专利中公开的那些, 其被全文并入本文作为参考。

30

制备上述 COX-2 抑制剂化合物的通用和具体的合成方法在美国专利 5,474,995、5,861,419、和 6,001,843 中找到，其被并入本文作为参考。

5 已经描述为COX-2的特异性抑制剂并因此可用于本发明中的化合物包括但不限于以下：



或其可药用盐。

10

被称作COX-2特异性抑制剂并因此可用于本发明中的化合物及其合成方法可在以下专利、未决申请和公开中找到，其被并入本文作为参考：WO 94/15932、美国专利5,344,991、5,134,142、5,380,738、5,393,790、5,466,823、5,633,272、和5,932,598。

15

作为 COX-2 特异性抑制剂并因此可用于本发明中的化合物及其合成方法可在以下专利、未决申请和公开中找到，其被并入本文作为参考：美国专利 5,474,995、5,861,419、6,001,843、6,020,343、5,409,944、5,436,265、5,536,752、5,550,142、5,604,260、5,698,584、和 5,710,140。

20

血管生成抑制剂的其它例子包括但不限于 endostatin、ukrain、ranpirnase、IM862、5-甲氧基-4-[2-甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)环氧乙基]-1-氧杂螺[2,5]辛-6-基(氯乙酰基)氨基甲酸酯、5-氨基-1-[[3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基)苯基]-甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、CM101、鲨烯胺、combretastatin、RPI4610、NX31838、硫酸化的甘露戊糖磷酸酯、7,7-(羰基-双[亚胺基-N-甲基-4,2-吡咯羰基-亚胺基[N-甲基-4,2-吡咯]-羰

25

基亚胺基]-双-(1,3-萘二磺酸酯)、和 3-[(2,4-二甲基吡咯-5-基)亚甲基]-2-二氢吡啶酮(SU5416)。

5 如以上使用的，整联蛋白阻断剂是指选择性地拮抗、抑制或阻碍生理学配体与 $\alpha_v\beta_3$ 整联蛋白结合的化合物，指选择性地拮抗、抑制或阻碍生理学配体与 $\alpha_v\beta_5$ 整联蛋白结合的化合物，指拮抗、抑制或阻碍生理学配体与 $\alpha_v\beta_3$ 整联蛋白和 $\alpha_v\beta_5$ 整联蛋白结合的化合物，和指拮抗、抑制或阻碍在毛细血管内皮细胞上表达的特定整联蛋白活性的化合物。该术语还指 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_v\beta_8$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ 和 $\alpha_6\beta_4$ 整联蛋白的任何组合。

10

酪氨酸激酶抑制剂的一些具体的例子包括N-(三氟甲基苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酰胺、3-[(2,4-二甲基吡咯-5-基)亚甲基]二氢吡啶-2-酮、17-(烯丙基氨基)-17-脱甲氧基格尔德霉素、4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺、BIBX1382、2,3,9,10,11,12-六氢-10-(羟基甲基)-10-羟基-9-甲基-9,12-环氧-1H-二吡啶并[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]吡咯并[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-酮、SH268、染料木素、ST1571、CEP2563、4-(3-氯苯基氨基)-5,6-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶甲烷磺酸酯、4-(3-溴-4-羟基苯基)氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉、4-(4'-羟基苯基)氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉、SU6668、SU11248、STI571A、N-4-氯苯基-4-(4-吡啶基甲基)-1-2,3-二氮杂萘基胺、和EMD121974。

15

20

本发明的化合物单独使用或与血小板纤维蛋白原受体(GP IIb/IIIa)拮抗剂如替罗非班组合可用于抑制癌细胞转移。肿瘤细胞可主要通过凝血因子激活血小板。这种活化涉及 VEGF 的释放。VEGF 的释放通过增加血管内皮粘合点的外渗而增进转移(Amirkhosravi, Platelets 10,285-292, (1999))。因此，本发明的化合物可单独或与 GP IIb/IIIa 拮抗剂组合用于抑制转移。其它纤维蛋白原受体拮抗剂的例子包括阿昔单抗、埃替非巴肽、西拉非班、拉米非班、lotrafiban、cromofiban、

25

30

和 CT50352。

如果配制为固定剂量，这种组合制品使用上述剂量范围内的本发
5 明的化合物和在其批准的剂量范围内的另一种(些)药学活性剂。当组
合制剂不合适时，本发明的化合物可选择性地与已知的可药用药物顺
序地使用。

涉及本发明化合物的术语给药及其变体(如“给药(administering)”
10 化合物)意思是将化合物或化合物的前药引入到需要治疗的动物的系统
中。当本发明的化合物或其前药与一种或多种其它活性剂(如细胞毒性
药物等)组合提供时，“给药(administration)”及其变体各自理解为包括
化合物或其前药和其它药物的同时和顺序引入。

如本文中使用的，术语“组合物”是指包含包括特定量的特定组分
15 的产品，以及由特定量的特定组分的组合直接或间接地得到的任何产
品。

本发明的化合物也可与由于对于要治疗的状况特别有用而被选择
20 的其它公知治疗剂共同给药。例如，本发明的化合物可与由于对于要
治疗的状况特别有用而选择的其它公知的癌症治疗剂共同给药。这种
治疗剂的组合包括美国专利 6,313,138 中公开的法呢基蛋白质转移酶
抑制剂与抗肿瘤剂的组合。还应理解抗肿瘤剂与法呢基蛋白质转移酶
抑制剂的这种组合可用于与治疗癌症和/或肿瘤的其它方法结合，包括
放射治疗和手术。

25

抗肿瘤剂的例子大体上包括微管稳定剂(如紫杉醇，又名 Taxol®、
docetaxel(又名 Taxotere® epothilone A、epothilone B、desoxyepothilone
A、desoxyepothilone desoxyepothilone B、或其衍生物)；微管破坏药
(microtubule-disruptor agent)；烷化剂、抗代谢物、epidophyllotoxin、
30 抗肿瘤酶；拓扑异构酶抑制剂；普鲁苳胼；米托蒽醌；铂配位络合物；

生物应答调节物和生长抑制剂；激素/抗激素治疗剂和造血生长因子。

抗肿瘤剂的示例类别包括例如蒽环类药物、长春花药物、丝裂霉素、争光霉素、细胞毒性核苷、紫杉烷类、埃博霉素类、discodermolide、
5 蝶啶类药物、diynenes和鬼臼毒素。那些类别中特别有用的成员包括
例如多柔比星、洋红霉素、柔红霉素、氨基喋呤、氨甲喋呤、甲基叶
酸、二氯氨甲喋呤、自力霉素、波福霉素、赫赛汀®、Rituxan®、5-
氟尿嘧啶、6-巯基嘌呤、加吉西他滨、阿糖胞苷、鬼臼毒素、或鬼臼
10 毒素衍生物如秋水仙碱、鬼臼亚乙苷、鬼臼亚乙苷磷酸盐或表鬼臼毒
噻吩糖苷、苯丙氨酸氮芥、长春花碱、长春新碱、异长春碱、去乙酰
长春酰胺、环氧长春碱、紫杉醇等。其它有用的抗肿瘤剂包括雌氮芥、
顺铂、卡铂、环磷酰胺、争光霉素、它莫昔芬、异环磷酰胺、苯丙氨
15 酸氮芥、六甲密胺、噻替派、胞嘧啶、阿拉伯糖苷、idatrexate、三甲
曲沙、氮烯唑胺、左旋天冬酰胺、喜树碱、CPT-11、拓扑替康、ara-C、
比卡鲁胺、氟他胺、亮丙瑞林、吡啶并苯并吡啶衍生物、干扰素和白
20 细胞介素。优选的抗肿瘤剂类别为紫杉烷类，优选的抗肿瘤剂为紫杉
醇。

外部应用光束或植入微小放射源的放射治疗，包括 X-射线或 γ
20 射线，也可与单独使用的本发明的化合物组合以治疗癌症。

实施例

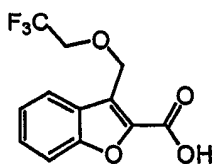
给出以下合成例和各种例子以使本领域技术人员更清楚地理解和
25 实践本发明。不应该将它们认为是限制本发明的范围，其只是示例性
的和代表性的。

合成例

参考 A

3-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)-苯并咪唑-2-基羧酸的合成

30

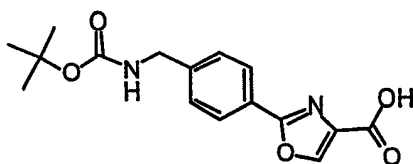


5 向氢氧化钠(15 mg,0.56 mmol)在无水DMF(3 ml)的悬浮液中加入2,2,2-三氟乙醇(270 μ L, 3.7 mmol)。反应混合物搅拌15-20分钟并加入3-溴甲基苯并呋喃-2-羧酸甲酯(如以下参考C中所述制备)。持续搅拌8小时，加入1 N NaOH水溶液并再搅拌反应混合物10-15分钟。反应混合物用3 M HCl水溶液酸化到pH 3并用乙酸乙酯提取产物。有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩，得到3-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)苯并呋喃-2-羧酸粗品(38 mg,0.139 mmol)，其不经进一步纯化即可使用。

10

参考 B

2-[4-(N-Boc-氨基甲基)苯基]-噁唑-4-基羧酸的合成



15

步骤 1

向 4-N-Boc-氨基甲基苯甲酸(25.3 g, 101 mmol)的 DMF(50 ml)溶液中顺序地加入 EDC \cdot HCl(23.9 g, 121 mmol)、HOBT(16.3 g, 121 mmol)、二异丙胺(43.8 ml, 252 mmol)、和丝氨酸甲酯盐酸盐(18.0 g, 121 mmol)。在室温下搅拌过夜之后，通过加入水和乙酸乙酯猝灭反应。

20 用 1M HCl 水溶液(100 ml)、水(100 ml)、饱和碳酸氢钠水溶液(100 ml)、盐水(100 ml)洗涤分离后的有机层，硫酸钠干燥，并真空浓缩，得到 2-[4-(N-Boc-氨基甲基)-苯甲酰胺基]-3-羟基丙酸甲酯(32.0 g, 90.8 mmol)，为白色固体。

25

步骤 2

向 2-[4-(N-Boc-氨基甲基)苯甲酰胺基]-3-羟基丙酸甲酯(32.0 g, 90.8 mmol)的 THF(150 ml)溶液中加入 Burgess' Reagent(26.0 g, 109 mmol)和 3Å 分子筛(1 g)。使反应在 60°C 搅拌 2 小时。将反应混合物冷却到室温并真空浓缩。将粗产物溶解于二氯甲烷中并通过急骤层析在硅胶上纯化，用乙酸乙酯/二氯甲烷(1/1)洗脱，得到 2-[4-(N-Boc-氨基甲基)-苯基]-4,5-二氢咪唑-4-基羧酸甲酯(29.5 g, 88.2 mmol)，为淡黄褐色油状物。

步骤 3

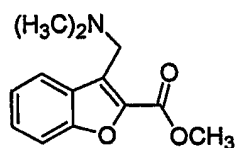
向 2-[4-(N-Boc-氨基甲基)-苯基]-4,5-二氢咪唑-4-基羧酸甲酯(25.5 g, 76.3 mmol)的二氯甲烷(100 ml)溶液中加入 CBrCl₃(8.23 ml, 83.9 mmol)和 DBU(12.5 ml, 83.9 mmol)。在室温下搅拌过夜之后，浓缩反应并通过急骤层析在硅胶上分离产物并从热甲醇重结晶，得到 2-[4-(N-Boc-氨基甲基)-苯基]-咪唑-4-羧酸甲酯(18.4 g, 55.4 mmol)，为浅黄色晶体。

步骤 4

向 2-[4-(N-Boc-氨基甲基)-苯基]-咪唑-4-基羧酸甲酯(1.66 g, 5 mmol)的 THF(25 ml)/甲醇(25 ml)溶液中加入 1M LiOH 水溶液(25 ml, 25 mmol)。在室温下搅拌 3 小时之后，用 2M HCl 水溶液酸化溶液到 pH5-6，并在乙酸乙酯(150 ml)和水(150 ml)之间分配。用盐水(150 ml)洗有机层，硫酸钠干燥并真空浓缩，得到标题化合物，为白色固体(1.58 g, 4.96 mmol)。

25 参考 C

3-(N,N-二甲基氨基甲基)-苯并呋喃-2-基羧酸甲酯的合成



步骤 1

向3-甲基-苯并呋喃-2-羧酸(0.98 g, 5.6 mmol)和催化量的DMF(5滴)在THF(25 ml)的溶液中加入草酰氯(0.53 ml, 6.1 mmol)。在室温下搅拌溶液1小时之后, 加入甲醇(20 ml)和TEA(7.0 ml)。反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后浓缩并溶解于乙酸乙酯(100 ml)中并用碳酸氢钠水溶液(100 ml)洗。有机层用硫酸钠干燥并浓缩, 得到3-甲基苯并呋喃-2-羧酸甲酯粗品(1.0 g, 5.3 mmol), 为黄褐色固体, 其不经进一步纯化即可使用。

10 步骤 2

将 3-甲基苯并呋喃-2-羧酸甲酯(1.0 g, 5.3 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺(0.95 g, 5.3 mmol)和 2,2'-偶氮二异丁腈(87 mg, 0.53 mmol)在 CCl₄(40 ml)中的溶液加热回流 3 小时, 然后冷却到室温并浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(100 ml)并用水(100 ml)洗。有机层用硫酸镁干燥并浓缩, 得到 3-溴甲基苯并呋喃-2-羧酸甲酯粗品(1.55 g), 为淡黄色固体, 其不经进一步纯化用于下一步。

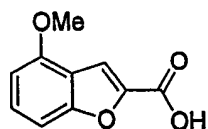
步骤 3

向 3-溴甲基苯并呋喃-2-羧酸甲酯(269 mg, 1.0 mmol)的 DMF 溶液中加入二甲胺(2M 的 THF 溶液, 1.5 ml, 3 mmol)。反应混合物搅拌 1-2 小时, 用乙酸乙酯(50 ml)稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液(50 ml)洗两次, 最后用盐水(50 ml)洗。有机提取物用硫酸钠干燥, 然后真空浓缩。通过急骤层析在硅胶上纯化(5% 甲醇/二氯甲烷), 得到 3-二甲基氨基甲基苯并呋喃-2-羧酸甲酯(131 mg, 0.57 mmol)。

25

参考 D

4-甲氧基-苯并呋喃-2-基羧酸的合成



步骤 1

向甲醇钠(25重量%的甲醇溶液, 13.9 ml, 54.5 mmol)的甲醇(100 ml)溶液中加入1,3-环己二酮(7.47 g, 58.0 mmol)在甲醇(100 ml)中的溶液。
5 加入溶解于甲醇(50 ml)中的溴代丙酮酸乙酯(8.0 ml, 57.4 mmol)并加热回流得到的混合物2小时, 冷却到室温并真空浓缩。将残余物溶解于水(200 ml)中, 并通过加入1M HCl水溶液将溶液酸化到pH1。在室温下搅拌得到的混合物5天, 得到带黄色的白色晶体。过滤晶体并用冷水洗, 真空干燥, 不经进一步纯化即可使用。

10

步骤 2

将上述得到的晶体溶解于甲醇(200 ml)中并用浓H₂SO₄(1 ml)处理, 加热回流2小时。将反应混合物冷却到室温并真空浓缩。将得到的红色油状物在乙酸乙酯(150 ml)中稀释并用饱和碳酸氢钠溶液、盐水(100 ml)洗, 硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。得到的粗产物通过急骤层析在硅胶上纯化, 用乙酸乙酯/正己烷(1/1)洗脱, 得到4-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-2-基羧酸甲酯, 为白色固体(5.60 g, 28.8 mmol)。

15

步骤 3

向4-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-2-基羧酸甲酯(5.60 g, 28.8 mmol)的CCl₄(200 ml)溶液中加入N-溴代琥珀酰亚胺(5.18 g, 28.8 mmol)和2,2'-偶氮二异丁腈(0.483 g, 2.88 mmol)。反应混合物加热回流80分钟并真空浓缩。将残余物悬浮在乙酸乙酯(200 ml)中, 用饱和碳酸氢钠溶液(2x 50 ml)、盐水(50 ml)洗, 硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩。粗产物通过急骤层析在硅胶上纯化, 用乙酸乙酯/正己烷(1/10)洗脱, 得到4-羟基-苯并呋喃-2-基羧酸甲酯, 为白色固体(4.21 g, 21.9 mmol)。

20

25

步骤 4

将氢化钠(32.5 mg, 1.35 mmol)加入到4-羟基-苯并呋喃-2-基羧酸甲酯(240 mg, 1.25 mmol)的DMF(5 ml)溶液中。搅拌10分钟之后, 加入碘甲烷(888 mg, 6.25 mmol)并继续再搅拌1小时。小心地用水(30 ml)淬灭

30

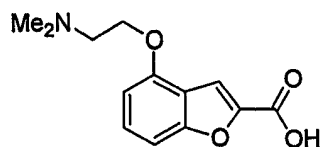
反应，并用乙酸乙酯(50 ml)稀释。分离的有机层用0.5M HCl水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液(50 ml)洗，硫酸钠干燥，并真空浓缩，得到纯的4-甲氧基-苯并呋喃-2-基羧酸甲酯(257 mg, 1.25 mmol)，为白色固体。

5 步骤 5

向 4-甲氧基-苯并呋喃-2-基羧酸甲酯(206 mg, 1.0 mmol)在 THF/甲醇/水(6 ml, 1/1/1)的悬浮液中加入 2 M 的 NaOH 水溶液(1.0 ml)并回流，直到皂化完成(~3 小时)。用 1M HCl 水溶液(10 ml)酸化反应混合物并用乙酸乙酯(30 ml)稀释。分离的有机层用 1M 的 HCl 水溶液(30 ml)、盐水(30 ml)洗，硫酸钠干燥，并真空浓缩，得到 4-甲氧基-苯并呋喃-2-基羧酸，为白色固体(189 mg, 0.96 mmol)，其不经进一步纯化即可使用。

参考 E

15 4-(2-N,N-二甲基氨基-乙氧基)-苯并呋喃-2-基羧酸的合成



步骤 1

向三苯膦(1.54 g, 5.86 mmol)在无水 THF(12 ml)的溶液中加入 DIAD(1.13 ml, 5.86 mmol)。搅拌溶液直到形成白色沉淀(2到10分钟)。在另外的60分钟之后，加入4-羟基-苯并呋喃-2-基羧酸甲酯(750 mg, 3.91 mmol; 参见以上参考D)和N,N-二甲基乙醇胺(392 μ l, 3.91 mmol)的THF(2 ml)溶液并继续搅拌16小时。真空浓缩反应混合物并将粗产物溶解于乙酸乙酯(20 ml)中。产物用2M HCl水溶液(10 ml)提取。水层用乙酸乙酯(30 ml)洗，用饱和碳酸氢钠溶液中和并用乙酸乙酯萃取。。合并的有机提取物用盐水洗，硫酸钠干燥并真空浓缩。在硅胶上急骤层析，用乙酸乙酯/正己烷(9/1)洗脱，得到4-(2-N,N-二甲基氨基-乙氧基)-苯并呋喃-2-基羧酸甲酯(280 mg, 1.06 mmol)，为高粘性油状物。

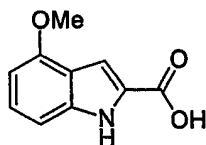
步骤 2

向 4-(2-N,N-二甲基氨基-乙氧基)-苯并咪唑-2-基羧酸甲酯(280 mg, 1.06 mmol)的 THF/甲醇(6 ml, 1/1)溶液中加入 2M 的 NaOH 水溶液(0.75 ml, 1.5 mmol)。将反应混合物加热到 70℃直到皂化完成(~3 小时), 冷却到室温并真空浓缩。残余物用 1M HCl 水溶液(2.6 ml)酸化并冻干, 得到 4-(2-N,N-二甲基氨基乙氧基)-苯并咪唑-2-基羧酸粗品(400 mg), 为其盐酸盐, 其含有氯化钠杂质。粗品酸不经进一步纯化即可直接用于下一步。

10

参考 F

4-甲氧基-1H-吡啶-2-羧酸的合成

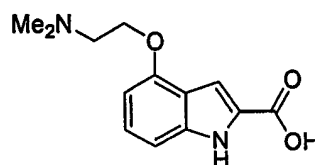


15

根据参考D中步骤5, 从市售的4-甲氧基-1H-吡啶-2-羧酸甲酯开始, 合成标题化合物。

参考 G

4-(2-N,N-二甲基氨基-乙氧基)-1H-吡啶-2-羧酸的合成



步骤 1

20

根据参考 E 中的步骤 1, 从 4-羟基吡啶(931 mg, 7.0 mmol)开始, 得到 4-(2-N,N-二甲基氨基-乙氧基)-1-吡啶(1.24 g, 6.1 mmol), 为高粘性油状物。

步骤2

向0℃的4-(2-N,N-二甲基氨基-乙氧基)-1-吡啶(1.24 g, 6.1 mmol)和4-二甲基氨基吡啶(61 mg, 0.61 mmol)的二氯甲烷(12 ml)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(1.46 g, 6.69 mmol), 随后加入三乙胺(1.23 g, 12.2 mmol)。反应在 0℃搅拌1小时并使其在2小时内升温到室温。用饱和碳酸氢钠溶液(100 ml)稀释混合物并用二氯甲烷萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩。通过急骤层析在硅胶上纯化, 用乙酸乙酯/正己烷(4/1)洗脱, 得到4-(2-N,N-二甲基氨基-乙氧基)-1-Boc-吡啶(577 mg, 1.90 mmol), 为高粘性油状物。

10 步骤 3

向-78℃的 4-(2-N,N-二甲基氨基-乙氧基)-1-Boc-吡啶(577 mg, 1.90 mmol)的 THF(10 ml)溶液中加入二异丙基氨基锂(1.8M 的庚烷/THF/乙基苯溶液, 1.56 ml, 2.85 mmol)。在-78℃搅拌反应混合物 1 小时之后, 引入气体二氧化碳 15 分钟并继续在-78℃搅拌 1 小时。在 1 小时内使反应混合物升温到室温, 并用 0.5M HCl 水溶液(5 ml)猝灭。粗物质真空浓缩并冻干, 得到 4-(2-N, N-二甲基氨基-乙氧基)-1-Boc-吡啶-2-羧酸粗品(750 mg), 为其盐酸盐, 其含有氯化锂和二异丙基胺盐酸盐杂质。粗品酸不经进一步纯化即可直接用于下一步。

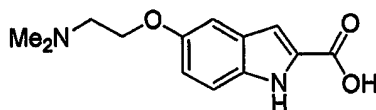
20 步骤 4

向 4-(2-N,N-二甲基氨基-乙氧基)-1-Boc-吡啶-2-羧酸粗品的二氯甲烷(5 ml)的悬浮液中缓慢加入三氟乙酸(10 ml)。搅拌反应混合物 15 分钟并真空浓缩, 得到 4-(2-N,N-二甲基氨基-乙氧基)-1H-吡啶-2-羧酸粗品。粗品酸在用于下一步之前用 HPLC 纯化。

25

参考 H

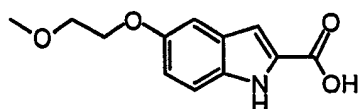
5-(2-N,N-二甲基氨基-乙氧基)-1H-吡啶-2-羧酸的合成



根据参考E中的方法，从市售的5-羟基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯开始合成标题化合物。粗品酸在用于下一步之前用HPLC纯化。

5 参考 I

5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吲哚-2-羧酸的合成



步骤 1

10 用三乙胺(6.7 ml, 36.6 mmol)处理 5-羟基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(5.0 g, 24.4 mmol)的 1,4-二氧杂环己烷(50 ml)溶液，随后用二碳酸二叔丁酯 (8.0 g, 36.6 mmol)处理并加热到 70°C(小心：气体发生)。在 2 小时之后，反应完成。在真空除去大部分溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(250 ml)中并用 0.5M HCl 水溶液(100 ml)、水、和盐水洗。有机相用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物悬浮在正己烷中并过滤产生的沉淀物，得到 N-Boc-5-羟基-吲哚-2-羧酸乙酯(8.2 g, 28.3 mmol)，为灰白色固体。

步骤 2

20 向三苯膦(6.5 g, 24.6 mmol)的无水 THF (20 ml)溶液中加入 DIAD(4.8 ml, 24.6 mmol)。搅拌溶液直到形成白色沉淀(2 到 10 分钟)。再过 60 分钟之后，加入 N-Boc-5-羟基-吲哚-2-羧酸乙酯(5.0 g, 16.4 mmol)和 1-甲氧基乙醇(1.3 ml, 16.4 mmol)的 THF (20 ml)溶液并继续搅拌 16 小时。真空浓缩反应混合物并将残余物悬浮在乙醚(150 ml)中。

25 滤出沉淀物并将滤液真空浓缩，将残余物悬浮在正己烷中并过滤产生的沉淀物。真空浓缩滤液并通过急骤层析在硅胶上纯化，用乙酸乙酯/正己烷(4/1)洗脱，得到 N-Boc-5-(2-甲氧基乙氧基)-吲哚-2-羧酸乙酯(3.2 g, 8.8 mmol)，为白色固体。

步骤 3

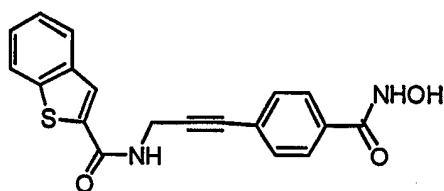
用 4M HCl 的 1,4-二氧杂环己烷(20 ml)溶液处理 N-Boc-5-(2-甲氧基乙氧基)-吡啶-2-羧酸乙酯(3.2 g, 8.8 mmol)的乙醇(20 ml)溶液。在 1 小时之后，真空除去溶剂并将残余物悬浮在乙醚(50 ml)中。过滤产生的沉淀物，用乙醚洗。真空干燥，得到 5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(2.0 g, 7.4 mmol)，为灰白色固体。

步骤 4

用 LiOH·H₂O(0.62 g, 14.8 mmol)的水(10 ml)溶液处理 THF(20 ml)中的 5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(2.0 g, 7.4 mmol)。加入乙醇，直到形成均匀的溶液，并继续搅拌 16 小时。用水(50 ml)稀反应混合物并真空除去有机溶剂。用 1M HCl 水溶液调节 pH 到 4 并用二氯甲烷萃取水溶液。合并有机的萃取液用盐水洗，硫酸钠干燥，真空浓缩，得到 5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡啶-2-羧酸(1.7 g, 7.2 mmol)，为白色固体。粗品酸不经进一步纯化即可直接使用。

实施例 1

N-羟基-4-[3-(苯并噻吩-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺的合成



步骤 1

向炔丙胺(5.50 g, 100 mmol)的 THF(50 ml)溶液中加入叔丁基氧基羰基酸酐 (21.8 g, 100 mmol)的 THF (50 ml)溶液和三乙胺(16.7 ml, 120 mmol)。搅拌反应混合物 3 小时，然后用乙酸乙酯(200 ml)稀释，用 0.5M HCl 水溶液(150 ml)洗，最后用盐水(150 ml)洗。有机层用硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。N-Boc 炔丙胺粗品不经进一步纯化即可直接用于下一步。

步骤 2

向 N-Boc 炔丙胺(2.07 g, 13.4 mmol)、4-碘苯甲酸甲酯(3.50 g, 13.4 mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.938 g, 1.34 mmol)的 DMF(20 ml)溶液中加入三乙胺(9.31 ml, 126 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 30 分钟。加入
5 Cu(I)I(0.508 g, 2.67 mmol)并继续再搅拌 16 小时。反应混合物用乙酸乙酯(250 ml)稀释,用 0.5M HCl 水溶液(200 ml)洗,最后用盐水(200 ml)洗。有机层用硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩。通过急骤层析在硅胶上纯化,用乙酸乙酯/正己烷(1/4)洗脱,得到 4-(N-Boc-3-氨基丙-1-炔基)苯甲酸甲酯(3.44 g),为高粘性油状物。

10

步骤 3

向 4-(N-Boc-3-氨基丙-1-炔基)苯甲酸甲酯(3.40 g, 11.7 mmol)的 THF(25 ml)溶液中加入 4M HCl/二氧杂环己烷(25 ml, 100 mmol)。反应混合物搅拌 1 小时。收集形成的沉淀物,用乙醚(200 ml)洗并真空干燥,
15 得到 4-(3-氨基丙-1-炔基)苯甲酸甲酯盐酸盐(2.46 g),为白色固体。或者,可以将 N-Boc 保护的胺溶解于甲醇而不是 THF 中。在这种情况下,真空除去溶剂并用乙醚洗沉淀物。

步骤 4

向 4-(3-氨基丙-1-炔基)-苯甲酸甲酯盐酸盐(0.226 g, 1 mmol)的 THF(6 ml)悬浮液中加入苯并噻吩-2-甲酰氯(0.150 g, 1.0 mmol),随后加入三乙胺(0.253 g, 2.5 mmol)。反应混合物搅拌 1 小时并用乙酸乙酯(50 ml)稀释。有机层用 0.5M HCl 水溶液(50 ml)洗,用饱和碳酸氢钠溶液(50 ml)洗,最后用盐水洗。真空浓缩有机层并将粗物质直接用于下一步。

25

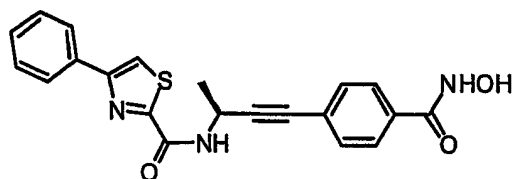
步骤 5

向 4-[3-(苯并噻吩-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酸甲酯(0.5 mmol)的 THF/甲醇(10 ml/10 ml)溶液中加入 50 重量%的羟胺水溶液(3 ml),随后加入 1M NaOH 水溶液(1 ml)调节 pH 到 10-11。搅拌反应混合物~
30 14 小时,用 6M HCl 水溶液中和到 pH=7-8 并真空浓缩。收集沉淀物

并通过 HPLC 纯化，得到标题化合物，为白色固体。

实施例 2

5 N-羟基-4-[3S-(4-苯基噻唑-2-基-甲酰胺基)丁-1-炔基]-苯甲酰胺的
合成



步骤 1

10 向三苯膦(5.61 g, 21.4 mmol)的无水 THF (40 ml)溶液中加入
DIAD(4.21 ml, 21.4 mmol)。搅拌溶液直到形成白色沉淀(2 到 10 分钟)。
再过 60 分钟之后，加入二叔丁基亚胺二碳酸酯(3.10 g, 14.3 mmol)和
(R)-3-丁炔-2-醇(1.0 g, 14.3 mmol)的 THF(25 ml)溶液并继续搅拌 16 小
时。真空浓缩反应混合物并通过急骤层析在硅胶上纯化，用乙酸乙酯/
15 正己烷(1/20-1/1)洗脱，得到 N,N-双-Boc-1(S)-甲基-丙-2-炔基胺(0.643
g)，为无色固体。

步骤 2-3

20 如以上实施例 1 中步骤 2-3 所述，将 N,N-双-Boc-1(S)-甲基-丙-2-
炔基胺转化为 4-[3(S)-氨基-丁-1-炔基]-苯甲酸甲酯盐酸盐。

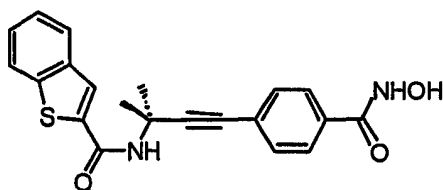
步骤 4

25 搅拌 4-苯基-噻唑-2-羧酸(0.205 g, 1 mmol)、EDC·HCl(0.268 g, 1.4
mmol)和 HOBT·H₂O(0.203g, 1.5 mmol)在 DMF (6 ml)中的混合物 2 小
时。加入 4-[3S-氨基丁-1-炔基]-苯甲酸甲酯盐酸盐(0.240 g, 1 mmol)，
随后加入三乙胺(0.121 g, 1.2 mmol)。搅拌反应混合物 2 小时，用乙酸
乙酯 (50 ml)稀释，用饱和碳酸氢钠水溶液(50 ml)洗，最后用盐水洗。
有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩。如上述实施例 1 的步骤 5 所述，将

4-[3S-(4-苯基-噻唑-2-基-甲酰胺基)丁-1-炔基]-苯甲酸甲酯粗品转化为标题化合物。

实施例 3

5 N-羟基-4-[3-(苯并噻吩-2-基甲酰胺基)-3-甲基丁-1-炔基]-苯甲酰胺的合成



步骤 1

10 向 2-氨基异丁酸(10 g, 97 mmol)在 1M NaOH 水溶液(100ml)中的溶液加入 THF (30 ml)中的叔丁基氧基羧酸酐(26 g, 120 mmol)。搅拌反应混合物 4 小时,用乙酸乙酯 (250 ml)稀释,用 0.5M HCl 水溶液(200 ml)洗,最后用盐水洗。有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩,得到 N-Boc-2-氨基异丁酸粗品(7.3 g)。

15

步骤 2

20 搅拌 N-Boc-2-氨基异丁酸(7.22 g, 35.5 mmol)、EDC · HCl (8.18 g, 42.6 mmol)和 HOBT · H₂O(7.20 g, 42.6 mmol)在二氯甲烷 (100 ml)中的混合物 2 小时。加入 N,O-二甲基羟胺盐酸盐(4.16 g, 42.6 mmol),随后加入 N-甲基吗啉(15.6 ml, 142 mmol)。再搅拌反应混合物 16 小时,然后真空下除去溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(200 ml)中,用 0.5M HCl 水溶液(150 ml)、饱和碳酸氢钠溶液(150 ml)、最后用盐水洗。有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩,得到 N-Boc-2-氨基-N-甲氧基-N-甲基异丁酰胺(2.94 g, 11.9 mmol),为无色油状物。

25

步骤 3

向 -50°C 的 N-Boc-2-氨基-N-甲氧基-N-甲基异丁酰胺(2.94 g, 11.9

mmol)的乙醚(70 ml)溶液中缓慢加入 1N LiAlH₄/乙醚(24 ml)。继续搅拌 1 小时并使反应混合物在 2 小时内升温到 0℃，将混合物冷却到-50℃，小心地用乙酸乙酯(5 ml)猝灭，再搅拌 10 分钟，用 0.5 M HCl 水溶液(50 ml)水解并升温到室温。加入 1M HCl 水溶液直到溶液变得澄清。用乙醚(100 ml)萃取水层。合并的有机层最后用盐水(200 ml)洗，硫酸钠干燥，并真空浓缩，得到 N-Boc-2-氨基-2-甲基-丙醛粗品(1.45 g)，为无色油状物。

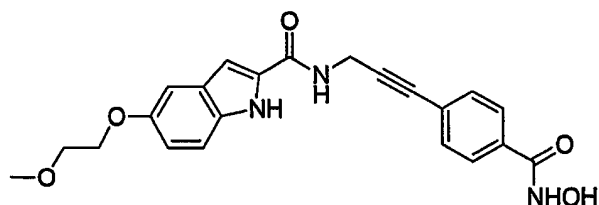
步骤 4

向 0℃ 的 1-重氮基-2-氧代丙基磷酸二甲酯(参见 Ohira, S. Synth. Commun. 19, 561-564, (1989))(2.97 g, 15.5 mmol)的甲醇(50 ml)溶液中加入碳酸钾(1.71g, 12.4 mmol)，并缓慢加入 N-Boc-2-氨基-2-甲基-丙醛(1.45 g, 7.74 mmol)的甲醇(5 ml)溶液。反应混合物在 0-10℃ 再搅拌 6 小时，用乙醚(~150 ml)和饱和氯化铵水溶液(150 ml)稀释。有机层用饱和氯化铵水溶液(100 ml)、水(100 ml)、最后用盐水洗，硫酸钠干燥，并真空浓缩。通过急骤层析在硅胶上纯化，使用乙酸乙酯/正己烷(1/10)洗脱，得到 N-Boc-2-氨基-2-甲基丁-3-炔(1.38 g)，为淡黄色油状物。

如上述实施例 1 的步骤 2-5 所述，将 N-Boc-2-氨基-2-甲基-丁-3-炔转化为标题化合物。

实施例 4

N-羟基-4-[5-((2-甲氧基乙氧基)-1H-吲哚-2-基-甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺的合成



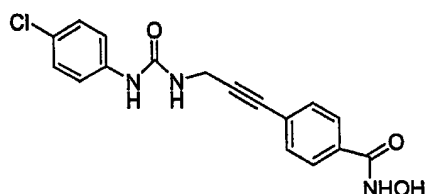
如以下实施例 6 的步骤 7 中所述，将 4-(3-氨基丙-1-炔基)苯甲酸

甲酯盐酸盐(如上述实施例 1 的步骤 1-3 所述制备)和 5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡啶-2-羧酸(参考 I)偶合, 并如上述实施例 1 的步骤 5 所述将生成的酯转化为标题化合物。

5

实施例 5

N-羟基-4-[3-(3-(4-氯苯基)-脲基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺



步骤 1

向 4-(3-氨基丙-1-炔基)苯甲酸甲酯盐酸盐(参见上述实施例 1 的步骤 1-3; 150 mg, 0.66 mmol)的 THF(5 ml)溶液中加入 4-氯苯基异氰酸酯(102 mg, 0.66 mmol)和三乙胺(278 μ L, 2.0 mmol)。搅拌反应混合物 30 分钟, 用乙酸乙酯(50 ml)稀释, 并顺序地用水(25 ml)、0.5M HCl 水溶液(25 ml)、饱和碳酸氢钠(25 ml)洗, 最后用盐水(25 ml)洗。有机相用硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到 4-[3-(3-(4-氯苯基)-脲基)丙-1-炔基]-苯甲酸甲酯, 为白色固体。

15

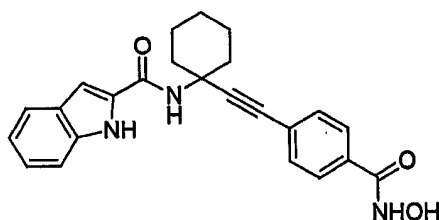
步骤 2

如上述实施例 1 的步骤 5 所述将 4-[3-(3-(4-氯苯基)-脲基)丙-1-炔基]-苯甲酸甲酯转化为标题化合物。

20

实施例 6

N-羟基-4-[1-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)-环己-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺的合成



步骤 1

向1-氨基-环己烷羧酸(3.0 g, 21.0 mmol)的乙腈(20 ml)悬浮液中加入四甲基氢氧化铵五水合物(3.8 g, 21.0 mmol)。在室温下搅拌反应混合物1小时，直到大部分固体溶解。加入二碳酸二叔丁酯(6.9 g, 31.4 mmol)并在室温下搅拌反应混合物3天。真空除去大部分乙腈，并将残余物溶解于水(50 ml)中。用固体柠檬酸调节pH到7。用乙醚萃取水相并用盐水洗涤合并后的醚提取物，硫酸钠干燥并真空浓缩，得到N-Boc-1-氨基-环己烷羧酸粗品(3.7 g, 15.2 mmol)，为白色固体，其不经进一步纯化即可使用。

步骤 2-6

如上述实施例 3 的步骤 2-4 和实施例 1 的步骤 2-3 所述，从 N-Boc-1-氨基-环己烷羧酸合成 4-(1-氨基环己-1-基-乙炔基)-苯甲酸甲酯盐酸盐。

步骤 7

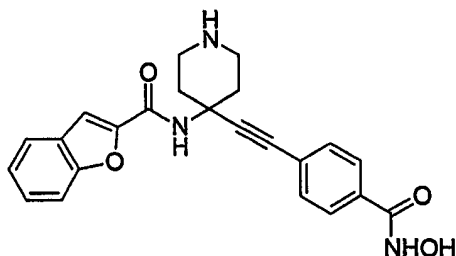
用三乙胺(0.21 ml, 1.5 mmol)处理苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(BOP, 249 mg, 0.51 mmol)和吲哚-2-羧酸(83 mg, 0.51 mmol)的DMF (5 ml)溶液。在20分钟之后，加入4-(1-氨基-环己-1-基-乙炔基)-苯甲酸甲酯盐酸盐(150 mg, 0.51 mmol)并再搅拌反应混合物16小时。用乙酸乙酯(50 ml)稀释反应混合物并用水(25 ml)、1M HCl 水溶液(25 ml)、饱和碳酸氢钠(25 ml)、和盐水洗有机层。硫酸钠干燥并真空浓缩，得到4-[1-(1H-吲哚-2-基-甲酰胺基)-环己-1-基-乙炔基]-苯甲酸甲酯粗品，其不经进一步纯化即可使用。

步骤 8

如上述实施例 1 的步骤 5 所述将 4-[1-(1H-吲哚-2-基-甲酰胺基)-环己-1-基乙炔基]-苯甲酸甲酯转化为标题化合物。

实施例 7

N-羟基-4-[4-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)哌啶-4-基-乙炔基]-苯甲酰胺的合成



5 步骤 1-6

如上述实施例 1 的步骤 1-6 所述将 1-N-Boc-4,4-氨基-哌啶基羧酸转化为 4-(4-氨基-哌啶-4-基乙炔基)-苯甲酸甲酯二盐酸盐。

步骤 7

10 用三乙胺(1.3 ml, 9.6 mmol)和二碳酸二叔丁酯(521 mg, 2.4 mmol)处理 4-(4-氨基哌啶-4-基乙炔基)-苯甲酸甲酯二盐酸盐(791 mg, 2.4 mmol)的 THF(15 ml)溶液。1 小时之后, 用乙酸乙酯(150 ml)稀释反应混合物并用水和盐水洗有机层, 硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到 N-Boc-4-(4-氨基-哌啶-4-基乙炔基)-苯甲酸甲酯(930 mg, 2.6 mmol), 为淡黄色的泡沫, 其不经进一步纯化用于下一步。

步骤 8

20 如上述实施例 6 的步骤 7 所述将 N-Boc-4-(4-氨基哌啶-4-基乙炔基)-苯甲酸甲酯转化为 N-Boc-4-[4-(苯并咪唑-2-基-甲酰胺基)哌啶-4-基乙炔基]-苯甲酸甲酯。

步骤 9

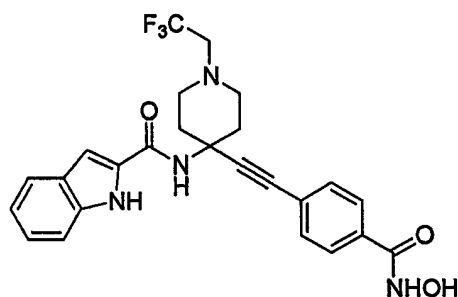
25 如上述实施例 1 的步骤 3 所述将 N-Boc-4-[4-(苯并咪唑-2-基-甲酰胺基)哌啶-4-基乙炔基]-苯甲酸甲酯转化为 4-[4-(苯并咪唑-2-基甲酰胺基)哌啶-4-基乙炔基]苯甲酸甲酯盐酸盐。

步骤 10

如上述实施例 1 的步骤 5 所述将 4-[4-(苯并咪唑-2-基甲酰胺基)哌啶-4-基乙炔基]苯甲酸甲酯盐酸盐转化为标题化合物。

5 实施例 8

N-羟基-4-[4-(1H-咪唑-2-基-甲酰胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-哌啶-4-基-乙炔基]-苯甲酰胺的合成



10 步骤 1-9

根据实施例 7 的步骤 1-9 合成 4-[4-(1H-咪唑-2-基甲酰胺基)哌啶-4-基乙炔基]苯甲酸甲酯盐酸盐。

步骤 10

15 用 2,6-二甲基吡啶(164 μ l, 1.4 mmol)处理 4-[4-(1-咪唑-2-基甲酰胺基)哌啶-4-基乙炔基]苯甲酸甲酯盐酸盐(207 mg, 0.47 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液, 随后用(2,2,2-三氟乙基)苯碘鎓三氟甲磺酸盐(参见 Montanari, V.; Resnati, G. *Tetrahedron Lett.* 35,8015, (1994))(207 mg, 0.47 mmol)处理。在室温下搅拌反应混合物 16 小时并真空浓缩。4-[4-(1H-咪唑-2-基甲酰胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基乙炔基]苯甲酸甲酯粗品不经进一步纯化即可用于下一步。

步骤 11

25 如上述实施例 1 的步骤 5 所述将 4-[4-(1H-咪唑-2-基甲酰胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基-乙炔基]苯甲酸甲酯转化为标题化合物。

如上述制备例中所述，制备以下的本发明的化合物。

表 1:

化合物 1: N-羟基-4-[3-(3-苯基丙烯酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺。

5 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.28(s,1H), 9.08(s,1H),
9.67(t,J=5.5Hz,1H), 7.74(d,J=8.5Hz,2H), 7.58(d,J=6.9Hz,2H),
7.50(d,J=8.4Hz,2H), 7.49(d,J=15.9Hz,1H), 7.42(m,3H),
6.66(d,J=15.8Hz,1H), 4.29(d,J=5.5Hz,2H)。EM(理论值): 320.1;
MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$:321.0,(M-1H) $^-$: 319.1。

10

化合物 2: N-羟基-4-[3-(4-苯基噻唑-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 11.29(s,1H), 9.50(t,J=6.3Hz,1H),
8.47(s,1H), 8.12(d,J=7.2Hz,2H), 7.75(d,J=8.3Hz,2H),
15 7.52(m,4H),7.42(m,1H), 4.41(d,J=5.9Hz,2H)。EM(理论值): 377.08;
MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$: 378.0(M-1H) $^-$: 376.0。

化合物 3: N-羟基-4-[3S-(3-苯基丙烯酰胺基)-丁-1-炔基]-苯甲酰胺。

20 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 11.03(s,1H), 9.11(br s,1H),
8.75(d,J=7.8Hz,1H), 7.75(d,J=8.3Hz,2H), 7.59(d,J=7.9Hz,2H),
7.51(d,J=8.3Hz,2H), 7.46-7.38(m,3H), 7.43(d,J=15.5Hz,1H),
6.66(d,J=15.7Hz,1H), 1.49(d,J=6.7Hz,3H)。EM(理论值): 334.1;
MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$:335.2,(M-1H) $^-$:333.1。

25

化合物 4: N-羟基-4-[3-(4-甲氧基喹啉-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.28(s,1H), 9.41(t,J=6.5Hz,1H),
9.10(s,1H), 8.22(dd, J_1 =8.3Hz, J_2 =0.9Hz,1H), 8.10(d,J=8.3Hz,1H), 7.88(假
30 三重峰,J=7.4Hz,1H), 7.74(d,J=8.7Hz,2H), 7.70(假三重峰,J=6.7Hz,1H),

7.65(s,1H), 4.45(d,J=6.1Hz,2H), 4.17(s,3H)。EM(理论值): 375.1;
MS(ESI)m/e(M+1H)⁺: 375.8,(M-1H)⁻:374.0。

5 化合物 5: N-羟基-4-{3-[2-(4-氨基甲基苯基)噁唑-5-基甲酰胺基]-
丙-1-炔基]-苯甲酰胺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ11.31(s,1H), 10.25(s,1H),
8.94(t,J=5.9Hz,1H), 8.82(s,1H), 8.47(br s,3H), 8.09(d,J=8.3Hz,2H),
7.75(d,J=8.2Hz,2H), 7.71(d,J=8.3Hz,2H), 7.51(d,J=8.3Hz,2H),
4.36(d,J=5.9Hz,2H), 4.14(q,J=5.4Hz,2H)。EM(理论值): 390.1;
10 MS(ESI)m/e(M+1H)⁺: 391.2,(M-1H)⁻:389.3。

化合物 6: N-羟基-4-[3S-(4-苯基噁唑-2-基甲酰胺基)丁-1-炔基]-
苯甲酰胺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ11.30(s,1H), 9.88(d,J=8.7Hz,1H),
15 9.11(s,1H), 8.47(s,1H), 8.14(d,J=8.6Hz,2H), 7.75(d,J=8.6Hz,2H),
7.51(m,5H), 7.42(m,1H), 5.19(假四重峰,J=7.1Hz,1H),
1.62(d,J=7.1Hz,3H)。EM(理论值): 391.1; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺:
392.2,(M-1H)⁻: 390.2。

20 化合物 7: N-羟基-4-[3-(苯甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ11.29(s,1H), 9.07(t,J=5.9Hz,1H),
7.91(d,J=8.1Hz,2H), 7.75(d,J=8.7Hz,2H), 7.48-7.59(m,5H),
4.38(d,J=5.5Hz,2H)。EM(理论值): 294.1; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺:
295.1,(M-1H)⁻: 293.0。

25

化合物 8: N-羟基-4-{3-[甲基-(3-苯基丙烯酰基)氨基]丙-1-炔基}-
苯甲酰胺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.65(s,1H), 11.30(s,1H), 9.10(s,1H),
7.75(d,J=7.6Hz,4H), 7.58(s,1H), 7.54(t,J=4.4Hz,3H), 7.43(m,4H),
30 7.27(m,1H), 4.56(s,2H)。EM(理论值): 334.1; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺:

335.1,(M-1H)⁻:333.1。

化合物 9: N-羟基-4-{3-[甲基-(4-苯基噻唑-2-基羰基)氨基]丙-1-炔基}-苯甲酰胺。

5 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.29(d,J=7.2Hz,1H), 9.10(br,s,1H), 8.49(s,1H), 8.06(d,J=7.2Hz,1H), 8.02(d,J=7.2Hz,1H), 7.75(t,J=8.0Hz,2H), 7.58(d,J=8.0Hz,1H), 7.49(m,3H), 7.41(t,J=7.6Hz,1H), 4.69(s,2H), 3.45(s,3H)。EM(理论值): 391.1; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺:392.3,(M-1H)⁻: 390.2。

10

化合物 10: N-羟基-4-[3-(苯并噻吩-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.27(br s,1H), 9.35(t,J=5.5Hz,1H), 9.08(br s,1H), 8.15(s,1H), 8.03(d,J=7.4Hz,1H), 7.96(d,J=8.7Hz,1H), 15 7.74(d,J=8.6Hz,2H), 7.52(d,J=8.3Hz,2H), 7.56(m,J₁=1.5Hz,J₂=7.3Hz,2H), 4.38(d,J=5.5Hz,2H)。EM(理论值): 350.1; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺:351.0,(M-1H)⁻: 348.9。

20

化合物 11: N-羟基-4-[3-(5-氯苯并呋喃-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ11.29(s,1H), 9.40(t,J=5.4Hz,1H), 9.10(s,1H), 7.91(d,J=2.0Hz,1H), 7.75(d,J=8.5Hz,2H), 7.73(m,1H), 7.62(d,J=0.7Hz,1H), 7.52(d,J=8.6Hz,2H), 7.51(m,1H), 4.38(d,J=5.5Hz,2H)。EM(理论值): 368.1; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺: 25 369.0,(M-1H)⁻: 367.1。

化合物 12: N-羟基-4-[3-(5-吡啶-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ11.87(s,1H), 11.29(s,1H), 30 9.16(t,J=5.5Hz,1H), 9.10(s,1H), 7.75(d,J=8.5Hz,2H), 7.74(m,1H),

7.53(d,J=8.2Hz,2H), 7.45(d,J=8.5Hz,1H), 7.21(dd,J₁=8.5Hz,J₂=1.9Hz,1H),
7.19(d,J=1.5Hz,1H), 4.41(d,J=5.6Hz,2H)。EM(理论值): 367.1;
MS(ESI)m/e(M+1H)⁺:368.0,(M-1H)⁻: 366.3。

5 化合物 13: N-羟基-4-[3-(苯并呋喃-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ11.29(s,1H), 9.33(t,J=5.3Hz,1H),
9.10(s,1H), 7.81(d,J=7.4Hz,1H), 7.75(d,J=8.6Hz,2H), 7.63(s,1H),
7.52(d,J=8.1Hz,2H), 7.49(m,1H), 7.36(t,J=6.7Hz,1H),
10 4.38(d,J=5.4Hz,2H)。EM(理论值): 334.1;
MS(ESI)m/e(M+1H)⁺:335.1,(M-1H)⁻: 333.1。

化合物 14: N-羟基-4-[3S-(苯并噻吩-2-基甲酰胺基)丁-1-炔基]-苯甲酰胺。

15 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ11.30(s,1H), 9.32(d,J=7.4Hz,1H),
9.10(s,1H), 8.22(s,1H), 8.01(dd,J₁=7.0Hz,J₂=7.1Hz,2H),
7.76(d,J=8.3Hz,2H), 7.53(d,J=8.3Hz,2H), 7.48(m,2H), 5.14(假四重峰,
J=7.4Hz,1H), 1.58(d,J=7.1Hz,3H)。EM(理论值): 364.1;
MS(ESI)m/e(M+1H)⁺: 365.3,(M-1H)⁻: 363.1。

20

化合物 15: N-羟基-4-[3-(吡啶-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.62(s,1H), 11.26(s,1H),
9.03(t,J=5.6Hz,1H), 7.71(d,J=8.4Hz,2H), 7.60(d,J=8.1Hz,1H),
25 7.49(d,J=8.3Hz,2H), 7.41(d,J=8.8Hz,1H), 7.16(m,2H), 7.02(t,J=7.8Hz,1H),
4.38(d,J=5.6Hz,2H)。EM(理论值): 333.1; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺:
334.0,(M-1H)⁻:332.1。

30 化合物 16: N-羟基-4-{3-[3-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)苯并呋喃-2-基甲酰胺基]丙-1-炔基}-苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.29(s,1H), 9.39(t,J=5.9Hz,1H), 9.10(s,1H), 7.86(d,J=7.7Hz,1H), 7.75(d,J=8.5Hz,2H), 7.68(d,J=8.1Hz,1H), 7.56(m,1H), 7.52(d,J=8.1Hz,2H), 7.40(t,J=7.3Hz,1H), 5.29(s,2H), 4.37(d,J=6.0Hz,2H), 4.21(q,J=9.7Hz,2H)。EM(理论值): 446.1 ;
5 MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$:447.4,(M-1H) $^-$:445.3。

化合物 17: N-羟基-4-[3-(苯并噻唑-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.30(s,1H), 9.75(t,J=5.8Hz,1H),
10 9.10(s,1H), 8.26(d,J=8.6Hz,1H), 8.17(d,J=8.6Hz,1H), 7.75(d,J=8.3Hz,2H), 7.65(m,2H), 7.52(d,J=8.2Hz,2H), 4.40(d,J=5.5Hz,2H)。EM(理论值): 351.1; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$:351.9,(M-1) $^-$:350.0。

化合物 18: N-羟基-4-{3-[(甲基-(5-氟苯并噻吩-2-基羰基)氨基)丙-
15 1-炔基]-苯甲酰胺}。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.30(s,1H), 9.67(t,J=5.2Hz,1H), 9.11(s,1H), 8.42(d,J=7.2Hz,1H), 8.41(s,1H), 7.88(d,J=7.4Hz,1H), 7.75(d,J=8.2Hz,2H), 7.67(t,J=8.0Hz,1H), 7.55(d,J=8.2Hz,2H), 4.44(d,J=5.2Hz,2H)。EM(理论值): 418.1 ;
20 MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$:419.2,(M-1H) $^-$: 417.1。

化合物 19: N-羟基-4-[3-(苯并咪唑-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.31(br s,1H), 9.57(t,J=5.8Hz,1H),
25 7.75(d,J=8.3Hz,2H), 7.68(dd,J $_1$ =3.1Hz,J $_2$ =5.8Hz,2H), 7.52(d,J=8.2Hz,2H), 7.35(dd,J $_1$ =3.1Hz,J $_2$ =5.9Hz,2H), 4.47(d,J=5.9Hz,2H)。EM(理论值): 334.1; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$: 335.0,(M-1H) $^-$: 333.1。

化合物 20: N-羟基-4-{3-[甲基-(苯并噻吩-2-基羰基)氨基]丙-1-炔
30 基}-苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) : δ 11.32(s,1H), 9.12(s,1H),
8.05(dd, $J_1=2.1\text{Hz},J_2=8.6\text{Hz},1\text{H}$), 7.98(dd, $J_1=2.4\text{Hz},J_2=6.3\text{Hz},1\text{H}$),
7.78(d, $J=8.3\text{Hz},2\text{H}$), 7.59(d, $J=8.3\text{Hz},2\text{H}$), 7.48(m,2H), 4.68(s,2H),
3.36(s,3H)。EM(理论值): 364.1; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$: 365.2,(M-1H) $^-$:363.1。

化合物 21: N-羟基-4-[3-(5-氟苯并噁吩-2-基甲酰胺基丙-1-炔基]-
苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.29(s,1H), 9.44(t, $J=5.5\text{Hz},1\text{H}$),
9.14(s,1H), 8.13(s,1H), 8.10(dd, $J_1=5.1\text{Hz},J_2=9.0\text{Hz},1\text{H}$),
7.84(dd, $J_1=2.7\text{Hz},J_2=9.4\text{Hz},1\text{H}$), 7.75(d, $J=8.3\text{Hz},2\text{H}$), 7.53(d, $J=8.5\text{Hz},2\text{H}$),
7.39(td, $J_1=2.7\text{Hz},J_2=9.0\text{Hz},1\text{H}$), 4.40(d, $J=5.5\text{Hz},2\text{H}$)。EM(理论值):
368.1; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$: 369.0,(M-1H) $^-$:367.2。

化合物 22: N-羟基-4-[3-(3-N,N-二甲基氨基甲基苯并呋喃-2-基甲
酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺盐酸盐。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.34(br s,1H), 10.11(br s,2H),
9.71(t, $J=5.6\text{Hz},1\text{H}$), 8.11(d, $J=7.5\text{Hz},1\text{H}$), 7.76(d, $J=8.2\text{Hz},2\text{H}$), 7.74(s,1H),
7.61(td, $J_1=1.2\text{Hz},J_2=7.0\text{Hz},1\text{H}$), 7.51(d, $J=8.2\text{Hz},2\text{H}$), 7.47(d, $J=7.4\text{Hz},1\text{H}$),
4.82(s,2H), 4.42(d, $J=5.4\text{Hz},2\text{H}$), 2.88(s,6H)。EM(理论值): 391.2;
MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$: 392.2,(M-1H) $^-$:390.3。

化合物 23: N-羟基-4-{3-[1-(2-N,N-二甲基氨基乙基)苯并咪唑-2-
基-甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺盐酸盐。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) : δ 11.26(s,1H), 10.12(s,1H),
9.64(t, $J=5.9\text{Hz},1\text{H}$), 7.85(d, $J=8.3\text{Hz},1\text{H}$), 7.78(d, $J=7.9\text{Hz},1\text{H}$),
7.72(d, $J=8.8\text{Hz},2\text{H}$), 7.48(d, $J=8.1\text{Hz},2\text{H}$), 7.44(m,1H), 7.37(m,1H),
5.04(t, $J=7.1\text{Hz},2\text{H}$), 4.36(d, $J=5.9\text{Hz},2\text{H}$), 3.55(假四重峰, $J=6.0\text{Hz},2\text{H}$),
2.90(d, $J=4.6\text{Hz},6\text{H}$)。EM(理论值): 405.2; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$:
406.0,(M-1H) $^-$: 404.3。

化合物 24: N-羟基-4-[3-(4-甲氧基苯并呋喃-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.26(s,1H), 9.08(s,1H),
5 8.88(t,J=5.2Hz,1H), 8.43(s,1H), 7.73(d,J=8.1Hz,2H), 7.52(d,J=8.1Hz,2H),
7.36(t,J=8.1Hz,1H), 7.30(d,J=8.2Hz,1H), 6.96(d,J=7.9Hz,1H),
4.41(d,J=5.2Hz,2H), 3.99(s,3H)。EM(理论值): 364.1; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺: 365.1,(M-1H)⁻: 363.2。

10 化合物 25: N-羟基-4-[3-(4-N,N-二甲基氨基乙氧基苯并呋喃-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺盐酸盐。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.30(s,1H), 9.80(br s,1H),
9.12(t,J=5.5Hz,1H), 8.41(s,1H), 7.76(d,J=8.4Hz,2H), 7.69(d,J=8.3Hz,1H),
7.53(d,J=8.3Hz,2H), 7.47(d,J=8.6Hz,1H), 7.39(t,J=8.2Hz,1H),
15 7.36(t,J=8.2Hz,1H), 7.00(d,J=7.8Hz,1H), 4.30(t,J=4.9Hz,2H),
4.42(d,J=5.4Hz,2H), 3.58(m,2H), 2.91(d,J=4.8Hz,6H)。EM(理论值):
421.2; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺: 422.2,(M-1H)⁻:420.2。

20 化合物 26: N-羟基-4-[3-(4-甲氧基吡啶-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.61(s,1H), 11.25(s,1H), 9.06(s,1H),
8.96(t,J=5.6Hz,1H), 7.71(d,J=8.4Hz,2H), 7.49(d,J=8.3Hz,2H), 7.22(s,1H),
7.08(t,J=8.0Hz,1H), 6.99(d,J=8.3Hz,1H), 6.49(d,J=7.6Hz,1H),
4.36(d,J=5.5Hz,2H), 3.87(s,3H)。EM(理论值): 363.1;
25 MS(ESI)m/e(M+1H)⁺: 364.4,(M-1H)⁻:362.3。

化合物 27: N-羟基-4-[3-(4-N,N-二甲基氨基乙氧基吡啶-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺盐酸盐。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.74(s,1H), 10.49(br s,1H),
30 10.23(s,1H), 9.06(t,J=5.6Hz,1H), 7.74(d,J=6.8Hz,2H), 7.51(d,J=8.5Hz,2H),

7.30(s,1H), 7.13(t,J=8.2Hz,1H), 7.07(d,J=8.3Hz,1H), 6.58(d,J=7.8Hz,1H), 4.50(t,J=4.8Hz,2H), 4.38(d,J=5.5Hz,2H), 3.59(假四重峰,J=4.9Hz,2H), 2.93(d,J=4.8Hz,6H)。EM(理论值): 420.2; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺: 421.1,(M-1H)⁻: 419.4。

5

化合物 28: N-羟基-4-[3-(5-甲氧基吡啶-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.47(s,1H), 11.25(s,1H), 9.10(br s,1H), 8.98(s,1H), 7.71(d,J=7.6Hz,2H), 7.49(d,J=7.7Hz,2H), 7.30(d,J=8.7Hz,1H), 7.07(s,1H), 6.82(d,J=9.0Hz,1H), 4.37(s,2H), 3.75(s,3H)。EM(理论值): 363.1; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺:364.3,(M-1)⁻: 362.3。

化合物 29: N-羟基-4-[3-(5-N,N-二甲基氨基乙氧基吡啶-2-基甲酰胺基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺盐酸盐。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.59(s,1H), 11.29(s,1H), 9.85(s,1H), 9.10(s,1H), 9.05(t,J=5.5Hz,1H), 7.74(d,J=8.3Hz,2H), 7.51(d,J=8.3Hz,2H), 7.37(d,J=8.8Hz,1H), 7.21(d,J=2.4Hz,1H), 7.13(d,J=1.7Hz,1H), 6.93(dd,J₁=2.4Hz,J₂=8.9Hz,1H), 4.40(d,J=5.5Hz,2H), 4.33(t,J=4.8Hz,2H), 3.52(t,J=4.8Hz,2H), 2.88(s,6H)。EM(理论值): 420.2; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺:421.0,(M-1H)⁻:419.2。

化合物 30: N-羟基-4-{3-[3-(2-甲氧基乙氧基甲基)苯并呋喃-2-基甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.27(s,1H), 9.27(t,J=4.4Hz,1H), 7.89(d,J=6.4Hz,1H), 7.73(d,J=7.2Hz,2H), 7.64(d,J=6.4Hz,1H), 7.52-7.49(m,3H), 7.36(假三重峰,J=6.4Hz,1H), 5.07(s,2H), 4.34(d,J=4.4Hz,2H), 3.61(ddd,J₁=3.2Hz,J₂=4.0Hz,J₃=5.2Hz,2H), 3.49(ddd,J₁=2.8Hz,J₂=3.6Hz,J₃=4.8Hz,2H), 3.24(s,3H)。EM(理论值):422.15; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺: 423.2,(M-1H)⁻: 421.3。

30

化合物 31: N-羟基-4-{3-[3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基-甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.28(s,1H), 9.10(brs,1H),
5 8.95(t,J=5.6Hz,1H), 8.91(brs,1H), 7.75(d,J=8.4Hz,2H),
7.51(d,J=8.4Hz,2H), 7.37(d,J=8.9Hz,1H), 6.97(s,1H), 6.90(d,J=2.4Hz,1H),
6.80(dd, J_1 =2.4Hz, J_2 =8.9Hz,1H), 4.66(t,J=5.6Hz,2H), 4.34(d,J=5.5Hz,2H),
3.60(t,J=5.5Hz,2H), 3.18(s,3H)。EM(理论值): 407.4 ;
MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$:408.2,(M-1H) $^-$:406.3。

10

化合物 32: N-羟基-4-[3-(5-四氢吡喃-4-基氧基苯并呋喃-2-基甲酰胺基)-丙-1-炔基]苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.28(s,1H), 9.28(t,J=5.6Hz,1H),
8.10(s,1H), 7.75(d,J=8.3Hz,2H), 7.57(d,J=9.1Hz,1H), 7.52(d,J=8.3Hz,2H),
15 7.52(s,1H), 7.38(d,J=2.5Hz,1H), 7.11(dd, J_1 =2.6Hz, J_2 =9.0Hz,1H), 4.60(假
四重峰, J=4.0Hz,1H), 4.37(d,J=5.6Hz,2H),
3.89(dt, J_1 =11.5Hz, J_2 =4.2Hz,2H), 3.51(td, J_1 =9.5Hz, J_2 =2.8H,2H),
2.02(m,2H), 1.62(m,2H)。EM(理论值): 434.4; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$:
435.3,(M-1H) $^-$: 433.4。

20

化合物 33: N-羟基-4-{3-[5-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯并呋喃-2-基-甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺盐酸盐。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.29(s,1H), 9.94(br s,1H),
9.30(t,J=5.5Hz,1H), 9.10(s,1H), 7.75(d,J=8.4Hz,2H), 7.64(d,J=9.0Hz,1H),
25 7.59(s,1H), 7.52(d,J=8.4Hz,2H), 7.39(d,J=2.6Hz,1H),
7.17(dd, J_1 =2.6Hz, J_2 =9.0Hz,1H), 4.37(d,J=5.7Hz,2H), 4.38(m,2H),
3.64(m,3H), 3.17(m,2H), 2.07(m,2H), 1.92(m,2H)。EM(理论值): 447.5;
MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$: 448.0,(M-1H) $^-$: 446.4。

30

化合物 34: N-羟基-4-{3-[5-(2-甲氧基乙氧基)苯并呋喃-2-基-甲酰

胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.28(s,1H), 9.27(t,J=5.6,1H),
9.10(s,1H), 7.74(d,J=8.4Hz,2H), 7.58(d,J=9.1Hz,1H), 7.54(s,1H),
7.52(d,J=8.4Hz,2H), 7.30(d,J=2.6Hz,1H), 7.10(dd,J₁=2.7Hz,J₂=9.0Hz,1H),
5 4.37(d,J=5.6Hz,2H), 4.15(t,J=4.8Hz,2H), 3.71(t,J=4.8Hz,2H),
3.34(s,3H)。EM(理论值): 408.4; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺: 409.2,(M-1H)⁻: 407.0。

化合物 35: N-羟基-4-{3-[4-(N,N-二甲基氨基乙氧基)喹啉-2-基甲
10 酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺盐酸盐。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.30(s,1H), 10.31(br s,1H),
9.45(t,J=6.0Hz,1H), 8.45(d,J=9.3Hz,1H), 8.11(d,J=8.1Hz,1H),
7.91(t,J=8.4Hz,1H), 7.74(d,J=8.4Hz,2H), 7.73(t,J=8.4Hz,1H), 7.69(s,1H),
7.51(d,J=8.4Hz,2H), 4.78(t,J=4.4Hz,2H), 4.45(d,J=6.0Hz,2H), 3.73(假四
15 重峰,J=4.8Hz,2H), 2.95(d,J=4.9Hz,6H)。EM(理论值): 432.5;
MS(ESI)m/e(M+1H)⁺: 433.5,(M-1H)⁻: 431.4。

化合物 36: N-羟基-4-{3-[5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基氧基)-苯
并呋喃-2-基甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.29(br s,1H), 9.31(t,J=5.6Hz,1H),
20 7.75(d,J=8.4Hz,2H), 7.59(d,J=9.0Hz,1H), 7.55(s,1H), 7.51(d,J=8.3Hz,2H),
7.39(d,J=2.5Hz,1H), 7.13(dd,J₁=2.5Hz,J₂=9.0Hz,1H), 4.59(br s,1H),
4.37(d,J=5.6Hz,2H), 3.25(m,3H), 3.06(m,2H), 2.16(m,2H), 1.93(m,2H)。
EM(理论值): 515.5; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺:516.5,(M-1H)⁻:514.2。

25

化合物 37: N-羟基-4-{3-[5-(1-环丙基哌啶-4-基氧基)苯并呋喃-2-
基-甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺盐酸盐。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.30(s,1H), 10.38(br s,1H),
9.33(t,J=5.8Hz,1H), 9.11(s,1H), 7.75(d,J=8.3Hz,2H), 7.62(t,J=9.3Hz,1H),
30 7.56(d,J=4.8Hz,1H), 7.52(d,J=8.3Hz,2H), 7.43(d,J=17.2Hz,1H),

7.22,7.13(d,J=8.7Hz,1H), 4.79,4.60(br s,1H), 4.37(d,J=5.2Hz,2H), 3.57(brd,J=12.0Hz,1H), 3.40(m,1H), 2.90(m,1H), 2.29(brd,J=14Hz,1H), 2.15(m,2H), 1.99(m,1H), 1.45(m,2H), 0.84(brd,2H)。EM(理论值): 473.5; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺: 474.2,(M-1H)⁻: 472.2。

5

化合物 38: N-羟基-4-{3-[5-(四氢吡喃-4-基甲氧基)苯并呋喃-2-基甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.29(s,1H), 8.96(t,J=5.6Hz,1H), 8.92(br s,1H), 7.75(d,J=8.4Hz,2H), 7.51(d,J=8.4Hz,2H), 10 7.44(d,J=8.4Hz,1H), 6.96(s,1H), 6.90(d,J=2.3Hz,1H), 9.81(dd,J₁=2.3Hz,J₂=8.9Hz,1H), 4.46(d,J=7.1Hz,2H), 4.34(d,J=5.6Hz,2H), 3.77(dt,J₁=11.0Hz,J₂=3.2Hz,2H), 3.14(m,2H), 1.99(m,1H), 1.29(m,4H)。EM(理论值): 447.5; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺:448.5,(M-1H)⁻: 446.4。

15

化合物 39: N-羟基-4-{3-[5-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯并呋喃-2-基甲酰胺基]丙-1-炔基}苯甲酰胺盐酸盐。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.29(s,1H), 9.30(t,J=6.0Hz,1H), 7.74(d,J=8.4Hz,2H), 7.63(d,J=9.6Hz,1H), 7.58(s,1H), 7.50(d,J=8.8Hz,2H), 7.39(d,J=2.4Hz,1H), 7.15(dd,J₁=9.2Hz,J₂=2.8Hz,1H), 4.43(s,2H), 20 4.35(d,J=5.6Hz,2H), 3.99(d,J=10.8Hz,2H), 3.75(t,J=10.8Hz,2H), 3.60(d,J=4.0Hz,2H), 3.53(d,J=14.4Hz,2H), 3.21(d,J=11.2Hz,2H)。EM(理论值): 463.17; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺: 464.2,(M-1H)⁻:462.1。

表 II:

25

化合物 1: N-羟基-4-{3-[3-(4-氯苯基)脲基]丙-1-炔基}苯甲酰胺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ11.29(s,1H), 9.10(s,1H), 8.81(s,1H), 7.74(d,J=8.1Hz,2H), 7.50(d,J=8.5Hz,2H), 7.46(d,J=8.8Hz,2H), 7.29(d,J=9.1Hz,2H), 6.67(t,J=5.6Hz,1H), 4.19(d,J=6.0Hz,2H)。EM(理论值): 343.1; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺: 343.9,(M-1H)⁻: 342.1。

30

化合物 2: N-羟基-4-{3-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]丙-1-炔基}苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) : δ 11.29(s,1H), 9.12(s,1H),
7.75(d,J=8.2Hz,2H), 7.62(m,J=8.9Hz,4H), 7.51(d,J=8.2Hz,2H),
5 6.80(t,J=5.8Hz,1H), 4.21(d,J=5.4Hz,2H) 。 EM(理论值) : 377.1 ;
MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$: 378.0,(M-1H) $^-$: 376.0。

化合物 3: N-羟基-4-{3-[3-(苯基)脲基]丙-1-炔基}苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.25(s,1H), 9.06(s,1H), 8.61(s,1H),
10 7.71(d,J=8.4Hz,2H), 7.47(d,J=8.2Hz,2H), 7.38(d,J=8.7Hz,2H),
7.21(t,J=8.2Hz,2H), 6.89(t,J=7.3Hz,1H), 6.56(t,J=5.9Hz,1H),
4.16(d,J=5.4Hz,2H) 。 EM(理论值) : 309.1 ; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$:
310.2,(M-1H) $^-$: 308.2。

15 化合物 4: N-羟基-4-{3-[3-(2-三氟甲氧基苯基)脲基]丙-1-炔基}苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.29(s,1H), 9.11(s,1H), 8.35(s,1H),
8.26(dd, J_1 =1.5Hz, J_2 =8.6Hz,1H), 7.75(d,J=8.2Hz,2H), 7.52(d,J=8.2Hz,2H),
7.33(m,3H), 7.05(td, J_1 =8.2Hz, J_2 =1.5Hz,1H), 4.24(d,J=5.5Hz,2H) 。 EM(理
20 论值): 393.1; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$: 394.1,(M-1H) $^-$: 392.3。

化合物 5: N-羟基-4-[3-(苯基磺酰基氨基)丙-1-炔基]-苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.27(s,1H), 8.29(t,J=5.3Hz,1H),
7.88(dd, J_1 =1.8Hz, J_2 =7.9Hz,2H), 7.68(d,J=8.4Hz,2H), 7.64-7.57(m,3H),
25 7.19(d,J=8.4Hz,2H), 4.05(d,J=5.9Hz,2H) 。 EM(理论值) : 330.1 ;
MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$: 331.1,(M-1H) $^-$: 328.9。

表 III:

30 化合物 1: N-羟基-4-[3-甲基-3-(3-苯基丙烯酰胺基)丁-1-炔基]-苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) : δ 11.29(s,1H), 8.34(s,1H), 7.75(d,J=8.2Hz,2H), 7.57(d,J=6.5Hz,2H), 7.46(d,J=8.2Hz,2H), 7.43-7.40(m,3H), 6.72(d,J=15.5Hz,1H), 1.70(s,6H)。EM(理论值): 348.2; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$: 348.9,(M-1H) $^-$: 347.0。

5

化合物 2: N-羟基-4-[3-甲基-3-(4-苯基噻唑-2-基甲酰胺基)丁-1-炔基]-苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.29(s,1H), 8.64(s,1H), 8.45(s,1H), 8.13(d,J=7.0Hz,2H), 7.75(d,J=8.2Hz,2H), 7.47-7.52(m,4H), 7.41(m,1H), 1.82(s,6H)。EM(理论值): 405.1; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$:406.1,(M-1H) $^-$:404.2。

10

化合物 3: N-羟基-4-[3-甲基-3-(苯并噻唑-2-基甲酰胺基)丁-1-炔基]-苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.29(s,1H), 9.08(s,1H), 8.71(s,1H), 8.23(s,1H), 8.04(dd,J $_1$ =5.8Hz,J $_2$ =1.9Hz,1H), 7.96(dd,J $_1$ =7.1Hz,J $_2$ =1.9Hz,2H), 7.75(d,J=8.5Hz,2H), 7.50-7.43(m,4H), 1.77(s,6H)。EM(理论值): 378.1; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$: 378.9,(M-1H) $^-$: 377.0。

15

化合物 4: N-羟基-4-[3-甲基-3-(苯并呋喃-2-基甲酰胺基)丁-1-炔基]-苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.23(s,1H), 9.02(s,1H), 8.56(s,1H), 7.74(d,J=8.5Hz,1H), 7.68(d,J=8.4Hz,2H), 7.62(d,J=8.4Hz,1H), 7.58(s,1H), 7.43(t,J=8.4Hz,1H), 7.40(d,J=8.4Hz,2H), 7.29(t,J=7.8Hz,1H), 1.71(s,6H)。EM(理论值): 362.1; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$: 363.4,(M-1H) $^-$: 361.0。

20

化合物 5: N-羟基-4-[1-(苯并呋喃-2-基-甲酰胺基)-环丙-1-基乙炔基]-苯甲酰胺。

25

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.24(br s,1H), 9.45(s,1H), 9.05(br s,1H), 7.76(d,J=7.5Hz,1H), 7.69(d,J=8.4Hz,2H), 7.64(d,J=8.3Hz,1H), 7.60(s,1H), 7.45(td, J_1 =1.3Hz, J_2 =7.3Hz,1H), 7.42(d,J=2H), 7.32(t,J=7.9Hz,1H), 1.35(m,2H), 1.29(m,2H)。EM(理论值): 360.1; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$:361.3,(M-1H) $^-$: 359.1。

化合物 6: N-羟基-4-[1-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)-环丙-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.57(s,1H), 11.23(s,1H), 9.15(s,1H), 7.68(d,J=8.4Hz,2H), 7.58(d,J=7.9Hz,1H), 7.41(dd, J_1 =1.9Hz, J_2 =8.4Hz,3H), 7.16(td, J_1 =1.0Hz, J_2 =6.9Hz,1H), 7.11(d,J=1.6Hz,1H), 7.01(td, J_1 =0.9Hz, J_2 =7.1Hz,1H), 1.37(假四重峰,J=5.8Hz,2H), 1.26(假四重峰,J=4.3Hz,2H)。EM(理论值): 359.1; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$: 360.0,(M-1H) $^-$: 358.1。

化合物 7: N-羟基-4-[1-(苯并呋喃-2-基甲酰胺基)-环丁-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.25(s,1H), 9.27(s,1H), 7.77(d,J=7.7Hz,1H), 7.71(d,J=8.4Hz,2H), 7.65(d,J=8.3Hz,1H), 7.58(s,1H), 7.46(m,1H), 7.45(d,J=8.4Hz,2H), 7.32(t,J=7.9Hz,1H), 2.58(m,4H), 2.01(m,2H)。EM(理论值): 374.1; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$: 375.0,(M-1H) $^-$: 373.2。

化合物 8: N-羟基-4-[1-(苯并呋喃-2-基-甲酰胺基)-环庚-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.24(s,1H), 9.03(s,1H), 8.74(s,1H), 7.76(d,J=7.8,1H), 7.69(d,J=8.3Hz,2H), 7.65(d,J=8.2Hz,1H), 7.60(s,1H), 7.45(td, J_1 =1.3Hz, J_2 =7.4Hz,1H), 7.41(d,J=8.3Hz,2H), 7.32(t,J=7.9Hz,1H), 2.35(m,1H), 2.20(m,2H), 1.78(m,4H)。EM(理论值): 388.1; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$: 389.1,(M-1H) $^-$: 387.2。

化合物 9: N-羟基-4-[1-(苯并呋喃-2-基-甲酰胺基)-环己-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.25(s,1H), 9.10(br s,1H),
5 8.41(s,1H), 7.76(d,J=7.7Hz,1H), 7.71(d,J=8.3Hz,2H), 7.65(d,J=8.3Hz,1H),
7.61(s,1H), 7.45(td, J_1 =1.3Hz, J_2 =7.2Hz,1H), 7.44(d,J=8.3Hz,2H),
7.32,(td, J_1 =0.7Hz, J_2 =7.8Hz,1H), 2.30(m,2H), 1.90(m,2H), 1.62(m,6H),
1.31(m,1H)。EM(理论值): 402.2; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$: 403.3,(M-1H) $^-$:401.3。

10

化合物 10: N-羟基-4-[1-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)-环己-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.55(s,1H), 11.25(s,1H), 8.16(s,1H),
7.71(d,J=8.3Hz,2H), 7.60(d,J=8.0Hz,1H), 7.44(d,J=8.3Hz,2H),
15 7.40(d,J=8.8Hz,1H), 7.23(d,J=1.9Hz,1H), 7.16(假六重峰, J_1 =1.1Hz, J_2 =7.1Hz,1H),
7.02(假六重峰, J_1 =0.7Hz, J_2 =7.8Hz,1H), 2.31(m,2H), 1.90(m,2H), 1.67(m,4H), 1.60(m,1H), 1.30(m,1H)。EM(理论值): 401.2; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$: 402.4,(M-1H) $^-$: 400.4。

20

化合物 11: N-羟基-4-[1-(苯并呋喃-2-基-甲酰胺基)-环庚-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.29(s,1H), 9.08(s,1H), 8.37(s,1H),
7.77(d,J=7.7Hz,1H), 7.75(d,J=8.3Hz,2H), 7.69(d,J=8.4Hz,1H), 7.64(s,1H),
7.47(t,J=7.2Hz,1H), 7.46(d,J=8.4Hz,2H), 7.35(t,J=7.7Hz,1H), 2.34(m,2H),
25 2.23(m,2H), 1.66(m,6H)。EM(理论值): 416.5; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$:
417.0,(M-1H) $^-$:415.4。

化合物 12: N-羟基-4-[1-(H-吡啶-2-基-甲酰胺基)-环庚-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺。

30 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.57(s,1H), 11.28(s,1H), 9.09(br

s,1H), 8.12(s,1H), 7.74(d,J=8.4Hz,2H), 7.63(d,J=7.9Hz,1H), 7.45(d,J=8.4Hz,2H), 7.41(d,J=8.1Hz,1H), 7.26(s,1H), 7.20(t,J=7.2Hz,1H), 7.05(t,J=8.0Hz,1H), 2.35(m,2H), 2.23(m,2H), 1.67(m,8H)。EM(理论值): 415.5; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺: 416.0,(M-1H)⁻:414.2。

5

化合物 13: N-羟基-4-[1-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)-环戊-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.57(s,1H), 11.27(s,1H), 9.07(s,1H), 8.46(s,1H), 7.73(d,J=8.4Hz,2H), 7.63(d,J=7.8Hz,1H), 7.44(d,J=8.5Hz,2H), 7.24(s,1H), 7.20(t,J=7.1Hz,1H), 7.05(t,J=7.9Hz,1H), 2.26(m,2H), 2.24(m,2H), 1.84(m,4H)。EM(理论值): 387.4; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺: 388.1,(M-1H)⁻:386.3。

化合物 14: N-羟基-4-[1-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)-环丁-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.56(s,1H), 11.28(s,1H), 9.08(br s1H), 8.96(s,1H), 7.74(d,J=8.4Hz,2H), 7.64(d,J=7.9Hz,1H), 7.48(d,J=8.3Hz,2H), 7.44(d,J=8.2Hz,1H), 7.22(s,1H), 7.20(t,J=8.2Hz,1H), 7.06(t,J=8.0Hz,1H), 2.62(假三重峰,J=7.6Hz,4H), 2.08(m,2H)。EM(理论值): 373.4; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺: 374.2,(M-1H)⁻:372.0。

化合物 15: N-羟基-4-[1-(苯并噻吩-2-基-甲酰胺基)-环丙-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.28(s,1H), 9.49(s,1H), 9.07(s,1H), 8.11(s,1H), 8.04(d,J=7.2Hz,1H), 7.96(d,J=9.0Hz,1H), 7.43(d,J=8.3Hz,2H), 7.5(假三重峰,J=8.0Hz), 7.47(m,2H), 7.46(d,J=7.1Hz,2H), 1.42(假四重峰,J=5.9Hz,2H), 1.32(假四重峰,J=4.1Hz,2H)。EM(理论值): 376.4; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺: 376.9,(M-1H)⁻:375.2。

化合物 16: N-羟基-4-[4-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)四氢呋喃-4-基-

乙炔基]-苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.61(s,1H), 11.30(s,1H), 9.12(br s,1H), 8.43(s,1H), 7.76(d,J=8.4Hz,2H), 7.64(d,J=7.9Hz,1H), 7.51(d,J=8.4,2H), 7.44(d,J=8.2Hz,1H), 7.28(s,1H), 7.20(t,J=7.1Hz,1H), 7.06(t,J=7.1Hz,1H), 3.87(m,2H), 3.76(假三重峰,J=9.9Hz,2H), 2.35(假二重峰,J=13.5Hz,2H), 2.13(假三重峰,J=13.5Hz,2H)。EM(理论值): 403.4; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$: 404.3,(M-1H) $^-$: 402.2。

化合物 17: N-羟基-4-[1-(4-甲氧基吡啶-2-基-甲酰胺基)-环丙-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.61(s,1H), 11.26(s,1H), 9.09(s,1H), 7.72(d,J=8.4Hz,2H), 7.44(d,J=8.4Hz,2H), 7.22(s,1H), 7.11(t,J=7.9Hz,1H), 6.52(d,J=8.3Hz,1H), 6.52(d,J=7.7Hz,1H), 3.90(s,3H), 1.39(假四重峰,J=2.7Hz,2H), 1.28(假四重峰,J=2.7Hz,2H)。EM(理论值): 389.4; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$:390.3,(M-1H) $^-$: 388.3。

化合物 18: N-羟基-4-[1-(5-甲氧基吡啶-2-基-甲酰胺基)-环丙-1-基-乙炔基]-苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.45(s,1H), 11.27(s,1H), 9.14(s,1H), 9.07(s,1H), 7.72(d,J=8.4Hz,2H), 7.45(d,J=8.2Hz,2H), 7.34(d,J=8.8Hz,1H), 7.07(dd, J_1 =2.4Hz, J_2 =11.2Hz,2H), 6.85(dd, J_1 =2.4Hz, J_2 =8.9Hz,1H), 3.78(s,3H), 1.40(假四重峰,J=2.6Hz,2H), 1.29(假四重峰,J=2.6Hz,2H)。EM(理论值): 389.4; MS(ESI)m/e(M+1H) $^+$: 390.2,(M-1H) $^-$:388.3。

化合物 19:N-羟基-4-[4-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)哌啶-4-基-乙炔基]-苯甲酰胺。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.68(s,1H), 11.31(s,1H), 9.10(s,1H), 8.67(br s,2H), 8.61(s,1H), 7.77(d,J=8.3Hz,2H), 7.64(d,J=8.0Hz,1H), 7.54(d,J=8.3Hz,2H), 7.44(d,J=8.2Hz,1H), 7.30(s,1H), 7.22(t,J=7.0Hz,1H), 7.07(t,J=7.8Hz,1H), 3.36(m,2H), 3.24(m,2H), 2.54(brm,2H),

2.36(m,2H)。EM(理论值): 402.5; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺: 403.0,(M-1H)⁻:400.8。

5 化合物 20: N-羟基-4-[4-(苯并呋喃-2-基-甲酰胺基)哌啶-4-基-乙炔基]-苯甲酰胺盐酸盐。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.32(s,1H), 9.11(s,1H), 8.94(s,1H), 8.67(br s,2H), 7.82(d,J=7.3Hz,1H), 7.78(d,J=8.4Hz,2H), 7.71(s,1H), 7.70(d,J=7.0Hz,1H), 7.55(d,J=8.3Hz,2H), 7.51(t,J=7.4Hz,1H), 7.37(t,J=7.9Hz,1H), 3.36(m,2H), 3.23(m,2H), 2.53(m,2H), 2.37(m,2H)。
10 EM(理论值): 403.4; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺: 404.3,(M-1H)⁻: 402.1。

化合物 21: N-羟基-4-[4-(1H-吡啶-2-基-甲酰胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-哌啶-4-基-乙炔基]-苯甲酰胺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ11.65(s,1H), 11.30(br s,1H),
15 8.47(s,1H), 7.76(d,J=8.3Hz,2H), 7.64(d,J=7.9Hz,1H), 7.50(d,J=8.2Hz,2H), 7.44(d,J=8.0Hz,1H), 7.28(s,1H), 7.20(t,J=7.8Hz,1H), 7.06(t,J=7.4Hz,1H), 3.66(br s,1H), 3.10(m,3H), 2.44(m,2H), 2.34(m,2H)。EM(理论值): 484.5; MS(ESI)m/e(M+1H)⁺: 485.4,(M-1H): 483.1。

20 实施例 9

乙酰基-Gly-Ala-(N-乙酰基-Lys)-AMC 的合成

将 tert-Boc(N-乙酰基-Lys)-AMC(445 mg, 1 mmol, 购自 Bachem) 溶解于 4M HCl 的二氧杂环己烷溶液中, 得到 H-(N-乙酰基-Lys)-AMC 为白色固体。向 H-(N-乙酰基-Lys)-AMC 的 DMF(5 ml)溶液中加入 Ac-Gly-Ala-OH(188 mg, 1.0 mmol), 使用 PyBOP(520 mg, 1.0 mmol)、
25 HOBt·H₂O(135 mg, 1.0 mmol)、和 NMM(0.296 ml, 2.0 mmol)。搅拌反应混合物 1 小时并通过 MS/LC 监测 H-(N-乙酰基-Lys)-AMC 的存在。加入另外量的 PyBOP(260 mg, 0.5 mmol)、HOBt·H₂O(70 mg, 0.5 mmol)、和 NMM (0.146 ml, 1.0 mmol)并继续再搅拌 4 小时。然后以定量的收率分离产物。
30

生物实施例

实施例 1

HDAC 的体外抑制

5 如下测定本发明化合物的 HDAC 抑制活性。

使用 96 孔试验板用 100 μ l 的反应体积进行测量。将反应缓冲液(50 mM HEPES, 100 mM KCl, 0.001% Tween-20, 5% DMSO, pH 7.4)中的 HDAC-1(200 pM 最终浓度)与不同浓度的抑制剂混合并培养 30 分钟, 10 然后加入胰蛋白酶和乙酰基-Gly-Ala-(N-乙酰基-Lys)-AMC 到最终浓度分别为 50 nM 和 25 μ M, 以引发反应。在八个平行测定中进行没有抑制剂的阴性对照反应。

在荧光板阅读器中监测反应。在30分钟滞后时间之后, 使用355 nm 15 的激发波长和460 nm的检测波长在30分钟的期间测量荧光。荧光随时间的增加作为反应速率的量度。使用程序BatchKi(Kuzmic et al. Anal. Biochem. 286,45-50,(2000))得到抑制常数。表I中化合物22的 K_i 为0.022 μ m。

20 实施例 2

体外细胞增殖试验

式(1)所示化合物体外抑制肿瘤细胞生长测试如下进行。

将 DU 145 前列腺癌细胞系的原培养液保持在 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 湿润环境下的包含 10%(v/v)胎牛血清、2 mM L-谷氨酰胺、1 mM 丙酮 25 酸钠、50 单位/ml 青霉素、和 50 μ g/ml 链霉素的 RPMI 介质中。在 75 cm² 的培养瓶中培养细胞并每 3 到 4 天建立传代培养, 使得细胞不超过 90%汇合。

收获 DU 145 细胞用于增殖试验, 通过胰蛋白酶处理(0.05%胰蛋 30 白酶/0.53 mM EDTA)在培养液中洗涤两次, 再悬浮在适当体积的介质

中，然后使用血细胞计数器计数。在平底的 96 孔板的孔中以 5,000 细胞/孔的密度在 100 μ l 中接种细胞。使细胞在 37°C 附着 1.5 到 2 小时。

5 从 10 mM 在 DMSO 的原液稀释化合物。从 60 μ M 的溶液开始在 96 孔 U 型底板的孔中在包含 0.6% DMSO 的介质中进行连续的 3 倍稀释。在稀释完成之后，将每种化合物稀释物的 100 μ l (一式三份)转移到在 100 μ l 介质中包含细胞的 96 孔板的指定孔中，一式三份。试验板中化合物剂量-应答的最终浓度为 0.12 到 30 μ M。对照孔(没有处理的细胞)接受 100 μ l 的 0.6% DMSO-培养液。包含介质没有细胞的孔
10 作为背景孔。将细胞与化合物在 37°C 在湿润的 CO₂ 细菌培养器中培养 48 和 72 小时。

15 通过加入含氟的氧化还原指示剂 Alamar Blue™(BioSource International)之后测量荧光而评价细胞增殖。在培养期结束之前3到4小时向96孔板的每个孔加入10 μ l的Alamar Blue™。在荧光板阅读器(激发，530 nm；发射，620 nm)读试验板。通过将对照荧光%与化合物浓度的对数绘图测定化合物的GI₅₀值(抑制肿瘤细胞生长50%时的浓度)。本发明的化合物抑制肿瘤细胞的生长。

20 药学组合物实施例

以下为代表性的包含式(I)所示化合物的药制剂
片剂

将以下组分密切混合并压成带刻痕的片剂。

组分	每片的量, mg
本发明的化合物	400
玉米淀粉	50
交联羧甲纤维素钠	25
乳糖	120
硬脂酸镁	5

胶囊剂制剂

将以下组分密切混合并装入硬壳的胶囊剂中。

组分	每个胶囊剂的量, mg
本发明的化合物	200
喷雾干燥的乳糖	148
硬脂酸镁	2

5

悬浮液制剂

将以下组分混合, 形成口服用悬浮液。

组分	量
本发明的化合物	1.0 g
富马酸	0.5 g
氯化钠	2.0 g
羟基苯甲酸甲酯	0.15 g
对羟苯甲酸丙酯	0.05 g
砂糖	25.5 g
山梨糖醇(70%溶液)	12.85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
香料	0.035 ml
颜料	0.5 mg
蒸馏水	补足总量到 100 ml

10

可注射的制剂

将以下组分混合形成可注射的制剂。

组分	量
----	---

本发明的化合物	1.2 g
乙酸钠缓冲溶液	0.4 M 2.0 ml
HCl(1 N)或 NaOH(1 N)	调节到适当的 pH
水(蒸馏、无菌)	补足总量到 20 ml

将除了水之外的所有上述组分合并并在搅拌下加热到 60-70℃。然后在强烈搅拌下加入足够量的 60℃的水以使组分乳化，然后加入水补足总量到 100 g。

5

栓剂

通过将本发明的化合物、Witepsol™ H-15 (饱和植物脂肪酸的甘油三酯; Riches-Nelson, Inc., New York)混合制备总重量 2.5 g 的栓剂, 其具有以下组成:

10	本发明的化合物	500 mg
	Witepsol™ H-15	余量

15 为了清楚和理解, 已经通过说明和实施例相当详细地描述了上述发明。对于本领域技术人员来说, 显而易见, 可在附加的权利要求范围内进行改变和改进。因此, 应该理解, 上述说明书只是示例性的, 而非限制性的。因此, 本发明的范围不应该参考上述说明书而参考权利要求以及这种权利要求的等价物的完整范围决定。

20 本申请中引用的所有的专利、专利申请和公开都如每个单独的专利、专利申请或公开分别被如此表示的相同程度被全文并入本文作为参考。