



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 114206868 B

(45) 授权公告日 2025. 02. 25

(21) 申请号 202080055779.0

(22) 申请日 2020.06.05

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114206868 A

(43) 申请公布日 2022.03.18

(30) 优先权数据
19382475.2 2019.06.06 EP
19383221.9 2019.12.31 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.01.30

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/065658 2020.06.05

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/245381 EN 2020.12.10

(73) 专利权人 奥莱松基因组股份有限公司
地址 西班牙马德里

(72) 发明人 E·卡塞尔勒冈萨雷斯
A·奥特加穆诺茨
J·萨拉斯索拉纳

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247
专利代理师 陈润杰 黄革生

(51) Int.Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2019110663 A1, 2019.06.13
审查员 高韩伶

权利要求书3页 说明书33页

(54) 发明名称

作为HDAC6抑制剂的3-(2-(杂芳基)-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑衍生物

(57) 摘要

本发明涉及如本文所述的化合物,其用作组蛋白脱乙酰基酶6 (HDAC6) 抑制剂。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物以及它们在疗法中的用途。

1. 化合物,选自:

(3-羟基吡咯烷-1-基) (1-甲基-5- (4- (5- (三氟甲基) -1,2,4-噁二唑-3-基) 吡啶-2-基) -1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基) 甲酮,

(1-甲基-5- (4- (5- (三氟甲基) -1,2,4-噁二唑-3-基) 吡啶-2-基) -1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基) (吗啉代) 甲酮,

N- (3- (二甲基氨基) 丙基) -N,1-二甲基-5- (4- (5- (三氟甲基) -1,2,4-噁二唑-3-基) 吡啶-2-基) -1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

N- (2-羟乙基) -N,1-二甲基-5- (4- (5- (三氟甲基) -1,2,4-噁二唑-3-基) 吡啶-2-基) -1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

N,1-二甲基-N- ((1-甲基哌啶-4-基) 甲基) -5- (4- (5- (三氟甲基) -1,2,4-噁二唑-3-基) 吡啶-2-基) -1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

N,N-双(2-羟乙基) -1-甲基-5- (4- (5- (三氟甲基) -1,2,4-噁二唑-3-基) 吡啶-2-基) -1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

N- (环丙基甲基) -N,1-二甲基-5- (4- (5- (三氟甲基) -1,2,4-噁二唑-3-基) 吡啶-2-基) -1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

N- (2-甲氧基乙基) -N,1-二甲基-5- (4- (5- (三氟甲基) -1,2,4-噁二唑-3-基) 吡啶-2-基) -1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

(1-甲基-5- (4- (5- (三氟甲基) -1,2,4-噁二唑-3-基) 吡啶-2-基) -1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基) (哌嗪-1-基) 甲酮,

N-乙基-N,1-二甲基-5- (4- (5- (三氟甲基) -1,2,4-噁二唑-3-基) 吡啶-2-基) -1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

N,N-双(2-甲氧基乙基) -1-甲基-5- (4- (5- (三氟甲基) -1,2,4-噁二唑-3-基) 吡啶-2-基) -1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

(S) - (1-甲基-5- (4- (5- (三氟甲基) -1,2,4-噁二唑-3-基) 吡啶-2-基) -1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基) (3-甲基吗啉代) 甲酮,

3- (2- (1- (3-甲氧基丙基) -1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基) 吡啶-4-基) -5- (三氟甲基) -1,2,4-噁二唑,

3- (2- (1- ((四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基) -1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基) 吡啶-4-基) -5- (三氟甲基) -1,2,4-噁二唑,

3- (2- (7-氯-1- (2-甲氧基乙基) -1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基) 吡啶-4-基) -5- (三氟甲基) -1,2,4-噁二唑,和

3- (2- (1- (2-甲氧基乙基) -1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基) 吡啶-4-基) -5- (三氟甲基) -1,2,4-噁二唑;

或其盐。

2. 权利要求1的化合物,其中该化合物为(3-羟基吡咯烷-1-基) (1-甲基-5- (4- (5- (三氟甲基) -1,2,4-噁二唑-3-基) 吡啶-2-基) -1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基) 甲酮或其盐。

3. 权利要求2的化合物或其盐,其中该化合物为旋光形式。

4. 权利要求2的化合物或其盐,其中该化合物为对映异构体。

5. 权利要求1的化合物,其中该化合物为(1-甲基-5- (4- (5- (三氟甲基) -1,2,4-噁二

唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉代)甲酮或其盐。

6. 权利要求1的化合物,其中该化合物为N-(3-(二甲基氨基)丙基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其盐。

7. 权利要求1的化合物,其中该化合物为N-(2-羟乙基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其盐。

8. 权利要求1的化合物,其中该化合物为N,1-二甲基-N-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其盐。

9. 权利要求1的化合物,其中该化合物为N,N-双(2-羟乙基)-1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其盐。

10. 权利要求1的化合物,其中该化合物为N-(环丙基甲基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其盐。

11. 权利要求1的化合物,其中该化合物为N-(2-甲氧基乙基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其盐。

12. 权利要求1的化合物,其中该化合物为(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(哌嗪-1-基)甲酮或其盐。

13. 权利要求1的化合物,其中该化合物为N-乙基-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其盐。

14. 权利要求1的化合物,其中该化合物为N,N-双(2-甲氧基乙基)-1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其盐。

15. 权利要求1的化合物,其中该化合物为(S)-(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(3-甲基吗啉代)甲酮或其盐。

16. 权利要求1的化合物,其中该化合物为3-(2-(1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑或其盐。

17. 权利要求1的化合物,其中该化合物为3-(2-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑或其盐。

18. 权利要求1的化合物,其中该化合物为3-(2-(7-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑或其盐。

19. 权利要求1的化合物,其中该化合物为3-(2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑或其盐。

20. 药物组合物,其包含权利要求1-19任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

21. 权利要求1-19任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗肌萎缩侧索硬化的药物中的用途。

22. 权利要求1-19任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗化疗药物诱发的周围神经病的药物中的用途。

23. 权利要求1-19任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与HDAC6相关的疾病的药物中的用途。

24. 权利要求23的用途,其中所述的疾病选自:癌症、自身免疫或炎症性疾病、移植排斥、纤毛病、神经系统疾病、精神或行为失常、传染性疾病、心血管疾病、肌肉萎缩和恶病质。

25. 权利要求24的用途,其中所述疾病是神经系统疾病。

26. 权利要求25的用途,其中所述神经系统的疾病是周围神经病。

27. 权利要求25的用途,其中所述神经系统的疾病是夏-马-图病。

作为HDAC6抑制剂的3-(2-(杂芳基)-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及3-(2-(杂芳基)-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑衍生物,其可用作组蛋白脱乙酰基酶6抑制剂。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物及其在疗法中的用途。

[0002] 背景

[0003] 组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)是催化从组蛋白和非组蛋白的蛋白质中去除乙酰基的一大家族酶的组成部分。HDAC在许多生物过程中发挥着至关重要的作用,主要是通过它们对转录的抑制影响来进行。在人类中,存在四类HDAC,总计包括18种蛋白质:I类HDAC是HDAC1、HDAC2、HDAC3和HDAC8;II类HDAC是HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC9和HDAC10;III类HDAC是Sir2-样蛋白SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6和SIRT7;和IV类HDAC,其为HDAC11。将II类酶进一步分为两个亚类,IIa类(HDAC4、HDAC5、HDAC7和HDAC9)和IIb类(HDAC6和HDAC10)。

[0004] 组蛋白脱乙酰基酶6(HDAC6)主要催化非组蛋白底物的脱乙酰化,例如 α -微管蛋白、热激蛋白(Hsp)90和皮层肌动蛋白(cortactin)。

[0005] 据报道,HDAC6活性牵涉多种病理状况,包括癌症、神经系统疾病、纤毛病、心血管疾病、传染性疾病和免疫疾病以及炎症性疾病,如下文更详细讨论。因此,HDAC6抑制剂已成为治疗广谱疾病的一种有吸引力的治疗方法。仍然非常需要提供HDAC6抑制剂,特别是作为HDAC6的有效和/或选择性抑制剂并且表现出适合药物开发的特性的化合物。本发明解决了这些和其他需求。

[0006] 发明概述

[0007] 本文提供了作为HDAC、特别是HDAC6抑制剂的化合物及其盐,以及使用这些化合物治疗与HDAC6相关的疾病的方法,所述疾病包括癌症、自身免疫或炎性疾病、移植排斥、纤毛病(ciliopathy)、神经系统疾病、传染性疾病、心血管疾病、肌肉萎缩和恶病质。

[0008] 因此,本发明提供了选自如下的化合物:

[0009] (1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉代)甲酮,

[0010] N-(3-(二甲基氨基)丙基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0011] N-(2-羟乙基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0012] N,1-二甲基-N-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0013] N,N-双(2-羟乙基)-1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0014] N-(环丙基甲基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-

2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0015] N-(2-甲氧基乙基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0016] (1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(哌嗪-1-基)甲酮,

[0017] N-乙基-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0018] N,N-双(2-甲氧基乙基)-1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0019] (S)-(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(3-甲基吗啉代)甲酮,

[0020] (3-羟基吡咯烷-1-基)(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮,

[0021] 3-(2-(1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑,

[0022] 3-(2-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑,

[0023] 3-(2-(7-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑,和

[0024] 3-(2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑;

[0025] 或其盐。

[0026] 本发明还提供了药物组合物,其包含本发明的化合物(即如上所述的化合物)或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0027] 本发明还提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐,用作药物。

[0028] 本发明还提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐或包含所述化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物组合物,用于治疗与HDAC6相关的疾病。

[0029] 本发明还提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与HDAC6相关的疾病的药物中的用途。

[0030] 本发明还提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐在治疗与HDAC6相关的疾病中的用途。

[0031] 本发明还提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐,用作HDAC6抑制剂。

[0032] 本发明还提供了治疗与HDAC6相关疾病的方法,包括对有此需要的患者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

[0033] 本发明还提供了抑制HDAC6活性的方法,包括对有此需要的患者施用足以抑制HDAC6活性的量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。

[0034] 本发明还提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐或包含所述化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物组合物,其用于治疗选自癌症、自身免疫或炎性疾病、移植排斥、纤毛病、神经系统疾病、精神或行为障碍、传染性疾病、心血管疾病、

肌肉萎缩和恶病质的疾病。

[0035] 本发明还提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗选自癌症、自身免疫或炎性疾病、移植排斥、纤毛病、神经系统疾病、精神或行为障碍、传染性疾病、心血管疾病、肌肉萎缩和恶病质的疾病的药物中的用途。

[0036] 本发明还提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗选自癌症、自身免疫或炎性疾病、移植排斥、纤毛病、神经系统疾病、精神或行为障碍、传染性疾病、心血管疾病、肌肉萎缩和恶病质的疾病中的用途。

[0037] 本发明还提供了治疗选自癌症、自身免疫或炎性疾病、移植排斥、纤毛病、神经系统疾病、精神或行为障碍、传染性疾病、心血管疾病、肌肉萎缩和恶病质的疾病的方法,包括对此需要的患者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

[0038] 发明详述

[0039] 本发明提供了选自如下的化合物:

[0040] (1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉代)甲酮,

[0041] N-(3-(二甲基氨基)丙基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0042] N-(2-羟乙基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0043] N,1-二甲基-N-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0044] N,N-双(2-羟乙基)-1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0045] N-(环丙基甲基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0046] N-(2-甲氧基乙基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0047] (1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(哌嗪-1-基)甲酮,

[0048] N-乙基-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0049] N,N-双(2-甲氧基乙基)-1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0050] (S)-(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(3-甲基吗啉代)甲酮,

[0051] (3-羟基吡咯烷-1-基)(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮,

[0052] 3-(2-(1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑,

[0053] 3-(2-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-

基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑,

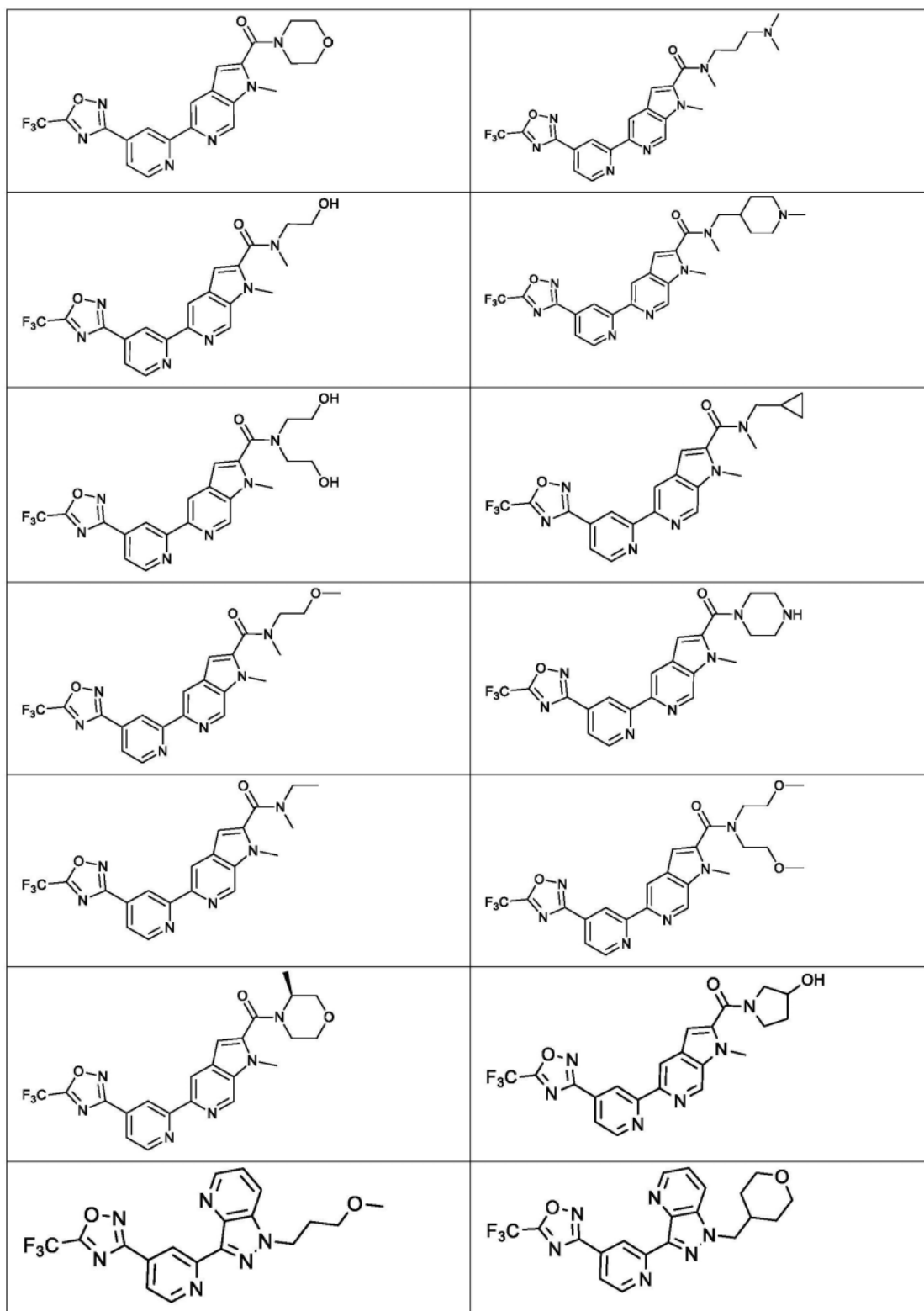
[0054] 3-(2-(7-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑,和

[0055] 3-(2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑;

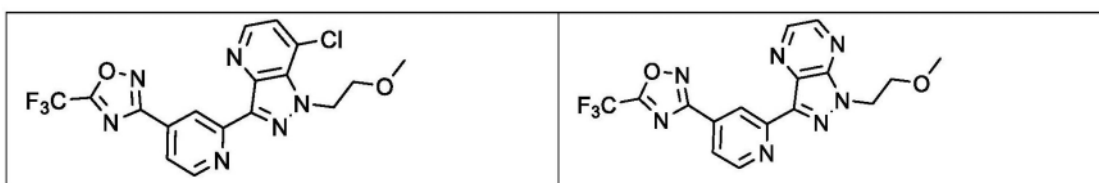
[0056] 或其盐。

[0057] 本发明化合物的化学结构如下表1中所示:

[0058]



[0059]



[0060] 在以下段落中概述了本发明的实施方案。下文所述的每个实施方案可以与本文所

述的任何其他实施方案组合,该实施方案与其所组合的实施方案并不矛盾。

[0061] 此外,本文所述的每个实施方案在其范围内包括本文描述的化合物的盐(例如药学上可接受的盐)。因此,短语“或其盐”(还包括“或其药学上可接受的盐”)隐含在本文所述的所有化合物的描述中。本发明还具体涉及非盐形式的本文所述的所有化合物。

[0062] 在某些实施方案中,本发明提供了选自如下的化合物:

[0063] (1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉代)甲酮,

[0064] N-(3-(二甲基氨基)丙基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0065] N-(2-羟乙基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0066] N,1-二甲基-N-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0067] N,N-双(2-羟乙基)-1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0068] N-(环丙基甲基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0069] N-(2-甲氧基乙基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0070] (1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(哌嗪-1-基)甲酮,

[0071] N-乙基-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0072] N,N-双(2-甲氧基乙基)-1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,

[0073] (S)-(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(3-甲基吗啉代)甲酮,和

[0074] (3-羟基吡咯烷-1-基)(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮;

[0075] 或其盐。

[0076] 在某些实施方案中,本发明提供了选自如下的化合物:3-(2-(1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑,

[0077] 3-(2-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑,

[0078] 3-(2-(7-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑,和

[0079] 3-(2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑;

[0080] 或其盐。

[0081] 在某些实施方案中,本发明提供了化合物,其为(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉代)甲酮或其盐。

[0082] 在某些实施方案中,本发明提供了化合物,其为N-(3-(二甲基氨基)丙基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其盐。

[0083] 在某些实施方案中,本发明提供了化合物,其为N-(2-羟乙基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其盐。

[0084] 在某些实施方案中,本发明提供了化合物,其为N,1-二甲基-N-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其盐。

[0085] 在某些实施方案中,本发明提供了化合物,其为N,N-双(2-羟乙基)-1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其盐。

[0086] 在某些实施方案中,本发明提供了化合物,其为N-(环丙基甲基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其盐。

[0087] 在某些实施方案中,本发明提供了化合物,其为N-(2-甲氧基乙基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其盐。

[0088] 在某些实施方案中,本发明提供了化合物,其为(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(哌嗪-1-基)甲酮或其盐。

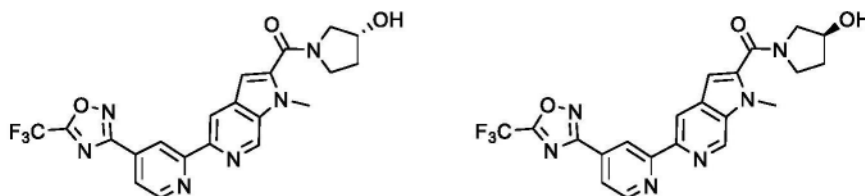
[0089] 在某些实施方案中,本发明提供了化合物,其为N-乙基-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其盐。

[0090] 在某些实施方案中,本发明提供了化合物,其为N,N-双(2-甲氧基乙基)-1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺或其盐。

[0091] 在某些实施方案中,本发明提供了化合物,其为(S)-(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(3-甲基吗啉代)甲酮或其盐。

[0092] 在某些实施方案中,本发明提供了化合物,其为(3-羟基吡咯烷-1-基)(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮或其盐。本发明还涉及该化合物的每种对映体,即(R)-(3-羟基吡咯烷-1-基)(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮和(S)-(3-羟基吡咯烷-1-基)(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮,如下所示例:

[0093]



[0094] 因此,在某些实施方案中,本发明提供了化合物,其为(R)-(3-羟基吡咯烷-1-基)(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮或其盐。在某些实施方案中,本发明提供了化合物,其为(S)-(3-羟基吡咯烷-1-基)(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮或其盐。

[0095] 在某些实施方案中,本发明提供了化合物,其为3-(2-(1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑或其盐。

[0096] 在某些实施方案中,本发明提供了化合物,其为3-(2-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑或其盐。

[0097] 在某些实施方案中,本发明提供了化合物,其为3-(2-(7-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑或其盐。

[0098] 在某些实施方案中,本发明提供了化合物,其为3-(2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑或其盐。

[0099] 本发明的一种特别优选的化合物为(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉代)甲酮或其盐。在某些实施方案中,该化合物作为游离碱提供(即非盐形式)。在某些实施方案中,该化合物作为盐提供,优选药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述盐为盐酸盐。在一些实施方案中,所述盐为甲磺酸盐。

[0100] 本发明的另一种特别优选的化合物为(3-羟基吡咯烷-1-基)(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮或其盐。在某些实施方案中,该化合物作为(S)-(3-羟基吡咯烷-1-基)(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮或其盐提供。在某些实施方案中,该化合物作为(R)-(3-羟基吡咯烷-1-基)(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮或其盐提供。在某些实施方案中,该化合物作为游离碱提供(即非盐形式)。在某些实施方案中,该化合物作为盐提供,优选药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述盐为盐酸盐。在一些实施方案中,所述盐为(+)-樟脑磺酸盐。

[0101] 本发明的另一种特别优选的化合物为3-(2-(1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑或其盐。在某些实施方案中,该混合物作为游离碱提供(即非盐形式)。

[0102] 本发明的某些化合物包含一个不对称中心,且由此可以产生立体异构体。预期包括所有的立体异构体如对映异构体及其混合物,另有指示的除外。因此,例如,在化合物(3-羟基吡咯烷-1-基)(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮的情况中,其包含一个不对称中心,即在吡咯烷环的3位上携

带羟基的环碳原子,本发明涉及每种对映异构体,即(R)-(3-羟基吡咯烷-1-基)(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮和(S)-(3-羟基吡咯烷-1-基)(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮及其混合物。包含不对称取代的碳原子的本发明化合物可以以旋光形式或外消旋混合物分离。关于如何从光学无活性起始材料制备旋光形式的方法是本领域已知的,并且包括例如通过外消旋混合物的拆分或通过立体选择性合成进行。

[0103] 本发明的化合物包括本发明化合物的未标记形式及其同位素标记形式。化合物的同位素标记形式是仅在一个或多个原子被相应的同位素富集原子替换不同的化合物。可以并入本发明化合物中的同位素的实例包括例如氢、碳、氮、氧、氟、氯和碘的同位素,例如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl和¹²⁵I。此类同位素标记的化合物可用作例如生物测定中的探针、分析工具或用作治疗剂。在某些实施方案中,本发明的化合物以未标记的形式提供。

[0104] “多晶型物”或“晶型”是指其中化合物(或其盐或溶剂化物)可以以不同的晶体堆积排列结晶的晶体结构,它们都具有相同的元素组成。不同的晶型通常具有不同的X-射线衍射图案、红外光谱、拉曼光谱、熔点、示差扫描量热(DSC)光谱、晶体形状、溶解度和/或稳定性等。当本发明的化合物以不同的固体形式存在时,其所有形式、包括无定形式和晶型均旨在包括在本发明的范围内。

[0105] 本发明还包括本发明的化合物的盐。优选地,所述盐为药学上可接受的盐。如本文所用,“药学上可接受的盐”意指保留母体化合物的生物学有效性和性质并且在生物学或其他方面不是不期望的盐。药学上可接受的盐包括与无机或有机酸形成的盐。药学上可接受的盐为本领域众所周知的。示例性的药学上可接受的盐包括通过本发明的化合物与无机酸或有机酸反应制备的那些盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、乙酸盐、卤代乙酸盐(例如三氟乙酸盐)、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐(propiolate)、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、羟乙酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐(甲磺酸盐)、乙磺酸盐、丙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、三氟苯磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、樟脑磺酸盐(camsylate(右旋樟脑磺酸盐))、扁桃酸盐、丙酮酸盐、硬脂酸盐、抗坏血酸盐或水杨酸盐。因此,本发明特别涉及本文提供的每种化合物的盐,优选药学上可接受的盐(例如上述盐中的任何一种)。本发明的药学上可接受的盐可以通过常规化学方法由母体化合物制备。例如,此类盐可以通过使这些化合物的游离碱形式与适量的适合酸在适合溶剂中反应来制备。

[0106] 此外,本发明的化合物或其盐可以以水合或非水合(无水)形式或作为与其他溶剂分子的溶剂化物存在。如本文所用,“溶剂化物”是指包含化学计量或非化学计量溶剂的溶剂加成形式。一些化合物倾向于在结晶固态中捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂化物。如果溶剂是水,则形成的溶剂化物为水合物。溶剂化物的非限制性实例包括水合物和

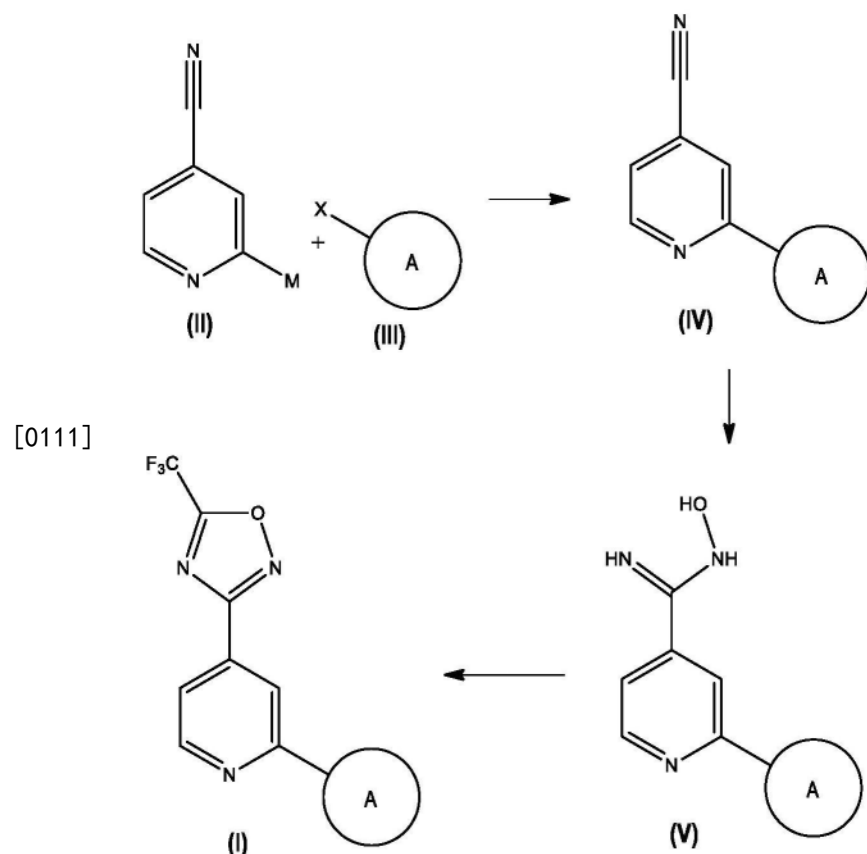
与醇的溶剂化物(也称作醇化物),例如乙醇(乙醇化物)。当本发明的化合物(或其盐)作为溶剂合物存在时,其所有溶剂合物旨在包括在本发明的范围内,特别是药学上可接受的溶剂合物。如本文所用,“药学上可接受的溶剂化物”是与药学上可接受的溶剂形成的溶剂化物。药学上可接受的溶剂在本领域中是众所周知的并且包括例如水和乙醇这样的溶剂。

[0107] 本发明的化合物、包括其盐,可以使用许多合成路线制备,包括下文描述的一般合成路线和实施例中公开的方法,以商购的起始材料、文献中已知的化合物或从易于得到的中间体开始,通过采用标准合成方法和操作进行。用于制备有机化合物和官能团转化和操作的标准合成方法和操作是本领域已知的并且可以在标准教科书中找到,例如Smith M.B., “March’s Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure”, 第7版, Wiley, 2013; Greene TW和Wuts PGM “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis”, 第4版, Wiley, 2006)。

[0108] 下文所述的反应方案仅用于示例获得本发明化合物的方法。本领域普通技术人员已知的其他路线以及其他反应物和中间体也可以用于得到本发明的化合物。

[0109] 在以下描述的一些方法中,可能有必要或建议用常规保护基团保护反应性或不稳定基团。这些保护基团的性质和引入和除去它们的程序在本领域中是众所周知的(参见例如Greene TW和Wuts PGM,在上文中引用)。每当存在保护基时,需要随后的脱保护步骤,该步骤可以在本领域众所周知的标准条件下进行,例如上述参考文献中描述的那些。

[0110] 通常,本发明的化合物可以按照如下方案1中所示的方法得到。



[0112] 方案1

[0113] 其中在方案1中,取代基“A”相当于本发明化合物中吡啶环的2位上连接的特定双环杂芳基,如表1所示;式(I)化合物相当于本发明的化合物(即如表1和/或权利要求中所述

的化合物);M和X具有以下定义的含义。

[0114] 在第一步中,通过有机金属种类(II)与卤化物(III)的交叉偶联反应得到式(IV)化合物。典型地,这种偶联使用Stille反应进行,其中M为三烷基甲锡烷基,X为Cl、Br或I。该反应可以使用适合的Pd/配体组合,例如Pd(PPh₃)₄、Pd(PPh₃)Cl₂或Pd(dppb)Cl₂在适合的Cu盐如CuI或Cu₂O存在下,在存在或不存在CsF下,在适合的溶剂如四氢呋喃、二噁烷或二甲基甲酰胺中进行。反应温度典型地可以从室温到120°C,反应时间典型地为1h-48h。使用的有机锡可以为三甲基甲锡烷基衍生物。或者,也可以使用分子间Stille-Kelly反应,其中试剂(II)和(III)均为卤素衍生物(即M和X为卤素)并用(Bu₃Sn)₂、Et₄N和Pd/配体组合处理。

[0115] 然后从式(IV)的氰基衍生物分两步得到本发明的化合物。在第一步中,将式(IV)的氰基化合物通过与羟基胺的反应转化为式(V)的N'-羟基酰亚胺衍生物,然后使(V)与三氟乙酐缩合得到本发明的化合物。羟基胺添加至氰基衍生物(IV)在适合的溶剂如EtOH或MeOH中进行,并且在使用羟基胺盐酸盐的情况下在碱的存在下进行。反应温度典型地可以从室温到60°C,反应时间典型地为1h-48h。N'-羟基酰亚胺(V)与三氟乙酐在适合的溶剂如CH₂Cl₂或THF中缩合得到相应的N'-三氟乙酰氧基酰亚胺,在相同的反应介质中或加入三氟乙酸后得到本发明的1,2,4-噁二唑。

[0116] 式(II)和(III)的化合物为商购的或可以按照有机化学领域技术人员众所周知的标准方法得到。式(II)的有机金属衍生物可以按照对于有机化学领域技术人员而言众所周知的制备用于Stille偶联的试剂的标准方法,通过金属转移由相应的卤代化合物得到。例如,式(II)的三甲基锡衍生物可以通过相应的溴衍生物与六甲基二锡和(PPh₃)₄在甲苯中在110°C反应16h来制备。

[0117] 本发明化合物的盐可以在本发明化合物的最终分离和纯化过程中获得,或者可以通过用足量的所需酸以常规方式处理本发明化合物以得到相应的盐来制备。

[0118] 在制备本发明化合物的方法产生立体异构体混合物的情况下,本发明化合物的单个立体异构体可以通过拆分获得,例如,通过从作为立体异构体混合物获得的本发明化合物开始,使用众所周知的方法,例如形成非对映体对,通过与旋光酸成盐,然后分级结晶和再生游离碱,或通过手性制备型色谱法。或者,可以使用任何已知的手性拆分方法,获得光学纯的或对映体富集的合成中间体,然后可以在上述合成过程的各个阶段将其原样用于后续步骤。或者,可以通过使用手性色谱法获得光学纯或对映体富集的最终化合物(或合成中间体)。

[0119] 本发明的化合物抑制组蛋白脱乙酰基酶的活性。特别地,已发现本发明的化合物为HDAC6的有效抑制剂。本发明的化合物作为HDAC6抑制剂的活性可以使用例如实施例部分中所述的体外测定法来确定。具体而言,实施例7描述了在体外确定HDAC6抑制活性的方法。使用实施例7中所述的测定法,已经发现本发明的化合物为有效的HDAC6抑制剂。HDAC6抑制活性也可以在细胞测定法中测定,例如在细胞中测量HDAC6特定底物(例如α-微管蛋白)乙酰化水平的测定法,例如在实施例8中所述的测定法。本发明的化合物已显示抑制细胞中的HDAC6活性,例如使用实施例8中所述的细胞测定法。与其他HDAC同种型相比,对HDAC6的选择性可以使用本领域众所周知的方法测定,例如类似于实施例7中所述的体外测定法,使用相应的感兴趣的HDAC同种型。

[0120] HDAC6是一种IIb类HDAC,其可以使底物脱乙酰化,例如微管蛋白、热激蛋白(Hsp)

90和皮层蛋白。HDAC6位于胞质溶胶中,且具有两个催化结构域和C-末端锌指结构域,它们可以结合游离泛素以及单泛素化和多泛素化蛋白(Li等人,FEBS J.2013年2月;280(3):775-93)。HDAC6中的泛素结合结构域与几种蛋白质相关,这些蛋白质牵涉控制泛素、蛋白酶体系统、聚集体形成和自噬。此外,HDAC6使 α -微管蛋白去乙酰化的能力会影响微管介导的过程,例如细胞迁移、免疫突触形成、病毒感染、错误折叠蛋白质和应激颗粒的降解。还证实HDAC6可以使Hsp90去乙酰化并调节其分子伴侣活性,从而调节各种Hsp90相关的细胞信号传导通路,例如控制应激相关反应。

[0121] 许多研究报告了HDAC6在癌症中的作用。例如,在临床前模型中,经证实抑制HDAC6可减少多发性骨髓瘤的生长,并增强用作护理标准的蛋白酶体抑制剂和基于沙利度胺的免疫调节药物的效果(Santo等人,Blood.2012年3月15日;119(11):2579-89;North等人,PLoS One.2017年3月6日;12(3):e0173507)。还证实抑制HDAC6可增加其他标准护理药物如紫杉醇在卵巢、胰腺和乳腺癌细胞中的作用(Huang等人,Oncotarget 2017年1月10日;8(2):2694-2707)。在前列腺癌和黑色素瘤细胞中也观察到HDAC6抑制剂的抗增殖活性(Li等人,Eur J Med Chem.2015年7月15日;100:270-6;Seidel等人,Biochem Pharmacol.2016年1月1日;99:31-52)。此外,HDAC6抑制剂的体内疗效已在结直肠癌、炎性乳腺癌、白血病、淋巴瘤和ARID1A突变卵巢异种移植模型中得到报道(Yang等人,J Med Chem.2016年2月25日;59(4):1455-70;Putcha等人,Breast Cancer Res.2015年12月8日;17(1):149;Bitler等人,Nat Cell Biol.2017年8月;19(8):962-973)。类似地,HDAC6敲除可减少子宫平滑肌瘤和胃癌细胞的增殖,而HDAC6过表达促进非小细胞肺癌细胞和胶质母细胞瘤细胞的增殖和耐药性(Wei等人,Reprod Sci.2011年8月;18(8):755-62;Park等人Cancer Lett.2014年11月1日;354(1):97-106;Wang等人,Oncol Rep.2016年7月;36(1):589-97;Wang等人Cancer Lett.2016年8月28日;379(1):134-42)。此外,当单独使用或与免疫检查点抑制剂或表观遗传调节剂联合使用时,HDAC6抑制剂通过刺激对肿瘤的免疫反应而在黑素瘤和非小细胞肺癌模型中显示出具有抗癌活性(Knox等人,Abstract 4055,AACR Annual Meeting 2017;4月1-5日,2017;Washington,DC;Woan等人,Mol Oncol.2015年8月;9(7):1447-1457;Tavares等人,ACS Med Chem Lett.2017年9月5日;8(10):1031-1036;Adeegbe等人,Cancer Discov.2017年8月;7(8):852-867)。

[0122] HDAC6也被广泛报道在炎症和自身免疫性疾病中发挥作用。敲除HDAC6的小鼠的循环调节性T细胞(Tregs)数量增加,这是维持免疫稳态的关键。同样,HDAC6特异性抑制剂在炎症性肠病和移植物抗宿主病模型中促进Treg抑制活性(de Zoeten等人,Mol Cell Biol.2011年5月;31(10):2066-78)。HDAC6抑制剂在炎症、类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮模型中显示出疾病改善活性(Vishwakarma等人,Int Immunopharmacol.2013年5月;16(1):72-8;Regna等人,Clin Immunol.2016年1月;162:58-73)。缺乏HDAC6的小鼠显示自噬减少,从而改善慢性阻塞性肺病(COPD)相关性纤毛功能障碍(Lam等人,J Clin Invest.2013Dec;123(12):5212-30)。

[0123] 还报道,HDAC6抑制剂可有效治疗纤毛病。纤毛病是与纤毛结构或功能缺陷相关的遗传疾病,并且包括多囊肾病、多囊性肝病、巴-比二氏综合征(Bardet-Biedl syndrome)和视网膜变性。在有多囊肾病模型中,HDAC6抑制剂可防止囊肿形成并改善肾功能(Cebotaru等人,Kidney Int.2016年7月;90(1):90-9)。类似地,在有多囊性肝病模型中,HDAC6的药理学抑

制降低了囊性胆管细胞的增殖,并减少了肝囊肿的发展和纤维化(Gradilone等人,Am J Pathol.2014年3月;184(3):600-8)。

[0124] HDAC6也已被证明在神经系统疾病中具有重要作用。特别地,HDAC6抑制剂在周围神经病例如夏-马-图病(Charcot-Marie Tooth disease)和化疗诱发的周围神经病模型中显示出功效(Benoy等人,Neurotherapeutics.2017年4月;14(2):417-428;Krukowski等人,Pain.2017年6月;158(6):1126-1137)。此外,在来源于患有肌萎缩侧索硬化的患者的神经元培养物中,用HDAC6抑制剂治疗挽救了他们的缺陷表型(Guo等人,Nat Commun.2017年10月11日;8(1):861)。

[0125] 还报道,HDAC6抑制剂可有效治疗其他几种神经系统疾病。例如,在阿尔茨海默病小鼠模型中,HDAC6的减少或抑制已被证明可以挽救记忆并改善认知(Govindarajan等人,EMBO Mol Med.2013年1月;5(1):52-63)。HDAC6的缺失或抑制会抑制神经炎tau的积累,因此抑制HDAC6不仅可用于治疗阿尔茨海默病,还可用于治疗其他人4-repeat tau蛋白病(tauopathy),例如皮质基底变性和进行性核上性麻痹(Tseng等人,CellRep.2017年8月29日;20(9):2169-2183)。此外,在亨廷顿病(HD)模型中,HDAC6抑制降低了神经元对突变亨廷顿蛋白的脆弱性,由此启示HDAC6抑制剂在HD中具有神经保护作用(Guedes-Dias等人,Biochim Biophys Acta.2015年11月;1852(11):2484-93)。

[0126] 还报道,HDAC6在精神和行为障碍例如抑郁症中发挥作用。例如,HDAC6抑制剂可刺激小鼠的探索行为,并在抗焦虑和社交互动测试中发挥积极作用(Jochems等人,Neuropsychopharmacology.2014年1月;39(2):389-400)。

[0127] 此外,一些出版物强调了HDAC6在传染性疾病中的重要作用。使用HDAC6抑制剂已被证明可以减少病毒的复制,例如日本脑炎病毒(JEV)、丙型肝炎病毒(HCV)和狂犬病病毒(Rabies Virus)(Lu等人,Int J Mol Sci.2017年5月1日;18(5);Zan等人,Front Cell Infect Microbiol.2017年4月26日;7:146;Ai等人,J Med Chem.2015年1月22日;58(2):785-800)。HDAC6还被证明可以促进甲型流感病毒进入细胞并控制其他病毒的病毒裂解-潜伏期转换(Banerjee等人,Science 2014年10月24日;346(6208):473-7)。例如,据报道HDAC6牵涉维持HIV潜伏期,由此抑制HDAC6可以促进病毒在体内的清除(Huo等人,J Biol Chem.2011年3月18日;286(11):9280-6)。此外,选择性HDAC6抑制剂改善了脓毒症模型的存活率和细菌清除率(Zhao等人,J Trauma Acute Care Surg.2016年1月;80(1):34-40)。

[0128] 几种出版物还报道了HDAC6在心血管疾病中的作用。HDAC6敲除小鼠在心力衰竭小鼠模型中表现出改善的心脏状况。此外,HDAC6缺失小鼠能够抵抗被认为是充血性心力衰竭危及生命的并发症的骨骼肌萎缩(Demos-Davies等人,Am J Physiol Heart Circ Physiol.2014Jul 15;307(2):H252-8)。HDAC6的药理抑制作用显示出可防止与心房颤动相关的心房重构(Zhang等人,Circulation.2014年1月21日;129(3):346-58)。HDAC6活性在应激心肌中持续增加,因此启示HDAC6抑制剂在心肌病中的作用(Lemon等人,J Mol Cell Cardiol.2011年7月;51(1):41-50)。还报道,选择性抑制HDAC6可以改善啮齿动物失血性休克模型的存活率(Chang等人,J Trauma Acute Care Surg.2015年12月;79(6):905-10)。此外,抑制HDAC6可以改善实验模型中已建立的肺动脉高压,并在脑缺血模型中发挥神经保护作用(Boucherat等人,Sci Rep.2017年7月3日;7(1):4546;Liesz等人,J Neurosci.2013年10月30日;33(44):17350-62)。

[0129] 因此,预期本发明的化合物可用于治疗与HDAC、特别是HDAC6相关的疾病。用本发明化合物治疗的、与HDAC6相关的疾病包括但不限于上述段落中列出的疾病和下文列出的疾病:

[0130] 癌症,例如:肺癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、脑癌和其他CNS肿瘤、肾癌、卵巢癌、胃癌(stomach cancer)、皮肤癌、骨癌、胃癌(gastric cancer)、胰腺癌、心脏癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、食道癌、肝细胞癌、骨和关节癌、乳头状肾癌、头颈部鳞状细胞癌、肉瘤、间皮瘤(mesothelioma)、白血病、淋巴瘤和骨髓瘤;

[0131] 自身免疫或炎症性疾病,例如:类风湿性关节炎、骨关节炎、类风湿性脊柱炎、银屑病关节炎、感染性关节炎、进行性慢性关节炎、致畸性关节炎、创伤性关节炎、痛风性关节炎、赖特综合征(Reiter's syndrome)、多软骨炎(polychondritis)、急性滑膜炎和脊柱炎、银屑病、缺血后再灌注损伤、炎症性肠病(例如溃疡性结肠炎或克罗恩病)、湿疹、缺血/再灌注损伤、肾小球肾炎、溶血性贫血、再生障碍性贫血(aplastic anemia)、特发性血小板减少症、中性粒细胞减少症(neutropenia)、慢性甲状腺炎、格雷夫斯病、I型糖尿病、硬皮病、糖尿病、肝炎、原发性胆汁性肝硬化、全身炎症反应综合征、术后或创伤后炎症、重症肌无力、天疱疮(pemphigus)、酒精性肝病、囊性纤维化、多发性硬化(MS)、艾迪生病(Addison's disease)、卡斯尔曼病(Castleman's disease)、结节性多发性动脉炎(polyarteritis nodosa)、系统性红斑狼疮、特应性皮炎、接触性皮炎、慢性肾功能不全、斯-约二氏综合征(Stevens-Johnson syndrome)、特发性口炎性腹泻(idiopathic sprue)、结节病(sarcoidosis)、格-巴二氏综合征(Guillain-Barre syndrome)、葡萄膜炎、结膜炎、角膜结膜炎、中耳炎(otitis media)、牙周病、肺间质纤维化、急性呼吸窘迫综合征、哮喘、支气管炎、鼻炎、鼻窦炎、胰腺炎、炎症性骨病、脑脊膜炎(meningitis)、膀胱炎、咽喉炎(pharyngolaryngitis)、尘肺症(pneumoconiosis)、肺功能不全综合征、肺气肿(pulmonary emphysema)、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺纤维化、矽肺、慢性炎症性肺病或腹膜纤维变性;

[0132] 移植排斥,包括宿主抗移植物病、移植物抗宿主病和同种异体移植物排斥。

[0133] 传染性疾病,包括流感、病毒性脑炎、HIV、病毒性肝炎、肺炎和败血症。

[0134] 纤毛病,例如多囊肾病、多囊性肝病、Alstrom综合征、巴-比二氏综合征、视网膜变性、朱伯特综合征(Joubert syndrome)、美-格二氏综合征(Meckel-Gruber syndrome)、肾癆(nephronophthisis)、口面指综合征1(orofaciодigital syndrome 1)、Senior-Loken综合征、原发性纤毛运动障碍(primary ciliary dyskinesia)(卡特金纳综合征/Kartagener Syndrome)、窒息性胸廓发育不良(orosphyxiating thoracic dysplasia)(Jeune)、马-沃二氏综合征(Marden-Walker syndrome)或isomerism;

[0135] 神经系统疾病,如威尔逊病、朊病毒病、帕金森病、亨廷顿舞蹈病(Huntington's disease)、肌萎缩侧索硬化、淀粉样变性(amyloidosis)、阿尔茨海默病、亚历山大病(Alexander's disease)、皮克病(Pick's Disease)、脊髓性肌营养不良症、Lewy体痴呆、化疗引起的认知功能障碍、线粒体脑肌病(mitochondrial encephalomyopathies)和肠道运动障碍综合征、运动神经发生疾病(motor neurogenesis disease/MND)、共济失调综合征,包括弗里德赖希共济失调症(Friedreich's ataxia)和脊髓小脑性共济失调(spino cerebellar ataxia)(SCA)、脊髓损伤、橄榄体脑桥小脑萎缩(olivopontocerebellar atrophy)、多系统萎缩、进行性核上性麻痹(progressive

supranuclear palsy)、共核蛋白病(synucleinopathies)、唐氏综合症(Down Syndrome)、皮质小脑变性(corticodentatonigral degeneration)、进行性家族性肌阵挛性癫痫(progressive familial myoclonic epilepsy)、纹状体变性(strionigral degeneration)、扭转性肌张力障碍(torsion dystonia)、家族性震颤(familial tremor)、吉累斯·德拉图雷特综合征(Gilles de la Tourette syndrome)、Shy-Drager综合征和哈-斯二氏病(Hallervorden-Spatz disease),以及周围神经病,例如夏-马-图三氏病,由化疗药物(例如基于铂的化疗剂、紫杉烷、长春新碱、硼替佐米等)诱发的周围神经病等;

[0136] 精神和行为障碍,包括精神障碍和精神分裂症谱系障碍,例如分裂型(人格)障碍、妄想症、短时精神障碍、精神分裂样精神障碍(schizophreniform disorder)、精神分裂症、情感性分裂症(schizoaffective disorder)、物质/药物诱发的精神障碍和由于另一种医学病症导致的精神障碍;双相障碍,例如双相I型障碍、双相II型障碍、循环型情感障碍(cyclothymic disorder)、物质/药物诱发的双相和相关障碍;抑郁症,例如分裂性情绪失调症(disruptive mood dysregulation disorder)、严重抑郁障碍、单次和反复发作、持续性抑郁障碍(心境恶劣(dysthymia))、经前情绪障碍(premenstrual dysphoric disorder)、物质/药物诱发的抑郁症和另一种疾病引起的抑郁症;焦虑症,例如分离焦虑障碍、选择性缄默症(selective mutism)、特定恐惧症(specific phobia)、社交焦虑障碍(社交恐怖症)、惊恐障碍、广场恐惧(agoraphobia)、广泛性焦虑症(generalized anxiety disorder)等;

[0137] 心血管疾病,例如心力衰竭、心肌病、心房颤动、肺动脉高压、失血性休克、中风、缺血性心脏病、心肌炎、心瓣膜病;

[0138] 肌肉萎缩;和

[0139] 恶病质。

[0140] 对于本文所述的用途和治疗方法。可以使用本发明化合物的任一种,包括其实施方案的任一种。

[0141] 因此,本发明还提供了本发明化合物或其药学上可接受的盐,用作药物。

[0142] 本发明还提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗与HDAC6相关的疾病。

[0143] 本发明还提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与HDAC6相关的疾病的药物中的用途。

[0144] 本发明还提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐在治疗与HDAC6相关的疾病中的用途。

[0145] 本发明还提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐,用作HDAC6抑制剂。

[0146] 本发明还提供了治疗与HDAC6相关疾病的方法,包括对有此需要的患者施用治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。

[0147] 本发明还提供了抑制HDAC6活性的方法,包括对有所述治疗需求的患者施用足以抑制HDAC6活性的量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。

[0148] 本发明还提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗选自癌症、自身免疫或炎症疾病、移植排斥、纤毛病、神经系统疾病、精神或行为障碍、传染性疾病、心血管疾病、肌肉萎缩和恶病质的疾病。

[0149] 本发明还提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗选自癌症、自身免疫或炎性疾病、移植排斥、纤毛病、神经系统疾病、精神或行为障碍、传染性疾病、心血管疾病、肌肉萎缩和恶病质的疾病的药物中的用途。

[0150] 本发明还提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐在治疗选自癌症、自身免疫或炎性疾病、移植排斥、纤毛病、神经系统疾病、精神或行为障碍、传染性疾病、心血管疾病、肌肉萎缩和恶病质的疾病中的用途。

[0151] 本发明还提供了用于治疗选自癌症、自身免疫或炎性疾病、移植排斥、纤毛病、神经系统疾病、精神或行为障碍、传染性疾病、心血管疾病、肌肉萎缩和恶病质的疾病的方法，包括对有此需要的患者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

[0152] 本发明还提供了抑制样品(例如生物样品)中HDAC6活性的方法，包括使所述样品(例如所述生物样品)接触本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

[0153] 本发明还提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐在研究中作为HDAC6抑制剂、特别是作为抑制HDAC6的研究工具化合物的用途。因此，本发明涉及本发明化合物或其盐(例如其药学上可接受的盐)作为HDAC6抑制剂的体外用途，特别地涉及本发明化合物或其盐(例如其药学上可接受的盐)作为HDAC6抑制剂起效的研究工具化合物的体外用途。本发明同样涉及抑制HDAC6的方法，特别是体外方法，该方法包括将本发明的化合物或其盐(例如其药学上可接受的盐)施用于样品(例如生物样品)。应理解，术语“体外”在该特定上下文中以“活的人体或动物体外”的含义使用，其具体包括用细胞、细胞或亚细胞提取物和/或人工环境中的生物分子进行的实验，例如可以在烧瓶、试管、培养皿、微量滴定板等中提供的水溶液或培养基。

[0154] 除非另有说明，否则对治疗方法的任何描述包括使用化合物来提供如本文所述的治疗，以及使用化合物制备治疗这种病症的药物。

[0155] 如在说明书和权利要求中使用的特定术语的定义在本文中提供。本文中使用但未在本文中定义的所有其他技术和科学术语应具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解相同含义。在冲突的情况下，以本说明书(包括定义)为准。

[0156] 在本文所公开的化合物的化学结构和名称发生冲突的情况下，以化学结构为准。

[0157] 术语“与HDAC6相关的疾病”等是指其中HDAC6起作用的任何疾病或病症，和/或其中该疾病或病症与HDAC6的表达或活性相关，和/或其病程可以受调节HDAC6影响的疾病或病症。与HDAC6相关的疾病包括但不限于本文所述的疾病和病症。优选地，与HDAC6相关的疾病是选自癌症、自身免疫或炎性疾病、移植排斥、纤毛病、神经系统疾病、精神或行为障碍、传染性疾病、心血管疾病、肌肉萎缩和恶病质的疾病。

[0158] 如本文所用，术语“受试者”或“患者”或“个体”是指任何动物，包括哺乳动物，优选小鼠、大鼠、其他啮齿动物、家兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物，且最优选人。

[0159] 如本文所用，术语“生物样品”包括但不限于细胞、细胞培养物或其提取物；从动物(例如人)或提取物中获得的活检材料；以及血液、唾液、尿液、粪便或任何其他体液或其提取物。

[0160] 如本文所用，术语“治疗有效量”是指在受试者(优选人)中引发正在寻求的生物学或医学反应的活性化合物的量。因此，化合物的治疗有效量可以是当施用于患有所述疾病或障碍的受试者时足以治疗疾病或障碍、延迟疾病或障碍的发作或进展和/或减轻疾病或

障碍的一种或多种症状的量。针对受试者的精确有效量将取决于多种因素,例如受试者的体重、大小和健康状况、待治疗病症的性质和程度,以及选择用于施用的治疗剂或治疗剂组合。对于给定情况的治疗有效量可以通过在临床医师的技能和判断范围内的常规实验来确定。

[0161] 对于任何化合物,治疗有效量最初可以在体外试验、例如细胞培养试验或在动物模型例如小鼠、大鼠或狗中估计。动物模型也可用于确定适合的浓度范围和施用途径。然后可以使用此类信息来确定用于人体施用的有用剂量和途径。治疗功效和毒性可以通过细胞培养或实验动物中的标准方法确定,例如可以确定ED50和LD50值,并且可以计算毒性与治疗效果之比,也称作治疗指数,并确定用于人体中使用的适合剂量。

[0162] 如本文所用,除非另有说明,否则与疾病、障碍或病症有关的术语“治疗”是指为了对抗疾病、障碍或病症的目的而对患者进行处置和护理,例如逆转、减轻、抑制该术语所适用的疾病、障碍或病症的过程,或预防该术语所适用的疾病、障碍或病症,或这类疾病、障碍或病症的一种或多种症状,并且包括施用本发明的化合物(或其药学上可接受的盐)以预防症状或并发症的发作,或减轻症状或并发症,或消除疾病、病症或障碍。优选地,治疗是治愈性或改善性的。

[0163] 尽管可能的情况是本发明的化合物可以照此直接施用以用于疗法,但其典型地以药物组合物的形式施用。这些组合物包含作为活性药物成分的本发明化合物(或其药学上可接受的盐)以及一种或多种药学上可接受的载体。对于本发明的目的,载体适用于本文所述的药物组合物中,条件是它与组合物的其他成分相容并且对组合物的接受者无害。“药学上可接受的载体”包括非-API(API是指活性药物成分)物质,例如崩解剂、粘合剂、填充剂、润滑剂等,其用于配制药产品并且根据既定的政府标准、包括美国食品和药物管理局和欧洲药品管理局颁布的标准被认为对受试者(尤其是人类)施用是安全的。药学上可接受的载体为本领域技术人员众所周知,并根据下列文献中所述的标准药学实践、基于所选的制剂类型和施用途径进行选择:例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第22版,Loyd V Allen Jr编辑,Pharmaceutical Press,Philadelphia,2012。

[0164] 因此,本文提供了药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体。

[0165] 可以以制药领域众所周知的方式制备药物组合物,并且可以通过多种途径施用,例如通过口服、肠胃外、肺部或局部途径。肠胃外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌内。肠胃外施用可以是单次推注剂量的形式,或者可以是例如通过连续灌注泵。肺部施用包括例如通过吸入或吹入粉末或气雾剂,包括通过喷雾器。局部施用包括透皮、表皮、眼部和粘膜,包括鼻内、阴道和直肠递送。

[0166] 通过使用本领域已知的方法,可以配制组合物以在施用于患者之后提供活性成分的快速(即刻)、持续或延迟释放。

[0167] 药学上可接受的赋形剂的实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水和甲基纤维素。药物组合物可以另外包含其他药学上可接受的赋形剂,包括润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和助悬剂;防腐剂,例如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;甜味剂;矫味剂;和着色剂。

[0168] 适合的口服剂型包括例如片剂、丸剂、小药囊或硬或软明胶或任意其他适合材料的胶囊。例如,可以将活性化合物掺入制剂中,该制剂包括药学上可接受的载体,例如粘合剂(例如明胶、纤维素、黄耆胶)、赋形剂(例如淀粉、乳糖)、润滑剂(例如硬脂酸镁、二氧化硅)、崩解剂(例如藻酸盐、Primogel、玉米淀粉)和甜味剂或矫味剂(例如葡萄糖、蔗糖、糖精、水杨酸甲酯和胡椒薄荷)。然后可以使用常规技术将它们压制成片剂或封装在胶囊中。胶囊和片剂也可以用本领域已知的各种包衣层包衣以改变胶囊和片剂的风味、味道、颜色和形状。此外,液体载体如脂肪油也可以包括在胶囊中。口服制剂也可以是混悬液、溶液、糖浆等形式。如果期望,可以添加用于改变风味、味道、颜色等的常规试剂。

[0169] 适用于肠胃外施用的药物组合物包括无菌水溶液或混悬液,或者可以制备成冻干形式,以便在使用前使用无菌水性载体临时制备溶液或混悬液。在这样的制剂中,可以使用稀释剂或药学上可接受的载体,例如无菌水和生理盐水缓冲液。其他常规溶剂、pH缓冲剂、稳定剂、抗菌剂、表面活性剂和抗氧化剂都可以包括在内。例如,有用的成分包括氯化钠、乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐缓冲剂、甘油、葡萄糖、不挥发油、对羟基苯甲酸甲酯、聚乙二醇、丙二醇、硫酸氢钠、苜醇、抗坏血酸等。可以将肠胃外制剂储存在任何常规容器中,例如小瓶和安瓿。

[0170] 通过吸入或吹入施用的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和混悬液,以及粉末。液体或固体组合物可以包括如上所述的适合的药学上可接受的赋形剂。此类组合物可通过口腔或鼻呼吸途径施用以获得局部或全身作用。可以通过使用适合的气体来雾化组合物。雾化溶液可以直接从雾化装置呼吸,或者雾化装置可以连接到面罩或呼吸室。溶液、混悬液和粉末组合物可以从以适当方式递送制剂的装置经口或经鼻施用。

[0171] 用于局部施用的药物组合物可以包括透皮贴剂、软膏、洗剂、霜剂、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉末。局部制剂可以包含一种或多种常规载体。例如,软膏可以含有水和一种或多种选自液体石蜡、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林等的疏水性载体。霜剂的载体组合物可以基于水与甘油和一种或多种其他成分如十六烷基硬脂醇、单硬脂酸甘油酯等的组合。凝胶可使用异丙醇和水、适当地与其他赋形剂例如甘油、纤维素等组合来配制。

[0172] 可以将药物组合物、如口服和胃肠外组合物配制成单位剂型,以便于施用和剂量均匀。如本文所用,“单位剂型”是指物理上离散的单位,适合作为单位剂量施用于受试者,每个单位包含经计算可产生期望治疗效果的预定量的活性成分,一种或多种适合的药物载体。

[0173] 在治疗应用中,药物组合物将以适合待治疗疾病的方式施用,如医学领域技术人员所确定的。适合的剂量和适合的施用持续时间和频率将由如患者的状况、疾病的类型和严重程度、活性成分的具体形式、施用的方法等这样的因素决定。一般而言,适当的剂量和施用方案以足以提供治疗益处例如改善的临床结果、例如更频繁的完全或部分缓解或更长的无病和/或总生存期、或减轻症状严重程度、或临床医师指出的任何其他客观可识别的改善的量提供药物组合物。有效剂量通常可以使用实验模型进行评估或推断,例如来源于体外或动物模型测试系统的剂量反应曲线。

[0174] 本发明的药物组合物可以与施用说明书一起包括在容器、药包或分配器中。

[0175] 本发明的化合物可以作为单一活性剂施用或也可以与一种或多种额外的治疗活

性剂组合使用或施用,例如可用于治疗选自癌症、自身免疫或炎性疾病、移植排斥、纤毛病、神经疾病疾病、精神或行为障碍、传染性疾病、心血管疾病、肌肉萎缩和恶病质的疾病的药物。联合疗法包括施用包含本发明化合物和一种或多种额外治疗活性剂的单一药物剂型,以及施用在其各自的单独药物剂型中用于单独施用的本发明化合物和每种另外的治疗活性剂。如果单独施用,则施用可以同时、依次或分开进行,并且本发明的化合物和另外的一种或多种治疗剂可以通过相同的施用途径或使用不同的施用途径施用,例如一种化合物可以通过口服施用,而另一种通过静脉内施用。此外,如上所述,本发明的化合物也可用于单一疗法,特别是用于选自癌症、自身免疫或炎性疾病、移植排斥、纤毛病、神经疾病疾病、精神或行为障碍、传染性疾病、心血管疾病、肌肉萎缩和恶病质的疾病的单一疗法治疗方法。

实施例

[0176] 实施例中使用下列缩写:

[0177] AcN:乙腈

[0178] Boc:叔丁氧基羰基

[0179] DABAL-Me₃:双(三甲基铝)-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷加合物

[0180] DCM:二氯甲烷

[0181] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺

[0182] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0183] EtOAc:乙酸乙酯

[0184] EtOH:乙醇

[0185] HATU:1-[双(二甲基氨基)亚甲]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐

[0186] HPLC:高效液相色谱法

[0187] LC-MS:液相色谱法-质谱法

[0188] MeI:碘甲烷

[0189] MeOH:甲醇

[0190] PPh₃:三苯膦

[0191] Pd(PPh₃)₄:四(三苯膦)钯(0)

[0192] Pet ether:石油醚

[0193] rt(或RT):室温

[0194] Rt:保留时间

[0195] TBAB:溴化四丁基铵

[0196] TFA:三氟乙酸

[0197] THF:四氢呋喃

[0198] 下列方法之一用于LC-MS测定:

[0199] 方法1:柱:KINETEX-1.7 μ XB-C18 100A(50mm x 2.1mm,1.7 μ m);流动相:A:0.05%甲酸水溶液B:0.05%甲酸的乙腈溶液;梯度:时间/%A:0/97,0.3/97,3.2/2,4.8/2,5/97,5.10/97;柱温:35 $^{\circ}$ C;流速:0.6mL/min

[0200] 方法2:柱:Aquity UPLC BEH C18(50mm x 2.1mm,1.7 μ m);流动相A:0.01M乙酸铵

水溶液;B:AcN;梯度:时间/%A:0/5,0.1/5,2.4/100,3.8/100,4.0/5,4.8/5;柱温:45°C;流速:0.5mL/min

[0201] 方法3:柱:Aquity UPLC BEH C18(50mm x 2.1mm,1.7 μ m);流动相:A:0.1%甲酸水溶液,B:0.1%甲酸的乙腈溶液;梯度:时间/%B:0/5,0.3/5,2.5/95,3.7/95,4/5;柱温:40°C;流速:0.6mL/min

[0202] 方法4:柱-AQUITY UPLC BEH C18(50mm x 2.1mm,1.7 μ m);流动相-A:0.1%甲酸水溶液,B:0.1%甲酸的乙腈溶液T%A:0/95,0.3/95,2.0/5,3.5/5,3.6/95,4.4/95;流速-0.6mL/min,温度:40°C

[0203] 方法5:柱:Aquity UPLC BEH C18(50mm x 2.1mm,1.7 μ m);流动相A:0.01M乙酸铵水溶液;B:AcN;梯度:时间/%A:0/5,0.1/5,2.4/100,3.8/100,4.0/5,4.5/5;柱温:50°C;流速:0.5mL/min

[0204] 方法6:柱:Aquity UPLC BEH C18(50mm x 2.1mm,1.7 μ m);流动相:A:0.1%甲酸水溶液,B:0.1%甲酸的乙腈溶液;梯度:时间/%A:0/95,0.3/95,2.0/5,3.1/5,3.5/95,4.3/95;柱温:40°C;流速:0.6mL/min

[0205] 方法7:柱:Luna Omega 3 μ m PS C18 100A;流动相A:0.01M甲酸铵的水溶液:AcN(95:5);B:0.01M甲酸铵的水溶液:AcN(5:95);梯度:时间/%B:0/2,1/2,4/98,4.5/98,5.5/2,6.5/2;流速:1.0mL/min;

[0206] 方法8:柱-AQUITY UPLC BEH C18(50mm x 2.1mm,1.7 μ m);流动相-A:0.1%甲酸水溶液,B:0.1%甲酸的乙腈溶液T%A:0/98,0.3/98,3.2/2,4.4/2,4.7/98;流速-0.6mL/min,温度:40°C

[0207] 方法9:柱:Aquity UPLC BEH C18(50mm x 2.1mm,1.7 μ m);流动相A:0.01M乙酸铵水溶液;B:AcN;梯度:时间/%A:0/98,0.3/98,3.2/0,4.5/0,4.7/98;柱温:45°C;流速:0.5mL/min

[0208] 方法10:柱:XBridge BEH C18(50mm x 2.1mm,2.5 μ m);流动相A:0.01M乙酸铵水溶液;B:AcN;梯度:时间/%B:0/5,0.2/5,7/100,8/100,8.5/5,11/5;柱温:50°C;流速:0.6mL/min;

[0209] 方法11:柱:Phenomenex C18(50mm x 2.1mm,2.6 μ m);流动相:A:ACN+甲酸0.1%,B%水0.1%甲酸;梯度:时间/%B:0/95,0.3/95,2.0/5,3.1/5,3.5/95,4.3/95;柱温:40°C,流速:0.6mL/min

[0210] 方法12:柱:Aquity UPLC BEH C18(50mm x 2.1mm,1.7 μ m);流动相:A:0.1%甲酸水溶液,B:0.1%甲酸的乙腈溶液;梯度:时间/%B:0/5,0.3/5,2.5/95,3.7/95,4/5,4.6/5;柱温:40°C;流速:0.6mL/min

[0211] 参比例1

[0212] 2-(三甲基甲锡烷基)异烟腈

[0213] 在rt向搅拌的2-溴异烟腈(2g,10.92mmol)在甲苯(20mL)中的溶液中加入六甲基二锡(4.6g,14.20mmol)和Pd(PPh₃)₄(1.2g,1.09mmol)。用氮气将得到的溶液脱气10min,加热至110°C16h。减压蒸发该反应混合物,通过中性氧化铝闪蒸塔色谱法,使用50%EtOAc的石油醚溶液纯化粗化合物,得到标题化合物(1.5g,51.7%)。LC-MS(方法1):R_t=1.93min;m/z=269.08(M+H⁺)。

[0214] 参比例2

[0215] (5-溴-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉代)甲酮

[0216] 步骤a.5-溴-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸甲酯

[0217] 在0℃向搅拌的5-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(2g, 8.3mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入Cs₂CO₃(5.4g, 16.6mmol)和MeI(2.35g, 16.6mmol)。将该反应混合物在RT搅拌16h。用冰冷的水使该反应混合物淬灭,过滤得到的固体,用水和正戊烷洗涤,得到1.8g(80.6%)标题化合物。LC-MS(方法2):R_t=2.67min;m/z=269.09(M+H⁺)。

[0218] 步骤b.(5-溴-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉代)甲酮

[0219] 在0℃向搅拌的步骤a中得到的化合物(0.75g, 2.8mmol)在甲苯中的溶液中加入三乙胺(0.84g, 8.4mmol)、吗啉(0.26g, 3.08mmol)和DABAL-Me₃(1.07g, 4.2mmol)。将该反应混合物在100℃搅拌3h。反应完成后,通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤。蒸发得到的溶液,得到粗化合物,通过硅胶柱色谱法、使用3%MeOH的DCM溶液纯化,得到0.71g(78.5%)标题化合物。LC-MS(方法2):R_t=2.26min;m/z=323.9(M+H⁺)。

[0220] 参比例3

[0221] 5-溴-N-(3-(二甲基氨基)丙基)-N,1-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺
步骤a.5-溴-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸

[0222] 向搅拌的参比例2部分a中得到的化合物(2.8g, 10.4mmol)在EtOH和水(35mL, 1:0.1体积比)中的溶液中加入NaOH(1.45g, 3.5eq)。将该反应混合物在rt搅拌3h。反应完成后,加入乙酸(1.5mL)以中和过量的NaOH。减压蒸发溶剂,加入水。通过添加1M HCl水溶液将pH调节至2-3。过滤沉淀的固体,用H₂O洗涤,真空干燥,得到2.4g(90.4%)标题化合物,为灰色固体。LC-MS(方法3):R_t=1.36min;m/z=255.11(M+H⁺)。

[0223] 步骤b.5-溴-N-(3-(二甲基氨基)丙基)-N,1-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺

[0224] 在0℃向搅拌的步骤a中得到的化合物(0.55g, 2.2mmol)在DMF(6mL)中的溶液中依次加入N¹,N¹,N³-三甲基丙-1,3-二胺(0.51g, 4.4mmol)、DIPEA(0.85g, 6.6mmol)和HATU(1.25g, 3.3mmol),将该反应混合物在RT搅拌3h。反应完成后,用水稀释,用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,减压蒸发,得到0.60g(78.7%)标题化合物,为深棕色液体。LC-MS(方法3):R_t=1.05min;m/z=353.20(M+H⁺)。

[0225] 按照与参比例3中所述类似的方法,但在每种情况下都使用相应的原料,得到下列化合物:

[0226]

参比例	化合物名称	原料	HPLC 方法	R _t (min)	m/z
3a	5-溴-N-(环丙基甲基)-N,1-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺	1-环丙基-N-甲基甲胺	4	1.94	321.92 (M+H ⁺)
3b	5-溴-N-(2-甲氧基乙基)-N,1-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺	2-甲氧基-N-甲基乙-1-胺	4	1.73	325.92 (M+H ⁺)
3c	5-溴-N-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-N,1-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺	2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-甲基乙-1-胺	3	2.36	426.27 (M+H ⁺)
3d	4-(5-溴-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯	哌嗪-1-甲酸叔丁酯	3	1.86	425.33 (M+H ⁺ +2)
3e	5-溴-N-乙基-N,1-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺	N-甲基乙胺	5	2.33	295.9 (M+H ⁺)
3f	5-溴-N,1-二甲基-N-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺	N-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)甲胺	3	1.10	379.23 (M+H ⁺)
3g	5-溴-N,N-双(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1-甲基	双(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)胺	3	2.99	570.47 (M+H ⁺)

[0227]

	-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺	乙基)胺			
3h	5-溴-N,N-双(2-甲氧基乙基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺	双(2-甲氧基乙基)胺	3	1.54	370.24 (M+H ⁺)
3i	(S)-(5-溴-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(3-甲基吗啉代)甲酮	(S)-3-甲基吗啉	3	1.49	338.16 (M+H ⁺)
3j	(5-溴-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮	吡咯烷-3-醇	3	1.22	324.24 (M+H ⁺)
3k	(R)-(5-溴-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮	(R)-吡咯烷-3-醇	3	1.23	324.21 (M+H ⁺)
3l	(S)-(5-溴-1-甲基-1H-吡啶并[2,3-c]吡啶-2-基)(3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮	(S)-吡咯烷-3-醇	3	1.25	324.24 (M+H ⁺)

[0228] 参比例4

[0229] 3-溴-1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶

[0230] 向搅拌的3-溴-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶(500mg, 2.5mmol)在DMF(2mL)中的溶液中

加入NaH(0.12g, 5mmol)。将该反应混合物在0℃搅拌15min。然后在0℃加入1-溴-3-甲氧基丙烷(0.57g, 3.75mmol), 在rt搅拌过夜。反应完成后, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。用无水Na₂SO₄干燥有机层, 过滤, 减压蒸发。通过硅胶柱色谱法、使用35-40% EtOAc的石油醚溶液纯化粗化合物, 得到0.30g (43.9%) 标题化合物。LC-MS (方法4): $R_t = 1.71\text{min}$; $m/z = 270.04$ ($M+H^+$)。

[0231] 按照与参比例4中所述类似的方法, 但在每种情况下都使用相应的原料, 得到下列化合物:

参比例	化合物名称	原料	HPLC 方法	R_t (min)	m/z
[0232] 4a	3-溴-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶	4-(溴甲基)四氢-2H-吡喃	4	1.72	296.14 ($M+H^+$)

[0233] 参比例5

[0234] 3-溴-7-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶

[0235] 在0℃向搅拌的7-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(400mg, 2.6mmol)在MeOH/H₂O(1:1)(5mL)中的溶液中, 加入溴(0.45g, 2.86mmol)在MeOH/H₂O(1:1)(5mL)中的溶液。将得到的溶液在0℃搅拌30min。该反应混合物沉淀出固体, 过滤, 干燥, 得到500mg (82.5%) 标题化合物, 为黄色固体。LC-MS (方法4): $R_t = 1.56\text{min}$; $m/z = 232.01$ ($M+H^+$)。

[0236] 参比例6

[0237] 3-溴-7-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶

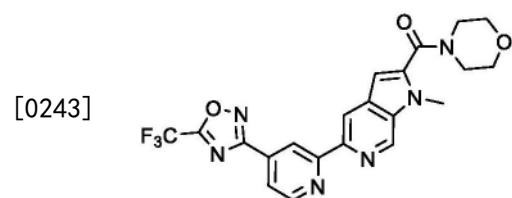
[0238] 按照与参比例4中所述类似的方法, 但使用参比例5而不是3-溴-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶, 得到期望的化合物。LC-MS (方法3): $R_t = 1.59\text{min}$; $m/z = 290.14$ ($M+H^+$)。

[0239] 按照与参比例6中所述类似的方法, 但在每种情况下都使用相应的原料, 得到下列化合物:

参比例	化合物名称	原料	HPLC 方法	R_t (min)	m/z
[0240] 6a	3-溴-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶	3-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶	5	2.19	256.9 ($M+H^+$)

[0241] 实施例1

[0242] (1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉代)甲酮



[0244] 步骤a. 2-(1-甲基-2-(吗啉-4-羰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)异烟腈

[0245] 向搅拌的参比例2(700mg, 2.2mmol)在1,4-二噁烷(70mL)中的溶液中加入参比例1(640mg, 2.42mmol)、CsF(660mg, 4.4mmol)和CuI(83mg, 0.44mmol)。用氮气将得到的溶液脱气5分钟, 然后加入Pd(PPh₃)₄(250mg, 0.22当量)。再将该反应混合物脱气5min, 然后在110℃

加热16h。通过硅藻土垫过滤粗反应体系,用EtOAc (50mL) 洗涤,将过滤的溶液蒸发至干。通过制备型HPLC、使用碳酸氢铵缓冲液纯化粗化合物,得到标题化合物(185mg, 24%), 为黄白色固体。LC-MS (方法2): $R_t=2.35\text{min}$; $m/z=348.1$ ($M+H^+$)。

[0246] 步骤b. (Z)-N'-羟基-2-(1-甲基-2-(吗啉-4-羰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)异烟酰亚胺(isonicotinimidamide)

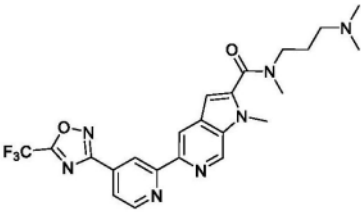
[0247] 向搅拌的步骤a中得到的化合物(165mg, 0.5mmol) 在EtOH (16.5mL) 中的溶液中加入 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (200mg, 3mmol)、 Na_2CO_3 (0.10g, 1.0mmol) 和水(1.65mL)。将得到的溶液在rt搅拌16h。真空蒸发该反应混合物, 倾入冰水(20mL), 用10%甲醇的DCM溶液萃取。用无水 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤, 浓缩过滤的溶液, 得到标题化合物(0.18g, 99%), 为黄白色固体。LC-MS (方法6): $R_t=0.83\text{min}$; $m/z=381.33$ ($M+H^+$)。

[0248] 步骤c. 1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基(吗啉代)甲酮

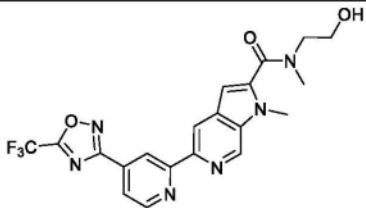
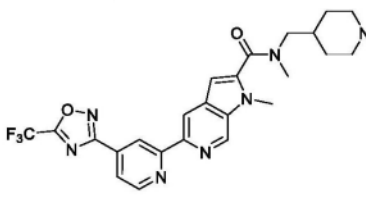
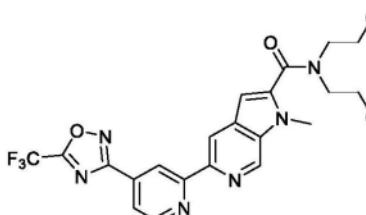
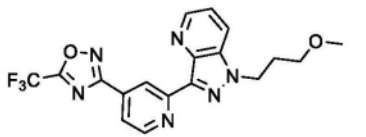
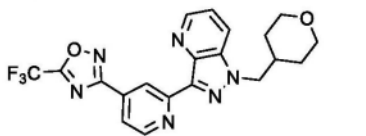
[0249] 向搅拌的步骤b中得到的化合物(180mg, 0.50mmol) 在THF (1.8mL) 中的溶液中加入三氟乙酰(310mg, 1.5mmol)。将得到的溶液在70°C加热3h。真空蒸发该反应混合物, 倾入冰水(20mL), 用EtOAc (2X80mL) 萃取。用无水 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤, 浓缩过滤的溶液, 得到粗残余物, 通过制备型HPLC纯化, 得到标题化合物(93mg, 42.8%), 为黄白色固体。LC-MS (方法6): $R_t=1.38$; $m/z=459.33$ ($M+H^+$)。

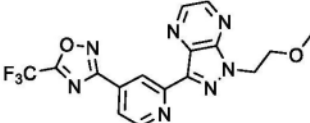
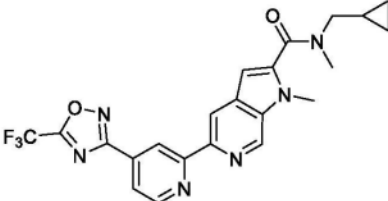
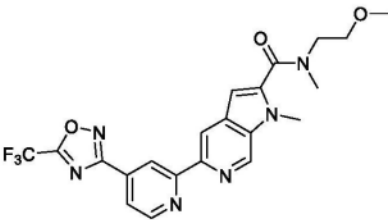
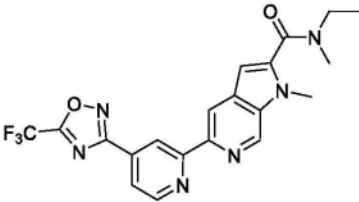
[0250] 按照与实施例1中所述类似的方法, 但在每种情况下都使用相应的原料, 得到下列化合物:

[0251]

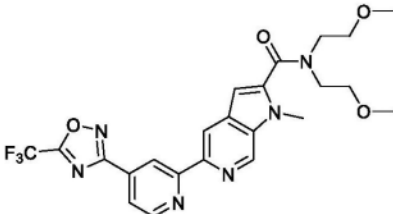
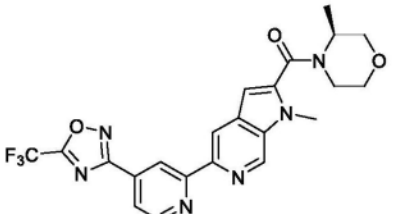
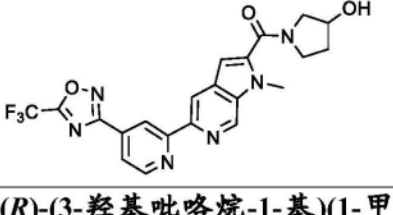
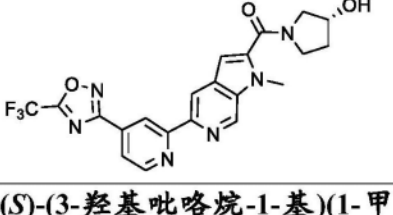
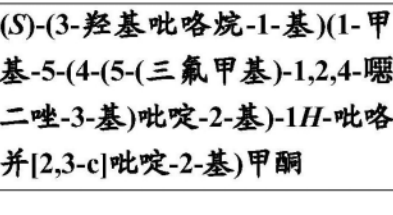
实施例	化合物名称	原料	HPLC 方法	R_t (min)	m/z
1a	N-(3-(二甲基氨基)丙基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺(**) 	参比例 3	8	1.25	488.35 ($M+H^+$)
1b	N-(2-羟乙基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺(**)	参比例 3c	3	1.40	447.27 ($M+H^+$)

[0252]

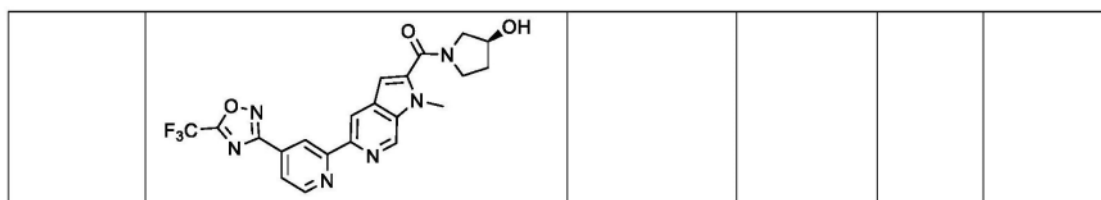
					
1c	<i>N</i>,1-二甲基-<i>N</i>-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺(***) 	参比例 3f	9	2.13	514.40 ($M+H^+$)
1d	<i>N,N</i>-双(2-羟乙基)-1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺(*)(***) 	参比例 3g	3	1.33	477.36 ($M+H^+$)
1e	3-(2-(1-(3-甲氧基丙基)-1<i>H</i>-吡唑并[4,3-<i>b</i>]吡啶-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑 	参比例 4	4	2.09	405.22 ($M+H^+$)
1f	3-(2-(1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-吡唑并[4,3-<i>b</i>]吡啶-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑(**) 	参比例 4a	6	1.66	431.31 ($M+H^+$)

1g	3-(2-(1-(2-甲氧基乙基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡嗪-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑 	参比例 6a	4	2.08	392.23 (M+H ⁺)
1h	<i>N</i> -(环丙基甲基)- <i>N</i> ,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺 	参比例 3a	3	1.70	457.73 (M+H ⁺)
1i	<i>N</i> -(2-甲氧基乙基)- <i>N</i> ,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺(**) 	参比例 3b	3	1.56	461.36 (M+H ⁺)
1j	<i>N</i> -乙基- <i>N</i> ,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>c</i>]吡啶-2-甲酰胺(**) 	参比例 3e	3	1.58	431.81 (M+H ⁺)
1k	<i>N,N</i> -双(2-甲氧基乙基)-1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1 <i>H</i> -吡咯并	参比例 3h	3	3.27	505.28 (M+H ⁺)

[0254]

	[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺 				
1l	(S)-(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(3-甲基吗啉代)甲酮 	参比例 3i	3	1.61	473.73 (M+H ⁺)
1m	(3-羟基吡咯烷-1-基)(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮 (**) 	参比例 3j	3	1.41	459.33 (M+H ⁺)
1n	(R)-(3-羟基吡咯烷-1-基)(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮(*) 	参比例 3k	3	1.46	459.29 (M+H ⁺)
1o	(S)-(3-羟基吡咯烷-1-基)(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮 	参比例 3l	3	1.42	459.43 (M+H ⁺)

[0255]



[0256] (*) 步骤c后,加入0.1% HCOOH的H₂O溶液用于完全三氟甲磺酸酯脱保护。

[0257] (**) 在步骤b中,1:0.2 EtOH:水用作溶剂

[0258] (***) 在步骤b中,1:1:0.5 EtOH:MeOH:水用作溶剂

[0259] 实施例2

[0260] N-(环丙基甲基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺盐酸盐

[0261] 通过在0℃将来自实施例1h的化合物(0.056g, 0.1mmol)溶于1,4-二噁烷(1mL)且然后添加4M HCl的二噁烷溶液(1mL),制备实施例1h化合物的盐酸盐。将得到的混合物在RT搅拌20min。此后,减压蒸发溶剂,随后冻干,得到45mg (75%) 标题化合物。LC-MS (方法3): R_t = 1.72min; m/z = 457.41 (M+H⁺)。

[0262] 按照与实施例2中所述类似的方法,但在每种情况下使用相应的原料,得到下列化合物:

实施例	化合物名称	原料	HPLC 方法	R _t (min)	m/z
2a	N-(2-甲氧基乙基)-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺盐酸盐	实施例 1i	3	1.56	461.36 (M+H ⁺)
2b	N-乙基-N,1-二甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺盐酸盐	实施例 1j	3	1.58	431.81 (M+H ⁺)
2c	N,N-双(2-甲氧基乙基)-1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺盐酸盐	实施例 1k	3	3.27	505.28 (M+H ⁺)
2d	(S)-(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(3-甲基吗啉代)甲酮盐酸盐	实施例 1l	3	1.61	473.73 (M+H ⁺)

[0263]

[0264]	2e	(3-羟基吡咯烷-1-基)(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮盐酸盐	实施例 1m	3	1.44	459.39 (M+H ⁺)
	2f	(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉代)甲酮盐酸盐	实施例 1	11	1.25	459.3 (M+H ⁺)
	2g	(R)-(3-羟基吡咯烷-1-基)(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮盐酸盐	实施例 1n	3	1.44	459.30 (M+H ⁺)
	2h	(S)-(3-羟基吡咯烷-1-基)(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮盐酸盐	实施例 1o	3	1.43	459.34 (M+H ⁺)

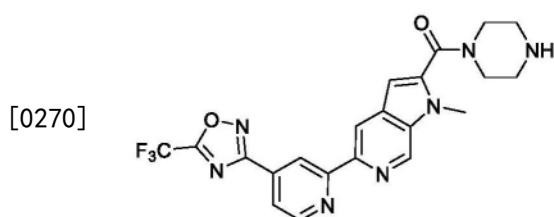
[0265] 实施例3

[0266] (1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(吗啉代)甲酮甲磺酸盐

[0267] 通过在0℃将来自实施例1的化合物(0.011g, 0.02mmol)溶于乙腈(2mL)且然后添加甲磺酸(2.3mg, 0.02mmol), 制备实施例1化合物的甲磺酸盐。将得到的混合物在RT搅拌30min。此后, 减压蒸发溶剂, 随后冻干, 得到0.013g (定量收率) 标题化合物。LC-MS (方法10): $R_t = 2.82\text{min}$; $m/z = 459.0$ (M+H⁺)。

[0268] 实施例4

[0269] (1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(哌嗪-1-基)甲酮



[0271] 步骤a. 4-(5-(4-氰基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0272] 按照与实施例1部分a中所述类似的方法, 但使用参比例3d而不是参比例2, 得到期望的化合物。LC-MS (方法4): $R_t = 1.81\text{min}$; $m/z = 447.99$ (M+H⁺)。步骤b. 4-(5-(4-(N-羟基氨基甲酰亚胺基(carbamimidoyl))吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0273] 按照与实施例1部分b中所述类似的方法, 但使用步骤a中得到的化合物, 而不是2-(1-甲基-2-(吗啉-4-羰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)异烟腈, 得到期望的化合物。LC-MS (方法3): $R_t = 1.29\text{min}$; $m/z = 480.37$ (M+H⁺)。

[0274] 步骤c. 4-(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

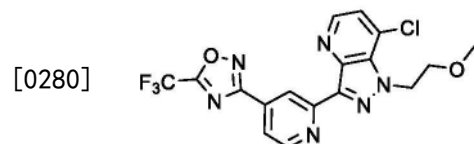
[0275] 按照与实施例1部分c中所述类似的方法,但使用步骤b中得到的化合物,而不是(Z)-N'-羟基-2-(1-甲基-2-(吗啉-4-羰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)异烟酰亚胺,得到期望的化合物。LC-MS(方法3): $R_t=1.88\text{min}$; $m/z=558.36\text{ (M+H}^+)$ 。

[0276] 步骤d. (1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)(哌嗪-1-基)甲酮

[0277] 在0°C向搅拌的步骤c中得到的化合物(0.1g, 0.2mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中的溶液中加入4M HCl的二噁烷溶液(1mL)。将该反应混合物在RT搅拌1h。此后,减压蒸发溶剂,与乙醚一起研磨,冻干,得到28mg (29.5%) 标题化合物,作为二盐酸盐得到。LC-MS(方法10): $R_t=2.61\text{min}$; $m/z=458.0\text{ (M+H}^+)$ 。

[0278] 实施例5

[0279] 3-(2-(7-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑



[0281] 步骤a. 2-(7-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)异烟腈

[0282] 按照与实施例1部分a中所述类似的方法,但使用参比例6而不是参比例2,甲苯而不是二噁烷作为溶剂,并且不添加CsF和CuI,得到标题化合物。LC-MS(方法3): $R_t=1.65\text{min}$; $m/z=314.25\text{ (M+H}^+)$ 。

[0283] 步骤b. 2-(7-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)-N-羟基异烟酰亚胺

[0284] 按照与实施例1部分b中所述类似的方法,但使用步骤a中得到的化合物而不是2-(1-甲基-2-(吗啉-4-羰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)异烟腈,并且使用EtOH:MeOH:H₂O(1:1:0.5)而不是EtOH作为溶剂,得到期望的化合物。LC-MS(方法3): $R_t=1.17\text{min}$; $m/z=347.30\text{ (M+H}^+)$ 。

[0285] 步骤c. 3-(2-(7-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑

[0286] 按照与实施例1部分c中所述类似的方法,但使用步骤b中得到的化合物而不是(Z)-N'-羟基-2-(1-甲基-2-(吗啉-4-羰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)异烟酰亚胺,添加POCl₃(2当量)用于环化完成,得到期望的化合物。LC-MS(方法4): $R_t=2.35\text{min}$; $m/z=425.12\text{ (M+H}^+)$ 。

[0287] 实施例6

[0288] (S)-(3-羟基吡咯烷-1-基)(1-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲酮(+)樟脑磺酸盐

[0289] 通过在0°C将来自实施例1o的化合物(0.1g, 0.21mmol)溶于MeOH(2mL)且然后添加(1S)-(+)-10-樟脑磺酸(0.05g, 0.21mmol),制备实施例1o化合物的(+)樟脑磺酸盐。将该反应混合物在RT搅拌30min。此后,加入乙醚,过滤出即刻沉淀的固体,真空干燥,HPLC,得到

0.1g (69%) 标题化合物, 为浅棕色固体。LC-MS (方法12) : $R_t = 1.72\text{min}$; $m/z = 459.10$ ($M+H^+$)。

[0290] 实施例7

[0291] HDAC6酶抑制测定

[0292] 方法:

[0293] 使用荧光测定法, 在96-孔半面积黑色微孔板 (Corning#3686) + TopSeal-A Black Sealing Film (Perkin Elmer#6050173) 中测定抑制剂对HDAC6的生化活性。将测试化合物溶于DMSO。用DMSO制备测试化合物的半对数系列稀释液, 然后在测定缓冲液 (BPS Bioscience#50031) 中按1:10稀释。

[0294] 将2.5 μL 酶 (BPS Bioscience#50006) 与2.5 μL 测试化合物一起在含有0.1mg/mL牛血清白蛋白 (Sigma-Aldrich#A7030) 的测定缓冲液中于21 $^{\circ}\text{C}$ 以22.5 μL 总体积温育3小时。通过添加2.5 μL 荧光乙酰化肽底物 (BPS Bioscience#50037) 启动酶促反应。该反应体系中酶和底物的最终浓度分别为8.8nM和9 μM 。在37 $^{\circ}\text{C}$ 温育45分钟后, 添加25 μL 显影液 (BPS Bioscience#50030) 会释放出荧光团, 其量与脱乙酰化产物的量成正比。在21 $^{\circ}\text{C}$ 温育15分钟后, 用Tecan Infinite F200微量板读出器 (激发360nm-发射460nm) 测量荧光强度

[0295] 阴性对照 (背景) 由不存在酶 (含0.1%DMSO) 的反应混合物表示, 而在扣除背景后, 在无测试化合物 (含0.1%DMSO) 存在下得到脱乙酰酶活性的阳性对照。将抑制百分比计算为占阳性对照的分数。

[0296] 结果:

[0297] 上述试验中使用本发明化合物得到的结果如下表中所示:

实施例	HDAC6	HDAC6	HDAC6
	% inh @ 1 μ M	% inh @ 0.3 μ M	% inh @ 0.1 μ M
1		87	59
1a		91	74
1b	95	88	72
1c	98	94	85
1d	96	91	79
1e	95	88	68
1f	94	81	54
1g	80	56	28
2	96	92	75
2a	97	89	66
2b	96	95	89
2c	97	91	71
2d	96	86	64
2e	97	92	78
2g	97	86	78
2h	94	80	65
3	93	84	59
4	95	86	69
5	94	82	61
6	91	81	61

[0299] 正如从上表显见的,本发明的化合物表现出有效的HDAC6抑制活性。

[0300] 实施例8

[0301] 体外HDAC6基于细胞的测定

[0302] 为了测定用HDAC6抑制剂处理后HDAC6的细胞活性,通过蛋白质印迹法测量了 α -微管蛋白(HDAC6-特异性底物)的乙酰化水平。为此,将MOLP8细胞以500,000个细胞/孔的细胞密度接种在6-孔板中,并在加湿的组织温育箱中、在37°C和5%CO₂下用5和1 μ M的测试化合物处理18h。连续收集细胞沉淀并使用补充有1X蛋白酶抑制剂(cOmplete mini,Roche)的RIPA缓冲液(SIGMA)制备完整蛋白提取物。根据制造商的说明,用Bradford试剂(Bio-Rad)测定蛋白质浓度,并将7 μ g总蛋白质装入预制的10%NuPAGE Novex凝胶(Life Technologies)。凝胶在MOPS-SDS缓冲液(Life Technologies)中运行,并使用iBlot2干式印迹系统(Life Technologies)转移蛋白质。随后在蒸馏水中冲洗印迹并用Ponceau S溶液(SIGMA)染色。然后在蒸馏水中洗涤印迹以去除过量的Ponceau,并使用Epson Perfection V600 Photo Professional Scanner进行扫描。此后,将印迹脱色并在5%牛奶/PBS-Tween 0.1%中室温封闭1h,然后与抗-乙酰基- α 微管蛋白(SIGMA目录号7451,1:10.000稀释液)和抗- β -肌动蛋白(SIGMA,目录号A5316,1:2.000稀释液)一抗在5%牛奶/PBS-T 0.1%中、在4°C于摇动平台上温育过夜。温育后,将印迹在0.5%PBS-Tween中洗涤3次,每次5分钟,并在

5%牛奶/PBS-Tween 0.1%中以1:8.000与抗-小鼠HRP缀合的二抗(Jackson Immuno Research, 目录号115-035-068)一起、室温下在摇动平台上温育1h。在用PBS-Tween 0.5%洗涤3次(每次5分钟)并在PBS 1X中洗涤1次后,用ECL Plus (GE Healthcare)显色印迹,并用G:Box Chemi XRQ (Syngene)成像系统对化学发光反应进行成像。用ImageJ软件分析WB和Ponceau图像, WB条带强度通过总蛋白或 β -肌动蛋白含量校准,并相对于ACY-1215 1 μ M(相当于100%)进行。ACY-115为HDAC6抑制剂,且也称作利康司他(ricolinostat),其具有的化学名称为2-(二苯基氨基)-N-[7-(羟基氨基)-7-氧代庚基]-5-嘧啶甲酰胺。

[0303] 在本试验中以1和5 μ M测试了本发明的化合物,并且发现其抑制HDAC6的细胞活性。